



CrossMark

D. Theegarten · T. Hager

Institut für Pathologie, Universitätsklinikum Essen, Universität Duisburg-Essen, Essen, Deutschland

Pathologie des Lungenkarzinoms

Lungenkarzinome sind eine der Haupttodesursachen in Deutschland und daher von besonderer Relevanz. Die Pathologie unterscheidet verschiedene Subtypen mit unterschiedlicher Prognose.

Hintergrund

Lungenkarzinome (LC) liegen hinsichtlich der Krebstodesursachen in Deutschland bei Männern mit 25 % und bei Frauen mit 15 % hinsichtlich der Häufigkeit an erster bzw. zweiter Stelle [6]. Die chirurgische Resektion in kurativer Absicht ist die primäre Intention, jedoch präsentieren sich die meisten Patienten in einem inoperablen Zustand. Die Prognose ist daher ungünstig. Die relative 5-Jahres-Überlebensrate beträgt in Deutschland 16 % bei Männern und 21 % bei Frauen [6]. Die Histologie ist die Basis für das weitere Vorgehen [1]. Neue molekularbiologische Kenntnisse haben jedoch zu innovativen Ansätzen auch bei der Behandlung geführt, dadurch erweitert sich das notwendige Spektrum weitergehender Untersuchungen [15, 16].

Die Einteilung der histologischen Subtypen ergibt sich gemäß der aktuell 2015 erschienenen und revidierten WHO-Klassifikation [13]. Hierbei wird eine Unterscheidung zwischen Resektaten und kleinen Biopsieproben vorgenommen. Notwendig ist nun auch der Einsatz der Immunhistochemie, insbesondere zur differenzialdiagnostischen Abgrenzung. Metastasen kommen gelegentlich differenzialdiagnostisch in Betracht. Neuere Untersuchungsverfahren wie die Infrarotspektroskopie gewinnen möglicherweise in Zukunft an Bedeutung [8]. Die Gruppe der Adenokarzinome hat durch die Neufassung der Klassifikation eine Umwälzung erlebt, die jedoch insbesondere die Beurteilung

der Resektathistologien betrifft [12–14]. Die Stadieneinteilung erfolgt gemäß der TNM-Klassifikation [17].

Ungefähr ein Drittel aller LC in Deutschland wird der Gruppe der Adenokarzinome und je ein Viertel den Plattenepithel- bzw. kleinzelligen Karzinomen zugeordnet [6]. Im Folgenden werden die von der WHO-Klassifikation unterschiedenen Entitäten dargestellt.

Adenokarzinom

Das Adenokarzinom (AC) wird von der WHO als maligner epithelialer Tumor mit glandulärer Differenzierung, Muzinproduktion und/oder Pneumozytenmarkerexpression definiert. Nach morphologischem Muster unterscheidet man azinäre, papilläre, mikropapilläre sowie solide Typen mit oder ohne Muzinproduktion bzw. immunhistochemischer Pneumozytenmarkerexpression. Mischformen werden nach dem prädominanten morphologischen Muster (**Abb. 1a**) klassifiziert. Klarzellige und siegelringzellige Entitäten werden eher als zelluläre Merkmale denn als Subformen eingestuft. Diese werden gehäuft in soliden Anteilen pulmonaler AC beobachtet.

Makroskopisch zeigen invasive AC häufig einen grau bis weißlichen, nodulären Aufbau mit zentraler Vernarbung und mitunter assoziierter anthrakotischer Pigmentablagerung. Auch pleurale Einziehungen werden häufig gesehen. AC werden gehäuft in der Lungenperipherie gefunden, bei prädominant solidem, mikropapillärem und azinärem Aufbau wurde auch eine zentrale Lokalisation beschrieben. Die einzelnen Entitäten führen auch zu unterschiedlichen radiologischen Mustern [10].

Ätiologisch kommen insbesondere das inhalative Rauchen (mit einem 20-

bis 30-fach erhöhten Risiko gegenüber Nichtrauchern), aber auch eine Exposition gegenüber Radon und diversen berufs- und nicht berufsbedingten Risikostoffen (z. B. ionisierende Strahlung, Asbest etc.) als auch zugrunde liegende chronisch inflammatorische Lungenerkrankungen (z. B. pulmonale Fibrose, „chronic obstructive pulmonary disease“ [COPD], Alpha-1-Antitrypsinmangel und Tuberkulose) und ein familiäres Risiko in Betracht. Auch das Passivrauchen stellt einen nicht unwesentlichen Risikofaktor dar. Mit einer Rate von 5–10/100.000 tritt das Lungenkarzinom auch gehäuft bei Nichtrauchern auf.

In der immunhistochemischen Untersuchung finden neben Zytokeratinen (z. B. CK7, Panzytokeratine) insbesondere Pneumozytenmarker wie thyroidealearer Transkriptionsfaktor 1 (TTF1) und Napsin A angewendet, welche in 75 % aller invasiven AC exprimiert werden. Die typischen histologischen Varianten sind das azinäre, papilläre, mikropapilläre und solide sowie das lepidische AC.

Präinvasive Läsionen

Invasive AC sind insbesondere von präinvasiven Läsionen der Lunge zu unterscheiden. Hierbei sind insbesondere die atypische adenomatöse Hyperplasie (AAH) und das Adenocarcinoma in situ hervorzuheben.

Die atypische adenomatöse Hyperplasie wird von der WHO als kleine (≤ 5 mm) umschriebene Proliferation gering bis moderat atypischer Pneumozyten 2. Ordnung und/oder Clarazellen definiert. Typischerweise ist sie in den peripheren Lungenabschnitten zentroazinär insbesondere in Pleuranähe lokalisierbar. Eine Pseudopapillenbildung kann beobachtet werden. Eine Klassifikation in High-grade- und Low-grade-

