

Pathologie 2023 · 44:240–249
<https://doi.org/10.1007/s00292-023-01195-4>
 Angenommen: 7. März 2023
 Online publiziert: 13. Mai 2023
 © Der/die Autor(en) 2023

Schwerpunktherausgeber
 A. Agaimy, Erlangen
 S. Ihrler, München



Die neue WHO-Klassifikation der Kiefertumoren

Simon Haefliger · Daniel Baumhoer

Knochtumor-Referenzzentrum am Institut für Pathologie, Universitätsspital Basel, Universität Basel, Basel, Schweiz

Zusammenfassung

Odontogene Tumoren und Kiefertumoren umfassen ein breites Spektrum an Läsionen, darunter Neoplasien, hamartomatöse Veränderungen und Entwicklungsstörungen. Seit Anfang 2022 ist eine Beta-Version der 5. Auflage der WHO-Klassifikation für Kopf-Hals-Tumoren online verfügbar, die voraussichtlich Mitte 2023 auch als Printversion erscheinen wird. Konzeptionell hat sich im Vergleich zur 4. Auflage nicht viel verändert. Die Reihenfolge der Läsionen ist stringenter nach Dignität geordnet und die gleichen Tumoren werden nicht mehr in verschiedenen Kapiteln lokalisationsabhängig mehrfach beschrieben. Diagnostische Kriterien werden neu in „essential“ und „desirable“ zusammengefasst. Zusätzlich zu den klinischen Aspekten wird nun auch die Bildgebung miteinbezogen und die Klassifikation damit interdisziplinär. Vereinzelt sind auch neue Läsionen erstmals aufgeführt. Dieser Artikel gibt einen Überblick über die Neuerungen der neuen Klassifikation mit einem speziellen Fokus auf die Einteilung der fibroossären Kieferläsionen.

Schlüsselwörter

Kraniofaziale fibröse Dysplasie · Kopf- und Halstumoren · Odontogene Tumore · Rhabdomyosarkom · Weltgesundheitsorganisation

In diesem Beitrag

- Odontogene Zysten und Tumoren
- Riesenzellhaltige Läsionen und Knochenzysten
- Fibroossäre Läsionen des Kiefers
 Psammomatoides ossifizierendes Fibrom (POF) • Juveniles trabekuläres ossifizierendes Fibrom (JTOF) • Fibröse Dysplasie (FD) • Zementoossäre Dysplasie (ZOD) • Segmentale odontomaxilläre Dysplasie (SOD) • Zementoossifizierendes Fibrom (ZOF) • Ossifizierendes Fibrom vom nichtodontogenen Typ
- Benigne Knochen- und Knorpeltumoren
- Maligne Knochen- und Knorpeltumoren

Die voraussichtlich 2023 erscheinende 5. Auflage der WHO-Klassifikation für Kopf-/Hals-Tumoren wird 6 Jahre nach der Vorgängerversion publiziert. Dieser relative kurze Abstand ist in erster Linie darauf zurückzuführen, dass die WHO die 5. Auflage sämtlicher Klassifikationen zunächst abschließt, bevor die ersten Bände in der 6. Auflage erscheinen. Auch gesamthaft werden die Abstände zwischen den Auflagen kürzer, da der molekulargenetische Fortschritt sonst nicht mehr adäquat abgebildet werden kann.

Die 5. Auflage der Kopf-Hals-Tumorklassifikation enthält bei Kiefertumoren nur wenige neue oder erstmalig aufgenommene Läsionen. Sämtliche Kapitel wurden aber vollständig aktualisiert und größtenteils neu verfasst. Zusätzlich wird nun verstärkt einem zunehmend interdisziplinären Ansatz in der Diagnostik Rechnung getragen, indem die einzelnen

Kapitel auch eine Beschreibung der Bildgebung enthalten. Die Reihenfolge der verschiedenen Läsionen innerhalb eines Kapitels folgt stringent der Dignität (beginnend mit den gutartigen Tumoren). Zudem werden nun essenzielle und wünschenswerte („desirable“) diagnostische Kriterien separat aufgeführt.

Das Kapitel der odontogenen Tumoren und maxillofazialen Knochtumoren gliedert sich in Kieferzysten, odontogene Tumoren (benigne epitheliale, benigne gemischte, benigne mesenchymale und maligne Tumoren), riesenzellhaltige Läsionen und Knochenzysten sowie Knochen- und Knorpeltumoren (fibroossäre Läsionen, benigne und maligne Tumoren). Die traditionelle Einteilung der benignen odontogenen Tumoren in epitheliale, gemischte und mesenchymale Tumore behält die neue Auflage unverändert bei. Zu den erstmaligen aufgeführten Entitäten



QR-Code scannen & Beitrag online lesen

Tab. 1 Übersicht der Änderungen in der neuen Auflage der WHO-Klassifikation der Kiefertumoren		
Kategorie	Entität	Änderungen (Klassifikation und/oder Pathogenese)
Odontogene Zysten	Postoperative Flimmerepithelzyste	Erstmals aufgeführt (siehe auch Tab. 2)
	Kalzifizierende odontogene Zyste	Vereinfachung der diagnostischen Kriterien, Beschreibung von Mutationen im Gen <i>CTNNB1</i> -Mutationen
Odontogene Tumoren	Ameloblastom	Neue Nomenklatur: konventionell anstatt solide/multizystisch
	Adenoides Ameloblastom	Erstmals aufgeführt (siehe auch Tab. 2)
	Kalzifizierender epithelialer odontogener Tumor	Einführung von 3 histopathologischen Subtypen (klarzellig, zystisch/mikrozystisch und nichtkalzifizierend/Langerhans-Zell-reich)
	Fibromyxom	Neue Nomenklatur: Fibromyxom anstelle von Myxofibrom
Riesenzellhaltige Läsionen und Knochenzysten	Zentrales und peripheres Riesenzellgranulom	Beschreibung von pathogenen Hotspotmutationen in den <i>KRAS</i> -, <i>FGFR1</i> - und <i>TRPV4</i> -Genen
	Aneurysmatische Knochenzyste	Neue Nomenklatur: primär vs AKZ-artige Veränderungen oder zystische hämorrhagische Degeneration (nicht mehr sekundäre AKZ)
Fibroossäre Läsionen des Kiefers	Floride familiäre zementoossäre Dysplasie	Erstmals aufgeführt (siehe auch Tab. 2)
	Segmentale odontomaxilläre Dysplasie	Erstmals aufgeführt (siehe auch Tab. 2)
	Psammomatoides ossifizierendes Fibrom	Neue Nomenklatur: Der zuvor verwendete Begriff „juvenil“ wurde aufgegeben
Benigne Knochen- und Knorpeltumoren	Zementoblastom	Beschreibung von <i>FOS</i> -Rearrangements
Maligne Knochen- und Knorpeltumoren	Rhabdomyosarkom mit <i>TFCP2</i> -Rearrangement	Erstmals aufgeführt (siehe auch Tab. 2)
	Chondrosarkome	Neue Nomenklatur: Beschreibung als „Chondrosarkom Tumorfamilie“ (= konventionell, periostal, dedifferenziert und klarzellig) vs mesenchymale Chondrosarkome (bleiben separat)

in der Gruppe odontogener Tumoren und Zysten gehören die postoperative Flimmerepithelzyste („post-surgical ciliated cyst“) und das adenoide Ameloblastom. In der Gruppe der fibroossären Tumoren und Dysplasien werden neu die segmentale odontomaxilläre Dysplasie (SOD) und die floride familiäre zementoossäre Dysplasie (FFZOD) eingeführt. Als einzige neue Entität bei den Knochentumoren wird das Rhabdomyosarkom mit *TFCP2*-Rearrangement aufgenommen. Einige hier nur exzeptionell selten vorkommende Entitäten wurden zudem aus dem Kapitel der Kiefertumoren gestrichen. Hierzu zählen der melanotische neuroektodermale Tumor des Kleinkindesalters, das Osteoidosteom und das solitäre Plasmozytom.

In den folgenden Abschnitten werden die wichtigsten Änderungen genauer dargestellt. Besonders im Fokus sind hierbei die häufiger vorkommenden fibroossären Läsionen. Einen Überblick über wesentliche Neuerungen der neuen Ausgabe der WHO-Klassifikation sowie eine kurze Zusammenfassung der neu eingeführten Entitäten geben [Tab. 1](#) und [2](#).

