

Pathologie 2011 · 32:40–46  
DOI 10.1007/s00292-010-1399-6  
Online publiziert: 19. Dezember 2010  
© Springer-Verlag 2010

Schwerpunktherausgeber

R. Büttner, Bonn

I. Petersen<sup>1,2</sup> · B. Günther<sup>1</sup> · K. Nitsche<sup>1</sup> · F. Subhi<sup>1</sup> · T. Knösel<sup>1</sup> ·  
A. Altendorf-Hofmann<sup>3</sup> · D. Katenkamp<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Institut für Pathologie, Universitätsklinikum Jena

<sup>2</sup> UniversitätsTumorCentrum (UTC), Universitätsklinikum Jena

<sup>3</sup> Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Gefäßchirurgie, Universitätsklinikum Jena

# Neues aus dem Jenaer Weichteiltumor-Register

Weichgewebstumoren haben ihren Ursprung im mesenchymalen Gewebe oder im (Neuro-)Ektoderm [4, 14]. Im engeren Sinne versteht man darunter allerdings die Tumoren, die im eigentlichen Weichgewebe entstehen. Primäre Sarkome der parenchymatösen Organe sind damit streng genommen auszuschließen. Da mesenchymales Gewebe ubiquitär vorkommt, findet man sie im gesamten Organismus einschließlich der Organe. So sind Sarkomentitäten in allen Bänden der WHO-Tumorklassifikation vertreten, was deren Eingruppierung kompliziert.

Bei den Weichgewebssarkomen im engeren Sinne handelt es sich um relativ seltene Neoplasien. Es ist mit einer Inzidenz von etwa 30/1 Mio. Einwohner zu rechnen [4]. Bezogen auf Deutschland bedeutet dies etwa 2400 Neuerkrankungen pro Jahr. Benigne mesenchymale Tumoren sind etwa um den Faktor 100 häufiger.

## Klinisch-pathologische Daten

Die exakte Diagnose von Weichgewebstumoren ist ohne Kenntnis der wesentlichen klinischen Befunde unter Umständen unmöglich. Diese betreffen sowohl die anatomische Lokalisation und die Beziehung zu Nachbarstrukturen als auch das Geschlecht und Alter des Patienten. Um entsprechende Befunde für das Ein-

sendematerial des Jenaer Referenzzentrums zu analysieren, wurden retrospektiv die Daten aller pathologische Befunde einschließlich der übersandten klinischen Informationen der Jahre 2006 und 2007 systematisch erfasst.

## Einsendematerial

Insgesamt konnten 7043 Fälle analysiert werden. Die Verteilung der Einsender auf die einzelnen Bundesländer ist in **Abb. 1** dargestellt. Es ist erkennbar, dass die Bundesländer und die von dort kommenden Einsendungen mit steigender Einwohnerzahl zunehmend vertreten waren. So stammten allein 40% aller Tumorproben aus den zwei bevölkerungsstärksten Bundesländern Nordrhein-Westfalen und Baden-Württemberg. Im Gegensatz dazu kamen nur 0,5% aus dem bevölkerungsschwächsten Bundesland Saarland. Zudem wurden 108 Einsendungen aus dem Ausland begutachtet.

Unter allen Einsendungen gehörten 77,7% zu der Gruppe der mesenchymalen Neoplasien. Die restlichen 22,3% bestanden aus Proben, die als nichtneoplastische Läsionen, reaktiv entzündliche Prozesse, Karzinome oder als unklar (z. B. wegen unzureichendem Material) eingestuft wurden. Somit gehörten diese nicht den mesenchymalen Neoplasien an und wurden bei der weiteren Auswertung nicht berücksichtigt. In die detaillierte Auswertung gingen schlussendlich 5469 Tumoren ein.

Die malignen Weichteiltumoren übertrafen die benignen Erkrankungen nur um einen geringen Prozentsatz (49% vs.

35%). Als Tumoren intermediärer Dignität wurden insgesamt 11,4% der Tumoren eingestuft, wobei entsprechend der WHO-Klassifikation zwischen lokal aggressiven und selten metastasierenden Tumorentitäten unterschieden wurde. Weiterhin gab es eine Gruppe von 4,6% mit einem ungewissen malignen Potenzial.

Die Tatsache, dass mehr Sarkome als benigne Weichteiltumoren registriert wurden, ist auf die Selektion der Fälle durch die zusendenden Pathologen und die behandelnden Ärzte zurückzuführen. Eine große Fallzahl benigner Läsionen wird nicht eingesandt, weil die Behandlung der Patienten unproblematisch ist. Es sind vor allem unklare Tumoren oder solche, die vor der Behandlung eine Zweitmeinung erfordern, die das Jenaer Institut erreichen. Bezogen auf die in Deutschland zu erwartenden Sarkomneuerkrankungen ergibt sich, dass etwa 50% davon in Jena referenzpathologisch beurteilt werden. Damit kann das Jenaer Referenzzentrum die Funktion eines Registers wahrnehmen, das in der Lage ist, repräsentative klinisch-pathologische Daten zu diesen insgesamt seltenen Tumoren zu liefern. Es wurde ursprünglich auch als ein solches Register in der DDR gegründet.

Die Epidemiologie dieser Tumoren ist im Gesamten noch schlecht erforscht. In den Aufstellungen der Krebsregister, die das Robert Koch-Institut publiziert hat, sind die Sarkome des Erwachsenenalters nicht aufgeführt [19]. Insgesamt geht man davon aus, dass Sarkome etwa 1% aller malignen Neubildungen ausmachen. Es gibt nur eine spärlich und schlecht zu vergleichende Literatur zu diesem Themen-

Abkürzungen	
WTT	Weichteiltumor
WHO	World Health Organization
NOS	„Not otherwise specified“
GIST	Gastrointestinaler Stromatumor

gebiet. Bis zum heutigen Zeitpunkt existieren laut Aussage der WHO keine Daten und Informationen darüber, ob es unterschiedliche epidemiologische Entwicklungen und verschiedene Inzidenzen in unterschiedlichen geografischen Regionen gibt [4].