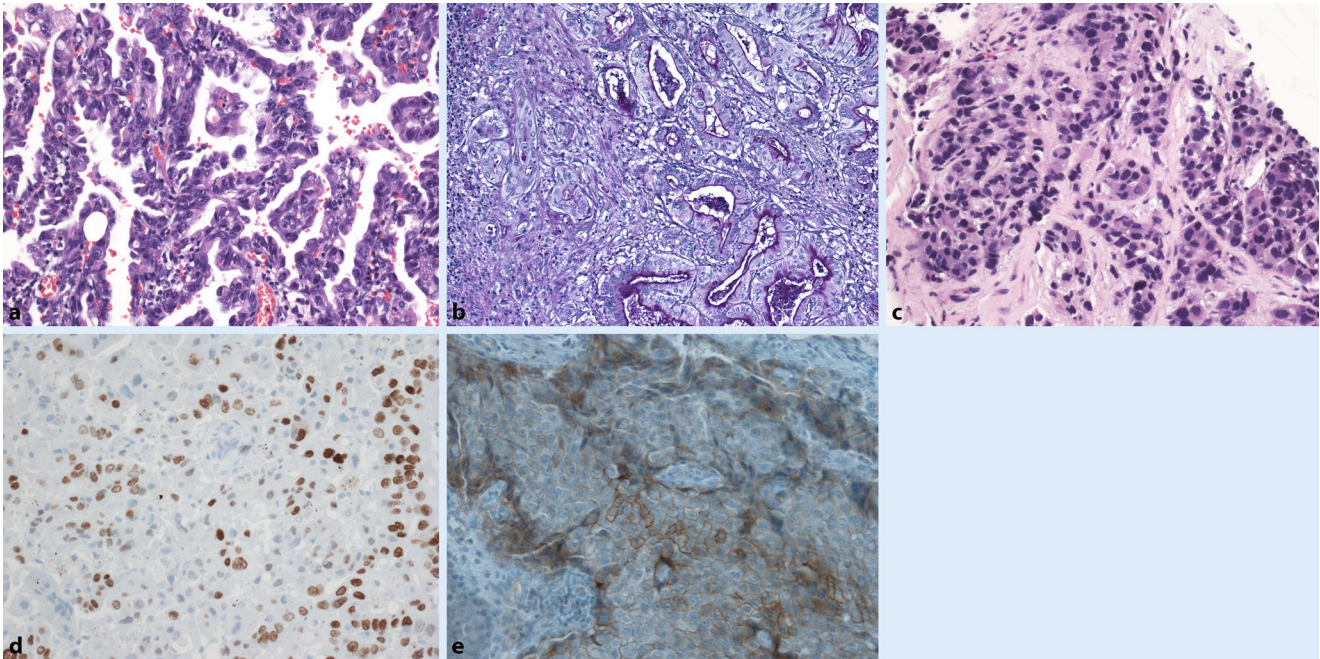


Abb. 1 ▲ Adenokarzinom. **a** Teils lepidisch, teils papillär aufgebautes Adenokarzinom (Resektionsmaterial, Hämatoxylin-Eosin-Färbung, Vergrößerung 200:1). **b** Überwiegend azinär aufgebautes Adenokarzinom mit Schleimbildung und fokalem Übergang (*linke Bildseite*) in den soliden Typ (Resektionsmaterial, Periodic-Schiff-Reaktion, Vergrößerung 100:1). **c** Solide aufgebautes Adenokarzinom (Stanzbiopsie, Hämatoxylin-Eosin-Färbung, Vergrößerung 200:1). **d** Solide aufgebautes Adenokarzinom mit herdförmig positiver TTF1-Reaktion (Resektionsmaterial, ABC-Methode, Vergrößerung 200:1). **e** PD-L1-Immunhistochemie bei einem soliden Adenokarzinom (ABC-Methode, Klon 28-8 Abcam, Vergrößerung 200:1). Kriterien für die Bewertung: mindestens 100 zusammenhängende Tumorzellen, kontinuierliche membranöse Färbung (nicht zwingend vollständig), Angabe prozentualer Anteil der Tumorzellen, (Färbeintensität unerheblich), Mikroenvironment/Immunzellen deskriptiv; optional Angabe prozentualer Anteil. TTF1 thyroider Transkriptionsfaktor 1

Typen wird von der WHO nicht empfohlen. Immunhistochemisch exprimiert die AAH typischerweise TTF1.

Adenocarcinoma in situ/ lepidisches Adenokarzinom

Das Adenocarcinoma in situ (vormals bronchoalveoläres Karzinom) wird definiert als lokalisiertes Adenokarzinom von ≤ 3 cm Größe mit reinem lepidischem Muster, welches durch ein die vorgegebenen alveolären Strukturen auskleidendes Wachstum gekennzeichnet ist. Dieser Tumortyp ist in der Regel in den peripheren Lungenabschnitten und zumeist in Pleuranähe lokalisiert. Histologisch lässt sich keine Stroma-, Pleura- bzw. Gefäßinvasion nachweisen. Ferner weisen diese Tumoren keine für invasive Karzinome typischen Wachstumsmuster (azinär, papillär, solide oder mikropapillär) auf. Es werden auch keine intraalveolären Tumorzellen beobachtet. Bei den meisten Fällen handelt es sich um nichtmucinöse Tumortypen; in äußerst seltenen Fällen wer-

den jedoch auch mucinöse Differenzierungsmuster beobachtet. Alveolareptale Fibrosierung bzw. auch Erweiterungen sind insbesondere in der nichtmucinösen Variante geläufig. In der Konstellation multipler Lungentumoren ist der Befund eines Adenocarcinoma in situ nur zulässig, wenn die anderen Tumoren als synchrone Primarii eingestuft werden können. Immunhistochemisch werden typischerweise TTF1 und Napsin A exprimiert.

Varianten des invasiven Adenokarzinoms

Azinäres AC. Das azinäre AC zeigt einen überwiegend glandulären Aufbau mit rundlichen bis ovalären Formen und zentral luminalen Hohlräumen, welche von Tumorzellen umgeben sind. Diese können Mucin (■ **Abb. 1b**) enthalten. Azinäre Strukturen können auch runde Aggregate von Tumorzellen mit peripherer nukleärer Polarisation und zentralen Zytoplasmata ohne klares Lu-

men aufweisen. Die alveoläre Struktur ist aufgehoben, ein myofibroblastäres Stroma ist häufig. Kribriforme Muster werden als Formen eines azinären AC mit schlechterer Prognose eingestuft.

Papilläres AC. Das papilläre AC zeigt einen prädominant glandulären Aufbau mit zentral fibrovaskulären Zonen. Wenn der Tumor Azini oder Alveolarräume mit papillären bzw. mikropapillären Strukturen ausfüllt, wird das morphologische Muster als papillär bzw. mikropapillär eingestuft. Ein myofibroblastäres Stroma ist für die Diagnose nicht zwingend.

Mikropapilläres AC. Das mikropapilläre AC zeigt per definitionem ein verzweigtes, blumenartiges Wachstumsmuster bei fehlenden fibrovaskulären Zonen. Die Tumorzellen sind üblicherweise klein und kubisch mit variablen nukleären Atypien. Eine vaskuläre Invasion wie auch eine Stromainvasion sind häufig. Psammomkörper können vorkommen.

