



S. Scheil-Bertram¹ · V. Krenn²

¹ Institut für Pathologie und Zytologie, Helios Dr. Horst Schmidt Kliniken Wiesbaden, Wiesbaden, Deutschland

² MVZ für Histologie, Zytologie & Molekulare Diagnostik, Trier, Deutschland

Sitzungsbericht der AG Knochen-, Gelenk- und Weichgewebspathologie

DGP-Tagung am 19. Mai 2016

Anlässlich der 100. Jahrestagung der DGP tagte die Arbeitsgemeinschaft der Knochen-, Gelenk- und Weichgewebspathologie (AG) in diesem Jahr in Berlin. Für Berlin konnte Herr Massimo Serra, Leiter eines der Forschungslabore mit Schwerpunkt Pharmakogenomik und Pharmakogenetik des Rizzoli Instituts, Bologna, als Gastredner gewonnen werden. Herr Serra hielt einen Vortrag zur systemischen Therapie beim Osteosarkom, wodurch das Spektrum an Themen aus dem Fachgebiet in der Sitzung bereichert wurde.

Der erste Teil der Sitzung hatte den Schwerpunkt in der Molekularpathologie der Weichteil- und Knochensarkome, im zweiten Teil waren orthopädische Fragestellungen zur Gelenkpathologie, insbesondere auch zur Problematik der Meniskustransplantation, Schwerpunkt.

Zunächst präsentierte Herr Eberhard Korsching erste Forschungsergebnisse zum Ewing-Sarkom (Mallela et al., *Ewing-Sarkom-Zellen besitzen eine Teilfraktion mit Stammzeleigenschaften – Eine „Next Generation Sequencing“-[NGS]-Studie*). Diese Analyse fokussiert auf eine per Durchflusszytometrie (FACS) selektionierte Zelllinie, CADO-ES1, welche mikromorphologische und immunophänotypische Eigenschaften des Ewing-Sarkoms aufweist. Im Vordergrund stand ein Vergleich von CADO-ES1 mit einer primären Zellkultur des Ewing-Sarkoms. In einer Sequenzierung (NGS) wurden vier unterschiedliche Wege des Transkriptoms und des Ge-

noms analysiert. Es zeigten sich auffällige differenziell exprimierte Gene mit charakteristischen DNA- und RNA-Alterationen, welche mit bereits publizierten Daten weitgehend übereinstimmen [10]. Der Vortragende kam zu der Zusammenfassung, dass dieser methodische Zugang zur weiteren Charakterisierung von für das Ewing-Sarkom spezifischen Eigenschaften, insbesondere der tumorprogressionsrelevanten Gene, führen wird als Basis für eine tumorspezifische Therapie.

Herr Grünewald präsentierte Daten seiner Arbeitsgruppe ebenfalls zum Ewing-Sarkom (Cidre-Aranaz et al., *Die EWSR1-FLI1-vermittelte Unterdrückung des evolutionär konservierten RAS-Antagonisten Sprouty 1 (SPRY1) erhöht die Aggressivität von Ewing-Sarkomen*). In diesem auf die pathogenetische Abklärung des Ewing-Sarkoms abzielenden Beitrag steht die Analyse eines evolutionären konservativen negativen Rückkopplungsinhibitors von FGFR (Sprouty 1) im Fokus. Es konnte gezeigt werden, dass SPRY1 spezifisch eine ausgeprägte SPRY1-Reexpression herbeiführt, wobei interessanterweise andere Faktoren der Sprouty-Familie unbeeinflusst bleiben. Speziell führt die EWSR1-FLI1-medierte Suppression von SPRY1 zu einer uneingeschränkten FGFR-Signalegebung und einer bFGF-induzierten Proliferation. Die Reexpression hat Einfluss auf das migratorische und invasive Wachstumsverhalten und könnte die Hyperphosphorylation der EGFR in Pri-

märtumoren erklären und hierdurch die Basis für eine individualisierte Therapie des Ewing-Sarkoms ermöglichen.

