

Tagungsbericht Herbsttagung der Arbeitsgemeinschaft Knochentumoren 2017

Tagungsbericht

Die 89. Tagung der AG Knochentumoren fand, wie fast schon traditionsgemäß im Herbst, vom 20. bis 21. Oktober in München in den Räumen des Instituts für Pathologie der TU München statt. Prof. Dr. **W. Weichert** als Gastgeber und sein Team mit Frau Priv.-Doz. Dr. **K. Specht**, lfd. Oberärztin am Institut und lokale Veranstalterin, sorgten wie auch in den letzten Jahren dafür, dass die Tagung reibungslos und in einem äußerst angenehmen Rahmen ablief und alle Tagungsteilnehmer zwei wissenschaftlich interessante Tage mit engagierten Diskussionen erleben konnten. Für diese optimalen Bedingungen fühlen sich die über 60 Tagungsteilnehmer dem gastgebenden Institut zu großem Dank verpflichtet.

Der Tagung voraus ging am Vormittag des 20. Oktobers eine vierstündige Fortbildungsveranstaltung, die gemeinsam von der Deutschen Gesellschaft für muskuloskelettale Radiologie (DGMSR) und der AGKT zum Thema: „Knochentumoren: Pathologie und Radiologie“ organisiert wurde und zu der sich über 50 Teilnehmer angemeldet hatten. Im Einzelnen wurden die Grundlagen der Diagnostik sowie die Gruppe der tumorähnlichen Läsionen behandelt. Wegen der sehr guten Resonanz ist geplant, die Veranstaltung im Herbst 2018 (19.10.2018) in ähnlicher Form zu wiederholen (Einzelheiten folgen auf agkt.org).

Die Tagung begann mit der Vorstandssitzung (15.00 bis 16.00 Uhr) und wurde mit der Präsentation von ad-hoc-Fällen fortgesetzt (16.00 bis 18.00 Uhr). Insgesamt wurden neun Fälle vorgestellt und diskutiert. Diese Fälle, die kurzfristig über das Sekretariat der AGKT (sekretariat@agkt.org) angemeldet oder spontan eingebracht wurden, beinhalten aktuelle diagnostische oder therapeutische Probleme, zu denen Expertenmeinungen aus dem Kreis der AGKT erbeten sind.

Daran anschließend fand das wissenschaftliche Programm (18.00 bis 19.30 Uhr) mit folgenden Vorträgen statt:

- **Thomas Grünwald**, Inst. für Pathologie LMU München: Systematische Identifizierung von Krebs-spezifischen immunogenen Peptiden in Sarkomen

- **Katja Specht**, Inst. für Pathologie der TU München: Ewing-like Sarcomas (Arbeitstitel)
- **Michaela Nathrath**, Klinik für Pädiatrische Hämatologie und Onkologie Klinikum Kassel: **INDividualized Therapy FOR Relapsed Malignancies in Childhood** (INFORM-Register)

Kurzfassungen aller Vorträge sind im Anschluss an den Tagungsbericht auf dieser und den folgenden Seiten zu finden.

Mitgliederversammlung

Der Samstag begann mit der nichtöffentlichen Mitgliederversammlung (8.30 bis 9.30 Uhr), in der unter anderem Satzungsänderungen diskutiert und verabschiedet wurden, die auch die Kriterien der Mitgliedschaft in der AGKT betreffen (siehe dazu agkt.org). Nach Abhandlung der Tagesordnung wurde beschlossen, Prof. Dr. Wolfgang Hartmann, Institut für Pathologie der Univ. Münster, als neues Mitglied in die AGKT aufzunehmen.

Wissenschaftliche Falldiskussion

Als Hauptteil des Samstagvormittags folgte dann ab 9.30 Uhr die wissenschaftliche Falldiskussion vorher eingereicherter Fälle, deren klinische Informationen, Radiologie und eingescannten Schnittpräparate den Mitgliedern und Gästen vorab im Internet zur Einsichtnahme und Beurteilung zur Verfügung standen (Moderation: Priv.-Doz. Dr. **Elisabeth Bruder**, Basel).

Insgesamt wurden 15 Fälle diskutiert, bei einem Fall handelte es sich um eine Wiedervorstellung nach zehn Jahren (Gorham-Stout-Syndrom). Das Altersspektrum reichte von 14 bis 68 Jahren. Befallen waren die langen Röhrenknochen (5x), das Becken und der Fuß (je 3x) sowie die Schulter (2x). Zwei Läsionen traten multifokal auf. Acht Fälle waren gutartige Tumoren mit unterschiedlichen klinisch-diagnostischen

oder morphologischen Besonderheiten, ein Fall zeigte den Übergang eines gutartigen Knorpeltumors (Chondromyxoidfibrom) nach jahrelangem Verlauf in ein Sarkom, vier Fälle betrafen (teils niedrig) maligne Tumoren (ein low-grade Osteosarkom, ein undifferenziertes Sarkom und ein high-grade Osteosarkom, ein „Ewing-like“ BCOR-Sarkom). Außerdem wurde ein Tumor vorgestellt, der sich zunächst – bei suboptimaler Vordiagnostik – wie ein primärer Knochentumor präsentierte, sich aber als Metastase eines Magenkarzinoms erwies. Dieser Fall (1070) wurde von der Jury nach Abschluss der Tagung mit dem Preis für die beste Fallpräsentation ausgezeichnet (Dr. **Melanie Boxberg**, Dr. **Carolin Knebel**, Dr. **Carolin Mogler**, Prof. Dr. med. **Klaus Woertler**, Priv.-Doz. Dr. med. **Katja Specht**, alle TU München).

