

Prof. Henning Reis

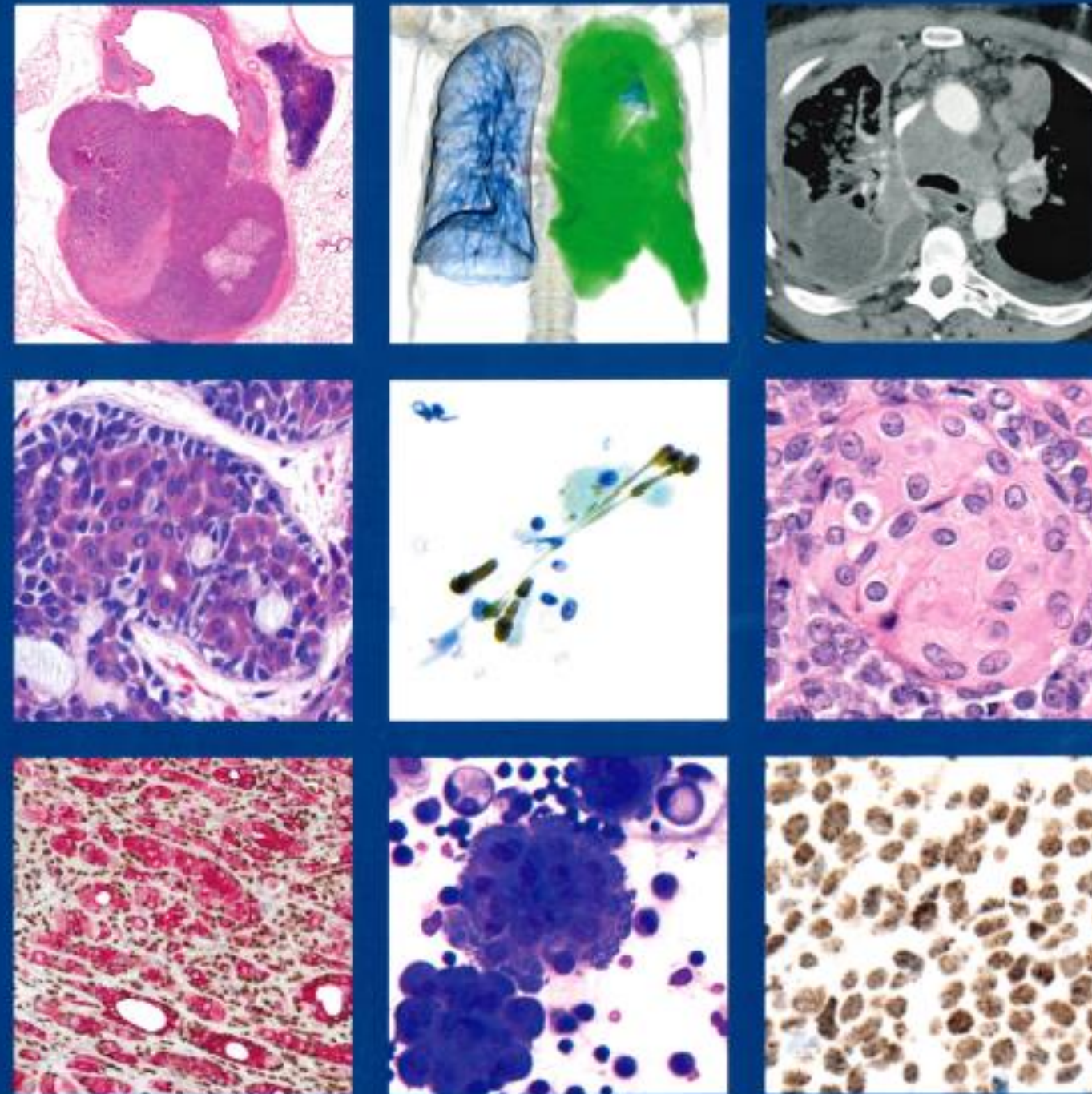
# Lungentumore Teil 1 & 2

Vorlesung Pathologie  
WiSe 24/25

## WHO Classification of Tumours • 5th Edition

# Thoracic Tumours

Edited by the WHO Classification of Tumours Editorial Board



## Contents

List of abbreviations	x	Carcinosarcoma	109
Foreword	xii	Other epithelial tumours	
ICD-O topographical coding	1	NUT carcinoma of the lung (see Ch. 5)	
ICD-O morphological coding	1	Thoracic SMARCA4-deficient undifferentiated tumour	111
Tumours of the lung	2	Salivary gland-type tumours	
Tumours of the pleura and pericardium	4	Pleomorphic adenoma	115
Tumours of the heart	5	Adenoid cystic carcinoma	117
Mesenchymal tumours of the thorax	6	Epithelial-myoepithelial carcinoma	119
Tumours of the thymus	7	Mucoepidermoid carcinoma	121
Germ cell tumours of the mediastinum	8	Hyalinizing clear cell carcinoma	123
Haematolymphoid tumours of the mediastinum	8	Myoepithelioma and myoepithelial carcinoma	125
Ectopic tumours of thyroid and parathyroid origin	9	Lung neuroendocrine neoplasms	
TNM staging of lung, pleural, and thymic tumours	10	Introduction	127
Carcinomas of the lung	11	Precursor lesion	
Pleural mesothelioma	13	Diffuse idiopathic pulmonary neuroendocrine cell hyperplasia	130
Epithelial tumours of the thymus	14	Neuroendocrine tumours	
TNM staging of tumours of soft tissues	15	Carcinoid/neuroendocrine tumour	133
Staging of Hodgkin and non-Hodgkin lymphomas	17	Neuroendocrine carcinomas	
1 Tumours of the lung	19	Small cell lung carcinoma	139
Introduction	20	Large cell neuroendocrine carcinoma	144
Small diagnostic samples	29	Tumours of ectopic tissues	
Epithelial tumours		Melanoma	150
Papillomas		Meningioma	152
Bronchial papillomas	37	Mesenchymal tumours specific to the lung	
Adenomas		Pulmonary hamartoma	154
Sclerosing pneumocytoma	41	Pulmonary chondroma	156
Alveolar adenoma	44	Diffuse pulmonary lymphangiomatosis	158
Papillary adenoma	46	Pleuropulmonary blastoma	160
Bronchiolar adenoma / ciliated muconodular papillary tumour	48	Pulmonary artery intimal sarcoma	164
Mucinous cystadenoma	51	Congenital peribronchial myofibroblastic tumour	166
Mucous gland adenoma	53	Primary pulmonary myxoid sarcoma with <i>EWSR1-CREB1</i> fusion	168
Precursor glandular lesions		PEComa	172
Atypical adenomatous hyperplasia	55	Haematolymphoid tumours	
Adenocarcinoma in situ	57	Introduction	174
Adenocarcinomas		MALT lymphoma	175
Minimally invasive adenocarcinoma	60	Diffuse large B-cell lymphoma	178
Invasive non-mucinous adenocarcinoma	64	Lymphomatoid granulomatosis	181
Invasive mucinous adenocarcinoma	75	Intravascular large B-cell lymphoma	184
Colloid adenocarcinoma	79	Pulmonary Langerhans cell histiocytosis	186
Fetal adenocarcinoma	81	Erdheim-Chester disease	189
Enteric-type adenocarcinoma	83	2 Tumours of the pleura and pericardium	193
Squamous precursor lesions		Introduction	194
Squamous dysplasia and carcinoma in situ	85	Mesothelial tumours	
Squamous cell carcinomas		Benign and preinvasive mesothelial tumours	
Squamous cell carcinoma	89	Adenomatoid tumour	196
Lymphoepithelial carcinoma	94	Well-differentiated papillary mesothelial tumour	198
Large cell carcinomas		Mesothelioma in situ	200
Large cell carcinoma	97	Mesothelioma	
Adenosquamous carcinoma		Localized mesothelioma	202
Adenosquamous carcinoma	100	Diffuse mesothelioma	204
Sarcomatoid carcinomas		Haematolymphoid tumours	
Pleomorphic carcinoma	103	Introduction	220
Pulmonary blastoma	106	Primary effusion lymphoma	221
		Diffuse large B-cell lymphoma associated with chronic inflammation	224



- Papillome
- Adenome:
  - Sklerosierendes Pneumozytom
  - Alveoläres Adenom
  - Papilläres Adenom
  - Bronchioläres Adenom
  - Muzinöses Zystadenom
  - Schleimdrüsenadenom
- Speicheldrüsen-ähnlich:
  - Myoepitheliom
  - Pleomorphes Adenom
- Mesenchymal:
  - Meningiom
  - Hamartom
  - Chondrom
  - Diffuse pulmonale Lymphangiomatose
- PECom-Gruppe:
  - Lymphangioliomyomatose



# Histologie: Bösartige epitheliale Lungentumore & prä-Neoplasien / in-situ-Läsionen

- Prä-Neoplasien:
  - atypische adenomatöse Hyperplasie
  - Adenocarcinoma in situ
  - Squamöse Dysplasie
  - Squamöses Carcinoma in situ
- Karzinome (NSCLC):
  - Adenokarzinome
    - Minimal invasiv
    - Non-muzinös
    - Muzinös
    - Kolloidal
    - Fetal
    - Enterisch
  - Plattenepithelkarzinom
    - Lymphoepitheliales Karzinom
    - großzelliges Karzinom
    - Adenosquamöses Karzinom
    - Sarkomatoide Karzinome:
      - Pleomorphes Karzinom
      - Pulmonales Blastom
      - Karzinosarkom
      - Thorakaler SMARCA4-defizienter Tumor
    - Speicheldrüsenähnlich:
      - Adenoidzystisches Karzinom
      - Epithelial-myoeitheliales Karzinom
      - Muco-epidermoides Karzinom
      - Hyalinisierendes Klarzellkarzinom
      - Myoeitheliales Karzinom





- Neuroendokrine Läsionen:

- Vorläuferläsion: Diffuse idiopathische pulmonale neuroendokrine Hyperplasie (DIPNECH)
- Neuroendokrine Tumore
- Neuroendokrine Karzinome:

- Kleinzellig (SCLC)

- Großzellig (LCLC)

- Malignes Melanom

- Mesenchymale Läsionen:

- Pleuropulmonales Blastom
- Pulmonalarteriell Intimasarkom
- Kongenitaler peribronchialer myofibroblastärer Tumor
- Primär pulmonales myxoides Sarkom mit *EWSR1-CREB1* Genfusion
- Solitärer fibröser Tumor (SFT)

- PECome

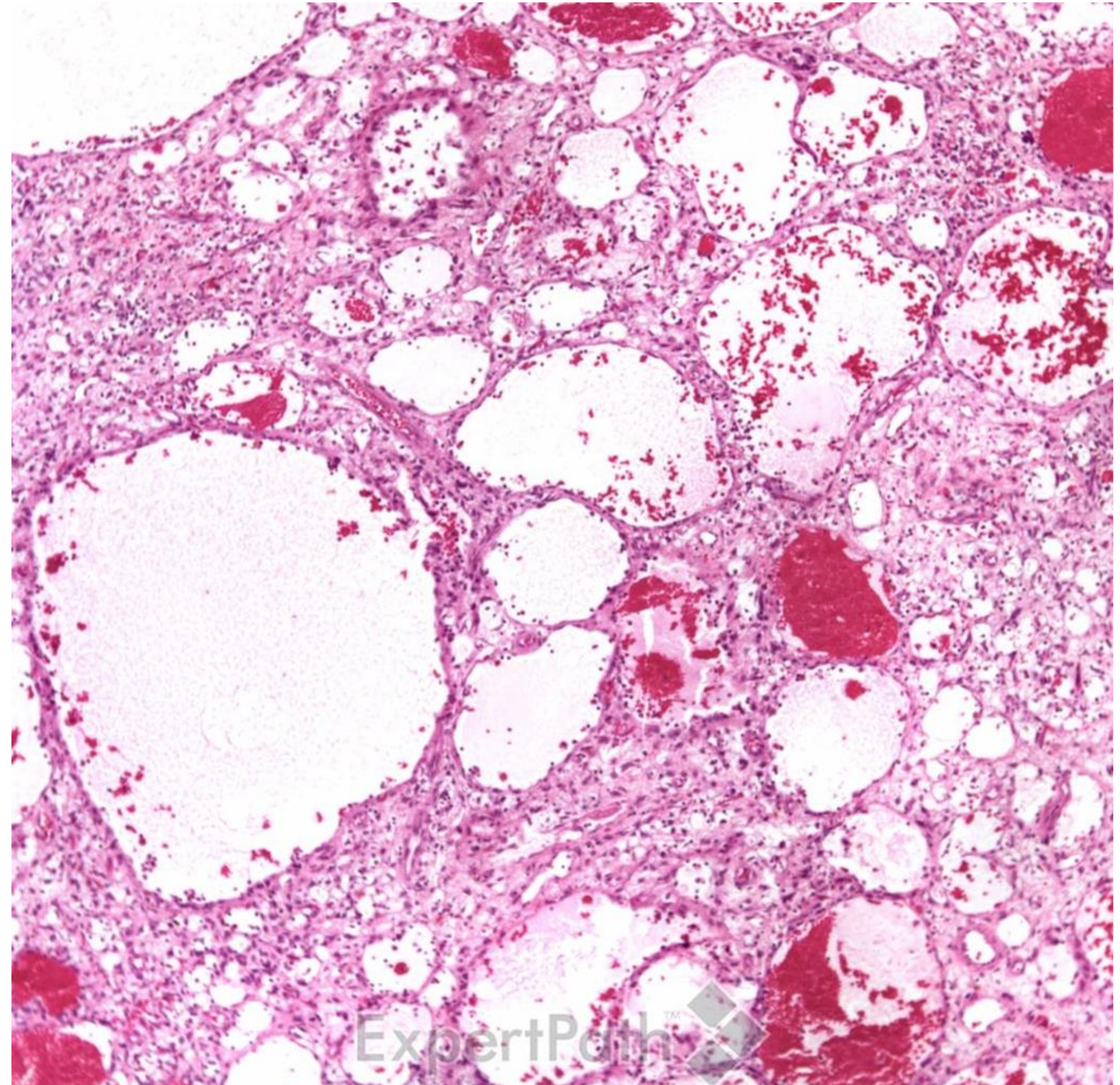
- Hämatolymphatische Tumore:

- MALT-Lymphom
- Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom
- Lymhoide Granulomatose
- Intravaskuläres B-Zell-Lymphom
- Pulmonale Langerhanszellhistiozytose
- Erdheim-Chester Erkrankung



- **Alveoläres Adenom:**

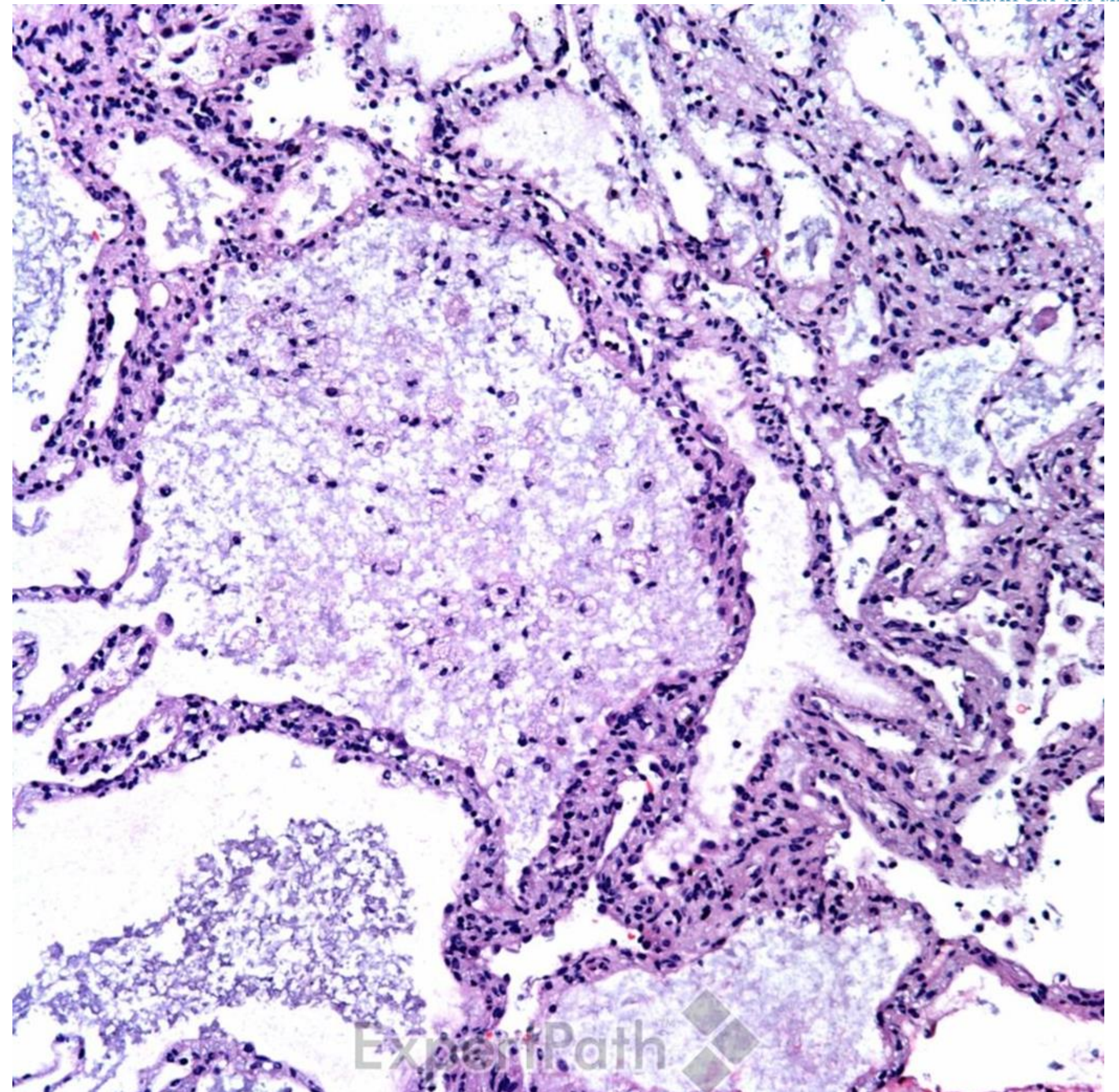
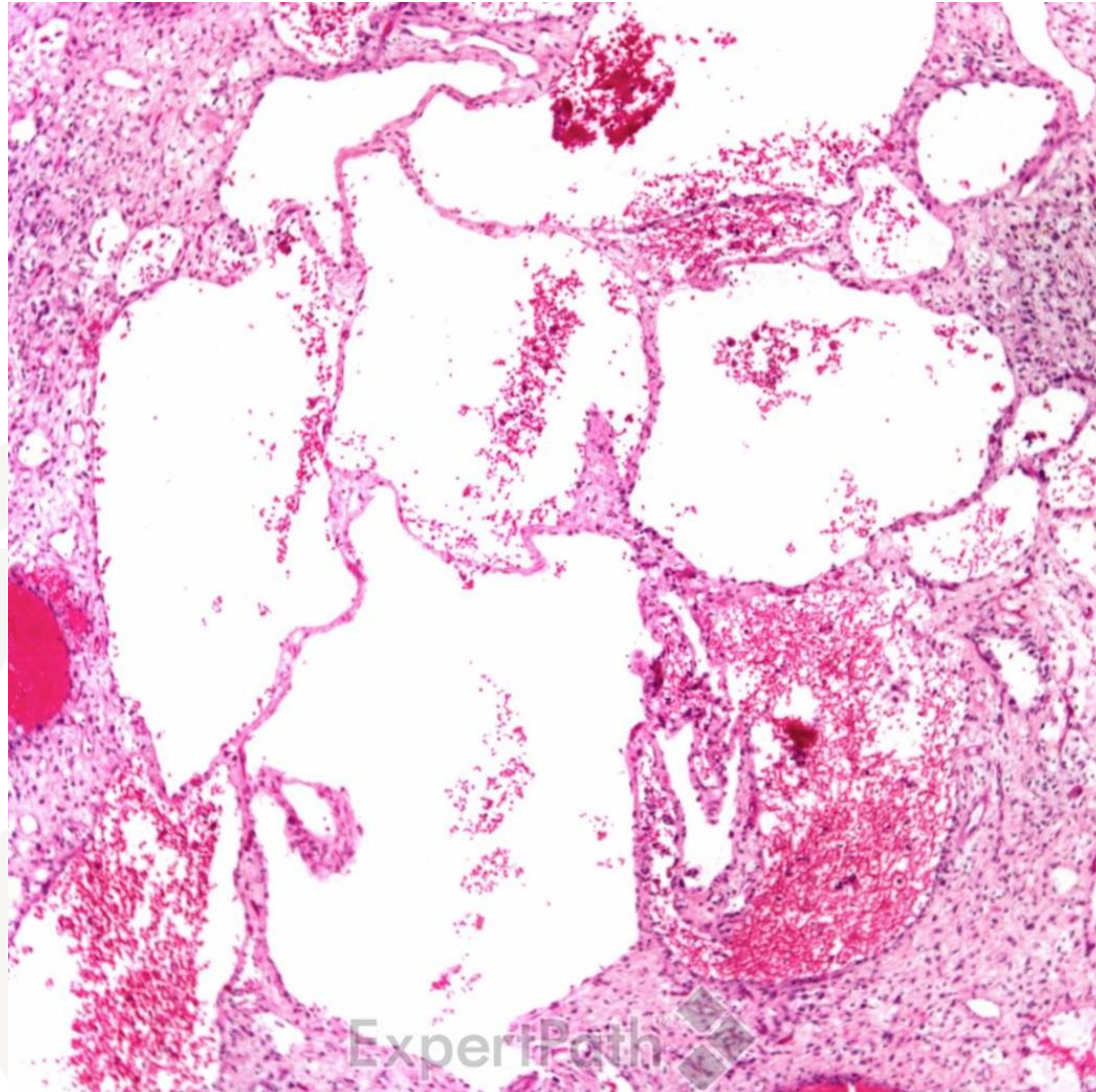
- Selten
- bei Erwachsenen
- meist solitär
- Ätiologie unklar
- Klinik: Husten, Brustschmerz
- Therapie: Resektion
- Prognose: exzellent
- Mikroskopie:
  - Scharf umschrieben
  - Zystisch
  - Z.T. glanduläres Erscheinungsbild
  - Geringe Entzündung, keine Nekrosen, extrem wenige Mitosen