## Kanzerogene

Ebenso ist der Einfluss von Kanzerogenen und insbesondere ihre unterschiedliche regionale Bedeutung noch weitgehend ungeklärt. Als chemische Kanzerogene kommen Phenoxyacetat, Herbizide, Dioxin oder Chlorphenole in Betracht. Ätiologisch wurden vor allem ionisierende Strahlung, virale Infektionen und eine genetische Prädisposition mit dem vermehrten Auftreten von Sarkomen assoziiert.

Patienten, die einer therapeutischen Strahlendosis von mehr als 50 Gy zur adjuvanten Tumorthherapie ausgesetzt waren, haben ein vermehrtes Risiko zur Entwicklung eines undifferenzierten pleomorphen „High-grade-Sarkoms“. Ebenso haben Personen mit einer Mutation des Retinoblastom-Gens ein signifikant höheres Risiko, ein Sarkom nach Strahlentherapie zu entwickeln. Gehäuft erkranken diese Patienten an einem Osteosarkom. Angiosarkome können sekundär nach der Bestrahlung von Mammakarzinomen auftreten.

Das humane Herpes-Virus 8 spielt eine Rolle bei der Entstehung eines Kaposi-Sarkoms, das Epstein-Barr-Virus wurde assoziiert mit glattmuskulären Tumoren bei Patienten mit Immundefizienz gefunden [4].

## Genetische Prädispositionen

Vereinzelte genetische Prädispositionen sind bekannt, z. B. bei der Neurofibromatose Typ I mit der Entwicklung von multiplen benignen Nervenscheidentumoren. Etwa 2% aller Patienten mit der Diagnose Neurofibromatose entwickeln einen malignen peripheren Nervenscheidentumor [14]. Des Weiteren ist auch das Li-Fraumeni-Syndrom, bei dem Keimbahnmutationen des *p53*-Tumorsuppressorgens vorliegen, mit einer erhöh-

ten Häufigkeit von Tumoren des Weichgewebes und der Knochen verbunden.

Der weitaus größte Teil der Tumoren entsteht jedoch *de novo*, ohne dass ein Zusammenhang mit exogenen oder endogenen Faktoren nachgewiesen werden kann [4].

## Gruppenzuteilung der Tumoren

Bezüglich der Gruppenzuteilung waren die fibroblastischen und myofibroblastischen Neoplasien am Jenaer Referenzzentrum am häufigsten vertreten, gefolgt von den so genannten fibrohistiozytischen Tumoren, solchen unklarer oder fehlender Liniendifferenzierung sowie denjenigen mit einer lipomatösen Differenzierung. Diese vier Gruppen repräsentierten zusammen 62% aller Neubildungen. Glattmuskuläre, chondro-ossäre oder skelettmuskuläre Tumoren wurden dagegen in nur 6% aller Fälle diagnostiziert (■ **Abb. 2**).

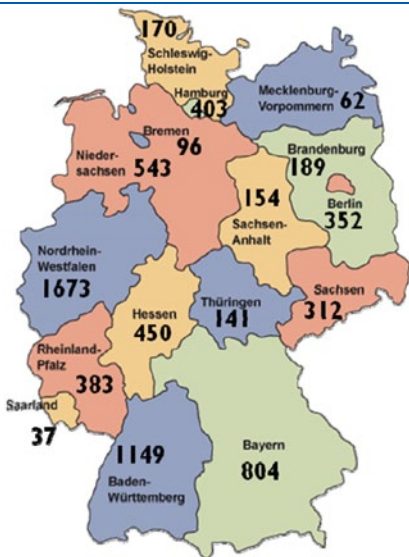
Lipome machten 2,2% der Fälle aus, atypische lipomatöse Tumoren/gut dif-

ferenzierte Liposarkome traten mit einer Quote von 5,1% auf. Noch häufiger waren das zur so genannten fibrohistiozytischen Kategorie gehörende benigne fibröse Histiocytom mit einem prozentualen Anteil von 5,3%, welches vorrangig in der Haut auftrat, sowie das maligne fibröse Histiocytom/undifferenzierte pleomorphe Sarkom mit 7%. Rechnet man dazu das nicht weiter spezifizierbare (NOS) spindelzellige Sarkom (6%) und das undifferenzierte Sarkom NOS (4,4%), macht die Gruppe der Sarkome ohne Liniendifferenzierung einen erheblichen Anteil am Einsendegut des Jenaer Weichteiltumorregisters aus.