Solides AC. Das solide AC (▣ Abb. 1c) zeigt in der Regel einen Aufbau aus solide angeordneten, polygonalen Tumorzellen, welche eine charakteristische Adenokarzinomarchitektur vermissen lassen. Intrazelluläres Muzin sollte bei zu 100 % solide aufgebauten Tumoren per definitionem in ≥ 5 Tumorzellen pro 2 „high power fields“ (HPF) vorhanden sein; hierfür kann eine histochemische Muzinfärbung (z. B. Diastase-PAS) hilfreich sein. Großzellige Formen mit Pneumozytenmarkerexpression (▣ Abb. 1d) werden mittlerweile auch bei fehlendem Muzinnachweis als solide AC bewertet.

Invasiv muzinöses AC. Zu den in der aktuellen WHO-Klassifikation beschriebenen Formen/Subformen gehört das invasiv muzinöse AC, welches mittlerweile auch Fälle muzinöser bronchoalveolärer Karzinome mit Becherzell- oder hochprismatischer Morphologie und reichlicher intrazytoplasmatischer Muzinproduktion inkludiert. Dieser Tumortyp neigt zu multizentrischem bzw. multilobulärem und bilateralem Auftreten. Die Tumorzellen zeigen hierbei in der Regel basalständige Zellkerne mit geringfügigen oder fehlenden nukleären Atypien. Immunhistochemisch exprimieren diese Tumoren typischerweise CK7 und CK20 bei negativem Reaktionsmuster für TTF1 und Napsin A.

Kolloidales AC. Das kolloidale AC (Synonym: muzinös zystischer Tumor mit Borderlinemalignität bzw. muzinöses Zystadenokarzinom), ist eine Variante, welche durch eine Verdrängung der „Lufräume“ durch zahlreiche Schleimseen (sog. „mucin pools“) charakterisiert ist. Durch diese entsteht ein dissoziiertes und verbreitetes Parenchym. Die Tumorzellen sind charakterisiert durch schmale hochprismatische Zellen mit „becherzellartigen“ Erscheinungsformen, welche einer lepidischen Anordnung folgen. Typischerweise kleiden die muzinösen Zellen die Alveolen nicht vollständig aus. Begleitend findet sich häufig ein Entzündungsinfiltrat mit histiozytärer und Riesenzellreaktion. Immunhistochemisch zeigt dieser Tumortyp generell eine Expression intestinaler Marker wie CK20, CDX2 und MUC2. Eine fokale schwache Ex-

Radiologe 2016 · 56:777–785
DOI 10.1007/s00117-016-0154-2
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2016

D. Theegarten · T. Hager

Pathologie des Lungenkarzinoms

Zusammenfassung

Lungenkarzinome sind in Deutschland die häufigste Krebstodesursache beim Mann und die zweithäufigste bei der Frau. Die Pathologie der Tumoren ist hier von besonderer therapeutischer und prognostischer Relevanz; die aktuellen Klassifikationen sind zu berücksichtigen. Nach der Subtypisierung ermöglichen die Ergebnisse der Molekularpathologie eine weitere Einordnung und therapeutische Optionen. Die histologischen Entitäten gehen zumeist auch mit typischen radiomorphologischen Veränderungen einher.

Schlüsselwörter

Klassifikationen · Histologische Einordnung · Subtypen · Therapeutische Optionen · Radiomorphologische Veränderungen

Pathology of lung cancer

Abstract

Lung cancer is the leading cause of cancer death in men and the second most frequent cause in women. The pathology of lung tumors is of special relevance concerning therapy and prognosis and current classification systems have to be taken into consideration. The results of molecular tissue subtyping allow further classification and therapeutic options. The histological entities are mainly associated with typical X-ray morphological features.

Keywords

Classification · Histological typing · Subtypes · Therapeutic options · Radiomorphological alterations

pression von CK7 und TTF1 sowie von Napsin A ist möglich.

Fetales AC. Das fetale AC (Synonym: pulmonaler endodermaler Tumor vom fetalen Lunge ähnelnden Typ; früher: pulmonales Blastom) ähnelt in seiner Morphologie fetalem Lungengewebe. Hierbei werden Low-grade- und High-grade-Tumoren unterschieden.

Hier steht eine Anzeige.

 Springer

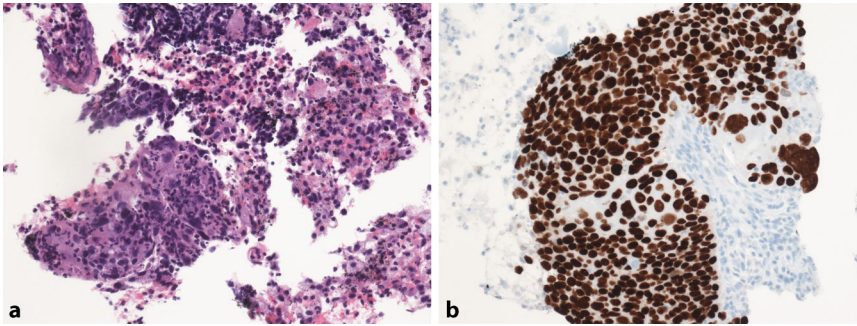


Abb. 2 ▲ Plattenepithelkarzinom. **a** Relativ niedrig differenziertes Plattenepithelkarzinom (Zangenbiopsie, Hämatoxylin-Eosin-Färbung, Vergrößerung 200:1). **b** Überwiegend basaloid aufgebautes Plattenepithelkarzinom mit Positivität für p40 (Zangenbiopsie, ABC-Methode, Vergrößerung 200:1)

Enterisches AC. Beim enterischen AC (Synonym: pulmonales enterisches Karzinom) handelt es sich um eine äußerst seltene, den kolorektalen Adenokarzinomen ähnliche Subform. Ausschlaggebend für die Diagnose ist ein entsprechender $\geq 50\%$ iger intestinal differenzierter Tumoranteil. Diese Tumorvariante wird als primär pulmonalen Ursprungs angesehen, sofern klinischerseits ein Primarius des Gastrointestinaltrakts ausgeschlossen wurde, da diese beiden Entitäten ansonsten ein identisches immunhistochemisches Markerprofil aufweisen (CK20, CDX2, u. U. Koexpression von CK7 und in äußerst seltenen Fällen TTF1).

Minimal-invasives AC. Das minimal-invasive AC (Synonym: mikroinvasives Adenokarzinom, bronchioalveoläres Karzinom (obsoletes Terminus)) ist definiert als kleines (≤ 3 cm) solitäres Adenokarzinom mit prädominantem lepidischem Muster. Der invasive Anteil umfasst eine Größenausdehnung von ≤ 5 mm. Die histologischen Befunde umfassen hochprismatische Zellen mit ausgeprägter apikaler Muzinbildung und häufig basal angeordneten Zellkernen. Eine Becherzellendifferenzierung ist möglich. Mischformen mit anderen Komponenten können sowohl in der muzinösen als auch nichtmuzinösen Variante beobachtet werden. Ein minimal-invasives Adenokarzinom ist ausgeschlossen, sobald der Tumor Gefäß- bzw. Lymphgefäßeinbrüche aufweist, Alveolen oder die Pleura infiltriert bzw. Nekrosen zeigt. Immunhistochemisch zeigt dieser Tumortyp in den meisten

Fällen eine Expression von TTF1 und Napsin A.