Die Tagung wurde gegen 14.00 Uhr mit einem nochmaligen Dank an das Münchener Team für die gute Organisation der Veranstaltung und die hervorragende Betreuung beendet.

Zukünftige Tagungen

Die Frühjahrstagung 2018 ist in Leipzig für den 4. und 5. Mai 2018 geplant. Die Herbsttagung wird wieder in München (19. und 20. Oktober 2018) stattfinden. Weitere Einzelheiten können der Homepage (www.agkt.org) entnommen werden. Falls Interesse besteht, als Gast an den Tagungen der AG Knochentumoren teilzunehmen, können weitere Informationen über das Sekretariat der AGKT in Basel abgerufen werden (sekretariat@agkt.org).

Kurzfassungen der Vorträge

Systematische Identifizierung neuer Zielstrukturen für die Immuntherapie von Sarkomen

Konventionelle Therapien von Sarkomen und soliden pädiatrischen Tumoren sind in vielen Fällen – trotz hoher Toxizität – nicht erfolgreich. Daher werden dringend spezifischere und wirksamere Therapien benötigt. Die adoptive T-Zell-Therapie erscheint hier durch ihre Spezifität eine vielversprechende therapeutische Alternative zu sein (1, 2). In der Tat können Immuntherapien die Krebsmedizin revolutionieren, falls spezifische Zielstrukturen zur Verfügung ste-

hen. Als solche könnten sogenannte Neo-Antigene genutzt werden, die bei rekurrenden somatischen Mutationen im protein-codierenden Erbgut entstehen (3). Jedoch weisen vor allem pädiatrische Tumoren – und insbesondere pädiatrische Sarkome wie das Ewing-Sarkom – kaum rekurrende Mutationen auf, weshalb sie zur Gruppe der oligo-mutierten Tumoren gehören (4–6). Umso vielversprechender sind hier Antigene, die von sogenannten Krebs-spezifischen Genen (KSGs) codiert werden. KSGs sind im Tumor überexprimiert, werden jedoch in Normalgeweben kaum bzw. nicht exprimiert. Peptide aus Proteinen, die durch Transkription dieser KSGs entstehen, könnten immunogenes Potenzial haben und eine gezielte Immuntherapie ermöglichen (7).

Um ausgehend von öffentlich zugänglichen Genexpressionsdaten eine automatisierte und schnelle Identifizierung von KSG-codierten Peptiden mit hoher Affinität zu Major Histocompatibility Complexes (MHC) zu ermöglichen, entwickelten wir einen Algorithmus und implementierten diesen in eine benutzerfreundliche Software (RAVEN, Rich Analysis of Variable gene Expressions in Numerous tissues) (7).

Mithilfe von RAVEN analysierten wir einen Genexpressionsdatensatz, der 2678 simultan normalisierte Genexpressions-Microarrays für 50 Tumorarten mit einem Fokus auf Sarkomen und oligo-mutierten pädiatrischen Tumoren sowie 71 Normalgewebetypen umfasste (7).

Es wurde ein Transkriptom-weiter Suchvorgang in jeder einzelnen Tumorentität nach geschlechtsspezifischen KSGs durchgeführt, durch den bereits etablierte tumorassozierte Antigene wie LIPI im Ewing-Sarkom oder PRAME im Neuroblastom identifiziert wurden (8, 9). Jedoch wurden auch viele neue Kandidaten, von denen einige als Zielstruktur für mehrere Tumorentitäten geeignet zu sein scheinen, identifiziert (7).

Die spezifische Expression mehrerer KSGs wurde anschließend durch qRT-PCR in Tumor-Zelllinien und für das KSG PAX7 auch mithilfe von Immunhistochemie in Tissue Microarrays mit 289 Gewebeprobe aus 16 Tumorentitäten und 120 Gewebeprobe aus 41 Normalgewebetypen validiert (7).