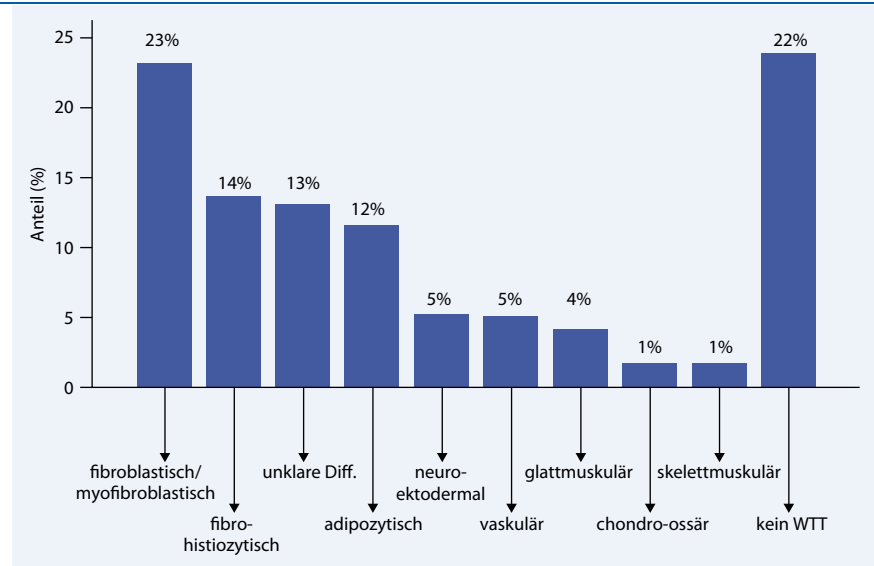
Vergleicht man unsere Ergebnisse mit den Daten der WHO zur Epidemiologie der Weichteiltumoren, so lässt sich insgesamt eine Übereinstimmung feststellen. So entspricht unsere Beobachtung, dass über ein Drittel der benignen Weichteiltumoren aus so genannten fibrohistiozytischen und fibroblastischen/myofibroblastischen Tumoren gebildet wurden, in etwa den Literaturangaben. Abweichungen ergaben sich bei den lipomatösen benignen

Hier steht eine Anzeige.

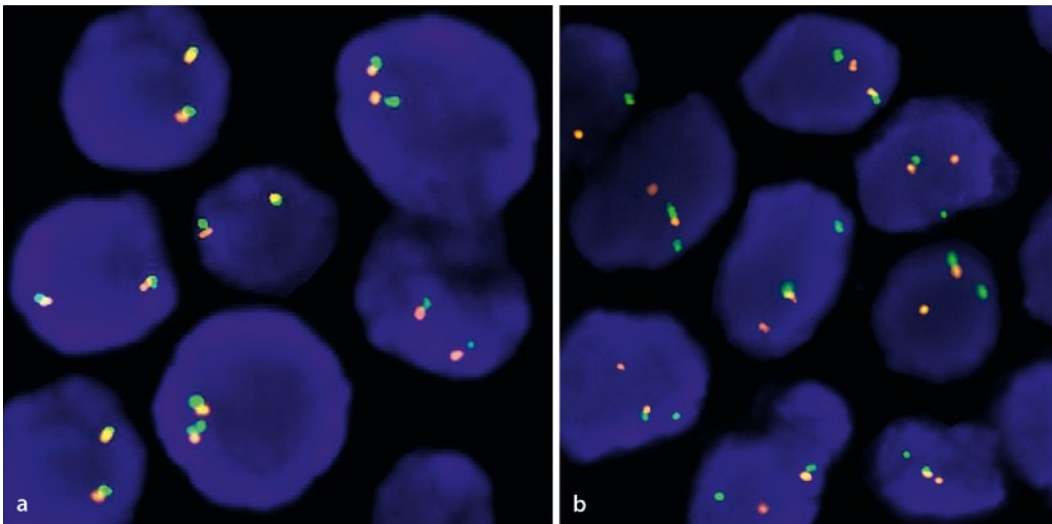
 Springer



**Abb. 1** ▲ Regionale Verteilung der Einsendungen an das Jenaer Weichteiltumor-Referenzzentrum in den Jahren 2006 und 2007 aus den einzelnen deutschen Bundesländern. Aus dem Ausland stammten 108 Fälle



**Abb. 2** ▲ Häufigkeit der einzelnen Subgruppen der Referenzfälle aus den Jahren 2006 und 2007 in Bezug auf die Gesamtzahl der eingesandten Proben (WTT Weichteiltumor)



**Abb. 3** ◀ Dual-Color-FISH-Break-Apart-FISH mit 2 Sonden im Bereich des *CHOP/DDIT3*-Genlocus (12q13). **a** Normalbefund mit zwei benachbarten Signalen. **b** Myxoides Liposarkom mit Chromosomenbruch als Hinweis auf eine *t(12;16)(q13,p11)-FUS/CHOP*-Translokation, die in etwa 90% aller Fälle vorkommt. Die Hybridisierung erfolgte mit der Sonde Zytolight SPEC CHOP Dual Color Break Apart Probe der ZytoVision GmbH

Tumoren. In unserer Untersuchung nahmen sie nur einen Anteil von 15% bezogen auf alle benignen Weichteiltumoren ein. Dies kontrastiert mit einem Anteil von 33% nach WHO-Angaben [4], dies belegt eine Unterrepräsentierung der Lipome in unserem Einsendegut.

### Erkrankungsalter

Das Erkrankungsalter zeigte ein sehr breites Spektrum. Ein relativ junges Erkrankungsalter zwischen 37 und 43 Jahren wurde für Läsionen der Faszitisfamilie, das fibröse Histiocytom oder die Fibromatosen beobachtet. Im Gegensatz

dazu waren Patienten mit einem Sarkom im Durchschnitt älter. Das mediane Erkrankungsalter von 63 Jahren entspricht etwa dem im WHO-Band angegebenen durchschnittlichen Erkrankungsalter für Sarkome von 65 Lebensjahren [4].

In unserer Analyse wurde das Patientenalter zum Zeitpunkt der Probeentnahme gleichgesetzt mit dem Erkrankungsalter. Dies ist sicher ungenau, da keinerlei weitere Informationen aus den Berichten gewonnen werden konnten, inwieweit schon vorher Beschwerden, spezifische Symptome oder Schmerzen bestanden hatten.