Molekularpathologie

Beim primär pulmonalen AC sind zahlreiche relevante Genmutationen bekannt: In der täglichen Routine genießen derzeit insbesondere ALK (anaplastische Lymphomkinase/ALK-Thyrosinkinase-rezeptor, CD246 [11]) und ROS1 (Protoonkogen-Thyrosinprotein kinase ROS [4]) sowie EGFR („epidermal growth factor receptor“ [9]) eine bedeutende Rolle, was insbesondere mit der Verfügbarkeit gezielter therapeutischer Antikörper („molecular targeted drugs“) zu begründen ist. ALK-Rearrangements treten in 4–5 % der NSCLC auf. Hierbei ist insbesondere die EML4-ALK-Fusion, welche in $>90\%$ der primär pulmonalen Adenokarzinome mit ALK-Rearrangement vorkommt, hervorzuheben. Insbesondere bei Karzinomen mit azinärem und oder solidem Wachstumsmuster bzw. mit zellulären Features eines Siegelringzellkarzinoms ist eine Assoziation mit einem ALK-Rearrangement bekannt. ALK- und ROS1-Veränderungen lassen sich in der täglichen Routine auf Basis immunhistochemischer Färbungen nachweisen und mithilfe der In-situ-Hybridisierung (FISH) bestätigen.

EGFR-Mutationen treten in der Kinasedomäne des Thyrosinkinase-rezeptors auf. Sie sind sowohl ein prognostischer als auch ein prädiktive Faktor für eine Therapie mit EGFR-Thyrosinkinaseinhibitoren. Die beiden häufigsten Mutationen ($>90\%$) sind eine Punktmutation in Codon 858 (L858R) sowie einer Raster-

deletion in Exon 19. EGFR-Mutationen sind hochspezifisch für primär pulmonale Adenokarzinome, wobei insbesondere eine Assoziation mit lepidischem und papillärem Wachstum sowie einer TTF-1-Positivität bekannt sind. EGFR-Mutationen in Exon 20, Rasterinsertionen sowie T790M-Mutationen sind mit einer EGFR-Thyrosinkinaseinhibitorresistenz vergesellschaftet. Ethnische Unterschiede hinsichtlich der Prävalenz von EGFR-Mutationen primär pulmonaler Adenokarzinome sind bekannt und bei der kaukasischen Bevölkerung in 10–15 % der Fälle beschrieben, hingegen bei Asiaten ein prozentualer Anteil von 30–40 % der Fälle beobachtet wurde. In äußerst seltenen Fällen sind auch familiär bedingte Keimbahnmutationen bekannt; insbesondere EGFR-T790M-Mutationen sind mit einem höheren Risiko für (multifokale) Adenokarzinome der Lunge vergesellschaftet. Die EGFR-Testung erfolgt mit Sequenzierungsmethoden (z. B. Next Generation Sequencing, NGS). Weitere relevante Genveränderungen umfassen KRAS, BRAF, ERBB2/Her2 und RET. Diese schließen eine EGFR-Mutation wechselseitig aus.

Immunchekpointmoderatoren/Inhibitoren

Im Rahmen neuerer Therapiekonzepte gewinnen zunehmend sog. Neoantigene an Bedeutung. Hervorzuheben sind insbesondere PD-1-/PD-L1-Inhibitoren, welche Immunantworten gegen maligne Neoplasien hervorrufen können. Im Fokus stehen insbesondere nichtkleinzellige Bronchialkarzinome (NSCLC [5, 7]), aber auch anderweitige nicht primär pulmonale solide Tumoren.

Bei PD-1 (Synonym: CD279) handelt es sich um einen Inhibitorenkorezeptor auf Lymphozyten, welcher zu einer Reduktion der Lymphozytenaktivierung führt. Dessen Ligand PD-L1 (Synonym: CD274) wird insbesondere in antigenpräsentierenden Zellen sowie in spezialisierten Geweben (z. B. Tonsillen) exprimiert. Eine aberrante PD-L1-Expression, welche zu einer lokalen Immunsuppression führt, wird auch in neoplastischen Zellen beobachtet. Diese kann durch Ga-

Tab. 1 Einteilung der neuroendokrinen Tumoren der Lunge. (Mod.nach [13])

	Typische Karzinoide	Atypische Karzinoide	LCNEC	SCLC
Altersdekade	60+	60+	70+	70+
Geschlechterpräferenz	Weiblich	Weiblich	Männlich	Männlich
Rauchassoziation	Nein	Variable	Ja	Ja
Mitosen pro 10 HPF	0–1	2–10	>10 (~70)	>10 (~80)
Ki-67	Bis 5 %	Bis 20 %	40–80 %	50–100 %
TTF1	Meist negativ	Meist negativ	50 %	85 %
Synaptophysin/ Chromogranin A/CD56	Positiv	Positiv	80–90 %	80–90 %
Kombination mit NSCLC	Nein	Nein	Möglich	Möglich
Grading	G1	G2	G4	G4

LCNEC großzellig-neuroendokrines Karzinom, SCLC kleinzelliges Karzinom, HPF Haupt Gesichtsfelder, TTF1 thyroider Transkriptionsfaktor 1, NSCLC nichtkleinzelliges Bronchialkarzinom

be entsprechender Inhibitoren umgangen werden [5, 7].

Gegenwärtig existiert in Europa die Möglichkeit einer „Second-line“-Therapie des NSCLC (platteneithelial und nicht platteneithelial) mithilfe des PD-L1-Antikörpers (Nivolumab, Pembrolizumab [2, 3]). Hier erfolgt die Testung, welche für NSCLC nicht obligatorisch ist, auf immunhistochemischer Basis (Abb. 1e) mit auf die entsprechenden Antikörper harmonisierten Klonen (z. B. Nivolumab – Klon 28-8). Die „cut-offs“ hierfür liegen nach derzeitigem Stand bei 1 %.

