Trauma Berufskrankh 2018 · 20:25–32
<https://doi.org/10.1007/s10039-017-0339-6>
 Online publiziert: 12. Dezember 2017
 © Der/die Autor(en) 2017. Dieser Artikel ist eine Open-Access-Publikation.

I. Petersen

Institut für Pathologie, SRH Poliklinik Gera GmbH, Wald-Klinikum Gera, Gera, Deutschland

Entitäten der Weichteilsarkome

Den Gegner kennen

Epidemiologie von Weichteilsarkomen

Weichteilsarkome werden zu den seltenen malignen Tumoren gerechnet. Die Datenlage zu der Häufigkeit dieser Tumoren ist dürftig. In der 9. Auflage der Arbeit des Zentrums für Krebsregisterdaten der epidemiologischen Krebsregister Deutschlands aus dem Jahr 2013 (Datengrundlage 2009/2010) wurden die Sarkome noch nicht behandelt. Das hat sich mit der 10. Auflage geändert, in der die Daten der Jahre 2011/2012 ausgewertet wurden [23]. Demnach gab es 3760 Erkrankungsfälle im Jahr 2011 und 3510 Erkrankungsfälle 2012. Für das Jahr 2016 werden 4000 Neuerkrankungen prognostiziert. Die Geschlechtsverteilung ist in etwa gleich mit allenfalls geringfügig höheren Inzidenzzahlen bei Männern im Vergleich zu Frauen (2011: ♀ 1900, ♂ 1860; 2012: ♀ 1800, ♂ 1710). Interessanterweise weisen Männer ein besseres Überleben auf als Frauen [23]. Damit stellen die Sarkome eine Ausnahme dar gegenüber den meisten anderen Tumorentitäten, die entweder von einem Überlebensvorteil von Frauen berichten oder aber einer etwa gleichen Überlebenswahrscheinlichkeit beider Geschlechter [27].

Bei einzelnen Weichteiltumoren besteht eine gewisse Präferenz für das männliche oder weibliche Geschlecht. So kommen Angiosarkome aufgrund der Assoziation mit einer Bestrahlung nach Mammakarzinom v. a. bei Frauen vor. Interessanterweise gilt das aber auch für das epitheloide Hämangioendotheliom der Lunge oder der Pleura, einem niedrigmalignen vaskulären Tumor. Dagegen sind lipomatöse Tumoren, insbesondere das Spindelzell- und pleomorphe Lipom,

das v. a. am Rücken vorkommt, deutlich häufiger bei Männern [5, 18, 21].

Bei insgesamt knapp 480.000 Krebsneuerkrankungen pro Jahr in Deutschland liegt der prozentuale Anteil von Sarkomen bei unter 1%. Dabei ist jedoch darauf hinzuweisen, dass in der Statistik lediglich die Erkrankungsziffern C46 bis C49 der ICD-10 abgebildet sind, die die Kaposi-Sarkome, die bösartigen Tumoren der peripheren Nerven, des Bindegewebes und anderer Weichgewebe wie auch des Bauchfells (Peritoneum) und des Retroperitoneums umfassen. Etwa 45 % aller Sarkome werden dabei den anderen Organen zugerechnet. Etwa 800 der insgesamt 3500 Neuerkrankungen entfallen auf Sarkome der unteren Extremität [23].

Für die kindlichen Sarkome liegen recht gute epidemiologische Daten vor, da die kindlichen Krebserkrankungen zu über 95 % von dem Deutschen Kinderkrebsregister seit Beginn seiner Arbeit im Jahr 1980 erfasst werden. Etwa 5,9 % aller ca. 1800 Krebsneuerkrankungen bei Kindern (<15 Jahre) pro Jahr betreffen demnach Weichgewebssarkome, die häufigste Entität ist das Rhabdomyosarkom [23].

Risikofaktoren für das Entstehen von Weichgewebstumoren und Beispiele, die mit diesen Risikofaktoren assoziiert sein können, sind

- genetische Prädisposition (Neurofibromatose – maligner peripherer Nervenscheidentumor [MPNST]),
- radioaktive Strahlung und Zustand nach Bestrahlung (Angiosarkom der Brust nach Mammakarzinom),
- infektiöse Agenzien (humanes Herpes-Virus [HHV] 8 – Kaposi-Sarkom, Epstein-Barr-Virus [EBV] – Leiomyosarkom),

- Umweltgifte und Chemikalien (Vinylchlorid – Angiosarkom, v. a. der Leber),
- chronische Entzündung (chronisches Lymphödem/Stewart-Treves-Syndrom – Angiosarkom)
- Trauma (Myositis ossificans, Dermatofibrom, Dermatofibrosarcoma protuberans [DFSP], noduläre Faszitis, hämosiderotischer fibrolipomatöser Tumor).

Die mögliche Assoziation von Weichteiltumoren mit Traumata ist wenig bekannt, sie kommt jedoch bereits in der Bezeichnung „traumatisches Neurom“ zum Ausdruck. Sie gilt insbesondere für gutartige Tumoren und solche mit intermediärer Dignität wie das DFSP und den seltenen fibrolipomatösen hämosiderotischen Tumor, der vorrangig am Knöchel und dem Fuß auftritt. Maligne Weichteiltumoren können jedoch ebenso vorkommen. So gibt es zumindest eine Fallbeschreibung eines malignen peripheren Nervenscheidentumors, der sich auf Basis eines traumatischen Neuroms entwickelt hat [9]. Vorrangig sind fibröse Tumoren von dieser Assoziation betroffen.