Auch lagen keine Verlaufsdaten vor, die eine Zuordnung der morphologischen und molekularen Befunde mit dem Überleben ermöglichen würden. Dies wäre sicher hochinteressant. Immerhin verstirbt etwa ein Drittel aller Sarkompatienten an der hämatogenen Metastasierung, die insbesondere die Lunge betrifft [4, 27]. Eine metastatische Manifestation zum Zeitpunkt der Diagnose wurde bei 2% der Jenaer Fälle angegeben.

### Geschlechtsverteilung

Weiterhin werteten wir die einzelnen Subkategorien bezüglich der Geschlechtsver-

teilung aus. Männliche Erkrankte waren mit 53% insgesamt etwas häufiger betroffen als weibliche Patienten mit 47%. Bei den meisten Subgruppen bestand ein relativ ausgeglichenes Geschlechterverhältnis. Eine Ausnahme bildeten die skelettmuskulären Tumoren, die bei Männern häufiger auftraten (73% vs. 27%), während die glattmuskulären Neoplasien mit 61% vermehrt Frauen betrafen. Entsprechend wurden in der Analyse der anatomischen Lokalisation die skelettmuskulären Tumoren, d. h. vor allem das Rhabdomyosarkom, bevorzugt im Bereich des Samenstrangs diagnostiziert.

### Neues zur Diagnostik und Forschung

Die molekularpathologische Analyse ist mittlerweile ein wichtiger Pfeiler in der Weichteiltumordiagnostik. Das Jenaer Institut ist eingebunden in ein BMBF- (Bundesministerium für Bildung und Forschung) Projekt zur molekularen Sarkomdiagnostik. Daneben verfolgt es mehrere Projekte zur Erforschung unterschiedlicher Weichteiltumorentitäten und der bei ihnen vorkommenden Pathomechanismen [2, 5, 6, 8–11, 15, 17, 20, 21, 23]. Auf einzelne Projekte soll im Folgenden etwas genauer eingegangen werden.

Das BMBF-Projekt zur molekularen Sarkomdiagnostik wird zusammen mit dem Institut für Pathologie der Universität Erlangen und zwei Unternehmen, ZytoVision in Bremerhaven und Chipron in Berlin, durchgeführt. Ziel ist die Erstellung und Validierung von Chromosomensonden und DNA-Chips, die in der molekularzytogenetischen bzw. der molekulargenetischen Diagnostik eingesetzt werden können. Grundlage ist die Tatsache, dass viele Sarkome durch rekurrente Chromosomenveränderungen und Genfusionen gekennzeichnet sind, die für die entsprechenden Entitäten mittlerweile diagnostische und differenzialdiagnostische Relevanz haben.

### Sonden zur Detektion von Brüchen und Fusionen

Bei den fibroblastischen Tumoren wäre ein Beispiel das niedrig maligne fibromyxoide Sarkom, das durch eine Transloka-

Pathologie 2011 · 32:40–46 DOI 10.1007/s00292-010-1399-6  
© Springer-Verlag 2010

I. Petersen · B. Günther · K. Mildner · F. Subhi · T. Knösel · A. Altendorf-Hofmann · D. Katenkamp

### Neues aus dem Jenaer Weichteiltumor-Register

#### Zusammenfassung

Das Institut der Pathologie Jena ist seit 1978 als pathologisches Konsultations- und Referenzzentrum für Weichteiltumoren in Deutschland tätig. Die vorliegende Arbeit vermittelt einen Überblick über klinisch-pathologische Daten eines Zweijahreszeitraums und den aktuellen Stand von Diagnostik und Forschung. In einer retrospektiven Analyse wurden insgesamt 7043 Fälle ausgewertet, die dem Institut in den Jahren 2006 und 2007 übersandt wurden. Die Mehrheit von 77,7% bildete die Gruppe der Weichteiltumoren, von denen 49% als maligne, 11,4% als intermediär, 35% als benigne und 4,6% als Tumoren mit ungewissem biologischen Potenzial eingestuft wurden. Neoplasien mit fibroblastischer Differenzierung waren am häufigsten. Der Altersgipfel der Sarkome lag bei 63 Jahren. Die molekularpa-

thologische Diagnostik der Weichteiltumoren hat mittlerweile einen großen Stellenwert und wird am Jenaer Institut im Rahmen eines BMBF-Verbundprojekts zur molekularen Sarkomdiagnostik weiterentwickelt. Dabei werden zum einen DNA-Sonden für die In-situ-Hybridisierung zum Nachweis von Translokationen bzw. den assoziierten Chromosomenbrüchen und zum anderen DNA-Chips zum Nachweis von Fusionstranskripten entwickelt und validiert. Forschungsprojekte zielen auf die Analyse von speziellen Biomarkern in größeren Kollektiven und auf das Verständnis von Pathomechanismen in unterschiedlichen Sarkomentitäten.