Quelle: ExpertPath online



# Gutartige Tumore



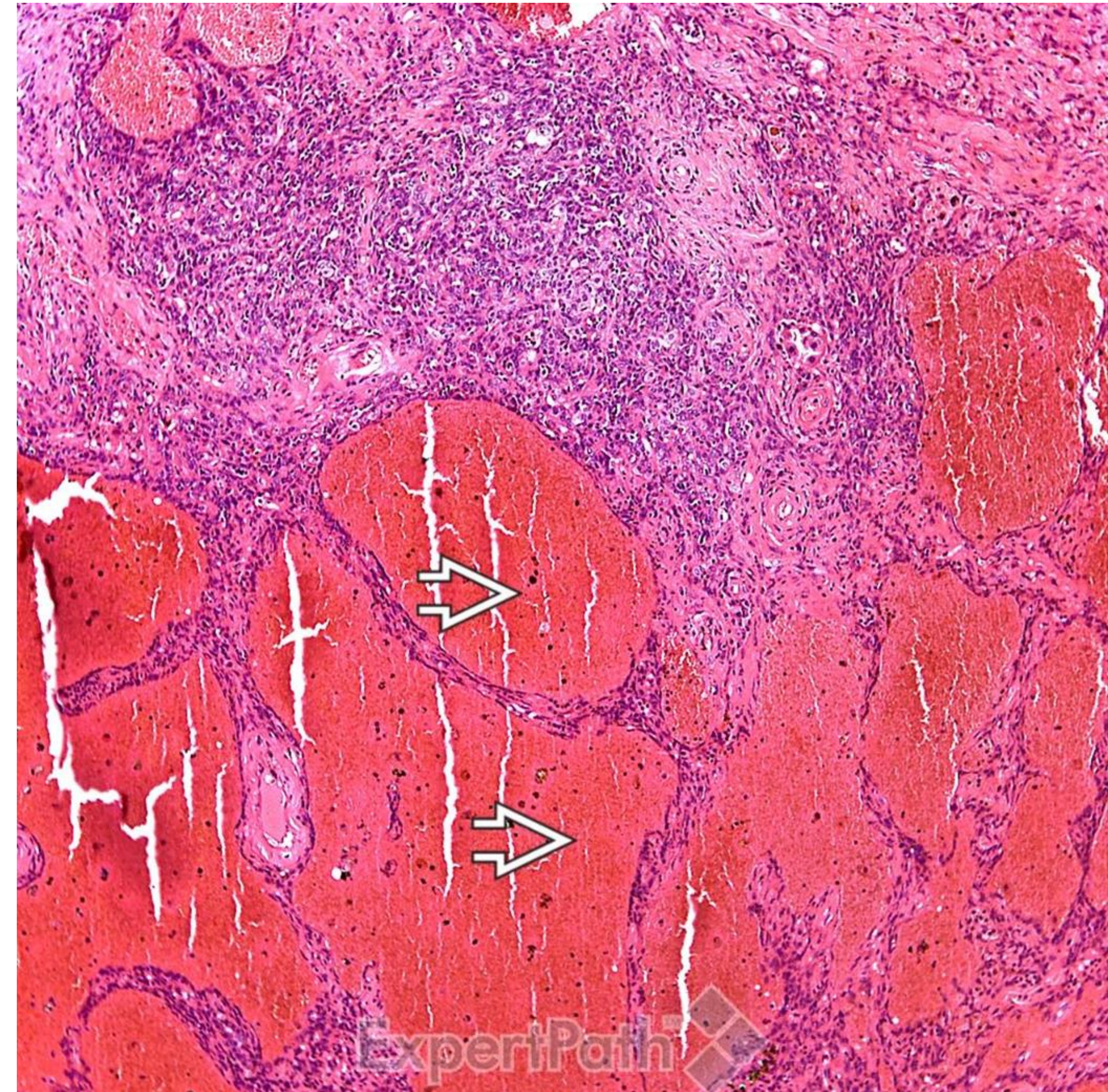
ExpertPath

ExpertPath



## • Sklerosierendes Pneumozytom

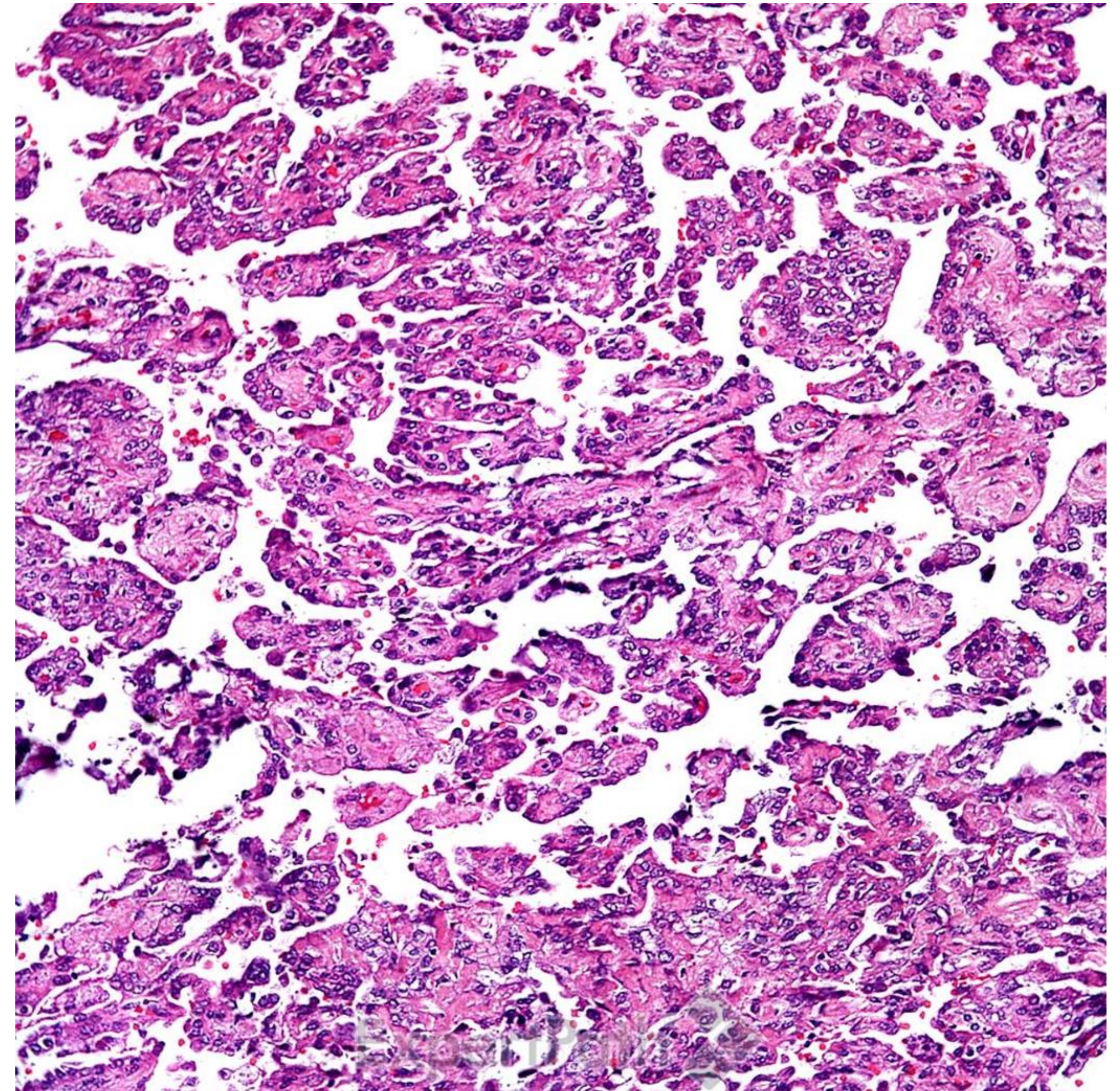
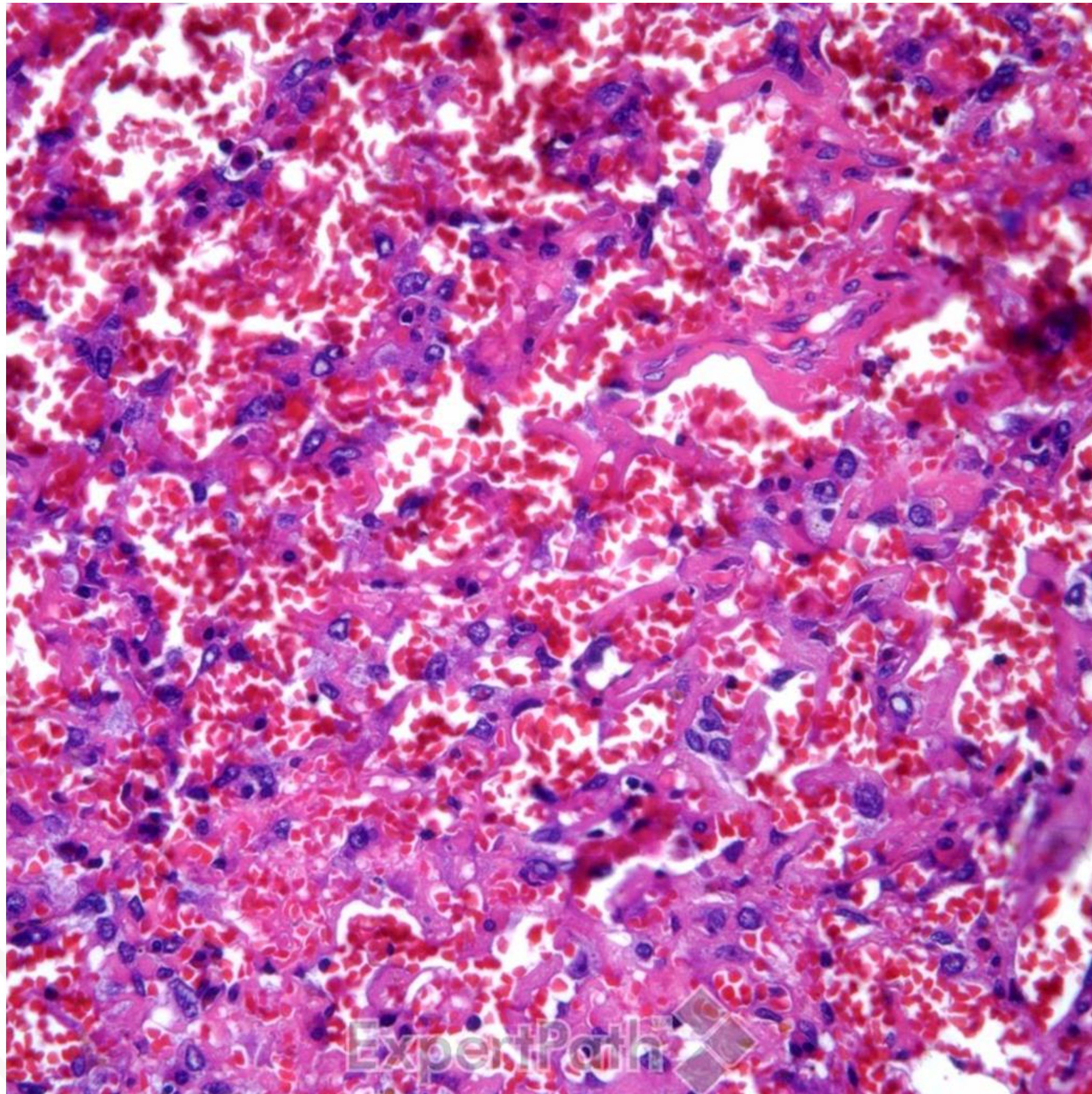
- früher sklerosierendes Hämangiom
- Pneumozytäre Differenzierung, aber Ätiologie unklar
- w > m, 4./5. Lebensjahrzehnt
- Klinik: meist asymptomatisch
- Therapie: Resektion
- Prognose: exzellent
- Mikroskopie:
  - Scharf umschrieben, meist < 1cm
  - 2 Zellpopulationen: Oberflächenzellen (TTF1+, EMA+, CK+) und runde Zellen
  - Architektur: papillär, sklerotisch, solide, hämorrhagisch
- Molekularpathologie: Interne Tandem-Duplikationen, Punktmutationen, kurze indels in *AKT1* in beiden Komponenten



Quelle: ExpertPath online



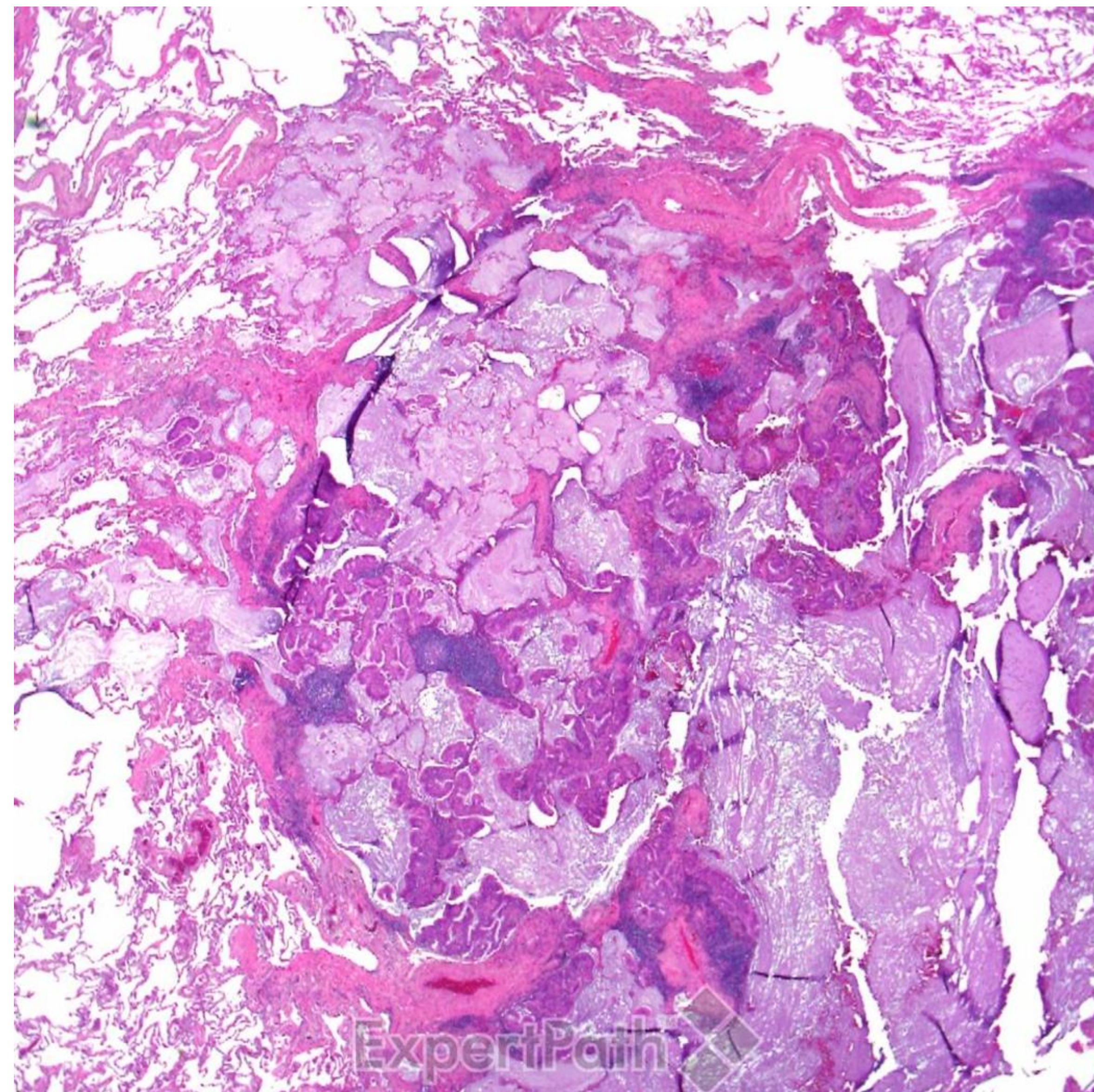
# Gutartige Tumore



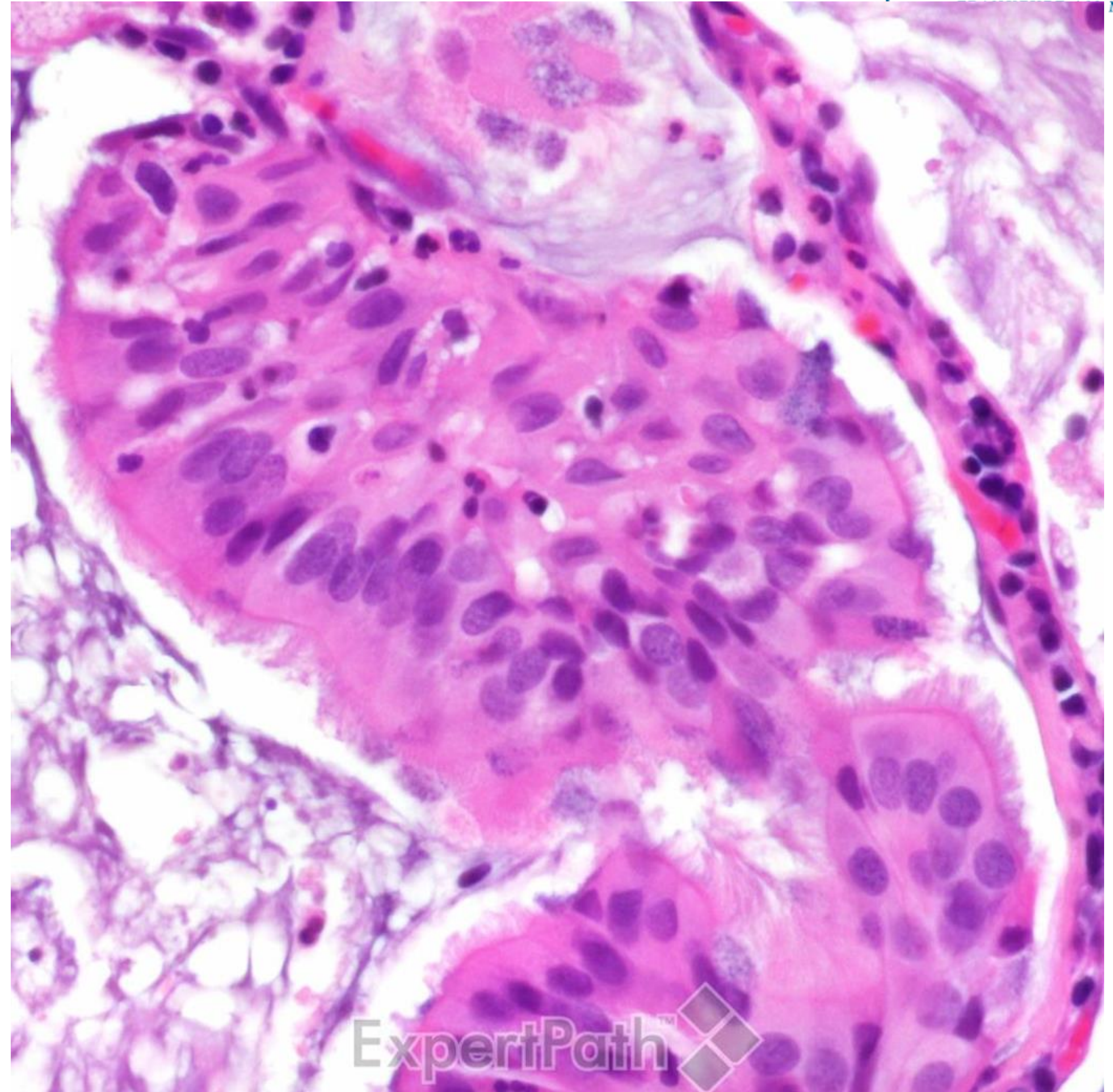
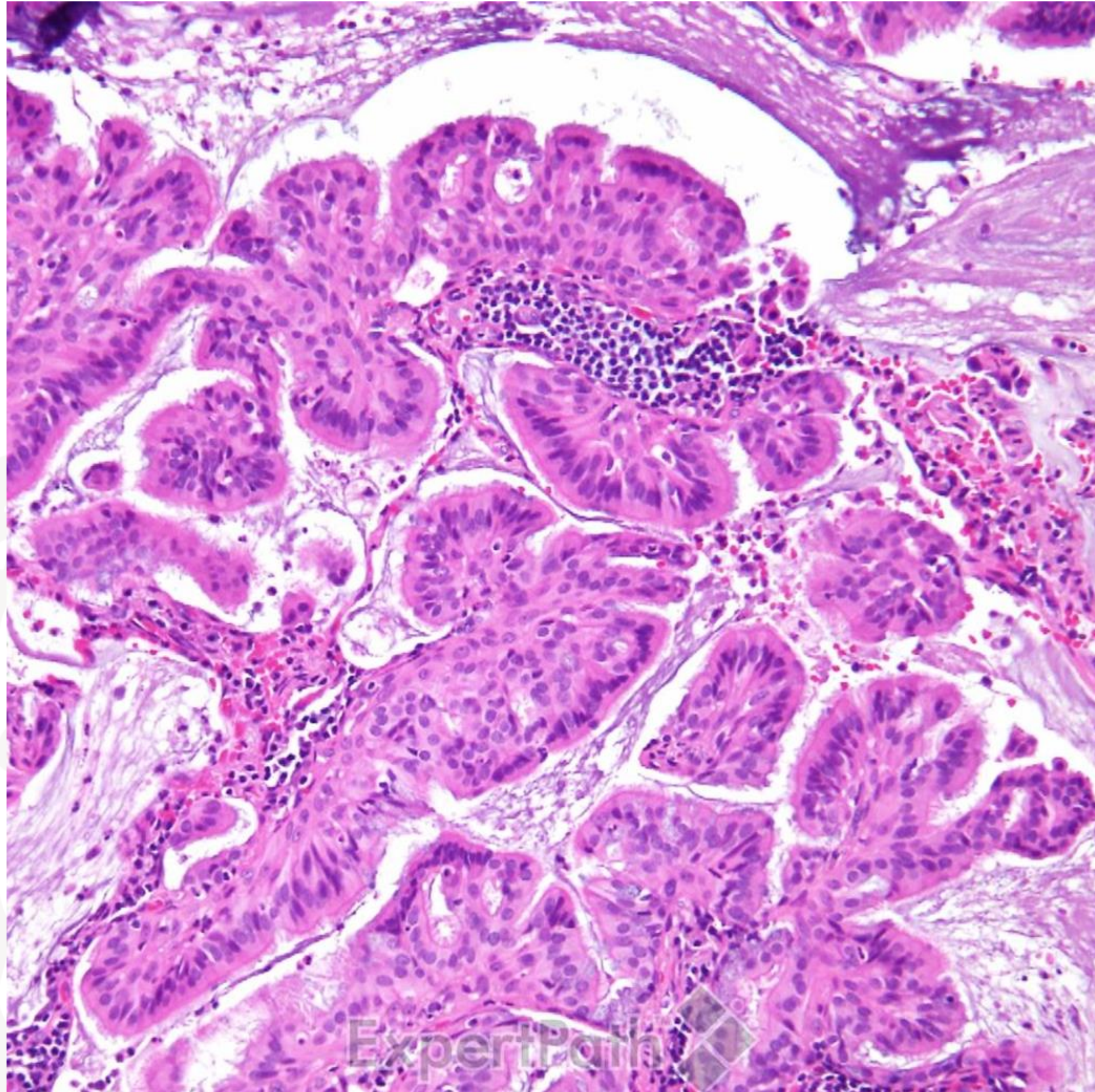


## • Bronchioläres Adenom:

- Syn.: Zilientragender mukonodulärer papillärer Tumor
- Peripher in der Lunge, peribronchiolär
- Ältere Personen
- Klinik: meist asymptomatisch, <1cm
- Therapie: Resektion
- Prognose: exzellent
- Mikroskopie:
  - Scharf umschrieben
  - Drüsig, papillär; Zilientragende Zellen und Basalzellen (CK5/6+, p40+)
  - Keine Atypie
  - Muzin, Muskelbündel
- Molekularpathologie:
  - meist *BRAF-V600E*-Mutation