Platteneithelkarzinom

Das Platteneithelkarzinom (PEC, Abb. 2a) ist definiert als maligner epithelialer Tumor mit Verhornung und/oder Interzellularbrücken oder immunhistochemischem Nachweis squamöser Marker (Abb. 2b). Der Tumor kann in einer In-situ-Variante auftreten. Er ist nach epidemiologischen Studien mit dem Rauchverhalten assoziiert (Umfang, Dauer, Beginn, Teergehalt). Der Tumor ist stark größenvariabel und meist in den größeren Bronchien gelegen. In zwei Dritteln der Fälle findet sich eine zentrale Lokalisation. Dadurch wird der Tumor eher symptomatisch und es ergeben sich vermehrt poststenotische Bronchiektasen und Pneumonien. Auch kann es zu einer zentralen Kavität kommen. Zumeist zeigt er eine grauweiße bis gelbliche Schnittfläche.

Histologisch können Formen mit und ohne Verhornung unterschieden werden. Der bisher abgegrenzte klarzellige, papilläre und kleinzellige Subtyp wird wegen mangelnder Relevanz nicht mehr unterschieden. Immunhistochemisch ergeben sich in unterschiedlichem Umfang Positivitäten für die Marker CK5/6, CK14, CK34ßE12, p63 und p40 sowie eine negative Reaktion für TTF1.

Das basaloide PEC wird als eigene schlecht differenzierte Entität abgegrenzt. Auch konventionelle PEC mit einer basaloiden Komponente von mehr als 50 % werden hier einbezogen. Die Mitoserate ist hoch (15–50/10 Hauptgesichtsfelder), ebenso wie die Proliferationsaktivität (50–80 %) Entscheidend ist die positive Reaktion squamöser Marker. Eine beschränkte positive Reaktion neuroendokriner Marker (ein Marker in bis zu 10 % der Zellen positiv) ist möglich. Differenzialdiagnostisch sind das kleinzellige und das großzellig-neuroendokrine Karzinom abzugrenzen.

Neuroendokrine Tumoren

Die Gruppe der neuroendokrinen Tumoren wurde nach dem Vorbild anderer Körperregionen nun auch bei der Lunge gebildet (Tab. 1). Hierunter fallen das kleinzellige Karzinom (SCLC, Abb. 3a), das großzellig-neuroendokrine Karzinom (LCNEC), die Karzinoide und die diffuse idiopathische pulmonale Hyperplasie neuroendokriner Zellen (DIPNEC). Nach der Aktualisierung

der TNM-Klassifikation soll diese im Gegensatz zu früher auch auf das SCLC und die Karzinoide angewendet werden. Immunhistochemische neuroendokrine Marker sind Chromogranin A und Synaptophysin sowie auch CD56 (Abb. 3b), welcher weniger spezifisch ist. Mindestens ein Marker muss positiv sein. Die Anfärbung ist typischerweise feingranulär positiv. Auch ein epithelialer Marker sollte positiv sein (CK-pan, CK18 oder EMA). Eine Expression von TTF1 wird insbesondere beim SCLC und LCNEC häufig gefunden. Bei beiden Tumoren sind auch Kombinationen mit anderen Lungenkarzinomtypen möglich.

Kleinzelliges Karzinom (SCLC)

Das SCLC besitzt eine ungünstige Prognose. Fast alle Patienten sind starke Raucher. Es ist meist durch perihiläre Tumormassen und Nekrosen charakterisiert. Die Schnittfläche ist blassweiß. Periphere Tumoren sind mit ca. 5 % der Fälle selten. Häufig sind bereits Metastasen vorhanden, insbesondere in den intrathorakalen Lymphknoten. Mikroskopisch finden sich dicht gepackte kleine Tumorzellen mit diffuser Ausbreitung. Neuroendokrine Wachstumsmuster sind seltener als bei den anderen Tumortypen. Die Tumorzellen produzieren ein breites Spektrum an neuroendokrinen und nichtneuroendokrinen Zellprodukten, welche für eine Vielzahl paraneoplastischer Syndrome verantwortlich sind. Die durchschnittliche Zellkerngröße liegt üblicherweise unter dem Durchmesser von 3 kleinen Lymphozyten. Ein Zytoplasmasaum ist in der Regel kaum erkennbar, die Zellkerne können rundzellig, haferkorn- oder spindelzellartig sein. Die Mitoserate ist üblicherweise hoch (mindestens 10, durchschnittlich 60/2 mm²), die Proliferationsaktivität (Ki67) liegt meist bei über 80 % (Abb. 3c).

Wegen des morphologischen Kontinuums vom klein- zum großzelligen Karzinom sollte ab einem Anteil von 10 % ein kombiniertes SCLC bzw. GZNEC diagnostiziert werden. Bei der Kombination mit anderen Karzinomtypen gibt es keinen prozentualen Mindestanteil. In der Regel wird immunhistochemisch