Odontogene Zysten und Tumoren

Nachdem in der dritten Auflage der WHO-Klassifikation die *odontogenen Zysten* nicht aufgeführt waren, da es sich in der Mehrzahl der Fälle nicht um eigentliche Tumoren handelt, sind die Läsionen in allen anderen Klassifikationen und nun auch in der 5. Auflage berücksichtigt. Ein Hauptargument besteht darin, dass die Zysten häufig in die Differenzialdiagnose anderer (zystischer) odontogener Tumoren einbezogen werden müssen. Bei einigen Zysten (z. B. odontogene Keratozyste, kalzifizierende odontogene Zyste) wurden inzwischen typische Mutationen nachgewiesen. Den Editor:innen der WHO-Klassifikationen reichen diese Veränderungen aber nicht aus, um diese Zysten als echte Neoplasien zu interpretieren, wobei dieses Konzept unter Expert:innen durchaus kontrovers diskutiert wird.

Die Gruppe der *odontogenen Zysten* führt als neuen Subtyp lediglich die *postoperative Flimmerepithelzyste* („post-surgical ciliated cyst“) auf. Diese Läsion ist bereits seit längerem bekannt und wird durch die traumatische/chirurgische Implantation von respiratorischem Epithel in

den Kieferknochen verursacht. Es handelt sich um einen seltenen Befund, der meistens in der 5. oder 6. Dekade beobachtet wird, oft in der posterioren Maxilla [\[4\]](#). Histologisch zeigt sich eine von respiratorischem Flimmerepithel ausgekleidete Zyste, die metaplastisches Plattenepithel enthalten und/oder sekundär entzündlich überlagert sein kann. Ätiologisch handelt es sich um chirurgisch transloziertes Sinusepithel, aus dem sich die Zysten ableiten. Differenzialdiagnostisch müssen u. a. glanduläre odontogene und folliculäre Zysten abgegrenzt werden. Wegweisend ist in der Regel die Anamnese, wobei ein ursächlicher Eingriff Jahre bis Jahrzehnte zurückliegen kann. Die Behandlung erfolgt durch Enukleation, Rezidive sind selten [\[22\]](#).

Die Definitionskriterien der *kalzifizierenden odontogenen Zyste* (KOZ) wurden geringfügig geändert, sodass für die Diagnose formal nur noch die charakteristischen Geisterzellen erforderlich sind. Neuere Studien konnten in mehr als 90% der Fälle *CTNNB1*-Mutationen nachweisen [\[35\]](#). Interessanterweise wurden *CTNNB1*-Mutationen auch in zahlreichen anderen Kopf-Hals-Tumoren mit Geisterzellen (oder ähnlichen Veränderungen)

Tab. 2 Übersicht der neu eingeführten Entitäten in der neuen Auflage der WHO-Klassifikation der Kiefertumoren		
Entität	Epidemiologie und Besonderheiten	Wesentliche diagnostische Kriterien
<i>Postoperative Flimmerepithelzyste</i>	5. bis 6. Dekade, keine Geschlechterpräferenz	St. n. Voreingriff
	V. a. hintere Maxilla	Scharf begrenzte Osteolyse
		Von respiratorischem Epithel ausgekleidete Zyste
<i>Adenoides Ameloblastom</i>	Breite Altersverteilung (peak in der 4. Dekade)	Epitheliale Proliferation mit Schmelzorgandifferenzierung
	Etwas häufiger bei Männern	Gangartige Strukturen, kribbrige Architektur
		Keine <i>BRAF</i> -p.V600E-Mutationen
<i>Floride familiäre zementoosäre Dysplasie</i>	Früheres Auftreten als andere Subtypen, z. T. bereits bei Zahndurchbruch	Befall aller 4 Quadranten, i. d. R. deutlich expansiv
	Weniger starke Geschlechter- und Hautfarben-Assoziation als bei den anderen Subtypen	Selten hereditär (Case Reports)
<i>Segmentale odontomaxilläre Dysplasie</i>	1. bis 2. Dekade	Gehört zu den sog. Overgrowth-Syndromen
	Etwas häufiger bei Männern	Segmentale und einseitige Vergrößerung der Maxilla und der angrenzenden Weichteile
		Durchbruchstörungen und verschiedene Zahnanomalien
<i>Rhabdomyosarkom mit TFCP2-Rearrangement</i>	Junge Erwachsene (mittleres Alter 25 Jahre)	High-grade-Morphologie, teils spindelig, teils epitheloid
	Keine Geschlechterpräferenz	MYOD1- (und Myogenin-) Expression
		<i>TFCP2</i> -Rearrangement und typischer Immunphänotyp mit Koexpression von AE1/E3 und ALK

gefunden, sowohl in nichtodontogenen Tumoren (z.B. adamantinomatöse Krianiopharyngiome und Pilomatrixome) als auch in odontogenen Tumoren (dentinogene Geisterzelltumoren und odontogene Geisterzellkarzinome) [12].

In der Kategorie *odontogene Tumoren* gibt es nur wenige konzeptionelle Änderungen. Der Begriff „solides/multizystisches Ameloblastoms“ wurde durch „konventionelles Ameloblastom“ ersetzt. Weiterhin werden eine Reihe von histologischen Subtypen unterschieden (follikulär, plexiform, acanthomatös, granularzellig, basaloid und desmoplastisch). Unizystische (inkl. intraluminale, lumenale und murale Variante), periphere und metastasierende Ameloblastome werden als eigene Subtypen behandelt.

Das *adenoides Ameloblastom* (AA) wird erstmals als neuer Tumortyp aufgeführt. In der Literatur wurden bislang etwa 40 Fälle beschrieben, meist in der vierten Lebensdekade (Altersspanne 25–52 Jahre) [15]. Klinisch stellen sich die Patient:innen typischerweise mit einer schmerzlosen Schwellung des Unterkiefers vor, gelegentlich begleitet von Schmerzen und Parästhesien [2]. Morphologisch zeigen AA Epithelbildungen mit Schmelzorgandifferenzierung, wobei typischerweise kribbrige, wirbelige und teils gangartige Strukturen ausgebildet werden, die Schleim enthalten können. Die basalen

Zellen können mehrschichtig sein und in etwa zwei Dritteln der Fälle tritt zudem eine Bildung von aberrantem Dentin/Dentinoid auf (konventionelle Ameloblastome bilden keine Hartschicht). Der Ki-67-Proliferationsindex ist in der Regel hoch (bis zu 30%) und korreliert mit dem lokal aggressiven Verhalten und einer relativ hohen Rezidivrate (bis zu 70%) [15]. Differenzialdiagnostisch müssen adenomatoide odontogene Tumoren, klarzellige odontogene Karzinome (typischerweise mit *EWSR1* Rearrangements) sowie odontogene Karzinome mit Dentinoidbildung abgegrenzt werden, wobei die Kriterien insbesondere zu letztgenanntem Tumor nicht ganz scharf sind. Typischerweise sind beim AA pathogene Hotspotmutationen im *KRAS*-Gen nachweisbar, die bei den anderen Ameloblastom Subtypen selten sind. *BRAF*-p.V600E-Mutationen sind bisher nicht beschrieben [15].

Beim *kalzifizierenden epithelialen odontogenen Tumor* (KEOT) werden in der neuen Klassifikation 3 histopathologische Subtypen unterschieden: klarzellig, zystisch/mikrozystisch und nichtkalzifizierend/Langerhanszell-reich, wobei die Unterscheidung zwischen letztgenanntem Subtyp und dem amyloidreichen Subtyp des *odontogenen Fibroms* schwierig ist und unscharf bleibt. Die Neuinterpretation des ameloblastischen Fibrodentinoms und/-odontoms als frühes Stadium kom-

plexer *Odontome* war bereits in der 4. Auflage der Klassifikation eine umstrittene Änderung und wird in der neuen Klassifikation beibehalten. Weiterhin wird jedoch betont, dass obwohl die überwiegende Mehrheit der Tumoren, die früher als ameloblastische Fibrodentinome und/oder Odontome bezeichnet wurden, Frühstadien von Odontomen sind und somit wahrscheinlich Hamartome darstelle, in Ausnahmefällen aber auch Läsionen mit stärker expansivem und nicht selbstlimitiertem Wachstum vorkommen, die wahrscheinlich echten Neoplasien entsprechen. Von solchen Tumoren dürften sich dann auch die seltenen ameloblastischen Fibrodentino- oder Fibroodontosarkome ableiten. Das *odontogene Myxom* mit erhöhtem Anteil an Kollagenfasern im Hintergrund wurde in der Klassifikation 2017 als Myxofibrom und wird neu nun als *Fibromyxom* bezeichnet. Die molekulare Pathogenese dieser Tumoren ist weiterhin unklar, Genpanelanalysen konnten keine Mutationen in typischen onkogenen Treibergenen nachweisen [27]. Eine Studie wies lediglich eine Überexpression von ERK1/2 nach und interpretierte diese als Anhaltspunkt für eine Aktivierung des MAP-Kinase-Signalwegs [25].