Anschließend präsentierte Frau Straub aus der Arbeitsgruppe von Frau Specht ihre Arbeit zu PD-L1 in Sarkomen (*CD274/PD-L1 Gen-Amplifikation und PD-L1-Protein-Expression in hochmalignen Knochen- und Weichteilsarkomen*). Methodische Teile der Arbeit veröffentlichte Frau Straub kürzlich [15]. In diesem Beitrag wurde die CD274/PD-L1-Gen-Amplifikation und das PD-L1-Protein in unterschiedlichen High-Grade-Knochen- und Weichgewebssarkomen untersucht. Diese Analyse basiert auf einem großen Kollektiv (120 Fälle). Es zeigte sich, dass in 22 % der undifferenzierten pleomorphen Sarkome (UPS) und in 4 % der Osteosarkome eine PD-L1-Amplifikation besteht. Auffällig ist, dass auch in 46 % der Chondrosarkome und 50 % der Angiosarkome sowie 56 % der Klarzellsarkome diese Amplifikationen nachweisbar ist. Somit wurde folgerichtig geschlossen, dass in Sarkomen mit PD-L1-Amplifikationen eine PD1-Blockade eine therapeutische Option darstellt, somit könnte die PD-L1-Amplifikation als ein prädiaktiver Biomarker fungieren.

Herr Kovac präsentierte die molekularen Daten der Baseler Arbeitsgruppe von Herrn Baumhoer (Virchow-Preisträger 2016) zum Osteosarkom (*Abstrakte Genomanalysen deuten auf Defekte in der homologen Rekombination als häufiges Phänomen bei Osteosarkomen hin*), die

Tab. 1 Tabellarische Aufstellung zur Entwicklung der Therapieansätze für das konventionelle High-Grade-Osteosarkom (cHGOS)

	Therapie/-Ansatz	Ergebnisse/Perspektiven
1970	Operation	Überlebenswahrscheinlichkeit 10–15% Amputation >90%
1980	Adjuvante Chemotherapie (MTX, DX)	Überlebenswahrscheinlichkeit 40–45% Amputation 70–80%
1990	Neoadjuvante Chemotherapie (MTX, DX, CDDP ± IFO)	Überlebenswahrscheinlichkeit 60–65% Amputation <10%
2005–2011	EURAMOS-1	DX, MTX und CDDP als Standardtherapie für cHGOS
2007–2014	OS2006	MTX, IFO und ETO kann für spezifische Subgruppen von cHGOS-Patienten eingesetzt werden
≈2000–2016	Zielgerichtete Therapie	Neue zielgerichtete Medikamente können adjuvant zur konventionellen Behandlung von selektierten Subgruppen des cHGOS-Patienten eingesetzt werden
≈2009–2016	Pharmakogenomik	Identifikation und Validierung von genetischen Biomarkern zur Stratifizierung von cHGOS-Patienten auf individuelle Möglichkeiten eines Therapieansprechens oder therapieassoziierte Toxizität

Weitere Information zur EURAMOS-1 Studie über <https://clinicaltrials.gov/show/NCT00134030>.
 Detaillierte Information über die OS2006 Studie auf der Seite <http://www.journees-gsf.fr/files/70/calendrier/00-piperno-os2006-gsf-2014.pdf>.
 MTX Methotrexat, DX Doxorubicin, CDDP Cisplatin, IFO Ifosfamid, ETO Etoposid

erst kürzlich publiziert wurden [11]. Dieser Beitrag widmet sich den hochaggressiven Osteosarkomen. Es wurden 14 distinkte sogenannte „driver genes“ detektiert, was einen im Kontext von Osteosarkomen vollständig neuen Befund darstellt. Etwa 80 % der Osteosarkome zeigten eine einfache Basensubstitution, einen Verlust der Heterozygotie (LOH) oder eine genomische Instabilität. Zusammenfassend wurde festgehalten, dass für das Osteosarkom unterschiedliche onkogene Wege existieren, welche für die Generierung der Chromosomeninstabilität verantwortlich sind. Die Aneignung von sogenannten BRCA-charakteristischen Wegen könnte für therapeutische Optionen eine rationale Grundlage darstellen.

