

Leistungsspektrum  
und Entwicklungen

Forschen.  
Fördern.  
Ausbilden.



ÖSTERREICHISCHE GESELLSCHAFT FÜR  
KLINISCHE PATHOLOGIE UND MOLEKULARPATHOLOGIE

ÖSTERREICHISCHE ABTEILUNG DER  
INTERNATIONALEN AKADEMIE FÜR PATHOLOGIE



**iMCD**  
IM FOKUS

[www.imcd-im-fokus.de](http://www.imcd-im-fokus.de)



Expertenwissen  
aus erster Hand



Hilfreiche Materialien  
zur Diagnose



Vorträge, Interviews,  
e-Learnings



Scientific Exchange



Kompaktes  
Hintergrundwissen



Auf [www.imcd-im-fokus.de](http://www.imcd-im-fokus.de)  
finden Sie Antworten auf Ihre  
Fragen rund um die Diagnose  
und Therapie des iMCD.  
**Kompakt und exklusiv für  
medizinische Fachkreise.**

GENAU HINSEHEN  
KANN LEBEN RETTEN\*



## \* Idiopathischer multizentrischer Morbus Castleman (iMCD)

ist eine sehr seltene lymphoproliferative Erkrankung mit potentiell lebensbedrohlicher Symptomatik.<sup>1</sup> Patienten mit iMCD haben eine ähnlich schlechte Prognose wie bei malignen Tumorerkrankungen.<sup>2</sup> Die 5-Jahres-Mortalitätsrate nach Diagnose liegt mit den bisherigen Therapien bei 35% und die 10-Jahres-Mortalitätsrate sogar bei 60%.<sup>3</sup>

[www.eusapharma.com](http://www.eusapharma.com)



1. Fajgenbaum DC et al. Blood 2014; 123: 2924–2933.
2. van Rhee F et al. Hematol Oncol Clin N Am 2018; 32: 89–106.
3. Fajgenbaum DC et al. Blood 2017; 129: 1646–1657.

**EUSA Pharma (Germany) GmbH**  
Elsenheimerstraße 41 · 80687 München



**EUSA Pharma**

# Inhaltsverzeichnis

Vorwort der Präsidentin .....	04
Die österreichische Pathologie im europäischen Umfeld .....	05
Ausbildung zum Facharzt – Pathology Future Academy – Nachwuchsförderung .....	06
Was macht ein Pathologe bzw. eine Pathologin eigentlich? .....	08
Pathologie und Mikrobiologie .....	10
Zytologie .....	12
Lymphome: Was brauchen Erkrankte/die Onkologie – was liefert die Pathologie? .....	14
Die Rolle der Pathologie im Tumorboard .....	16
Mammakarzinom: WHO-Tumorklassifikation, strukturierter Befund und die Rolle der Pathologie im Brustgesundheitszentrum .....	20
Vom Archiv zur Biobank – die Schätze des Pathologen .....	22
Digitalpathologie .....	24
Liquid Biopsy – Präzisionspathologie 2030 .....	26
Entwicklung diagnostischer Methoden .....	28
Die Sicht und Erwartungen der nächsten Generation .....	30
Die Forschung in der Pathologie .....	32
Die Covid-19-Pandemie: Tests, Impfung und Obduktion .....	34

# Vorwort der Präsidentin



**Sehr geehrte Damen und Herren,  
liebe Kolleginnen und Kollegen und Interessierte,**

wie kaum ein anderes Fach in der Medizin haben sich Berufsbild und Tätigkeitsfeld der Pathologie in den letzten Jahren verändert. Der Fortschritt in der Diagnostik reflektiert dabei die eindrucksvolle Entwicklung therapeutischer Optionen, sowohl bei malignen Tumorerkrankungen als auch bei nicht-neoplastischen Erkrankungen, z. B. des Immunsystems. Hier existieren heute personalisierte Therapieoptionen, die nicht nur ein Überleben mit verbesserter Lebensqualität, sondern in manchen Fällen auch eine Heilung der Patientinnen und Patienten bedeutet. Entsprechend sind auch die Ansprüche an eine präzise, personalisierte Diagnostik der Pathologie gestiegen, die nicht nur am Anfang der Behandlung steht, sondern deren Einsatz, z. B. bei der Überprüfung des Therapieerfolgs, den Krankheitsverlauf der Patientinnen und Patienten begleitet und mitbestimmt. Die damit einhergehende erweiterte Diagnostik spiegelt sich auch in der Bezeichnung des Fachs von ursprünglich durch die Obduktion geprägter Pathologischer Anatomie zur therapielevanten Klinischen Pathologie und Molekularpathologie wider.

Auf den folgenden Seiten finden Sie Beispiele und eine Darstellung des Leistungsspektrums der modernen Pathologie aus der Sicht ihrer Vertreterinnen und Vertreter, aber auch der nächsten Generation Studierender und junger Ärztinnen und Ärzte, die ihre Erwartungen an das Fach Klinische Pathologie und Molekularpathologie formulieren. Eng mit den Herausforderungen der Zukunft wie vermehrt Technologisierung und Digitalisierung verbunden, sind die aus einer aktiven Forschungsorientierung der Pathologie kommenden Entwicklungen aufgezeigt. Diese garantieren, dass, trotz bestehendem Mangel an Ärztinnen und Ärzten, die Diagnostik zur Versorgung der Patientinnen und Patienten unter normierter, hoher Qualität auch in Zukunft sichergestellt ist.

Wir hoffen, Ihnen mit der vorliegenden Broschüre einen Eindruck vom umfangreichen Leistungsspektrum der Klinischen Pathologie und Molekularpathologie sowie der modernen Entwicklung zu geben und damit auch falsche Eindrücke und Vorstellungen über das Fach auszuräumen.

Viel Spaß bei der Lektüre!

*Univ.-Prof. Dr. Renate Kain, PhD  
Präsidentin ÖGPath*

# Die österreichische Pathologie im europäischen Umfeld

Europäischen wie auch österreichischen Pathologinnen und Pathologen stehen heute digitale Hilfsmittel zur Diagnose zur Verfügung. Automatisierte Immunhistochemie und Hightech-Sequenzierverfahren ermöglichen das Aufdecken von Zell- und Gewebsveränderungen und Mutationen, wobei der Einsatz von künstlicher Intelligenz die Analyse komplexer morphologischer und molekularer Daten erleichtert.

Im Gegensatz zu anderen europäischen Ländern werden in Österreich aufgrund des hiesigen Obduktionsgesetzes alle im Krankenhaus Verstorbenen obduziert. Die meisten Menschen werden jedoch eher im Rahmen von Biopsien, Abstrichen oder Blutanalysen mit der Pathologie in Berührung kommen. Dabei ist die Pathologie auch für die Entwicklung von Therapien zuständig.

In Österreich – wie auch in den anderen europäischen Ländern – müssen Pathologinnen und Pathologen ein Medizinstudium und eine Facharztausbildung abschließen. Die moderne biomedizinische Erforschung von Krankheiten braucht allerdings auch Spezialisten aus Bereichen der Molekularbiologie, Genetik und Bioinformatik.

Durch die Vernetzung in Tumorboards können behandelnde Ärztinnen und Ärzte rascher präzise Diagnosen bekommen und Krankheitsfälle diskutieren. Da nicht jeder Mensch gleich auf eine Standardtherapie anspricht, werden in der Präzisionsonkologie aus krankem und gesundem Gewebe von Erkrankten Organoide hergestellt, an denen im Labor verschiedene pharmakologische Substanzen ausgetestet werden. Das wirksamste Medikament kann nachfolgend für die Therapie verwendet werden, ohne die zu Behandelnden zu gefährden.

Die Pathologie in Österreich kämpft derzeit mit einer gewissen Überalterung. Die Anwendung und Entwicklung neuer Technologien für immer bessere und schnellere Diagnostik stellen eine Herausforderung für die Pathologie der Zukunft dar. Somit ist dieses schöne Fach an der Schnittstelle von Morphologie und molekularer Medizin ein Zukunftsbereich mit langfristigen, extrem spannenden Perspektiven.

*Univ.-Prof. Dr. med. univ. Dr. sc. nat. Prof. h. c. Johannes Haybäck*  
*AHCM, FASCP, MAANP*  
*Direktor*  
*Medizinische Universität Innsbruck*  
*Institut für Pathologie, Neuropathologie und Molekularpathologie*

  
**histocom**  
 Medizintechnik VertriebsgmbH

Ihr **Ansprechpartner**  
 für die Pathologie



[www.histocom.info](http://www.histocom.info)



# Ausbildung zum Facharzt – Pathology Future Academy – Nachwuchsförderung

Die ÖGPath möchte junge Menschen und Medizinstudentinnen und -studenten für unser Fach Klinische Pathologie und Molekularpathologie begeistern und unterstützt und fördert vor allem auch jene jungen Ärztinnen und Ärzte, die ihr Medizinstudium abgeschlossen haben und sich entschlossen haben, Facharzt für Klinische Pathologie und Molekularpathologie zu werden.

Im Folgenden zeigen wir die Stationen am Weg zum Facharzt und unsere Möglichkeiten der Unterstützung auf.



Bildquelle © OA Dr. Milo Halabi

## Der Weg zum Facharzt für Klinische Pathologie und Molekularpathologie

Voraussetzungen und Meilensteine	
Matura	
Medizin-Aufnahmetest	
Medizinstudium	inkludiert ein Klinisch-Praktisches Jahr im Ausmaß von 48 Wochen
Facharztausbildung*	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Basisausbildung: Erwerb der klinischen Basiskompetenz in chirurgischen und konservativen Fächern</li> <li>2. Sonderfachgrundausbildung im Fach Klinische Pathologie und Molekularpathologie</li> <li>3. Sonderfachschwerpunktausbildung mit Spezialisierung in drei von sechs möglichen Fachgebieten</li> </ol>
Facharztprüfung – Österreichische Ärztekammer	Voraussetzung für die Zulassung zur Facharztprüfung ist der Nachweis von 44 anrechenbaren Ausbildungsmonaten
Facharzt für Klinische Pathologie und Molekularpathologie	

\*Nähere Informationen:

Ärzteausbildung: <https://www.aerztekammer.at/aeao-2015>

Ausbildungsstättenverzeichnis: <https://www.aerztekammer.at/ausbildungsstaettenverzeichnis>

Derzeit sind in der ÖGPath fast 100 junge Ärztinnen und Ärzte in Ausbildung zur Pathologin bzw. zum Pathologen als Juniormitglieder (Mitglieder in Ausbildung zum Facharzt) registriert, 10 bis 20 von diesen treten jährlich zur Facharztprüfung an.



## Pathology Future Academy

Die Pathology Future Academy, das wichtigste Projekt unserer Fachgesellschaft ÖGPath, wurde als Nachwuchsakademie mit dem Ziel eingerichtet, junge Ärztinnen und Ärzte auf dem Weg ihrer Ausbildung bis hin zur Facharztprüfung und Facharztstätigkeit umfassend zu begleiten und zu fördern. Die Future Academy ist in Form von Intensivseminaren organisiert, die an die Inhalte der geltenden Ärzteausbildungsordnung angepasst sind. Die besten Pathologinnen und Pathologen unseres Landes nehmen sich dabei Zeit, die Teilnehmenden zu unterrichten. Junge Ärztinnen und Ärzte können sich im Rahmen der Future Academy und bei weiteren Veranstaltungen der ÖGPath gut vernetzen, sich austauschen, Erfahrung sammeln und voneinander profitieren.

Mit der Future Academy sollen auch die Auseinandersetzung und der Einstieg in die wissenschaftliche Arbeit gelingen und nachhaltig entwickelt werden. Wissenschaftliche Preise und Stipendien sind weitere Maßnahmen, die den Spaß und Anreiz an der Arbeit und Wissenschaft im Fach Pathologie und Molekularpathologie steigern. Sie stehen dabei nicht nur den Ärztinnen und Ärzten in Ausbildung offen, sondern allen an Pathologischen Instituten tätigen jungen Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftlern.

Veranstaltungen der Future Academy	
Intensivseminare	Dauer
Klinische Pathologie	drei Tage
Microbiology & Infectious Diseases Teil 1 und Teil 2	drei Tage bzw. zwei Tage
Zytologie • Gynäkologische Zytologie • Extragenitale Zytologie	in Kooperation mit der Österreichischen Gesellschaft für Zytologie (ÖGZ)
Molekularpathologie	1,5 Tage (in Planung)
Wissenschaftliches Arbeiten	ein Tag

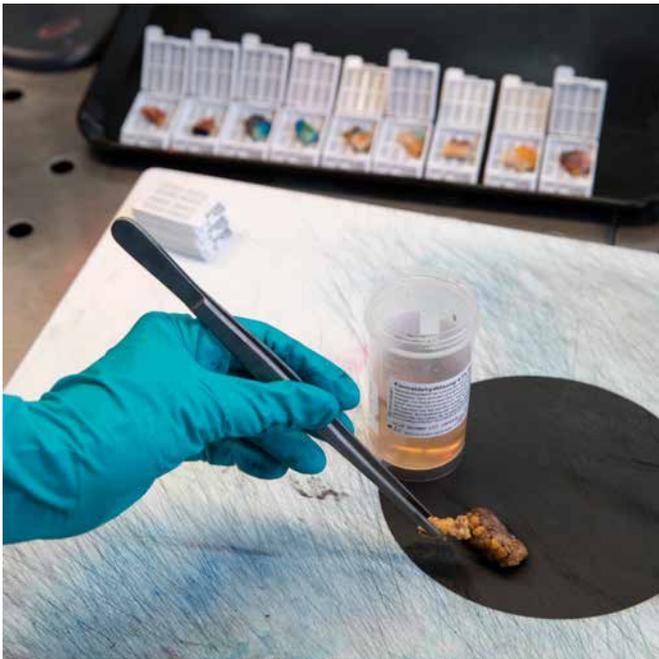
## Nachwuchsförderung

In der ÖGPath gibt es ein klares und nachvollziehbares Konzept der finanziellen Förderung und Unterstützung für die Veranstaltungsreihe der Future Academy und darüber hinaus andere wichtige Veranstaltungen sowie Reisestipendien, die unseren Juniormitgliedern und nach Möglichkeit auch jungen Fachärztinnen und -ärzten zugutekommt.

Facharzt für Klinische Pathologie und Molekularpathologie zu sein, bedeutet, Gewebe und Zellen zu untersuchen, um eine Krankheitsdiagnose zu stellen. Oft ergibt sich bei bestimmten Diagnosen die Notwendigkeit für weitere Untersuchungen am Gewebe, die Voraussetzung für eine Weichenstellung zur Therapieentscheidung und -bewertung darstellen. Die Entscheidung, welche Untersuchungen und -methoden zum Einsatz kommen, bestimmt der Pathologe.

*Prim. Dr. Christa Freibauer, Past-Präsidentin der ÖGPath/IAP Austria  
Institut für Klinische Pathologie und Molekularpathologie, Landeskrankenhaus Mistelbach-Gänserndorf*

# Was macht ein Pathologe bzw. eine Pathologin eigentlich?



Begutachtung entnommener Gewebeproben



Entnahme repräsentativer Areale zur histologischen Verarbeitung

Viele Menschen denken, dass sich Pathologinnen und Pathologen hauptsächlich mit Leichen befassen, zumal deren Darstellungen im Fernsehen dieses Bild bestärken bzw. sogar mit der Gerichtsmedizin verwechseln.

Bei der Tätigkeit der Obduktion (lateinisch: Obductio, von obducere – bedecken, nachträglich hinzuziehen bzw. vorführen) ist die Sektion zur Feststellung der zum Tode führenden Ursache gemeint. Diese ist zwar nach wie vor ein Bestandteil der Aufgaben der Pathologie, jedoch ein immer kleiner werdender. Denn mittlerweile ist die Pathologie ein immer größer werdendes Fachgebiet mit vielen Teilbereichen wie Histologie, Mikrobiologie, Zytologie und vor allem Molekularpathologie mit Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung, DNA-Sequenzierung und Next Generation Sequencing. Somit ist der größte Aspekt, nämlich mehr als 98 %, der Pathologie der Diagnostik und dem Wohle der Lebenden gewidmet.