#### Schlüsselwörter

Weichteilsarkom · Klassifikation · Epidemiologie · Genetik · Molekulare Diagnostik

### Update from the soft tissue tumour registry in Jena

#### Abstract

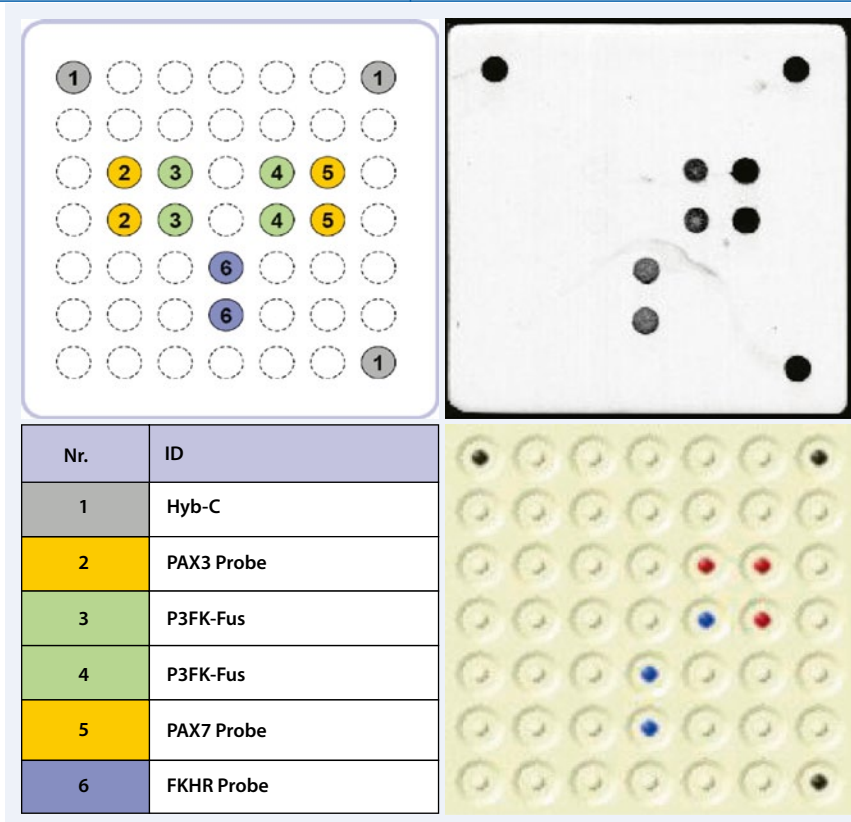
The Jena Institute of Pathology has been serving as a consultation and reference center for soft tissue tumors in Germany since 1978. The present study provides an overview of the clinicopathological data from a two-year period and an update on diagnostics and research. Retrospectively, 7043 cases sent to the institute in the years 2006 and 2007 were analyzed. The majority of cases (>77.7%) were soft tissue tumors, of which 49% were categorized as malignant, 11.4% as intermediate, 35% as benign and 4.6% as tumors of uncertain biological potential. Neoplasms with fibroblastic differentiation were the most frequent. The mean age of patients with a sarcoma was 63 years. The molecular pathological analysis of soft tissue tumors has attained a major role in diagnosis. This is

further advanced at the Jena institute in the context of a German Federal Ministry of Education and Research (BMBF) project for molecular sarcoma diagnosis with the aim of developing and validating DNA probes for in situ hybridization detection of translocations and their associated chromosomal breaks on the one hand, and DNA chips for the detection of fusion transcripts on the other. Research projects relate to the analysis of specific biomarkers in large tumor collectives and the pathomechanisms in several sarcoma entities.

#### Keywords

Sarcoma, soft tissue · Classification · Epidemiology · Genetics · Molecular diagnostics





**Abb. 4** ▲ DNA-Chip-Analyse eines alveolären Rhabdomyosarkoms mit Nachweis einer *PAX7-FKHR*-Genfusion. Der Aufbau des Chips (Prototyp der Chipron GmbH) mit seinen einzelnen Sonden ist links dargestellt, das Ergebnis der Analyse des Tumors rechts (oben: Primärdaten, unten: Farbkodierung der Signalstärke der Primärdaten)

tion zwischen den Chromosomen 7 und 16 [t(7;16)] oder den Chromosomen 11 und 16 [t(11;16)] gekennzeichnet ist. Speziell konnte die Translokation t(7;16)(q32-34;p11) näher charakterisiert werden. Sie führt zu einer Fusion des *FUS/TLS*-Gens auf Chromosom 16p11 und des *CREB3L1*-Gens auf Chromosom 7q32-34 [17, 18].

Bei den lipomatösen Tumoren wäre ein Beispiel das myxoides Liposarkom, bei dem am häufigsten eine t(12;16)(q13;p11) vorkommt mit Fusion des *FUS/TLS*-Gens und des *CHOP/DDIT3*-Gens auf Chromosom 12q13 [18]. Für beide Entitäten ließe sich die Translokation indirekt nachweisen über den Einsatz einer sogenannten *FUS/TLS*-Break-apart-Sonde, die den Bruch im Bereich des Gens auf Chromosom 16p11 detektiert. Die Spezifität der Diagnose ergibt sich aus dem Kontext der molekularpathologischen Analyse mit der unterschiedlichen Morphologie beider Tumorentitäten.

### Break-apart-Sonden

Alternativ kann der Nachweis der Translokation mit entsprechenden Fusionssonden erfolgen oder aber durch den zusätzlichen Nachweis des zweiten Chromosomenbruchs mittels eines zweiten Break-apart-Probensatzes (■ **Abb. 3**). Durch die Verwendbarkeit der selben Sonden für mehrere Entitäten setzt sich zunehmend der Break-apart-Ansatz durch. So ist beispielsweise ein entsprechender Probensatz für den *EWSR1*-Genlocus auf Chromosom 22q12 bei 6 verschiedenen Entitäten einsetzbar:

- Ewing-Sarkom/primitiver neuroektodermaler Tumor (PNET): t(11;22)(q24;q12),
- extraskelettales myxoides Chondrosarkom: t(9;22)(q22;q12),
- desmoplastischer klein- und rundzelliger Tumor: t(11;22)(p13;q12),
- myxoides Liposarkom: t(12;22)(q13;q12),
- Klarzellsarkom: t(12;22)(q13;q12) und

- angiomatoides fibröses Histiozytom: t(12;22)(q13;q12) [13].