Bereits seit der 4. Auflage der WHO-Klassifikation wird das *zementoosifizierende Fibrom* (ZOF) als odontogener Tumor eingeordnet. Als Konsequenz dürfen

nur solche Läsionen als ZOF klassifiziert werden, die sich in den zahntragenden Kieferabschnitten entwickeln, sodass eine Reihe von extragnathischen Tumoren mit ähnlicher Morphologie definitionsgemäß nicht klassifizierbar sind (ossifizierende Fibrome vom nichtodontogenen Typ, vgl. unten). Während die ZOF in der vierten Auflage noch zusammen mit den juvenilen trabekulären (JTOF) und psammomatoiden ossifizierenden Fibromen (POF) zusammen abgehandelt wurden, werden sie nun bei den gutartigen mesenchymalen odontogenen Tumoren aufgeführt (vgl. auch Abschn. „Zementoossifizierendes Fibrom (ZOF“).

Riesenzellhaltige Läsionen und Knochenzysten

Vor wenigen Jahren wurde nachgewiesen, dass zentralen *Riesenzellgranulomen* aktivierende Hotspotmutationen in den *KRAS*-, *FGFR1*- und *TRPV4*-Genen zugrunde liegen [11]. Auch periphere Riesenzellgranulome zeigen trotz ihres limitierten Wachstumpotenzials und gelegentlich spontaner Rückbildungen die gleichen genetischen Veränderungen [11]. In Übereinstimmung mit der Klassifikation von Knochen- und Weichteiltumoren wird der Begriff der sekundären aneurysmatischen Knochenzyste (AKZ) nicht mehr empfohlen und soll durch AKZ-artige Veränderungen oder zystische hämorrhagische Degeneration ersetzt werden. Solitäre Knochenzysten im peripheren Skelett weisen gemäß neuerer Untersuchungen Fusionstranskripte unter Beteiligung des *NFATC2*-Gens auf (typischerweise mit *EWSR1* und *FUS*) [26]. Im Kiefer ist diese Beobachtung noch nicht bestätigt worden.

Fibroossäre Läsionen des Kiefers

Die fibroossären Läsionen (FOL) des Kiefers bilden eine Gruppe von Krankheitsbildern, die zahlreiche histologische Gemeinsamkeiten aufweisen, sich aber im klinischen Verhalten und radiologischen Charakteristika unterscheiden [21]. Angesichts der ähnlichen mikroskopischen Merkmale ist ein systematisches Vorgehen bei der Beurteilung unter Berücksichtigung des klinisch-radiologischen Kontexts von entscheidender Bedeutung, um Fehlinterpretationen zu vermeiden.

Die neue Klassifikation führt erstmals den Subtyp der floriden familiären zementoossären Dysplasie (FFZOD) ein, der u. a. durch eine frühe Manifestation und teils ausgeprägte Expansion v. a. der vorderen Mandibula gekennzeichnet ist. Die Läsion muss vom äußerst seltenen, familiären gigantiformen Zementom (FGZ) unterschieden werden. Obwohl nicht neu und in der Literatur bereits ausführlich dokumentiert, wurde auch die segmentale odontomaxilläre Dysplasie (SOD) zum ersten Mal in die Klassifikation aufgenommen. Obwohl das ZOF neu in die Kategorie der mesenchymalen odontogenen Tumoren eingeordnet wurde, gehört es zum morphologischen Spektrum der fibroossären Läsionen und wird daher in diesem Kapitel behandelt.

Psammomatoides ossifizierendes Fibrom (POF)

Das POF ist eine gutartige fibroossäre Läsion des kraniofazialen Skeletts. POF entstehen mehrheitlich in den Kiefer- und Schädelknochen, wobei etwa 90 % der Fälle von den Nasennebenhöhlen und der Orbita ausgehen [9]. Klinisch weisen die Patient:innen häufig eine asymptomatische, schnell wachsende Raumforderung auf (■ Abb. 1a). Im Gegensatz zum JTOF, tritt das POF eher bei Patient:innen in der zweiten und vierten Lebensdekade auf. Daher wird in der neuen WHO-Klassifikation der zuvor verwendete Begriff „juvenil“ für das POF aufgegeben. Histomorphologisch zeigt sich ein hyperzelluläres Spindelzellstroma ohne Atypien mit multiplen, zellarmen und sphärisch konfigurierten Matrixabscheidungen, die an Psammomkörperchen erinnern (■ Abb. 1b). Die Matrix dominiert häufig das histologische Bild und erscheint monomorph, Geflechtknochen trabekel kommen nur selten vor. Wenngleich histologisch Überschneidungen mit anderen fibroossären Kieferläsionen vorkommen, ist der Kontext aus vorwiegend extragnathischer Lokalisation, scharfer Begrenzung und Alter sehr charakteristisch. Auf genetischer Ebene sind reziproke Translokationen mit Bruchpunkten an Xq26 und 2q33 in 3 Fällen beschrieben [29]. Interessanterweise ließ sich dieser Befund in einer aktuellen Studie in 7 von 12 POF bestätigen, wo-

bei das *SATB2*-Gen auf 2q33 als Partner verschiedener Fusionstranskripte nachgewiesen wurde (Cleven et al., *Modern Pathology*, accepted). Die Rezidivrate wird nach chirurgischer Exzision mit 30–56 % angegeben [28].

Juveniles trabekuläres ossifizierendes Fibrom (JTOF)

Das JTOF ist ein gutartiger fibroossärer Tumor, der vor allem im Kindesalter auftritt (Durchschnittsalter 11,3 Jahre) und mit nahezu gleicher Häufigkeit Ober- und Unterkiefer befällt [5]. Extragnathische JTOF sind in der Literatur vereinzelt beschrieben, es wird aber kontrovers diskutiert, ob diese Läsionen tatsächlich zum gleichen Spektrum gehören wie die JTOF des Kiefers. Klinisch präsentieren sich die Patient:innen mit schmerzlosen Raumforderungen, die sich radiologisch für gewöhnlich als scharf umschriebene und expansive Osteolysen darstellen (■ Abb. 2a). Histologisch findet sich ein zellreiches, monomorphes und fibroblastär imponierendes Spindelzellstroma mit unreifen trabekulären Geflechtknochenformationen, die fließend aus dem kollagenisierten Hintergrund hervorzugehen scheinen (■ Abb. 2b). Das eigentliche Ausmaß der Knochenbildung ist in frühen Läsionen oft nur in der Bindegewebsfärbung gut nachvollziehbar. Mit der Zeit reift die Matrix zu soliden Trabekeln aus, die miteinander anastomosieren. Immer wieder finden sich auch resorptionsaktive Osteoklasten, teilweise in umschriebenen Aggregaten. Der Kontext aus Alter, Bildgebung und unreifer Morphologie ist sehr typisch, sodass andere FOL normalerweise leicht abgegrenzt werden können. Die unreife Matrixbildung könnte an ein Osteosarkom erinnern, für das die Patient:innen aber in der Regel zu jung sind und für das überzeugende Atypien fehlen. Auch die Bildgebung ist nicht aggressiv genug für eine solche Differenzialdiagnose. Die molekulargenetische Pathogenese von JTOF ist unbekannt, maligne Transformationen kommen nicht vor [31]. Rezidive werden in ca. 20 % der Fälle beschrieben. Bei der Resektion sollte so konservativ wie möglich vorgegangen werden.