Viele Patientinnen und Patienten wissen meist nicht, dass, wenn sie auf den histologischen oder zytologischen Befund warten, sie eigentlich auf den Befund aus der Pathologie warten, vor allem bei den Vorsorgeuntersuchungen wie dem „PAP-Abstrich“ und der Brust-Biopsie. Speziell in der Krebsdiagnostik

ist das Fach Klinische Pathologie und Molekularpathologie von zentraler Bedeutung und interdisziplinär vertreten. Ein Beispiel dafür sind die sogenannten „Tumorboards“, in deren Rahmen sich die betreuenden Ärztinnen und Ärzte sowie Spezialisten aus den Bereichen Onkologie, Radiologie und Pathologie versammeln, um eine individuelle Therapie bzw. das weitere Vorgehen von an Krebs Erkrankten zu besprechen. Dabei ist der histologische Befund, um welche Art von Krebs oder Tumor es sich handelt, die Ausdehnung, also ob Lymphknoten oder sogar Blutgefäße vom Tumor betroffen sind, sowie das Tumorstadium die zentrale Information für die Entscheidungsfindung zur Therapie. Die Aussagen über das Ansprechen zahlreicher moderner Krebstherapien („prädiagnostik“) wie Hormon- oder Immuntherapien sind ebenfalls zentrale Aufgabe unseres klinischen Faches, denn ohne dieses Wissen ist das Festlegen der geeigneten Therapie nicht möglich.



Anfertigen histologischer Schnitte



Färbung der histologischen Schnitte

### Wie kommt man zur Diagnose?

Jedes Gewebstück, das aus bzw. von dem Körper entfernt wird, wie zum Beispiel Darmpolypen sowie jegliches Körpergewebe wie Organe oder Tumoren, die bei einer Operation entfernt werden, werden von Pathologinnen und Pathologen vorerst makroskopisch (griechisch: makros – groß; skopein – betrachten, schauen), also mit dem bloßen Auge begutachtet. Anschließend werden die Gewebe aufgearbeitet, um sie unter dem Mikroskop ansehen zu können. Dies hat vor allem in der Tumor- bzw. Krebsdiagnostik eine besondere Relevanz, im Speziellen z. B. für die Stadienklassifikation (e. g. Ausbreitung des Tumors in das umgebende Gewebe).

### Wie wird man ein Pathologe bzw. eine Pathologin?

Nach der Matura ist das erfolgreiche Abschließen des Diplomstudiums der Humanmedizin (Mindeststudienzeit 6 Jahre) Voraussetzung. Danach rotiert man insgesamt neun Monate lang durch die klinischen sowie chirurgischen Fächer (sog. Basisausbildung). Anschließend kann man die Ausbildung zum Facharzt bzw. zur Fachärztin der klinischen Pathologie und

Molekularpathologie antreten und absolviert mindestens 5 (von insgesamt 7) Ausbildungsmodule. Nach 5 Jahren tritt man dann zur schriftlichen Fachärztinnen- bzw. -arztprüfung an.

### Warum habe ich mich für die Pathologie entschieden?

Ich wollte immer schon wissen, woraus der menschliche Körper besteht, und es ist immer wieder aufs Neue faszinierend, den Zellaufbau und jegliche Veränderungen der Zellen unter dem Mikroskop zu beobachten und zu analysieren. Da es in der Pathologie keine Wochenend- oder Nachtdienste gibt, kann man eine gute Work-Life-Balance erreichen. Obwohl es keinen direkten Kontakt mit Erkrankten gibt, bin ich trotzdem froh, den Menschen helfen zu können.

*Dr. med. univ. Sabrina Horvath  
Derzeit in Ausbildung zum Facharzt für Klinische Pathologie  
und Molekularpathologie  
Mein Hanusch-Krankenhaus  
Institut für Pathologie und Mikrobiologie*





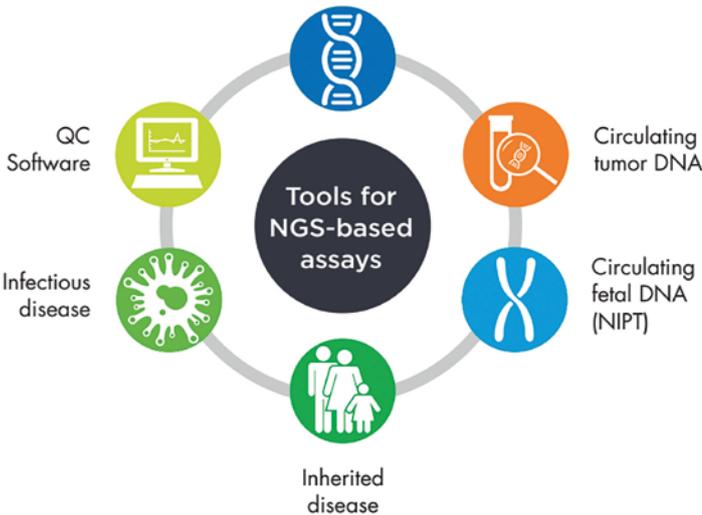
Tumor profiling





30 years of excellence

**Tools for NGS-based assays**



Das Vertrauen in die Zuverlässigkeit und Validität eines Assay ist von höchster Wichtigkeit für die Diagnostik. Deshalb haben wir uns der Aufgabe gestellt, Wissenschaftler und Kliniker bei der Entwicklung und Implementierung besserer klinischer Genomik-Assays zu unterstützen. Seracare hat das breiteste Angebot an Qualitätskontrollen und Referenzmaterialien auf dem Markt, passend für molekularbiologische und serologische Anwendungen wie beispielsweise:

- Tumor-Profilung
- Liquid Biopsy / ctDNA
- Nicht-invasiver Pränataltest (NIPT)
- Keimbahn-Sequenzierungsanwendungen
- SARS-CoV-2 Diagnostik, inklusive der verschiedenen Varianten
- Immunoassay Reagenzien und Antikörper

Unsere Produkte sind verfügbar in allen klinisch relevanten Formaten, wie beispielsweise:

- Formalin-fixierte, paraffin-eingebettete (FFPE) Schnitte
  - Aufgereinigte Nukleinsäuren (DNA & RNA)
- Zirkulierende freie DNA (cfDNA) in plasmaähnlichen Matrices
  - Charakterisiertes humanes Plasma

In Österreich und Deutschland wird Seracare durch HiSS Diagnostics vertreten. Besuchen Sie uns gerne im Internet unter [Hiss-dx.at](http://Hiss-dx.at) oder [Seracare.com](http://Seracare.com), um mehr über unsere Produkte zu erfahren.

Tullastr. 70 · D-79108 Freiburg im Breisgau · Tel. +49 (0)761 389 49-0 · [hiss@hiss-dx.de](mailto:hiss@hiss-dx.de) · [www.hiss-dx.at](http://www.hiss-dx.at)

# Pathologie und Mikrobiologie

In Österreich, und das ist weltweit fast einmalig, werden mehr als 80 % aller mikrobiologischen Befunde von Pathologinnen und Pathologen befundet. Nur an Universitäten sind auch spezialisierte Institute für Mikrobiologie etabliert. Erklärt werden kann das bei einem kurzen geschichtlichen Rückblick:

## Entwicklung

1677 beschreibt van Leeuwenhoek zum ersten Mal kleine Tiere in der Mundschleimhaut. Ab 1873 werden dann in sehr kurzer Zeit fast alle uns bekannten Bakterienstämme identifiziert. Pioniere sind dabei Joseph Lister, ein Chirurg in England, Robert Koch, Landarzt, später Leiter des neu geschaffenen Hygieneinstituts in Deutschland, und in Österreich Anton Weichselbaum, von 1893 bis 1916 Ordinarius für pathologische Anatomie und der erste, der bei zahlreichen Krankheiten Bakterien aus Organen anzüchten konnte. In seinem berühmten, generationenprägenden Lehrbuch der pathologischen Histologie nehmen Mikrobiologie, Untersuchungs- und Nachweismethoden sowie entzündliche Veränderungen daher mehr als ein Drittel des Umfangs ein. Dort werden auch zum ersten Mal seltsame Bakterien im Magensaft erwähnt, sehr wahrscheinlich, dass damit bereits 1892 *Helicobacter pylori* von Weichselbaum entdeckt wurde. International bekannt wurde er durch die Entdeckung des Hirnhauterregers, den Meningokokken.



Antibiotika-Scheiben-Dispenser und mikrobiologische Kulturplatten mit aufgebrauchten Antibiotika-Scheiben zur Resistenzbestimmung

Aus diesem Grund ist bis heute Mikrobiologie, speziell die Bakteriologie, wesentlicher Bestandteil der Tätigkeit der Pathologinnen und Pathologen in Österreich, im niedergelassenen Bereich ebenso wie in zahlreichen Krankenhäusern. Auch die Facharztausbildung trägt diesem Umstand Rechnung, und die Gesellschaft für Klinische Pathologie und Molekularpathologie veranstaltet jährliche Fortbildungen für junge Fachkräfte, um Kenntnisse und Fähigkeiten in diesem Gebiet zu ermöglichen.

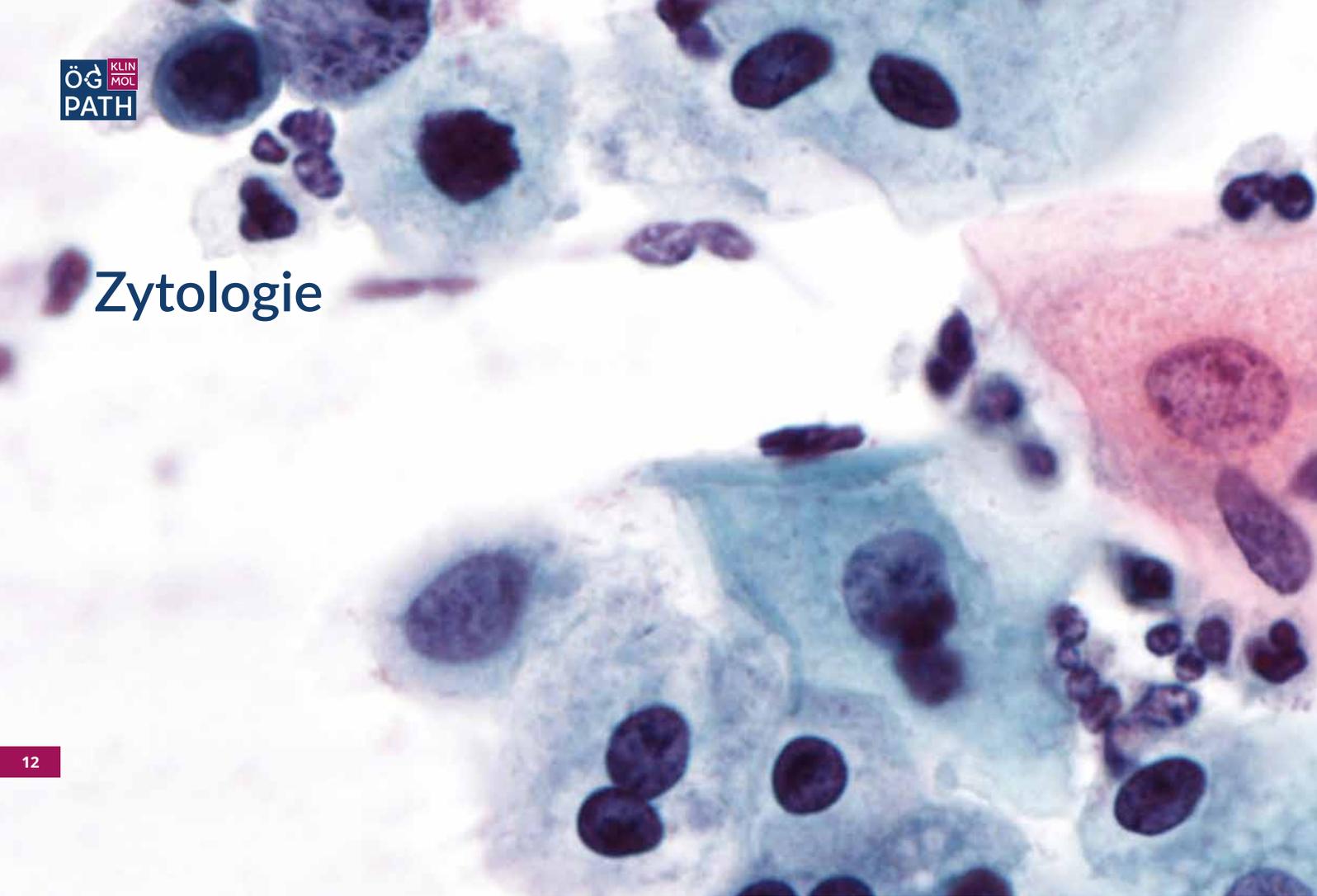
Diese Kombination ist oft hilfreich, zum Beispiel bei der Bestimmung von Magenschleimhautentzündungen, wenn Keime sowohl histologisch und immunhistochemisch am Schnitt visualisiert werden und gleichzeitig im bakteriologischen Labor auch angezüchtet und so Resistenzen gegenüber Antibiotika überprüft werden können. Aber auch bei der Anzucht von speziell langsam wachsenden Keimen an Knochen- und Gelenkscapselanteilen und vor allem Metallprothesen aus der Orthopädie, wobei mittels Ultraschall erst Keimsuspensionen aus dem Gewebe „herausgerüttelt“ und dann auf speziellen Nährböden angezüchtet werden, sodass am Ende ein gemeinsamer, histologisch-mikrobiologischer Befund einer „hochgradig aktiven Gelenkentzündung, bedingt durch *Staphylococcus saccharolyticus*“ erfolgen kann. Dabei werden aber nicht nur Proben von Erkrankten untersucht, sondern auch Sterileinheiten, Zimmer von Knochenmarktransplantierten, medizinische Geräte wie z. B. künstliche Nieren, ja selbst Krankenhausküchen.

## Hygiene

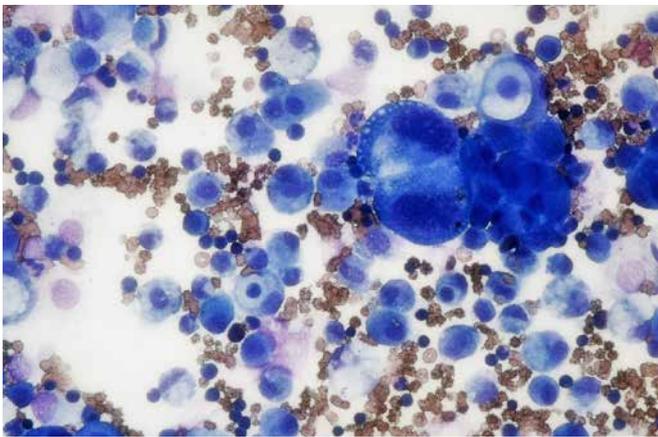
In einigen Instituten erfolgen auch die serologische Befundung und der Nachweis von Viren und Parasiten wie *Toxoplasma gondii*. In den letzten 18 Monaten wurden auch hunderttausende PCR-Untersuchungen auf Covid-19 befundet. Sehr oft ist in Österreich – und auch das ist Zeichen dieser historisch bedingten Sonderstellung – auch die Abteilung für Krankenhaushygiene in oder nahe an den Instituten für Pathologie und Mikrobiologie lokalisiert, eine räumliche Nähe, die wesentlich für die rasche und komplette Befundübermittlung ist. Im eigenem Haus, dem Hanusch-Krankenhaus der ÖGK, können wir so auf einen Datensatz von Krankenhauskeimen seit dem Jahr 1994 zurückgreifen und Trends frühzeitig feststellen und ggf. durch Hygienemaßnahmen gegensteuern.