### Nachweis von Fusionstranskripten

Zusätzlich ist bei einigen Tumoren der direkte Nachweis des Fusionstranskriptes zu führen. So hat beispielsweise beim alveolären Rhabdomyosarkom der Nachweis des *PAX3-FKHR/FOXO1A*-Fusionsgens [t(2;13)(q35;q14)] bzw. des *PAX7-FKHR*-Gens [t(1;13)(p36;q14)] prognostische Relevanz ([22, 24]; ■ **Abb. 4**). Auch gibt es Arbeiten, die auf eine unterschiedliche Prognose der verschiedenen Fusionstranskripte beim Synovialsarkoms hinweisen.

Das Synovialsarkom ist die häufigste Sarkomentität bei Adoleszenten und jungen Erwachsenen. Am Jenaer Referenzzentrum gab es insgesamt 105 Einsendungen im untersuchten Zweijahreszeitraum. Molekulargenetisch zeichnet es sich aus durch eine Fusion des *SYT/SS18*-Gens auf Chromosom 18 und eines der Gene der *SSX*-Familie auf Chromosom X [24]. Zytogenetisch bzw. molekularzytogenetisch ist eine t(X;18)(p11;q11)-Translokation charakteristisch. Molekulargenetisch werden 4 Fusionstranskripte beobachtet, von denen *SS18-SSX1* und *SS18-SSX2* am häufigsten vorkommen [24]. Patienten mit Tumoren und *SS18-SSX1*-Fusionstranskript sollen eine schlechtere Prognose haben als solche mit einer *SS18-SSX2*-Fusion [7, 12], jedoch ist die Korrelation zwischen den unterschiedlichen Genfusionen und der Prognose noch strittig. Möglicherweise sind die Diskrepanzen durch regionale Unterschiede der Patientenkollektive bedingt [25]. Auch gibt es interessanterweise eine Korrelation mit der Morphologie. In biphasischen Tumoren ist *SSX1* der wahrscheinlichere Translokationspartner, während beim fibrös-monophasischen Synovialsarkom gehäuft die *SS18-SSX2*-Fusion beobachtet wird [7, 12].

### Biomarker

Wichtig ist zu bedenken, dass sich bei etwa 10% der Synovialsarkome weder die typische Translokation noch die Fusionstranskripte nachweisen lassen. Dies schließt die Diagnose keinesfalls aus. Auf der Basis der Morphologie wie auch des Immunphänotyps ist die Entitätszuordnung wei-

terhin zulässig. In diesem Zusammenhang hat sich der Transkriptionsfaktor *TLE1* als hilfreicher Biomarker erwiesen. Er wurde ursprünglich über globale Expressionsanalysen von Sarkomen identifiziert und schon bald darauf mittels Immunhistologie analysiert [26]. Wie andere und wir kürzlich zeigen konnten, lässt er sich quasi in jedem Synovialsarkom nachweisen [8, 26].

Die immunhistochemische Expressionsanalyse detektiert in der Regel epigenetische Biomarker, die einer gewissen Variabilität und Heterogenität unterworfen sind. So wird das *TLE1*-Genprodukt auch in einzelnen anderen Sarkomentitäten exprimiert [8]. Die Verfügbarkeit großer Tumorkollektive, wie sie im Rahmen des Jenaer Referenzentrums gegeben ist, erleichtert die Austestung und Validierung neuer Biomarker.

## Zytogenetische Analyse

Gerade für die selteneren Weichteiltumoren ergibt sich in dem Nachweis und der Bestätigung von spezifischen genetischen Veränderungen noch ein weites Betätigungsfeld. Ein Beispiel ist das epitheloide Hämangioendotheliom, bei dem mittels zytogenetischer Analyse zweier Fälle eine rekurrente Translokation zwischen Chromosom 1p36.3 und 3q25 [ $t(1;3)(p36.3;q25)$ ] nachgewiesen wurde [4]. Im Rahmen einer Diplomarbeit, in der Break-apart-Sonden für die Interphase-FISH- (Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung-) Diagnostik dieses Tumors entwickelt und an 14 Fällen ausgetestet wurden, konnte nachgewiesen werden, dass diese Translokation bzw. der assoziierte Chromosomenbruch kein Zellkulturartefakt darstellt, sondern auch Primärtumoren in mindestens 50% der Fälle betrifft [29].

## Ploidieanalyse

Sarkome lassen sich genetisch in zwei Gruppen unterteilen, solche mit rekurrenten chromosomalen Veränderungen, insbesondere Translokationen, und solche mit komplexem Karyotyp. Zu letzteren gehören u. a. das undifferenzierte, pleomorphe Sarkom (ehemals malignes fibröses Histiocytom, MFH). Sie stellen nicht nur den Pathologen vor diagnosti-

sche Herausforderungen, sondern entziehen sich bisher auch einer effektiven systemischen Therapie, sodass gerade diese Gruppe von Tumoren einer näheren Betrachtung und Analyse bedarf.

Neben der molekularen Charakterisierung bemühen wir uns zurzeit, das Ausmaß der chromosomalen Komplexität mithilfe der klassischen Ploidieanalyse zu charakterisieren [15, 21]. Besonders interessieren wir uns dabei für das Vorkommen nahe-triploider Tumoren. Dieses Phänomen ist bei Karzinomen sehr häufig und scheint mit einem schlechten Überleben assoziiert zu sein [21]. Die Datenlage zur Ploidie von Weichteiltumoren ist dagegen noch sehr bruchstückhaft.

