

Die neue WHO-Klassifikation und aktuelle Ergebnisse in der Weichteiltumorpathologie

Die neue WHO-Klassifikation teilt die Weichteiltumoren weiterhin nach ihrer morphologisch oder immunphänotypisch nachweisbaren *Liniendifferenzierung* in Subgruppen ein und orientiert sich insofern an der Abstammung von den wahrscheinlichen Ursprungszellen und Geweben [11]. Sie haben sich nicht verändert, wurden jedoch um zusätzliche Gruppen ergänzt. Konkret werden folgende Subgruppen abgegrenzt:

- lipomatöse Tumoren,
- fibroblastische/myofibroblastische Tumoren,
- fibrohistiozytische Tumoren,
- glattmuskuläre Tumoren,
- perizytische (perivaskuläre) Tumoren,
- skelettmuskuläre Tumoren,
- vaskuläre Tumoren der Weichteile,
- chondroosäre Tumoren,
- gastrointestinale Stromatumoren (GIST),
- Nervenscheidentumoren,
- Tumoren mit ungewisser Differenzierung,
- undifferenzierte Sarkome.

Entitäten

Die in den jeweiligen Subgruppen vertretenen Entitäten sind in **Tab. 1** aufgeführt. Sie umfasst zwar einen Großteil der Weichteiltumoren, jedoch sei darauf hingewiesen, dass diese Liste keinesfalls allumfassend ist. Zusätzliche Entitäten und insbesondere differenzialdiagnostisch zu erwägende Tumortypen finden sich in den anderen Bänden der WHO-Klassifikation sowie der Spezialliteratur. Im

Gegensatz zu der im Jahr 2008 erschienenen WHO-Klassifikation der hämatologischen Neoplasien wurde nicht der Schritt getan, neue Subgruppen zu bilden, die allein durch spezifische genetische Alterationen definiert sind [28]. Dies ist sicherlich dem maßgeblichen Einfluss des ersten Herausgebers der Klassifikation, Christopher Fletcher, zu verdanken. Er ist ebenso wie Pancras Hoogendorn ausgebildeter Histopathologe. Sie stehen für das alte Primat der Pathologie bei der Tumorklassifikation. Dagegen kommen die beiden anderen *Editoren*, Julia Bridges und Fredrik Mertens, aus der Genetik. Alle haben sich in den letzten Jahren große Verdienste bei der phänotypischen, genetischen und molekularen Charakterisierung der Weichteiltumoren erworben. Mit zu nennen in diesem Reigen sind die Pathologen Jean Michel Coindre in Bordeaux, Markku Miettinen am AFIP in Bethesda und insbesondere Cristina Antonescu vom New Yorker Memorial Sloan Kettering Cancer Center, in dem in den letzten Jahren wesentliche neue Arbeiten, v. a. auf dem Gebiet der vaskulären Tumoren, entstanden sind [1, 8]. Zusammen mit den anderen Koautoren der Klassifikation ist ihnen ein umfassendes Werk gelungen, das einen geeigneten Leitfaden für das Verständnis und die Beurteilung der Weichteiltumoren darstellt.

In dieser Übersichtsarbeit kann nicht auf alle Facetten dieser Klassifikation eingegangen werden. Es sollen nur maßgebliche Änderungen und einzelne relevante Fragen in der Routinediagnostik beleuch-

tet werden. Auch soll auf aktuelle Ergebnisse, die nicht mehr in die Klassifikation einfließen konnten, eingegangen werden. Sie sind in nicht unwesentlichem Maße den technischen Entwicklungen bei der Tumorcharakterisierung, allen voran dem „*next generation sequencing*“, zu verdanken, sodass bereits die Frage aufgeworfen wurde, ob diese Technik das Ende der uns bekannten Histopathologie bedeutet [2]. Diese provokante These entspricht sicher nicht der gelebten Realität. Doch ist zu konzedieren, dass diese Technik wie andere zuvor zu einem Erkenntnisgewinn in der Tumorbiologie und -klassifikation geführt haben, was an einem Beispiel aufgezeigt werden soll.

Dignitätseinteilung

Neben den obigen Subgruppen, die sich nach der Liniendifferenzierung der Tumorzellen ausrichtet, ist ein weiteres Ordnungsprinzip der Klassifikation die Einteilung der Entitäten nach ihrer Dignität. Folgende Kategorien werden unterschieden:

- benigne,
- intermediär (lokal aggressiv/selten metastasierend),
- maligne.

Intermediär maligne Tumoren kommen vor bei den adipozytären, fibroblastisch/myofibroblastischen, den so genannten fibrohistiozytischen, den vaskulären Tumoren und denjenigen mit ungewisser Differenzierung. Sie sind durch die

potenzielle Fähigkeit zur Rezidivierung als Folge eines lokal aggressiven Wachstums oder aber (in seltenen Fällen) eine Metastasierung gekennzeichnet. Dabei sei an dieser Stelle auf eine gewisse Inkonsistenz bei der Eingruppierung der Tumoren in die 3 Kategorien hingewiesen. So gibt es (seltene) maligne Formen des tenosynovialen Riesenzelltumors. Sie werden aber, ebenso wie die malignen Varianten des solitären fibrösen Tumors (SFT) und des phosphatretischen mesenchymalen Tumors (PMT), nicht der entsprechenden Dignitätskategorie der Tumorgruppe untergeordnet, sondern als Varianten der jeweiligen Tumorentität aufgeführt. Gleiches gilt in der Gruppe der Nervenscheidentumoren für das maligne Perineuriom, während im Gegensatz dazu der maligne Granularzelltumor in der Subgruppe der bösartigen Nervenscheidentumoren gelistet wird. Demgegenüber erscheint die benigne Form des PECOM als Variante in der Gruppe der malignen Tumoren mit ungewisser Differenzierung. Es wäre womöglich sinnvoller gewesen, diese Entitäten mit benignen und malignen Varianten in die Subgruppe der intermediär malignen Neoplasien einzuordnen, wie es beim ossifizierenden fibroxoiden Tumor (OFMT), dem gemischten Tumor, dem Myoepitheliom und dem PMT der Fall ist (■ Tab. 1).

Lipomatöse Tumoren

Bei den lipomatösen Tumoren haben sich keine neuen Entitäten ergeben. Es konnte jedoch in den letzten Jahren gezeigt wer-

den, dass das *Retinoblastom-Gen* und seine hemi- bzw. homozygote Inaktivierung offenbar eine wesentliche Rolle bei der Tumorentstehung der lipomatösen Neoplasien spielt und nicht nur in der Zellzyklusregulation, sondern auch der zellulären Differenzierung von Bedeutung ist [3]. Auf Basis der Analyse des *Retinoblastom-Gens* ergaben sich zudem interessante Überlappungen zwischen dem *Spindelzell-/pleomorphen Lipom*, dem mammärem Myofibroblastom und dem zellulärem Angiofibrom [4]. Diese Veränderungen sind nicht nur potenziell diagnostisch relevant, sondern weisen darauf hin, dass es Zusammenhänge zwischen diesen Tumorentitäten, die derzeit noch unterschiedlichen Tumorgruppen zugerechnet werden, gibt.

Fibro-/myofibroblastische Tumoren

Auch bei den fibro-/myofibroblastischen Tumoren haben sich keine wesentlichen Änderungen bzgl. der Zusammensetzung und Definition der Entitäten dieser Gruppe ergeben. Jedoch konnten für einzelne Tumortypen rezurrenente genetische Alterationen identifiziert werden. Dazu gehört die MYH9-USP6-Translokation bei der *noduläre Faszitis* [7]. Genfusionen unter Mitbeteiligung des USP6-Gens wurden auch bei der aneurysmatischen Knochenzyste beschrieben. Der Nachweis dieser Alterationen über einen „FISH break apart“ (*FISH* „fluorescence in situ hybridization“) spielt in der Alltagsdiagnostik z. Z. eine untergeordnete

Rolle. Sie ist v. a. im Falle eines positiven Ergebnisses relevant, ein negatives Resultat schließt die jeweiligen Diagnosen jedoch keinesfalls aus.