Der Gastvortrag wurde in diesem Jahr von Herrn Massimo Serra (*Drug resistance, targeted therapy and precision medicine in osteosarcoma*) aus dem Rizzoli-Institut in Bologna gehalten. Das von Francesco Rizzoli Ende des 19. Jahrhunderts gegründete Institut hat eine lange Tradition in der Behandlung von Knochentumoren. Über Europa hinaus ist Italiens Referenzzentrum für Kno-

chentumoren (Histopathologie wie auch operative Therapie) für Kapazitäten des Instituts wie z. B. Mario Campanacci bekannt. Auch schon die ersten Direktoren, wie z. B. Vittorio Putti, waren Pioniere der Knochentumorbehandlung. Heute hat das Institut neben klinischen Mitarbeitern ein wissenschaftliches Team von etwa 300 Mitarbeitern. Im Bereich Experimentelle Onkologie leitet Herr Massimo Serra eine der Forschungsabteilungen. Zunächst gab Herr Serra einen Rückblick auf die Chemotherapie-Erfolge der letzten 20 Jahre in der Behandlung dieser hochaggressiven Tumoren. In Italien beträgt die Inzidenz des Osteosarkoms 120–150/Jahr. Meist sind Kinder oder junge Erwachsene betroffen. Die 5-Jahres-Überlebensrate beträgt heute 70–75 %. Goldstandard in der Behandlung von Osteosarkomen stellt das MAP-Schema (Methotrexat, Doxorubicin und Cisplatin) dar. Die OS2006-Studie ergab, dass bei bestimmten Subgruppen oder bei Kontraindikationen für Doxorubicin und Cisplatin, Methotrexat mit Ifosfamid und Etoposid kombiniert werden kann. Danach konnten wir einen Einblick in Entscheidungsprozesse der aktuellen

Osteosarkom-Therapie für nicht standardisierte Problemfälle von High-Grade-Osteosarkomen mit Rezidiv, Metastasierung bei Erstdiagnose oder einem Lebensalter von über 40 Jahren bei Erstmanifestation der Erkrankung erhalten. Leider sind die Therapieansätze mit Tyrosinkinaseinhibitoren und anderen neueren Medikamenten bislang bei den heterogenen Osteosarkomen mit großer genetischer Diversität nicht sehr erfolgversprechend. In Bologna werden beispielsweise zur Stratifizierung der Patienten für bestimmte Chemotherapie-Schemata ABCB1 (auch als MDR1 oder P-Glykoprotein bekannt) und ERCC1 bestimmt. **Tab. 1.** zeigt eine systematische Zusammenfassung des Vortrags. Übersichtsarbeiten zu diesem Thema der verschiedenen Therapieansätze und aktueller Therapeutika sind aus der Gruppe kürzlich erschienen bzw. aktuell eingereicht worden [4, 5, 7–9].

In diesem Jahr präsentierte Herr Abbas Agaimy seine Studien zur *klinischen und morphologischen Charakterisierung von kindlichen und adulten Sarkomen mit einer Genfusion der Kinase NTRK1*. Unter Verwendung eines kompletten Genoms und eines kompletten NRA-Sequenzierungsansatzes wurde in einem einzigen Fall eines vollständig und umfassend definierten infantilen Hämangioperizytoms ein neues Fusionsgen für die NTRK1/TrkA definiert. Es wurde postuliert, dass ähnliche Fusionsgene in anderen kindlichen malignen Sarkomen detektierbar sind. Es wurden in vier Patienten Läsionen mit Myoperizytom-ähnliche Morphologiemuster detektiert, welche nah legen, dass das NTRK1-Fusionsgen ein Produkt von therapeutischer Relevanz sein kann.