## Detektion von Signalwegsalterationen

Der Verlust der chromosomalen Stabilität ist ein wesentliches Merkmal maligner Tumoren. Wie wir kürzlich zeigen konnten, unterliegt sie der Kontrolle spezifischer Signalwege, die tumorsupprimierende Eigenschaften aufweisen [23]. Eine wesentliche Aufgabe der zukünftigen Forschung ist es, die Signalwegsalterationen bei Sarkomen aufzuklären und geeignete Therapeutika zu identifizieren, die bei entsprechenden Mutationen in der zielgerichteten Behandlung einsetzbar sind.

Klassisches Beispiel sind hierbei die *c-kit*-Mutationen beim gastrointestinalen Stromatumor (GIST), die Vorhersagekraft bezüglich der Sensitivität oder Resistenz bei der Behandlung mit geeigneten Tyrosinkinaseinhibitoren besitzen [28]. Neuere Daten weisen daraufhin, dass *KDR*-Mutationen bei Angiosarkomen in ähnlicher Weise prädiktive Biomarker darstellen [1].

## Expressionsanalyse

Dank der globalen Expressionsanalyse von Sarkomen konnten in den letzten Jahren neue Marker für die Diagnostik identifiziert werden wie auch Gensignaturen, die mit speziellen molekulargenetischen Veränderungen assoziiert sind (z. B. [1, 3, 26]). Sie können Hinweise auf Kandidatengene und Signalwege geben, die für das biologische Verständnis der Tumoren wesentlich sind. Inwieweit diese Techniken zukünftig auch

in der Routinediagnostik Einzug halten werden, ist derzeit noch nicht abzusehen.

## Fazit für die Praxis

**Das Jenaer Institut für Pathologie ist mittlerweile in der Mutationsanalyse von Onkogenen und Tumorsuppressorgenen breit aufgestellt. Es ist beteiligt an der Etablierung entsprechender Ringversuche [16] und unterzieht sich einer strikten Qualitätskontrolle, die u. a. in der Zertifizierung des Instituts nach der DIN EN ISO 9001 zum Ausdruck kommt. Das hiesige Weichteiltumor-Referenzzentrum ist bestrebt, seine Reputation und hohe Akzeptanz bei den einsendenden Kolleginnen und Kollegen zu bewahren und auszubauen. Die molekularpathologische Diagnostik muss dabei stetig den neuesten Entwicklungen angepasst werden und in Korrelation mit der morphologischen und immunhistochemischen Analyse zum Einsatz kommen. Das Ziel ist die differenzierte und systematische Klassifikation der Weichteiltumoren, die in ihrer Vielfalt bei gleichzeitig niedrigen Fallzahlen weiterhin eine große Herausforderung darstellen. Neben der Einteilung der Tumoren in diagnostische und prognostische Subgruppen wird zukünftig die Analyse prädiktiver Faktoren und damit der Vorhersage des Therapieansprechens eine wichtige Rolle zukommen. Das Jenaer Institut fühlt sich diesbezüglich gewappnet, die hier vorliegende Arbeit mag dafür ein Beleg sein.**

## Korrespondenzadresse

**Prof. Dr. I. Petersen**



Institut für Pathologie,  
Universitätsklinikum Jena  
Ziegmühlenweg 1,  
07740 Jena  
iver.petersen@med.uni-jena.de

**Danksagung.** Allen Einsendern sagen wir herzlichen Dank für ihr Vertrauen und die langjährige Zusammenarbeit. Dem Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) danken wir für die Förderung (FKZ 0315509) und unseren Kooperationspartnern für ihre Unterstützung.