Genfusionen

Vor kurzem konnte beim *solitären fibrösen Tumor/Hämangioperizyotom* eine rezurrenente genetische Alteration identifiziert werden [5, 25]. Sie war in allen untersuchten Tumoren nachweisbar und wird insofern voraussichtlich zu einer diese Gruppe von Tumoren definierenden Alteration werden. Es handelt sich um die intrachromosomale Fusion zwischen dem *NAB2*- und dem *STAT6*-Gen. Das *NAB2* fungiert normalerweise als Transkriptionsrepressor. Diese supprimierende Eigenschaft des Gens wird jedoch durch die trunkierende Genfusion in eine aktivierende Wirkung umgewandelt, die zu einer erhöhten Aktivität des Transkriptionsaktivators *STAT6* führt, was offenbar die den Tumor antreibende Mutation darstellt (*Driver-Mutation*).

Das Verfahren zur Aufdeckung dieser Genfusion kann als paradigmatisch für die neuen Möglichkeiten der genomischen Analyse und ihrer Fähigkeit zur Aufdeckung bisher unbekannter Alterationen bei monomorphen, genetisch wenig variablen Tumoren gewertet werden [2]. Das untersuchte Material stammte von der Lebermetastase des SFT einer 44 Jahre alten Patientin. Es handelte sich um einen Rezidivtumor, von dem biopsisch Gewebe gewonnen und im Rahmen des Michigan Oncology Sequencing Pro-

Hier steht eine Anzeige.

grams einer umfassenden Analyse unterworfen wurde. Wegweisend war dabei die sog. „Paired-end“-Transkriptomanalyse [2]. Sie ist in der Lage, intrachromosomale Alterationen und insbesondere Genfusionen aufzudecken. Nachdem die obige Alteration an diesem Indextumor entdeckt werden konnte, wurde sie umgehend an einem größeren Tumorkollektiv, von dem geeignetes tiefgefrorenes Tumormaterial vorlag, mittels RT-PCR verifiziert. Der Nachweis der entsprechenden Alteration an formalinfixiertem, paraffineingebettetem Material ist nicht so ohne weiteres möglich, da es sich um heterogene Bruchpunkte innerhalb der NAB2- und STAT6-Gene handelt. Auch ein FISH-Nachweis ist schwierig, da beide Gene benachbart gelegen sind und die Umlagerung so diskrete zytogenetische Veränderungen hervorruft, dass sie vermutlich nicht mittels FISH zu detektieren sind. Das ist wahrscheinlich auch der Grund, weshalb diese Mutation mit den konventionellen Methoden vorher nicht gefunden wurde.

Diagnostisch kann jedoch ein anderes Verfahren eingesetzt werden. Wie mittlerweile gezeigt werden konnte, ist die Genfusion mit einer nukleären Überexpression des STAT6-Proteins verbunden, die sich über eine immunhistochemische Untersuchung detektieren lässt [27]. Dies ist beispielhaft an dem Fall in **Abb. 1** zu sehen. Die Identifikation solcher Mutationen, die einen Tumor bzw. eine Tumorgruppe definieren, hat unmittelbaren Einfluss auf die Tumorklassifikation. So wird sie im Falle der Klassifikation der Tumoren des Nervensystems wohl dazu führen, dass der SFT und das Hämangioperizytom, die bisher noch als separate Entitäten aufgeführt wurden, nun wie bei den Weichteiltumoren zu einer Entität verschmelzen.

Bezüglich der Weichteiltumorklassifikation könnte hinterfragt werden, ob es noch gerechtfertigt ist, den SFT zu der Gruppe der fibro-/myofibroblastischen Tumoren zuzurechnen. Die von der Fusion betroffenen Gene NAB2 und STAT6 sind beide auf Chromosom 12q13 lokalisiert. Chromosomale Veränderungen auf diesem Chromosomenarm und speziell der Region 12q13-q15 wurden bisher v. a. bei lipomatösen Tumoren beobachtet. Es handelt sich dabei um das DDIT3/

Pathologe 2013 · 34:436–448 DOI 10.1007/s00292-013-1784-z
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2013

I. Petersen

Die neue WHO-Klassifikation und aktuelle Ergebnisse in der Weichteiltumorpathologie

Zusammenfassung

Die neue WHO-Klassifikation, die Anfang des Jahres in Buchform publiziert wurde, beinhaltet eine umfassende Darstellung der Weichteiltumoren. Einerseits wurden Veränderungen bei der Zuordnung bekannter Entitäten vorgenommen, so werden die undifferenzierten Sarkome jetzt in einer eigenen Gruppe zusammengefasst und nicht mehr den sog. fibrohistozytischen Tumoren zugerechnet. Andererseits wurden Tumorgruppen und Entitäten wie die Nervenscheidentumoren und die gastrointestinalen Stromatumoren aufgenommen, die bisher den Klassifikationen anderer Organsysteme zugeordnet waren. Diese Entwicklung ist sinnvoll für die praktische Arbeit der Pathologen, da nun die meisten relevanten Weichteiltumorentitäten in einem Buch zusammengefasst und auffindbar sind. Sie ist zudem den enormen Erkennt-

nisgewinnen in der Genetik und Zellbiologie der Weichteiltumoren geschuldet. Diese rapiden Fortschritte spiegeln sich in der Tatsache wider, dass es nach der Publikation der Klassifikation wichtige neue Erkenntnisse gegeben hat. Sie beziehen sich einerseits auf die Identifizierung einer rekurrenten Genfusion, NAB2-STAT6, beim solitären fibrösen Tumor, und andererseits auf den Nachweis häufiger Mutationen im Promoter des hTERT-Gens beim malignen Melanom. In dieser Arbeit werden einige dieser Neuerungen und praxisrelevante Aspekte der Weichteiltumorpathologie vorgestellt.

Schlüsselwörter

Mutationen · Solitärer fibröser Tumor (SFT) · Malignes Melanom · Undifferenziertes Sarkom · Praxisrelevante Aspekte

The new WHO classification and recent results in soft tissue tumor pathology

Abstract

The new World Health Organization (WHO) classification presents a comprehensive description of soft tissue tumors which was published in book format at the beginning of 2013. Changes have been made relating to the allocation of known entities, e.g. undifferentiated sarcomas are formed into a new group and are not longer assigned to the so-called fibrohistiocytic tumors and new subgroups were incorporated, such as nerve sheath tumors and gastrointestinal stroma tumors which were previously included in the tumor classification of other organ systems. This development is important from the practical point of view as most of relevant soft tissue tumors are now summarized and can be found in a single book. This is also related to the rapid increase in knowledge of the genet-

ics and cell biology of soft tissue tumors. At present there is considerable progress in tumor pathology illustrated by the fact that important new findings have been published after completion of the classification, such as those related to the identification of the recurrent NAB2-STAT6 gene fusion in solitary fibrous tumors and the detection of frequent mutations in the promoter of the hTERT gene in malignant melanoma. In this report some new findings and clinically relevant aspects of soft tissue tumor pathology will be presented.

Keywords

Mutations · Solitary fibrous tumor · Malignant melanoma · Undifferentiated sarcoma · Practice-relevant aspects

CHOP-Gen (12q13) beim *myxoiden Liposarkom* und die Gene CDK4 (12q14) und MDM2 (12q14-15) beim *atypischen lipomatösen Tumor/hochdifferenzierten Liposarkom* und dem *dedifferenzierten Liposarkom*. In diesem Kontext ist zu bemerken, dass es eine fettbildende Variante des SFT gibt [17]. Insofern stellt sich die Frage, ob der SFT nicht besser der Gruppe der lipomatösen Tumoren zugerechnet

werden sollte. Dies wäre spätestens dann zu fordern, wenn sich Tumoren mit dem Phänotyp eines SFT im Fettgewebe genetisch modifizierter Mäuse generieren lassen, die das NAB2-STAT6-Transgen entweder konstitutionell, d. h. ubiquitär, oder nur in einzelnen Geweben exprimieren. Entsprechende Mausmodelle wurden beispielsweise für die SS18-SSX-Genfusion des *Synovialsarkoms* hergestellt [15].