In dem Kontext mag auch die Frage nach einer Berufserkrankung Relevanz erlangen. Dabei ist anzumerken, dass das Trauma zwar ätiologisch mit dem Tumor im Zusammenhang steht, die Entstehung jedoch kausal durch spezifische genetische Alterationen bedingt ist, deren Zustandekommen eher als ein Zufallsereignis zu werten ist. So kann das Entstehen der Mutationen begünstigt sein durch den Anreiz zur Proliferation, der durch das Trauma in den Fibroblasten gesetzt wird. Insofern wäre für die Anerkennung eines Weichteiltumors als Berufserkrankung vermutlich die Frage relevant, ob

Abb. 1 ◀ **a** Unterschenkelamputat eines 82-jährigen Patienten mit Zustand nach mehrfachem Lokalrezidiv eines Myxofibrosarkoms. **b** Der Tumor ist im subkutanen Fettgewebe lokalisiert und wurde initial als dedifferenziertes Liposarkom klassifiziert. **c** Interstitiell zeigt sich zwar noch residuelles Fettgewebe, **d** die Histomorphologie zeigt jedoch auch typische Charakteristika eines Myxofibrosarkoms wie längliche kapilläre („kurvilineare“) Gefäße. **e** Daneben besteht ein hämangioperizytisches Wuchsbild. **f** Die Tumorzellen imponieren spindelzellig-fibroblastisch, es besteht ein recht ausgeprägtes entzündliches Begleitinfiltrat. Das Bild entspricht einem G2-Sarkom. Der molekulare Phänotyp ist uncharakteristisch, eine Liniendifferenzierung lässt sich immunhistochemisch nicht nachweisen. Biomarker eines dedifferenzierten Liposarkoms wie eine p16-Expression oder eine MDM2-Amplifikation waren nicht nachweisbar

es sich bei dem Trauma um ein Einzelereignis oder ein wiederkehrendes Schädigungsmuster gehandelt hat. Meistens liegt ein Einzelereignis vor.

Pathologische Klassifikation

Die Klassifikation der Sarkome richtet sich nach deren Herkunft und speziell der Liniendifferenzierung des Gewebes, der sie entstammen. Dies drückt sich auch in der Terminologie aus, die sich zusammensetzt aus dem Namen bzw. dem Wortstamm des Gewebes bzw. der sie bildenden Zellen und dem Begriff „Sarkom“, z. B. Fibro-, Lipo-, Leiomyo-, Rhabdomyo-, Angio-, Chondro- und Osteosarkom. Für diese Entitäten gibt es allesamt benigne Varianten, die im Gegensatz zu den Sarkomen sehr viel häufiger sind. Die Frequenz benigner

Weichteiltumoren kann es durchaus mit der Inzidenz der häufigsten benignen epithelialen Tumoren aufnehmen, wenn man einmal das Leiomyom des Uterus der Frau, das Dermatofibrom der Haut oder die Lipome des Unterhautfettgewebes betrachtet. Insofern mag es ungewöhnlich erscheinen, dass Sarkome gleichwohl selten sind. Das ist vermutlich zum einen dem geringen proliferativen Potenzial der einzelnen mesenchymalen Gewebe- und Zelltypen geschuldet. Zum anderen sind diese Zellen, die sich in den Weichteilen, d. h. innerhalb unseres Körpers befinden, in einem geringeren Maße exogenen Kanzerogenen ausgesetzt, als dies für Haut und Schleimhäute, von denen die Karzinome ausgehen, der Fall ist.

Es sei darauf hingewiesen, dass die Bezeichnung der Sarkome nicht durch-

gehend der obigen Systematik folgt. So werden die Sarkome, die sich von den (peripheren) Nerven entwickeln, als maligne periphere Nervenscheidentumoren (MPNST) bezeichnet, die frühere Bezeichnung des Neurosarkoms wurde aufgegeben. Die Bezeichnung gastrointestinaler Stromatumor (GIST) wurde eingeführt, bevor man wusste, von welchem Zelltyp der Magen- und Darmwand sie abstammen. Es handelt sich dabei um die sog. Cajal-Zellen. Das sind spezialisierte Nervenzellen, die die Motilität der glatten Muskulären Magen- und Darmwand steuern. Insofern ist es nicht verwunderlich, dass beim GIST auch genetische Defekte vorkommen können, die man beim MPNST und seinen benignen Vorläuferläsionen, insbesondere dem Neurofibrom, seltener dem Neurom oder Neurinom/Schwannom, beobachtet. Auch ge-

hört der GIST zum erweiterten Tumorspektrum der Neurofibromatose Typ 1.

» Im Gegensatz zu den benignen Varianten sind Weichteilsarkome selten

Bei einzelnen Sarkomen wird das histogenetische Differenzierungspotenzial der mutmaßlichen Ausgangszelle in den Vordergrund gerückt, das ist beispielsweise bei dem Myxofibrosarkom der Fall (**Abb. 1**). Gleichzeitig bieten die häufige Lokalisation dieser Entität im subkutanen Fettgewebe sowie die Histomorphologie gewisse Ähnlichkeiten mit Liposarkomen, speziell dem myxoiden Liposarkom und dem dedifferenzierten Liposarkom [13, 17]. Bei weiteren Entitäten wie etwa dem Synovialsarkom und dem extraskelettalen myxoiden Chondrosarkom weiß man mittlerweile, dass die Bezeichnung nach der mutmaßlichen Abstammung, der Synovialis bzw. dem Knorpelgewebe, falsch ist. Diese Tumoren entstehen vorrangig im Bindegewebe und stammen vermutlich von Fibroblasten der Sehnen, Bändern oder der Gelenkkapsel ab. Gleichwohl hat man diese Bezeichnungen belassen, da sie sich im Schrifttum eingebürgert haben und es sich um mittlerweile recht gut charakterisierte Tumorentitäten handelt.

Das Synovialsarkom und das extraskelettale Chondrosarkom gehören beide nach der WHO-Klassifikation zu der Gruppe der sog. Sarkome mit ungewisser Liniendifferenzierung („uncertain differentiation“).

Von diesen Tumoren streng abzugrenzen ist die Gruppe der undifferenzierten Sarkome. Letztere wurde bei der Revision der WHO-Klassifikation im Jahr 2013 neu eingeführt. Der Begriff des „undifferenzierten Sarkoms“ mit seinen Varianten spindelzellig, pleomorph, rundzellig, epithelioid und NOS („not otherwise specified“) löst damit denjenigen des malignen fibrösen Histiozytoms (MFH) ab. Letzterer suggerierte, dass diesen Tumoren eine fibröse oder histiozytäre Differenzierung zugrunde liegt, was aber nicht zu belegen ist. Sie kommen insbesondere in den tiefen Weichteilen der Extremitäten vor und können pathologisch-

Trauma Berufskrankh 2018 · 20:25–32 <https://doi.org/10.1007/s10039-017-0339-6>
© Der/die Autor(en) 2017. Dieser Artikel ist eine Open-Access-Publikation.