Herr Knösel stellte die Studie aus seiner Arbeitsgruppe vor (E. Kampmann et al., *PDL1-Expression korreliert signifikant mit einem kürzeren Überleben der Patienten und einer höheren Graduierung in Weichgewebstumoren*). Diese Studie baute auf den Ergebnisse des letzten Jahres zu Sarkomen und der Bedeutung der tumorinfiltrierenden Lymphozyten (TILs), die mit einem kürzeren Überleben und der Graduierung in Weichgewebstumoren assoziiert waren, auf. Das Ansprechen eines Malignoms auf eine

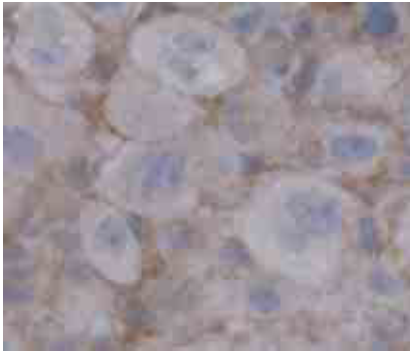


Abb. 1 ▲ PD-L1 Positives epitheloides Angiosarkom (Vergrößerung 50x)

zielgerichtete Therapie bei PD-L1-Expression ist besonders hoch in Fällen mit hoher Mutationslast. In der Münchner Studie wurde die Expression von PD-L1 und PD1 an 279 Sarkomen untersucht, hierunter 30 % der Fälle mit undifferenzierten pleomorphen Sarkomen (UPS), 19 % Leiomyosarkomen und 10 % Synovialsarkomen neben anderen wie Hämangioendotheliom, dedifferenziertem Liposarkom, Angiosarkomen (■ **Abb. 1**) oder malignen peripheren Nervenscheidentumoren (MPNST). Eine signifikante Korrelation konnte zwischen PD1- und PD-L1-Expression gefunden werden ($p < 0,001$). 68 % der G3-Sarkome zeigten eine PD-L1-Expression. Die PD-L1-Expression könnte möglicherweise in Zukunft zu einem Einsatz von PD-L1-Inhibitoren in der Immuntherapie der Weichteiltumoren führen.

Herr Florian Haller präsentierte dann zwei Studien der Arbeitsgruppe, zunächst den Beitrag von Frau Jasmin Knopf (*Funktionelle Charakterisierung der neuartigen Genfusion LMNA-NTRK1*). Die Tropomyosinrezeptorkinase A (TrkA) encodiert durch den Genlocus NTRK1, welcher in die Regulation der Zellproliferation, Differenzierung und Apoptose involviert ist. NTRK1-Genfusionen werden auch in verschiedenen Malignomen wie dem pulmonalen Karzinom, dem Glioblastom oder dem Melanom nachgewiesen. Der Erlangener Arbeitsgruppe gelang es nun erfolgreich, ein Zellkulturmodell mit Expression der LMNA-NTRK1-Genfusion (lentiviraler pCDH-Vektor in menschlichen Hautfibroblasten CCD-1137Sk) zu entwickeln, um die Wirkung von Tyrosinkinase-

inhibitoren wie Lestaurtinib, AZ-23, Dovitinib und Crizotinib in vitro testen zu können. Dieses LMNA-NTRK1-Fusionsgen allein stellte sich nicht als stark onkogen heraus. Ein homozygoter Verlust von CDKN2A, NTRK1-Amplifikation oder p16-Verlust war zu dessen Aktivierung jedoch geeignet. Teile der Vorträge wurde kürzlich publiziert [6].