ExpertPath

ExpertPath

Quelle: ExpertPath online

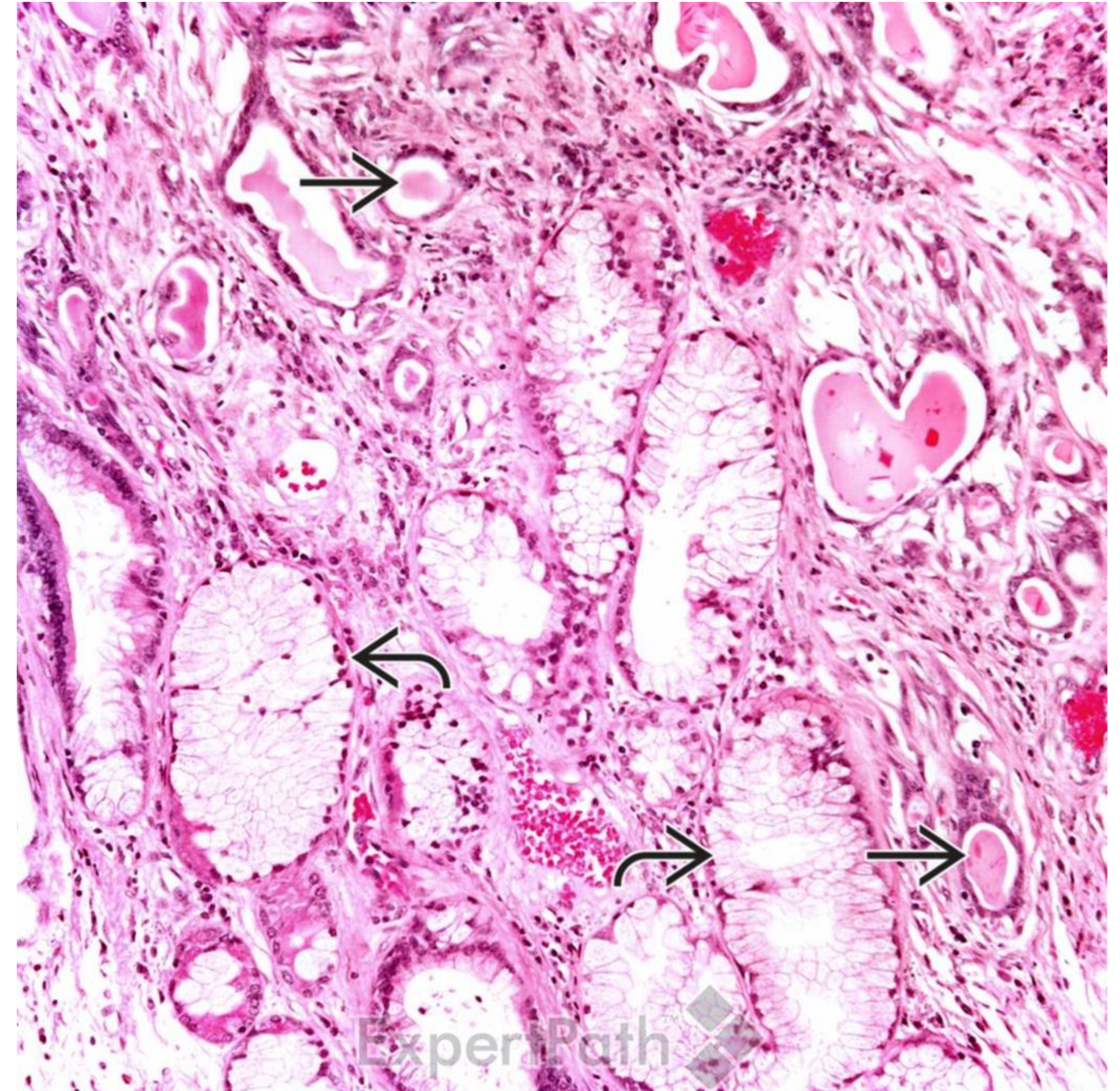
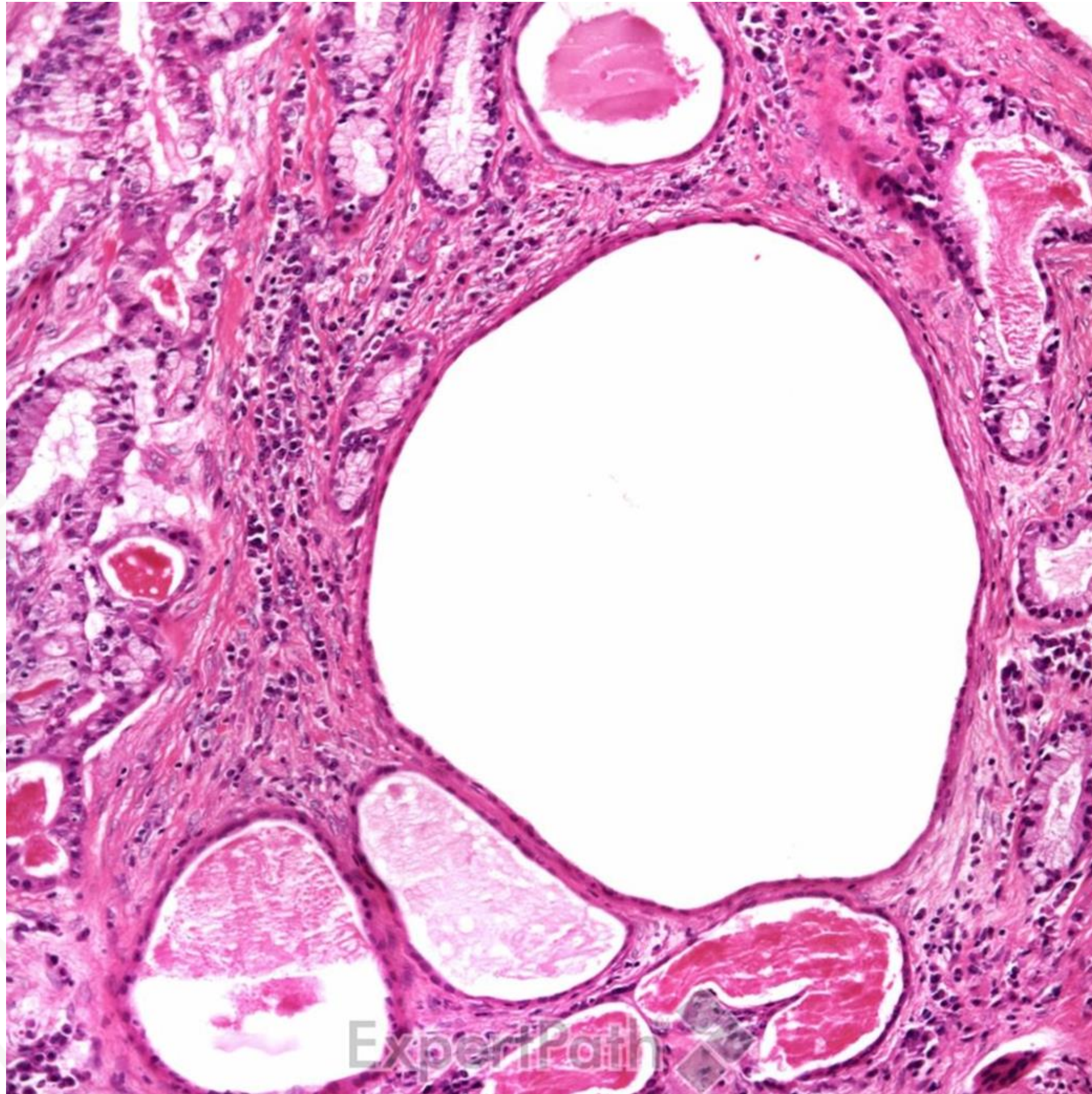


## • Schleimdrüsenadenom:

- Syn.: Bronchialadenom; starke Dilatation und Proliferation endobronchialer Drüsen
- endoluminale bronchiale Lage (proximal)
- selten, jedes Alter betroffen
- Klinik: Husten, Dyspnoe, Schmerz, Hämoptysen
- Therapie: Resektion
- Prognose: Exzellent
- Mikroskopie:
  - Scharf umschrieben
  - Proliferation/Dilatation endobronchialer Drüsen
  - Entzündung, Metaplasie, Fibrose, Muzin







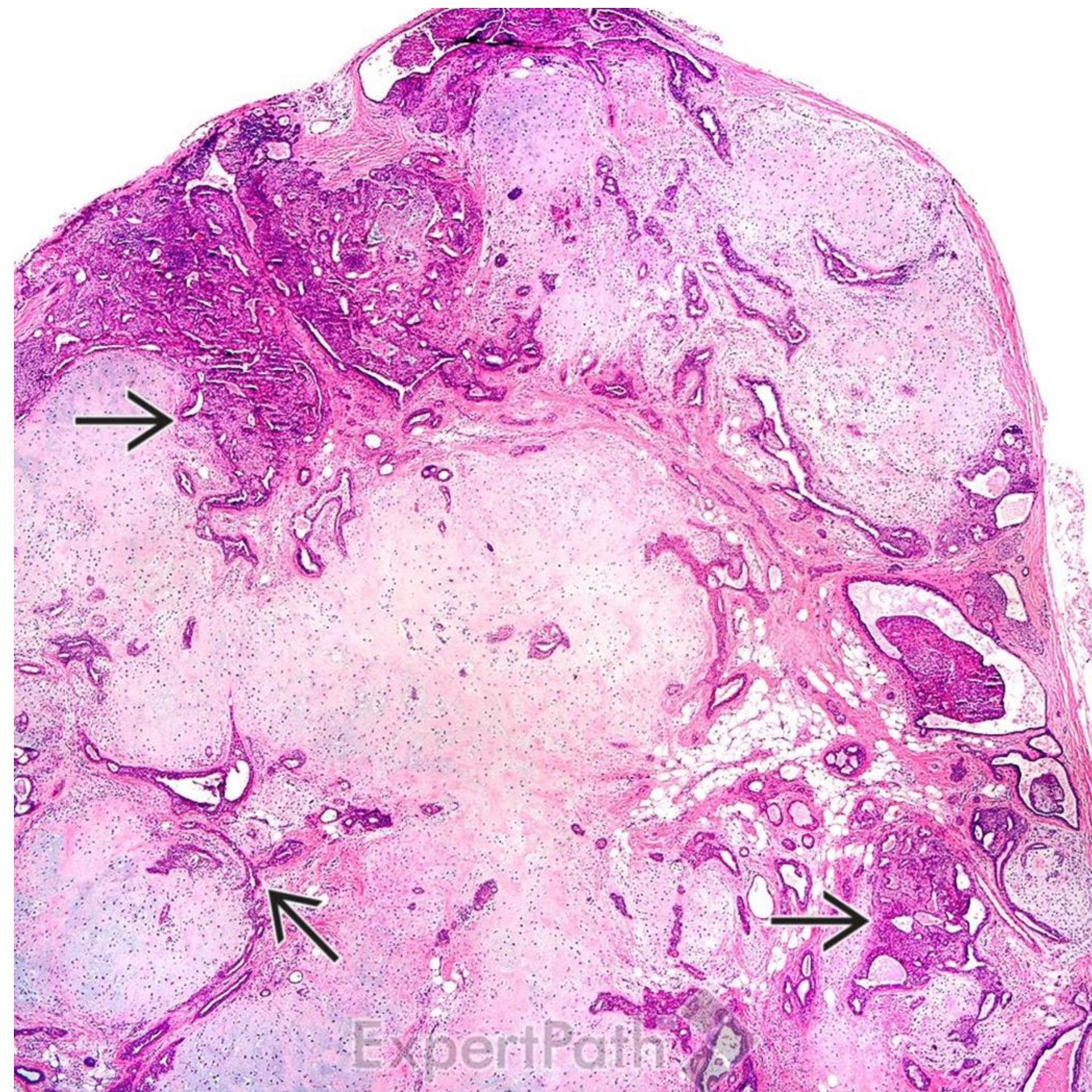
ExpertPath

ExpertPath



## Pleomorphes Adenom:

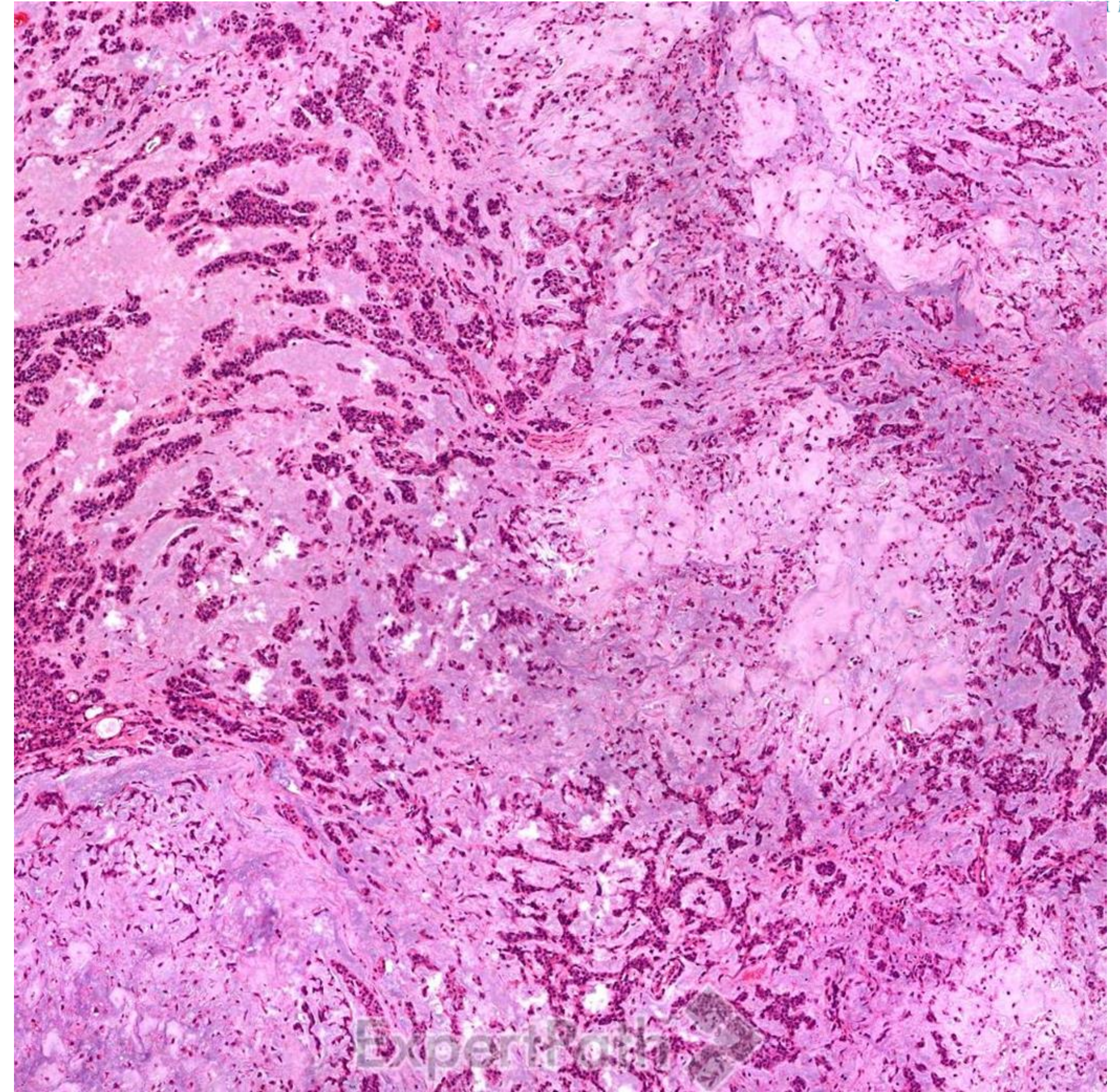
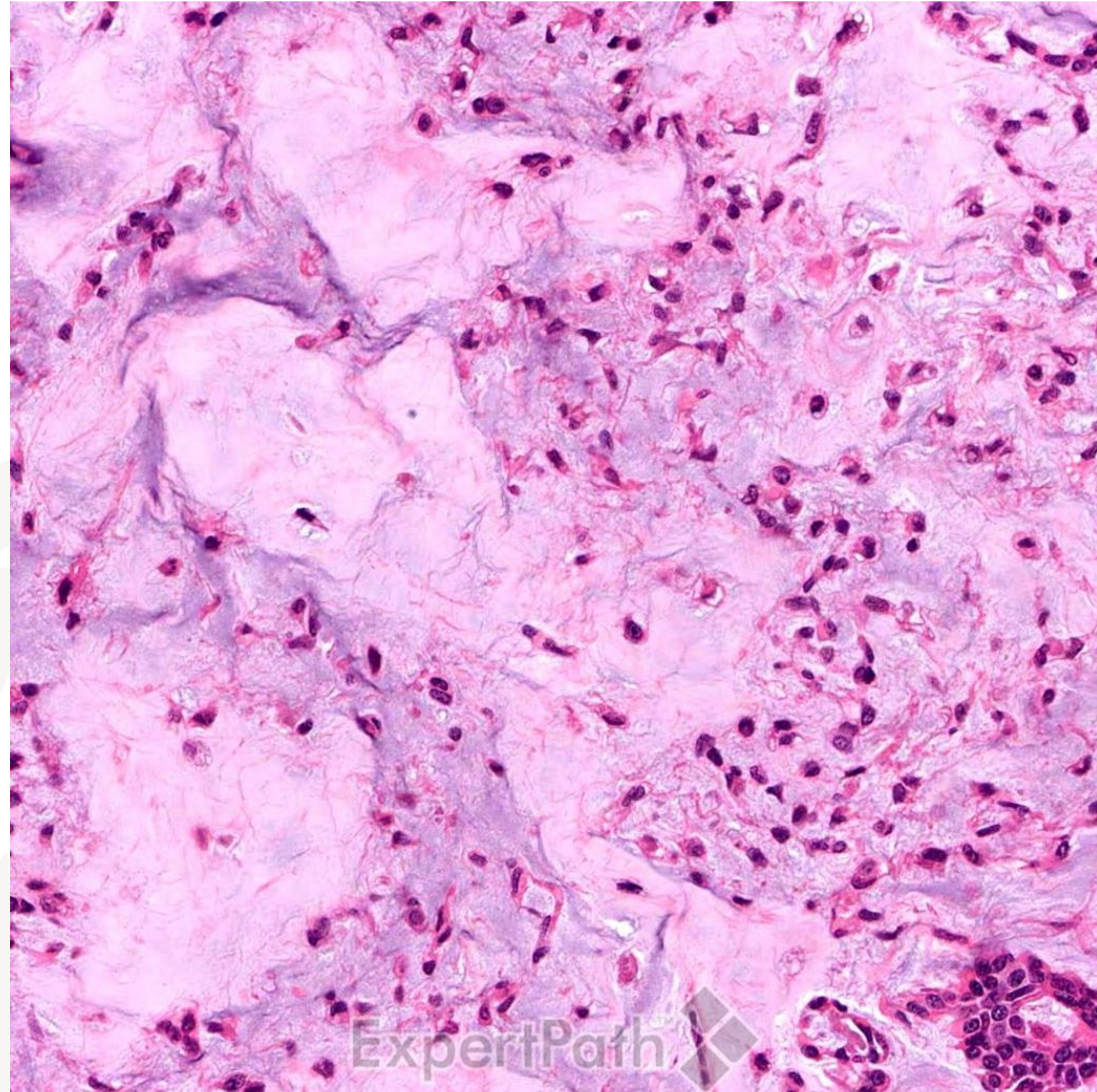
- Meist proximale Bronchien bzw. Trachea
- Alle Altersgruppen betroffen
- Klinik: Dyspnoe, Hämoptysen
- Therapie: Resektion
- Prognose: exzellent
- Ätiologie: unklar, bislang keine *PLAG1*- oder *HMGA2*-Genfusionen
- Mikroskopie:
  - Scharf umschrieben
  - Chondromyxoide Matrix
  - Biphasische epitheliale (glanduläre & myoepitheliale) Komponente