Prim. Dr. Alexander Nader, MSc  
Mein Hanusch-Krankenhaus  
Institut für Pathologie und Mikrobiologie

# Zytologie



Zellen einer HSIL (Krebsvorstufe) in einem Pap Abstrich. Bildquelle © ao. Univ-Prof. Dr. Peter Regitnig

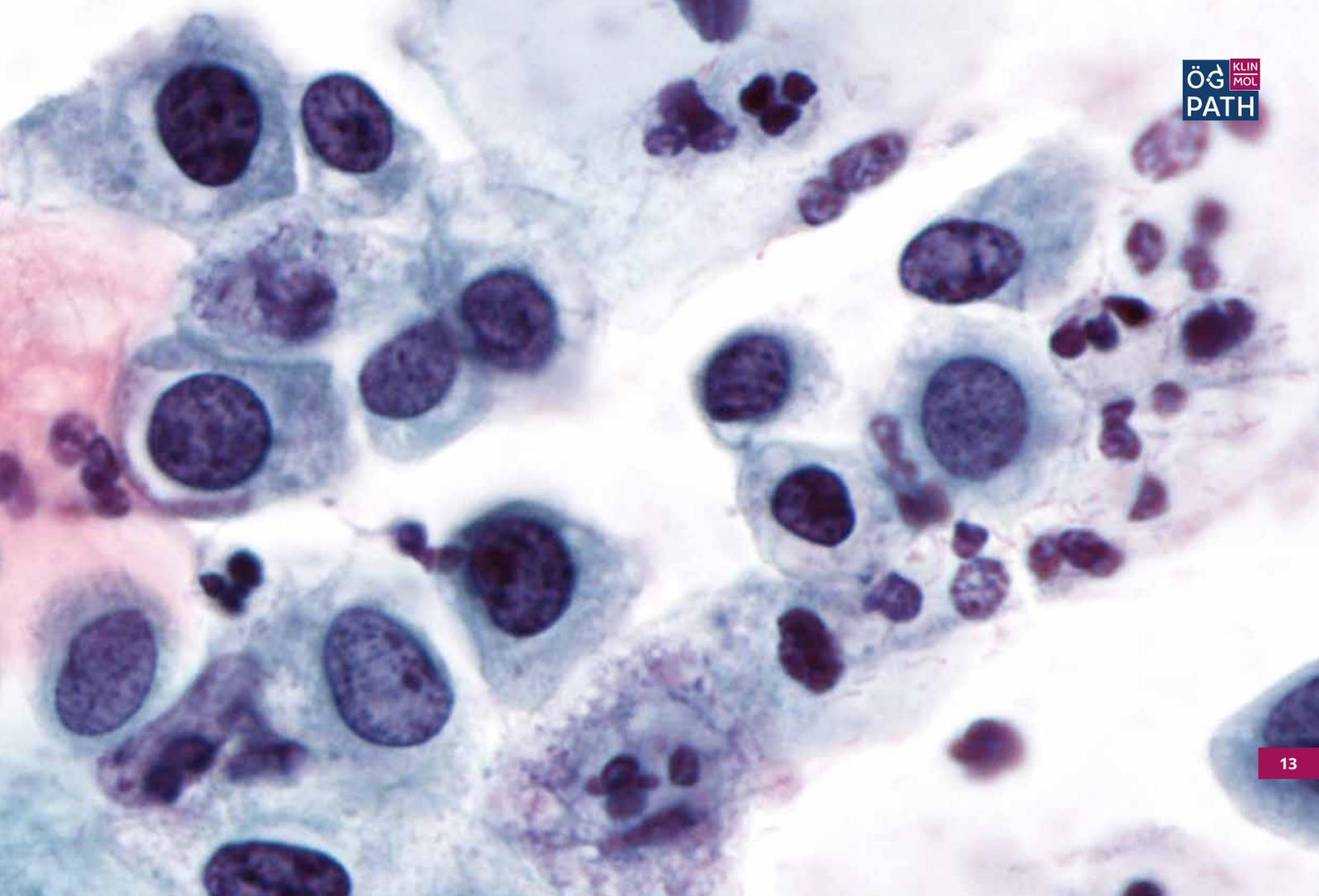


Zytologisches Präparat mit Tumorzellen eines Adenokarzinoms (May Grünwald Giemsa), Bildquelle © Prim. Dr. Christa Freibauer

Die Zytologie ist eine im Vergleich zu anderen Methoden in der Pathologie relativ einfache Labormethode, welche sich hauptsächlich mit der mikroskopischen Analyse von einzeln oder in kleinen Gruppen gelagerten Zellen aus Abstrichen oder aus Sedimenten von Flüssigkeiten beschäftigt. Obwohl der Laboraufwand dafür relativ gering ist, erfordert die Interpretation in der Mikroskopie allerdings viel Erfahrung. Die Zytologie findet vor allem in der Vorsorgeuntersuchung des Zervixkarzinoms Anwendung und in der Beurteilung von diversen Flüssigkeiten auf ihren Zellgehalt sowie für eine genauere Interpretation der vorhandenen Zellen. Unterschieden wird somit die gynäkologische Zytologie von der extragenitalen Zytologie.

Jährlich werden in Österreich rund 3 Millionen gynäkologisch-zytologische Abstriche untersucht. Diese werden primär von speziell ausgebildeten Biomedizinischen Analytikerinnen und Analytikern mikroskopiert, anschließend werden alle auffälligen und stichprobenartig auch unauffälligen Abstriche von Ärztinnen und Ärzten begutachtet. Diese Methode nennt sich Pap-Abstrich, benannt nach deren Erfinder George Papanicolaou. Der Vorteil dieser Methode liegt darin, dass nicht nur auf eine Krankheit hingewiesen werden kann, sondern auch auf den Schweregrad. Speziell in der gynäkologischen Vorsorge kann durch die Zytologie eine rasche Diagnose und damit ein stadiengerechtes und somit auch möglichst schonendes weiteres therapeutisches Vorgehen gewählt werden. Vor allem Krebsvorstufen können so frühzeitig entdeckt werden. Eine technische Weiterentwicklung in der Früherkennung von Gebärmutterhalskrebs, die zunehmend Einsatz findet, ist die Dünnschichtzytologie. Ergänzt wird die gynäkologische Zytologie seit einigen Jahren durch die molekulare Testung auf HPV-DNA. Dadurch lässt sich die Empfindlichkeit/Sensitivität dieser Vorsorgemethode noch einmal deutlich steigern.

In der extragenitalen Zytologie werden Knoten, die anderwärtig für eine Biopsie nicht gut zugänglich sind, oder diverse Flüssigkeiten auf verschiedenste Krankheitsbilder untersucht. Häufige Anwendungsgebiete sind Untersuchungen des Harns, Liquors (Hirn- und Rückenmarksflüssigkeit), Schilddrüsenpunktion, Lungenpunktionen bzw. Abstriche und Flüssigkeiten aus den Körperhöhlen (vor allem peritoneal und pleural). Zur Abklärung



einer Infektion kann die Zytologie mit mikrobiologischen oder molekularen Methoden ergänzt werden. Neueste DNA-Sequenziermethoden ermöglichen hier die genaueste Feststellung von Bakterien oder Pilzen (16s-NGS und ITS-NGS).

Eine weitere sehr häufige Fragestellung betrifft die Feststellung eines Tumors. Hierbei können die Tumorzellen oftmals bereits einem Tumortyp genau zugeordnet werden, und es können aus diesem Material auch weiterführende molekulare Analysen für zielgerichtete Therapien durchgeführt werden. Dabei ist vor allem die Korrelation der in der Zytologie zu sehenden Tumorzellanzahl und sonstiger Zellarten ein wichtiger Parameter für die Interpretation der Sequenzierdaten. Diese Untersuchungen werden heute auch oft durch die Herstellung eines sogenannten Zellblocks ergänzt, wobei die Zellen für die Einbettung in Paraffin

und nachfolgende, z. B. molekularpathologische Methoden aufgearbeitet werden. Die ÖGPath und ÖGZ erstellen in den letzten Jahren etliche Nomenklaturstandards, basierend auf internationalen Nomenklaturen, um die Ergebnisse einheitlich wiederzugeben.

Zusammenfassend ist die Zytologie eine oftmals einfach durchzuführende Untersuchung, die durch die Ergänzung mit molekularen Sequenziermethoden einen neuen Aufschwung erhält.

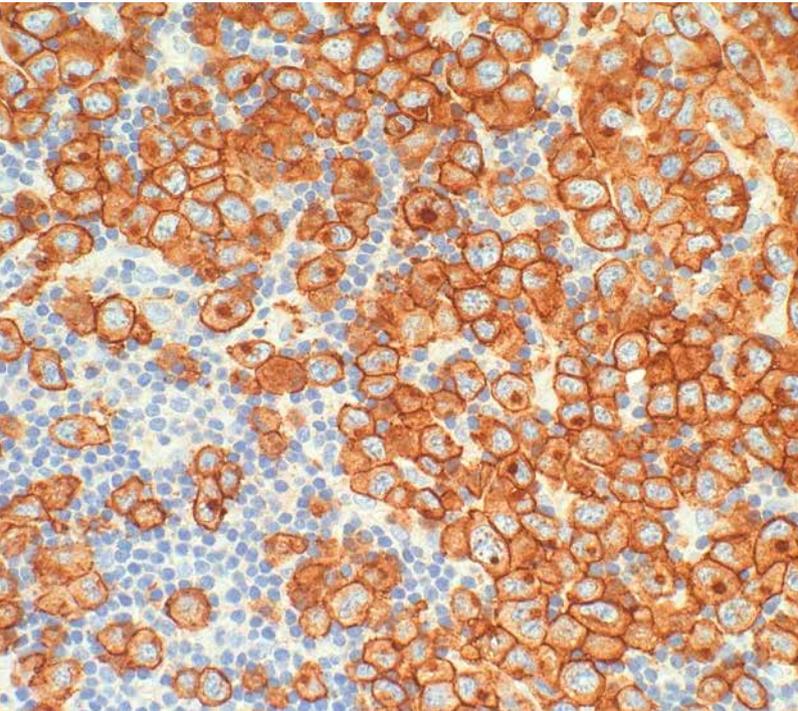
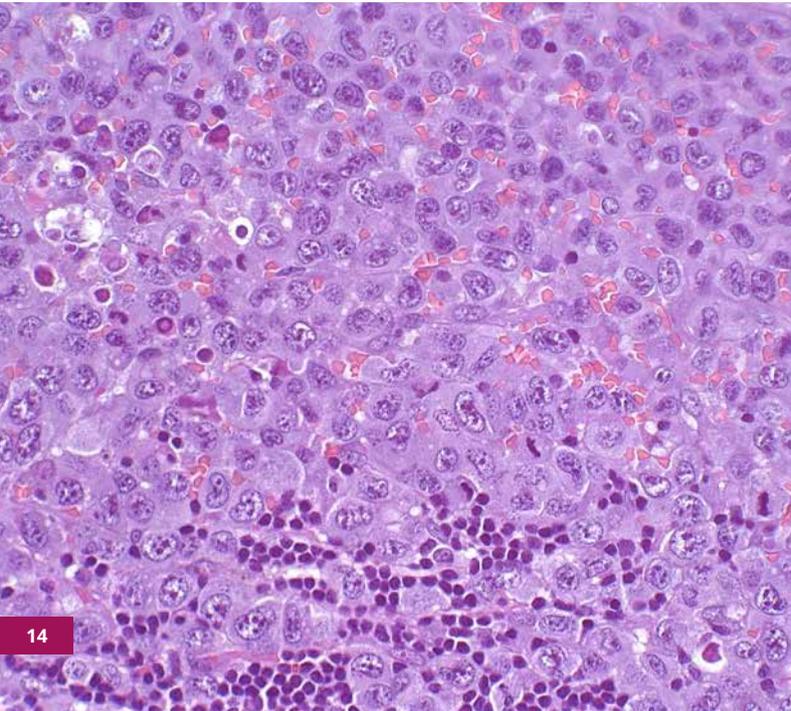
*ao. Univ-Prof. Dr. Peter Regitnig  
Medizinische Universität Graz  
Leiter des diagnostischen Bereichs am  
Diagnostik- und Forschungsinstitut für Pathologie*

**WIR BRINGEN DIE  
BRANCHENEXPERTEN ZUSAMMEN!**

**Gemeinsam. Zukunft. Gestalten.**

Dachverband für Technologen/-innen  
und Analytiker/-innen  
in der Medizin Deutschland e.V.

[www.dvta.de](http://www.dvta.de)



14

H&E Färbung eines Anaplastischen großzelligen Lymphoms, ALK+ (ALCL, ALK positiv), Quelle: © ao. Prof. Dr. Ingrid Simonitsch-Klupp

Immunhistologie eines Anaplastischen großzelligen Lymphoms, ALK+ (ALCL, ALK positiv) – Nachweis von CD30 mittels spezifischer Antikörperbindung am Gewebeschnitt (braun), Quelle: © ao. Prof. Dr. Ingrid Simonitsch-Klupp

## Molekulardiagnostik mit Axonlab: RT-PCR-Mutationsnachweis und NGS Molekulare Leukämie-Diagnostik **Complexity made easy**

Hier mehr erfahren: [axonlab.at](http://axonlab.at)



diatech  
pharmacogenetics



### Solide Tumore

**Easy PGX:** qPCR-Mutationsnachweise (DNA, cfDNA und RNA), Analyse prädiktiv-diagnostischer Genvarianten.

**Myriapod NGS dry:** Panels (DNA und RNA) für Illumina® Miseq™, MiniSeq™ und iSeq 100™.



**Leukämie:** RT-PCR-Komplettlösung für den Nachweis und die Quantifizierung von Genvarianten.



**Infektionskrankheiten:** Einfacher und schneller Nachweis viraler und bakterieller DNA/RNA.

**Ready to yoUSE!**

Gebrauchsfertige, lyophilisierte Reagenzien, CE-IVD

**Axonlab**

connecting ideas

# Lymphome: Was brauchen Erkrankte/ die Onkologie – was liefert die Pathologie?

## Diagnosen

„Vor die Therapie haben die Götter die Diagnose gestellt.“ Dieses je nach Quelle Franz Vollhard oder anonymen Griechen zugeschriebene Diktum führt im Management von Lymphomen unmittelbar zur Notwendigkeit einer histopathologischen Untersuchung. Erste Voraussetzung ist die Gewinnung einer repräsentativen Biopsie, wobei die vollständige Exstirpation eines Lymphknotens einer Nadelbiopsie oder Aspiraten vorzuziehen ist. Nur so kann die Architektur des lymphatischen Gewebes optimal beurteilt werden. Korrelation mit der Radiologie optimiert die Probengewinnung: Beim Follikulären Lymphom beispielsweise weist eine verstärkte FDG-PET-Speicherung auf eine Transformation in ein aggressives Lymphom hin, die Biopsie kann dann entsprechend geplant werden. Als Fixans für Lymphomgewebe eignet sich 7-10 %ige, gepufferte Formalinlösung, Knochenmarksbiopsien sollten in Schaffer'scher Lösung (Formalin-Ethanol) übersandt werden. In Sonderfällen und an Zentren empfiehlt sich eine Koordination mit der zuständigen Pathologie, um Nativgewebe für zytogenetische Untersuchungen zu asservieren.

Die momentan gültigen Diagnosekriterien für Lymphome sind im Blue Book der WHO 2016 festgelegt.

Die hämatologische Onkologie ist in der Einführung moderner diagnostischer Techniken traditionellerweise Vorreiterin. Früh kamen Antikörper zur Bestimmung des zellulären Ursprungs eines Lymphoms zum Einsatz, heute stehen routinemäßig hunderte Antikörper zur genauen Charakterisierung der Entitäten zur Verfügung. Der Einzug molekularer Techniken in die Routinediagnostik ist in vollem Gange: Die Diagnose häufiger Lymphome, etwa dem diffusen großzelligen B-Zelllymphom (DLBCL), ist ohne molekularpathologische Untersuchung *lege artis* nicht mehr möglich: Die Krankheitsdefinition verschiebt sich rasch von der reinen (Immun-)Morphologie zur molekularpathologischen Klassifikation.

## Prädiktoren, prognostische Faktoren und Targets

Die moderne multimodale Lymphomdiagnostik erhebt zahlreiche Faktoren, die sich als prognostisch relevant oder prädiktiv für das Therapieansprechen erwiesen haben. So ist die Bestimmung des zellulären Ursprungs in DLBCL, NOS mittels



immunhistochemischer Algorithmen Standard und erlaubt die Einteilung in den prognostisch günstigen Keimzentrumstyp und den prognostisch ungünstigen non-Keimzentrumstyp. Mutationen im bekannten Tumorsuppressorgen TP53 sind mit einem schlechteren Ansprechen auf Chemotherapie assoziiert. Mitunter sind genetische Befunde ausschlaggebend für eine Behandlungsbedürftigkeit: So ist die MALT1-Translokation in bestimmten Fällen bei MALT-Lymphomen für den Therapiebeginn ausschlaggebend.

Die Pathologie liefert auch den Nachweis direkter Behandlungstargets. Als ein Beispiel unter vielen sei der immunhistochemische Expressionsnachweis von CD30 in peripheren T-Zelllymphomen genannt, der in der Entscheidung zur Anti-CD30-Therapie mittels Brentuximab-Vedotin herangezogen wird.

## Interdisziplinäre Konferenz und Tumorboard

Zuletzt zu nennen ist auch die Teilnahme am interdisziplinären Tumorboard, eine Kernaufgabe der Pathologie. Hier wird das persönliche, kollegiale Gespräch formalisiert, welches eine große Hilfe bei unklaren oder schwierigen Fällen darstellt. Die endgültige Therapieentscheidung sollte idealerweise nur hier gefällt werden.