Danach stellte Herr Haller die Daten von Anne Ackermann aus seiner Arbeitsgruppe vor (*Funktionelle Charakterisierung zwei verschiedener NAB2-STAT6-Genfusionsvarianten*). Die NAB2-STAT6-Genfusion (NGFI-A-Binding Protein 2 NAB2 und Transkriptionsfaktor STAT6) charakterisiert die solitären fibrösen Tumoren (SFT; vormals Hämangioperizytom HAP), wobei die Arbeitsgruppe distinkte klinische und morphologische Unterschiede in diesen Tumoren mit NAB2-STAT6-Fusionsvarianten mit Fusion von NAB2 Exon 4 mit STAT6 Exon 2 (4–2) für typische pleuropulmonale SFTs bzw. Exon 6 mit Exon 16 (6–16) für klassische HAP-ähnliche Morphologie zeigen konnte. Das Ziel der aktuellen Studie war, ein Zellkulturmodell für diese beiden Fusionsgenvarianten von NAB2-STAT6 (rwpLX305 lentiviral Vector, CCD-1137Sk humane Hautfibroblasten) zu etablieren. NAB2 wurde mittels FISH, STAT6 mittels Immunhistochemie nachgewiesen. Die Fusionsgene zeigten eine aktivierte Proliferation. Bislang untersuchte Wirkstoffe wie Pazopanib und Sunitinib zeigten keine deutliche Wirkung auf das Proliferationsverhalten im Zellkulturmodell.

Der Vortrag von Herrn Abbas Agaimy zu *SWI/SNF-Defizienz als einem neuen Signalweg bei der Entstehung und/oder Dedifferenzierung diverser Neoplasien beim Erwachsenen* musste leider ausfallen. Teile dieser Ergebnisse sind in dem aktuellen Artikel erschienen [1].

Aus der Ulmer Arbeitsgruppe stellte Herr J. Schreiber seine Daten zur H3F3A-Mutationen in riesenzellhaltigen Läsionen vor (*H3F3A-Mutationen in Riesenzelltumoren (RZT) des Knochens und RZT-Zelllinien sind assoziiert mit einem verringerten Nachweis von H3K36me3*). Der Riesenzelltumor des Knochens (GCT) ist ein seltener Kno-

chentumor, der zumeist an der Epiphyse der langen Röhrenknochen, insbesondere um das Knie herum, auftritt. GCT besteht aus zwei Zellkomponenten, der neoplastischen, H3F3A-Punktmutation (G34W) aufweisenden stromalen Zelle und den multinukleären Riesenzellen, die dem Tumor ursprünglich den Namen gaben. Die Punktmutation im Codon 34 des H3F3A-Gens wird als sog. Drivermutation in diesen Tumoren angesehen [2]. Die Ulmer Arbeitsgruppe etablierte zwei GCT-Zelllinien mit monomorpher Tumorzellpopulation und die die bekannte H3F3A-Mutation G34W trägt. Weiterhin wurden 11 H3 F3A-mutierte GCTs wie auch 7 nicht-mutierte GCTs des Knochens mit dem H3K36me3-spezifischen monoklonalen Antikörper untersucht. In H3F3A-mutierten GCT-Zelllinien in vitro und GCT in situ scheint die Mutation assoziiert zu sein mit einer niedrigeren Detektion von H3K36me3, weshalb niedrige Expression von H3K36me3 möglicherweise ein Surrogatmarker für die H3F3A-Mutation darstellt.

Aus der Heidelberger Arbeitsgruppe stellte Frau Beate K. Straub ihre umfangreichen Studien zu Perilipin in normalem Fett, in Fettgewebstumoren und anderen Weichgewebstumoren vor (*Perilipin 1 hilft bei der Unterscheidung adipozytärer Tumoren von anderen Weichgewebstumoren*). Frau Straub publizierete Arbeiten zu Perilipinen in der Leber [13] und zu unterschiedlichen Karzinomen [14]. Die Perilipin-(Lipid droplet-associated structural protein-)Familie umfasst beim Menschen fünf Proteine (Perilipin 1 bis 5). Typischerweise ist Perilipin 1 nur im reifen Fettgewebe, in Talgdrüsen und bei der Steatosis der Hepatozyten zu finden, wohingegen die Perilipine 2 bis 5 in breiterem Kontext vorkommen. 478 humane Weichgewebstumoren sowie 60 Normalgewebe und Zellkulturen wurden immunohistochemisch, mittels Immunofluoreszenz, Immunoblot und rtPCR analysiert. Perilipin 1 wurde in normalem und braunem Fettgewebe sowie in allen untersuchten gutartigen Fettgewebstumoren und in einem Teil der Liposarkome exprimiert (100 % der differenzierten Liposarkome, insbesondere im gut differenzierten Tu-