I. Petersen

Entitäten der Weichteilsarkome. Den Gegner kennen

Zusammenfassung

Weichteilsarkome sind mit weniger als 1 % aller Krebserkrankungen selten. In Deutschland wurden in den letzten Jahren zwischen 3500 und 3750 Neuerkrankungen pro Jahr registriert. Es lassen sich grob 2 Gruppen unterteilen: Entitäten mit einzelnen, gut definierten Treibermutationen und Sarkome mit einem komplexen Genotyp. Als Risikofaktoren gelten eine genetische Prädisposition wie die Neurofibromatose, radioaktive Strahlung, infektiöse Agenzien, Umweltgifte und chronische Entzündungen. Daneben können insbesondere fibroblastische Tumoren mit einem Trauma assoziiert sein. Die vorliegende Übersichtsarbeit basiert auf der mehrjährigen Erfahrung des Erstautors als Leiter des Referenzzentrums für Weichteiltumoren am Institut für Pathologie des Universitätsklinikums Jena und präsentiert aktuelle Daten zur Epidemiologie sowie zur pathologischen, genetischen und epigenetischen Klassifikation von Sarkomen. Darüber hinaus werden die technischen Entwicklungen der Sarkomdiagnostik mittels Methylom- und Genkopiezahlanalytik beleuchtet

sowie die Möglichkeit illustriert, wie sich Sarkome anhand ihres Methylierungsmusters klassifizieren lassen. Diese Methodik wird voraussichtlich zusammen mit der massiven parallelen DNA-Sequenzierung Einzug in die Sarkomdiagnostik halten. Dem Pathologen wird zukünftig eine wichtige Rolle in der Interpretation dieser Daten im Kontext seiner konventionellen, auf histomorphologischen und immunhistologischen Befunden basierenden Klassifikation zukommen. Neben der Kenntnis der vielen Tumorentitäten bedarf es dabei eines Verständnisses der molekularen und zellulären Mechanismen im Sinne einer Pathway-Pathologie. Es ist zu hoffen, dass sich daraus neue translationale Ansätze bei der Behandlung dieser aktuell nur schwer medikamentös therapierbaren Tumoren ergeben werden.

Schlüsselwörter

Weichteiltumoren · Molekulare Pathologie · DNA-Methylierung · Klassifizierung · Molekulare zielgerichtete Therapie

Soft tissue sarcoma entities. Knowing the adversary

Abstract

Soft tissue sarcomas are rare and represent less than 1% of all cancer types. In recent years between 3500 and 3750 new cases were registered in Germany each year. They can roughly be subdivided into two groups: entities with single, well-characterized driver mutations and sarcomas with a complex genotype. Risk factors are a genetic predisposition, such as neurofibromatosis, ionizing radiation, infectious agents, environmental pollutants and chronic inflammation. In addition, soft tissue tumors, in particular those of fibrous origin can be associated with trauma. This review article is based on many years of experience of the first author as director of the reference center for soft tissue tumors at the Institute of Pathology of the Jena University Hospital. It presents an up to date review on the epidemiology, pathology, genetic and epigenetic classification of sarcomas, highlighting the technical developments in sarcoma diagnostics by methylome and

gene copy number analysis. It illustrates how sarcomas can be classified by their DNA methylation pattern. This methodology together with massive parallel next generation sequencing will probably play a role in future sarcoma diagnostics. The pathologist will play an important role in the interpretation of the data in the context of the conventional classification based on histomorphology and immunohistochemistry. Apart from the knowledge of the many tumor entities it will be necessary to be familiar with the molecular and cellular mechanisms of the tumors, i. e., the pathology pathway. Hopefully this will lead to new translational approaches in the treatment of these tumors, which are currently difficult to treat with medications.

Keywords

Soft tissue tumors · Molecular pathology · DNA methylation · Classification · Molecular targeted therapy

anatomisch innerhalb von Fett, Bindegewebe oder Muskulatur lokalisiert sein. Vermutlich entstammen sie einer dieser Gewebstypen, was sich jedoch aufgrund des Verlustes von Differenzierungsmerkmalen nicht mehr belegen lässt. Bei undifferenzierten Sarkomen innerhalb parenchymatöser Organe muss stets an die Differenzialdiagnose eines sarkomatoiden Karzinoms mit Verlust der epithelialen Marker gedacht werden [16, 18, 20].

Eine umfassende Darstellung der etwa 70 malignen und intermediären Weichteiltumorentitäten, die in der WHO-Klassifikation aufgeführt sind, ist hier nicht möglich. Es sei auf frühere Arbeiten und insbesondere die WHO-Klassifikation selbst verwiesen [5, 18].

Grading von Weichteiltumoren

In der WHO-Klassifikation findet sich bereits eine Einteilung der Malignität. Die Tumorentitäten werden nicht nur schwarz-weiß in benigne und maligne unterteilt, sondern es gibt eine Gruppe von Tumoren mit intermediärer Dignität. Sie kommt bei folgenden Tumorklassen vor (Beispiele in Klammern):

- lipomatöse Tumoren (atypischer lipomatöser Tumor/hochdifferenziertes Liposarkom),
- fibroblastische/myofibroblastische Tumoren (z. B. Desmoidfibromatose, solitärer fibröser Tumor [SFT], inflammatorischer myofibroblastischer Tumor [IMT]),
- (sog.) fibrohistiozytische Tumoren (z. B. Riesenzelltumor der Weichteile),
- vaskuläre Tumoren (z. B. Kaposi-Sarkom),
- Tumoren unklarer Differenzierung (atypisches Fibroxanthom).

Dabei ist wiederum zu unterscheiden, ob das intermediäre Verhalten durch ein invasives Wachstum bedingt ist (intermediär – lokal aggressiv), das zu Lokalrezidiven führen kann wie etwa bei der Desmoidfibromatose oder dem atypischen lipomatösen Tumor oder aber in selten Fällen der Tumor ein Metastasierungspotenzial aufweist (intermediär – selten metastasierend), was beim SFT, dem IMT,

dem Riesenzelltumor, dem Kaposi-Sarkom und dem atypischen Fibroxanthom der Fall ist [5, 18].