*Dr. Christoph Kornauth  
Medizinische Universität Wien  
Klinisches Institut für Pathologie*

# Die Rolle der Pathologie im Tumorboard

Interdisziplinäre Tumorboards dienen der Beratung und gemeinsamen Festlegung von Therapien für an Krebs Erkrankten, entsprechend deren Allgemeinzustand und der zur Verfügung stehenden Therapiemöglichkeiten. Sie sind laut ÖSG (Österreichischer Strukturplan Gesundheit) in onkologischen Referenzzentren (ONKZ) und onkologischen Schwerpunkten (ONKS) verpflichtend einzurichten. Für assoziierte onkologische Versorgungseinrichtungen (ONKA) schreibt der ÖSG eine „Institutionalisierte Kooperation“ mit dem jeweiligen ONKZ/ONKS bzw. dem entsprechenden Tumorboard vor. Laut „Rahmengesäftsordnung für Tumorboards“ des ÖSG gehört die Pathologie (neben dem zuständigen Sonderfach, Innerer Medizin/Hämatologie/Onkologie (bzw. Additivfach Hämatologie und Internistische Onkologie), Strahlentherapie-Radioonkologie und Radiologie) obligat und gleichberechtigt zu den Kerndisziplinen eines interdisziplinären Tumorboards (1).

Ein Tumorboard kann erst dann aktiv werden, wenn eine Krebsdiagnose definitiv gestellt, eine Tumortypisierung (Entität) erfolgt, das Ausmaß der Tumorerkrankung (Tumorstadium) erkannt und die biologischen (Prognose) und therapiebestimmenden (Prädiktion) Tumoreigenschaften untersucht sind. All diese Tätigkeiten gehören zum Aufgabenbereich der Pathologie in der Onkologie. Im Rahmen jeder Krebsneuerkrankung und nahezu jedes Krebsrezidivs werden entsprechende Tumoreigenschaften individuell durch die Untersuchung von Gewebeproben, Zell- und genetischem Material des Tumors bestimmt. Den Fachärztinnen und -ärzten für „Klinische Pathologie und Molekularpathologie“ und sonstigem wissenschaftlichen Personal in der Pathologie steht zu diesem Zweck ein breites Methodenspektrum zur Verfügung. Grundlage jeder Tumordiagnose ist die feingewebliche (histologische/zytologische) Untersuchung gefärbter Tumorpräparate an einem Mikroskop. Die Tumorsubtypisierung kann mithilfe immunhistologischer/immunzytologischer oder seltener auch molekularpathologischer Zusatzuntersuchungen erfolgen oder diese auch erfordern. Die definitive Bestimmung der lokalen und ggf. auch systemischen Tumorausbreitung (Tumorstadium, TNM) erfolgt in der Regel durch die feingewebliche Untersuchung von Operationspräparaten zur Bestimmung der Tumorgroße, Infiltrationstiefe etc.



Zweimal wöchentlich stattfindendes Senologisches Tumorboard am Uniklinikum Salzburg der Paracelsus Medizinischen Privatuniversität zu interdisziplinären Therapieentscheidungen für Brustkrebspatientinnen. Quelle: © Prof. Dr. Karl Sotlar

Das Tumorstadium liefert wichtige Hinweise zum natürlichen Verlauf einer Tumorerkrankung (Prognose). Immer wichtiger wird die Bestimmung tumorindividueller, sogenannter prädiktiver Biomarker mithilfe immunhistochemischer und/oder molekularpathologischer Biomarker. Hierzu gehören etwa die immunhistochemische Bestimmung des Hormonrezeptorstatus und Her2-Scores beim Mammakarzinom, die molekularpathologische Bestimmung des Mutationsstatus in den Genen BRAF, KRAS und NRAS beim metastasierten Kolorektalkarzinom, von PIK3CA und BRCA1/2 in bestimmten Fällen metastasierter Mammakarzinome (Kreipe und Sinn), von BRCA1/2 beim metastasierten Prostata- und Pankreaskarzinom, von EGFR, ALK, ROS1, RET, cMET, NTRK beim nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom und immunhistochemische Untersuchungen (PD-L1, dMMR) zur Frage des Einsatzes sogenannter Checkpoint-Inhibitoren etc. (2-4). Unter Umständen ergeben sich im Rahmen dieser Biomarkeruntersuchungen Hinweise für erbliche Tumorprozesse.

Der Bereich der diagnostischen Biomarkerbestimmung befindet sich, bedingt durch neue wissenschaftliche Erkenntnisse, Therapiestudiendaten und sich weiterentwickelnde

## Literatur und Quellen:

1. <https://www.sozialministerium.at/Themen/Gesundheit/Nicht-uebertragbare-Krankheiten/Krebs/Nationales-Krebsrahmenprogramm.html>
2. Kreipe, H.H. und Sinn, P. Prädiktive Mutationsdiagnostik beim Mammakarzinom, Pathologie 2021; 42: 399-404
3. Schildhaus, H.-U. und Weichert, W. Pathologie 2021; 42: 380-390
4. Kerr, K.M. et al. Lung Cancer 2021; 154: 161-175

methodische Möglichkeiten in der Molekularpathologie, in einem dynamischen Entwicklungsprozess.

*Prim. Univ. Prof. Dr. med. Karl Sotlar  
Universitätsklinikum Salzburg  
Universitätsinstitut für Pathologie*

Zusammenfassend ist es in einem interdisziplinären Tumorboard die Aufgabe der Pathologie, alle therapie relevanten Befunde entitäten- und stadienbasiert (integrierte Befundung) darzustellen und zu vertreten. Damit sind Fachärztinnen und -ärzte für Klinische Pathologie und Molekularpathologie Krebs spezialistinnen bzw. -spezialisten und nehmen mehr denn je die Rolle von Lotsen in der Therapieplanung onkologischer Patientinnen und Patienten ein, deren Befunde über Notwendigkeit, Art und Ausmaß einzuschlagender Therapien entscheiden.

## Zielgerichtete Therapien in der Onkologie für eine lebenswertere Zukunft

AstraZeneca

AstraZeneca hat mehr als ein halbes Jahrhundert Erfahrung in der Krebsforschung und der Entwicklung effektiver Krebstherapien und deren Vermarktung. Forschung & Entwicklung sowie eine zielgerichtete, rasche und korrekte Diagnostik sind dabei ein essentieller Faktor.

Pathologische bzw. molekularpathologische Diagnostik nehmen daher einen immer größeren Stellenwert beim Einsatz neuer Produkte und Therapiemöglichkeiten ein.

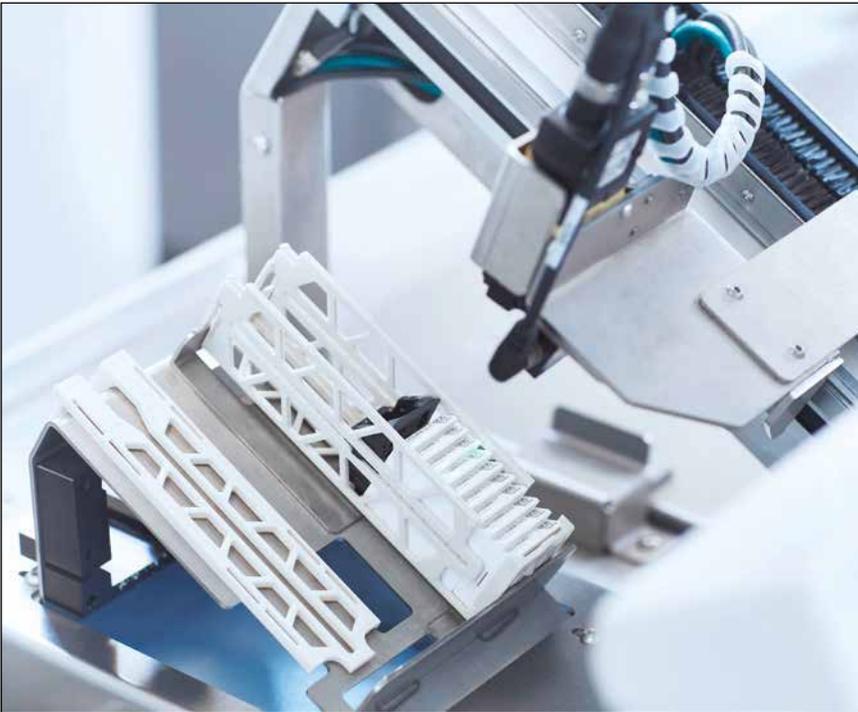
Deshalb arbeitet AstraZeneca hier eng mit den österreichischen Pathologien im Bereich Etablierung und Validierung, aber auch in der Entwicklung neuer Biomarker zur zielgerichteten onkologischen Therapieplanung, zusammen.

Wir bieten regelmäßig die Möglichkeit zu Ringversuchen (z.B. EQM) und Fortbildungen speziell für PathologInnen zu unseren Produkten bzw. der dafür notwendigen (molekular)pathologischen Testungen an.



[www.astrazeneca.at](http://www.astrazeneca.at)

AT-5090\_06/2021



[www.sakura.eu](http://www.sakura.eu)

## PROZESSOPTIMIERUNG DURCH AUTOMATISIERUNG IN DER HISTOPATHOLOGIE

Die beeindruckenden Fortschritte der Medizin bei der Behandlung vieler Krebserkrankungen wären ohne eine immer aufwändigere und anspruchsvollere Diagnose nicht möglich. Auch die sehr ausgefeilten Methoden der molekularen Pathologie und der Companion Diagnostics für die personalisierte Medizin ruhen auf dem Fundament der ersten histologischen Befundung. Somit stellt die stetig steigende Zahl an Krebserkrankungen und die damit verbundenen Zunahme an Fallzahlen in der Gewebediagnostik eine enorme Herausforderung für histopathologische Labore dar. Diese wird durch einen anhaltenden Fachkräftemangel sowie dem hohen Anteil manueller Arbeitsschritte im Vergleich zu anderen labormedizinischen Bereichen noch zusätzlich verstärkt. Das Resultat sind Überstunden, zunehmende Arbeitsbelastung sowie lange Wartezeiten der Patienten auf ihre Diagnose.

Die SMART Automation-Technologie von Sakura ermöglicht die Automatisierung manueller Arbeitsschritte und schafft einen kontinuierlichen Arbeitsablauf im Labor. Dies befähigt histopathologische Labore eine höhere Anzahl Gewebeprobe in kürzerer Zeit zu bearbeiten, da vorhandene Ressourcen effektiver genutzt und Wartezeiten vermieden werden können. Sakura SMART Automation basiert dabei auf den folgenden drei Grundprinzipien:

### **Gestaltung eines kontinuierlichen Arbeitsablaufes**

Große Chargen führen zu Engpässen und Arbeitsrückständen, die einen optimalen Laborbetrieb verhindern. Daher wird von großen Chargen auf kleine Probenmengen umgestellt und somit ein kontinuierlicher Arbeitsfluss erzeugt.

### **Automatisierung manueller Arbeit**

Auch der kleinste Handgriff erfordert Zeit und kann andere Prozesse verzögern. Die SMART Automation Geräte arbeiten daher selbstständig. Das spart den Labormitarbeitern wertvolle Zeit, um sich auf andere Aufgaben zu konzentrieren.

### **Standardisierung der Prozesse**

Automatisierte Prozesse schließen Variationen und Abweichungen weitgehend aus. Sie liefern Tag für Tag gleichbleibende Ergebnisse, führen zu einer Reduktion der Nacharbeit und unterstützen bei der Umsetzung der Akkreditierungsnorm ISO 15189: Medizinische Laboratorien – Anforderungen an die Qualität und Kompetenz.





Sakura Finetek Austria GmbH  
Office Park I, Top B02  
AT - 1300 Wien

[austria@sakura.com](mailto:austria@sakura.com)

Für die Umsetzung dieser Philosophie hat Sakura ein modulares System von High-Tech Laborgeräten entwickelt und erfolgreich in den Markt eingeführt.

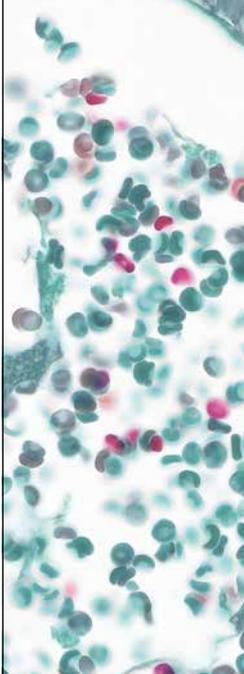
Mit dem Schnellentwässerungsautomat Tissue-Tek Xpress® x120 können bis zu 120 Gewebeproben pro Stunde ohne Formalin und Xylol prozessiert werden, wobei alle 20 Minuten ein Lauf mit bis zu 40 Kassetten gestartet werden kann. Dies führt zu einem kontinuierlichen Durchlauf der Proben im Labor und zu einer gleichmäßigeren Verfügbarkeit der gefärbten Objektträger über den ganzen Tag verteilt. Dadurch wird nicht nur die Befundung beschleunigt, sondern auch die Arbeitsbelastung und in der Folge die Arbeitszeiten der Pathologen entzerrt, so dass Arbeitsspitzen der Vergangenheit angehören. Der kontinuierliche und standardisierte Prozess bietet somit ideale Voraussetzung für eine effiziente Nutzung der vorhandenen Ressourcen, insbesondere dem zeitintensiven Einsatz von hochauflösenden Slide-Scannern für die Digitalisierung der Objektträger für die digitale Pathologie und dem sich rasant entwickelnden Gebiet der Computational Pathology.

Das manuelle Einbetten der Gewebeproben ist einer der Arbeitsschritte mit der größten Arbeitszeitbindung. Das automatische Einbettensystem Tissue-Tek AutoTEC® a120 ermöglicht einen vollautomatischen Einbettprozess, so dass ein manuelles Einbetten nur noch in Ausnahmefällen durchzuführen ist. Dadurch wird wertvolle Arbeitszeit verfügbar, einerseits um die Bearbeitung der steigenden Fallzahlen sicherzustellen sowie andererseits um personelle Ressourcen für zusätzliche Aufgaben zur Verfügung zu stellen. Das spezielle Tissue-Tek® Paraform®-Kassettensystem gewährleistet darüber hinaus einen gesicherten Umgang mit den Patientengewebeproben, da die Gewebekassette nach dem Zuschnitt für die Einbettung nicht mehr geöffnet werden muss. Dadurch wird das Risiko von Gewebeverlust bzw. -verwechslung in diesem Prozessschritt zur Gänze eliminiert.

Der Xpress x120 und der AutoTEC a120 sind bezüglich Arbeitsgeschwindigkeit und Chargengröße perfekt aufeinander abgestimmt und können durch Tissue-Tek SmartConnect® miteinander verbunden werden. Herzstück von SmartConnect ist SARA (Smart Autonomous Robotic Assistant), der weltweit erste kollaborative Roboter (Cobot), der in histopathologischen Laboren zum Einsatz kommt.

Angesichts steigender Krebsraten und einem Mangel an Laborpersonal schließt die SMART Automation-Technologie die Lücke zwischen Angebot und Nachfrage, indem sie die Gesamtproduktivität erhöht, die Durchlaufzeiten verkürzt und Rückstände beseitigt. Die Diagnose kann dadurch schneller gestellt werden. Dies schafft Zeit für Labormitarbeiter und Pathologen effizienter zu werden und an Aufgaben zu arbeiten, die wirklich wichtig sind und nicht automatisiert werden können. Mit Hilfe der Sakura SMART Automation-Technologie können Sie sicherstellen, dass Patienten rasch eine Diagnose bekommen und so schnell wie möglich behandelt werden können, um ihnen die bestmögliche Chance zu geben, den Krebs zu besiegen. Denn bei der Diagnose Krebs gilt es keine Zeit zu verlieren.





## Ihr Einstieg in Smart Microscopy! ZEISS Axiolab 5

So einfach kann digitale Dokumentation sein:

Stellen Sie Ihre Probe scharf und drücken Sie auf einen einzigen Knopf – schon erhalten Sie ein gestochen scharfes, farbechtes Bild. Das digitale Bild wird genau so aussehen, wie Sie es durch das Okular sehen.

**Und das alles im Standalone-Betrieb, ohne einen PC oder zusätzliche Software. Sparen Sie mit Axiolab 5 Zeit, Geld und wertvollen Laborplatz.**

### Erfahren Sie mehr:

[www.zeiss.at/mikroskopie](http://www.zeiss.at/mikroskopie)

✉ [info.microscopy.at@zeiss.com](mailto:info.microscopy.at@zeiss.com)

☎ +43 1 795 18 302



## PROFESSIONAL PATHOLOGY EQUIPMENT BY KUGEL medical

HISTOLOGY ■ PATHOLOGY ■ ANATOMY ■ VETERINARY ■ FORENSIC MEDICINE



25  
YEARS

... ONLY POSSIBLE  
WITH THE BEST  
CUSTOMERS IN THE  
WORLD. THANKS!