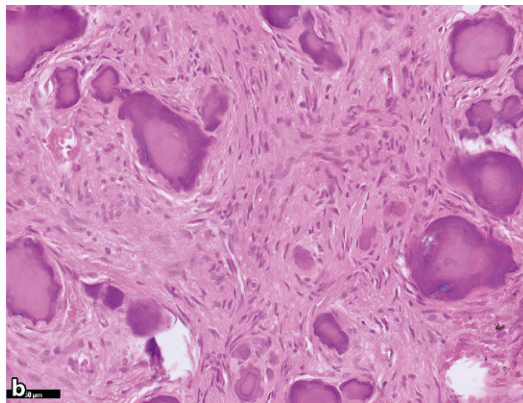


Abb. 1 ◀ Psammomatoides ossifizierendes Fibrom (POF). Expansive und die linke Kieferhöhle subtotal verlegende Raumforderung (a, CT, koronale Rekonstruktion) bestehend aus einem hyperzellulären Spindelzellstroma mit zahlreichen Psammomkörperähnlichen Matrixabscheidungen (b, HE-Färbung, Vergr. 100:1)

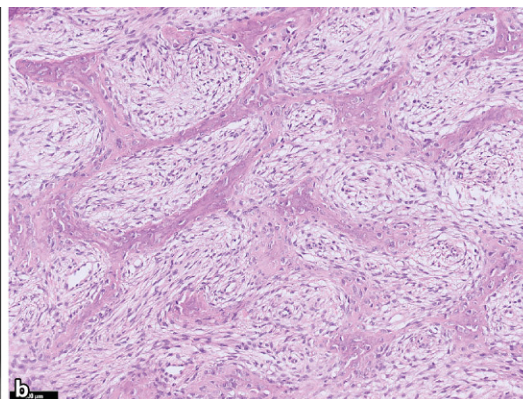


Abb. 2 ◀ Juveniles trabekuläres ossifizierendes Fibrom (JTOF). Scharf umschriebene Sklerose im Bereich des linken Unterkiefers mit kortikaler Arrosion (a, CT). Die Läsion besteht aus einem zellreichem Spindelzellstroma mit unreifen trabekulären Geflechtknochenformationen (b, HE-Färbung, Vergr. 100:1)

Fibröse Dysplasie (FD)

Die WHO-Klassifikation für Kopf-Hals-Tumoren definiert die FD als eine genetisch bedingte Störung des Knochenwachstums, die sich monostotisch oder polyostotisch manifestieren kann. Beim McCune-Albright-Syndrom tritt die FD zusammen mit endokrinen Störungen und Café-au-lait-Flecken auf [8]. Ursächlich sind postzygotische und aktivierenden Mutationen im *GNAS*-Gen, die nur bei diesem Krankheitsbild vorkommen und für die differenzialdiagnostische Abgrenzung gegenüber anderen FOL verwendet werden können [25]. Im Schädelbereich kann die FD kontinuierlich mehrere Schädelknochen miteinbeziehen, was ebenfalls als sehr spezifisch für diese Erkrankung gilt und im peripheren Skelett so nicht vorkommt. Klinisch präsentieren sich Patient:innen mit FD häufig mit einer schmerzlosen Schwellung, die gelegentlich auch entstellende Ausmaße annehmen kann. Im Kiefer tritt die FD häufiger im Oberkiefer als im Unterkiefer auf und ist in erster Linie eine Erkrankung des wachsenden Skeletts und damit von Kindern und Jugendlichen

[18]. Das radiologische Erscheinungsbild variiert je nach Entwicklungsstadium und Alter des Patient:innen. Frühe Läsionen sind in der Regel stärker lytisch, nehmen über die Zeit aber einen homogenen Milchglasaspekt an (häufig verbleiben aber gemischt lytisch-sklerotische Anteile; **Abb. 3a**). Histomorphologisch erkennt man 2 Komponenten: ein fibröser Anteil bestehend aus reif imponierenden und fibroblastischen Spindelzellen, die an Zellularität über die Zeit abnehmen, und eine unreife Knochenbildung, oft mit einer auffallend kurvilineären Architektur der Geflechtknochenbälkchen, die in der Literatur mit chinesischen Schriftzeichen verglichen werden (**Abb. 3b**). In der Regel fehlen Osteoblastensäume auf der neugebildeten Matrix und in der Bindegewebsfärbung (z. B. Van-Gieson-Färbung) strahlen Sharpey-Fasern radiär von der Matrix in das umgebende Stroma aus. Mit der Zeit kann der läSIONALE Knochen ausreifen und mit dem umgebenden Knochen fusionieren, sodass es zum Teil schwierig sein kann, läSIONALEN und ortsständigen Knochen zu unterscheiden. Obwohl charakteristisch, ist das

histologische Bild nicht völlig spezifisch. Die Differenzialdiagnose schließt andere fibroossäre Läsionen des Kiefers ein, z. B. ZOD und ZOF. Auch niedriggradige zentrale Osteosarkome können ähnlich aussehen wie eine FD, sind im Kiefer aber selten, zeigen eine aggressivere Bildgebung und weisen keine *GNAS*-Mutationen auf. Eine Untersuchung des *MDM2*-Gens kann in dieser Situation hilfreich sein, da etwa 25–30% der zentralen low-grade Osteosarkome Amplifikationen aufweisen. FD sind gutartig, wobei es in seltenen Fällen zu maligner Transformation kommen kann [32].

Die FD galt lange Zeit als typisches Beispiel einer tumorähnlichen Läsion, wurde in der 5. Auflage der 2020 erschienenen WHO-Klassifikation für Knochen- und Weichteiltumoren aber erstmalig als Neoplasie eingeordnet. In der Klassifikation der Kopf-Hals-Tumoren folgen die Editor:innen diesem Beispiel nicht und vermeiden den Begriff Neoplasie. Wenngleich es für beide Interpretationen Argumente gibt, wäre eine konsistentere Abstimmung der Klassifikationen untereinander hilfreich, speziell

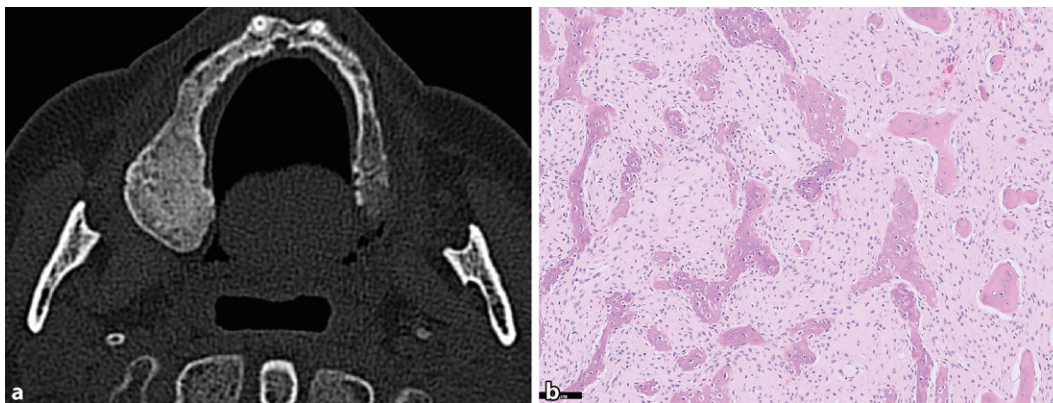


Abb. 3 ◀ Fibröse Dysplasie (FD). Expansive und homogen milchglasartig sklerosierte Raumforderung des rechten Oberkiefers (a, CT) bestehend aus einer fibrösen Komponente mit fibroblastären Spindelzellen und einer unreifen Knochenbildung mit kurvilineärer Architektur der Trabekel (b, HE-Färbung, Vergr. 100:1)

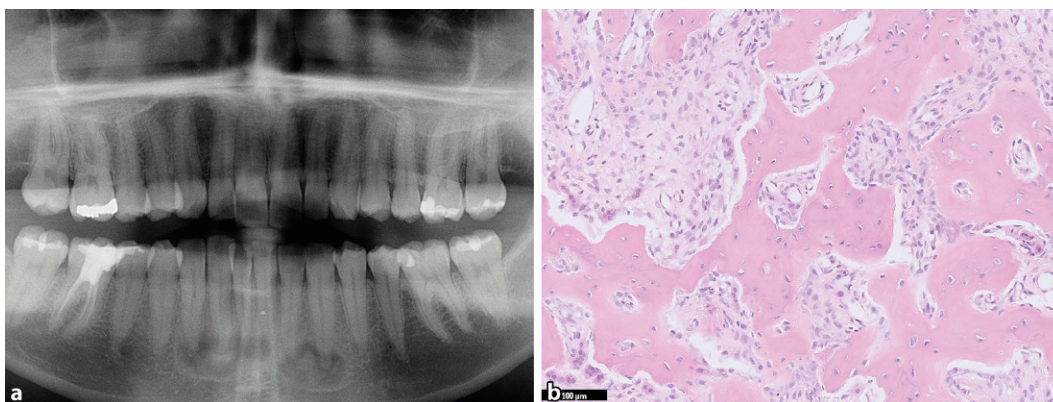


Abb. 4 ◀ Zementoossäre Dysplasie (ZOD), periapikal. Bilaterale umschriebene periapikale Osteolysen im Bereich der Schneidezähne des Unterkiefers (a, Orthopantomogramm). Fibroblastäres Spindelzellstroma durchzogen von unreifen Geflechtknochen trabekeln (b, HE-Färbung, Vergr. 100:1)

auch für so grundlegende Aspekte wie die Definition einer Neoplasie.

