



CrossMark

T. F. E. Barth<sup>1</sup> · P. Möller<sup>1</sup> · G. Jundt<sup>2</sup><sup>1</sup> Institut für Pathologie, Universitätsklinikum Ulm, Ulm, Deutschland<sup>2</sup> Knochtumor-Referenzzentrum und DÖSAK-Referenzregister am Institut für Pathologie, Universitätsspital Basel, Basel, Schweiz

# Knorpel, Knochen, Chorda

## Molekulare Pathologie

Sehr geehrte Leserinnen und Leser,

primäre Knochentumoren sind für den diagnostizierenden Pathologen nach wie vor eine Herausforderung.

Aufgrund der niedrigen Inzidenz sind primäre Tumoren des Knochens im täglichen diagnostischen Routinebetrieb selten. Demgegenüber steht die enorme Vielfalt der primären Knochentumoren. In der aktuellen WHO-Klassifikation werden über 50 Entitäten aufgelistet (Hämatoblastosen ausgeschlossen), deren biologisches Verhalten sehr unterschiedlich sein kann. Die WHO hat deshalb neben den weit überwiegenden benignen und den sehr viel selteneren, eindeutig malignen Tumoren die Kategorie „intermediate“ eingeführt, die nochmals in 2 Subgruppen unterteilt wird: „intermediate (lokal aggressiv)“ und „intermediate (selten metastasierend)“, welche die Kategorien gut- und bösartig jedoch nicht auflösen, sondern zu einem differenzierteren therapeutischen Vorgehen anhalten sollen (siehe Beitrag von G. Jundt).

Die Diagnostik der Knochentumoren beginnt mit der Bildgebung. Neben der Tumorlokalisation (40% der malignen Knochentumoren entstehen um das Knie) sind als entscheidende Faktoren die Größe (<6 cm eher benigne; >6 cm sowohl benigne als auch maligne nach aktueller WHO-Klassifikation), die ossäre Lokalisation (intramedullär, intrakortikal, juxtakortikal) und Lage (epiphysär, metaphysär, diaphysär), die randliche Begrenzung, die Beurteilung der Matrix und die periosteale Reaktion bei der feingeweblichen Diagnostik mit zu bedenken.

Letztendlich sind die Beiträge aller beteiligten Fachrichtungen (Radiologen, Chirurgen und Orthopäden, Onkologen und Pathologen) optimal in einem entsprechenden Tumorboard zu integrieren, was wiederum nur in größeren Zentren geleistet werden kann. Es gibt somit kaum einen anderen Bereich in der histopathologischen Diagnostik, der gleichzeitig so zeitaufwendig (beispielsweise die Aufarbeitung mit teils langen Entkalkungszeiten) und organisatorisch umfassend ist.

Die molekulare Pathologie mit ihrer explosionsartigen Entwicklung hat auch Einzug in die Diagnostik der primären Knochentumoren gehalten. Das vorliegende Themenheft „Knorpel, Knochen, Chorda – Molekulare Pathologie“ bringt eine Reihe von Beiträgen, die sich mit neuen, teils diagnostisch bahnbrechenden molekularen Erkenntnissen für diesen Bereich der Pathologie auseinandersetzen und viel zum Verständnis, zum Beispiel der Osteosarkomentwicklung (siehe Beitrag von D. Baumhoer), aber auch zur Genese der fibrösen Dysplasie und des McCune-Albright-Syndromes (siehe Beitrag von H. Ostertag und S. Glombitza) beigetragen haben. Ähnliches gilt für die Gruppe der klein-, blau- und rundzelligen Knochensarkome, welche um die Gruppe der sog. ewing-ähnlichen Sarkome erweitert wurden, die andere Translokationen und eine andere Klinik als das klassische Ewing-Sarkom aufweisen, auch wenn diese neuesten Entwicklungen erst andeutungsweise Einzug in die aktuelle WHO-Klassifikation gefunden haben (siehe Beitrag von K. Specht und W. Hartmann). Als weitere Beispiele seien an dieser Stelle der Riesenzelltumor des Knochens und das Chondroblastom aus

dem Feld der riesenzellhaltigen Läsionen des Knochens sowie das Chordom genannt. Es ist heute möglich, die für den Riesenzelltumor charakteristische H3F3A-Mutation, welche ursprünglich lediglich durch Sequenzierung nachweisbar war, durch den schnellen und kostengünstigen immunhistologischen Einsatz eines mutationsspezifischen Antikörpers, der der Sequenzierung ebenbürtig ist, zu erkennen (siehe Beitrag von J. Lüke et al.). Ähnliches gilt für das Chondroblastom (siehe Beitrag von G. Jundt und D. Baumhoer). In Chordomen konnte durch einen rekurrenten genetischen Defekt ein konstitutiv aktiver Signalweg beschrieben werden, der durch eine zielgerichteten Blockade zur Initiierung einer klinischen Studie mit dem Inhibitor Palbociclib geführt hat (siehe Beitrag von T. Barth et al.). Ebenso hat der Nachweis einer USP6-Translokation in intraossären Läsionen wie der aneurysmatischen Knochenzyste, aber auch in der nodulären Fasziitis des Weichgewebes das diagnostische Instrumentarium des Pathologen wesentlich erweitert (siehe CME-Beitrag von G. Mechttersheimer und M. Werner). Auch das Verständnis anderer Knochenkrankungen, wie z. B. der Osteopetrose, konnte durch Korrelation von Genotyp und histologischem Bild verbessert werden (siehe Beitrag von J. Zustin et al.).

Wir gehen davon aus, dass die Anwendung molekular-pathologischer Verfahren weiter in der Diagnostik der Knochenpathologie Verbreitung finden wird und mithelfen kann, die Diagnostik der ossären Läsionen zu unterstützen und zu erleichtern. Die Beiträge in diesem Heft sollen ein Schritt in diese Richtung sein.