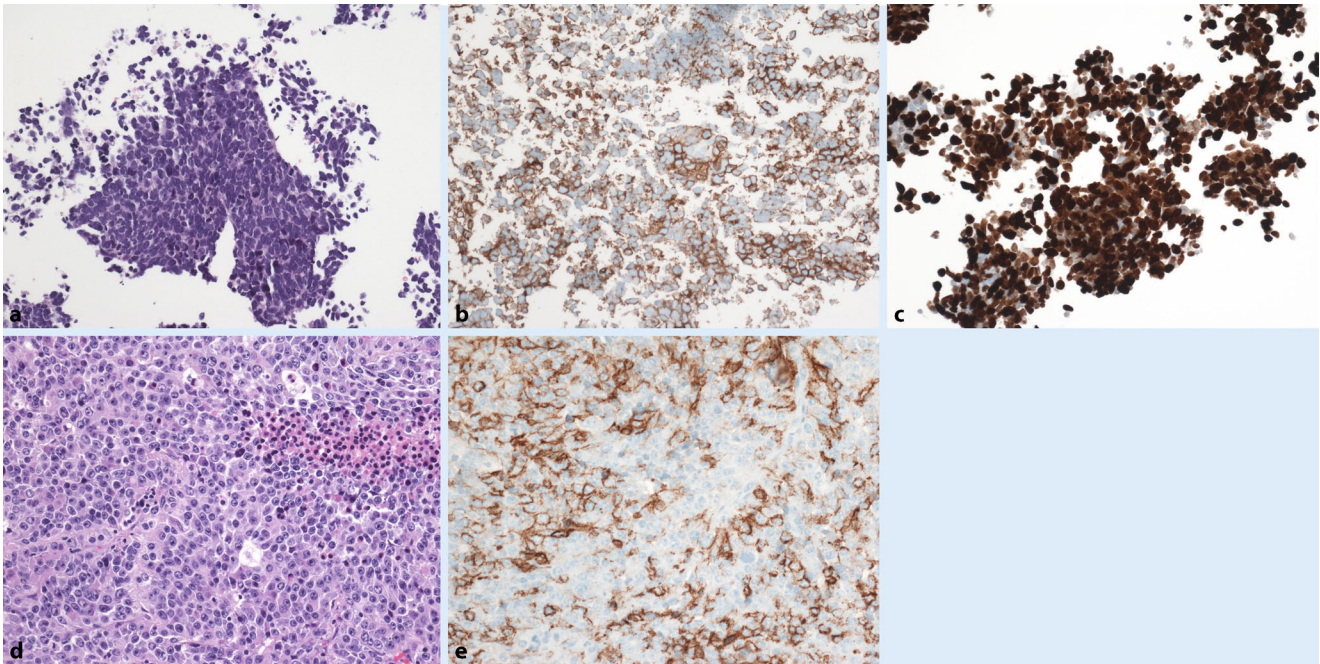


Abb. 3 ▲ Neuroendokrine Tumoren. **a** Kleinzelliges Karzinom mit haferkornartigen Zellen (EBUS-TBNA, Hämatoxylin-Eosin-Färbung, Vergrößerung 200:1). **b** Immunhistochemisch besteht eine deutliche feingranuläre Positivität für CD56 (EBUS-TBNA, ABC-Methode, Vergrößerung 200:1). **c** Die Ki-67-Reaktion ist immunhistochemisch in 90% der Tumorzellen positiv (EBUS-TBNA, ABC-Methode, Vergrößerung 200:1). **d** Großzellig-neuroendokrines Karzinom mit solidem Aufbau (Resektionsmaterial, Hämatoxylin-Eosin-Färbung, Vergrößerung 200:1). **e** Immunhistochemisch besteht auch hier eine deutliche feingranuläre Positivität für CD56 (Resektionsmaterial, ABC-Methode, Vergrößerung 200:1)

eine feingranuläre Positivität für Panzytokeratine sowie Chromogranin A und Synaptophysin gefunden. CD56 ist meist stärker positiv, jedoch weniger spezifisch und daher mit Vorsicht zu interpretieren. Jedoch können einzelne Tumoren auch für neuroendokrine Marker negativ bleiben. Differenzialdiagnostisch sind das GZNEC, Karzinoide und entzündliche Infiltrate mit Quetschungsartefakten abzugrenzen.

Großzellig-neuroendokrines Karzinom

Das GZNEC (▣ **Abb. 3d**) zeigt eine ähnlich ungünstigere Prognose wie das SCLC und wird meist bei Rauchern gefunden. Der Tumor findet sich nur in 20 % in zentraler Lokalisation und besteht meist aus großen Massen. Eine metastatische Ausbreitung ist seltener als beim SCLC. Häufiger sieht man eine Infiltration der Thoraxwand. Histologisch finden sich im Gegensatz zum SCLC ein größerer Kern, ein erkennbarer Zytoplasmasaum und zumeist ein deutlicher Nukleolus. Die Proliferations-

aktivität (Ki67) liegt zwischen 40 und 80 %. Immunhistochemisch ist die neuroendokrine Differenzierung (▣ **Abb. 3e**) nachzuweisen (mindestens ein Marker in über 10 % der Zellen). Differenzialdiagnostisch sind das SCLC, Karzinoid, basaloide PEC, Adenokarzinom und das großzellige Karzinom abzugrenzen.

Karzinoide

Karzinoide sind zur Hälfte inzidentelle Tumoren. Etwa 40 % der Patienten sind Raucher, eine etwas gesteigerte Frequenz besteht für den atypischen Typ. Die Schnittfläche ist meist hellbraun mit dunkleren Stippchen. Die Tumoren kommen von der Trachea bis zu den Bronchiolen vor. Unter einem Durchmesser von 5 mm wird der Tumor als Tumorlet bezeichnet und eingeordnet. Bei zentralen Tumoren sind Bronchiektasen häufig. Unterschieden werden das typische und das atypische Karzinoid. Unterscheidungskriterium sind die Mitosezahl und/oder Nekrosen (<2 Mitosen/2 mm² und keine Nekrosen ist typisch, 2–10 Mitosen/2 mm² und/oder Nekrosen ist aty-

pisch). Die 5-Jahres-Überlebensrate beträgt beim typischen Karzinoid 90 % und beim atypischen 60 %. Eine Assoziation mit dem MEN1-Gen (multiple endokrine Neoplasie) kommt vor und ist ggf. zu überprüfen. Typisch sind eine neuroendokrine Tumorarchitektur und ein stark positiver Ausfall der Immunhistochemie für Chromogranin A und Synaptophysin. Differenzialdiagnostisch sind manchmal Metastasen primärer Karzinoide des Gastrointestinaltrakts zu erwägen.

Diffuse idiopathische pulmonale Hyperplasie neuroendokriner Zellen

Diese Erkrankung ist durch herdförmig peribronchiolovasal auftretende Aggregate neuroendokriner Zellen charakterisiert. Sie wurde erstmals 1992 beschrieben. Bronchiektasen und eine Bronchiolitis zählen zu den besonderen disponierenden Faktoren. Ein kontinuierlicher Übergang zu Tumorlets und Karzinoiden ist üblich. Eine Assoziation mit MEN1 ist möglich.

Großzelliges Karzinom

Das großzellige Karzinom (GZC) ist ein undifferenziertes nichtkleinzelliges Karzinom (NSCLC), dem charakteristische Parameter eines kleinzelligen Karzinoms, Adenokarzinoms oder PEC fehlen. Insbesondere finden sich keine schlüssigen immunhistochemischen Befunde. Die meisten Patienten sind Raucher. Mit dem vermehrtem Einsatz der Immunhistochemie ist der Anteil der GZC auf bis auf 2,3 % gefallen. Meist handelt es sich makroskopisch um große periphere Massen mit Nekrosen. Histologisch dominieren polymorphe Zellen in solider Anordnung. Eine neuroendokrine Differenzierung oder eine Schleimbildung sind auszuschließen. Ein rhabdoider oder hellzelliger Phänotyp können vorkommen.

Adenosquamöses Karzinom

Diese Tumoren stellen Kombinationen aus Plattenepithel- und Adenokarzi-

men da, wobei mindestens 10 % von jedem Typ vorhanden sein müssen. Die Prognose ist jedoch ungünstiger. Die Häufigkeit wird mit 0,4–4 % angegeben. Die Einzelkomponenten können vermischt oder in unterschiedlichen Arealen auftreten. Neben den Schleimfärbungen sind TTF1 und p40 auch hier die besten immunhistochemischen Marker zur Darstellung der unterschiedlichen Anteile.