Zementoossäre Dysplasie (ZOD)

Die zementoossäre Dysplasie (ZOD) ist die häufigste gutartige fibroossäre Läsion des Kiefers [21]. Sie tritt ausschließlich in den zahntragenden Abschnitten auf, häufiger im Unterkiefer und vorwiegend bei Frauen mittleren Alters mit dunkler Hautfarbe. In der neuen Klassifikation werden 4 ZOD-Subtypen unterschieden: periapikal (PZOD, multifokal im Bereich der Schneidezähne des Unterkiefers), fokal (FZOD, unifokal, überall im Kiefer, mit Ausnahme der unteren Schneidezähne), floride (FLZOD, multifokal, oft mit Beteiligung mehrerer Quadranten, expansiv) und familiär floride (FFZOD, familiär, frühes Auftreten, v. a. vorderer Unterkiefer, expansiv). Klinisch handelt es sich bei den meisten Formen um asymptomatische Zufallsbefunde, wobei die floriden Subtypen auch als Schwellungen klinisch apparent werden können [24]. Die Bildgebung ist für die Diagnose von entscheidender Bedeutung und klassische Präsentationen können auch ohne Biopsie

zuverlässig diagnostiziert werden. Frühe Formen präsentieren sich als umschriebene periapikale Osteolysen, die über die Zeit (Jahre) von zentral nach peripher mineralisieren (▣ Abb. 4a). Insbesondere beim periapikalen Subtyp kann es dabei zur Fusion einzelner Läsionen kommen. Ein expansives Wachstum kann bei allen Subtypen auftreten, ist bei periapikalen und fokalen Formen aber eher die Ausnahme. Alle ZOD sind selbstlimitierend. Histologisch variiert das Bild ebenfalls in Abhängigkeit des Reifestadiums. Initial dominiert das fibroblastäre Spindelzellstroma über unreife Geflechtknochen trabekel und zementikelartige Abscheidungen (▣ Abb. 4b). Über die Zeit kommt es zur Ausbildung einer plumpen, scholligen und zellarmen Matrix, die sehr typisch ist und deren Form von einigen Autor:innen als ingwerwurzelähnlich beschrieben wurde [23]. ZOD wurden traditionell als nichtneoplastisch angesehen. Unsere Arbeitsgruppe fand aber kürzlich pathogene Hotspotmutationen in Genen des MAP-Kinase-Signalwegs in etwa einem Drittel der untersuchten Läsionen, sodass es sich möglicherweise doch um (selbstlimitierte) Neoplasien handelt [13]. Die Läsionen

sind gutartig und maligne Transformationen kommen nicht vor. Auch eine spezifische Therapie ist in der Regel nicht erforderlich, solange die Patient:innen asymptomatisch sind. Sekundäre Infektionen können aufgrund der schlechten Vaskularisierung klinisch schwierig zu therapieren sein, weshalb unnötige Eingriffe (auch diagnostische Biopsien) vermieden werden sollten.

In der neuen Klassifikation wurde erstmals die FFZOD als neuer Subtyp eingeführt. Im Gegensatz zur FZOD, tritt sie bereits früher auf, zum Teil bereits zum Zeitbruch des Zahndurchbruchs und es kann v. a. im Bereich des vorderen Unterkiefers zu einem deutlichen expansiven Wachstum kommen [20]. Die Unterscheidung zwischen FFZOD und FGZ kann klinisch und histologisch schwierig sein. Patient:innen mit FGZ zeigen allerdings häufig einen diffuseren Befall mehrerer Quadranten und einen noch früheren Krankheitsbeginn.

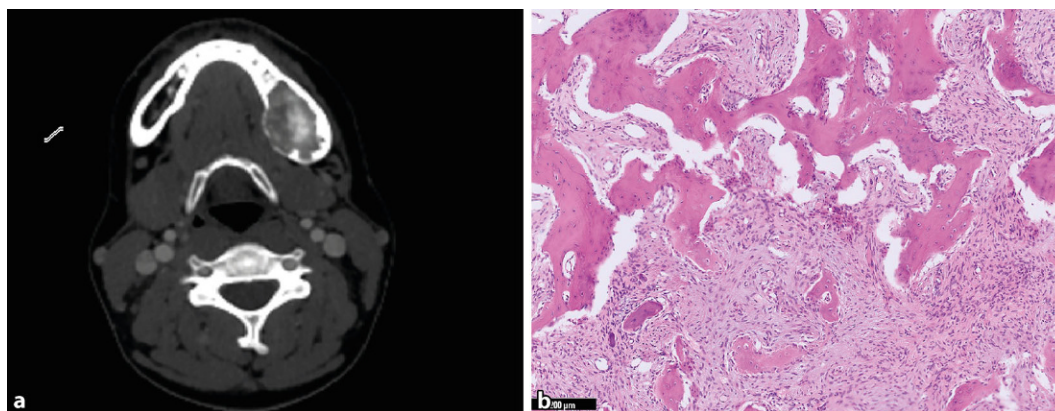


Abb. 5 ◀ Zementoossifizierendes Fibrom (ZOF). Scharf umschriebene expansive Raumforderung im linken Unterkiefer (a, CT). Monomorphe Spindelzellproliferation mit unreifen Knochen trabekeln (b, HE-Färbung, Vergr. 50:1)

Segmentale odontomaxilläre Dysplasie (SOD)

Auch die segmentale odontomaxilläre Dysplasie (SOD) wird erstmals in der Gruppe der fibroossären Läsionen aufgeführt [30]. Die SOD ist definiert als eine einseitige Entwicklungsstörung mit segmentaler Vergrößerung des Oberkiefers, dentoossären Anomalien und gelegentlichen kutanen Manifestationen. Klinisch zeigt sich eine schmerzlose, oft prämolare/molare betonte Expansion des Oberkiefers, in der Regel in den ersten beiden Dekaden. Zu den dentalen und kutanen Anomalien gehören fehlende permanente Zähne sowie Hypertrichose und Hyper- bzw. Hypopigmentierung im Gesichtsbereich. Die Ursachen der SOD sind nicht bekannt. Präinatale Traumata, endokrine Anomalien und bakterielle/virale Infektionen werden als mögliche Auslöser diskutiert. Histologisch zeigt sich eine zellarme Fibrose mit gelegentlichen dystrophen Verkalkungen und inerte Knochenformationen mit irregulärem Kittlinienmuster, aber ohne wesentliche osteoblastäre oder osteoklastäre Aktivität. Wurzelresorptionen von Zähnen mit dysplastischem Dentin und Pulpafibrose wurden ebenfalls beschrieben. Differenzialdiagnostisch muss in erster Linie eine FD ausgeschlossen werden. Der Verlauf der SOD ist gutartig, eine modellierende Abtragung kann allerdings aus kosmetischen und/oder funktionellen Gründen erforderlich sein. Interessanterweise wurden bei betroffenen Patient:innen Low-level-Mosaik-Variationen im *PIK3CA*-Gen gefunden, die auf einen Zusammenhang mit anderen *PIK3CA*-assoziierten Overgrowth-Syndromen hinweisen [10].