Die 9 Beiträge stammen zum überwiegenden Teil von Mitgliedern der Arbeitsgemeinschaft Knochentumoren (<http://www.agkt.org>), die mit ihrer konsequenten interdisziplinären Arbeit auf dem Gebiet der Knochentumordiagnostik und -behandlung vorbildlich ist.

Prof. Dr. Thomas F. E. Barth  
 Prof. Dr. Peter Möller  
 Prof. Dr. Gernot Jundt

**Korrespondenzadresse**

**Prof. Dr. T. F. E. Barth**  
 Institut für Pathologie, Universitätsklinikum Ulm  
 Albert-Einstein-Allee 23, 89081 Ulm, Deutschland  
 thomas.barth@uniklinik-ulm.de

**Prof. Dr. P. Möller**  
 Institut für Pathologie, Universitätsklinikum Ulm  
 Albert-Einstein-Allee 23, 89081 Ulm, Deutschland  
 Peter.Moeller@uniklinik-ulm.de

**Prof. Dr. G. Jundt**  
 Knochentumor-Referenzzentrum und DÖSAK-Referenzregister am Institut für Pathologie, Universitätsspital Basel  
 Schönbeinstrasse 40, 4031 Basel, Schweiz  
 gernot.jundt@unibas.ch

**Interessenkonflikt.** T.F.E. Barth, P.Möller und G.Jundt geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

**Wie bildgebende Verfahren unnötige Biopsien bei Brustkrebs vermeiden können**

**Um bösartige Veränderungen im Gewebe aufzuspüren, haben Wissenschaftler des Deutschen Krebsforschungszentrums in Heidelberg eine Weiterentwicklung der diffusionsgewichteten Magnetresonanztomografie mit intelligenten Bildanalyseverfahren kombiniert. Diese Methode könnte künftig viele Kontrollbiopsien nach einem auffälligen Mammographie-Befund ersparen.**

Die Mammographie zählt zu den wichtigsten Methoden zur Früherkennung von Brustkrebs. Jedes Jahr unterziehen sich rund 2,8 Millionen Frauen in Deutschland im Rahmen eines Mammographie-Screenings dieser speziellen Röntgenuntersuchung der Brust. Doch die Ergebnisse sind nicht immer einfach zu interpretieren. Etwa jede zwanzigste Frau, die am Screening teilnimmt, muss deshalb mit einem auffälligen Befund rechnen. Erhärtet sich daraufhin der Verdacht, schlagen Ärzte in der Regel vor, eine Gewebeprobe zu entnehmen. Davon sind jährlich fast knapp 35.000 Frauen betroffen, doch nur bei rund der Hälfte von ihnen findet sich tatsächlich ein bösartiger Tumor.

Um auf die Entnahme einer Gewebeprobe zu verzichten und den Körper nicht mit Kontrastmitteln zu belasten, haben Wissenschaftler des Deutschen Krebsforschungszentrums in Heidelberg eine neue Untersuchungsmethode entwickelt. Diese kombiniert eine optimierte diffusionsgewichtete MRT mit intelligenten Bildanalyseverfahren. Mit der diffusionsgewichteten MRT lässt sich die Bewegung von Wassermolekülen im Gewebe sichtbar machen und mit Hilfe eines Computeralgorithmus beobachten. Bösartige Tumoren verändern die Gewebestruktur, was sich auf die Bewegungsmuster der Wassermoleküle auswirkt. Dieser Zusammenhang könnte sich für die Früherkennung von Brustkrebs nutzen lassen.

In ihrer Studie belegen die Forscher, dass das Verfahren tatsächlich zuverlässige Aussagen über bösartige Veränderungen in der Brust erlaubt. Dazu untersuchten sie insgesamt 222 Frauen, die sich nach einem auffälligen Mammographiebefund einer Biopsie unterziehen sollten. Bevor die Gewebeprobe genommen wurde, analysierten die Forscher das Brustgewebe

der Studienteilnehmerinnen mit ihrer neu entwickelten Methode.

Das vielversprechende Ergebnis: Die Zahl der falsch positiven Befunde ließ sich in der Studiengruppe um 70 Prozent reduzieren. Tatsächlich vorhandene bösartige Veränderungen konnten die Wissenschaftler in 60 von 61 Fällen erkennen. Das entspricht einer Trefferquote von 98 Prozent und ist vergleichbar mit der Zuverlässigkeit von MRT-Methoden, bei denen Kontrastmittel zum Einsatz kommen.

Da die Aufnahmen mit Hilfe einer von den Wissenschaftlern entwickelten, intelligenten Software ausgewertet werden, ist die Methode weitgehend unabhängig von der Interpretation durch einzelne Ärzte. Auf diese Weise lässt sich gewährleisten, dass die Methode an verschiedenen Studienzentren gleichermaßen zuverlässige Ergebnisse erzielt.

In einem nächsten Schritt muss sich die Methode in größeren multizentrischen Studien bewähren, bevor sie routinemäßig in der Klinik Anwendung finden kann. Die Wissenschaftler bauen derzeit die dafür notwendigen Kooperationen auf. Sollte sich das Ergebnis in zukünftigen Studien bestätigen, stünde ein zusätzliches Diagnoseinstrument zur Verfügung, mit dem sich die Früherkennung von Brustkrebs weiter verbessern lässt.

Literatur: S. Bickelhaupt, P. Jaeger, F. Bernd et al (2018) Radiology, DOI:10.1148/radiol.2017170723

**Quelle: Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ), [www.dkfz.de](http://www.dkfz.de)**