Tab. 1 Subgruppen und Entitäten der neuen WHO-Klassifikation für Weichgewebstumoren. (Nach [11])

<i>Adipozytäre Tumoren</i>	
Benigne	Lipom
	Lipomatose
	Lipomatose des Nerven
	Lipoblastom/Lipoblastomatose
	Angiolipom
	Myolipom
	Chondroides Lipom
	Extrarenales Angiomyolipom
	Extraadrenales Myelolipom
	Spindelzell-/pleomorphes Lipom
	Hibernom
Intermediär (lokal aggressiv)	Atypischer lipomatöser Tumor/ Hochdifferenziertes Liposarkom
Maligne	Dedifferenziertes Liposarkom
	Myxoides Liposarkom
	Pleomorphes Liposarkom
	Liposarkom (NOS)
<i>Fibroblastische/myofibroblastische Tumoren</i>	
Benigne	Noduläre Faszitis
	Proliferative Faszitis
	Proliferative Myositis
	Myositis ossificans
	Fibroossärer Pseudotumor der Finger
	Ischämische Faszitis
	Elastofibrom
	Fibröses Hamartom der Kindheit
	Fibromatosis colli
	Juvenile hyaline Fibromatose
	Inklusionskörperfibromatose
	Sehnenscheidenfibrom
	Desmoplastisches Fibroelastom
	Mammatyp-Myofibroblastom
	Kalzifizierendes aponeurotisches Fibrom
	Angiomyofibroblastom
	Zelluläres Angiofibrom
	Nackentyp-Fibrom
	Gardner-Fibrom
	Kalzifizierender fibröser Tumor
	Intermediär (lokal aggressiv)
Intermediär (selten metastasierend)	Dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP) – fibrosarkomatöses DFSP (FS-DFSP) – pigmentiertes DFSP (Bednar-Tumor) Solitärer fibröses Tumor (SFT) – SFT, maligne Inflammatorischer myofibroblastischer Tumor (IMT) Niedrigmalignes myofibroblastisches Sarkom (LGMFS) Myxoinflammatorisches fibroblastisches Sarkom (MIFS) – atypischer myxoinflammatorischer fibroblastischer Tumor Infantiles Fibrosarkom

Tab. 1 Subgruppen und Entitäten der neuen WHO-Klassifikation für Weichgewebstumoren. (Fortsetzung)		
Maligne	Adultes Fibrosarkom	
	Myxofibrosarkom	
	Niedrigmalignes fibromyxoides Sarkom (LGFMS, Evans-Tumor)	
	Sklerosierendes epitheloides Fibrosarkom	
<i>Fibrohistiozytische Tumoren (FHT)</i>		
Benigne	Tenosynovialer Riesenzelltumor – lokalisierter Typ – diffuser Typ – maligne	
	Tiefes benignes fibröses Histiocytom	
Intermediär (selten metastasierend)	Plexiformer fibrohistiozytischer Tumor (PFHT)	
	Riesenzelltumor der Weichteile	
<i>Glattmuskuläre Tumoren</i>		
Benigne	Tiefes Leiomyom	
Maligne	Leiomyosarkom (außer der Haut)	
<i>Perizytische (perivaskuläre) Tumoren</i>		
	Glomustumor (und Varianten) – Glomangiomatose – maligner Glomustumor	
	Myoperizytom – Myofibrom – Myofibromatose	
	Angioleiomyom	
<i>Skelettmuskuläre Tumoren</i>		
Benigne	Rhabdomyom – adulter Typ – fetaler Typ – genitaler Typ	
	Maligne	Embryonales Rhabdomyosarkom (einschließlich botryoides, anaplastisches)
		Alveoläres Rhabdomyosarkom (einschließlich solides, anaplastisches)
Pleomorphes Rhabdomyosarkom		
Spindelzell-/sklerosierendes Rhabdomyosarkom		
<i>Vaskuläre Tumoren der Weichteile</i>		
Benigne	Hämangiom – synovial – venös – arteriovenöse(s) Hämangiom/Malformation	
	Intramuskulär	
	Epithelioides Hämangiom	
	Angiomatose	
	Lymphangiom	
Intermediär (lokal aggressiv)	Kaposiformes Hämangioendotheliom	
Intermediär (selten metastasierend)	Retiformes Hämangioendotheliom	
	Papilläres intralymphatisches Angioendotheliom	
	Komposit-Hämangioendotheliom	
	Pseudomyogenes Hämangioendotheliom (epithelioides, sarkomähnlich)	
	Kaposi-Sarkom	
Maligne	Epithelioides Hämangioendotheliom	
	Angiosarkom der Weichteile	
<i>Chondroossäre Tumoren</i>		
	Chondrom der Weichteile	
	Extraskellettales mesenchymales Chondrosarkom	
	Extraskellettales Osteosarkom	

Tab. 1 Subgruppen und Entitäten der neuen WHO-Klassifikation für Weichgewebstumoren. (Fortsetzung)

<i>Gastrointestinale Stromatumoren (GIST)</i>	
	Benigner GIST
	GIST, ungewisses Malignitätspotenzial
	GIST, maligne
<i>Nervenscheidentumoren</i>	
Benigne	Schwannom (einschließlich Varianten)
	Melanotisches Schwannom
	Neurofibrom (einschließlich Varianten)
	– plexiformes Neurofibrom
	Perineuriom
	– malignes Perineuriom
	Granularzelltumor
	Dermales Nervenscheidenmyxom
	Solitäres umschriebenes Neurom
	Ektopisches Meningiom
	Nasale Gliaheterotopie
	Benigner Tritontumor
	Hybridnervenscheidentumor
Maligne	Maligner peripherer Nervenscheidentumor (MPNST)
	Epithelioider MPNST
	Maligner Tritontumor
	Maligner Granularzelltumor
	Ektomesenchymom
<i>Tumoren ungewisser Differenzierung</i>	
Benigne	Akrales Fibromyxom
	Intramuskuläres Myxom (einschließlich zelluläre Variante)
	Juxtaartikuläres Myxom
	Tiefes („aggressives“) Angiomyxom
	Pleomorpher hyalinisierender angioektatischer Tumor (PHAT)
	Ektopes hamartomatöses Thymom
Intermediär (lokal aggressiv)	Hämosiderotischer fibrolipomatöser Tumor
Intermediär (selten metastasierend)	Atypisches Fibroxanthom (AFX)
	Angiomatoides fibröses Histiozytom
	Ossifizierender fibromyxoider Tumor (OFMT)
	– OFMT, maligne
	Gemischter Tumor (NOS)
	– gemischter Tumor (NOS), maligne
	Myoepitheliom
	Myoepitheliales Karzinom
	Phosphaturetischer mesenchymaler Tumor, benigne
	Phosphaturetischer mesenchymaler Tumor, maligne
Maligne	Synovialsarkom NOS
	– Synovialsarkom, spindelzellig
	– Synovialsarkom, biphasisch
	Epithelioides Sarkom
	Alveoläres Weichteilsarkom (ASPS)
	Klarzellsarkom der Weichteile
	Extraskellettales myxoides Chondrosarkom
	Desmoplastischer kleinrundzelliger Tumor (DSRCT)
	Extrarenaler Rhabdoidtumor
	Neoplasien mit perivaskulärer epithelioider Zelldifferenzierung (PECom)
	– PEComa NOS, benigne
	– PEComa NOS, maligne
	Intimasarkom

Tab. 1 Subgruppen und Entitäten der neuen WHO-Klassifikation für Weichgewebstumoren. (Fortsetzung)

Undifferenzierte/unklassifizierte Sarkome	
	Undifferenziertes Spindelzellsarkom
	Undifferenziertes pleomorphes Sarkom
	Undifferenziertes rundzelliges Sarkom
	Undifferenziertes epithelioides Sarkom
	Undifferenziertes Sarkom NOS

Der Reiz solcher Modelle liegt v. a. darin, dass sie für das Austesten neuer therapeutischer Ansätze genutzt werden können. Insofern werden sie sicherlich in absehbarer Zeit für die NAB2-STAT6-Fusion des SFT realisiert werden.

Eine weitere häufige Entität dieser Gruppe ist das *Myxofibrosarkom*. Es wächst in der Regel oberflächlich, kommt jedoch auch in den tiefen Weichteilen vor. Das vorherrschende klinische Problem ist die Neigung zu Lokalrezidiven. Für diese Entität konnte bisher keine definierende genetische Alteration identifiziert werden. Doch kann es bei einem Teil der Tumoren zu einer Überexpression des p16-Proteins kommen, was vorrangig die prognostisch günstiger verlaufenden Tumoren zu betreffen scheint [22]. Die p16-Expression ist zwar kein diagnostischer Marker, könnte jedoch im Falle der Beurteilung des Resektionsrands hilfreich sein, da bisher keine spezifischen Biomarker für die Entität verfügbar sind und insofern dieser Immunphänotyp, der nach unseren Erfahrungen ubiquitär ausgebildet ist, im positiven Falle die Identifikation der Tumorzellen erleichtert (■ Abb. 2).