Zementoossifizierendes Fibrom (ZOF)

Das ZOF wurde bereits in der 4. Auflage der WHO-Klassifikation von 2017 als echter odontogener Tumor definiert, damals aber noch unter den fibroossären Läsionen beschrieben. In der aktuellen Klassifikation ist das ZOF unter den gutartigen mesenchymalen odontogenen Tumoren aufgeführt und somit noch stärker von anderen fibroossären Läsionen abgegrenzt. Ob diese Unterscheidung sinnvoll ist, bleibt abzuwarten, auch unter Berücksichtigung der neuen molekularen Befunde bei den zementoossären Dysplasien, die somit ebenfalls in diese Kategorie gehören. Definitionsgemäß kommen ZOF nur in den zahntragenden Kieferabschnitten vor, bevorzugt im Unterkiefer im (Prä-)Molarenbereich [14]. Im Gegensatz zu POF und JTOF präsentieren sich ZOF-Patient:innen oft mit einer eher langsam fortschreitenden Raumforderung, die radiologisch scharf umschrieben und expansiv ist (▣ Abb. 5a). Morphologisch besteht das ZOF aus einer Mischung von monomorphen fibroblastären Spindelzellen sowie unreifen Knochen trabekeln und zementikelartiger Matrix (▣ Abb. 5b). Säume kubischer Osteoblasten auf der Oberfläche der läsionalen Trabekel sind ein typisches, aber keineswegs spezifisches Merkmal. Die Zellularität des Stromas variiert, signifikante zelluläre Atypien kommen nicht vor. Typischerweise ist das ZOF von einer dünnen Bindegewebsschicht umgeben, welche eine Verschmelzung mit dem ortständigen Knochen verhindert (bei den ZOF fusioniert die läsionale Matrix mit dem Knochen). Die molekulare Pathogenese ist bis-

lang unklar. Selten können ZOF in Zusammenhang mit inaktivierenden Mutationen im Tumorsuppressorgen *CDC73* (*HRPT2*) als Teil eines Hyperparathyreoidismus-Kiefertumor-Syndroms vorkommen, wobei es sich praktisch um die einzige Ausnahme eines multifokalen Auftretens handelt (sonst immer unifokal) [19]. ZOF wurden auch selten in Zusammenhang mit einer GDD mit Mutationen im *ANOS*-Gen beschrieben [1]. Rezente Studien an sporadischen ZOF konnten mithilfe von Genpanelsequenzierungen keine Mutationen in onkogenen Treibergenen aufzeigen [24]. Tabareau-Delalande et al. hatten in einer Serie von ZOF mittels qPCR *MDM2*-Amplifikationen nachgewiesen, die aber nicht mit einer Überexpression assoziiert waren und nicht mittels Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH) oder genomweiter Kopienzahlanalysen verifiziert wurden [33]. Die Autoren diskutieren dennoch ZOF als potenzielle Vorläuferläsion von zentralen low-grade Osteosarkomen, wofür unseres Erachtens die Datenlage nicht ausreicht. Auch in der Literatur wurden bislang keine weiteren Fälle von ZOF mit *MDM2*-Amplifikation oder gar maligner Transformation beschrieben. Wir gehen daher weiterhin davon aus, dass es sich um benigne Tumoren handelt. Die Prognose ist gut und eine Kürettage oder Enukleation ist in der Regel ausreichend [14].

Ossifizierendes Fibrom vom nichtodontogenen Typ

Unsere Arbeitsgruppe hat vor Kurzem eine Serie von fibroossären Läsionen beschrieben, die sowohl im Unterkiefer (unterhalb des Nervenkanals) als auch extragnathisch,

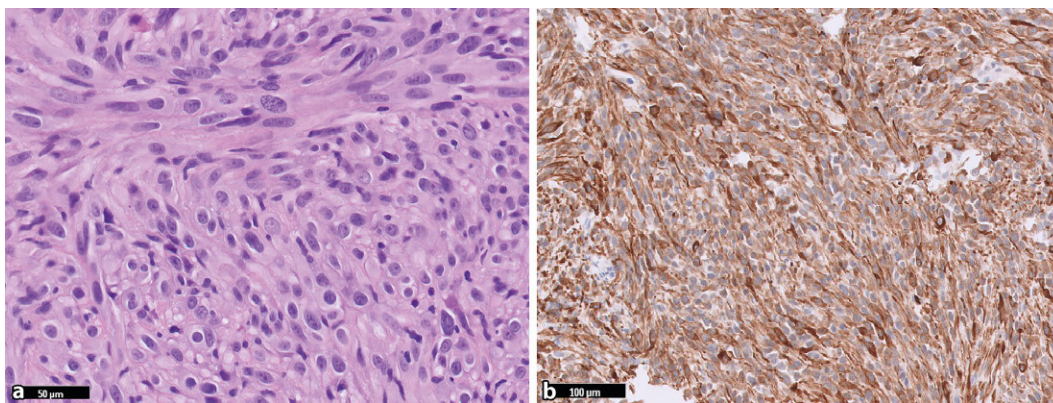


Abb. 6 ◀ Rhabdomyosarkom mit *TFCP2*-Rearrangement. Biphaseische Neoplasie bestehen aus spindeligen und epithelioiden Zellen mit prominenten Nukleolen (a, HE-Färbung, Vergr. 200:1). Die Immunreaktion gegen Zytokeratine (AE1/AE3; b, DAB-Färbung, Vergr. 100:1) ist in den Tumorzellen konsistent positiv

v. a. im Bereich des Os frontale, auftreten und für die es seit der Definition des ZOF als odontogenen Tumor keine Kategorie in der WHO-Klassifikation gibt [3]. Es handelt sich um expansive Raumforderungen mit spindeliger Stromazellkomponente ohne Atypien und einer unreifen, häufig auffallend zellarmen Matrixbildung. Die zelluläre Proliferation war niedrig und es handelte sich ausschließlich um asymptomatische Zufallsbefunde mit klinisch indolentem Verlauf. Interessanterweise waren mehr Männer betroffen (14/20), das Durchschnittsalter betrug 44 Jahre (Range 27–74 Jahre). Wir haben unsere Serie mit dem zuständigen Editor des ZOF-Kapitels, Prof. Edward Odell, diskutiert, der die Studie im Kapitel auch zitiert. Als provisorischen Namen haben wir das ossifizierende Fibrom vom nichtodontogenen Typ vorgeschlagen.

Benigne Knochen- und Knorpeltumoren

In dieser Kategorie gibt es, abgesehen von der bereits beschriebenen Neueinstufung des ZOF als odontogene Neoplasie, keine wesentlichen Änderungen. Auf genetischer Ebene konnten wir beim Zementoblastom erstmals *FOS*-Rearrangements beschreiben, die auf eine Verwandtschaft mit den morphologisch ähnlichen Osteoidosteomen und Osteoblastomen des peripheren Skeletts hinweisen [16].

Maligne Knochen- und Knorpeltumoren

In der aktuellen Klassifikation werden die im Kiefer-/Gesichtsbereich seltenen Chondrosarkome mit ihren Subtypen (konventionell, periostal, dedifferenziert und

klarzellig) als „Chondrosarkom-Tumorfamilie“ zusammengefasst und nur die hier häufiger vorkommenden mesenchymalen Chondrosarkome separat aufgeführt. Ein neuer und erstmalig aufgeführter Knochentumor ist das Rhabdomyosarkom mit *TFCP2*-Rearrangement, bei dem das *TFCP2* Gen mit *EWSR1* oder *FUS* fusioniert [17]. Es handelt sich um ein high-grade Sarkom, das hauptsächlich in den Kieferknochen junger Erwachsener vorkommt (Durchschnittsalter 25 Jahre). Radiologisch sind die Tumoren in der Regel unscharf begrenzt und infiltrieren das umliegende Weichgewebe. Histomorphologisch zeigt sich ein biphasesches Muster aus spindeligen und epithelioiden Proliferaten (▣ Abb. 6a), wobei in seltenen Fällen auch nur eine dieser Komponenten vorhanden sein kann. Die Kerne der Tumorzellen sind groß, monoton und weisen deutlich sichtbare Nukleolen auf. Nekrosen und Mitosefiguren sind häufig. Die Tumorzellen sind positiv für Zytokeratine (AE1/AE3; ▣ Abb. 6b), Desmin und MyoD in einem Teil der Fälle auch für Myogenin und ALK. Aufgrund der epithelioiden Morphologie und der Positivität für Zytokeratine kann der Befund als Karzinom fehlinterpretiert werden. Bei ungewöhnlicher Morphologie und Alter sollten daher Desmin und MyoD1 großzügig eingesetzt werden, um diese Differenzialdiagnose nicht zu verpassen. Beweisend ist der Nachweis des Fusionstranskripts, alternativ und schneller kann auch eine FISH-Untersuchung die wegweisende Aberration nachweisen [6, 17]. Die Tumoren weisen neben der Translokation zudem komplexe genomische Profile mit homozygoten *CDKN2A*-Deletionen in der Mehrheit der Fälle auf. Andere genetische Veränderungen umfas-

sen *MDM2*-Amplifikationen, Mutationen von *TP53* sowie Hochregulierungen von *ALK* und *TERT* [7, 17, 34]. Die Prognose ist schlecht. Die meisten Patienten weisen eine lokal fortgeschrittene Erkrankung auf und in mehr als der Hälfte der Fälle entwickeln sich Fernmetastasen, entweder zum Zeitpunkt der Diagnose oder später im Verlauf der Erkrankung [17].