**Interessenkonflikt.** Der korrespondierende Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

1. Antonescu CR, Yoshida A, Guo T et al (2009) KDR activating mutations in human angiosarcomas are sensitive to specific kinase inhibitors. *Cancer Res* 69:7175–7179
2. Elste AP, Petersen I (2010) Expression of proteinase-activated receptor 1–4 (PAR 1–4) in human cancer. *J Mol Histol* 41:89–99
3. Filion C, Motoi T, Olshen Ab et al (2009) The EWSR1/NR4A3 fusion protein of extraskeletal myxoid chondrosarcoma activates the PPARG nuclear receptor gene. *J Pathol* 217:83–93
4. Fletcher CDM, Unni KK, Mertens F (2002) World Health Organization classification of tumours. Pathology and genetics of tumours of soft tissue and bone. IARC, Lyon
5. Gajda M, Holzhausen HJ, Oswald S et al (2008) Two cases of retroperitoneal xanthofibroganglioma suggesting Erdheim-Chester-syndrom. *Pathologie* 29 (Suppl 1):54
6. Gajda M, Rüdiger KD, Winzer H et al (2010) Liposarcoma of the vagina. *Pathologie* 31 (Suppl 1):63
7. Kawai A, Woodruff J, Healey JH et al (1998) SYT-SSX gene fusion as a determinant of morphology and prognosis in synovial sarcoma. *N Engl J Med* 338:153–160
8. Knösel T, Heretsch S, Altendorf-Hofmann A et al (2010) TLE1 is a robust diagnostic biomarker for synovial sarcomas and correlates with t(X 18):analysis of 319 cases. *Eur J Cancer* 46:1170–1176
9. Knösel T, Katenkamp D, Schulz B, Petersen I (2010) Downregulation of CD34 is associated with malignancy on solitary fibrous tumours- analysis of 279 cases. *Pathologie* 31 (Suppl 1):17
10. Knösel T, Schulz B, Katenkamp K et al (2010) Solitärer fibröser Tumor und Hämangioperizytom. Was ist neu? *Pathologie* 31:123–128
11. Kuhn SA, Walter J, Petersen I et al (2010) Cerebral metastasis of a primary heart sarcoma. *Neurol Neurochir Pol* 44:188–195
12. Ladanyi M, Antonescu CR, Leung DH et al (2002) Impact of SYT-SSX fusion type on the clinical behavior of synovial sarcoma: a multi-institutional retrospective study of 243 patients. *Cancer Res* 62:135–140
13. Lazar A, Abruzzo LV, Pollock RE et al (2006) Molecular diagnosis of sarcomas: chromosomal translocations in sarcomas. *Arch Pathol Lab Med* 130:1199–1207
14. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK (2000) World Health Organization classification of tumours of the central nervous system. IARC, Lyon
15. Nitz C, Petersen I (2010) DNA ploidy and core classification of angiosarcoma. *Pathologie* 31 (Suppl 1): 45
16. Penzel R, Sers C, Chen Y et al (2011) EGFR mutation detection in NSCLC – assessment of diagnostic application and recommendations of the german panel for mutation testing in NSCLC. *Virchows Arch* 458: 95–98
17. Petersen I, Schewe C, Pascher A et al (2008) Low grade fibrosarcoma simulating an intraabdominal fibromatosis. *Pathologie* 29 (Suppl 1):82
18. Riggi N, Cironi L, Suvà ML, Stamenkovic I (2007) Sarcomas: genetics, signalling, and cellular origins. Part 1: The fellowship of TET. *J Pathol* 213:4–20
19. Robert Koch Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V (2010) Krebs in Deutschland 2005/2006. Häufigkeiten und Trends, 7. Aufl. Robert Koch-Institut, Berlin
20. Sahm F, Capper D, Meyer J et al (2010) Immunohistochemical analysis of 1844 human epithelial and hematopoietic tumors and sarcomas for IDH1R132H mutation. *Histopathology* (im Druck)
21. Schulze S, Petersen I (2010) Gender and ploidy in cancer survival. *Cell Oncol* (angenommen)
22. Sorensen PH, Lynch JC, Qualman SJ et al (2002) PAX3-FKHR and PAX7-FKHR gene fusions are prognostic indicators in alveolar rhabdomyosarcoma: a report from the children’s oncology group. *J Clin Oncol* 20:2672–2679
23. Stolz A, Ertych N, Kienitz A et al (2010) The CHK2–BRCA1 tumour suppressor pathway ensures chromosomal stability in human somatic cells. *Nat Cell Biol* 12:492–499
24. Suvà ML, Cironi L, Riggi N, Stamenkovic I (2007) Sarcomas: genetics, signalling, and cellular origins. Part 2: TET-independent fusion proteins and receptor tyrosine kinase mutations. *J Pathol* 213:117–130
25. Takenaka S, Ueda T, Naka N et al (2008) Prognostic implication of SYT-SSX fusion type in synovial sarcoma: a multi-institutional retrospective analysis in Japan. *Oncol Rep* 19:467–476
26. Terry J, Saito T, Subramanian S et al (2007) TLE1 as a diagnostic immunohistochemical marker for synovial sarcoma emerging from gene expression profiling studies. *Am J Surg Pathol* 31:240–246
27. Travis WD, Brambilla E, Müller Hermelink KH (2004) World Health Organization classification of tumours. Pathology and genetics of tumours of the lung, pleura, thymus and heart. IARC, Lyon
28. Wardelmann E, Büttner R, Merkelbach-Bruse S, Schildhaus HU (2007) Mutation analysis of gastrointestinal stromal tumors: increasing significance for risk assessment and effective targeted therapy. *Virchows Arch* 451:743–749
29. Wölfel C, Liehr T, Weise A, Petersen I (2010) Characterisation of epitheloid haemangi endothelioma with a new Interphase-FISH-Test. *Pathologie* 31 (Suppl 1):45

**Behandlung des Non-Hodgkin-Lymphoms ohne Bestrahlung**

Das Non-Hodgkin-Lymphom als bösartige Erkrankung des Lymphsystems wird oftmals mit einer Kombination aus Chemo- und Strahlentherapie behandelt. Die Bestrahlung des Gehirns kann allerdings zu schwerwiegenden Spätfolgen, wie Konzentrations- oder Gedächtnisstörungen sowie – bei hohen Dosierungen – bis hin zur Demenz führen. Wissenschaftler haben nun den Therapieeffekt der Gehirnbestrahlung untersucht. Die Ergebnisse zeigen, dass die Überlebenszeit von mit Chemo- und Strahlentherapie behandelten Patienten sich nicht gegenüber Patienten unterschied, die nur mit einer Chemotherapie behandelt wurden. Die Gabe hoher Dosen Methotrexat hat sich als erfolgreiche Maßnahme in der Chemotherapie erwiesen, die durchschnittliche Überlebenszeit der Betroffenen konnte von 12 bis 18 Monaten auf 33 bis 43 Monate gesteigert werden. Die Bestrahlung des Gehirns ist derzeit Teil der Standardbehandlung des Non-Hodgkin-Lymphoms, wenn dieser schnell wachsende und aggressive Tumor das Zentralnervensystem befallen hat. Aufgrund der Studienergebnisse raten die Forscher von der Ganzhirnbestrahlung als Standardtherapie beim Non-Hodgkin-Lymphom des Gehirns ab.

Literatur: Thiel E, Korfel A, Martus P et al (2010) High-dose methotrexate with or without whole brain radiotherapy for primary CNS lymphoma (G-PCNSL-SG-1): a phase 3, randomised, non-inferiority trial. *Lancet Oncol* 11(11):1036-1047

Quelle: Deutsche Krebshilfe e. V., [www.krebshilfe.de](http://www.krebshilfe.de)