Fibrohistiozytische Tumoren

Die Gruppe der sog. fibrohistiozytischen Tumoren ist unscharf definiert. Die Zuordnung eines Tumors zu dieser Gruppe ist letztlich eine Ausschlussdiagnose. Durch die ungenügenden molekularen und genetischen Kenntnisse vieler Entitäten wie auch die fehlende Möglichkeit, die Herkunft und Liniendifferenzierung der jeweiligen Tumoren genauer festzulegen, war diese Gruppe historisch betrachtet groß. Es handelte sich quasi um ein Sammelbecken aller Neoplasien, die keine andere Liniendifferenzierung aufwiesen und mit einem „fibrohistiozytischen“ Ursprung vereinbar waren. Bei unseren Erhebungen repräsentierte sie zusammen

mit den fibro-/myofibroblastischen Tumoren die größte Tumorgruppe [23], was u. a. daran lag, dass das *undifferenzierte pleomorphe Sarkom/maligne fibröse Histiozytom (MFH)* früher dieser Gruppe zugeordnet wurde. Mit der neuen Klassifikation wird sich das vermutlich ändern, da die Zahl der Entitäten deutlich reduziert wurde. Der Begriff des MFH findet keine Anwendung mehr und wurde nun vollständig ersetzt durch denjenigen des undifferenzierten Sarkoms (s. unten).

Die Gruppe der fibrohistiozytischen Weichteiltumoren besteht nur noch aus dem tenosynovialen Riesenzelltumoren (lokalisierter und diffuser Typ), dem tiefen benignen fibrösen Histiozytom, dem selten metastasierenden plexiformen fibrohistiozytischen Tumor (PFHT) und dem intermediär malignen Riesenzelltumor der Weichteile (■ Tab. 1). Das MFH ist bis auf den Subtyp des myxoiden MFH, das den Myxofibrosarkomen zugerechnet wird, nunmehr in der neuen Gruppe der undifferenzierten/unklassifizierbaren Sarkome (s. unten) einzuordnen.

Glattmuskuläre und perizytische/perivaskuläre Tumoren

Innerhalb dieser Tumorgruppen ist es zu einer gewissen Umgruppierung und Umkettierung gekommen. So bestehen die (reinen) glattmuskulären Tumoren jetzt nur noch aus dem *Leiomyom* und dem *Leiomyosarkom*. Das *Angioleiomyom* (der Haut) wird im Gegensatz zur Klassifikation des Jahres 2002 [10] nunmehr in der Gruppe der perizytischen (perivaskulären) Tumoren geführt. Es sollte nicht verwechselt werden mit dem *Angiomyolipom*. Diese Entität, die vorrangig in der Niere vorkommt, bildet zusammen mit dem Klarzelltumor und dem Lymphangioliomyom/der Lymphangioliomyomatose der Lunge die Gruppe der perivaskulären

epitheloidzelligen Tumoren (*PECome*). Sie werden trotz ihres Namens nicht in dieser Gruppe, sondern in diejenige der Neoplasien mit ungewisser Differenzierung eingeordnet.

Skelettmuskuläre Tumoren

Auch in der Gruppe der rhabdomyogenen Tumoren haben sich keine wesentlichen Änderungen ergeben außer der Tatsache, dass nunmehr die *spindelzelligen Rhabdomyosarkome* eine eigene Entität darstellen und nicht mehr dem embryonalen Rhabdomyosarkom zugerechnet werden. Die Rhabdomyosarkome sind neben dem morphologischen Nachweis der Rhabdomyoblasten v. a. durch den Immunphänotyp einer Desmin- und Myogeninexpression charakterisiert. Diese kann jedoch beim spindelzelligen/sklerosierenden Rhabdomyosarkom nicht (Myogenin) oder nur eingeschränkt (Desmin) vorliegen, dafür ist dieser Subtyp häufig stark positiv für MyoD1.

Ein weiterer essenzieller Biomarker bei der Subtypisierung der Rhabdomyosarkome ist der Nachweis/Ausschluss der charakteristischen Genfusionen unter Mitbeteiligung des FOXO1/FKHR-Gens auf Chromosom 13q14. Die Detektion eines Chromosomenbruchs mittels einer FOXO1-break-apart-Sonde ist bei entsprechendem Phänotyp als Beweis für das Vorliegen eines *alveolären Rhabdomyosarkoms* zu werten. Dieser Nachweis sollte ergänzt werden durch die Bestimmung des Fusionspartners, da dieser eine unterschiedliche prognostische Relevanz hat. Die häufigere Fusion mit dem Partner-Gen PAX3 auf Chromosom 2q35 ist mit einem aggressiveren Verlauf assoziiert als die Fusion mit dem PAX7-Gen auf Chromosom 1p36 [6, 29].

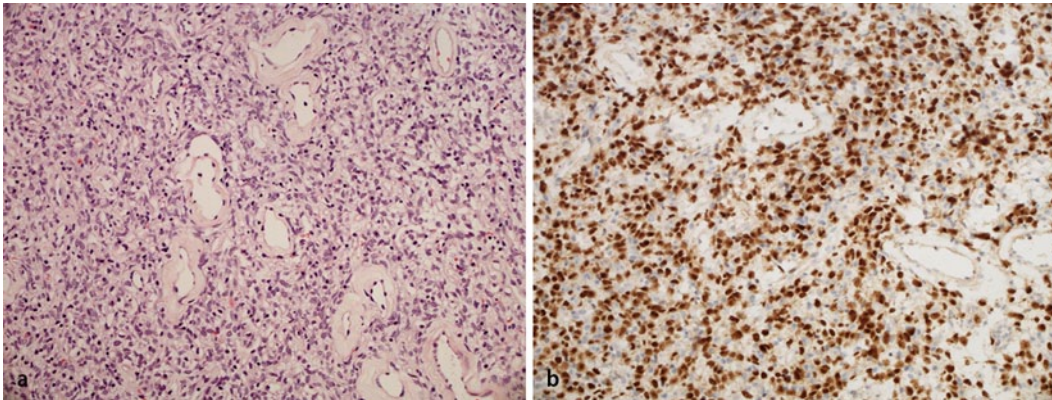


Abb. 1 ◀ Solitärer fibröser Tumor mit nukleärer Überexpression des STAT6-Proteins als Surrogatmarker für den Nachweis einer NAB2-STAT6-Fusion. **a** HE-Färbung, **b** STAT6-Immunhistochemie

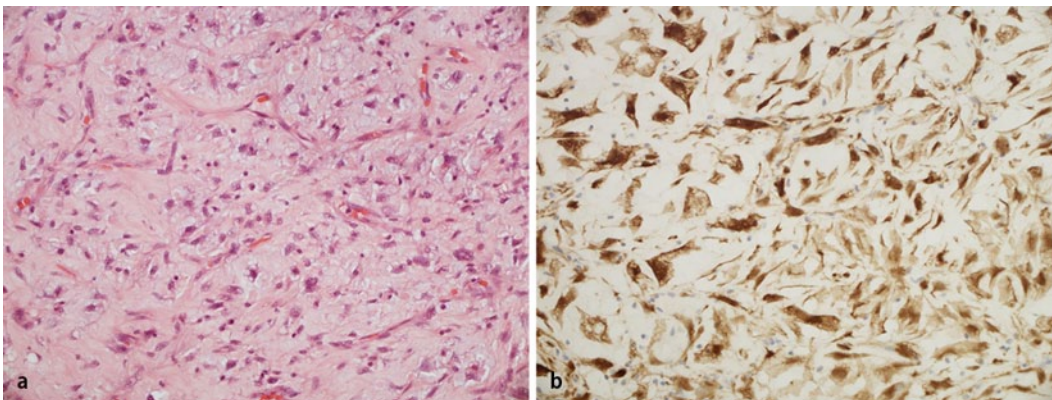


Abb. 2 ◀ Beispiel eines Myxofibrosarkoms mit Überexpression des p16-Gens als möglicher Biomarker für den Nachweis einer Tumordinfiltration. **a** HE-Färbung, **b** p16-Immunhistochemie; Vergrößerung 1:400

Vaskuläre Tumoren

Bei den vaskulären Tumoren ist als neue Entität das *pseudomyogene Hämangioendotheliom* hinzugekommen, das Ähnlichkeiten mit dem epithelioiden Sarkom aufweisen kann, insbesondere in Form einer Zytokeratinexpression. Es lässt sich jedoch durch den Nachweis der endothelialen Transkriptionsfaktoren FLI1 und ERG als vaskuläre Neoplasie einordnen. Die Abgrenzung vom epithelioiden Sarkom gelingt durch den Nachweis einer *INI1/SMARCB1*-Expression.