ExpertPath



# Gutartige Tumore



ExpertPath

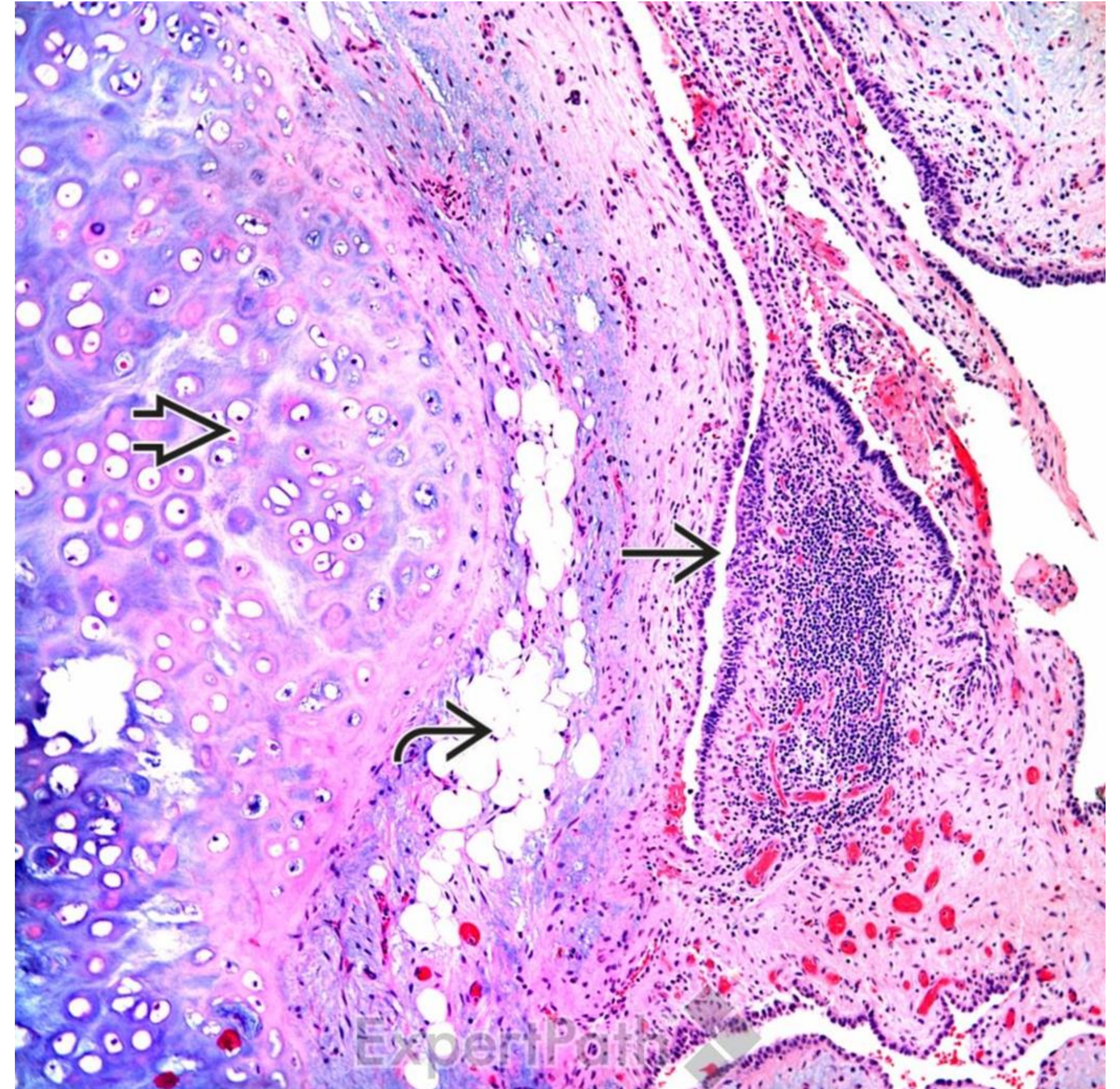
ExpertPath

Quelle: ExpertPath online

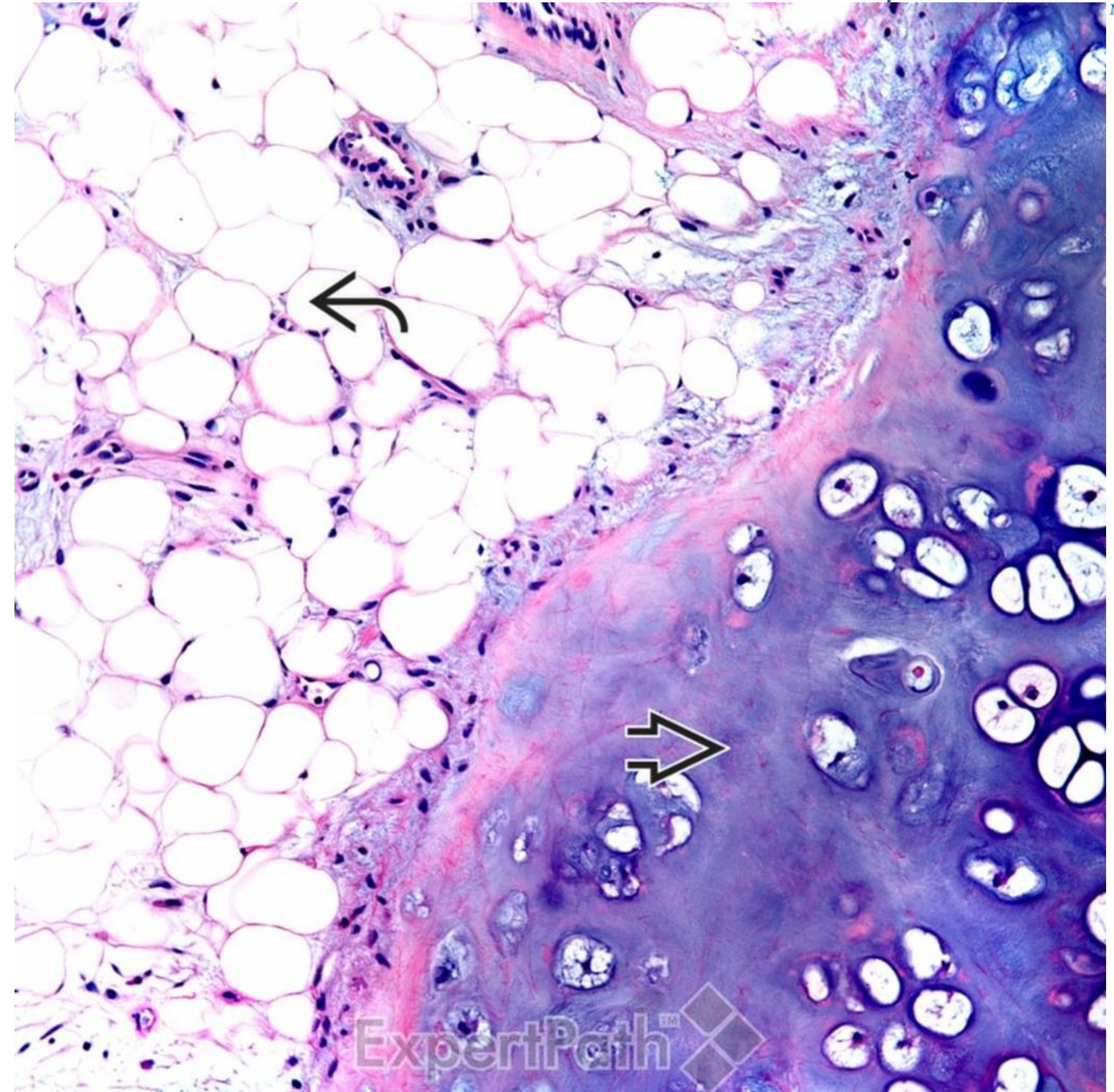
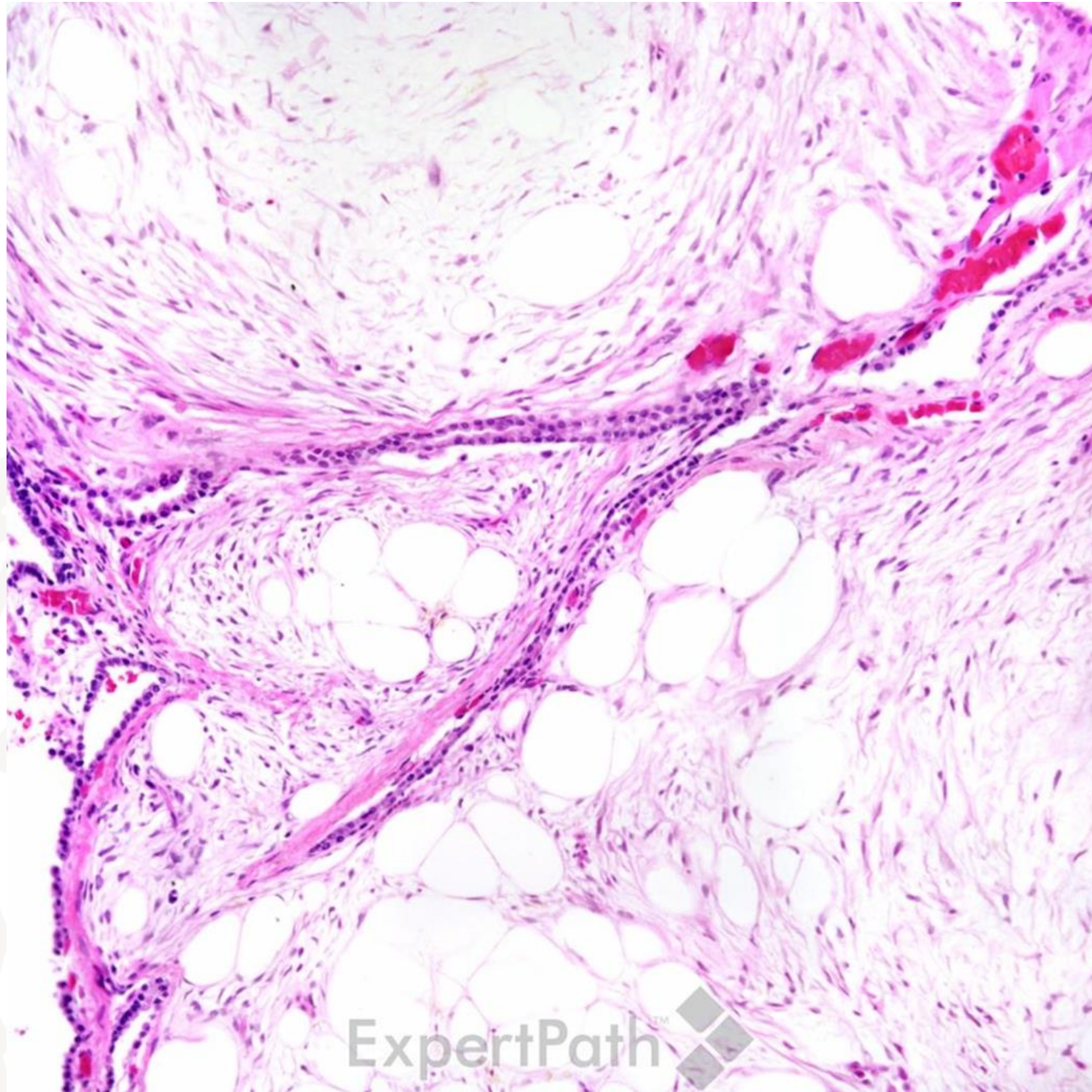


## Hamartom:

- mesenchymale Läsion mit. Min. 2 Komponenten
- Ätiologie: unklar (neoplastisch)
- Klinik: meist asymptomatisch
- Therapie: Resektion falls notwendig
- Prognose: exzellent
- Mikroskopie:
  - Meist Mischung aus Knorpel, Fettgewebe, glatter Muskulatur, Bindegewebe
- Molekularpathologie:
  - Häufig Translokation *HMGA2-LPP*

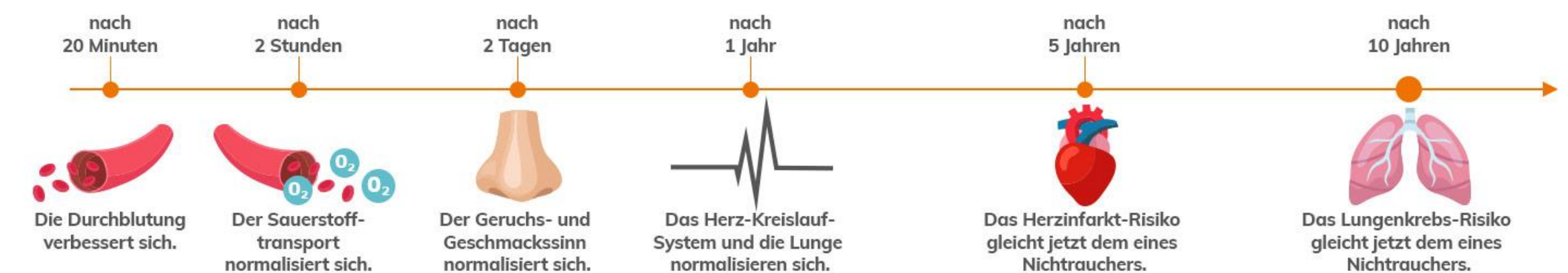








- Epidemiologie:
  - Alter: 40-70 Jahre
  - m>w (3:1)
  - Weltweit: 12% der neuen Krebsfälle, 18% der Krebs-Todesfälle
- Risikofaktoren:
  - Rauchen (8-15x erhöhtes Risiko; in Europa: 90% bei M, 60% bei F)
  - Asbestexposition
  - Luftverschmutzung
  - Ionisierende Strahlung
- Klinik, Therapie, Prognose: → spez. Klinikvorlesungen
- Histologie-Einteilung (s.o.)
- Immunhistochemie:
  - Assoziation mit Adenokarzinom: TTF1+ CK7+ NapsinA+ CEA+
  - Assoziation mit Plattenepithelkarzinom: CK5/6+ p40+ p63+
  - Assoziation mit neuroendokrinen Läsionen: CK7+ Chromogranin A+, Synaptophysin+

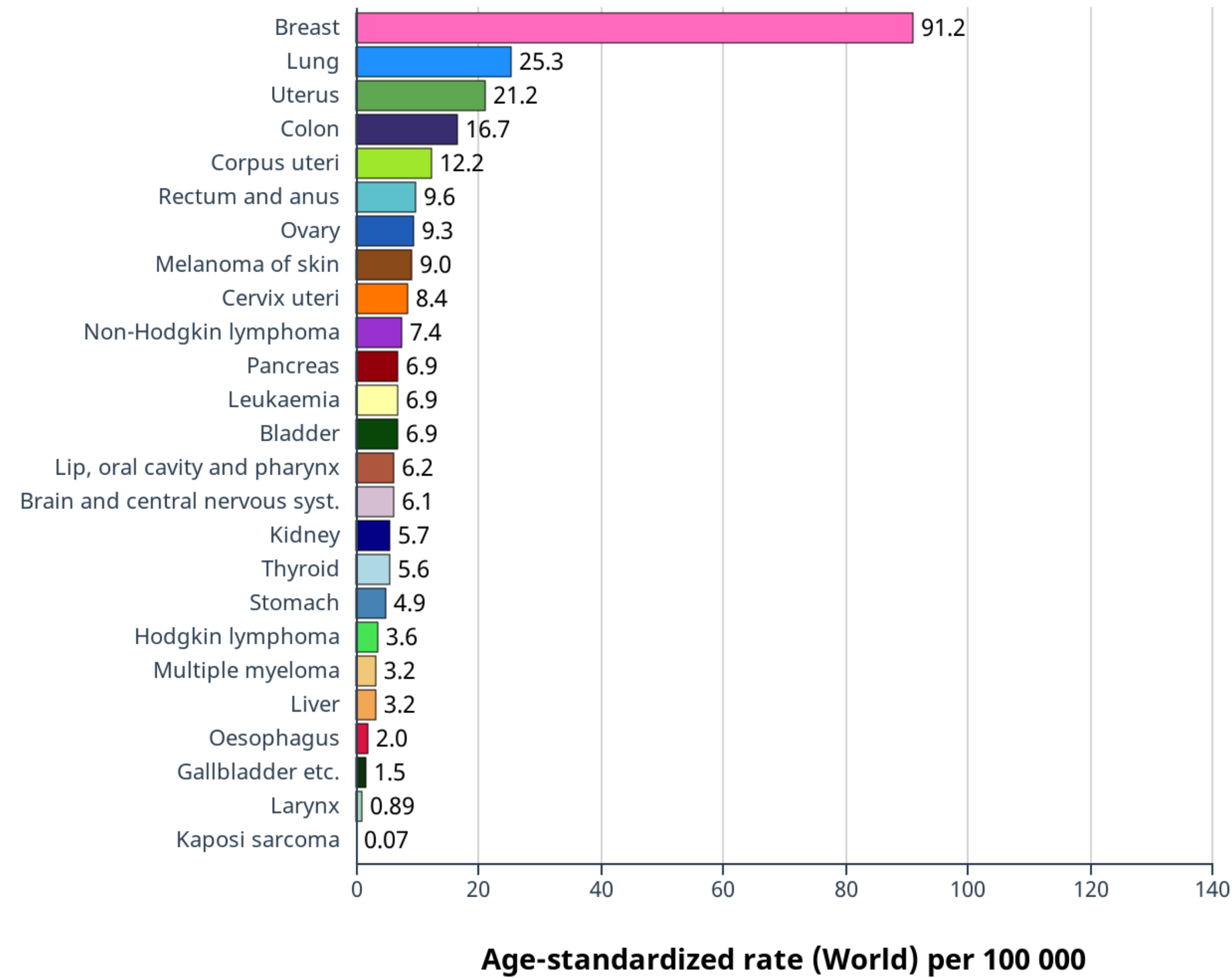






# Bösartige Lungentumore: Allgemeines

Age-standardized rate (World) per 100 000, incidence, females, in 2012  
Germany\*



\* Subnational data

CANCER OVER TIME | IARC - All Rights Reserved 2022 - Data version: 1.0

International Agency for Research on Cancer

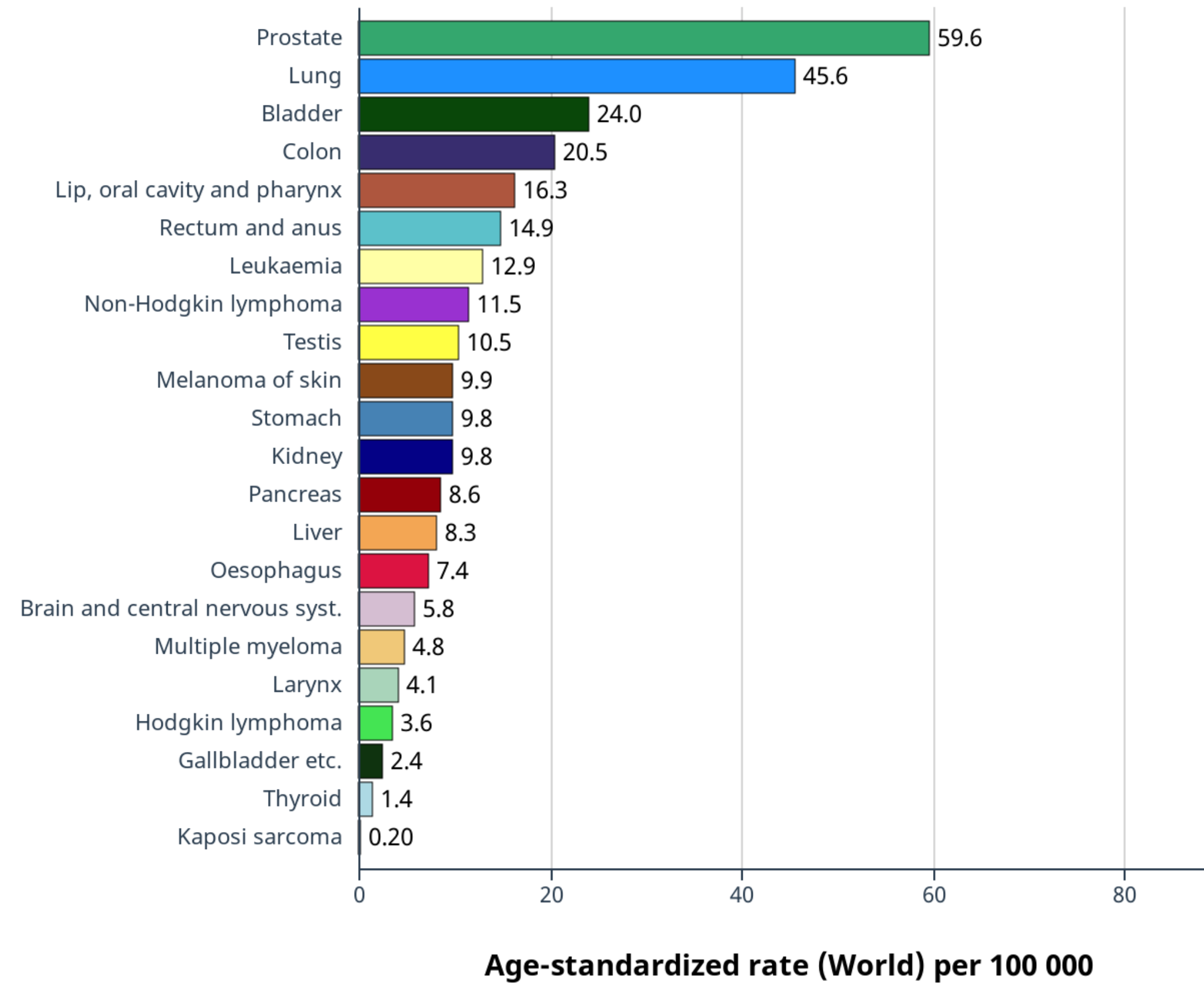






# Bösartige Lungentumore: Allgemeines

Age-standardized rate (World) per 100 000, incidence, males, in 2012  
Germany\*



\* Subnational data

CANCER OVER TIME | IARC - All Rights Reserved 2022 - Data version: 1.0

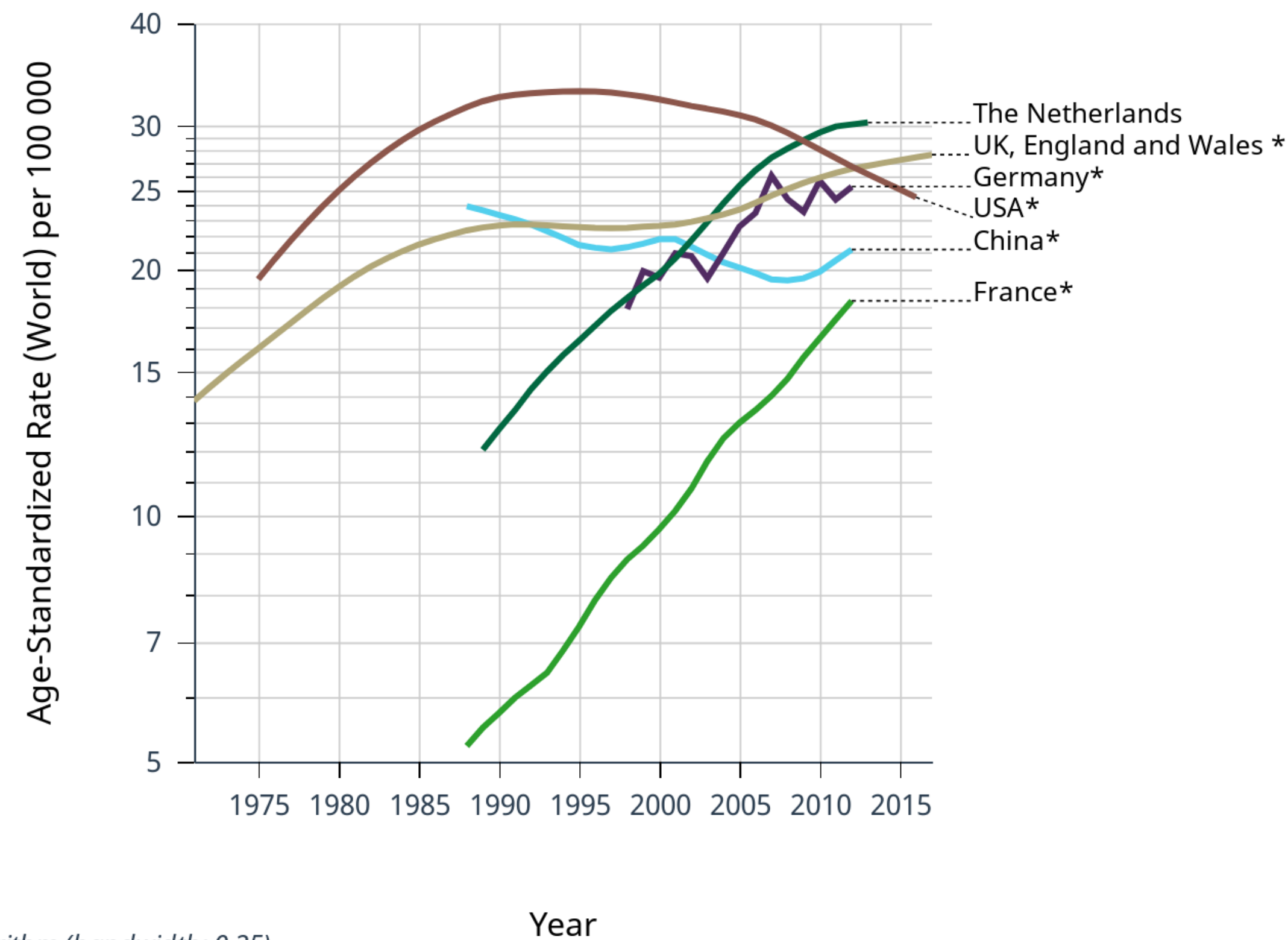
International Agency for Research on Cancer





# Bösartige Lungentumore: Allgemeines

**Age-standardized rate (World) per 100 000, incidence, females**  
Lung  
*China\* - France\* - Germany\* - The Netherlands - UK, England and Wales \* - USA\**