moranteil, 91 % der myxoiden Liposarkome und 72 % der pleomorphen Liposarkome). Perilipin 1 konnte in keinem der anderen 356 untersuchten Sarkome gefunden werden. Die Perilipin 1-Immunohistochemie kann in der Diagnostik von Sarkomen hilfreich sein. Perilipin 2 ist in High-Grade-Sarkomen exprimiert und könnte potenzielles therapeutisches Target darstellen.

Aus der Arbeitsgruppe von Herrn Christoph Brochhausen, ehemals Mainz, jetzt Regensburg, wurden 2 Studien präsentiert.

Zunächst stellte Herr Brochhausen erste Ergebnisse zum Medial-Shelf-Syndrom vor (*Medial-Shelf-Syndrom – erste Ergebnisse einer systematischen histopathologischen Charakterisierung*). Das Medial-Shelf-Syndrom stellt eine Ausschlussdiagnose dar. Bei jungen Erwachsenen und hier oft bei Sportlern wird die Plica mediopatellaris des Kniegelenks symptomatisch mit Schmerzen und Knieblockade. Das Ziel der Studie von 50 Resektaten war eine histopathologische Beschreibung dieses Syndroms. Alle analysierten Proben zeigten vermehrt subsynovial fibröses Gewebe, teilweise konnte auch ein Ödem gefunden werden (was auch bildgebend zuvor gesehen worden war). Weiterhin fanden sich umschrieben eine Hypertrophie der synovialen Deckzellschicht und eine leichte lymphozytäre Infiltration, gelegentlich auch schütterere granulozytäre Infiltrate. Diese retrospektive Analyse soll Basis für weiterführende Studien zur Entwicklung eines histopathologischen Scoringystems für Plicaveränderungen werden.

Der zweite Beitrag von Herrn Brochhausen fokussierte auf das Problem der Meniskustransplantation (*Ist die Diagnose der Meniskusdegeneration und des Meniskustraumas abhängig von der pathologischen Aufarbeitung – eine wichtige Voraussetzung für die erfolgreiche Meniskustransplantation*). Aktuell werden in Deutschland circa 2000 Menisken jährlich transplantiert. Dieser Eingriff betrifft zumeist junge Patienten, hierunter oftmals Sportler. Die Meniskusverletzung stellt einen Risikofaktor für die Entwicklung einer Osteoarthritis dar. Zurzeit erfüllen die Meniskustransplantate die

hohen Anforderungen an das Gewebe nicht. Probleme sind Transplantatversagen und nicht optimale Langzeiterfolge [12]. Auch wäre ein verlässliches histopathologisches Scoringssystem hilfreich, welches die Vorschädigung des Meniskus und die Regenerationsfähigkeit verlässlich beschreibt. Der standardisierte, fachgerechte Meniskuszuschnitt mit Längs- und zentralem Querschnitt stellt eine Voraussetzung für die Meniskusbeurteilbarkeit bei der besonderen Anatomie des Meniskus dar. Herr Brochhausen favorisiert den transversalen Zuschnitt für die Entwicklung seines histopathologischen Scoringystems. Möglicherweise wird sich danach auch für die Meniskustransplantation eine zweizeitige Operationsstrategie ähnlich wie bei der Chondrozytentransplantation durchsetzen.