[www.KUGEL-medical.de](http://www.KUGEL-medical.de)

# Mammakarzinom: WHO-Tumorklassifikation, strukturierter Befund und die Rolle der Pathologie im Brustgesundheitszentrum

Auch für das Mammakarzinom gilt das Motto: „ohne Pathologie keine Therapie“. Daher verkörpert der histopathologische Befund Basis und Ausgangspunkt für alle weiteren diagnostischen und therapeutischen Schritte beim Mammakarzinom.

Eine wesentliche Grundlage für einen einheitlichen histopathologischen Befund stellt die WHO-Klassifikation dar, die 2019 in der 5. Auflage erschienen ist. Darin sind auch wesentliche Informationen über Vorläuferläsionen, die Bedeutung von prädiktiven Biomarkern und diagnostisch relevante immunhistochemische Marker enthalten. Gegenüber der 4. Auflage wurden einige Details geändert. Beispielsweise wurden bestimmte Subtypen wie z. B. das medulläre Karzinom in Differenzierungs- bzw. Wachstumsmuster des Karzinoms ohne speziellen Typ transformiert. Genau festgelegt wurde vonseiten der WHO auch die Art der Bestimmung der Mitosezahl als Basis für das histopathologische Grading. Als Ausdruck einer besseren Standardisierung wurde neben den Gesichtsfeldern auch die Fläche (in mm<sup>2</sup>) als Maßeinheit herangezogen. Außerdem gibt es Empfehlungen für die Bestimmung der prädiktiven Biomarker Östrogen- und Progesteronrezeptoren, HER2 und Ki67 („4 IHC“) mittels Immunhistochemie (Abb. 1) bzw. In-situ-Hybridisierung (ISH) (Abb. 2), die auch die Grundlage für den molekularen Tumortyp darstellen. Nach neoadjuvanter Therapie wird der Grad der Tumorregression mithilfe eines Scores bestimmt, wobei in Österreich der Residual Cancer Burden (RCB) Standard ist. Weitere wichtige Informationen, speziell für die Therapie mit Immuncheckpoint-Inhibitoren ergeben sich aus der immunhistochemischen Analyse von PD-L1 und der tumorinfiltrierenden Lymphozyten (TiL). Auch der Einsatz der unterschiedlichen Assays zur Bestimmung der Genexpressionsprofile wird vonseiten der WHO behandelt. Alle wesentlichen Informationen müssen in einem standardisierten Befund enthalten sein. Eine wesentliche Grundlage bietet dazu der Datensatz der ICCR (International Collaboration on Cancer Reporting), der vor Kurzem für das Mammakarzinom aktualisiert wurde ([www.iccr-cancer.org/datasets/published-datasets/breast](http://www.iccr-cancer.org/datasets/published-datasets/breast)). Wesentliche, standardisierte Informationen werden auch im Rahmen der Zertifizierung der österreichischen Brustgesundheitszentren vorausgesetzt und auditiert.

Innerhalb eines Brustgesundheitszentrums stellt das Fach Klinische Pathologie und Molekularpathologie (kurz: Pathologie) neben operativen Fächern (Chirurgie, Gynäkologie), der internistischen Onkologie, der Radioonkologie und der Radiologie eines der Kernfächer dar. Für die Zertifizierung ist die Österreichische Zertifizierungskommission (ÖZK) verantwortlich,

## Inhalte eines standardisierten Befundes eines invasiven Mammakarzinoms (nach WHO, ICCR und ÖZK):

- Histopathologischer Tumortyp
- Histopathologisches Grading
- Größenangabe des invasiven Karzinoms bzw. eines assoziierten duktales Carcinoma in situ (DCIS) in mm/cm
- Lymph-/Blutgefäßinvasion
- Status der Resektionsränder
- Anzahl der Lymphknotenmetastasen/Anzahl der untersuchten Lymphknoten
- UICC Staging: pTNM Kategorien, G, R, L
- „4 Biomarker“: Östrogen- und Progesteronrezeptoren, HER2, Ki-67 (biologischer Tumortyp)
- B-Klassifikation bei Mammastanzbiopsien

in der die entsprechenden Fachgesellschaften vertreten sind ([www.zertifizierungskommission.at](http://www.zertifizierungskommission.at)). Die für die Diagnoseerstellung entscheidende Gewebediagnostik sowie für die Therapie wesentliche Bestimmung prädiktiver Faktoren wird seitens der Pathologie vorgenommen. Prätherapeutische Diagnostik erfolgt an mittels Core-Nadel oder Vakuumaspiration gewonnenen Biopsien. Die Untersuchung der Sentinel-Lymphknoten (Wächterlymphknoten) und die Schnittrandanalyse erfolgen in der Regel mittels intraoperativer Konsultation („Schnellschnitt“). Die endgültige Festlegung der adjuvanten Therapie, aber auch die Entscheidung über evtl. weitere operative Eingriffe erfolgen anhand des definitiven histopathologischen Befundes von Resektat und Lymphadenektomiepräparat. Eine allfällige Änderung des Biomarkerstatus nach durchgeführter Operation oder nach neoadjuvanter Therapie fließt ebenfalls in die Therapieentscheidung ein. Im metastasierten Stadium bzw. bei Rezidiven erfolgen durch die Pathologie nicht nur die Bestätigung einer Verdachtsdiagnose anhand der Histologie, sondern auch die neuerliche Bestimmung der Standard-Biomarker und allfällige weitere Analysen wesentlicher prädiktiver Faktoren wie PD-L1 oder des PIK3CA-Gens. Die Bestimmung von Mutationen der BRCA 1/2-Gene bildet die Grundlage der Therapie mit PARP-Inhibitoren und erfolgt beim Mammakarzinom typischerweise aus dem Blut (Keimbahnanalyse).

*Prim. Univ. Prof. Dr. Sigurd F. Lax  
Johannes-Kepler-Universität Linz  
Institut für Pathologie des LKH Graz II und Medizinische Fakultät*

# Vom Archiv zur Biobank – die Schätze des Pathologen

**Am 8. Oktober 1811 wird mit einem „Decret der k. k. Studien-Hof-Commission zu Wien“ die Sammlung von medizinischen Präparaten geregelt:**

1. „An jedem medizinisch-chirurgischen Lehrinstitute nach Thunlichkeit und Gelegenheit ein anatomisch-pathologisches Cabinet eingerichtet, und das Bestehende vermehrt werden soll“
2. Die Professoren der Anatomie ... sind von Amts wegen verpflichtet, instructive Präparate zu verfertigen, und überhaupt alles Merkwürdige, welches bey ihren Demonstrationen an den Leichnamen sich darbietet, zu sammeln ...“
17. ... Überhaupt soll auf jeder anatomischen Bühne ein eigenes Buch gehalten, und in solchem, der Tag der Aufnahme, der Name, das wahrscheinliche Alter, das Geschlecht, der Zustand, und die Verwendung der nach ihrem Tode dahin abgelieferten Menschen, sowie die in deren Leichen vorgefundenen Merkwürdigkeiten und gemachten Entdeckungen, umständlich verzeichnet werden.

22

## Klinische Pathologie als bildgebendes Verfahren

Für die Ausbildung der Studierenden der Medizin müssen also Bilder erzeugt werden. Die anatomische Pathologie ist das zentrale bildgebende Verfahren der Medizin, das Schauen und Erkennen mit eigenen Augen (Aut-Opsie) ist zentral, und an Universitäten entstehen Sammlungen, Archive des medizinischen Wissens, um Bilder und damit Sichtweisen einer Erkrankung weiterzugeben.

## Krankheits-Bilder

Morphologische Details werden enthüllt, Funktion der Organe entdeckt. Pathologen erschaffen Krankheits-Bilder im doppelten Wortsinn: Indem sie Präparate, Ausgusspräparate, Wachsmoulagungen etc. anfertigen, erschaffen sie auch eine auf morphologische Details ausgerichtete Einteilung der Ätiologie der Krankheiten und erkennen so die eigentlichen Ursachen vieler Erkrankungen.



# ONCOMATE™ MSI DX ANALYSIS SYSTEM

CE-zertifiziert

## Der Goldstandard zur Erforschung von MSI ist jetzt als CE-IVD-Test erhältlich

Das OncoMate™ MSI Dx Analysis System ist ein CE-zertifiziertes IVD-Medizinprodukt, basierend auf denselben MSI-Loci, die sich in beinahe zwei Dekaden globaler klinischer Forschung als zuverlässig bewährt haben. Der Test dient in der Diagnostik bei Krebspatienten als Grundlage für die Wahl der vielversprechendsten Behandlungsoption.

**DNA aus soliden Tumoren**

**~ 2,5 Stunden**  
von der DNA zum Ergebnis

**≤1 FFPE**  
Schnitt benötigt

**1 ng**  
DNA

Weitere Informationen unter  
[www.promega.com/OncoMate-MSI](http://www.promega.com/OncoMate-MSI)



Biobank Graz der Medizinischen Universität Graz,  
Quelle: © Prof. Dr. Kurt Zatloukal

Durch die Entdeckung der Röntgenstrahlung 1895 ändert sich die Methodik der medizinischen Bildgebung. Nun stehen Röntgenbilder und mikroskopische Präparate im Zentrum, sie werden archiviert, um sie später vergleichen zu können. Paraffineinbettung gewährleistet die Untersuchung von Krankheitserregern und genetischen Veränderungen an Tumoren, die mehr als hundert Jahre zuvor diagnostiziert wurden.

## Biobanken als neue Archive

Heute stehen aber DNA-Sequenzen im Zentrum des Interesses. Aus den Sammlungen „merkwürdiger anatomisch-pathologischer Stücke und Spiele der Natur“ wurden wichtige Quellen neuer Information, und es entwickelte sich ein modernes Biobankkonzept zur gezielten, qualitätskontrollierten Asservierung von tiefgefrorenem, nativen Gewebe an der Schnittstelle zur Diagnostik. Waren am Anfang noch „Namen, das wahrscheinliche Alter, das Geschlecht, der Zustand, und die Verwendung der nach ihrem Tode dahin abgelieferten Menschen“ ausreichend, benötigt man für die Etablierung von Biobanken zahlreiche weitere, pseudonymisierte oder anonymisierte Informationen zum Material und Menschen: Behandlungen, Therapien, Verwandtschaftsverhältnisse etc., um daraus neue Erkenntnisse zu Therapiemöglichkeiten als Kernaufgabe der „personalisierten“ Medizin herausdestillieren zu können. Um sowohl

Datensicherheit und den Schutz der Persönlichkeitsrechte der Patientinnen und Patienten zu gewährleisten, bestehen hohe Anforderungen an Datenschutz und die Befolgung ethischer und rechtlicher Rahmenbedingungen wie z. B. eine eigene ISO-Leitlinie, die die Anforderungen zum Betrieb einer Biobank regelt. Derzeit sind im Rahmen nationaler (bbmri.at) oder europäischer Biobank-Konsortien (bbmri.eric) etwa 22 Millionen katalogisiert, bei einem jährlichen Zuwachs von mehr als 1.000.000 Proben!

Sie dienen auch in Zukunft dazu, Krankheits-Bilder zu definieren, Erkenntnisgewinn weiterzugeben und eine maßgeschneiderte Therapie zu ermöglichen. Bildgebung bleibt ein zentrales Thema des Faches Klinische Pathologie und Molekularpathologie.

*Prim. Dr. Alexander Nader, MSc  
Hanusch-Krankenhaus  
Institut für Pathologie und Mikrobiologie*



Biobank des Klinischen Instituts für Pathologie der Medizinischen Universität Wien, Quelle: © DI Dr. Philipp Hofer



# TISSUEGNOSTICS

PRECISION THAT INSPIRES

## TISSUE CYTOMETRY DECISION SUPPORT FOR PRECISION IVD

### What is tissue cytometry/Next-generation digital pathology?

Tissue Cytometry can be seen as the microscopic equivalent to flow cytometry in terms of phenotypical and functional analysis, but with the crucial advantage of analyzing cells and histological entities in the native tissue environment.

A classical tissue cytometry workflow consists of the automated digitization of immunofluorescence (IF) or histochemically (HE, IHC) processed tissue slides by a scanning system and the subsequent quantitative computer-assisted image analysis on digitized slides. The types of in-situ analysis questions that tissue cytometry can address, cover manifold applications from basic over translational research,

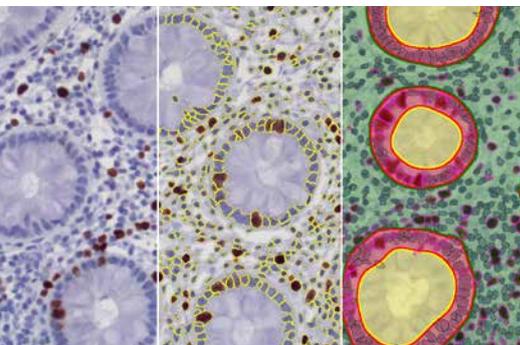
genetic in-situ analyses (FISH, RNAScope), quantification of cellular pathogens (viruses, bacteria, parasites), immunophenotyping for determining the immune status in-situ, and the characterization of cellular sub-populations in spatial context. The goal of tissue cytometry is to attain accurate observer-independent, reproducible, and standardized results in an automated fashion in research and clinics.

### Tissue cytometry as part of precision medicine

The state-of-the-art in biomedical research and medical/analytical technologies, including tissue cytometry, directly contributes to the increasing efficacy of precision medicine over time. Precision medicine, in particular Precision Cancer Diagnostics, utilizes applications such as tissue cytometry to determine the molecular processes that trigger diseases or lead to the progression of a disease in a specific patient, thereby providing valuable information for diagnosis, prognosis and adequate treatment strategies. Due to increasing knowledge in understanding molecular pathways, diagnostic procedures have become more targeted and for an individual patient, entire panels of biomarkers/cellular phenotypes as well as their spatial relationships are available for a potentially higher diagnostic precision and more optimized therapies for patients. The way forward is to deliver innovations in the form of automated quantification and interpretation through computer-assisted analysis and decision support systems.



*TissueFAXS cytometers are highly flexible imaging and analysis platforms for IF/IHC processed samples*



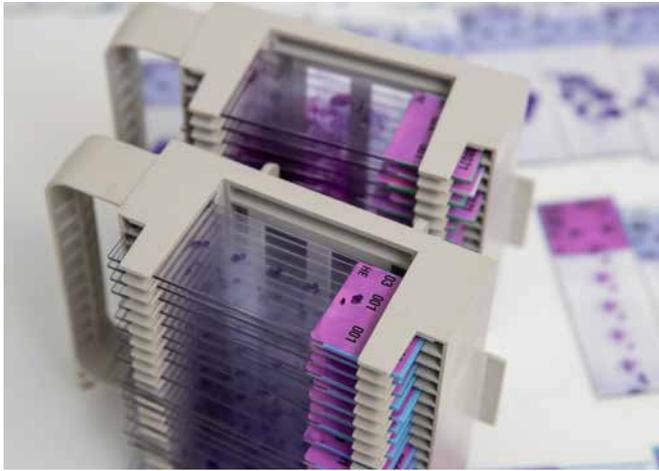
*An automated contextual colon tissue analysis was made possible by AI tools in StrataQuest, using deep learning-based nuclei segmentation and a machine learning tissue classifier*

clinical studies to routine diagnostics, including molecular single-cell profiling, including molecular single-cell profiling (determining co-expression of markers),

### Tissue Cytometry to increase patient safety

The Vienna-based medtech company Tissue Gnostics combines their mastery of both scanning and IVD-compliant image analysis with expertise in designing workflows for automation and can therefore offer a comprehensive tissue cytometry platform. The TissueFAXS platform is capable of both high-throughput whole-slide scanning in multiple modes (brightfield, fluorescence, multispectral, multiplexing and confocal modes) and high-content image analysis supported by AI algorithms (machine learning tissue classifier and a deep learning nuclei segmentation algorithm) and multi-dimensional data mining. TissueGnostics is committed to standardization of IHC and make advanced tissue analysis more easily accessible through these automated and streamlined processes.