\* Subnational data

Rates are shown on a semi-log scale

Lines are smoothed by the LOESS regression algorithm (bandwidth: 0.25)

CANCER OVER TIME | IARC - All Rights Reserved 2022 - Data version: 1.0

International Agency for Research on Cancer





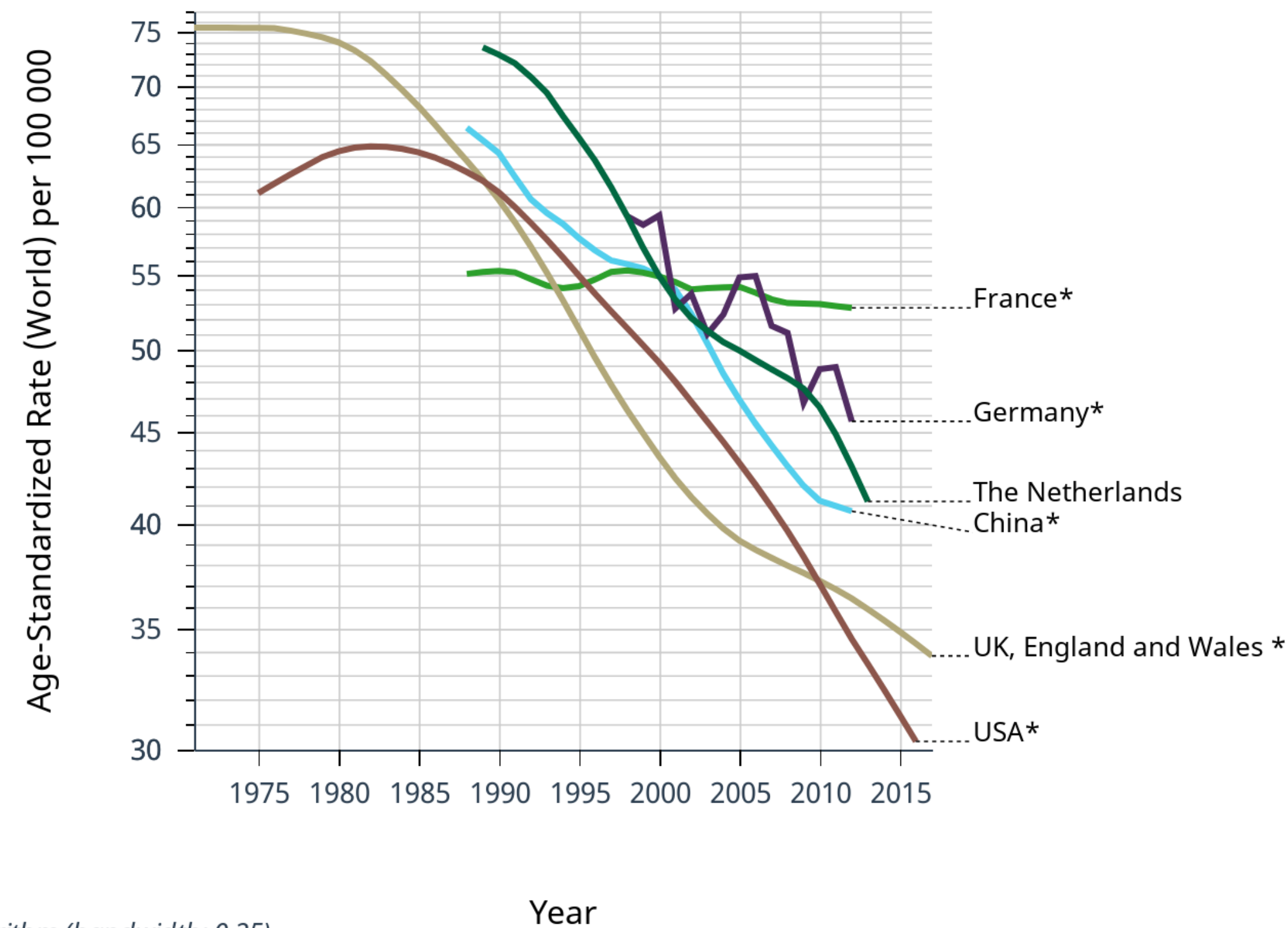


# Bösartige Lungentumore: Allgemeines

## Age-standardized rate (World) per 100 000, incidence, males

Lung

China\* - France\* - Germany\* - The Netherlands - UK, England and Wales \* - USA\*



\* Subnational data

Rates are shown on a semi-log scale

Lines are smoothed by the LOESS regression algorithm (bandwidth: 0.25)

CANCER OVER TIME | IARC - All Rights Reserved 2022 - Data version: 1.0

International Agency for Research on Cancer

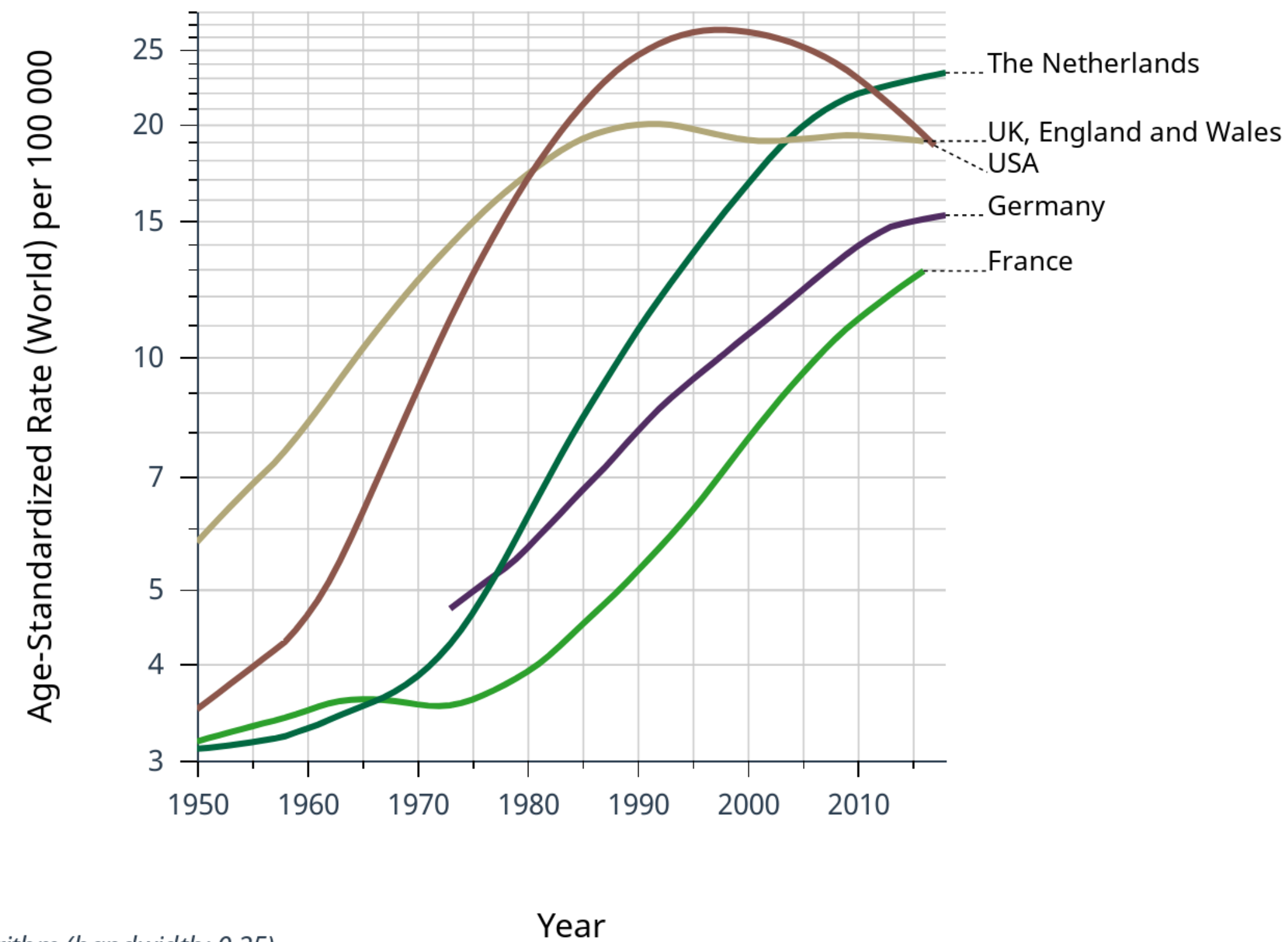






# Bösartige Lungentumore: Allgemeines

**Age-standardized rate (World) per 100 000, mortality, females**  
Lung  
*France - Germany - The Netherlands - UK, England and Wales - USA*



*Rates are shown on a semi-log scale*

*Lines are smoothed by the LOESS regression algorithm (bandwidth: 0.25)*

**CANCER OVER TIME | IARC - All Rights Reserved 2022 - Data version: 1.0**

International Agency for Research on Cancer

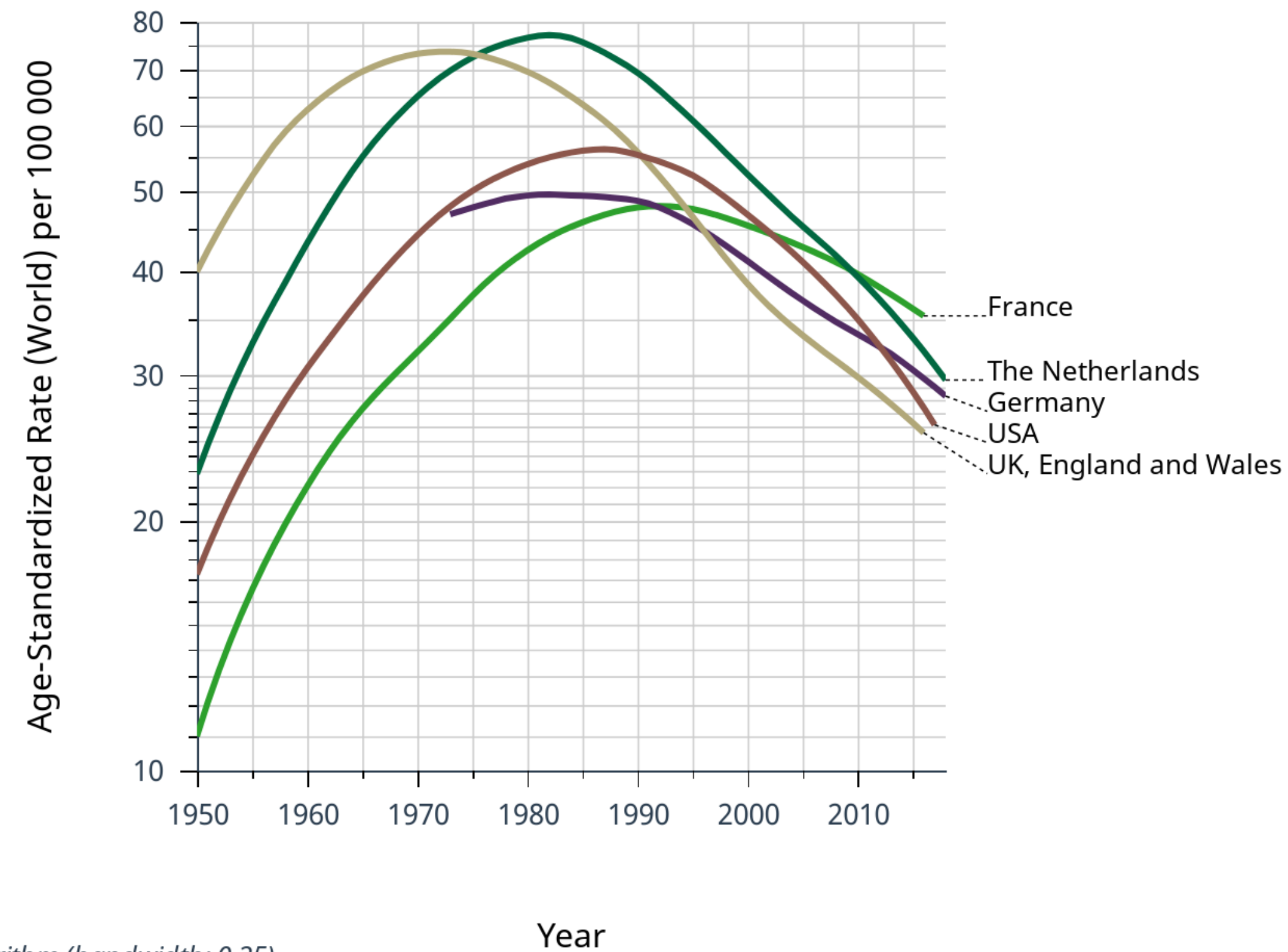






# Bösartige Lungentumore: Allgemeines

**Age-standardized rate (World) per 100 000, mortality, males**  
Lung  
*France - Germany - The Netherlands - UK, England and Wales - USA*



*Rates are shown on a semi-log scale*

*Lines are smoothed by the LOESS regression algorithm (bandwidth: 0.25)*

**CANCER OVER TIME | IARC - All Rights Reserved 2022 - Data version: 1.0**

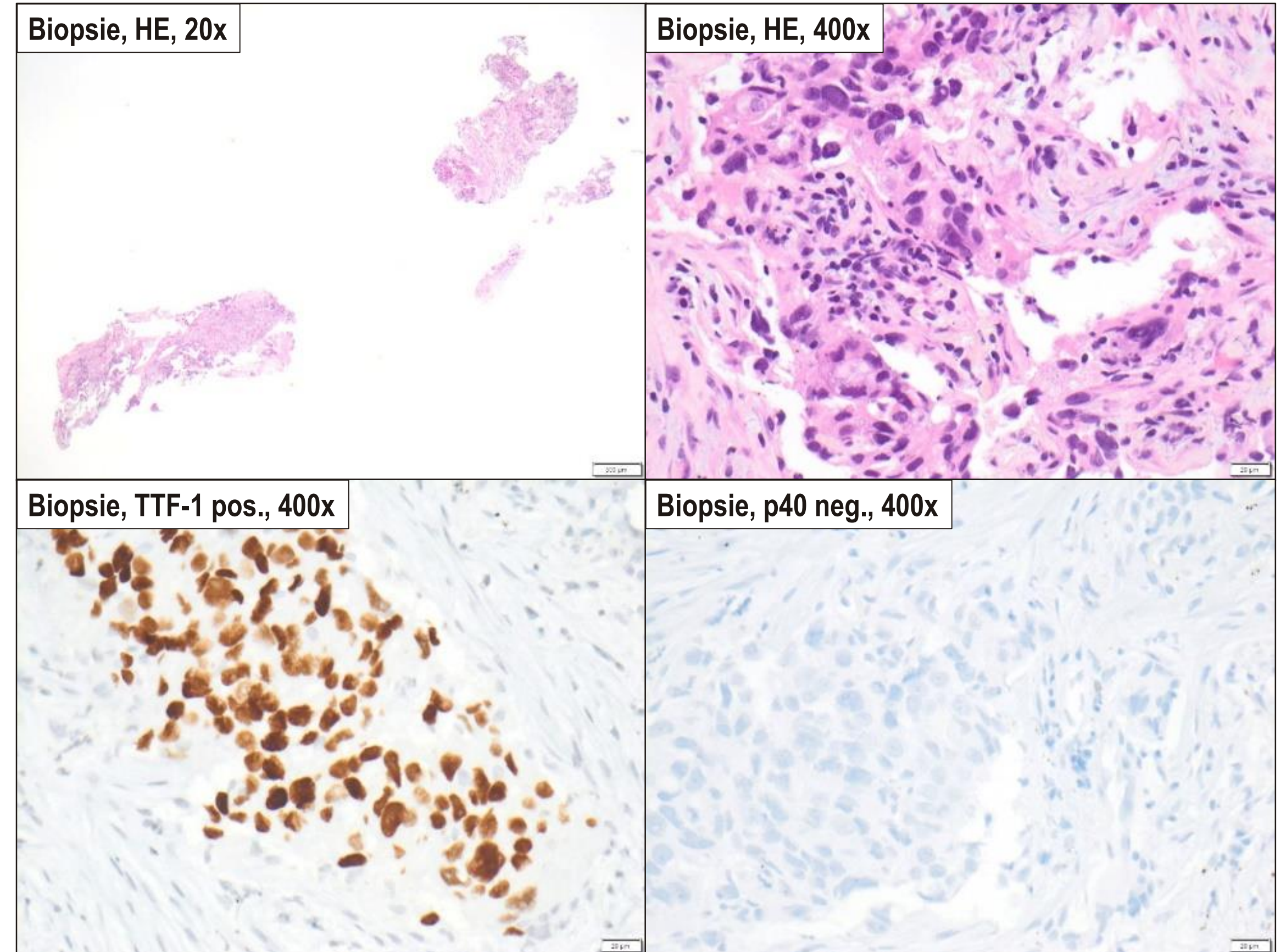
International Agency for Research on Cancer





## Immunhistologie:

- In Fällen mit nicht eindeutiger Histologie in der HE-Färbung
- Ggf. Frage nach neuroendokriner Differenzierung
- i.d.R. an Biopsien (EBUS TBNAs/Biopsien)
- Panel von TTF1 & p40 meist ausreichend (Gewebeschonung)



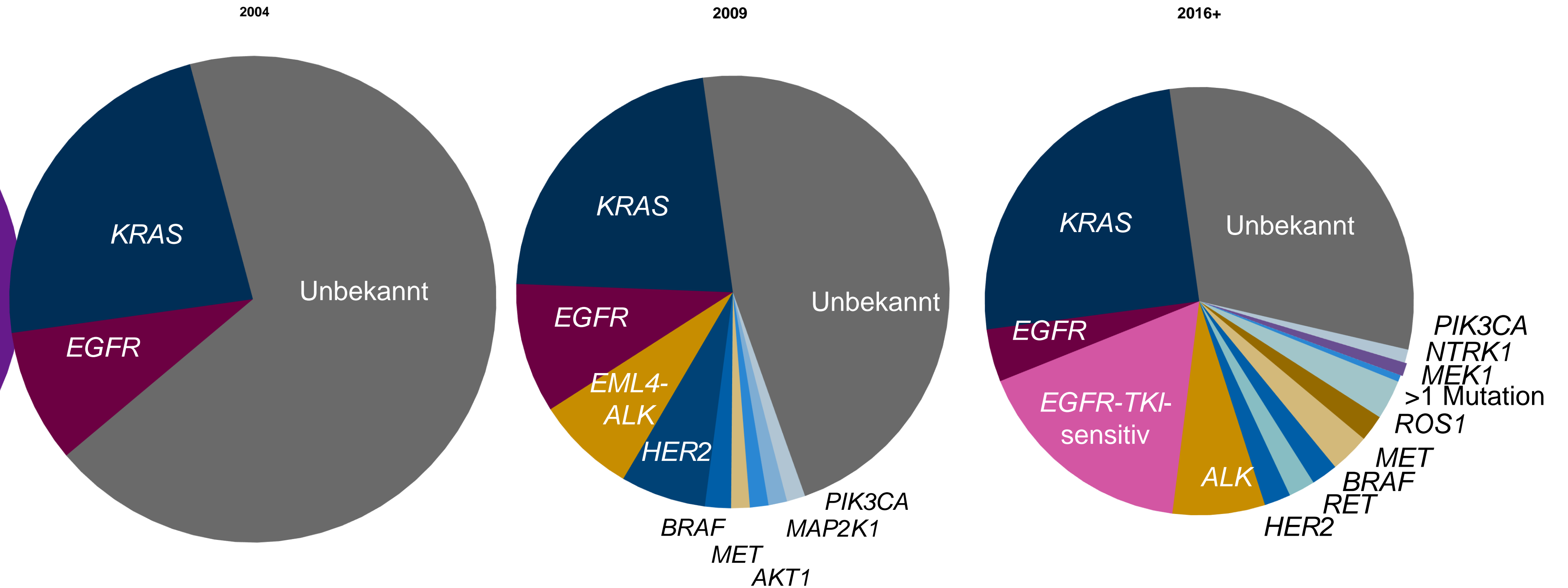




## Traditionelle Sicht



## Molekularpathologische Sicht



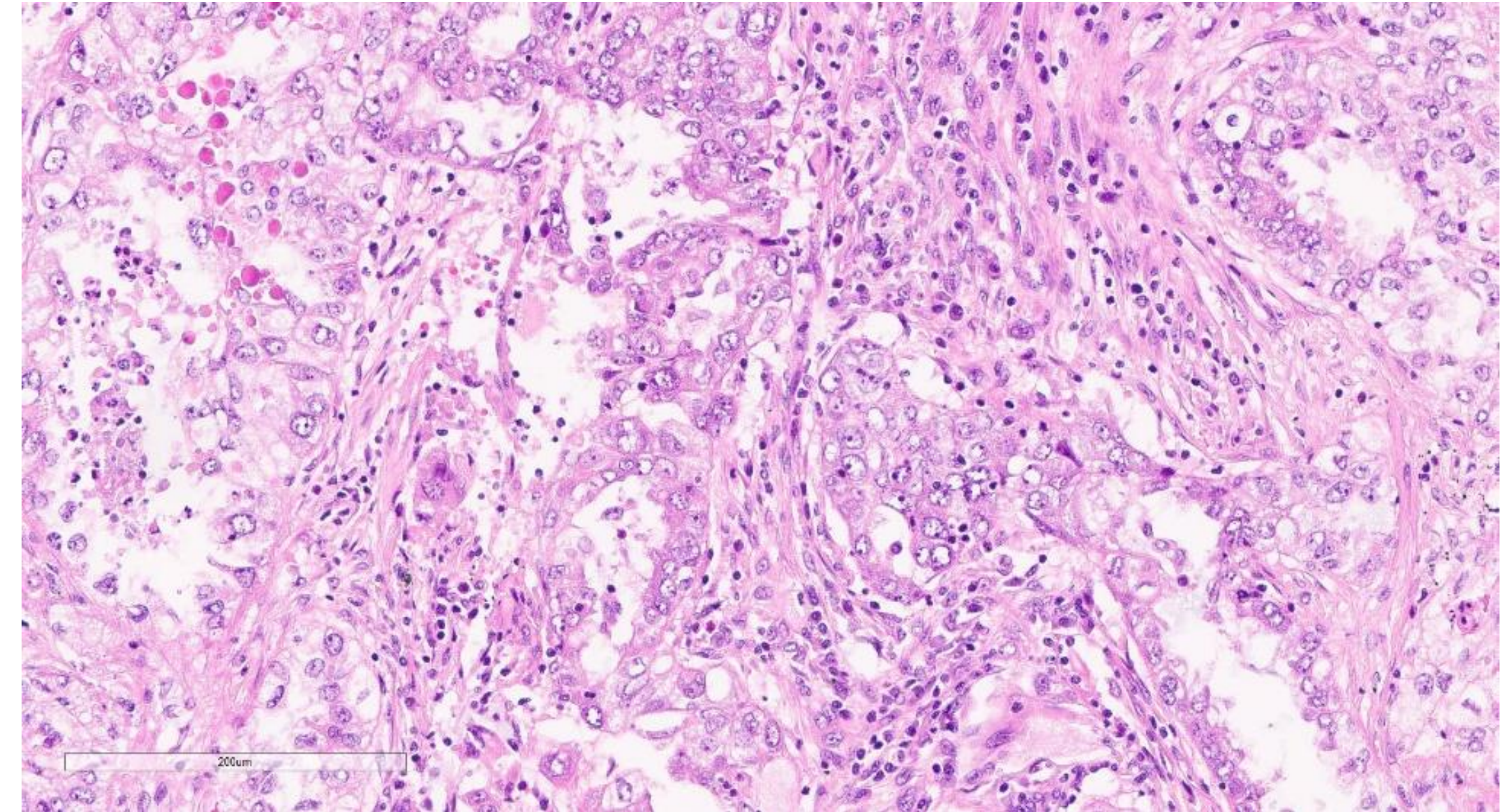
1. Pao W et al. Lancet Oncol 2011; 12(2): 175–180.
2. Clinical Lung Cancer Genome Project (CLCGP), Network Genomic Medicine (NGM). Sci Transl Med 2013; 5(209): 209ra153.
3. Mairinger T. Thieme-Refresher Innere Medizin 2018; 10: 1–16.
4. Tsao AS et al. J Thorac Oncol 2016; 11(5): 613–638.