Dieses Gen ist charakteristischerweise im *Rhabdoidtumor*, wie auch dem *epithelioiden Sarkom*, durch Deletionen inaktiviert [13, 18, 30]. *SMARCB1/INI1/SNF5* ist ein essenzieller Bestandteil des SWI/SNF-Chromatin-Remodelling-Komplexes, der über eine ATP-abhängige Modifikation der Nukleosomen wichtige Funktionen in der epigenetischen Genregulation ausübt. Die Inaktivierung von *SMARCB1* oder anderer Gene, die den SWI/SNF-Komplex bilden, können möglicherweise zu einer so umfassenden Veränderung der Genexpression führen („epigenetische Instabilität“), wie es typischerweise bei Tu-

moren mit vielfältigen genomischen Alterationen („genetische Instabilität“), z. B. High-grade-Sarkomen mit komplexem Karyotyp, der Fall ist [31]. Neueste Daten weisen darauf hin, dass Alterationen dieses Komplexes auch bei anderen epithelialen und mesenchymalen Tumorentitäten eine wichtige Rolle spielen wie etwa dem *Synovialsarkom* [16].

Neue Erkenntnisse haben sich daneben durch den Nachweis charakteristischer Mutationen bei den malignen vaskulären Tumoren ergeben, dem *epithelioiden Hämangioendotheliom* (EHE) und dem bestrahlungsassoziierten Angiosarkom (AS). Das EHE ist durch eine rekurrente t(1;3)(p36;q23-25)-Translokation gekennzeichnet, bei der es zur Fusion von *WWTR1* auf Chromosom 3q23-24 mit dem *CAMTA1*-Gen auf Chromosom 1p36 kommt [8]. Sie lässt sich durch den Nachweis des jeweiligen Chromosomenbruchs mittels eines FISH-break-apart-Ansatzes nachweisen [32]. Das EHE verhält sich in der Regel deutlich weniger aggressiv als das Angiosarkom, was auch in seiner Bezeichnung als Hämangioendotheliom zum Ausdruck kommt. Gleichwohl wird es in der WHO-Klassifikation zusammen-

mit dem Angiosarkom den malignen vaskulären Tumoren zugeordnet, während alle anderen Entitäten mit der Bezeichnung „Hämangioendotheliom“ als intermediär maligne Tumoren eingestuft sind.

Demgegenüber sind *Angiosarkome* in der Mehrzahl aggressive Tumoren. Sie können nach vorheriger Bestrahlung auftreten. Der Zusammenhang zur Bestrahlung lässt sich durch den Nachweis einer *c-myc*-Amplifikation sichern [19]. Die *myc*-Amplifikation wiederum führt häufig zu einer nukleären Überexpression des Gens (■ **Abb. 3**), welche immunhistochemisch detektierbar ist [9].

Diese Mutation ist ein eindrückliches Beispiel für die Möglichkeiten der Genetik, nicht nur die Prädisposition einer Person für eine bestimmte Tumorentität und potenziell therapierelevante „Driver“-Mutationen zu erkennen, sondern auch exogene Ursachen der Tumorentstehung nachzuweisen im Sinne einer molekularen Tumorepidemiologie. Das Angiosarkom der Brust nach Bestrahlung eines Mammakarzinoms und die mögliche Assoziation der Bestrahlung mit dem Auftreten einer Koronararteriosklerose [20] bei linksseitigem Mammakarzinom

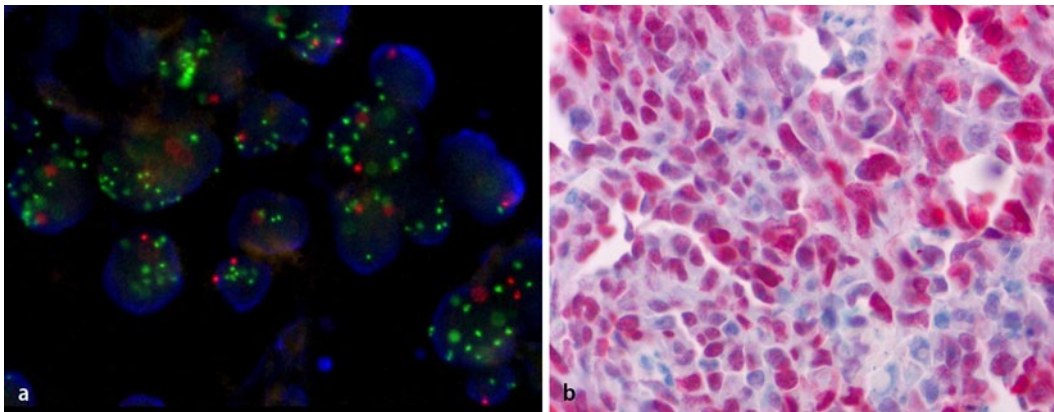


Abb. 3 ▲ Bestrahlungsassoziiertes Angiosarkom der Mamma mit c-MYC-Amplifikation. **a** FISH-Analyse zum Nachweis der Amplifikation mit einer c-MYC/CEN8-Zweifarbensonde (c-MYC grünes Signal, CEN8 rotes Signal, ZytoLight-SPEC-Sonde, Zytovision). **b** c-MYC-Immunohistochemie mit starker nukleärer Expression des Proteins als Surrogatmarker für eine Amplifikation. FISH, „fluorescence in situ hybridization“

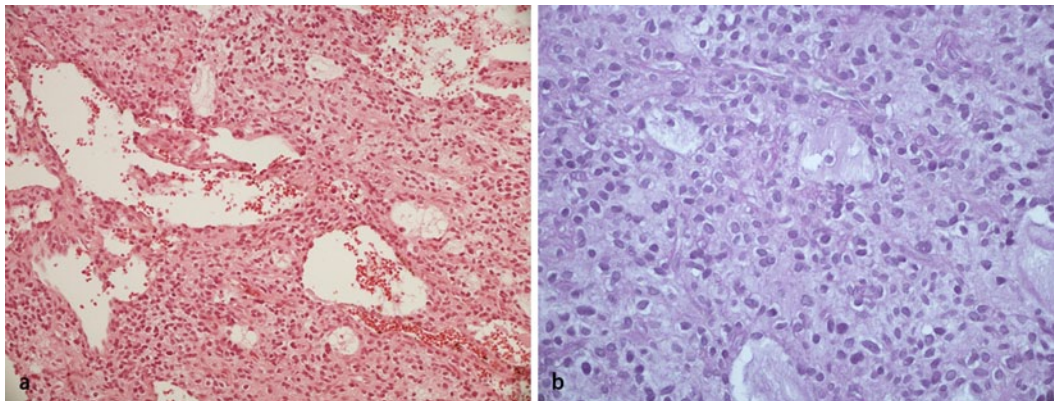


Abb. 4 ◀ Beispiel eines phosphaturischen mesenchymalen Tumors (PMT) mit isomorphem Zellbild und starker Vaskularisierung. **a** HE-, **b** PAS-Färbung

und Einschluss der Koronargefäße in das Bestrahlungsgebiet sind Beispiele dafür, dass die Fortschritte bei der Behandlung von Tumorerkrankungen mit unangenehmen Spätfolgen assoziiert sein können.

Tumoren ungewisser Differenzierung

Trotz der vielen Erkenntnisse in der molekularen Tumorpathologie ist die Gruppe der Tumoren mit ungewisser Differenzierung gegenüber der letzten WHO-Klassifikation etwas größer geworden. Dies ist zum einen dem bereits erwähnten Umstand geschuldet, dass Entitäten, die bisher nicht in der WHO-Klassifikation der Weichteiltumoren vertreten waren, in den neuen Band aufgenommen wurden. Dazu zählen beispielsweise das akrale Fibromyxom und insbesondere das *atypische Fibroxanthom* (AFX), das in der Gruppe der intermediären, selten metastasierenden Tumoren aufgeführt ist. Es wurde frü-

her auch als MFH der Haut oder superfizielles MFH bezeichnet, was zwar gut seiner Morphologie entspricht, nicht jedoch seinem biologischen Verhalten eines Pseudosarkoms.