Daneben hat sich ein Malignitätsgrading der Sarkome, das sog. FN-CLCC („Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer“)-Grading, etabliert, das auf morphologischen Kriterien basiert [4, 15]. In ihm werden 3 Tumorcharakteristika berücksichtigt und semiquantitativ in 3 Werte eingeteilt, die addiert eine Gesamtpunktzahl von 3 bis 8 ergeben:

- Differenzierungsgrad (Score 1: hohe, 2: mäßige, 3: keine Ähnlichkeit mit Ausgangsgewebe),
- Anzahl von Mitosen (Score 1: 0 bis 10 Mitosen auf 10 HPF [„high power field“], 2: 10 bis 20 Mitosen auf 10 HPF, 3: >20 Mitosen auf 10 HPF) sowie
- Vorhandensein und Ausmaß von Tumornekrosen (Score 0: keine, 1: <50 %, 2: >50 %).

Der Malignitätsgrad setzt sich dann folgendermaßen zusammen:

- G1: Punktzahl 2 und 3,
- G2: Punktzahl 4 und 5,
- G3: Punktzahl 6 bis 8.

Es sei darauf hingewiesen, dass die korrekte Entitätseinteilung nach der WHO-Klassifikation die Voraussetzung für das Grading ist, da einzelnen Entitäten eine bzw. je nach Differenzierung auch mehrere Punktzahlen zugeordnet werden und diese dann in das Malignitätsgrading einfließen [19]. Bei den Sarkomen muss insofern die Begrifflichkeit Differenzierung und Malignitätsgrading streng getrennt werden, was bei Karzinomen nicht der Fall ist. Hier gilt: hochdifferenziertes Karzinom = wenig maligne/„low grade“ (G1), niedrig differenziertes Karzinom = hochmaligne/„high grade“ (G3). Bei den Sarkomen wird lediglich unterschieden in Sarkome mit Differenzierung (und sei sie auch ungewiss – s. entsprechende Tumorgruppe) und undifferenzierte Sarkome (s. entsprechende WHO-Gruppe, z. B. undifferenziertes pleomorphes Sarkom).

Klinische Schwierigkeiten bereitet insofern der Malignitätsgrad 2. Hier gilt bei Sarkomen, dass G2-Tumoren gene-

rell eher der Gruppe der High-grade-Sarkome zugerechnet werden müssen. Bei oberflächlicher Lokalisation kann jedoch eine Low-grade-Neoplasie vorliegen.

» Die korrekte Entitätseinteilung nach der WHO-Klassifikation ist Voraussetzung für das Grading

Zu einer Fehlinterpretation kann es beispielsweise bei dem atypischen Fibroxanthom kommen. Klinisch handelt es sich um einen schnell wachsenden, in der Regel exophytischen Hauttumor. Er weist histomorphologisch die Charakteristika eines undifferenzierten High-grade-Sarkoms auf: hohe Kernpleomorphie, zahlreiche atypische Mitosen, keinerlei Differenzierung. Biologisch liegt jedoch in den allermeisten Fällen ein Pseudosarkom vor, d. h. bei vollständiger Entfernung besteht kein Rezidivrisiko, und nur in wenigen Einzelfällen kann es zu einer Metastasierung kommen. Daraus ergibt sich die Eingruppierung dieser Entität als intermediärer Tumortyp. Für eine nähere Betrachtung des Gratings von Sarkomen sei auf frühere Arbeiten verwiesen [19].

Genetische und epigenetische Klassifikation von Sarkomen

Bezogen auf genetische Veränderungen, wurden die Sarkome früher lediglich einerseits unterschieden in Sarkome mit einzelnen (Treiber-)Mutationen, die quasi den Tumortyp definieren, wie etwa das Dermatofibrosarcoma protuberans der Haut mit COL1A1-PDGFB-Fusion, oder das Synovialsarkom mit SYT-SS18-Translokation. Diese Sarkome haben typischerweise einen einfachen Karyotyp ohne weitere oder nur wenige zusätzliche chromosomale Aberrationen (■ Abb. 2). Davon abgegrenzt wurden andererseits Sarkome mit komplexem Karyotyp. Dazu gehört insbesondere das undifferenzierte pleomorphe High-grade-Sarkom, das viele chromosomale Imbalancen und eine Aneuploidie aufweist, ohne dass sich eine einzelne, die Entität definierende Alteration nachweisen lässt [2]. Diese Schwarz-weiß-Einteilung ist natürlich sehr vereinfachend und wurde

Abb. 2 ▲ Chromosomales Profil auf Basis einer Analyse der Genkopienzahl mittels eines 450K Illumina Arrays. **a** Das dedifferenzierte Liposarkom weist neben mehreren chromosomalen Imbalancen eine Amplifikation des chromosomalen Bereichs 12q13-15 auf, in dem das *MDM2*-Gen lokalisiert ist. **b** Demgegenüber findet sich im Synovialsarkom keine bzw. nur eine singuläre Deletion auf Chromosom 10p. Die für diesen Tumortyp diagnostisch relevante Translokation $t(X;18)(p11.2;q11.2)$, die zu einer Fusion der Gene *SSX* auf Chromosom X und *SYT/SS18* auf Chromosom 18 führt, ist mit dieser Methode nicht nachweisbar

daher in den letzten Jahren durch eine Dreiteilung ergänzt [3].

