

Die Abteilung XIII Pathologie des Bundeswehrkrankenhauses Ulm ist ein zentraler Dienstleister für gewebebasierte Diagnostik für alle klinischen Abteilungen des Bundeswehrkrankenhauses sowie für militärische Einrichtungen im süd- und ostdeutschen Raum.

Die Pathologie als diagnostisches Querschnittsfach beschäftigt sich mit dem Nachweis krankheitsbedingter Veränderungen von Organen oder Organismen.

### **Jede definitive Krebsdiagnose wird durch einen Pathologen gestellt.**

Dabei kommen modernste histologische, (immun-)histochemische und molekularbiologische Techniken zum Einsatz. Diagnostische Schwerpunkte bestehen im Bereich der gastrointestinalen Pathologie (Darmzentrum am Bundeswehrkrankenhaus Ulm), der Lungenpathologie, der Pathologie der Kopf-Hals-Region (Kopfzentrum) sowie der Dermatopathologie (Abteilung Dermatologie am Bundeswehrkrankenhaus Ulm). Zum Nachweis genetischer Veränderungen in Tumorgewebe führt das molekularpathologische Labor, in enger Absprache mit dem Pathologen und den klinischen Kollegen molekularbiologische Analysen durch. Diese genetischen Eigenschaften können Aufschluss über ein mögliches Ansprechen des Tumors auf neue Therapieansätze geben (sog. Personalisierte Medizin). (Immun-)zytologische Untersuchungen, intraoperative Schnellschnittdiagnostik und klinisch-pathologische Obduktionen ergänzen das Aufgabenspektrum.

Die Abteilung Pathologie und Molekularpathologie beteiligen sich zudem aktiv an den wöchentlichen interdisziplinären Tumorkonferenzen des Bundeswehrkrankenhauses für Darmkrebs, Lungenkrebs und Tumoren der Kopf-Hals-Region und an der Ausbildung von Studierenden der Humanmedizin, der Naturwissenschaften sowie von medizinisch-technischen Laboratoriumsassistenten.

Zudem werden am Institut zahlreiche eigene wissenschaftliche Projekte (siehe Homepage: <https://ulm.bwkrankenhaus.de/startseite/medizinische-abteilungen/institut-fuer-pathologie-undmolekularpathologie/forschung-und-lehre.html>), teilweise unter extramuraler Drittmittelförderung, sowie wissenschaftliche Kooperationen durchgeführt. Hierzu bestehen enge Verbindungen zur Universität Ulm sowie zur Westfälischen-Wilhelms-Universität Münster.

Im Folgenden sind die einzelnen Bereiche der Abteilung näher geschildert.

### **Histologie, Histochemie und Schnellschnittdiagnostik**

Die Beurteilung von krankhaft verändertem Gewebe ist die Hauptaufgabe des Pathologen. Hierzu werden Gewebeschnitte von paraffineingebettetem Material angefertigt und anschließend gefärbt. Bei sehr hartem Gewebe geht dem Schneidevorgang eine Entkalkung voraus. Die Routinefärbung in der Pathologie ist die Hämatoxylin-Eosin-Färbung (HE-Färbung). Neben dieser tragen auch weitere Spezialfärbungen sowie immunhistologische und molekularpathologische Untersuchungen zur finalen Diagnosefindung bei.

Ein weiteres Teilgebiet der klinischen Pathologie ist die Schnellschnittdiagnostik an Gefrierschnitten von unfixiertem Gewebe, welche eine erste diagnostische Bewertung noch während der laufenden Operation ermöglicht. Ziel hierbei ist es dem Operateur schnellstmöglich Klarheit über

- die Dignität einer Läsion und/oder
- die Vollständigkeit der Resektion

zu geben. Der Patient verbleibt während dieser Zeit in Narkose. Das Befundergebnis wird dem Operateur telefonisch mitgeteilt. Das nachfolgende therapeutische Vorgehen (Beendigung der Operation, weiteres Nachresektat, weitere Operation) richtet sich nach dem Befund.

### Zytologie

Die Zytologie umfasst die Diagnostik an einzelnen Zellen und kleinen Zellverbänden.

Das diagnostische Ausgangsmaterial bilden:

- Abgeschilferte Zellen, die als Abstrich oder Abklatsch gewonnen werden (Exfoliativzytologie),
- Abgeschilferte Zellen, die in Körperflüssigkeiten schwimmen (Aspirationszytologie),
- Zellen, die durch Spülung eines Hohlorgans gewonnen werden (Spülzytologie),
- Zellen, die durch direkte Punktion aus einem tumorösen Prozess gewonnen werden (Punktionszytologie).