Wie bei anderen Pseudosarkomen sind die Patienten nach der vollständigen Exzision in der Regel von der Krankheit geheilt. Die Diagnose ist abhängig von mehreren Faktoren. Zu denen zählen neben der charakteristischen Morphologie (exophytisches Wachstum mit epidermaler Kragenbildung/Collarette, pleomorphes Zellbild, mitotische Aktivität unter Einschluss atypischer Mitosen, solare Vorschädigung der Haut), der uncharakteristische Immunphänotyp (keine andere Liniendifferenzierung nachweisbar, dafür jedoch häufig eine durchgehende nukleäre p53- und zytoplasmatische CD10-Reaktivität) und die Beschränkung des Tumors auf das dermale Bindegewebe in der Regel ohne Mitbeteiligung/Infiltration des subkutanen Fettgewebes. Problematisch ist

v. a. die monomorphe Variante des AFX. Sie entspricht morphologisch einem Spindelzellsarkom und ist differenzialdiagnostisch von den eindeutig malignen Spindelzelltumoren der Haut wie etwa dem spindelzelligen Melanom, dem sarkomatoiden Karzinom oder dem undifferenzierten Sarkom abzugrenzen, wobei darauf hingewiesen sei, dass insbesondere das desmoplastische Melanom und das spindelzellige (Plattenepithel-)Karzinom ebenfalls mit einer solaren Vorschädigung der Haut assoziiert sein können.

Beim *Melanom*, dem Chamäleon in der Tumordiagnostik, konnten kürzlich Mutationen im Promoter des Gens der reversen Transkriptase der Telomerase (*hTERT*) identifiziert werden. Sie kommen offenbar in einer Häufigkeit vor, die gleich oder sogar größer ist als die der therapie relevanten BRAF-Mutation [14]. Erste Nachfolgearbeiten weisen allerdings darauf hin, dass diese Mutation auch bei anderen Tumorentitäten vorkommt. In-

sofern bleibt abzuwarten, welchen Stellenwert die Detektion dieser Veränderung in der Diagnostik des Melanoms haben wird. Tumorbiologisch sind diese Mutationen hoch interessant, betreffen sie doch ein Gen, welches mit der Immortalität und damit einem Kernkriterium maligner Tumoren assoziiert ist.

Die andere Ursache für die Ausweitung der Gruppe der Tumoren mit ungewisser Differenzierung ist die Identifizierung neuer Entitäten. Dazu zählt der *phosphat-uretische mesenchymale Tumor* (PMT), ein seltener, in den Weichteilen oder dem Knochen lokalisierter Tumor, der im Wesentlichen durch die Assoziation einer Hyperphosphaturie und der dadurch hervorgerufenen klinischen Komplikationen (Hypophosphatämie, erhöhte Phosphatmobilisation im Knochen, Osteomalazie) mit einem Tumorleiden gekennzeichnet ist. Die klinische Symptomatik wird hervorgerufen durch eine FGF23-Sekretion der Tumorzellen. FGF23 wiederum ist ein erst in den letzten Jahren identifiziertes Hormon der Phosphathomöostase, das normalerweise nur von Osteozyten und -blasten gebildet wird und zusammen mit dem Parathormon wesentlich die Natriumphosphattransporter in den Nierentubulusepithelien und damit die Phosphatausscheidung reguliert. Diese neuen Erkenntnisse sind v. a. für den Kalziumphosphatstoffwechsel und die physiologische und pathologische Kalzifikation von Geweben (z. B. Arteriosklerose, Kalziphyxie) von Bedeutung [24]. Sie haben durch die Entität des PMT aber auch Relevanz für die Tumorpathologie (■ **Abb. 4**). Der PMT verhält sich wie viele anderen Neoplasien der Tumorgruppe mit ungewisser Differenzierung nicht notwendigerweise aggressiv und ist gut definiert. Insofern sollten die Tumoren dieser Gruppe nicht mit denjenigen der undifferenzierten/nicht klassifizierbaren Sarkome verwechselt werden.

Undifferenzierte/nicht klassifizierbare Sarkome

Die Schaffung dieser neuen Tumorgruppe ist mehr als die Verschiebung einer alten Entität, nämlich des malignen fibrösen Histiocytems, das in der alten Klassifikation auch als undifferenziertes pleomor-

phes Sarkom bezeichnet wurde, von der Gruppe der so genannten fibrohistiozytischen Tumoren in eine andere. Es repräsentiert vielmehr die Zusammenfassung aller Sarkome, die sich keiner definierten Liniendifferenzierung zuordnen lassen. Man kann diese Tumoren prinzipiell in nur 2 Kategorien unterteilen, nämlich undifferenzierte pleomorphe und nicht-pleomorphe Sarkome, wobei die letzteren insbesondere (undifferenzierte) Spindelzellsarkome umfasst [21].

In der neuen WHO-Klassifikation werden insgesamt 5 *Subtypen* definiert. Es handelt sich dabei neben den undifferenzierten pleomorphen Sarkomen um die undifferenzierten Sarkome vom Spindelzelltyp, solche mit runder oder epithelioider Morphologie und schließlich die undifferenzierten Sarkome NOS. Für die einzelnen Subtypen existieren unterschiedliche Differenzialdiagnosen. Dabei handelt es sich beim runder zelligen Sarkom v. a. um das Ewing-Sarkom und andere klein-, rund- und blauzellige Tumoren. Demgegenüber muss das undifferenzierte epithelioides Sarkom (cave: nicht verwechseln mit dem epithelioiden Sarkom in der Gruppe der Tumoren mit ungewisser Differenzierung) vorrangig von metastatischen Karzinomen und Melanomen abgegrenzt werden.

Im Einzelfall mag es schwierig sein, ein undifferenziertes Sarkom der runder zelligen oder epithelioiden Variante zuzuordnen. Zwei Differenzialdiagnosen, an die man in diesem Fall denken sollte, sind einerseits die insgesamt recht häufigen Plasmazellneoplasien [12], die sich auch primär außerhalb des Knochenmarks manifestieren können, und andererseits der sehr viel seltenere, v. a. bei weiblichen Patienten und im Bauchraum vorkommende Granulosazelltumor. Für ihn konnte mittlerweile ebenfalls eine rezurrenente Mutation im FOXL2-Gen identifiziert werden [26].

In die Gruppe der nicht näher spezifizierbaren undifferenzierte Sarkome (NOS) lassen sich auch *myxoides Sarkome* einordnen, die sich keiner definierten myxoiden Sarkomentität wie beispielsweise dem Myxofibrosarkom, dem myxoiden Liposarkom, dem niedrig malignen fibromyxoiden Sarkom, dem myxoinflammatorischen fibroblastischen Sarkom oder

dem extraskelettalen myxoiden Chondrosarkom zuordnen lassen.

Die FNCLCC-Kriterien des *Tumorgradings* finden u. a. bei undifferenzierten Sarkomen Anwendung [11]. Sehr häufig besteht ein Malignitätsgrad 3, jedoch können undifferenzierte Sarkome auch einen Malignitätsgrad 2 aufweisen.

Differenzialdiagnose Sarkom vs. Karzinom

Leider wird in der neuen WHO-Klassifikation auf die häufige und daher klinisch relevante Differenzialdiagnose zwischen undifferenzierten Sarkomen und undifferenzierten Karzinomen nicht eingegangen. Diese kann außerordentlich schwierig sein und sollte im Einzelfall auch klinische Parameter berücksichtigen. Der Immunphänotyp allein ist dafür keinesfalls ausreichend, was sich schon daraus ergibt, dass es eine Reihe von Sarkomentitäten gibt, bei denen eine *Zytokeratinexpression* vorkommen kann. In einzelnen Entitäten wie dem epithelioiden Sarkom ist sie sogar für die Diagnose erforderlich bzw. wie beim (biphasischen) Synovialsarkom ein wichtiges definierendes Charakteristikum. Darüber hinaus kann es quasi bei allen Sarkomen, aber auch Pseudosarkomen, zu einer aberrierenden Zytokeratinexpression kommen. Dazu zählen beispielsweise das Leiomyosarkom, der maligne periphere Nervenscheidentumor (MPNST), das Rhabdomyosarkom, der Rhabdoidtumor, das Liposarkom, das Osteosarkom, das undifferenzierte Sarkom, aber auch myofibroblastische (pseudosarkomatöse) Läsionen.