Anschließend identifizierte RAVEN KSG-codierte Peptide, die eine hohe Affinität zu MHC-I-Molekülen zeigen. Dazu nutzten wir machine-learning Algorithmen zur Vorhersage der Peptid-MHC-Bindungsstärke zu HLA-A02:01. Die als hochaffin vorhergesagten Peptide wurden dann mit Protein-Datenbanken abgeglichen, um eine Sequenz-Gleichheit mit anderen eventuell übermäßig exprimierten Proteinen auszuschließen. Die Affinität der identifizierten KSG-Peptide wurde in einem T2-Zellen-Peptid-Bindungs-Assay validiert, in dem einige Peptide eine ähnliche Kinetik wie ein hoch-immunogenes Influenza-Peptid aufwiesen (7).

Zusammenfassend erstellten wir einen umfangreichen, kuratierten und validierten Katalog an krebs-spezifischen und hochgradig MHC-affinen Peptiden für 50 Tumorarten mit einem besonderen Schwerpunkt für Sarkome. Darüber hinaus entwickelten wir eine benutzerfreundliche und frei verfügbare Software, wodurch unser Algorithmus einfach und schnell auf neue Expressionsdatensets angewandt werden kann (<https://github.com/JSGerke/RAVENsoftware>) (7). Unsere Daten und unsere Software stellen eine wertvolle Ressource für die Weiterentwicklung von Immuntherapien dar und könnten damit langfristig zur Verbesserung der Patientenversorgung beitragen.

M. C. Baldauf^{1,*}; J. S. Gerke^{1,*}; T. G. P. Grünewald^{1,2,3,*}

¹Max-Eder Nachwuchsgruppe für Pädiatrische Sarkombiologie, Pathologisches Institut, Medizinische Fakultät, LMU München; ²Deutsches Konsortium für Translationale Krebsforschung (DKTK), partner site München; ³Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ), Heidelberg
*gleicher Beitrag

[§]Korrespondenzadresse:

Dr. med. Thomas Grünewald, Ph.D.
Max-Eder Nachwuchsgruppe für Pädiatrische Sarkombiologie, Pathologisches Institut, Medizinische Fakultät, LMU München
Thalkirchner Str. 36, 80337 München
Tel.: 089/2180-73716, Fax:089/2180-73604
E-Mail:
thomas.gruenewald@med.uni-muenchen.de

Literatur

1. Couliè PG et al. Tumour antigens recognized by T lymphocytes: at the core of cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer* 2014; 14: 135–146.
2. Mellman I et al. Cancer immunotherapy comes of age. *Nature* 2011; 480: 480–489.
3. Schumacher TN, Schreiber RD. Neoantigens in cancer immunotherapy. *Science* 2015; 348: 69–74.
4. Lawrence MS et al. Mutational heterogeneity in cancer and the search for new cancer-associated genes. *Nature* 2013; 499: 214–218.
5. Pugh TJ et al. The genetic landscape of high-risk neuroblastoma. *Nat Genet* 2013; 45: 279–284.
6. Tirode F et al. Genomic landscape of Ewing sarcoma defines an aggressive subtype with co-association of STAG2 and TP53 mutations. *Cancer Discov* 2014; 4: 1342–1353.
7. Baldauf MC et al. Systematic identification of cancer-specific MHC-binding peptides with RAVEN. *bioRxiv* 193276 (2017). doi:10.1101/193276
8. Oberthuer A et al. The tumor-associated antigen PRAME is universally expressed in high-stage neuroblastoma and associated with poor outcome. *Clin Cancer Res* 2004; 10: 4307–4313.
9. Foell JL et al. Membrane-associated phospholipase A1 beta (LIPI) Is an Ewing tumour-associated cancer/testis antigen. *Pediatr Blood Cancer* 2008; 51: 228–234.

Ewing-ähnliche Tumoren – Update der Klassifikation rundzelliger Sarkome

Sarkome der Ewing/PNET-Familie sind eine aggressive Gruppe von Tumoren, die im Knochen und Weichgewebe zumeist bei Kindern und jungen Erwachsenen auftreten. In den letzten Jahren wurden neben klassischen Ewing/PNET-Tumoren rundzellige Sarkome identifiziert, die bei ähnlicher Morphologie und immunhistochemischem Profil aus praktischen und therapeutischen Erwägungen als „Ewing Sarkom-artig“ eingestuft wurden. Im Gegensatz zu klassischen Ewing-Sarkomen besitzen rundzellige Ewing-ähnliche Tumoren jedoch nicht die pathognomonische Fusion zwischen einem Gen der RNA-bindenden TET Familie (EWSR1 oder FUS) mit einem Gen der ETS- Transkriptionsfaktor Familie (FLI1, ERG, ETV1, ETV4 oder FEV). Vielmehr wurden bei einem Teil der Ewing-ähnlichen Tumoren u.a. EWSR1-Fusionen mit non-ETS Genen (NFATC2, POU5F1, SMARCA5, PATZ, ZSG, SP3) nachgewiesen.

Weiterhin konnte in EWSR1-negativen rundzelligen Sarkomen als häufigste Translokation eine CIC-DUX4 Genfusion nachgewiesen werden. Das Fusionsprotein dieser Translokation beinhaltet den Transkripti-