CINSARC-Grading von Sarkomen

In der Studie von Chibon et al. [3] zeigten sich 3 unterschiedliche chromosomale Aberrationstypen. Neben solchen Sarkomen, die fast ausschließlich Amplifikationen („amplified type“) aufwiesen, fanden sich solche mit Aberrationen ganzer Chromosomenarme („arm type“) und eine dritte Gruppe mit Sarkomen mit komplexem Karyotyp („rearranged type“). Bei der ersten Gruppe handelte es sich im Wesentlichen um dedifferenzierte Liposarkome, die durch eine *MDM2*-Amplifikation gekennzeichnet sind (■ **Abb. 2**). Die

chromosomale Analyse basierte auf einer sog. Array-CGH-Untersuchung mit BAC-Klonen. In der Überlebensanalyse fand sich eine Korrelation zwischen der Anzahl der chromosomalen Veränderungen und einer schlechten Prognose. Die Autoren entwickelten daraufhin auf Basis einer Expressionsanalyse der Sarkome einen Klassifizierungsalgorithmus, der insbesondere auf Genen fußte, deren Expression mit der chromosomalen Komplexität korrelierte. Die sog. CINSARC („complexity index in sarcoma“)-Signatur umfasst insgesamt 67 Gene und wies in der Überlebensanalyse eine bessere Korrelation mit dem Überleben auf als das allein auf der Morphologie basierende FNCLCC-Grading. Das CINSARC-Grading ist

auch bei anderen Tumorentitäten wie GIST, Mammakarzinomen und Lymphomen prognostisch signifikant [3].

Genfusionen bei Sarkomen

Bei etwa einem Drittel aller benignen und malignen Weichteiltumoren finden sich Genfusionen. Es wurden bisher 142 verschiedene Fusionen detektiert. Es handelt sich dabei in der Regel um starke Treibermutationen, die mit speziellen Tumorentitäten assoziiert sind [14]. Die Kenntnis der funktionellen Konsequenzen dieser Alterationen ist insofern von fundamentaler Bedeutung für das Verständnis der Tumorbilogie und für die Entwicklung therapeutischer Ansätze.

Daneben gibt es Tumoren mit Punktmutationen in Onkogenen. Das bekannteste Beispiel ist der gastrointestinale Stromatumor, der typischerweise mit Mutationen im *c-kit* oder seltener dem *PDGFRA*-Onkogen assoziiert ist. Auch Genfusionen führen häufig zu der Aktivierung von Onkogenen und Wachstumsfaktoren wie etwa *ALK* oder *ROS1* (inflammatorischer myofibroblastischer Tumor), *PDGFB* (DFSP) oder *CSF1* (tenosynovialer Riesenzelltumor). Sehr viel häufiger sind jedoch Genfusionen, bei denen Transkriptionsfaktoren betroffen sind wie etwa *FLI1* (Ewing-Sarkom), *ATF1*, *CREB1* (Klarsarkom), *CREB3L1*, *CREB1* (niedrigmalignes fibromyxoides Sarkom, sklerosierendes epithelioides Fibrosarkom), *DDIT3* (myxoides Liposarkom).

» Die Veränderung der Genexpression ist der wesentliche Mechanismus, der zur Tumorentstehung führt

Die Veränderung der Genexpression ist insgesamt der wesentliche Mechanismus, der zur Tumorentstehung führt [14]. Das sieht man unter anderem daran, dass Genfusionen solche Gene betreffen können, die für die Chromatinarchitektur bedeutsam sind. Das ist beispielsweise bei der *SS18-SSX*-Genfusion beim Synovialsarkom der Fall. Sie führt zu Veränderungen im sog. *SWI/SNF*-Komplex, ei-

Abb. 3 ▲ Klassifikation von 15 Sarkomentitäten anhand des Methylierungsprofils in der 450K-Methylomanalyse. **a** In der Kreuzvalidierung ergibt sich eine 100% Abgrenzung der einzelnen Referenzfälle. **b** Jedem Tumor und jeder Entität wird über einen Algorithmus ein Klassifikationswert (Classifier-Score) zugewiesen, der es mit einer hohen Wahrscheinlichkeit erlaubt, einen unbekannten Tumor einer Entität zuzuordnen. *SS* Synovialsarkom, *SFT* Solitärer fibröser Tumor, *RMS* Rhabdomyosarkom, *MPNST* maligner peripherer Nervenscheidentumor, *MLS* myxoides Liposarkom, *LMS* Leiomyosarkom, *LGfMS* niedrig malignes Fibromyxosarcoma, *OS* Osteosarkom, *EWS* Ewing-Sarkom, *EMCS* extraskelettales myxoides Chondrosarkom, *DTFM* Desmoid-Fibromatose, *DDLS* dedifferenziertes Liposarkom, *CS* Chondrosarkom, *CCS* Klarzellsarkom

nem ATP (Adenosintriphosphat)-abhängigen Chromatin-Remodulierungskomplex, der aus 15 Untereinheiten aufgebaut ist, an denen 29 Gene beteiligt sind [7]. Mutationen in diesen Genen finden sich in etwa 20 % aller menschlichen Tumoren, insbesondere auch Sarkomen. Neben dem Synovialsarkom sind dies der maligne Rhabdoidtumor und das epitheloide Sarkom, die beide mit Alterationen des *SMARCB1*-Gens assoziiert sind.

Es sind insofern epigenetische Faktoren, die bei diesen Sarkomen betroffen sind. Insgesamt kann man sagen, dass sich diese Sarkomtypen weniger aggressiv verhalten als undifferenzierte Sarkome mit komplexem Karyotyp. Wie bei jeder Regel gibt es jedoch wichtige Ausnahmen, was man an Entitäten wie dem malignen Rhabdoidtumor oder dem Ewing-Sarkom ablesen kann, die sich klinisch und biologisch hoch aggressiv verhalten. Sarkome mit Genfusionen treten in jüngerem Lebensalter auf als solche mit komplexem Karyotyp [12].

Sarkome mit komplexem Karyotyp

Bei diesen Tumoren kommen die für den malignen Phänotyp unabdingbaren Veränderungen der Expression vorrangig durch Kopiezahlveränderungen der Gene zustande, die durch die chromosomalen Imbalancen betroffen sind. Durch den komplexen und variablen Karyotyp verfügen diese Sarkome über ein hohes Maß an genetischer Plastizität, die es ihnen erlaubt, einerseits die Veränderungen zu erlangen, die etwa für die Metastasierung und das aggressive klinische Verhalten notwendig sind. Andererseits ist dieser komplexe Genotyp auch ein Grund für das hohe Maß an Chemoresistenz, die bei diesen Sarkomen beobachtet wird.