# Digitalpathologie

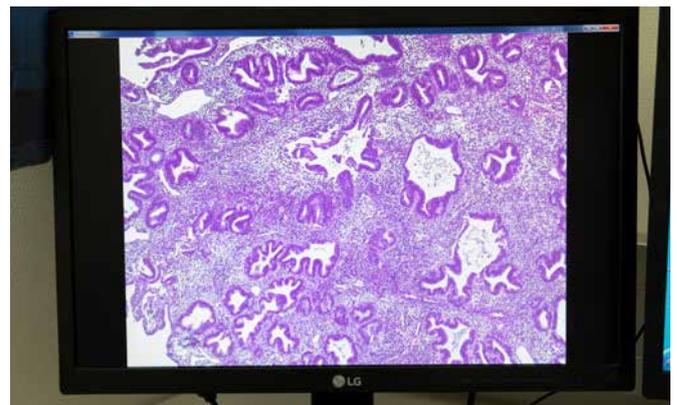


Gefärbte histologische Schnitte, vorbereitet zum Scannen

In einem Fach, das überwiegend mit Bildern und elektronisch generierten Daten arbeitet, stellt sich die Frage, warum Digitalisierung und Telepathologie noch nicht einen breiteren Einsatz in der täglichen Arbeit gefunden haben, zumal sie auch von manchen als eine Lösung für einen Mangel an Fachärztinnen und -ärzten gesehen werden. Um die Ursachen und Gründe und den Einsatz der digitalen Pathologie in der realen Welt zu erläutern, muss vorausgesetzt werden, dass der prinzipielle Unterschied von digitalen Aufnahmen, z. B. in der Fotografie eines Objektes, aber auch in der Radiologie in der Pathologie nicht gegeben ist. Vor der Erstellung des digitalen Bildes wird nach wie vor eine komplette zytologische oder histopathologische Verarbeitung eines Abstrichs, einer Biopsie oder eines Operationspräparates durchgeführt, an dessen Ende die Anfertigung eines histologischen Schnittes steht. Der Unterschied zur konventionellen Diagnostik besteht nun darin, dass nicht der histologische Schnitt in einem Mikroskop begutachtet, sondern in einem weiteren Arbeitsschritt digitalisiert wird und erst dann das digitale Bild betrachtet und befundet wird.

Wie bei jeder Digitalisierung hängt die Qualität des digitalen Bildes grundlegend von der Qualität der Arbeitsschritte davor ab, aber auch von der Aufnahme oder Herstellung des Bildes selber oder möglichen Modifikationen danach. Um hier ein möglichst wahres Abbild der Realität zu schaffen, sind aufwendige Methoden der Qualitätskontrolle und Qualitätssicherung notwendig. Nicht zuletzt sind ethische Grundlagen und die Datensicherheit wesentliche Punkte, die beachtet werden müssen, wenn digitalisierte Inhalte über Netzwerke zur Verfügung gestellt und befundet werden. Damit steht die Digitalpathologie als Grundlage der Telepathologie vor großen personellen,

finanziellen, aber auch strukturellen Herausforderungen, da sie auf leistungsstarke Netzwerke und nicht zuletzt hohe Speicherkapazitäten vertrauen muss. So muss gewährleistet sein, dass Bilder histologischer Schnitte, die, bei entsprechender für die Diagnostik notwendiger Auflösung, eine Größe von 3 GB haben, auch langfristig gespeichert werden können und auf diese zugegriffen werden kann. Idealerweise könnte ein digitales Archiv auch ein klassisches Archiv mit Glasschnitten ersetzen – im Falle der Löschung dieser Bilder entstünde durch die Digitalisierung ein Mehraufwand, dessen Kosten nur schwer zu rechtfertigen wären. Dies gesagt, bietet die Digitalisierung eine große Chance für die Weiterentwicklung der pathologischen Diagnostik. Für diese gilt es daher die optimalen Voraussetzungen zu schaffen und sie nachhaltig für die Zukunft umzusetzen.



Digitales Bild eines histologischen Schnittes

Digitalpathologie stellt nicht nur die Voraussetzung für Telepathologie und digitale Lehre dar. So können vorhandene digitalisierte Daten zur Entwicklung von Algorithmen verwendet werden, die die pathologischen Fachkräfte in ihrer Arbeit unterstützen. Gemeinsam mit anderen digitalen Daten wie Ergebnissen aus molekulargenetischen Untersuchungen könnten, unter Anwendung künstlicher Intelligenz, Programme oder Modelle erstellt werden, die z. B. das Erkennen bestimmter Veränderungen oder die Vorhersage auf das Ansprechen einer Therapie unterstützen.

*Univ.-Prof. Dr. Renate Kain, PhD  
Leiterin Medizinische Universität Wien  
Klinisches Institut für Pathologie*

# Liquid Biopsy – Präzisionspathologie 2030



Pipetieren von DNA in Reaktionsgefäße zur Analyse

26

Der Ausdruck „Liquid Biopsy“ wird für die Analyse von frei in Körperflüssigkeiten zirkulierenden Nukleinsäuren (cfDNA) verwendet. Eine Liquid Biopsy kann eine genetische Analyse von Biopsiegewebe ergänzen und in Einzelfällen sogar ersetzen. Die cfDNA wird von sterbenden Zellen freigesetzt. Im Plasma befinden sich bei Gesunden pro Milliliter nur 1 ng bis 10 ng cfDNA (1, 2). Bei neoplastischen Erkrankungen kann die Menge von frei zirkulierender Tumor-DNA (ctDNA) in Abhängigkeit von der Tumormasse erhöht sein und reicht von 0 % bis >50 % der cfDNA. In der ctDNA sind genetische Veränderungen wie Punktmutationen, Amplifikationen und epigenetische Veränderungen nachweisbar, welche auch im Tumorgewebe vorliegen.

Die Analyse von ctDNA ermöglicht bei Tumorpatientinnen und -patienten die Identifikation molekularer Therapietargets, ein Monitoring der Tumormasse und die Entschlüsselung von Resistenzmechanismen (Tabelle 1). Ein Vorteil einer Liquid Biopsy gegenüber einer Gewebebiopsie besteht in der geringen Belastung für die behandelten Personen durch eine Blutabnahme (10-15 ml). Falls ferner eine Gewebebiopsie nicht möglich ist oder nicht ausreichend Restgewebe einer Biopsie vorliegt, kann trotzdem eine genetische Tumoranalyse aus dem Blut erfolgen. Tumore weisen genetische Heterogenität auf. Eine einzelne Gewebebiopsie erfasst daher oft nicht alle genetischen Aberrationen einer Tumorerkrankung. Bei Verwendung von ctDNA besteht jedoch die Möglichkeit, dass DNA aus allen Tumorteilen und Metastasen in das Blut freigesetzt wird und daher das gesamte Spektrum der molekularen Veränderungen besser erfasst wird. Nachteile einer Liquid Biopsy sind die geringere Sensitivität im Vergleich zur Gewebeanalyse und der niedrige negative prädiktive Wert. Ferner ermöglicht eine Liquid Biopsy isoliert keine Bestimmung der Tumorentität und Tumordifferenzierung sowie des Mikroenvironment. Die Liquid Biopsy sollte daher in Zusammenschau mit Gewebeanalysen interpretiert werden.

Die größte Hürde bei der Analyse von ctDNA im Vergleich zu Tumorgewebe ist jedoch die meist niedrige Frequenz mutierter Allele in der cfDNA. Ein Tumor muss mindestens 1,2 cm messen oder ein Gewicht von 1 g aufweisen, damit im Blut ausreichend ctDNA vorliegt und eine mutierte Allelfrequenz von zumindest 0,01 % erwartet werden kann (3). Diese Allelfrequenz ist die untere Detektionsgrenze auch der sensitivsten und derzeit in der Diagnostik verfügbaren Assays. Als Nachweismethoden für Mutationen in ctDNA stehen Allele-spezifische PCR und „next generation sequencing“ (NGS) zur Verfügung (1, 2). PCR-basierte Methoden können immer nur eine einzelne oder sehr wenige bekannte Mutationen gleichzeitig erkennen, weil die für die PCR verwendeten Primer immer auf eine spezifische Veränderung hin entworfen werden müssen. Im Gegensatz dazu bieten die NGS-basierten Methoden den Vorteil, gleichzeitig viele verschiedene Gene und sehr viele verschiedene Mutationen untersuchen zu können.

Es werden hohe Erwartungen in einen vielfältigen Einsatz der Liquid Biopsy in der Onkologie gestellt (Tabelle 1). Allerdings gibt es derzeit nur eine anerkannte und gut etablierte Routineanwendung, und diese stellt der Nachweis von EGFR-Mutationen beim nicht-kleinzellig Lungenkarzinom dar (4). Die Liquid Biopsy wird derzeit in der klinischen Routinediagnostik darüber hinaus noch wenig verwendet, obwohl die Anwendungsmöglichkeiten vielversprechend erscheinen (Tabelle 1). Ein Grund für die langsame Integration der Methode in die Klinik ist das noch weitgehende Fehlen interventioneller randomisierter Studien, welche klinische Entscheidungen und Behandlungen in Abhängigkeit vom Resultat einer Liquid Biopsy durchführen und die Vorteile im Vergleich zu konventionellem Vorgehen aufzeigen.

Für die nächsten Jahre ist jedoch ein vermehrter Einsatz der Liquid Biopsy zu erwarten, z. B. auch bei Mangel an Tumorgewebe. Ferner könnten auch zunehmend andere Körperflüssigkeiten wie Speichel bei „head and neck“-Tumoren, Harn bei urologischen Neoplasien und Liquor bei Hirntumoren untersucht werden. Die Assays werden häufig NGS-Genpanelanalysen zunehmender Größe darstellen und nicht nur Mutationen, sondern auch Amplifikationen, Translokationen und epigenetische Veränderungen erfassen.

*Prof. Dr. Leonhard Müllauer  
Medizinische Universität Wien  
Klinisches Institut für Pathologie*

### Anwendungen der Liquid Biopsy in der Tumordiagnostik:

Vorhersage des Therapieansprechens (2, 5)	a) Identifikation von Zielmolekülen für die Therapie b) Identifikation von Resistenzmechanismen
Monitoring des Therapieansprechens (6)	a) Quantifizierung der Tumorlast b) frühe Erkennung eines Rezidivs
Stratifizierung für eine adjuvante Therapie (7)	Detektion minimaler Resterkrankung nach Tumorresektion
Prognoseeinschätzung (8)	Detektion minim. Resterkrankung nach Tumorresektion/neoadjuvanter Therapie
Früherkennung (9, 10)	Mutationsscreening im Rahmen von Vorsorgeuntersuchungen

#### Literatur und Quellen:

1. Wan J.C., Massie C., Garcia-Corbacho J., Mouliere F., Brenton J.D., Caldas C., et al. Liquid biopsies come of age: towards implementation of circulating tumour DNA. *Nature Reviews Cancer*. 2017; 17 (4): 223-38
2. Corcoran R.B., Chabner B.A., Application of Cell-free DNA Analysis to Cancer Treatment. *The New England Journal of Medicine*. 2018; 379 (18): 754-65
3. Fiala C., Diamandis E.P., Utility of circulating tumor DNA in cancer diagnostics with emphasis on early detection. *BMC Medicine*. 2018; 16 (1): 166
4. Qian X., Liu J., Sun Y., Wang M., Lei H., Luo G., et al. Circulating cell-free DNA has a high degree of specificity to detect exon 19 deletions and the single-point substitution mutation L858R in non-small cell lung cancer. *Oncotarget*. 2016; 7 (20): 29154-65
5. Jung A., Kirchner T., Liquid Biopsy in Tumor Genetic Diagnosis. *Deutsches Ärzteblatt International*. 2018; 115 (10): 169-74
6. Tie J., Kinde I., Wang Y., Wong H.L., Roebert J., Christie M., et al. Circulating tumor DNA as an early marker of therapeutic response in patients with metastatic colorectal cancer. *Annals of Oncology*. 2015; 26 (8): 1715-22
7. Chaudhuri A.A., Chabon J.J., Lovejoy A.F., Newman A.M., Stehr H., Azad T.D., et al. Early Detection of Molecular Residual Disease in Localized Lung Cancer by Circulating Tumor DNA Profiling. *Cancer Discovery*. 2017; 7 (12): 1394-403
8. Tie J., Wang Y., Tomasetti C., Li L., Springer S., Kinde I., et al. Circulating tumor DNA analysis detects minimal residual disease and predicts recurrence in patients with stage II colon cancer. *Science Translational Medicine*. 2016; 8 (346): 346ra92-ra92
9. Fiala C., Diamandis E.P., Can Grail find the trail to early cancer detection? *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. 2019; 57 (4): 403-6
10. Lennon A.M., Buchanan A.H., Kinde I., Warren A., Honushefsky A., Cohain A.T., et al. Feasibility of blood testing combined with PET-CT to screen for cancer and guide intervention. *Science*. 2020; 369 (6499): eabb9601

## ion torrent

Ion Torrent™ Genexus™ Integrated Sequencer

# Ein neues Zeitalter des NGS beginnt

-  **EINFACH:** nur 2 manuelle Eingriffe  
10 Minuten hands-on Zeit
-  **SCHNELL:** Ergebnisse in 1 Tag  
von der Probe bis zum Report  
zeitgleich mit der IHC verfügbar
-  **FLEXIBEL:** skalierbar von 1 bis 32 Proben  
Testung von Einzelproben  
kosteneffizient möglich  
kein Batching notwendig



Mehr Informationen hier

Mehr Informationen über unsere Oncomine™ Lösungen:  
[oncomine.com/genexus-oncology-de](https://oncomine.com/genexus-oncology-de)

**ThermoFisher**  
SCIENTIFIC

## Automatisierte Nukleinsäureaufreinigung für die Molekularpathologie mit CE-IVD-Zertifizierung



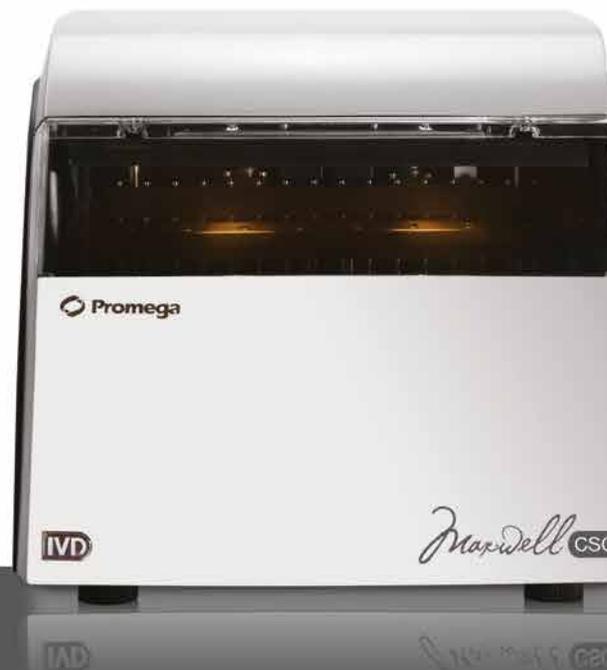
28

### Maxwell® CSC Systeme

- Zuverlässige und reproduzierbare DNA- und RNA-Isolierung aus z.B. FFPE-Schnitten
- Bis zu 48 Proben gleichzeitig in nur 50 Minuten
- Verzicht auf gesundheitsschädliche Lösungsmittel wie Toluol oder Xylol
- Geeignet für den direkten Einsatz in amplifikationsbasierten Downstream-Assays
- Nach GMP-Richtlinien hergestellte Geräte und Kits

### Mehr Flexibilität für Ihr Labor

Dank der Dual Mode Software können neben CE-IVD-zertifizierten Kits auch Research-Use-Only (RUO) Maxwell® RSC Kits verwendet werden. Somit ist das Maxwell® Gerät nicht nur in der Diagnostik, sondern auch für Forschungsprojekte einsatzbereit.



Mehr Informationen unter:

[www.promega.com/maxwell-csc](http://www.promega.com/maxwell-csc)

Promega GmbH · Gutenbergring 10 · 69190 Walldorf

# Entwicklung diagnostischer Methoden



Analysengeräte im Labor

Seit über 100 Jahren beurteilen Pathologinnen und Pathologen Veränderungen in Geweben und Organen anhand gefärbter Schnittpräparate, um gutartige und bösartige Tumoren von reaktiven Veränderungen wie Entzündungen zu unterscheiden. Seit mehreren Jahrzehnten werden immunhistochemische Untersuchungen mithilfe von Antikörpern durchgeführt, um Tumorerkrankungen näher zu charakterisieren und die Aggressivität von Tumorerkrankungen zu erfassen.

Seit über 20 Jahren werden auch molekularbiologische Analysen zur Diagnose von Erkrankungen herangezogen. Eine wichtige Methode stellt die Untersuchung von Genen des Immunsystems dar, mit deren Hilfe es möglich ist, bösartige Proliferationen von Immunzellen (maligne Lymphome) zu erkennen. Eine sprunghafte Entwicklung der Analyse von Genveränderungen hat in den letzten 10 Jahren stattgefunden und ermöglicht, das Ansprechen einer Tumorerkrankung auf bestimmte Therapien vorherzusagen (sogenannte „Prädiktive Genanalysen“). Die erste Tumorerkrankung, die durch diese Methodik beurteilt werden konnte, ist das Dickdarmkarzinom. Finden sich Mutationen in einem RAS-Gen, ist das Wachstum von Tumorzellen nicht durch eine medikamentöse Blockade von Wachstumsfaktoren zu bremsen, wodurch Patientinnen und Patienten nur Nebenwirkungen, aber keinen Nutzen hätten. In ähnlicher Weise werden seither auch zahlreiche andere Tumorerkrankungen auf ihre molekularen Veränderungen untersucht.