Quelle: AstraZeneca slidekit 3617921



„Klinische“ bzw. praktische Einteilung:

- Adenokarzinom (NSCLC)
- Plattenepithelkarzinom (NSCLC)
- Andere NSCLCs
- Kleinzellig-neuroendokrines Lungenkarzinom (SCLC)

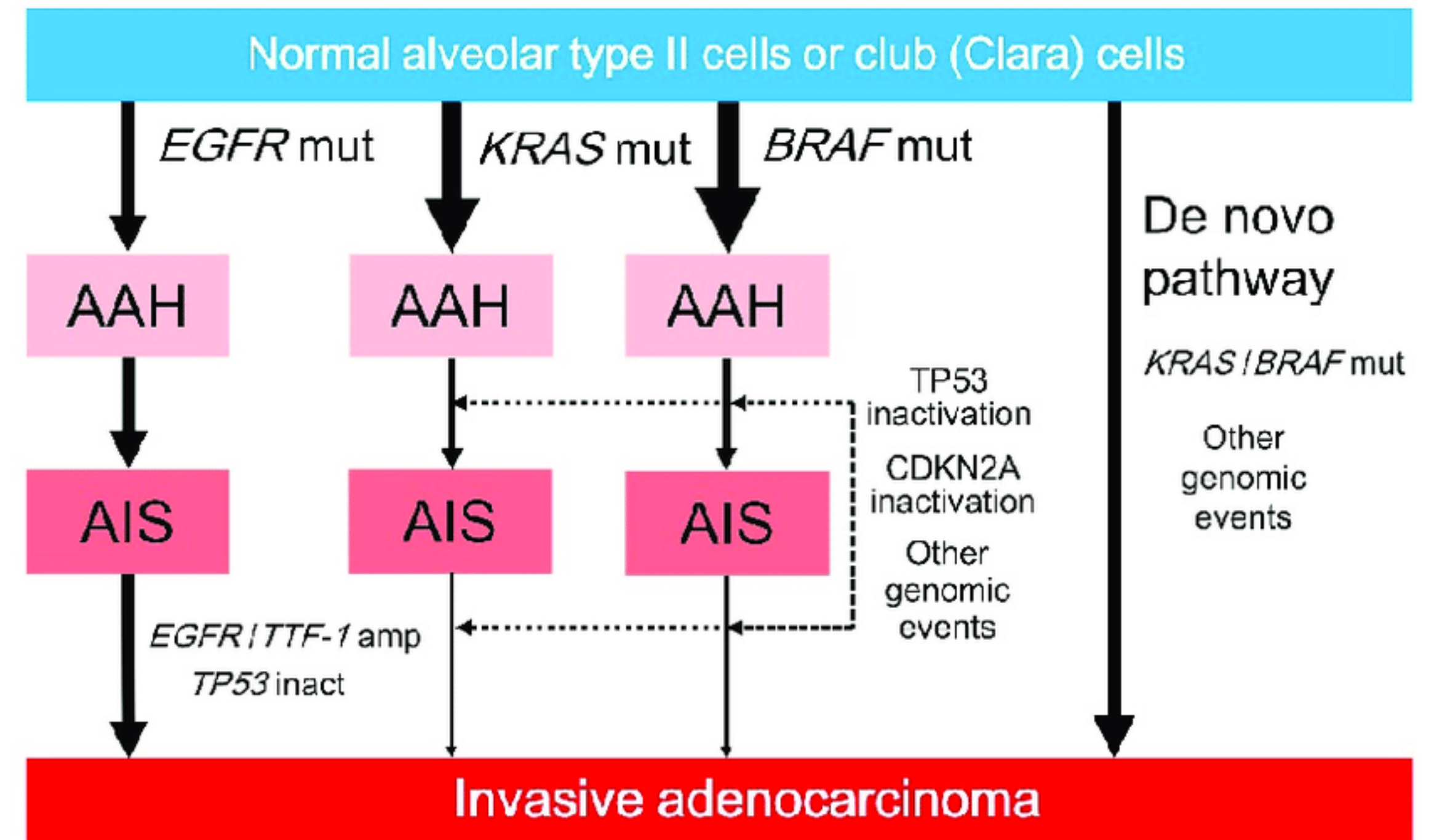


Pulmonales Adenokarzinom (200x, HE)



## Adenokarzinom:

- Potentielle Vorläuferläsion: atypische adenomatöse Hyperplasie (AAH):
  - Meist  $\leq 5\text{mm}$
  - Hat in ca. 1/3 der Fälle Treibermutationen
  - Max. mäßige Atypie
- Vorläuferläsion: Adenocarcinoma in situ:
  - Meist  $\leq 30\text{mm}$
  - Reines intra-alveoläres (lepidisches) Wachstum
  - Keine Invasion
  - Nur an Resektat diagnostizierbar, meist subpleural
  - Hat in ca.  $\frac{1}{2}$  der Fälle Treibermutationen
  - Atypie
  - nicht-muzinös (fast alle) vs. muzinös



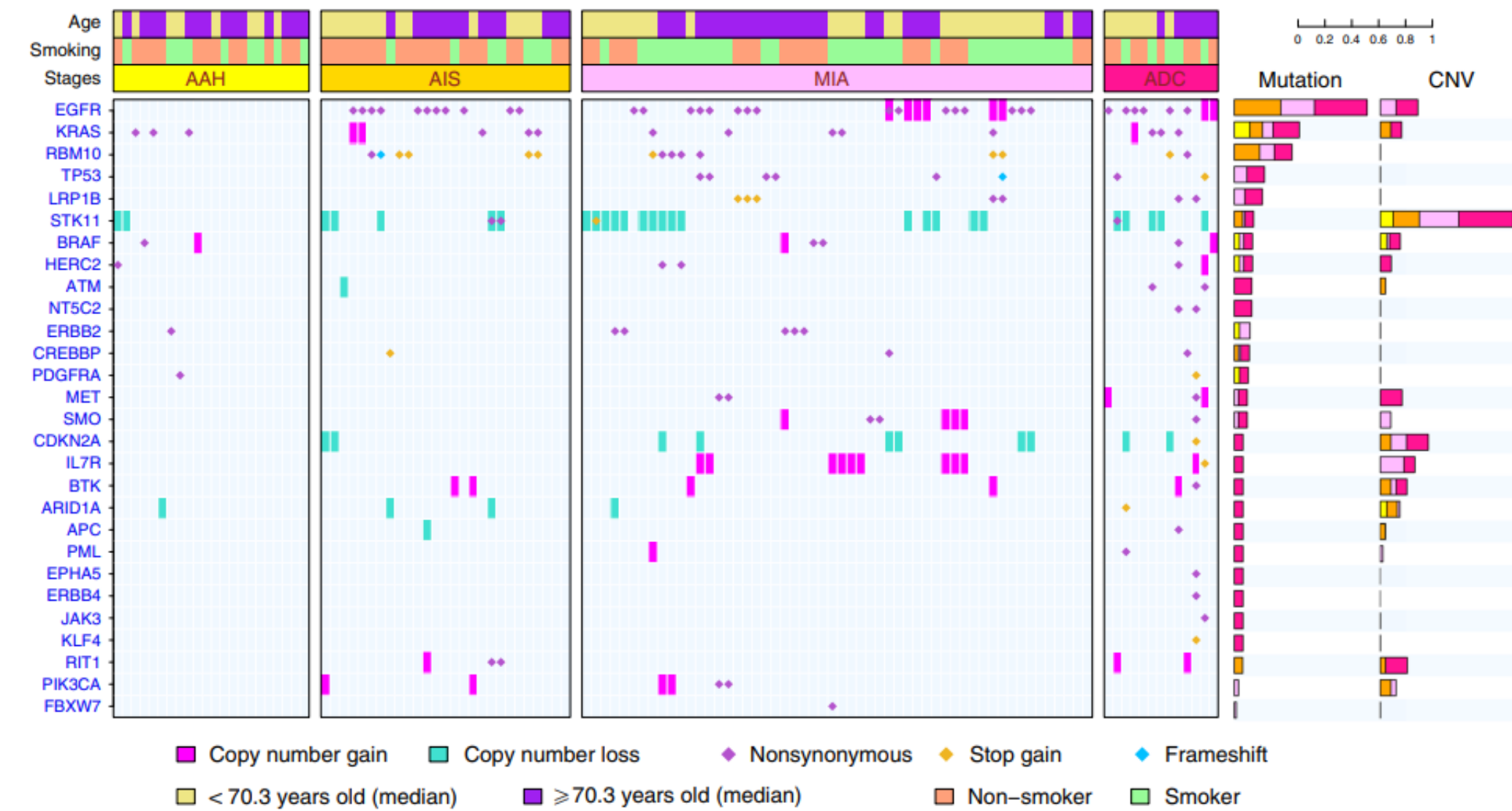
Quelle: Inamura et al, IJMS 2018, PMID: 29690599



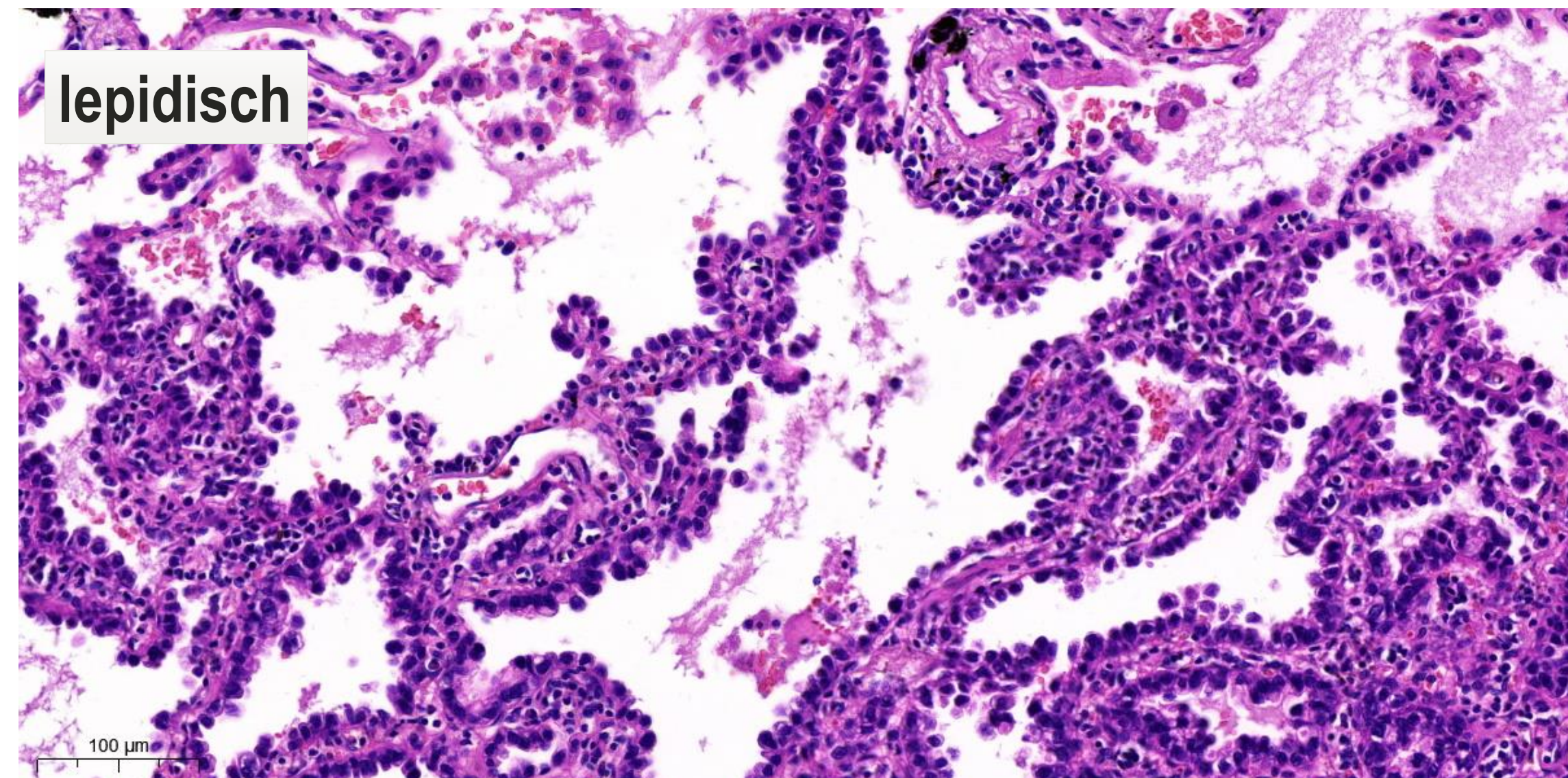
## Adenokarzinom:

– minimal invasiv:

- $\leq 30\text{mm}$  Größe,  $\leq 5\text{mm}$  invasiver Anteil (1 Schnitt)
- Prädominant intra-alveoläres Wachstum (lepidisch)
- Muss an Resektat diagnostiziert werden
- Keine Nekrose, Gefäßeinbrüche, oder Pleurainfiltration
- Keine Ausbreitung auf dem Luftweg (STAS)



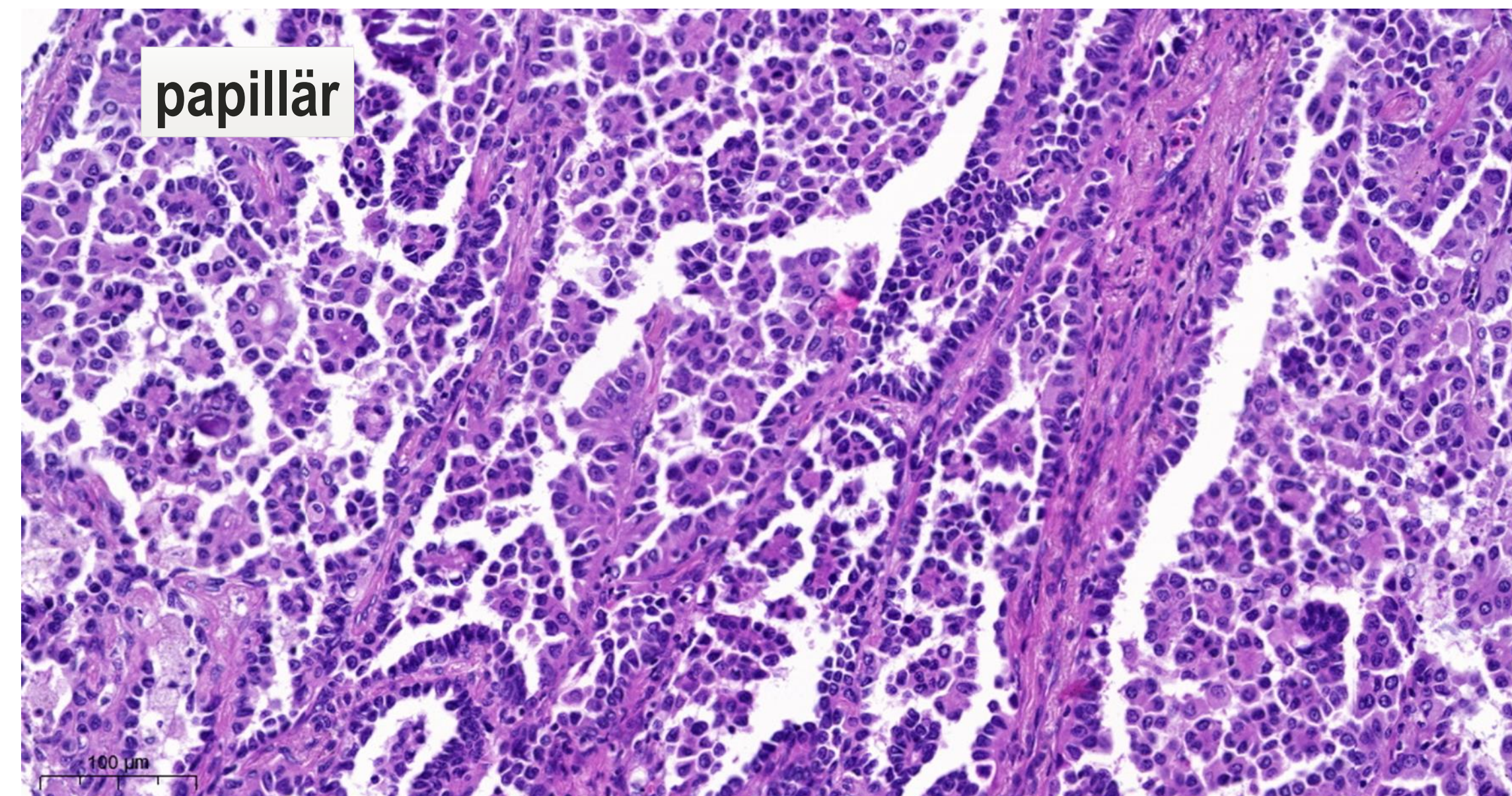
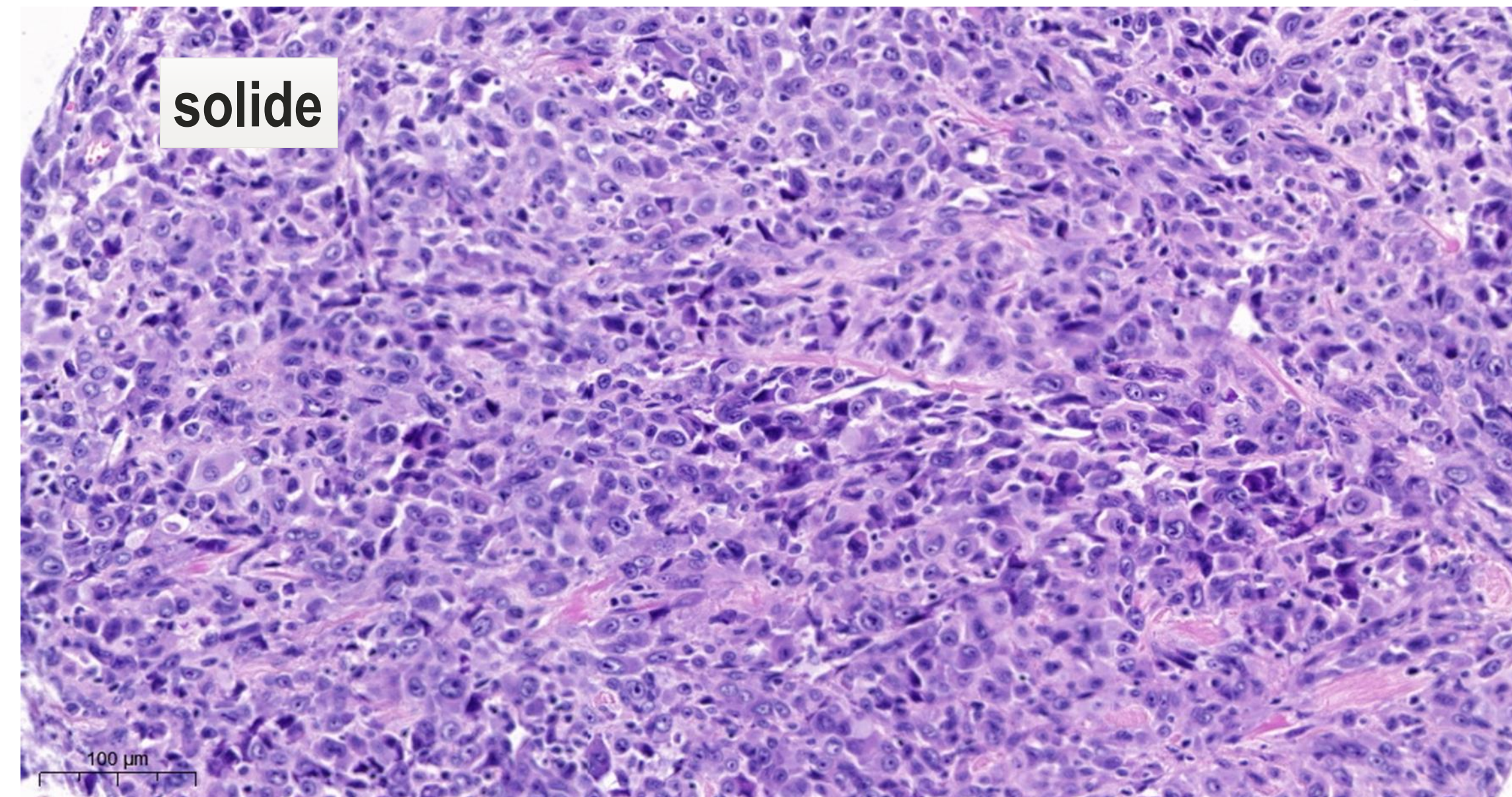
Quelle: Hu et al, Nature Comm, 2019; PMID: 31278276