Der komplexe Karyotyp korreliert mit der pleomorphen Zytologie und dem hohen histomorphologischen Malignitätsgrad dieser Sarkome. Sie sind entweder undifferenziert oder können mehrere mesenchymale Liniendifferenzierungen aufweisen. Daneben gibt es aber auch bei Sarkomen mit Liniendifferenzierung Varianten, die mit dem Attribut „pleomorph“ oder „high-grade“

versehen sind und die einen komplexen Karyotyp aufweisen wie etwa das pleomorphe Liposarkom, das High-grade-Leiomyosarkom und das G3-Myxofibrosarkom. Auch Angiosarkome und natürlich das undifferenzierte pleomorphe Sarkom gehören zu dieser Gruppe von Sarkomen. Typischerweise sind ältere Patienten betroffen. Die chromosomale Instabilität ist in Regel mit Mutationen des *TP53*-Gens selbst oder der Gene im p53-Pathway wie etwa *MDM2* assoziiert [12, 19].

Translationale Pathologie – Wohin geht die Reise?

Die rasanten Erkenntnisfortschritte in der Charakterisierung von Tumoren insgesamt wie auch der Sarkome in den letzten Jahren sind technischen Entwicklungen geschuldet. So haben die genomweiten Sequenzierungsanalysen wesentlich zu der Identifizierung der Mutationen bei Sarkomen beigetragen. Gleichzeitig gab es Fortschritte in der funktionellen Charakterisierung der vielen Gene, die seit Abschluss des humanen Genomprojektes seit nunmehr 14 Jahren bekannt sind. Insofern kann man mit Optimismus in die Zukunft schauen.

Welche Entwicklungen werden für die medizinische Versorgung von Patienten mit Sarkomen von Bedeutung sein?

Bezüglich der Diagnostik zeichnet sich ab, dass die genomweite Methylomanalyse verbunden mit einer Detektion von genetischen Imbalancen zu einer Verbesserung der häufig schwierigen pathologischen Klassifikation von Sarkomen führen wird. Dabei erfolgt eine DNA-Analyse aus formalinfixiertem, paraffineingebettetem Material mittels Arrays (450 K, Illumina), die es erlaubt sowohl die Methylierung als auch das chromosomale Profil eines Tumors zu untersuchen. Das chromosomale Profil visualisiert dabei ähnlich einer Array-CGH-Analyse DNA-Imbalancen, die durch die chromosomalen Aberrationen hervorgerufen werden. Das passiert jedoch auf der Ebene einzelner Gene. Man erhält insofern eine Aussage zu der Kopienzahl und kann so Genamplifikationen und -deletionen detektieren (Abb. 2). Gleichzeitig kann man an-

hand des Musters der Methylierung einen Klassifikationsalgorithmus entwickeln, bei dem am stärksten zwischen den Entitäten variierende CpG-Methylierungen als „decision points“ fungieren. Dadurch gelingt es bereits mit hoher Präzision, zahlreiche Sarkomentitäten zu unterscheiden. Die Fälle des Jenaer Zentrums dienen bei diesem Classifier, der mittlerweile über 50 Entitäten differenzieren kann, als Referenzmaßstab (■ Abb. 3).

Erste Publikationen an anderen Entitäten belegen den hohen Wert dieser Technik in der Tumorklassifikation, die von dem Institut für Neuropathologie des Universitätsklinikum Heidelberg vorangetrieben wird [8, 24, 26, 28].

Die sog. Next-Generation-Sequencing-Technologie wird vermutlich ebenfalls Einzug in die Routinediagnostik der Sarkome finden. Über sie ist es unter anderem möglich, neben diagnostischen auch potenziell therapierbare Genmutationen zu identifizieren [25]. Paradebeispiel für die Identifikation solcher prädiktiven Biomarker ist der gastrointestinale Stromatumor, bei dem der Nachweis der einzelnen c-kit- und PGFRA-Mutationen therapeutische Relevanz hat [11]. Ob jedoch diese Mutationen auch bei Sarkomen mit komplexem Karyotyp zu einer Verbesserung der therapeutischen Möglichkeiten führen, muss auf Basis der bisherigen Datenlage mit einem Fragezeichen versehen werden [10]. So hat die Identifikation von Mutationen in dem KDR-Gen, das für einen Rezeptor des vaskulären Wachstumsfaktors VEGF („vascular endothelial growth factor“) kodiert, bisher zu keinem durchschlagenden Erfolg bei dem Einsatz entsprechender Kinaseinhibitoren geführt [1, 22]. Doch zeichnet sich insgesamt auch bei Sarkomen eine Erweiterung des therapeutischen Spektrums durch den Einsatz von Kinaseinhibitoren und monoklonalen Antikörpern ab, die unter anderem im Bereich der Immuntherapie zum Einsatz kommen [6].

Bei der Charakterisierung der Sarkome eröffnen sich faszinierende Möglichkeiten, die die Arbeit des Pathologen erleichtern könnten. Gleichzeitig stellen sie diagnostische und klinisch tätige Kolleginnen und Kollegen vor neue Herausforderungen. Dabei geht es nicht nur um

die Meisterung der technischen Anforderungen bei der molekularen Tumoranalyse, sondern auch um die Notwendigkeit eines tief greifenden Verständnisses der in einem Tumor vorliegenden molekularen und zellulären Pathomechanismen im Sinne einer Pathway-Pathologie. Die Entwicklungen werden voraussichtlich zu einer Veränderung der Rolle des Pathologen in der Krebsmedizin führen. Ihm wird eine zunehmende Bedeutung bei der Interpretation der genetischen Daten im Kontext der histomorphologischen und immunhistologischen Klassifikation zukommen sowie bei der Translation dieser Erkenntnisse in klinisches Handeln.