Dadurch ist es möglich, die für den jeweiligen Tumortyp und die entsprechende genetische Veränderung wirksame Therapie auszuwählen. Wichtige Beispiele dafür sind das Adenokarzinom der Lunge und das maligne Melanom. Im Verlauf der Therapie kann es zu Resistenzen kommen, wobei diese auch durch im Serum nachweisbare Mutationen der Tumor-DNA erkannt werden können. Somit ist es möglich, rasch auf veränderte Situationen im Tumorgewebe zu reagieren und eine passende neue Therapie auszuwählen. In den letzten Jahren wurden auch bei anderen häufigen Tumorerkrankungen (z. B. Brustkrebs und Prostatakarzinom) Veränderungen erkannt, mit deren Hilfe eine zielgerichtete Therapie ausgewählt werden kann.

Für Betroffene ist es entscheidend, dass eine erbliche Tumorerkrankung erkannt wird. Ist die Person z. B. von dem sogenannten Lynch-Syndrom betroffen (erbliches Dickdarmkarzinom), muss sie engmaschigen Vorsorgeuntersuchungen unterzogen werden, damit neuerlich auftretende Tumoren rechtzeitig erkannt werden. Für die Familienmitglieder (Eltern, Geschwister, Kinder) ist die Diagnostik wichtig, um Hochrisikopersonen zu erfassen und andererseits nicht betroffene Familienmitglieder von der Last einer möglichen erblichen Tumorerkrankung zu befreien.



Beladen eines Analysengerätes

Die molekularen Analysen betreffen derzeit meist Einzelgenuntersuchungen. Darüber hinaus werden jedoch auch Untersuchungen von bis zu mehreren hundert Genen durchgeführt, um zusätzliche Therapieziele zu erfassen. Die Untersuchung aller Gene eines Tumors ist derzeit noch auf ausgewählte Fälle beschränkt, wird sich jedoch in den nächsten Jahren als diagnostischer Standard für Tumorerkrankungen etablieren.

*Univ.-Prof. Dr. Gerald Höfler  
Medizinische Universität Graz  
Institut für Pathologie*

# Die Sicht und Erwartungen der nächsten Generation



Bildquelle © Moritz Smolka

Die Fortschritte im Bereich moderner DNA-Sequenzieretechnologien bis hin zu Machine-Learning stoßen in der Öffentlichkeit wie auch in medizinischen Fachkreisen auf großes Interesse. Es bestehen mitunter große Erwartungen an das, was diese Technologien für die Medizin der Zukunft leisten könnten. Die größte Herausforderung der nächsten Jahre wird jedoch in deren Übersetzung in verbesserte diagnostische und therapeutische Anwendungen bestehen. Aus meiner Sicht ist das Fachgebiet der Pathologie in einer sehr guten Position, sich dieser Herausforderung anzunehmen und bei der Entwicklung der Präzisionsmedizin der Zukunft eine leitende Rolle einzunehmen.

Der Kostenaufwand tiefer Genomsequenzierung hat sich im Lauf des letzten Jahrzehnts erneut dramatisch reduziert. Die klinische Interpretation der gewonnenen Sequenzdaten gestaltet sich jedoch weiterhin als komplexes Problem. Gerade hier könnte die Pathologie einen wichtigen Beitrag leisten, da sie auf ein umfassendes Verständnis von Erkrankungen auf histologischer und zellulärer Ebene zurückgreifen kann. Dieses Fundament könnte die Interpretation einzelner genetischer Veränderungen und so deren Übersetzung in genauere Diagnosen und molekulare Angriffspunkte für Therapien beschleunigen.

Die Zukunft wird dabei in einer vereinten genetisch-histologischen Untersuchung von Proben liegen. Dabei könnte neben DNA-Veränderungen wie bei vielen Krebserkrankungen die Analyse von regulatorischen Veränderungen, also auch RNA und Methylierungsmustern, eine immer wichtigere Rolle spielen. Erfolge zeigen sich bereits im Rahmen der Präzisionsonkologie, wo das Screening von Tumorgewebeprobe auf gezielt therapierbare Genveränderungen heute bessere Therapien ermöglicht.

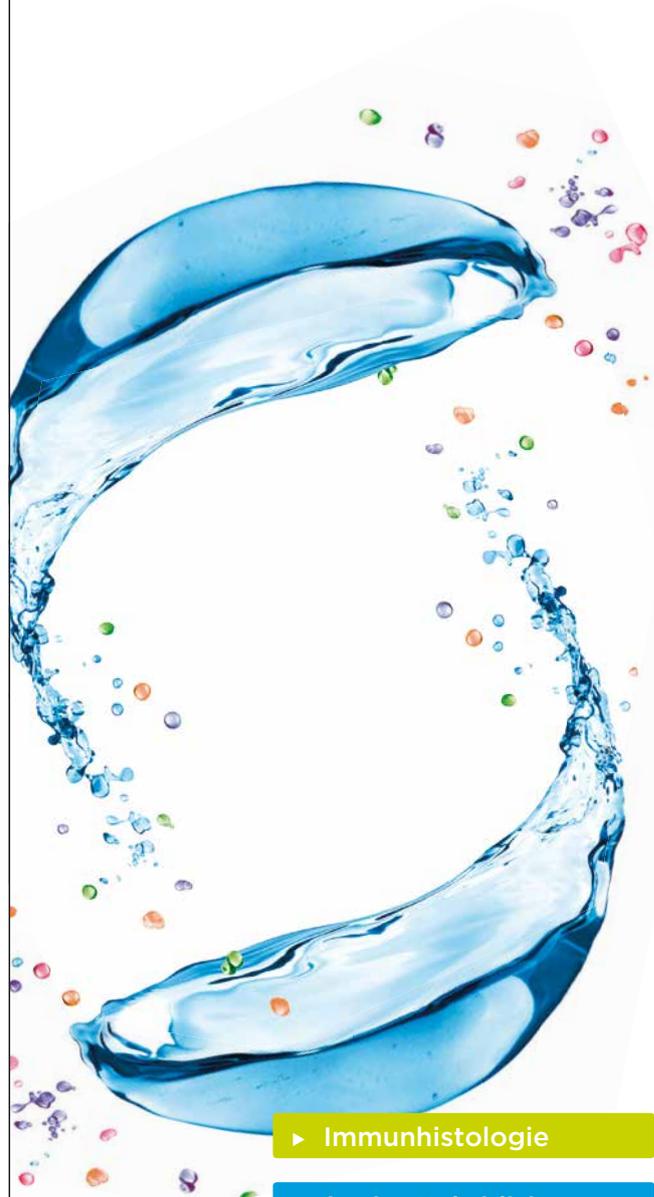
Eine wesentliche Voraussetzung für die Nutzung der neuen Technologien ist der Aufbau eines digitalen Arbeitsmodells im Sinne von Digital Pathology: Eine routinemäßige computergestützte Analyse und Archivierung von histologischen Schnittbildern und dazugehörigen Sequenzdaten werden dabei neue, tiefgehende Forschungsprojekte ermöglichen. Die sich ebenfalls stetig weiterentwickelnden Methoden aus dem Bereich von Machine-Learning können dabei wiederholt die anonymisierten Archivdaten analysieren und so einerseits laufend ihre diagnostische Genauigkeit verbessern, andererseits aber auch für Forschungszwecke Daten erneut auf spezielle Gesichtspunkte hin untersuchen – und somit in alten Proben Subtypen von Erkrankungen erkennen, die zur Zeit der



Diagnosestellung vielleicht noch gar nicht bekannt waren. Somit wird zukünftig jede einzelne neu diagnostizierte Gewebeprobe den Wissensstand der Pathologie effektiv verbessern. Um solche neuen Anwendungen in die Klinik zu bringen, könnten eigene klinische Untereinheiten für translationale Forschung, die als Teil von pathologischen Instituten agieren, diese zunächst an Proben testen, die daneben weiterhin die bestehenden Routineabläufe durchlaufen.

Die Pathologie bietet ein ideales Umfeld für die Weiterentwicklung der Präzisionsmedizin. Mit der Integration von Sequenziertechnologien, Machine-Learning und Digitaler Pathologie in der Klinik könnten Forschung und Routinediagnostik künftig Teil eines gemeinsamen Prozesses werden. Heutige Erfolge im Bereich der Präzisionsonkologie zeigen, dass (ferne) Zukunftsvorstellungen und Gegenwart gerade in diesem Fach immer näher aneinanderrücken.

*Moritz Smolka, BSc  
Medizinische Universität Wien  
Medizinstudent*

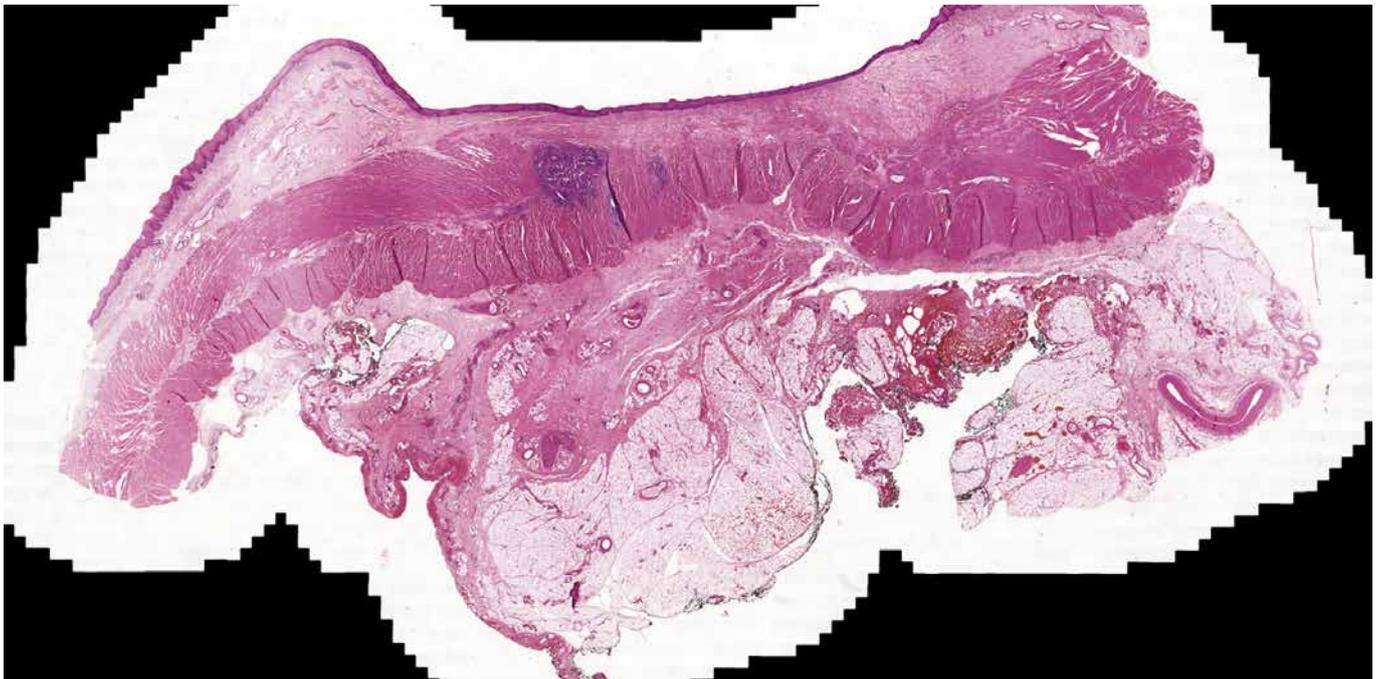


- ▶ Immunhistologie
- ▶ *in situ*-Hybridisierung
- ▶ Detektionssysteme
- ▶ Automatisierung
- ▶ Kontrollmaterialien
- ▶ Molekularpathologie

Ihr Partner in der Pathologie.

[www.zytomed-systems.de](http://www.zytomed-systems.de)

# Die Forschung in der Pathologie



32

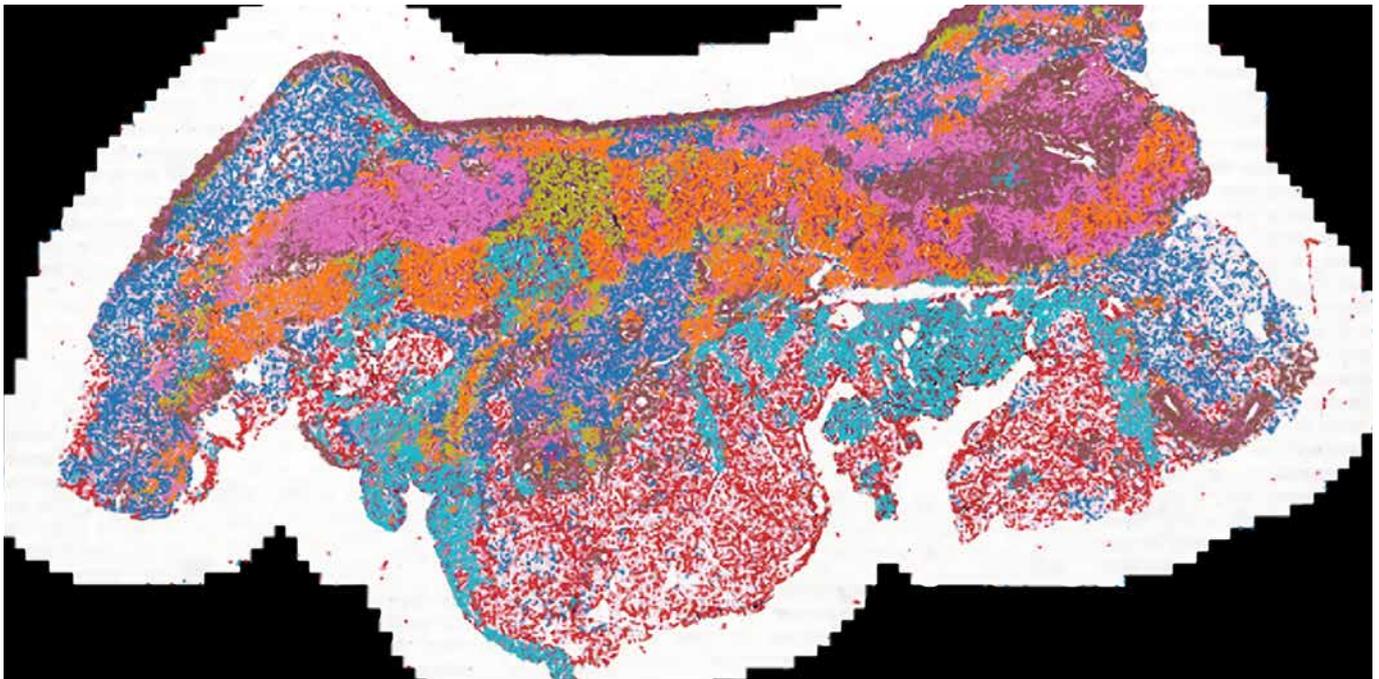
Gescannter HE-Schnitt Ösophaguskarzinom nach Therapie, Bildquelle © Univ.-Prof. Dr. med. Rupert Langer

Die Forschung hat in der Pathologie, vor allem in den Universitätsinstituten, eine lange Tradition. Gemäß der wörtlichen Übersetzung von „Pathologie“ als „Krankheitslehre“ befassen sich die Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler in der Pathologie mit der Erforschung der Ursachen, des Wesens und den Folgen von Krankheiten in engem Kontakt mit der klinischen Medizin unter Einsatz morphologischer und molekularbiologischer Methoden. Diagnostik und Wissenschaft stehen hier in einem fortlaufenden und spannenden Dialog und sind teilweise nicht voneinander abzugrenzen oder zu trennen.

Im Zentrum steht die Forschung an Geweben: In den Archiven der Pathologieinstitute wird das für die Routinediagnostik nicht mehr verwendete Material in Form von Formalinfixierten, Paraffon-engebetteten Gewebestücken gesetzlich vorgegeben über Jahrzehnte aufbewahrt. Dieser Schatz an unterschiedlichsten Gewebearten (Tumoren und deren Vorstufen, entzündliche Veränderungen, normales Gewebe) steht der Wissenschaft als unermesslicher Schatz zur Verfügung. Eine Vielzahl von Methoden können an diesen Gewebematerialien zur Anwendung kommen: von der reinen Histologie über die Darstellung spezifischer zellulärer Strukturen mittels

Immunhistochemie und anderen Visualisierungsmethoden bis hin zu aufwendigsten molekularen Untersuchungen auf genomischer Ebene. Fast alle Methoden der Molekularpathologie, die mittlerweile auch zur diagnostischen Routineausstattung gehören, können an diesem Archivgewebe angewandt werden. Daneben wird auch das Asservieren und Sammeln von nicht fixierten Gewebeproben, die für spezielle Untersuchungen verwendet werden, im Rahmen des sogenannten Biobanking unterstützt.