Im letzten Vortrag der Sitzung stellte Frau Jäger ihre Arbeiten zum Chordom vor (*Chordome des Clivus und des Sakrums zeigen eine unterschiedliche HOX-Gen-Expression, aber sind beide defizient im p16-Signalweg*). Die Chordome stellen seltene Knochentumore dar, die am Clivus, entlang der Wirbelsäule oder sakral auftreten. Die Studie schloss Gewebe von 43 Patienten, hierunter mit fünf clivalen und 24 mit sakralen Chordomen, ein. Ferner gelang es, aus einem Clivuschordom die neue Zelllinie U-CH14 zu etablieren. Mittels DNA-Microarray-basierender Geneexpressionsanalyse und Immunzytochemie wurden Gene der HOX-Genfamilie (Übersicht bei [3]) analysiert. Arrayanalysen zeigten ein hierarchisches Clustering bei sakralen Tumoren für HOXA9, HOXA7, HOXA10 und anderen Genen. Immunhistochemisch exprimierten 4/10 der sakralen Chordomzelllinien und 1/2 der clivalen Chordomzelllinien HOXA3, jedoch war HOXA5 nur in 1/2 Clivuszelllinien nachweisbar. HOXA11 war in 2/10 der sakralen Tumoren und in 1/2 Clivustumorzelllinien nachweisbar. Alle Chordomzelllinien und ihre korrespondierenden Tumoren waren HOXA7-positiv. Zielgerichtete Therapien, wie z. B. mit Palbocicidib und Tyrosinkinaseinhibitoren wie Erlotinib und Imatinib, wurden in vitro durchgeführt, wobei z. T. eine gute Inhibition der Prolifera-

tion gezeigt werden konnte. Teile der Arbeit wurden publiziert [16, 17].

Korrespondenzadresse

PD Dr. S. Scheil-Bertram

Institut für Pathologie und Zytologie,
Helios Dr. Horst Schmidt Kliniken Wiesbaden
Ludwig-Erhard-Str. 100, 65199 Wiesbaden,
Deutschland
scheil-bertram@pathologie-wiesbaden.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. S. Scheil-Bertram und V. Krenn geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Dieser Beitrag beinhaltet keine von den Autoren durchgeführten Studien an Menschen oder Tieren.

The supplement containing this article is not sponsored by industry.

Literatur

1. Agaimy A, Daum O, Märkl B, Lichtmanegger I, Michal M, Hartmann A (2016) SWI/SNF complex-deficient undifferentiated/rhabdoid carcinomas of the gastrointestinal tract: a series of 13 cases highlighting mutually exclusive loss of SMARCA4 and SMARCA2 and frequent co-inactivation of SMARCB1 and SMARCA2. *Am J Surg Pathol* 40(4):544–553
2. Behjati S, Tarpey PS, Presneau N, Scheipl S, Pillay N, van Loo P, Wedge DC, Cooke SL, Gundem G, Davies H, Nik-Zainal S, Martin S, McLaren S, Goody V, Robinson B, Butler A, Teague JW, Halai D, Khatri B, Myklebost O, Baumhoer D, Jundt G, Hamoudi R, Tirabosco R, Amary MF, Futreal PA, Stratton MR, Campbell PJ, Flanagan AM (2013) Distinct H3F3A and H3F3B driver mutations define chondroblastoma and giant cell tumor of bone. *Nat Genet* 45(12):1479–1482
3. Durston AJ, Jansen HJ, In der Rieden P, Hooiveld MH (2011) Hox collinearity – a new perspective. *Int J Dev Biol* 55(10–12):899–908
4. Fanelli M, Hattinger CM, Vella S, Tavanti E, Michelacci F, Gudeman B, Barnett D, Picci P, Serra M (2016) Targeting ABCB1 and ABCG1 with their specific inhibitor CBT-1[®] can overcome drug resistance in osteosarcoma. *Curr Cancer Drug Targets* 16(3):261–274
5. Ferrari S, Serra M (2015) An update on chemotherapy for osteosarcoma. *Expert Opin Pharmacother* 16(18):2727–2736
6. Haller F, Knopf J, Ackermann A, Bieg M, Kleinheinz K, Schlesner M, Moskalev EA, Will R, Satir AA, Abdelmagid IE, Giedl J, Carbon R, Rempel O, Hartmann A, Wiemann S, Metzler M, Agaimy A (2016) Paediatric and adult soft tissue sarcomas with NTRK1 gene fusions: a subset of spindle cell sarcomas unified by a prominent myopericytic/haemangiopericytic pattern. *J Pathol* 238(5):700–710
7. Hattinger CM, Serra M (2015) Role of pharmacogenetics of drug-metabolizing enzymes in treating osteosarcoma. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 11(9):1449–1463