Fazit für die Praxis

- Die knapp 150 WHO-Entitäten der Weichteiltumoren werden pathologisch-anatomisch nach der Differenzierung und der Dignität in 12 Gruppen und 3 Dignitätsklassen eingeteilt.
- Neben Sarkomen mit nachweisbarer Differenzierung gibt es Tumoren mit ungewisser Differenzierung wie das Synovialsarkom. Sie sind von undifferenzierten Sarkomen abzugrenzen.
- Die Malignität wird histologisch nach dem FNCLCC-Schema in 3 Grade eingeteilt. Dabei werden die Tumordifferenzierung, mitotische Aktivität und Nekrosen berücksichtigt.
- Genetisch unterscheidet man Sarkome mit definierter Treibermutation und Sarkome mit komplexem Karyotyp.
- Der Nachweis genetischer Aberrationen hat für viele Entitäten diagnostische und therapeutische Relevanz. Die globale Methylierungsanalyse ermöglicht es, über 50 Tumorentitäten zu differenzieren und gleichzeitig ein Genkopienzahlprofil zu erstellen. Diese Analytik wird zusammen mit modernen Sequenzieretechniken voraussichtlich Bestandteil der zukünftigen Sarkomdiagnostik sein.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. I. Petersen

Institut für Pathologie, SRH Poliklinik Gera GmbH, Wald-Klinikum Gera
Straße des Friedens 122, 07548 Gera,
Deutschland
iver.petersen@gmail.com

Danksagung. Dr. Christian Kölsche und Prof. Andreas von Deimling wird gedankt für die Bereitstellung von Bildmaterial zur Methylo- und Genkopienzahlanalyse sowie dem Sarkom-Classifier. Der Deutschen Krebshilfe gebührt Dank für die Finanzierung dieses Kooperationsprojektes (Bearbeitungsnummer 70112499).

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. I. Petersen gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Dieser Beitrag beinhaltet keine vom Autor durchgeführten Studien an Menschen oder Tieren. Alle Patienten, die über Bildmaterial oder anderweitige Angaben innerhalb des Manuskripts zu identifizieren sind, haben hierzu ihre schriftliche Einwilligung gegeben. Im Falle von nicht mündigen Patienten liegt die Einwilligung eines Erziehungsberechtigten oder des gesetzlich bestellten Betreuers vor.

Open Access. Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>) veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Literatur

1. Antonescu CR, Yoshida A, Guo T, Chang NE, Zhang L, Agaram NP, Qin LX, Brennan MF, Singer S, Maki RG (2009) KDR activating mutations in human angiosarcomas are sensitive to specific kinase inhibitors. *Cancer Res* 69(18):7175–7179. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-09-2068>
2. Bovée JV, Hogendoorn PC (2010) Molecular pathology of sarcomas: concepts and clinical implications. *Virchows Arch* 456(2):193–199. <https://doi.org/10.1007/s00428-009-0828-5>
3. Chibon F, Lagarde P, Salas S, Pérot G, Brouste V, Tirode F, Lucchesi C, de Reynies A, Kauffmann A, Bui B, Terrier P, Bonvalot S, Le Cesne A, Vince-Ranchère D, Blay JY, Collin F, Guillou L, Leroux A, Coindre JM, Aurias A (2010) Validated prediction of clinical outcome in sarcomas and multiple types of cancer on the basis of a gene expression signature related to genome complexity. *Nat Med* 16(7):781–787. <https://doi.org/10.1038/nm.2174>
4. Coindre JM, Terrier P, Guillou L, Le Doussal V, Collin F, Ranchère D, Sastre X, Vilain MO, Bonichon F, N'Guyen Bui B (2001) Predictive value of grade for metastasis development in the main histologic types of adult soft tissue sarcomas: a study of 1240