Die Daten, die aus den Gewebeproben generiert werden, können mit klinischen Daten der Patientinnen und Patienten wie z. B. Therapie oder Krankheitsverlauf verknüpft werden. Derartige Forschungsprojekte sind somit in der klinischen Forschung anzusiedeln. Andererseits gibt es in vielen Instituten auch Arbeitsgruppen, die sich mit experimenteller Forschung beschäftigen, oder es existieren Kollaborationen. Dadurch ist die Pathologie oft ein Bindeglied zwischen der Grundlagenforschung und der klinischen Forschung. Forschungsprojekte, die über die Pathologie die Erkenntnisse aus dem Reagenzglas auf den Menschen übertragen, sind damit sehr gute Beispiele für die Translationale Forschung.

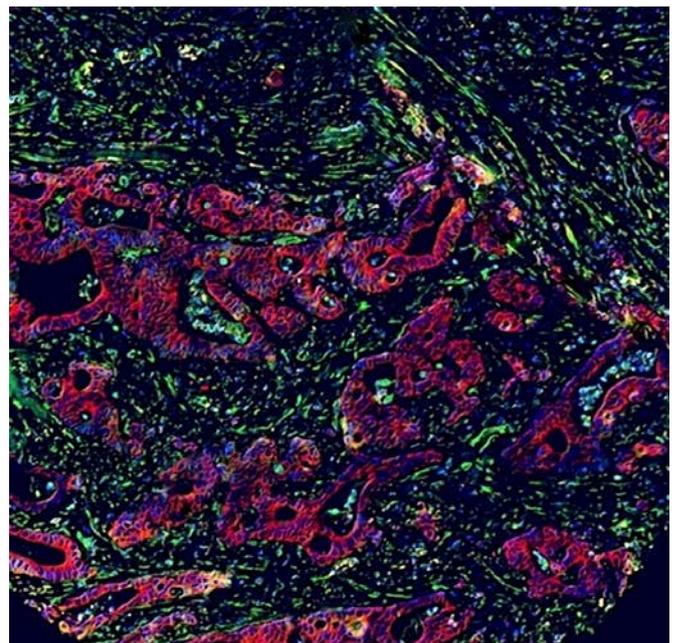


Nach Machine-Learning und automatischer Annotation Doppelfärbung E-Cadherin / ZEB1, Bildquelle © Univ.-Prof. Dr. med. Rupert Langer

Auch die Digitalisierung ist in die Forschungstätigkeit in der Pathologie eingezogen: An eingescannten und somit digitalisierten Schnittpräparaten können viele Parameter wie Quantifizierungen und Abstandsmessungen digital erfasst und verrechnet werden. Die Mitarbeit der Pathologie ist für die Weiterentwicklung wissenschaftlicher und künftig auch in der Diagnostik einsetzbarer Digitaler Methoden, die auch Künstliche Intelligenz und Maschinelles Lernen umfasst, unverzichtbar.

All diese Methoden werden unter dem Dach der Pathologie verbunden und vernetzt und helfen somit, Krankheiten besser zu verstehen, zu erkennen und die Wirkung von möglichen Therapien zu verbessern.

*Univ.-Prof. Dr. med. Rupert Langer  
Vorstand  
Kepler Universitätsklinikum  
Klinisches Institut für Pathologie und Molekularpathologie*



Doppelfärbung E-Cadherin / ZEB1, Bildquelle © Univ.-Prof. Dr. med. Rupert Langer

# Die Covid-19-Pandemie: Tests, Impfung und Obduktion

Seit März 2020 hält die Covid-19-Pandemie die Welt in Atem. Bis dato wurden weltweit über 397 Millionen Infizierte gezählt, von denen 5,7 Millionen verstorben sind, allein davon mehr als 900.000 in den USA<sup>(1)</sup>. Neben dem unermesslichen menschlichen Leid, das mit Covid-19 (Stand: Dezember 2021) einhergegangen ist, sind gigantische wirtschaftliche, soziale und gesellschaftliche Schäden entstanden. Daher muss es ein vorrangiges Ziel sein, dieser Erkrankung, insbesondere durch präventive Maßnahmen, Herr zu werden. Dazu dienen aufwendige Hygienekonzepte (mit Abstandsregeln, Beschränkung der Personenzahl, Tragen von FFP2-Schutzmasken bei Kontakt mit anderen Personen, Händedesinfektion etc.), die Isolierung erkrankter Personen und die Schutzimpfung. Die Übertragung von SARS-CoV-2 erfolgt in erster Linie durch Tröpfcheninfektion. Man geht bisher davon aus, dass vor allem Personen mit Symptomen das Virus in nennenswertem Umfang übertragen können. Die Symptome können dabei in unterschiedlicher Ausprägung auftreten und reichen von einem leichten grippalen Infekt mit Husten und Schnupfen bis zu einem schweren Atemnotsyndrom mit hohem Fieber. Virus-RNA kann aber auch bei asymptomatischen Individuen nachgewiesen werden.

## Tests

Zum Nachweis des Virus wurde bereits bald nach dessen Entdeckung im Jänner 2020 ein PCR-Test etabliert, welcher bis dato als diagnostischer Goldstandard gilt. Dabei werden die für SARS-Cov-2 einzigartige ORF 1 a/b und eine konservative Region in der strukturellen Proteinhülle (Pan-Sarbecovirus) mittels spezifischer Primer nachgewiesen. Nachteile der PCR-Untersuchung sind die Dauer, der technische Aufwand und die Kosten. Es gibt mittlerweile auch kostengünstigere und leicht verfügbare automatisierte PCR-Schnellverfahren (z. B. Cepheid Xpress). Außerdem wurden Antigentests entwickelt, die zwar eine geringere Sensitivität als die PCR-Tests aufweisen, allerdings rasch durchgeführt werden können und wesentlich preisgünstiger als die PCR-Tests sind. Jeder positive Antigentest sollte aber durch einen PCR-Test bestätigt werden.

## Impfungen

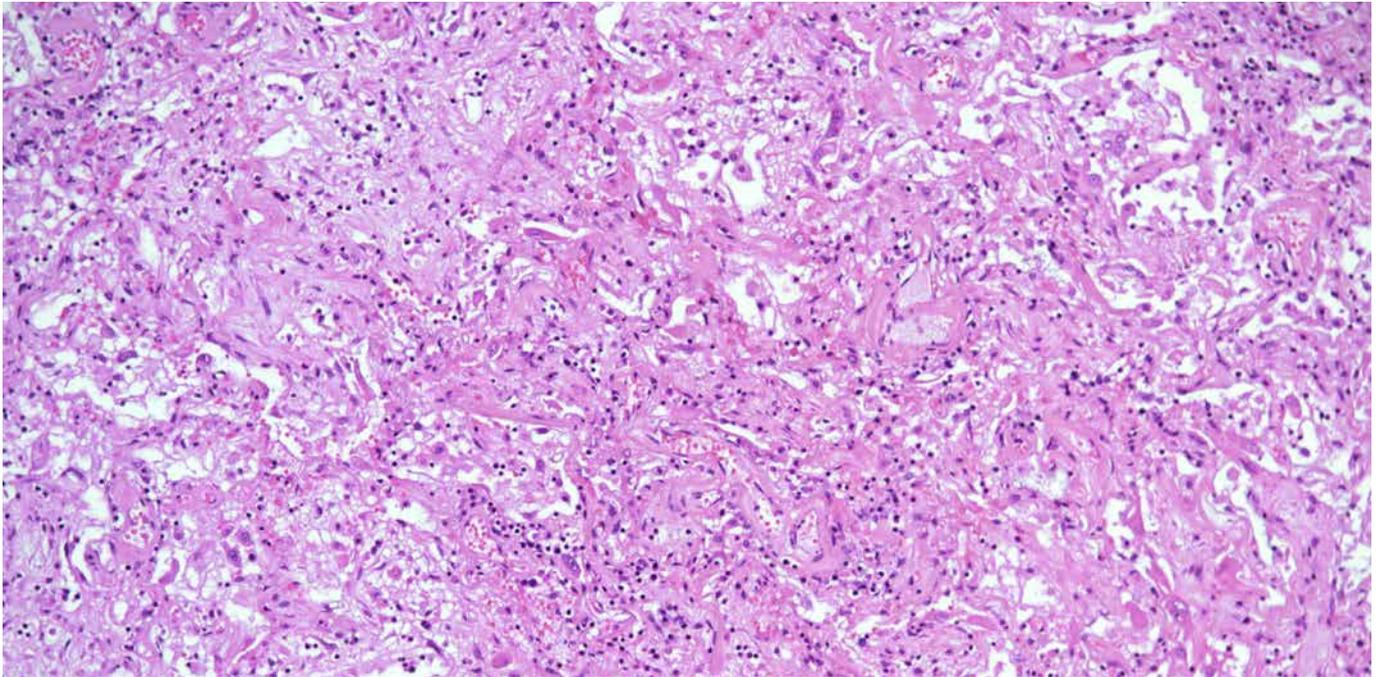
Eine wesentliche Errungenschaft im Kampf gegen die Pandemie war die rasche Entwicklung von Impfungen, die bereits vor Jahresende 2020 verfügbar waren. Die ersten zugelassenen Impfungen (BioNTech-Pfizer und Moderna) basierten auf

einem neuen Prinzip, nämlich einer gegen das Spikeprotein des Virus gerichteten m-RNA, die von Nanopartikeln umhüllt ist. Parallel dazu wurden auch Vektorimpfstoffe (Astra-Zeneca, Janssen, Sputnik) entwickelt. In den Zulassungsstudien zeigte sich eine höhere Effizienz der m-RNA-Impfstoffe, wobei der Schutz gegenüber einer schweren Erkrankung bei über 90 % liegt. Die m-RNA-Impfstoffe wurden in den letzten Jahren für Impfungen gegen hochmaligne und metastasierte Tumoren (Melanome, Glioblastome etc.) entwickelt, sodass im Prinzip eine funktionsfähige Plattform für die Produktion zur Verfügung stand. Dennoch besteht bis dato eine Skepsis gegenüber der Impfung in Teilen der Bevölkerung, die auch durch Überzeugungsarbeit schwer zu überwinden ist. Die Impfungen sind sicher und führen sehr selten zu Nebenwirkungen.

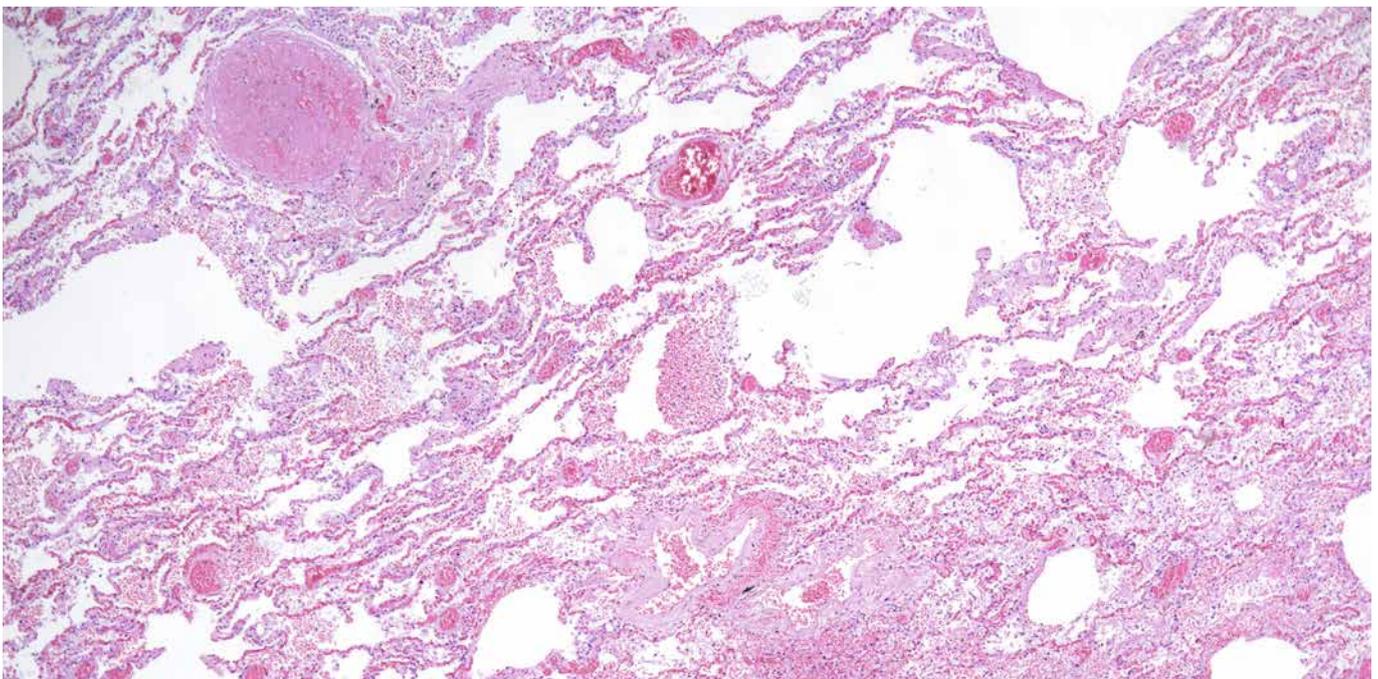
## Obduktionen

Wesentliche Einblicke in die Organveränderungen und die dadurch bedingten pathophysiologischen Störungen bei Covid-19 erbrachten Obduktionsstudien, die in Österreich federführend von unserem Institut durchgeführt wurden. Bei schwerem, letalem Verlauf steht meist die pulmonale Symptomatik in Form eines akuten Atemnotsyndroms im Vordergrund, hinter dem ein beidseitiger diffuser Alveolarschaden steht, der oft zu einer organisierenden Pneumonie und Lungenfibrose führt (Abb. 1). Ganz wesentlich für einen schweren Verlauf ist das Auftreten thrombotischer und thromboembolischer Komplikationen, vor allem in der Lunge (Abb. 2). Diese führen zu schweren pulmonalen Kreislaufstörungen mit Infarkten und infarktartigen Zirkulationsstörungen, einem Zusammenbruch des Gasaustausches und einem konsekutiven Multiorganversagen mit akuter Niereninsuffizienz und Herzinsuffizienz. Weitere wesentliche Komplikationen sind bakterielle Bronchopneumonien, selten hingegen Pilzpneumonien. Eine gastrointestinale Beteiligung äußert sich in Form einer ischämischen Entero- bzw. Colopathie. Weitere systemische Veränderungen betreffen das lymphatische System mit einer Verminderung der Lymphozyten in Lymphknoten und Milz, einer diffusen und nodösen Hyperplasie der Nebennierenrinde, Herzmuskelzellennekrosen und Myokarditiden, einer Steatosis hepatis, Leberzellnekrosen, einer lymphozytären portalen Entzündung und einer fokalen Pankreatitis.

*Prim. Univ.-Prof. Dr. Sigurd F. Lax  
Landeskrankenhaus Graz II  
Institut für Pathologie*



Diffuser Alveolarschaden des Lungengewebes mit Proliferation von Alveolarmakrophagen, Resten hyaliner Membranen und beginnender Fibrose. Hämatoxilin-Eosin-Färbung (HE-Färbung), 100-fache Vergrößerung, Bildquelle © Prim. Univ.-Prof. Dr. Sigurd F. Lax



Thrombosierter Pulmonalarterienast (links oben im Bild) mit Einblutungen im umgebenden Lungengewebe. HE-Färbung, 40-fache Vergrößerung, Bildquelle © Prim. Univ.-Prof. Dr. Sigurd F. Lax

**Österreichische Gesellschaft für Klinische Pathologie  
und Molekularpathologie / Österreichische Abteilung  
der IAP**

Währinger Gürtel 18-20  
A-1090 Wien

Zustelladresse:  
Österreichische Gesellschaft für Klinische Pathologie und  
Molekularpathologie  
c/o MAW – Medizinische Ausstellungs- und Werbegesellschaft  
Freyung 6/3  
A-1010 Wien

Tel: +43 1 53663-26  
Fax: +43 1 53560-16  
office@oegpath.at  
www.oegpath.at