Immunzytologische sowie molekularbiologische Untersuchungen stehen zusätzlich zur Verfügung. Neben Ausstrichen und Zytozentrifugaten bietet sich als weitere Technik das Zellblockverfahren an, wobei die Zellen und Zellkomplexe aus einer Suspension sedimentiert und aufgearbeitet werden, bis diese in Paraffin eingebettet werden können.

### Immunhistologie

Die Immunhistologie stellt eine wesentliche Ergänzungsmethode für die Diagnostik dar. Mit ihr lassen sich gezielt bestimmte Proteine (Eiweiße) durch Antikörper in Zellen farblich darstellen. Diese sind beispielsweise

- Differenzierungsmarker
- Funktionell relevante Enzyme
- Zellzyklusmarker
- Erregerbestandteile

Hierdurch können diagnostische und therapeutische Informationen gewonnen werden, beispielsweise zur Ursprungsbestimmung von Metastasen, zum Nachweis einer Rezeptorexpression oder zur Analyse der Proliferationskinetik von Tumorgewebe.

Eine detaillierte Auflistung der verwendeten Antikörper ist dem Formblatt „Anforderung Immunhistochemie“ zu entnehmen. Diese Liste kann auf Anfrage eingesehen werden.

Das Labor nimmt zur Qualitätssicherung regelmäßig an den Ringversuchen verschiedener Ringversuchsanbieter wie bspw. der Qualitätssicherungs-Initiative Pathologie oder NORDIQ teil.

### Molekularpathologie

Das molekularpathologische Labor verfügt über ein breites und modernes Methodenspektrum zur Durchführung molekularbiologischer Analysen an formalinfixiertem Gewebematerial und bestimmten Zytologien. Das Labor nimmt zur Qualitätssicherung regelmäßig an den Ringversuchen verschiedener Ringversuchsanbieter wie bspw. der Qualitätssicherungs-Initiative Pathologie oder INSTAND eV teil.

Die Bereiche der Molekularpathologie gliedern sich in Mutationsanalysen an Tumorgewebe, In-Situ-Hybridisierung, Promotormethylierungsanalysen, Klonalitätsanalysen und den Erregernachweis aus

formalinfixiertem, paraffin-eingebettetem Gewebe. Diese Teilgebiete werden im Folgenden näher erläutert.

### Mutationsanalysen an Tumorgewebe

Die Entschlüsselung der Erbgutsequenz maligner Tumore kann Aufschluss darüber geben, ob das Tumorgewebe gegenüber einem bestimmten molekular zielgerichteten Therapeutikum empfänglich ist (sog. personalisierte Medizin). Im Allgemeinen bieten solche molekular passgenauen Therapeutika eine gute Wirksamkeit und häufig bessere Verträglichkeit als konventionelle Chemotherapeutika. An unserem Institut werden folgende Mutationsanalysen an Tumorgewebe durchgeführt:

#### Einzelgenanalysen:

- RAS-Mutation (KRAS, NRAS - u.a. im kolorektalen Karzinom)
- BRAF (z.B. im malignes Melanom)
- IDH1/2 (Gliome)

#### Panelsequenzierung:

- 523-Genpanel (V.a. solide Tumoren, NSCLC)
- Bestimmung des TMB und MSI
- Cancer Hotspot (Hotspot-Regionen in 50 Onkogenen und Tumorsuppressorgenen)
- BRCA1/BRCA2 (alle exonischen Regionen sowie flankierenden Intronsequenzen)

### In-Situ-Hybridisierung

Die Markierung von Genabschnitten durch Fluoreszenz- oder Chromogen-markierte DNA-Sonden erlaubt den diagnostischen Blick in das Genom der Tumorzelle. Durch die Methode kann eine Vervielfachung der Genkopienzahl, ein Verlust von Genen (Amplifikation bzw. Deletion) oder ein Bruchereignis (u.a. bei einer Translokation) nachgewiesen werden. In einigen Fällen kann hierdurch das Ansprechen auf eine gezielte Therapie vorhergesagt werden. An unserem Institut sind folgende FISH- bzw. CISH-Untersuchungen etabliert:

- ERBB2 (Mammakarzinom, Magenkarzinom)
- ALK (Lungenkarzinom)
- ROS1 (Lungenkarzinom)
- RET (Schilddrüsenkarzinom)
- MET (Lungenkarzinom)
- 1p/19q-Codeletion (Oligodendrogliom)
- NTRK1, NTRK2 und NTRK3 (verschiedene Tumorentitäten)
- cMYC (Burkitt-Lymphom)
- MYB (Adenoidzystisches Karzinom)
- EWSR1 (u.a. Ewing-Sarkom)
- Kappa-/Lambda-Leichtketten (Plasmozytom/Multiples Myelom)
- EBER (Nachweis von EBV-RNA)