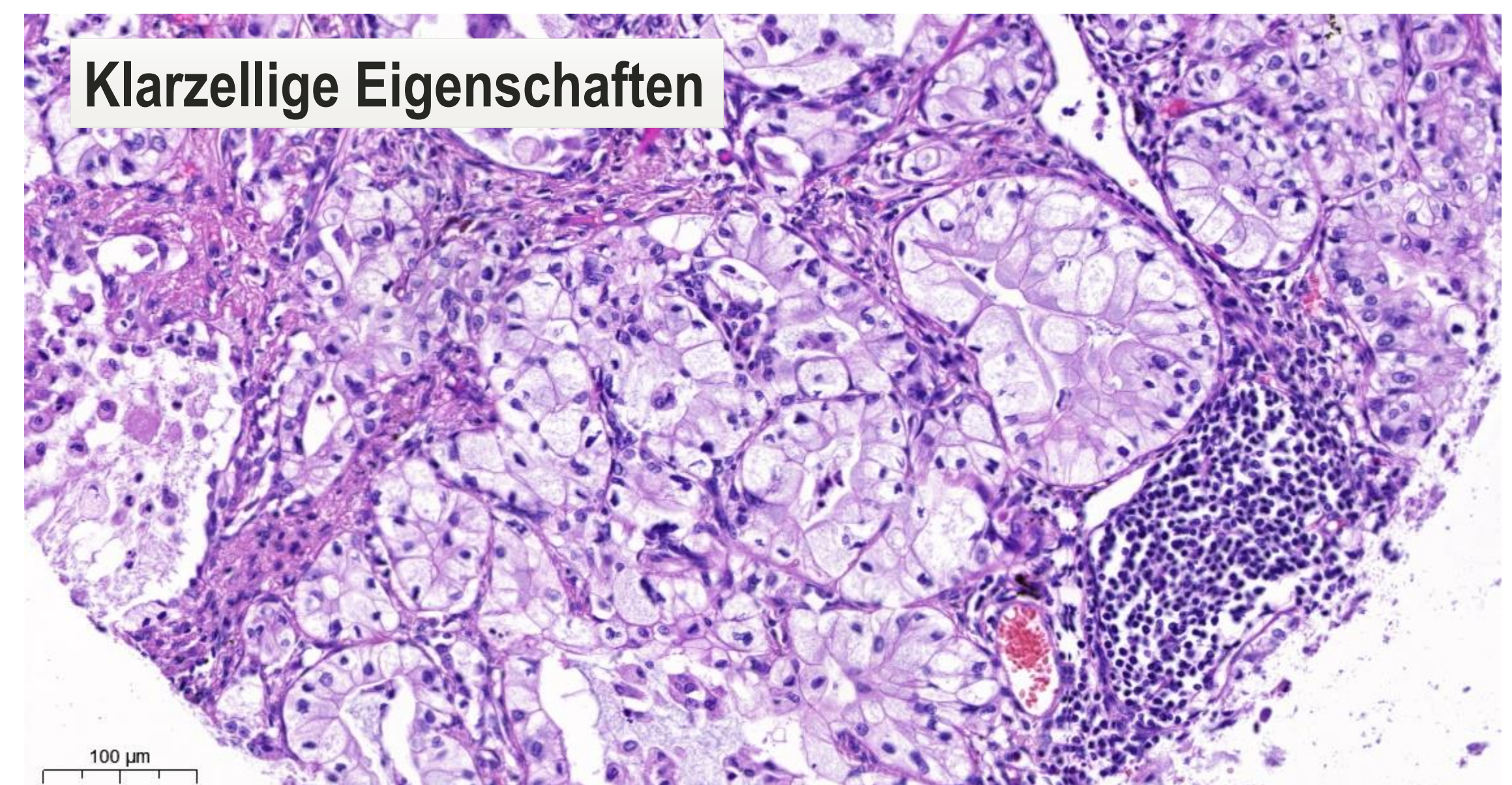
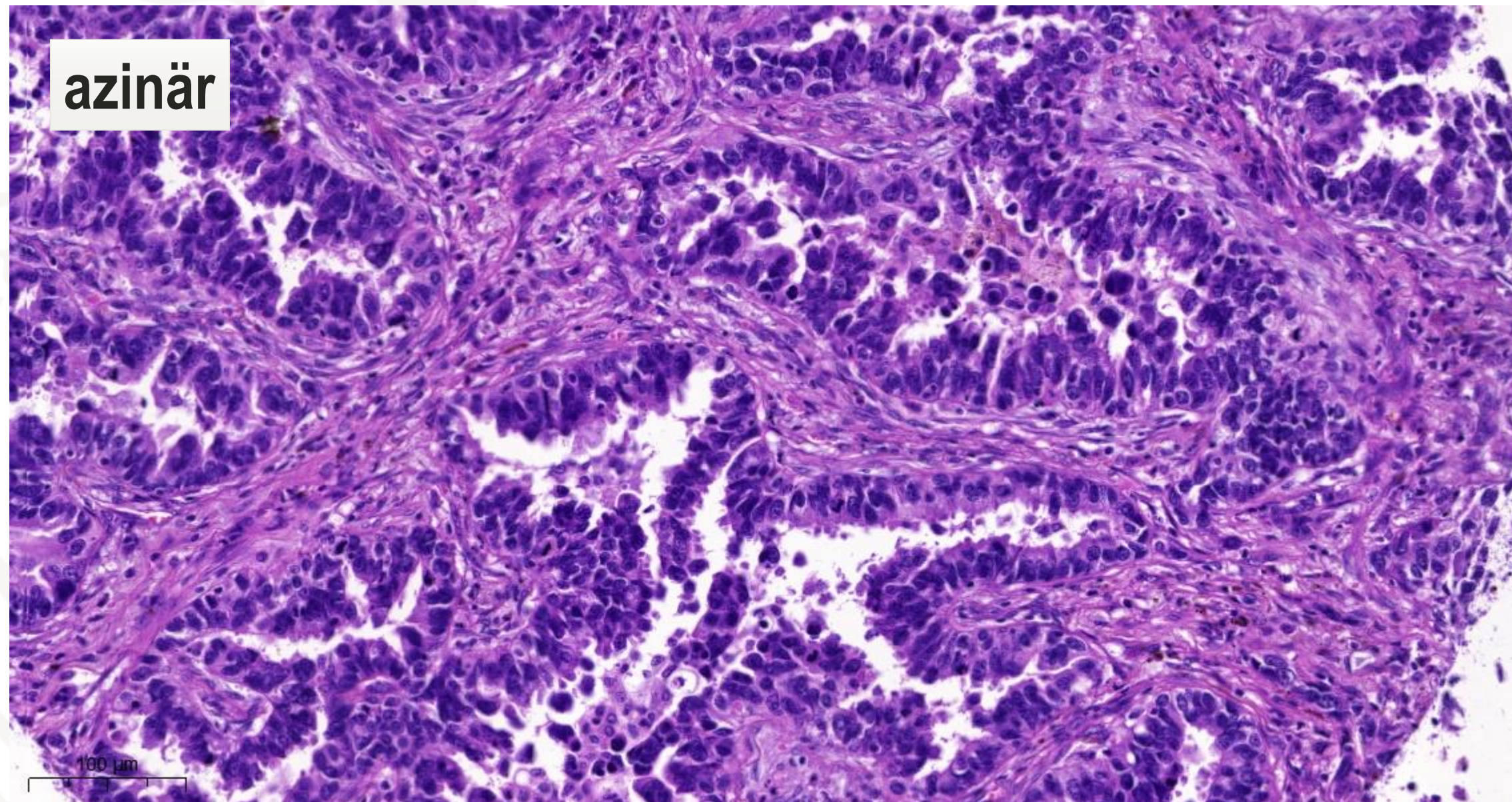
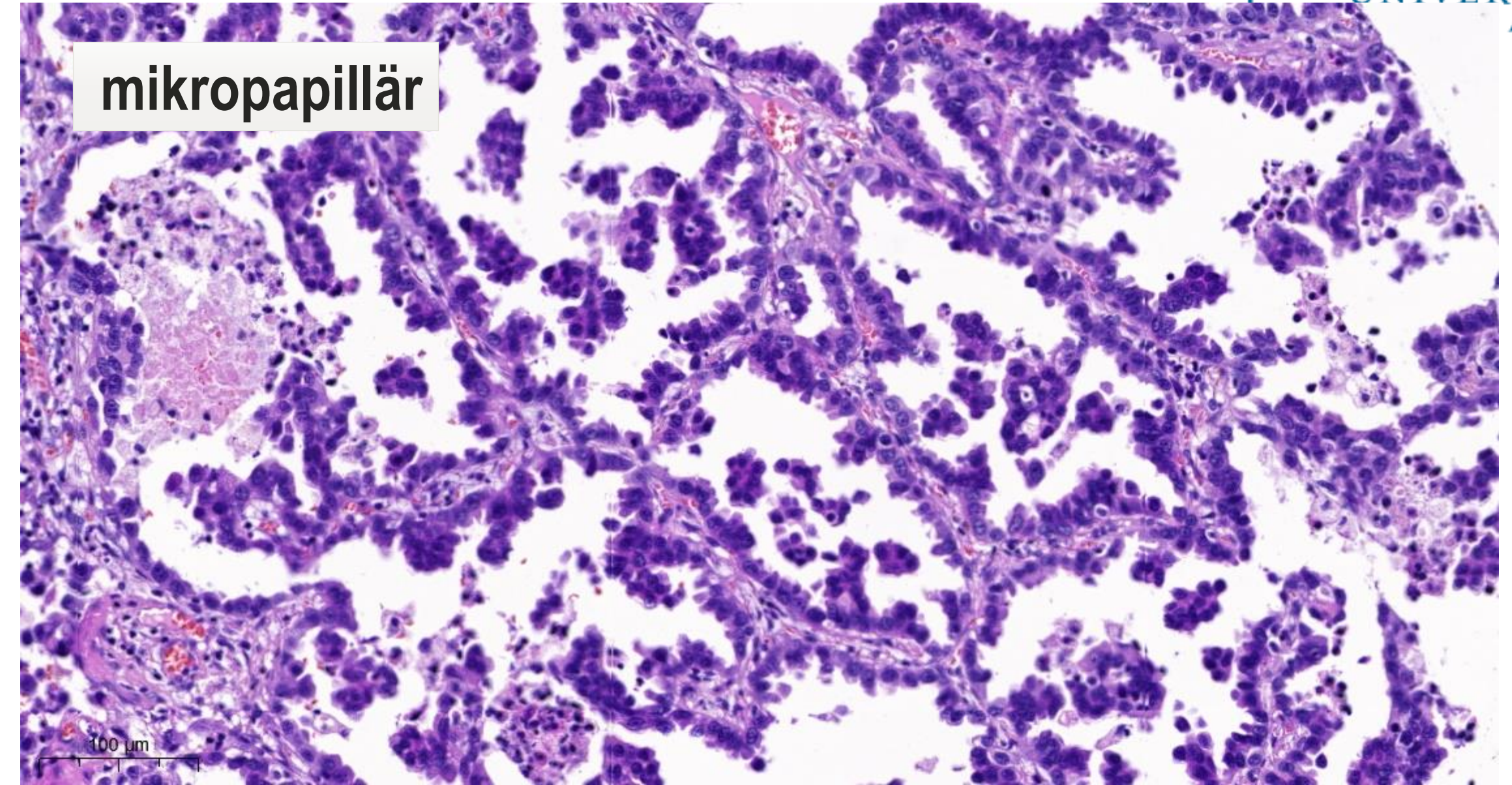
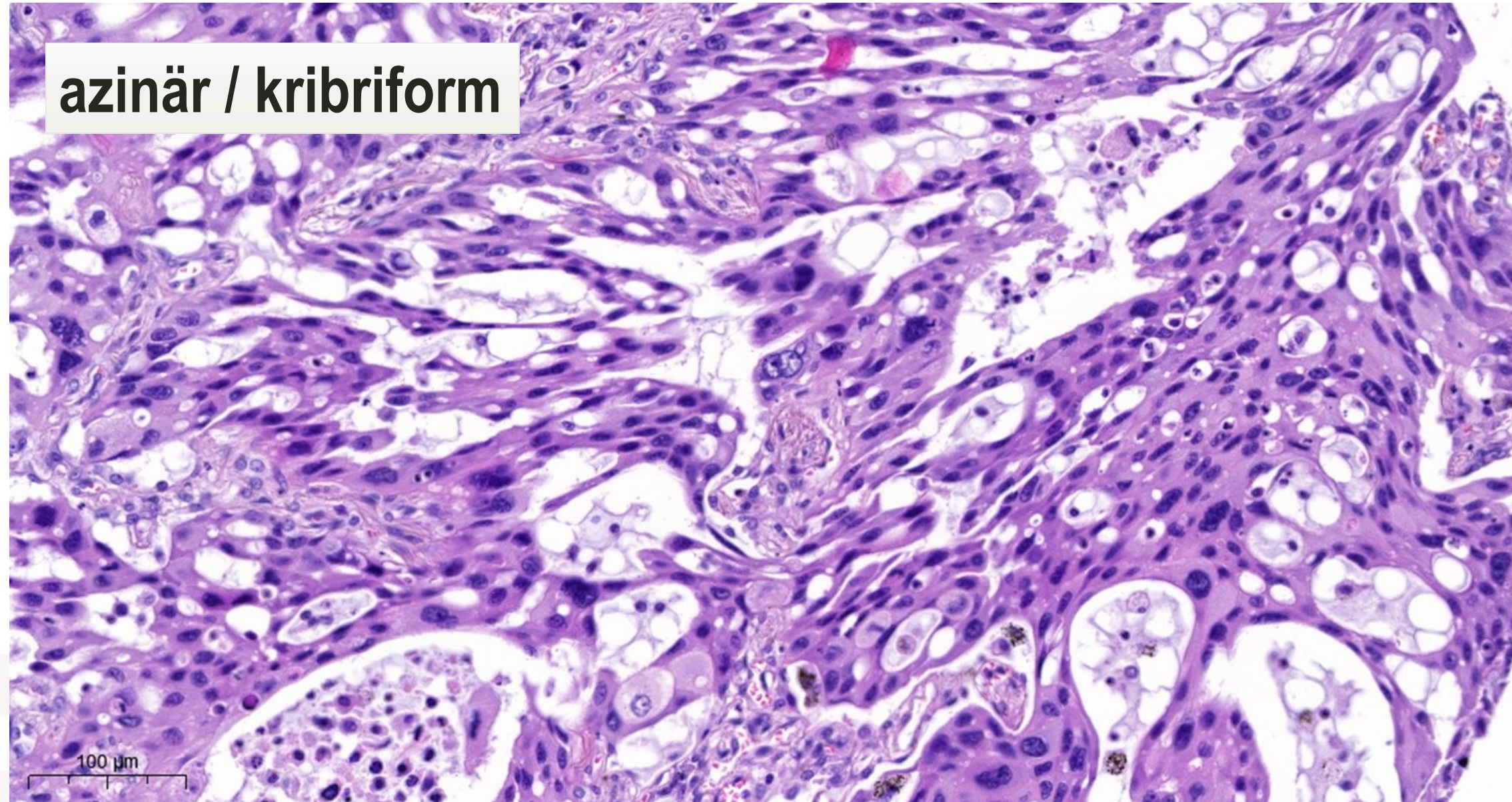


## Adenokarzinom (invasiv):

- Klinik: Kein Unterschied zum Plattenepithelkarzinom, eher peripher lokalisiert
- Ätiologie:
  - Rauchen (aber weniger als bei Plattenepithelkarzinom oder Kleinzeller)
  - Andere (s.o.)
- Histologische Subtypen:
  - Lepidisch
  - Azinär
  - Papillär
  - Mikropapillär
  - Solide





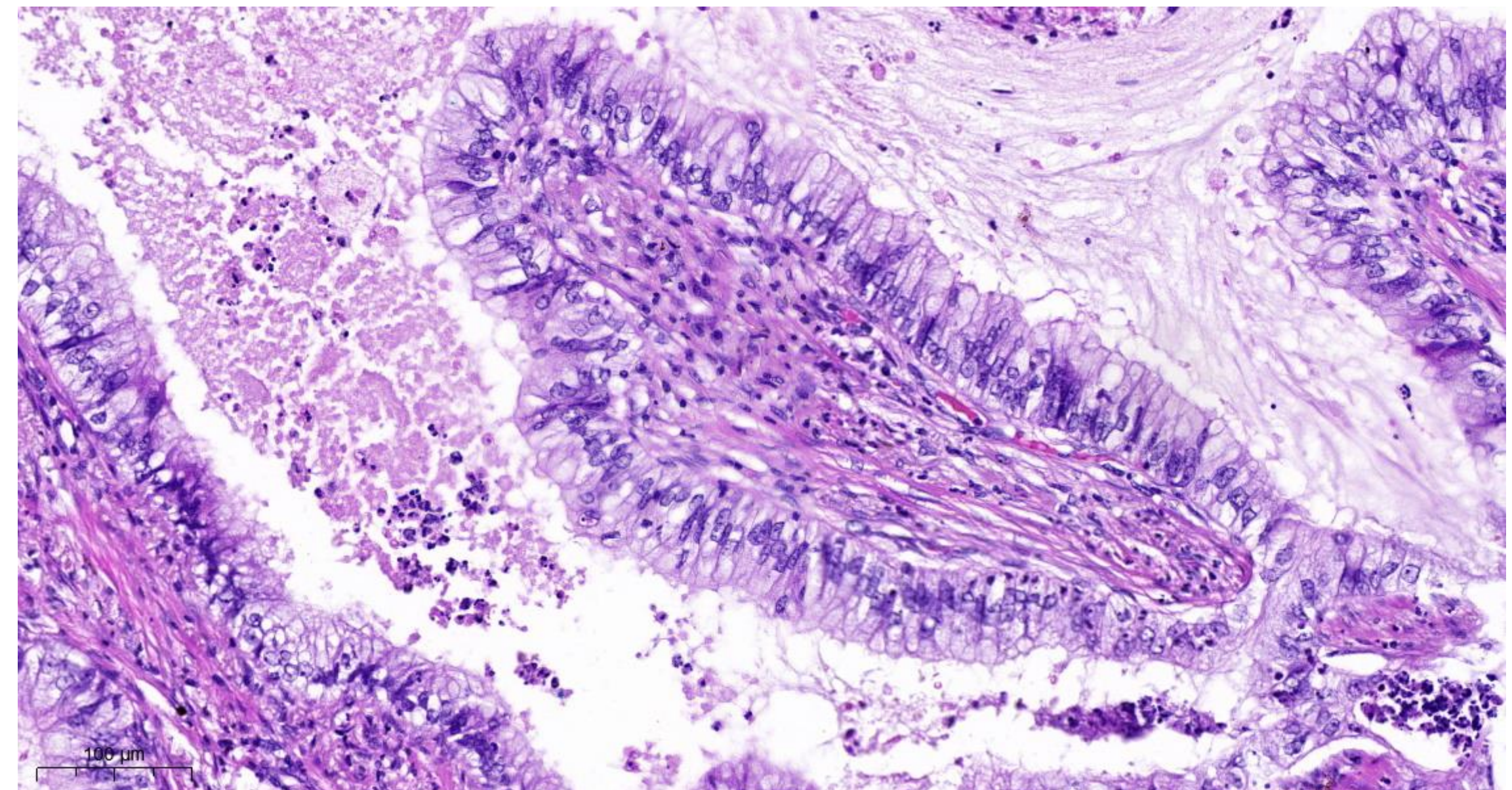
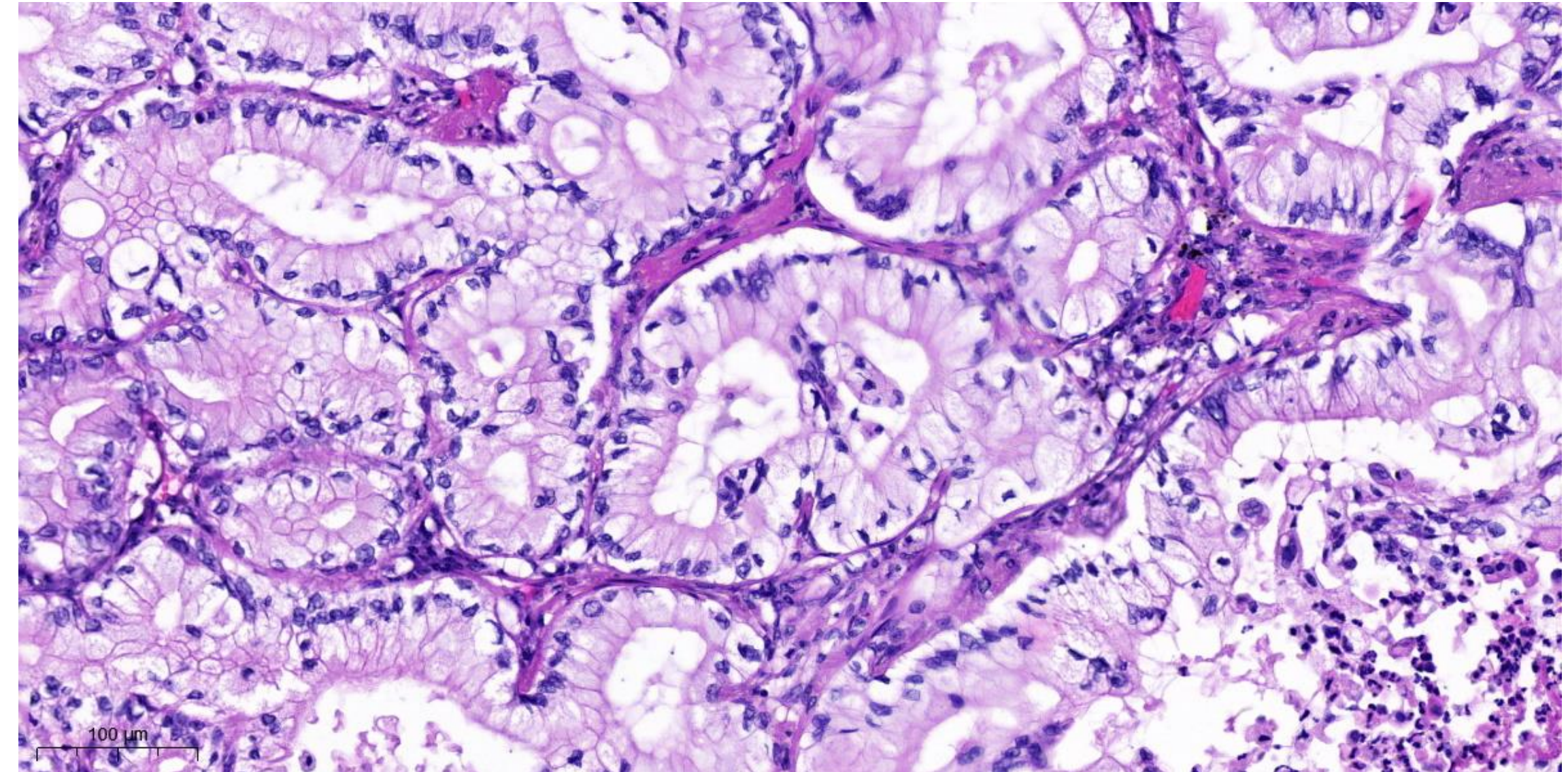




## Adenokarzinom weitere Typen:

### – muzinös:

- Selten (3-10%)
- Mikroskopie: Becherzellen bzw. hochprismatische Zellen und reichlich intrazytoplasmatisches Muzin
- Molekularpathologie: meist *KRAS*-Mutationen (G12D, G12V, nicht G12C), selten *TP53*-Mutationen, geringe Mutationslast, häufiger Genfusionen (*NRG1* > *ALK* > *ERBB2/4*, *RET*, *NTRK1-3*), selten *EGFR*-Mutationen
- meist TTF1-, CK7+