8. Hattinger CM, Fanelli M, Tavanti E, Vella S, Ferrari S, Picci P, Serra M (2015) Advances in emerging drugs for osteosarcoma. *Expert Opin Emerg Drugs* 20(3):495–514
9. Hattinger CM, Michelacci F, Sella F, Magagnoli G, Benini S, Gambarotti M, Palmerini E, Picci P, Serra M, Ferrari S (2015) Excision repair cross-complementation group 1 protein expression predicts survival in patients with high-grade, non-metastatic osteosarcoma treated with neoadjuvant chemotherapy. *Histopathology* 67(3):338–347
10. Hu-Lieskovan S, Zhang J, Wu L, Shimada H, Schofield DE, Triche TJ (2005) WS-FLI1 fusion protein up-regulates critical genes in neural crest development and is responsible for the observed phenotype of Ewing's family of tumors. *Cancer Res* 65(11):4633–4644
11. Kovac M, Blattmann C, Ribi S, Smida J, Mueller NS, Engert F, Castro-Giner F, Weischenfeldt J, Kovacova M, Krieg A, Andreou D, Tunn PU, Dürr HR, Rechl H, Schaser KD, Melcher I, Burdach S, Kulozik A, Specht K, Heinemann K, Fulda S, Bielack S, Jundt G, Tomlinson I, Korbelt JO, Nathrath M, Baumhoer D (2015) Exome sequencing of osteosarcoma reveals mutation signatures reminiscent of BRCA deficiency. *Nat Commun* 3(6):8940
12. Makris EA, Hadidi P, Athanasiou KA (2011) The knee meniscus: structure-function, pathophysiology, current repair techniques, and prospects for regeneration. *Biomaterials* 32(30):7411–7431
13. Straub BK (2015) Lipid droplet-associated proteins : Importance in steatosis, steatohepatitis and hepatocarcinogenesis. *Pathologie* 36(Suppl 2):146–152
14. Straub BK, Herpel E, Singer S, Zimbelmann R, Breuhahn K, Macher-Goeppinger S, Warth A, Lehmann-Koch J, Longrich T, Heid H, Schirmacher P (2010) Lipid droplet-associated PAT-proteins show frequent and differential expression in neoplastic steatogenesis. *Mod Pathol* 23(3):480–492
15. Straub M, Drecoll E, Pfarr N, Weichert W, Langer R, Hapfelmeier A, Götz C, Wolff KD, Kolk A, Specht K (2016) CD274/PD-L1 gene amplification and PD-L1 protein expression are common events in squamous cell carcinoma of the oral cavity. *Oncotarget* 7(11):12024–12034
16. von Witzleben A, Goerttler LT, Lennertz J, Weissinger S, Kornmann M, Mayer-Steinacker R, von Baer A, Schultheiss M, Möller P, Barth TF (2015) In chordoma, metastasis, recurrences, Ki-67 index, and a matrix-poor phenotype are associated with patients' shorter overall survival. *Eur Spine J* 23 doi:10.1007/s00586-015-4242-1
17. von Witzleben A, Goerttler LT, Marienfeld R, Barth H, Lechel A, Mellert K, Böhm M, Kornmann M, Mayer-Steinacker R, von Baer A, Schultheiss M, Flanagan AM, Möller P, Bröderlein S, Barth TF (2015) Preclinical Characterization of Novel Chordoma Cell Systems and Their Targeting by Pharmacological Inhibitors of the CDK4/6 Cell-Cycle Pathway. *Cancer Res* 75(18):3823–3831