Umgekehrt können Karzinome vollständig ihre Zytokeratinexpression verlieren, was insbesondere auf Lungen-“Karzinome“ zutrifft [21], aber auch jedes andere Organ-“Karzinom“ betreffen kann. *Klinische Parameter*, die an diese Möglichkeit denken lassen sollten, wären der Nachweis einer Metastasierung unter Mitbeteiligung von Organen, die als Ursprung eines Karzinoms in Betracht kommen. Dies gilt gerade dann, wenn die Patienten das passende Alter und/oder ein Risikoprofil für das Auftreten entsprechender Karzinome aufweisen. Suspekte histomorphologische Kriterien wären der Nachweis einer epithelialen Dysplasie

oder eines Carcinoma in situ. Immunhistochemisch kann neben dem Nachweis einer fokal nachweisbaren Zytokeratinexpression auch die Immunreaktivität histogeneseassoziiierter Transkriptionsfaktoren, z. B. die nukleäre p63-Expression als Hinweis auf eine plattenepitheliale Differenzierung, hilfreich sein.

Bei Tumormanifestationen in einzelnen Organen oder Kompartimenten sollten jeweils die dort vorkommenden Entitäten undifferenzierter Karzinome differenzialdiagnostisch in Betracht gezogen werden. Dies sind beispielsweise die so genannten *metaplastischen, sarkomatoiden oder spindelzelligen Karzinome* und deren Subtypen, die in der Lunge, der Mamma, dem Ösophagus, aber auch anderen Organen vorkommen und zu Absiedlungen in benachbarten Gewebekompartimenten wie dem Mediastinum führen können. Die mesenchymale Tumorkomponente kann eine heterologe Differenzierung (z. B. ossär, chondromatös, myogen) erfahren, was besonders irreführend ist. Im Retroperitoneum können undifferenzierte Urothelkarzinome, die ggf. noch Bezug zum Nierenbecken oder dem Ureter aufweisen, ebenso wie Metastasen eines Keimzelltumors (mit epithelialer Komponente) einen Weichgewebetumor imitieren.

Es sei in diesem Kontext darauf hingewiesen, dass Karzinome einer *epithelial-mesenchymalen Transition* (EMT) unterliegen können, die häufig Ausdruck einer Entdifferenzierung und damit einer Tumormprogression ist [21]. Insofern schließt die Immunreaktivität gegenüber dem mesenchymalen Marker *Vimentin* bei gleichzeitig fehlender Zytokeratinexpression die Abstammung des Tumors von einem undifferenzierten Karzinom nicht definitiv aus. Eine Vimentin-Expression hat nur eine geringe diskriminierende Aussagekraft. Sie sollte eher als notwendiges, denn als hinreichendes Kriterium für die Diagnose eines Sarkoms gewertet werden.

Fazit für die Praxis

- Weichteiltumoren bilden eine heterogene, komplexe Gruppe von Neoplasien, für die in den letzten Jahren große Fortschritte im Verständnis der

genetischen und molekularen Veränderungen erzielt werden konnten.

- Die Kombination einer differenzierten morphologischen Analyse mit dem gezielten Einsatz von Biomarkern erlaubt es mittlerweile, einen Großteil der Tumoren eindeutig zu klassifizieren.
- Die neue WHO-Klassifikation gibt dafür eine gute Orientierung; sie sollte unter Einbeziehung aktueller Ergebnisse bei der Diagnostik dieser Tumoren Anwendung finden.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. I. Petersen

Institut für Pathologie, Universitätsklinikum Jena
Ziegelmühlenweg 1, 07743 Jena
iver.petersen@med.uni-jena.de

Danksagung. Den Einsendern des Jenaer Referenzentrums wird herzlich gedankt ebenso wie unseren Kooperationspartnern, Doktoranden und Förderorganisationen, die uns bei der Diagnostik und Erforschung der Weichteiltumoren unterstützen. Mein besonderer Dank gilt den Mitarbeitern des Jenaer Instituts für Pathologie, die an der Bearbeitung dieser Fälle mitwirken.

Einhaltung ethischer Richtlinien

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

Dieser Beitrag beinhaltet keine Studien an Menschen oder Tieren.

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(18):7175–7179. doi:10.1158/0008-5472.CAN-09-2068 (Epub 2009 Sep 1. PubMed PMID: 19723655; PubMed Central PMCID: PMC2763376)
2. Aparicio SA, Huntsman DG (2010) Does massively parallel DNA resequencing signify the end of histopathology as we know it? *J Pathol* 220(2):307–315. doi:10.1002/path.2636 (Review. PubMed PMID: 19921711)
3. Calo E, Quintero-Estades JA, Danielian PS et al (2010) Rb regulates fate choice and lineage commitment in vivo. *Nature* 466(7310):1110–1114. doi:10.1038/nature09264 (Epub 2010 Aug 4. PubMed PMID: 20686481; PubMed Central PMCID: PMC2933655)
4. Chen BJ, Mariño-Enríquez A, Fletcher CD, Hornick JL (2012) Loss of retinoblastoma protein expression in spindle cell/pleomorphic lipomas and cytogenetically related tumors: an immunohistochemical study with diagnostic implications. *Am J Surg Pathol* 36(8):1119–1128. doi:10.1097/PAS.0b013e31825d532d (PubMed PMID: 22790852)
5. Chmielecki J, Crago AM, Rosenberg M et al (2013) Whole-exome sequencing identifies a recurrent NAB2-STAT6 fusion in solitary fibrous tumors. *Nat Genet* 45(2):131–132. doi:10.1038/ng.2522 (Epub 2013 Jan 13. PubMed PMID: 23313954)

6. Davicioni E, Anderson MJ, Finckenstein FG et al (2009) Molecular classification of rhabdomyosarcoma – genotypic and phenotypic determinants of diagnosis: a report from the Children's Oncology Group. *Am J Pathol* 174(2):550–564. doi:10.2353/ajpath.2009.080631 (Epub 2009 Jan 15. PubMed PMID: 19147825; PubMed Central PMCID: PMC2630563)
7. Erickson-Johnson MR, Chou MM, Evers BR et al (2011) Nodular fasciitis: a novel model of transient neoplasia induced by MYH9-USP6 gene fusion. *Lab Invest* 91(10):1427–1433. doi:10.1038/labinvest.2011.118. (Epub 2011 Aug 8. PubMed PMID: 21826056)
8. Errani C, Zhang L, Sung YS et al (2011) A novel WWTR1-CAMTA1 gene fusion is a consistent abnormality in epithelioid hemangioendothelioma of different anatomic sites. *Genes Chromosomes Cancer* 50(8):644–653. doi:10.1002/gcc.20886 (Epub 2011 May 16. PubMed PMID: 21584898; PubMed Central PMCID: PMC3264678)
9. Fernandez AP, Sun Y, Tubbs RR et al (2012) FISH for MYC amplification and anti-MYC immunohistochemistry: useful diagnostic tools in the assessment of secondary angiosarcoma and atypical vascular proliferations. *J Cutan Pathol* 39(2):234–242. doi:10.1111/j.1600-0560.2011.01843.x (Epub 2011 Nov 29. PubMed PMID: 22121953)
10. Fletcher CDM, Unni KK, Mertens F (Hrsg) (2002) World Health Organization classification of tumours: pathology and genetics of tumours of soft tissue and bone. IARC Press, Lyon
11. Fletcher CDM, Bridge JA, Hogendoorn PCW, Mertens F (Hrsg) (2013) WHO classification of tumours of soft tissue and bone. IARC Press, Lyon
12. Hehne S, Schäfer SM, Richter P et al (2012) Bone marrow biopsies of patients with hematopoietic and lymphoid disorders – epidemiology, chromosomal aberrations and molecular pathology. *Pathol Res Pract* 208(9):510–517. doi:10.1016/j.prp.2012.05.008 (Epub 2012 Jul 15. PubMed PMID: 22795690)
13. Hollmann TJ, Hornick JL (2011) INI1-deficient tumors: diagnostic features and molecular genetics. *Am J Surg Pathol* 35(10):e47–e63. doi:10.1097/PAS.0b013e31822b325b. (Review. PubMed PMID: 21934399)
14. Horn S, Figl A, Rachakonda PS et al (2013) TERT promoter mutations in familial and sporadic melanoma. *Science* 339(6122):959–961. doi:10.1126/science.1230062 (Epub 2013 Jan 24. PubMed PMID: 23348503)
15. Jones KB, Haldar M, Schiffman JD et al (2011) Of mice and men: opportunities to use genetically engineered mouse models of synovial sarcoma for preclinical cancer therapeutic evaluation. *Cancer Control* 18(3):196–203 (Review. PubMed PMID: 21666582)
16. Kadoch C, Crabtree GR (2013) Reversible disruption of mSWI/SNF (BAF) complexes by the SS18-SSX oncogenic fusion in synovial sarcoma. *Cell* 153:71–85
17. Knösel T, Schulz B, Katenkamp K et al (2010) Solitary fibrous tumor and haemangiopericytoma: what is new? *Pathologie* 31(2):123–128. doi:10.1007/s00292-009-1253-x (German. PubMed PMID: 20013263)
18. Lee RS, Stewart C, Carter SL et al (2012) A remarkably simple genome underlies highly malignant pediatric rhabdoid cancers. *J Clin Invest* 122(8):2983–2988. doi:10.1172/JCI64400 (Epub 2012 Jul 17. PubMed PMID: 22797305; PubMed Central PMCID: PMC3408754)