- patients from the French Federation of Cancer Centers Sarcoma Group. *Cancer* 91(10):1914–1926
5. Fletcher CDM, Bridge JA, Hogendoorn PCW, Mertens F (Hrsg) (2013) WHO classification of tumours of soft tissue and bone. IARC Press, Lyon
 6. Frezza AM, Stacchiotti S, Gronchi A (2017) Systemic treatment in advanced soft tissue sarcoma: what is standard, what is new. *BMC Med* 15(1):109. <https://doi.org/10.1186/s12916-017-0872-y>
 7. Kadoch C, Crabtree GR (2015) Mammalian SWI/SNF chromatin remodeling complexes and cancer: mechanistic insights gained from human genomics. *Sci Adv* 1(5):e1500447. <https://doi.org/10.1126/sciadv.1500447>
 8. Koelsche C, Hovestadt V, Jones DT, Capper D, Sturm D, Sahm F, Schrimpf D, Adeberg S, Böhrer K, Hagenlocher C, Mechttersheimer G, Kohlhof P, Mühleisen H, Beschorn R, Hartmann C, Braczynski AK, Mittelbronn M, Buslei R, Becker A, Grote A, Urbach H, Staszewski O, Prinz M, Hewer E, Pfister SM, von Deimling A, Reuss DE (2015) Melanotic tumors of the nervous system are characterized by distinct mutational, chromosomal and epigenomic profiles. *Brain Pathol* 25(2):202–208. <https://doi.org/10.1111/bpa.12228>
 9. Kos Z, Robertson SJ, Purgina BM, Verma S, Gravel DH (2013) Malignant peripheral nerve sheath tumor arising in a traumatic neuroma: a case report. *Hum Pathol* 44(10):2360–2364. <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2013.02.020>
 10. Lewin J, Garg S, Lau BY, Dickson BC, Traub F, Gokgoz N, Griffin AM, Ferguson PC, Andrulis IL, Sim HW, Kamel-Reid S, Stockley TL, Siu LL, Wunder JS, Razak ARA (2017) Identifying actionable variants using next generation sequencing in patients with a historical diagnosis of undifferentiated pleomorphic sarcoma. *Int J Cancer*. <https://doi.org/10.1002/ijc.31039>
 11. Lim KT, Tan KY (2017) Current research and treatment for gastrointestinal stromal tumors. *World J Gastroenterol* 23(27):4856–4866. <https://doi.org/10.3748/wjg.v23.i27.4856>
 12. Mariño-Enríquez A, Bovée JV (2016) Molecular pathogenesis and diagnostic, prognostic and predictive molecular markers in sarcoma. *Surg Pathol Clin* 9(3):457–473. <https://doi.org/10.1016/j.path.2016.04.009>
 13. Mentzel T, Brown LF, Dvorak HF, Kuhn C, Stiller KJ, Katenkamp D, Fletcher CD (2001) The association between tumour progression and vascularity in myxofibrosarcoma and myxoid/round cell liposarcoma. *Virchows Arch* 438(1):13–22
 14. Mertens F, Antonescu CR, Mitelman F (2016) Gene fusions in soft tissue tumors: recurrent and overlapping pathogenetic themes. *Genes Chromosomes Cancer* 55(4):291–310. <https://doi.org/10.1002/gcc.22335>
 15. Neuville A, Chibon F, Coindre JM (2014) Grading of soft tissue sarcomas: from histological to molecular assessment. *Pathology* 46(2):113–120. <https://doi.org/10.1097/PAT.0000000000000048>
 16. Nitsche K, Günther B, Katenkamp D, Petersen I (2012) Thoracic neoplasms at the Jena reference center for soft tissue tumors. *J Cancer Res Clin Oncol* 138(3):415–424. <https://doi.org/10.1007/s00432-011-1108-8>
 17. Ohguri T, Hisaoka M, Kawauchi S, Sasaki K, Aoki T, Kanemitsu S, Matsuyama A, Korogi Y, Hashimoto H (2006) Cytogenetic analysis of myxoid liposarcoma and myxofibrosarcoma by array-based comparative genomic hybridisation. *J Clin Pathol* 59(9):978–983
 18. Petersen I (2013) Die neue WHO-Klassifikation und aktuelle Ergebnisse in der Weichteiltumorphatologie. *Pathologe* 34(5):436–448. <https://doi.org/10.1007/s00292-013-1784-z>
 19. Petersen I, Wardelmann E (2016) Grading von Weichgewebe- und Knochensarkomen. *Pathologe* 37(4):320–327. <https://doi.org/10.1007/s00292-016-0184-6>
 20. Petersen I, Warth A (2014) Karzinome der Lunge. Entwicklungen, Konzepte und Ausblick auf die neue WHO-Klassifikation. *Pathologe* 35(6):547–556. <https://doi.org/10.1007/s00292-014-1915-1>
 21. Petersen I, Günther B, Mildner K, Subhi F, Knösel T, Altendorf-Hofmann A, Katenkamp D (2011) Neues aus dem Jenaer Weichteiltumor-Register. *Pathologe* 32(1):40–46. <https://doi.org/10.1007/s00292-010-1399-6>
 22. Ray-Coquard I, Italiano A, Bompas E, Le Cesne A, Robin YM, Chevreau C, Bay JO, Bousquet G, Piperno-Neumann S, Isambert N, Lemaître L, Fournier C, Gauthier E, Collard O, Cupissol D, Clisant S, Blay JY, Penel N, French Sarcoma Group (GSF/GETO) (2012) Sorafenib for patients with advanced angiosarcoma: a phase II Trial from the French Sarcoma Group (GSF/GETO). *Oncologist* 17(2):260–266. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2011-0237>
 23. Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (2015) Krebs in Deutschland
 24. Röhrich M, Koelsche C, Schrimpf D, Capper D, Sahm F, Kratz A, Reuss J, Hovestadt V, Jones DT, Bewerunge-Hudler M, Becker A, Weis J, Mawrin C, Mittelbronn M, Perry A, Mautner VF, Mechttersheimer G, Hartmann C, Okuducu AF, Arp M, Seiz-Rosenhagen M, Hänggi D, Heim S, Paulus W, Schittenhelm J, Ahmadi R, Herold-Mende C, Unterberg A, Pfister SM, von Deimling A, Reuss DE (2016) Methylation-based classification of benign and malignant peripheral nerve sheath tumors. *Acta Neuropathol* 131(6):877–887. <https://doi.org/10.1007/s00401-016-1540-6>
 25. Sahm F, Schrimpf D, Jones DT, Meyer J, Kratz A, Reuss D, Capper D, Koelsche C, Korshunov A, Wiestler B, Buchhalter I, Milde T, Selt F, Sturm D, Kool M, Hummel M, Bewerunge-Hudler M, Mawrin C, Schüller U, Jungk C, Wick A, Witt O, Platten M, Herold-Mende C, Unterberg A, Pfister SM, Wick W, von Deimling A (2016) Next-generation sequencing in routine brain tumor diagnostics enables an integrated diagnosis and identifies actionable targets. *Acta Neuropathol* 131(6):903–910. <https://doi.org/10.1007/s00401-015-1519-8>
 26. Sahm F, Schrimpf D, Stichel D, Jones DTW, Hielscher T, Schefzyk S, Okonechnikov K, Koelsche C, Reuss DE, Capper D, Sturm D, Wirsching HG, Berghoff AS, Baumgarten P, Kratz A, Huang K, Wefers AK, Hovestadt V, Sill M, Ellis HP, Kurian KM, Okuducu AF, Jungk C, Drueschler K, Schick M, Bewerunge-Hudler M, Mawrin C, Seiz-Rosenhagen M, Ketter R, Simon M, Westphal M, Lamszus K, Becker A, Koch A, Schittenhelm J, Rushing EJ, Collins VP, Brehmer S, Chavez L, Platten M, Hänggi D, Unterberg A, Paulus W, Wick W, Pfister SM, Mittelbronn M, Preusser M, Herold-Mende C, Weller M, von Deimling A (2017) DNA methylation-based classification and grading system for meningioma: a multicentre, retrospective analysis. *Lancet Oncol* 18(5):682–694. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30155-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30155-9)
 27. Schulze S, Petersen I (2011) Gender and ploidy in cancer survival. *Cell Oncol (Dordr)* 34(3):199–208. <https://doi.org/10.1007/s13402-011-0013-0>
 28. Wiestler B, Capper D, Sill M, Jones DT, Hovestadt V, Sturm D, Koelsche C, Berton A, Schweizer L, Korshunov A, Weiß EK, Schliesser MG, Radbruch A, Herold-Mende C, Roth P, Unterberg A, Hartmann C, Pietsch T, Reifenberger G, Lichter P, Radlwimmer B, Platten M, Pfister SM, von Deimling A, Weller M, Wick W (2014) Integrated DNA methylation and copy-number profiling identify three clinically and biologically relevant groups of anaplastic glioma. *Acta Neuropathol* 128(4):561–571. <https://doi.org/10.1007/s00401-014-1315-x>