### Promotormethylierungsanalysen

Durch die Methylierung von Promotorsequenzen im Erbgut kann die Expression von Zielgenen, die unter der Kontrolle dieser Promotoren liegen, beeinflusst werden. Dadurch kommt es beispielsweise zu einer Verringerung oder einem Sistieren der Herstellung dieser Proteine. Diese als 'epigenetisch' bezeichneten Veränderungen können die Tumorentstehung fördern oder das Ansprechen auf Chemotherapeutika beeinflussen. An unserem Institut können epigenetische Veränderungen folgender Gene bzw. deren Promotoren nachgewiesen werden:

- MGMT (Gliome)

- MLH-1 (kolorektales Karzinom)

### Klonalitätsanalysen

Ein essentieller Vorgang bei der Reifung von B- und T-Zellen unseres Immunsystems stellen Genumlagerungen der Ig- bzw. TCR-Gene dar. Hierbei gibt es eine Vielzahl an unterschiedlichen Kombinationsmöglichkeiten der entsprechenden Gensegmente. Lymphoproliferative Erkrankungen zeichnen sich durch eine Entartung eines bestimmten B- oder T-Zellklons aus. Mittels Multiplex-PCR und Kapillargelelektrophorese weisen wir klonale Vervielfältigungen in folgenden Genen nach:

- IGH
- IGK
- TCRG
- TCRB

### Mikrosatelliteninstabilitätsanalysen

Bestimmte Mutationen in oder Promoterhypermethylierungen von Genen die für Proteine der DNA-Reparatur kodieren, führen zu defekten Proteinen bzw. zu deren funktionellem Totalausfall. In der Folge können anfallende Fehler bei der DNA-Replikation nicht korrigiert werden, es kommt zur Anhäufung dieser Fehler im Tumorgewebe. Hierbei sind vor allem Bereiche kurzer repetitiver DNA-Sequenzen, die sogenannten Mikrosatellitenregionen, betroffen. Mittels Multiplex-PCR und Kapillargelelektrophorese weisen wir diese Veränderungen im Tumorgewebe nach.

### Erregernachweis aus formalinfixiertem, paraffin-eingebettetem Gewebe

Nachweis von DNA bakterieller und viraler Erreger:

- *H. pylori* (inkl. Chinolon- und Clarithromycinresistenz)
- Vertreter des *Mykobakterium tuberculosis*-Komplexes
- Parodontopathogene Keime, 11 Bakterienspezies
- humane Papillomviren (HPV), 29 Genotypen
- Cytomegalievirus (CMV)
- Epstein-Barr-Virus (EBV)
- Herpes-simplex-Virus (HSV)

### Obduktion

Auf Wunsch der klinischen Kollegen und mit dem Einverständnis der Angehörigen führen wir klinische Obduktionen zur Klärung der Todesursache durch und erstellen pathoanatomische Zusammenhangsgutachten. Diese stellen ein wichtiges Qualitätssicherungsinstrument der Medizin dar. Auch die Durchführung von privat beauftragten Gutachtensektionen ist auf Wunsch möglich.

### Konsile/Referenzpathologie

Im Rahmen zunehmender Spezialisierungen im Fachgebiet Pathologie ist es unumgänglich, sich auf externes Expertenwissen abzustützen.

Hierbei sind 3 Kategorien zu unterscheiden:

- Alle Fälle, für die auf **Wunsch des Patienten** eine Zweitmeinung eingeholt werden soll
- Alle Fälle, die auf **Wunsch der behandelnden Klinik** konsiliarisch untersucht werden sollen.
- Alle Fälle, für die aus **Sicht der Pathologie** eine konsiliarische Absicherung erfolgen sollte.

Die Konsilpartner der Abteilung XIII Pathologie werden gemäß folgenden Kriterien ausgewählt:

- Wissenschaftliche Reputation

- Konsilempfehlungen des Berufsverbandes Deutscher Pathologen e.V. und der Deutschen Gesellschaft für Pathologie e.V.
- Tätigkeit in Leitlinienkommissionen
- Offizielles Referenzlabor

Eine Liste unserer zugelassenen Konsilpartner kann auf Anfrage eingesehen werden.

### Unterauftragnehmer

Grundsätzlich werden Unteraufträge nur an Institute vergeben, die nachweislich in der Lage sind, diese Aufgaben zu übernehmen, d.h. über Mitarbeiter mit der erforderlichen Sachkenntnis und die notwendige Geräteausstattung verfügen.

Auswahlkriterien für Unterauftragnehmer sind:

- Fachkompetenz
- ausreichende technische Ausstattung: Räumlichkeiten, Mess-, Prüf- und Prozessmittel
- Durchführung der Prüfmittelüberwachung
- Qualitätssichernde Maßnahmen, die sicherstellen, dass die Qualitätsstandards der Abteilung Pathologie des Bundeswehrkrankenhauses Ulm eingehalten werden

Eine Liste unserer zugelassenen Unterauftragnehmer kann auf Anfrage eingesehen werden.