Pleomorphes, spindelzelliges und riesenzelliges Karzinom

Als weitere seltene Entitäten können das pleomorphe, das spindelzellige und das riesenzellige Karzinom abgegrenzt werden. Das pleomorphe Karzinom ist ein schlecht differenziertes NSCLC vom Typ eines Adenokarzinoms, PEC oder GZC mit einem Mindestgehalt von 10 % an spindel- bzw. riesenzellig differenzierten Arealen. Das spindel- bzw. riesenzellige Karzinom besteht nahezu ausschließlich aus den genannten Anteilen. In chirurgi-

schen Kollektiven machen diese ca. 2–3 % der Fälle aus, meist besteht eine Assoziation mit dem Zigarettenrauchen.

Karzinosarkom und Pulmoblastom

Das Karzinosarkom ist definiert als ein NSCLC mit sarkomatösen Komponenten, meist vom Typ eines Rhabdomyo-, Chondro- oder Osteosarkoms. Der Begriff heterologes sarkomatoides Karzinom sollte nicht mehr benutzt werden. Das Pulmoblastom ist ein biphasischer Tumor mit Anteilen eines fetalen Adenokarzinoms und einem primitiven mesenchymalen Stroma. Bei beiden Tumoren sind die Patienten meist starke Raucher. Die Karzinosarkome liegen meist zentral, die Pulmoblastome eher peripher. Die Häufigkeit liegt unter 1 %, die Prognose ist ungünstig.

Hier steht eine Anzeige.

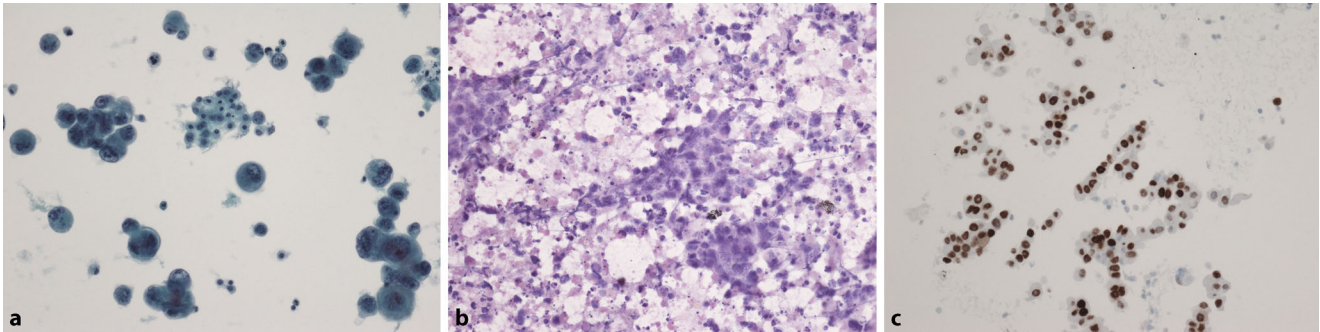


Abb. 4 ▲ Zytologische Proben. **a** Maligner Pleuraerguss mit Zellen eines Adenokarzinoms (Aspirat, Papanicolau-Färbung, Vergrößerung 200:1). **b** Nichtkleinzelliges Karzinom mit reichlich Nekrosen (Ausstrich, Hämatoxylin-Eosin-Färbung, Vergrößerung 200:1). **c** Die TTF1-Reaktion ist in den Tumorzellen positiv, welches auch bei nur spärlichem Material die Diagnose eines Adenokarzinoms zulässt (EBUS-TBNA, ABC-Methode, Vergrößerung 200:1). TTF1 thyroider Transkriptionsfaktor 1, EBUS-TBNA mit endobronchialen Ultraschall gesteuerte transbronchiale Nadelaspiration

Andere Karzinome

Einige wenige sehr seltene Karzinome zeigen keine Assoziation mit dem Raucherstatus. Das lymphoepitheliomartige Karzinom ist durch einen undifferenzierten Aufbau bei ausgeprägter lymphoider Infiltration und eine Epstein-Barr-Virus(EBV)-Assoziation charakterisiert (ähnlich dem undifferenzierten Nasopharynxkarzinom). Der obligatorische EBV-Nachweis erfolgt mit der In-situ-Hybridisierung in den Tumorzellen. Es besteht eine Korrelation zwischen dem EBV-Titer und der Tumormasse. Das Nuclear-protein-in-testis(NUT)-Karzinom ist durch das NUT-Genrearrangement charakterisiert und tritt insbesondere bei jüngeren Patienten auf. Der Nachweis erfolgt immunhistochemisch. Die Lunge ist nur ein möglicher Manifestationsort.

Zu den Karzinomen vom Speicheldrüsentyp gehören das Mukoepidermoid-, das adenozystische und das epithelialmyoepitheliale Karzinom. Auch sie kommen primär in der Lunge vor. Sie finden sich in der Regel endobronchial und zeigen keine Geschlechterpräferenz. Beim Mukoepidermoidkarzinom werden ein Low-grade- und ein High-grade-Typ unterschieden, was eine entsprechende prognostische Relevanz besitzt.

Sonderregeln für kleine Biopsien und zytologische Proben

Aufgrund der Besonderheiten dieses Materials wurden in der neuen WHO-Klassifikation eigene Richtlinien eingeführt [13]. Für zytologische Proben stehen teilweise nur einfache Färbungen (■ Abb. 4a) zur Verfügung, die eine weitergehende Einordnung nicht zulassen [18]. Hierfür wird die diagnostische Gruppe „Nichtkleinzelliges Karzinom ohne nähere Angabe“ (NSCLC „not otherwise specified“ [NOS], ■ Abb. 4b) eingeführt. Um das Material für molekularbiologische Untersuchungen zu schonen, werden hier nur eingeschränkte immunhistochemische Untersuchungen durchgeführt, die sich u. U. auf die beiden Marker p40 (für PEC) und TTF1 (für Adenokarzinome, ■ Abb. 4c) beschränken. Zu dieser Kategorie von Proben gehören auch solche, die durch Punktionen erzielt werden, welche durch endobronchialen Ultraschall unterstützt werden (mit endobronchialen Ultraschall gesteuerte transbronchiale Nadelaspiration, EBUS-TBNA). Sinnvoll ist hierbei die zusätzliche Gewinnung von Zellblockmaterial. Gegebenenfalls findet sich in Biopsien auch nur ein AC mit In-situ-Ausbreitung ohne Invasion (lepidischer Typ). Ferner kann die Bezeichnung „NSCLC, eher einem PEC bzw. AC entsprechend“ gewählt werden. Metastasen sind insbesondere gemäß der klinischen Vorgeschichte zu diskutieren. Eine mole-

kularpathologische Diagnostik ist meist auch an kleinen Proben möglich.