19. Manner J, Radlwimmer B, Hohenberger P et al (2010) MYC high level gene amplification is a distinctive feature of angiosarcomas after irradiation or chronic lymphedema. *Am J Pathol* 176(1):34–39. doi:10.2353/ajpath.2010.090637 (Epub 2009 Dec 11. PubMed PMID: 20008140; PubMed Central PMCID: PMC2797867)
20. Nilsson G, Holmberg L, Garmo H et al (2012) Distribution of coronary artery stenosis after radiation for breast cancer. *J Clin Oncol* 30(4):380–386. doi:10.1200/JCO.2011.34.5900 (Epub 2011 Dec 27. PubMed PMID: 22203772)
21. 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. doi:10.1007/s00432-011-1108-8 (Epub 2011 Dec 9. PubMed PMID: 22160181)
22. Oda Y, Takahira T, Kawaguchi K et al (2003) Altered expression of cell cycle regulators in myxofibrosarcoma, with special emphasis on their prognostic implications. *Hum Pathol* 34(10):1035–1042 (PubMed PMID: 14608538)
23. Petersen I, Günther B, Mildner K et al (2011) Update from the soft tissue tumour registry in Jena. *Pathologie* 32(1):40–46. doi:10.1007/s00292-010-1399-6 (Review. German. PubMed PMID: 21170535)
24. Prié D, Friedlander G (2010) Genetic disorders of renal phosphate transport. *N Engl J Med* 362(25):2399–2409. doi:10.1056/NEJMra0904186 (Review. PubMed PMID: 20573928)
25. Robinson DR, Wu YM, Kalyana-Sundaram S et al (2013) Identification of recurrent NAB2-STAT6 gene fusions in solitary fibrous tumor by integrative sequencing. *Nat Genet* 45(2):180–185. doi:10.1038/ng.2509 (Epub 2013 Jan 13. PubMed PMID: 23313952; PubMed Central PMCID: PMC3654808)
26. Shah SP, Köbel M, Senz J et al (2009) Mutation of FOXL2 in granulosa-cell tumors of the ovary. *N Engl J Med* 360(26):2719–2729. doi:10.1056/NEJMoa0902542 (Epub 2009 Jun 10. PubMed PMID: 19516027)
27. Schweizer L, Koelsche C, Sahn F et al (2013) Meningeal hemangiopericytoma and solitary fibrous tumors carry the NAB2-STAT6 fusion and can be diagnosed by nuclear expression of STAT6 protein. *Acta Neuropathol* 125(5):651–658. doi:10.1007/s00401-013-1117-6 (Epub 2013 Apr 11. PubMed PMID: 23575898)
28. Scherdlow SH, Campo E, Harris NL et al (Hrsg) (2008) WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissue. IARC Press, Lyon
29. 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(11):2672–2679 (PubMed PMID: 12039929)
30. Sullivan LM, Folpe AL, Pawel BR et al (2013) Epithelioid sarcoma is associated with a high percentage of SMARCB1 deletions. *Mod Pathol* 26(3):385–392. doi:10.1038/modpathol.2012.175 (Epub 2012 Oct 12. PubMed PMID: 23060122 PubMed Central PMCID: PMC3556344)
31. Wilson BG, Roberts CW (2011) SWI/SNF nucleosome remodellers and cancer. *Nat Rev Cancer* 11(7):481–492. doi:10.1038/nrc3068 (Review. PubMed PMID: 21654818)
32. Woelfel C, Liehr T, Weise A et al (2011) Molecular cytogenetic characterization of epithelioid hemangioendothelioma. *Cancer Genet* 204(12):671–676. doi:10.1016/j.cancergen.2011.11.007 (PubMed PMID: 22285019)



springermedizin.de – komfortabel recherchieren in der e.Bibliothek

Ohne Umwege zur gewünschten Information zu gelangen – springermedizin.de macht's möglich. Verzichten Sie auf überquellende Stehsammler und unübersichtliche Papierstapel, und nutzen Sie statt dessen die digitale e.Bibliothek von Springer Medizin.

Suchen Sie Beiträge in einer bestimmten Fachzeitschrift Ihres Fachgebiets? Oder möchten Sie englischsprachige Journals für eine interdisziplinäre Recherche nutzen? Interessieren Sie sich für Übersichtsbeiträge oder aktuelle wissenschaftliche Studien? Die e.Bibliothek wird all diesen Anforderungen gerecht: Sie umfasst über 600 deutschsprachige und internationale Fachzeitschriften aus allen Bereichen der Medizin inklusive der medizinischen Inhalte von Springer-Link. Die e.Bibliothek beinhaltet auch „Online First“-Beiträge, also hoch aktuelle Beiträge, die bereits vor Erscheinen einer gedruckten Ausgabe in elektronischer Form publiziert wurden.

Komfortable und schnelle Recherche

- Mit der Volltextsuche von springermedizin.de durchsuchen Sie den gesamten Inhalt der e.Bibliothek und gelangen direkt zu den Inhalten, die für Sie relevant sind.
- Auf Wunsch können Sie die Suchergebnisse eingrenzen und beispielsweise gezielt in einzelnen Zeitschriften, nach Themen und sogar nach Autoren suchen.
- Wenn Sie einen englischen Suchbegriff eingeben, erhalten Sie zudem Treffer aus den englischsprachigen wissenschaftlichen Zeitschriften von SpringerLink.

Mit der Suchfunktion gelangen Sie auch zu Inhalten aus allen anderen Bereichen von springermedizin.de – von zertifizierten Fortbildungskursen der e.Akademie, aktuellen Kongressberichten bis hin zu aktuellen Themendossiers, Videos und Nachrichten aus der Gesundheits- und Berufspolitik.

Ihre persönliche Merkliste

Finden Sie einen Beitrag besonders interessant oder möchten Sie ihn für die spätere Lektüre vormerken? Auf springermedizin.de können Sie ganz einfach Ihre persönliche Merkliste anlegen: ein Klick auf das Symbol „merken“ am Beitragsende genügt und die Beiträge erscheinen unter „Meine Merkliste“.

Alle Beiträge sind als PDF-Datei im Layout der gedruckten Ausgabe sowie als HTML-Version verfügbar. In der HTML-Version können Sie die Vorteile der verlinkten Literatur nutzen und direkt zu den zitierten Quellen gelangen.

e.Med – der Zugang zu allen digitalen Inhalten von Springer Medizin

Zugang zu allen Inhalten der e.Bibliothek bekommen Sie mit e.Med. Lernen Sie die Vorzüge dieses umfassenden Angebots kennen und testen Sie e.Med 30 Tage lang kostenlos und unverbindlich unter www.springermedizin.de/eMed

Eine erfolgreiche Recherche wünscht Ihnen Ihr Redaktionsteam Fachzeitschriften von Springer Medizin

Hier steht eine Anzeige.

 Springer