Fazit für die Praxis

- Die 5. Auflage der WHO-Klassifikation für Kopf-Hals-Tumoren enthält nur wenige konzeptionelle Änderungen im Vergleich zur Vorversion. Alle Kapitel wurden aber aktualisiert und neu verfasst mit einem umfassenden Update der molekulargenetischen Charakteristika der verschiedenen Kieferläsionen.
- Bei den diagnostischen Kriterien wird nun, analog zu den anderen WHO-Klassifikationen, in „essential“ und „desirable“ unterschieden.
- Zu den erstmalig aufgeführten Entitäten in der Gruppe der odontogenen Tumoren und Kiefertumoren gehören die postoperative Flimmerepithelzyste, das adenoide Ameloblastom, die segmentale odontomaxilläre Dysplasie, die floride familiäre zementoossäre Dysplasie und das Rhabdomyosarkom mit *TFCP2*-Rearrangement.
- Die Berücksichtigung des klinisch-radiologischen Kontexts und damit eines interdisziplinären Ansatzes ist für die Diagnosestellung und Klassifikation der fibroossären Läsionen des Kiefers von entscheidender Bedeutung. Für die meisten Kieferläsionen sind auch weiterhin keine molekularen Zusatzuntersuchungen erforderlich.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. Daniel Baumhoer

Knochentumor-Referenzzentrum am Institut für Pathologie, Universitätsspital Basel, Universität Basel
Schönbeinstr. 40, 4031 Basel, Schweiz
daniel.baumhoer@usb.ch

Danksagung. Die Autoren danken Frau Dr. Vanghelita Andrei für die Hilfe beim Erstellen der Abbildungen.

Funding. Open access funding provided by University of Basel

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. S. Haefliger und D. Baumhoer geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden von den Autor/-innen keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

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

Die in diesem Artikel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen.

Weitere Details zur Lizenz entnehmen Sie bitte der Lizenzinformation auf <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>.

Literatur

- Andreeva TV, Tyazhelova TV, Rykalina VN et al (2016) Whole exome sequencing links dental tumor to an autosomal-dominant mutation in ANOS5 gene associated with gnathodiaphyseal dysplasia and muscle dystrophies. *Sci Rep* 6:26440. <https://doi.org/10.1038/srep26440>
- de Arruda JAA, Noronha MS, Abreu LG et al (2020) Adenoid ameloblastoma in the posterior maxilla: a case report and review of the literature. *Oral Maxillofac Surg* 24:243–249. <https://doi.org/10.1007/s10006-020-00830-1>
- Baumhoer D, Haefliger S, Ameline B et al (2022) Ossifying fibroma of non-odontogenic origin: a fibro-osseous lesion in the craniofacial skeleton to

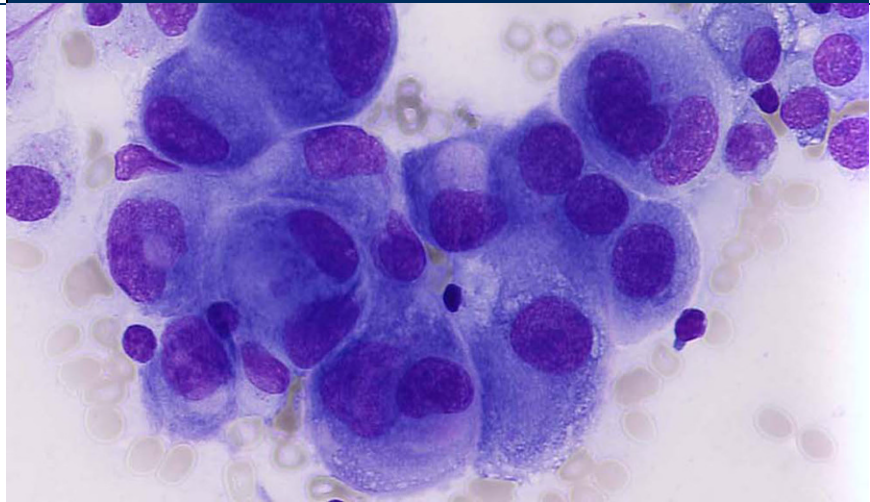
The new WHO classification of jaw tumours

Maxillofacial tumours cover a broad spectrum of lesions, including neoplasms, hamartomatous changes and developmental disorders. Since the beginning of 2022, a beta version of the 5th edition of the WHO classification for head and neck tumours has been available online, and a print version is expected to be published in mid-2023. From a conceptual point of view, little has been changed compared to the 4th edition; the sort order of lesions is more rigorously arranged according to benign and malignant behaviour and identical tumour types are no longer described redundantly in different chapters depending on their location. The diagnostic criteria are now summarized as “essential” and “desirable”, and in addition to the clinical features, imaging is now also incorporated, providing an interdisciplinary approach to the classification. A few new entities are included for the first time. This article gives an overview of the main changes introduced in the new WHO classification with a special emphasis on fibro-osseous lesions of the craniofacial skeleton.

Keywords

Craniofacial fibrous dysplasia · Head and neck neoplasms · Odontogenic tumours · Rhabdomyosarcoma · World Health Organization