Fazit für die Praxis

- Lungenkarzinome sind Erkrankungen mit ungünstiger Prognose, deren nähere histologische Einordnung essenziell ist.
- Die exakte Diagnostik auch zur Tumorausbreitung ist für die Einschätzung der Resektabilität unerlässlich.
- Erst die Subtypisierung einschließlich Molekularpathologie gestattet eine weiterführende zielgerichtete Therapie und die prognostische Einordnung.
- Kleine Biopsien und zytologische Proben können teilweise nur eingeschränkt klassifiziert werden.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. D. Theegarten
 Institut für Pathologie, Universitätsklinikum
 Essen, Universität Duisburg-Essen
 Hufelandstraße 55, 45147 Essen, Deutschland
 dirk.theegarten@uk-essen.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. D. Theegarten und T. Hager geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

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

Literatur

- Davidson MR, Gazdar AF, Clarke BE (2013) The pivotal role of pathology in the management of lung cancer. *J Thorac Dis* 5(Suppl 5):S463–S478
- European Medicines Agency Keytruda: Pembrolizumab. London 2016. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/003820/human_med_001886.jsp. Zugegriffen: 10.05.2016
- European Medicines Agency Opdivo: Nivolumab. London 2016. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/003985/human_med_001876.jsp. Zugegriffen: 10.05.2016
- Galland F, Stefanova M, Lafage M, Birnbaum D (1992) Localization of the 5' end of the MCF2 oncogene to human chromosome 15q15–q23. *Cytogenet Cell Genet* 60(2):114–116
- Garon EB, Rizvi NA, Hui R et al (2015) Pembrolizumab for the treatment of non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 372:2018–2028
- Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister e.V. (GEKID), Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) im Robert Koch-Institut (2015) Krebs in Deutschland. 10. Ausgabe, Berlin. http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/krebs_in_deutschland_node.html;jsessionid=779F91A63E502F713102B89B23D03E37_2_cid363
- Gettinger SN, Horn L, Gandhi L et al (2015) Overall survival and long-term safety of Nivolumab (anti-programmed death 1 antibody, BMS-936558, ONO-4538) in patients with previously treated advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 33(18):2004–2012
- Großerueschkamp F, Kallenbach-Thieltges A, Behrens T, Brüning T, Altmayer M, Stamatis G, Theegarten D, Gerwert K (2015) Marker-free automated histopathological annotation of lung tumour subtypes by FTIR imaging. *Analyst* 140(7):2114–2120
- Herbst RS (2004) Review of epidermal growth factor receptor biology. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 59(2 Suppl):21–26
- Lederlin M, Puderbach M, Muley T, Schnabel PA, Stenzinger A, Kauczor HU, Heussel CP, Herth FJ, Hoffmann H, Dienemann H, Weichert W, Warth A (2013) Correlation of radio- and histomorphological pattern of pulmonary adenocarcinoma. *Eur Respir J* 41(4):943–951
- Morris SW, Kirstein MN, Valentine MB, Dittmer KG, Shapiro DN, Saltman DL, Look AT (1994) Fusion of a kinase gene, ALK, to a nucleolar protein gene, NPM, in non-Hodgkin's lymphoma. *Science* 263(5151):1281–1284
- Petersen I, Warth A (2016) Lung cancer: Developments, concepts, and specific aspects of the new WHO classification. *J Cancer Res Clin Oncol* 142(5):895–904
- Travis WD, Brambilla E, Burke AP, Marx A, Nicholson AG (2015) WHO classification of tumours of the lung, pleura, thymus and heart, 4. Aufl. Bd. 7. IARC Press, Lyon
- Warth A, Muley T, Meister M, Stenzinger A, Thomas M, Schirmacher P, Schnabel PA, Budczies J, Hoffmann H, Weichert W (2012) The novel histologic International Association for the Study of Lung Cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society classification system of lung adenocarcinoma is a stage-independent predictor of survival. *J Clin Oncol* 30(13):1438–1446
- Warth A, Endris V, Kriegsmann M, Stenzinger A, Penzel R, Pfarr N, Weichert W (2015) Molekulare Diagnostik des Nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms: Neue Marker und Technologien. *Pathologe* 36(2):154–163
- Wiesweg M, Ting S, Reis H, Worm K, Kasper S, Tewes M, Welt A, Richly H, Meiler J, Bauer S, Hense J, Gauler TC, Köhler J, Eberhardt WE, Darwiche K, Freitag L, Stamatis G, Breitenbücher F, Wohlschläger J, Theegarten D, Derks C, Cortes-Incio D, Linden G, Skottky S, Lütke P, Dechêne A, Paul A, Markus P, Schmid KW, Schuler M (2013) Feasibility of preemptive biomarker profiling for personalised early clinical drug development at a Comprehensive Cancer Center. *Eur J Cancer* 49(15):3076–3082
- Wohlschläger J, Wittekind C, Theegarten D (2010) Neue TNM Klassifikation der malignen Lungentumoren. *Pathologe* 31(5):355–360
- Wohlschläger J, Darwiche K, Ting S, Hager T, Freitag L, Schmid KW, Köhler H, Theegarten D (2012) Rapid on-site evaluation (ROSE) in der zytologischen Diagnostik von pulmonalen und mediastinalen Erkrankungen. *Pathologe* 33(4):308–315

Therapie des Lungenkarzinoms

Interdisziplinarität ist für die Pneumologie eine Selbstverständlichkeit und wird in den zertifizierten Lungenkrebszentren vor-



bildlich praktiziert. Dies kommt auch in den vier Schwerpunktbeiträgen der Ausgabe 04/2016 von *Der Pneumologe* zum Ausdruck.

In diesen wird aufgezeigt, dass die Therapie des Lungenkarzinoms auf Basis einer immer differenzierteren Diagnostik einen Fortschritt erzielt hat, der vor einigen Jahren nicht abzusehen war. Die behandelten Ärzte in Klinik und Praxis tun gut daran, diesen Fortschritt zum Nutzen der Patienten auch in Zukunft mitzugestalten.

Informieren Sie sich über:

- Gewebsgewinnung in der Diagnostik des Lungenkarzinoms in Zeiten der molekularen Diagnostik
- Outcome und Lebensqualität nach resezierenden lungenchirurgischen Verfahren beim Lungenkarzinom
- Strahlentherapie des nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms
- Immuntherapie des Lungenkarzinoms: zwischen Hoffnung und Hype

Bestellen Sie diese Ausgabe zum Preis von 39,- EUR zzgl. Versandkosten bei Springer Customer Service Center, Kundenservice Zeitschriften

Tel.: +49 6221-345-4303

E-Mail: leserservice@springer.com

Suchen Sie noch mehr zum Thema?

Mit e.Med – dem Kombi-Abo von Springer Medizin – können Sie schnell und komfortabel in über 600 medizinischen Fachzeitschriften recherchieren und auf alle Inhalte im Volltext zugreifen.

Weitere Infos unter springermedizin.de/eMed