- be (re-)considered. *Head Neck Pathol* 16:257–267. <https://doi.org/10.1007/s12105-021-01351-3>
- Bourgeois SL, Nelson BL (2005) Surgical ciliated cyst of the mandible secondary to simultaneous Le Fort I osteotomy and genioplasty: report of case and review of the literature. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 100:36–39. <https://doi.org/10.1016/j.tripleo.2004.12.013>
 - Chrcanovic BR, Gomez RS (2020) Juvenile ossifying fibroma of the jaws and paranasal sinuses: a systematic review of the cases reported in the literature. *Int J Oral Maxillofac Surg* 49:28–37. <https://doi.org/10.1016/j.ijom.2019.06.029>
 - Chrisinger JSA, Wehrli B, Dickson BC et al (2020) Epithelioid and spindle cell rhabdomyosarcoma with FUS-TFCP2 or EWSR1-TFCP2 fusion: report of two cases. *Virchows Arch* 477:725–732. <https://doi.org/10.1007/s00428-020-02870-0>
 - Dashti NK, Wehrs RN, Thomas BC et al (2018) Spindle cell rhabdomyosarcoma of bone with FUS-TFCP2 fusion: confirmation of a very recently described rhabdomyosarcoma subtype. *Histopathology* 73:514–520. <https://doi.org/10.1111/his.13649>
 - Domancic S, Pezoa N, Fernandez-Toro M et al (2018) Maxillofacial Mazabraud's syndrome: A case report & review. *J Stomatol Oral Maxillofac Surg* 119:44–48. <https://doi.org/10.1016/j.jormas.2017.10.002>
 - El-Mofty S (2002) Psammomatoid and trabecular juvenile ossifying fibroma of the craniofacial skeleton: two distinct clinicopathologic entities. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 93:296–304. <https://doi.org/10.1067/moe.2002.121545>
 - Gibson TM, Rafferty K, Ryan E et al (2021) Segmental Ipsilateral Odontognathic Dysplasia (mandibular involvement in segmental Odontomaxillary Dysplasia?) and identification of PIK3CA somatic variant in Lesional mandibular gingival tissue. *Head Neck Pathol* 15:368–373. <https://doi.org/10.1007/s12105-020-01185-5>
 - Gomes CC, Gayden T, Bajic A et al (2018) TRPV4 and KRAS and FGFR1 gain-of-function mutations drive giant cell lesions of the jaw. *Nat Commun* 9:4572. <https://doi.org/10.1038/s41467-018-06690-4>
 - Gondak RO, Mariano FV, de Sousa SF et al (2020) CTNNB1 and APC mutations in odontogenic carcinoma with dentinoid. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 129:e249–e256. <https://doi.org/10.1016/j.oooo.2019.08.017>
 - Haefliger S, Turek D, Andrei V et al (2022) Cemento-osseous dysplasia is caused by RAS-MAPK activation. *Pathol (phila)* S0031-3025(22):322–321. <https://doi.org/10.1016/j.pathol.2022.10.006>
 - Hameed M, Horvai AE, Jordan RCK (2020) Soft tissue special issue: Gnathic fibro-osseous lesions and osteosarcoma. *Head Neck Pathol* 14:70–82. <https://doi.org/10.1007/s12105-019-01094-2>
 - Jayasooriya PR, Abeyasinghe WAMUL, Liyanage RLPR et al (2022) Diagnostic enigma of adenoid ameloblastoma: literature review based evidence to consider it as a new sub type of ameloblastoma. *Head Neck Pathol* 16:344–352. <https://doi.org/10.1007/s12105-021-01358-w>
 - Lam SW, Cleven AHG, Briaire-de Bruijn IH et al (2021) FOS rearrangement and expression in cementoblastoma. *Am J Surg Pathol* 45:690–693. <https://doi.org/10.1097/PAS.0000000000001695>
 - Le Loarer F, Cleven AHG, Bouvier C et al (2020) A subset of epithelioid and spindle cell rhabdomyosarcomas is associated with TFCP2 fusions and common ALK upregulation. *Mod Pathol Off J U S Can Acad Pathol Inc* 33:404–419. <https://doi.org/10.1038/s41379-019-0323-8>
 - MacDonald-Jankowski DS (2004) Fibro-osseous lesions of the face and jaws. *Clin Radiol* 59:11–25. <https://doi.org/10.1016/j.crad.2003.07.003>
 - de Mesquita Netto AC, Gomez RS, Diniz MG et al (2013) Assessing the contribution of HRPT2 to the pathogenesis of jaw fibrous dysplasia, ossifying fibroma, and osteosarcoma. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 115:359–367. <https://doi.org/10.1016/j.oooo.2012.11.015>
 - Nel C, Yakoob Z, Schouwstra C-M, van Heerden WF (2021) Familial florid cemento-osseous dysplasia: a report of three cases and review of the literature. *Dento Maxillo Facial Radiol* 50:20190486. <https://doi.org/10.1259/dmfr.20190486>
 - Nelson BL, Phillips BJ (2019) Benign fibro-osseous lesions of the head and neck. *Head Neck Pathol* 13:466–475. <https://doi.org/10.1007/s12105-018-0992-5>
 - Niederquell B-M, Brennan PA, Dau M et al (2016) Bilateral postoperative cyst after maxillary sinus surgery: report of a case and systematic review



of the literature. *Case Rep Dent* 2016;6263248. <https://doi.org/10.1155/2016/6263248>

23. Olgac V, Sinanoglu A, Selvi F, Soluk-Tekkesin M (2021) A clinicopathologic analysis of 135 cases of cemento-osseous dysplasia: To operate or not to operate? *J Stomatol Oral Maxillofac Surg* 122:278–282. <https://doi.org/10.1016/j.jormas.2020.06.002>
24. Owosho AA, Potluri A, Bilodeau EA (2013) Osseous dysplasia (cemento-osseous dysplasia) of the jaw bones in western Pennsylvania patients: analysis of 35 cases. *Pa Dent J (harrissb)* 80:25–29
25. Pereira TDSF, Gomes CC, Brennan PA et al (2019) Fibrous dysplasia of the jaws: Integrating molecular pathogenesis with clinical, radiological, and histopathological features. *J Oral Pathol Med Off Publ Int Assoc Oral Pathol Am Acad Oral Pathol* 48:3–9. <https://doi.org/10.1111/jop.12797>
26. Pižem J, Šekoranja D, Zupan A et al (2020) FUS-NFATC2 or EWSR1-NFATC2 fusions are present in a large proportion of simple bone cysts. *Am J Surg Pathol* 44:1623–1634. <https://doi.org/10.1097/PAS.0000000000001584>
27. Santos JN, Sousa Neto ES, França JA et al (2017) Next-generation sequencing of oncogenes and tumor suppressor genes in odontogenic myxomas. *J Oral Pathol Med Off Publ Int Assoc Oral Pathol Am Acad Oral Pathol* 46:1036–1039. <https://doi.org/10.1111/jop.12598>
28. Sarode SC, Sarode GS, Waknis P et al (2011) Juvenile psammomatoid ossifying fibroma: a review. *Oral Oncol* 47:1110–1116. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2011.06.513>
29. Sawyer JR, Tryka AF, Bell JM, Boop FA (1995) Nonrandom chromosome breakpoints at Xq26 and 2q33 characterize cemento-ossifying fibromas of the orbit. *Cancer* 76:1853–1859. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19951115\)76:10](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19951115)76:10)
30. Smith MH, Cohen DM, Katz J et al (2018) Segmental odontomaxillary dysplasia: An underrecognized entity. *J Am Dent Assoc* 149:153–162. <https://doi.org/10.1016/j.adaj.2017.08.007>
31. Sultan AS, Schwartz MK, Caccamese JF et al (2018) Juvenile trabecular ossifying fibroma. *Head Neck Pathol* 12:567–571. <https://doi.org/10.1007/s12105-017-0862-6>
32. Sweeney K, Kaban LB (2020) Natural history and progression of craniofacial fibrous dysplasia: a retrospective evaluation of 114 patients from Massachusetts general hospital. *J Oral Maxillofac Surg Off J Am Assoc Oral Maxillofac Surg* 78:1966–1980. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2020.05.036>
33. Tabareau-Delalande F, Collin C, Gomez-Brouchet A et al (2015) Chromosome 12 long arm rearrangement covering MDM2 and RASAL1 is associated with aggressive craniofacial juvenile ossifying fibroma and extracranial psammomatoid fibro-osseous lesions. *Mod Pathol Off J U S Can Acad Pathol Inc* 28:48–56. <https://doi.org/10.1038/modpathol.2014.80>
34. Xu B, Suurmeijer AJH, Agaram NP et al (2021) Head and neck rhabdomyosarcoma with TFCP2 fusions and ALK overexpression: a clinicopathological and molecular analysis of 11 cases. *Histopathology* 79:347–357. <https://doi.org/10.1111/his.14323>
35. Yukimori A, Oikawa Y, Morita K-I et al (2017) Genetic basis of calcifying cystic odontogenic tumors. *PLoS ONE* 12:e180224. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0180224>

Leitthemenübersicht *Die Pathologie* 2023

Die Zeitschrift *Die Pathologie* bietet Ihnen jeden zweiten Monat umfassende und aktuelle Beiträge zu interessanten Themenschwerpunkten aus allen Bereichen der Pathologie.

- 01/2023 Mammopathologie
- 02/2023 Elektronenmikroskopie
- 03/2023 Knochenmark- oder Lymphknoten-Pathologie
- 04/2023 Tumoren der Speicheldrüsen
- 05/2023 Kolonkarzinom
- 06/2023 Kindliche Tumoren

Alle Inhalte von *Die Pathologie* finden Sie unter www.springermedizin.de/die-pathologie.

SpringerMedizin.de bietet Ihnen Zugang zu allen elektronisch verfügbaren Ausgaben Ihrer Zeitschrift – unabhängig vom Beginn Ihres Abonnements.

Möchten Sie ein bereits erschienenes Heft nachbestellen? Einzelne Ausgaben können Sie direkt bei unserem Kundenservice zum Preis von je EUR 77,- zzgl. Versandkosten beziehen.

So erreichen Sie unseren Kundenservice:

Springer Customer Service Center GmbH
 Kundenservice Zeitschriften
 Tiergartenstr. 15, 69126 Heidelberg
 Tel.: +49 6221 345-4303
 Fax: +49 6221 345-4229
 E-Mail: leserservice@springer.com