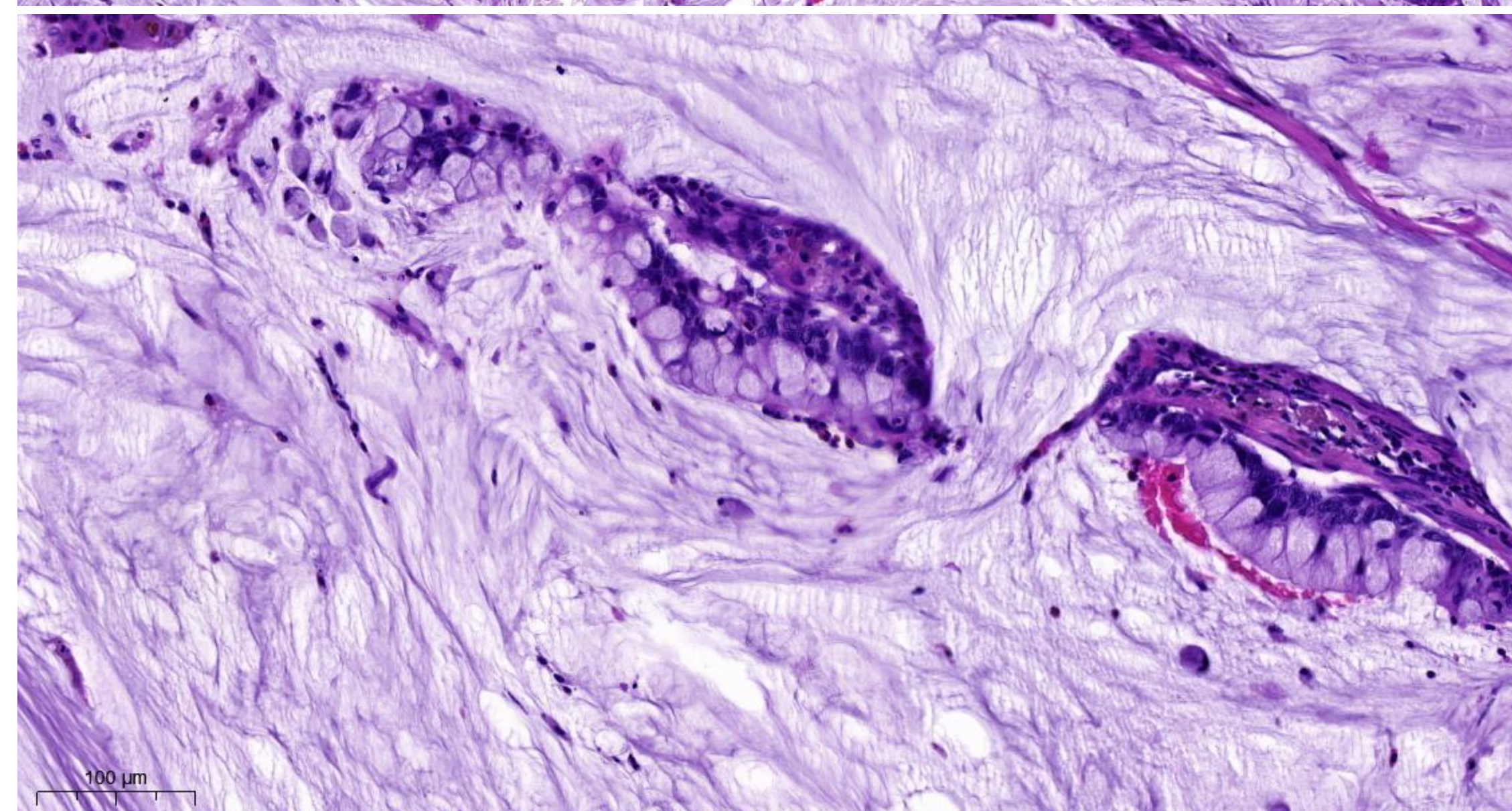
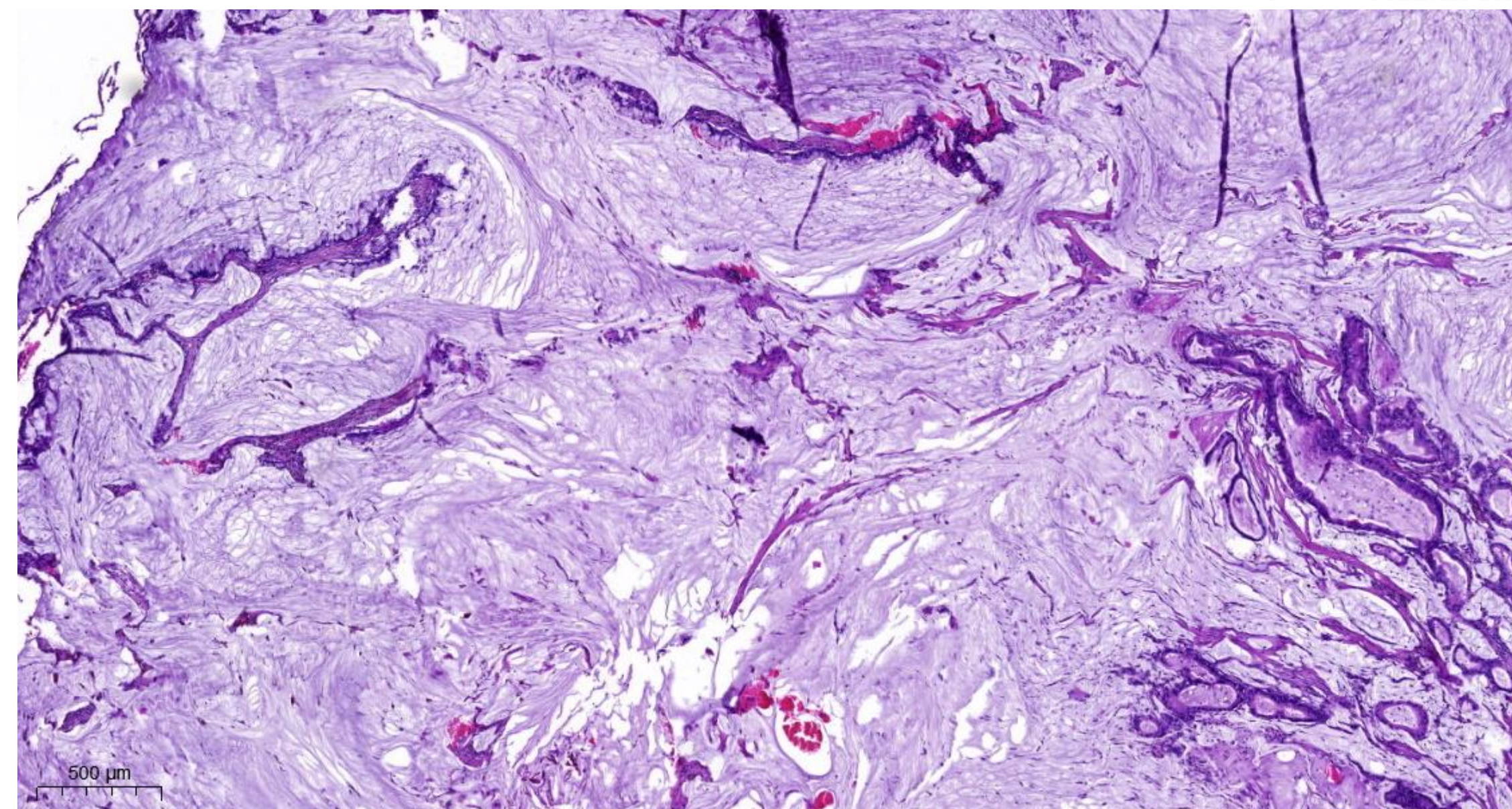




## Adenokarzinom weitere Typen:

### – kolloidal:

- Eher peripher
- Mikroskopie: massenhaft extrazelluläres Muzin, Epithel hochprismatisch tapentenartig oder frei flotierend; Atypie kann sehr gering sein, wenige Mitosen, keine Nekrosen
- Molekularpathologie: ca. 50% *KRAS*-Mutationen, auch Mutationen in *STK11* und *PARP1*

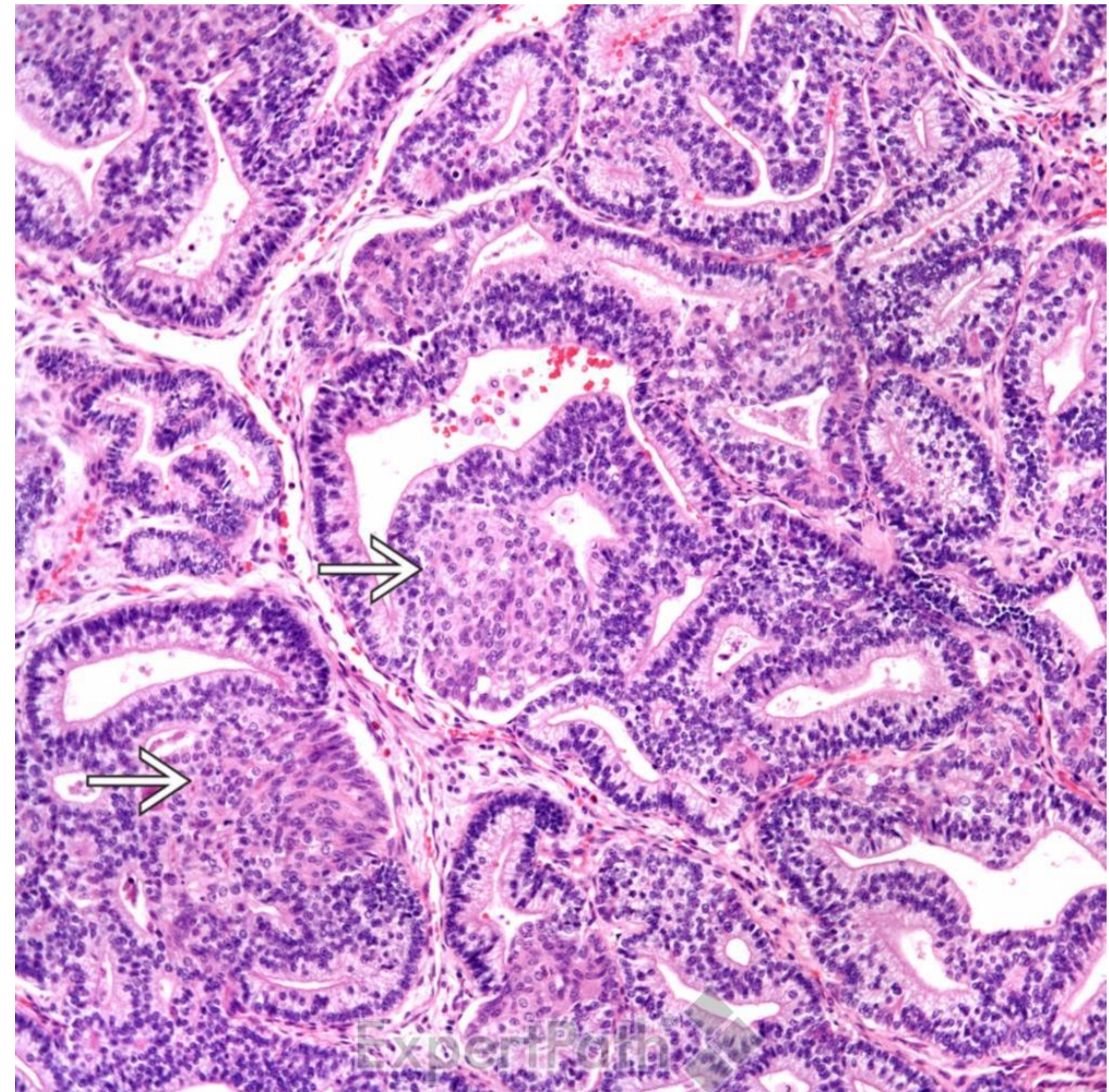




## Adenokarzinom weitere Typen:

### – fetal:

- Selten, ~1% der pulmonalen Adenokarzinome
- Meist peripher
- Mikroskopie: wie fetale Lunge in pseudoglandulärem Stadium; low-/high-grade
- Molekularpathologie: bCatenin- (low grade) und WNT-Signalwegveränderungen; *CTNNB1*- und *DICER1*-Mutationen



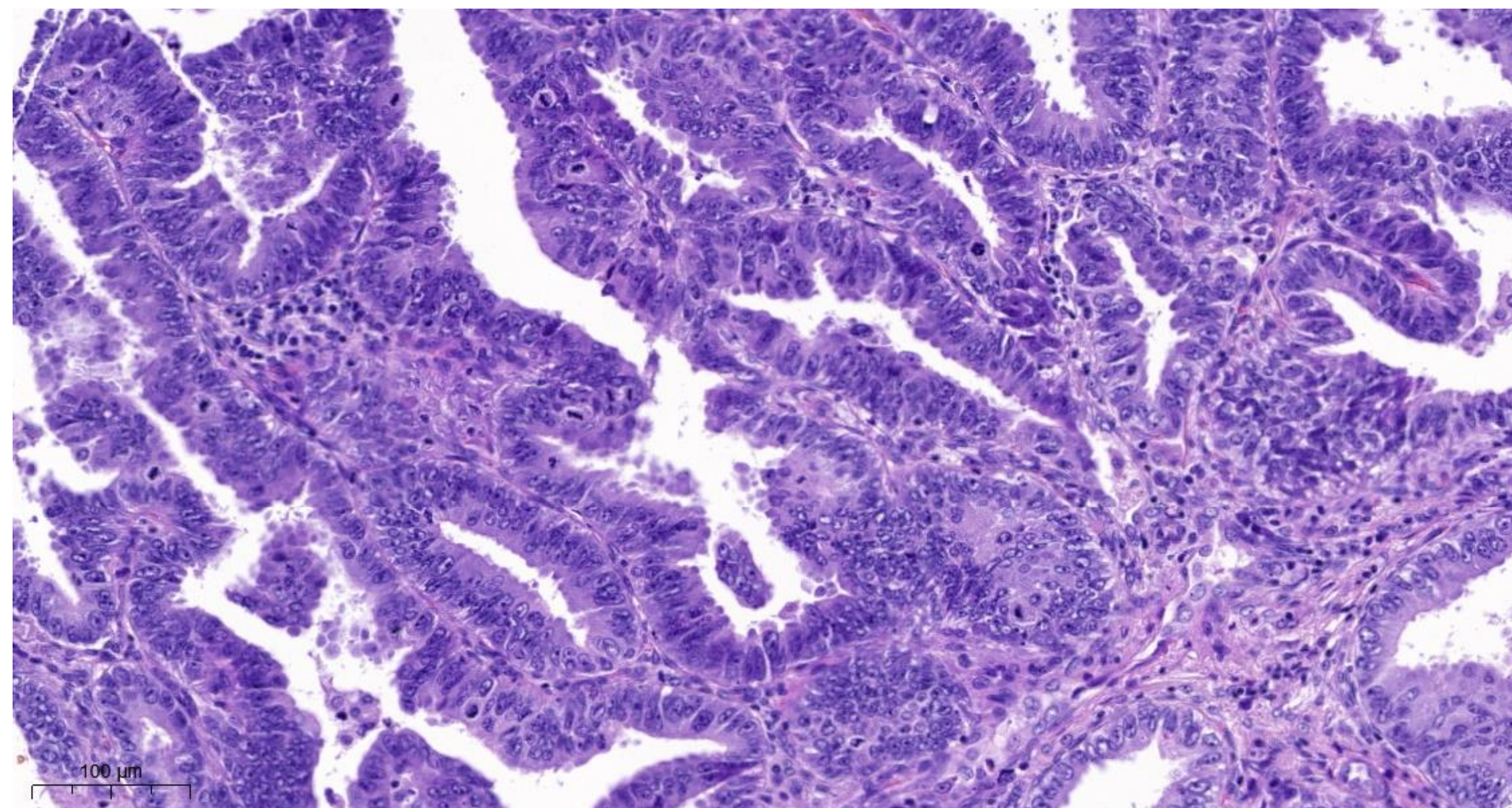
Quelle: ExpertPath online



## Adenokarzinom weitere Typen:

### – enterischer Typ:

- Meist peripher
- selten
- Mikroskopie: wie kolorektales Adenokarzinom
- CDX2+, CK7+, CK20+; TTF1- (50%)
- Molekularpathologie: häufiger *KRAS*-Mutationen; Profil wie kolorektales Karzinom (TMB, MSI), aber ohne *APC*-Mutationen

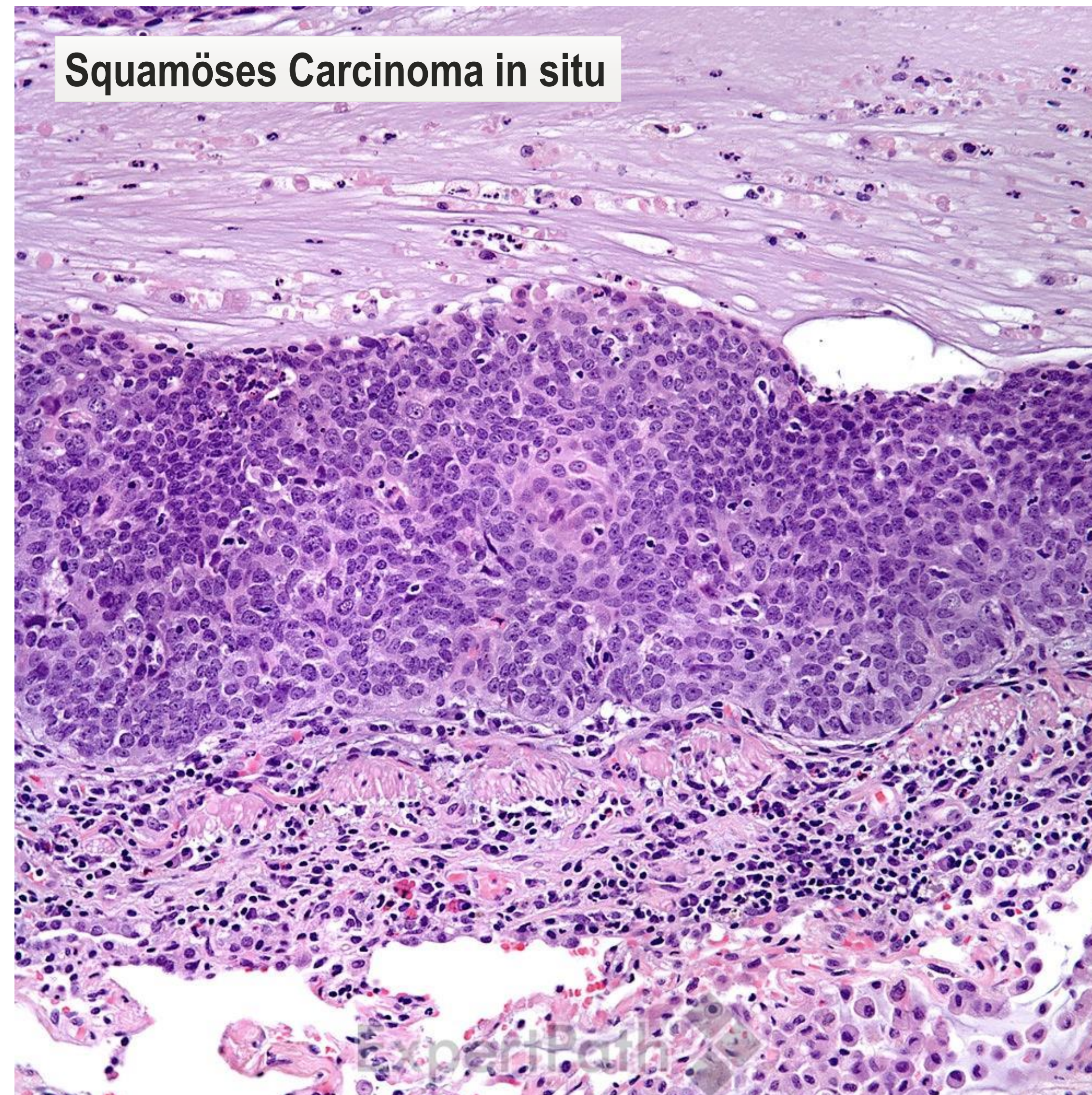




## Plattenepithelkarzinom:

- Vorläuferläsionen:
- Dyplasie & Carcinoma in situ:
  - Bei 40% der Raucher (>30py)
  - Mikroskopie: Schichtungsstörung, Atypie, keine Invasion
  - 37% der schweren Dysplasie und 88% der CIS persistieren oder gehen in den Progress

### Squamöses Carcinoma in situ

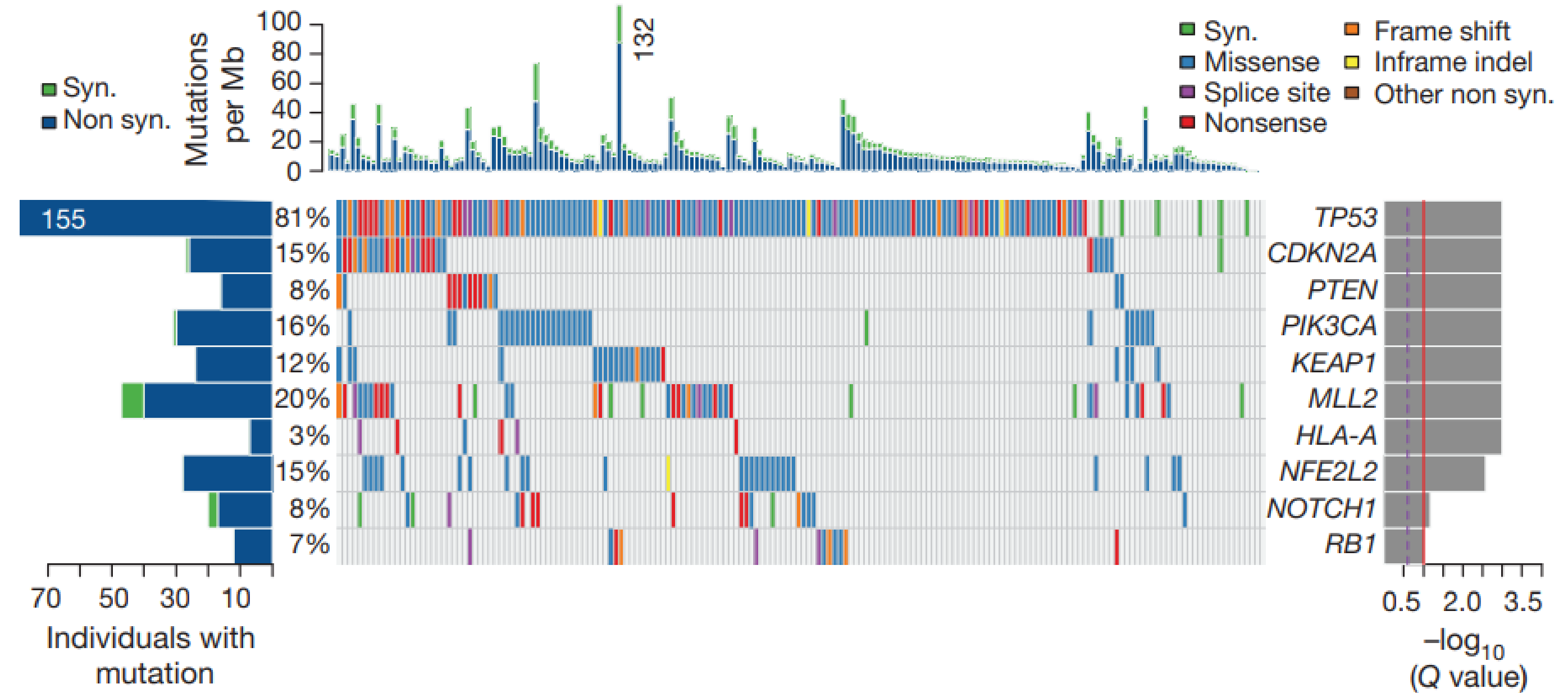


Quelle: ExpertPath online



## Plattenepithelkarzinom (invasiv):

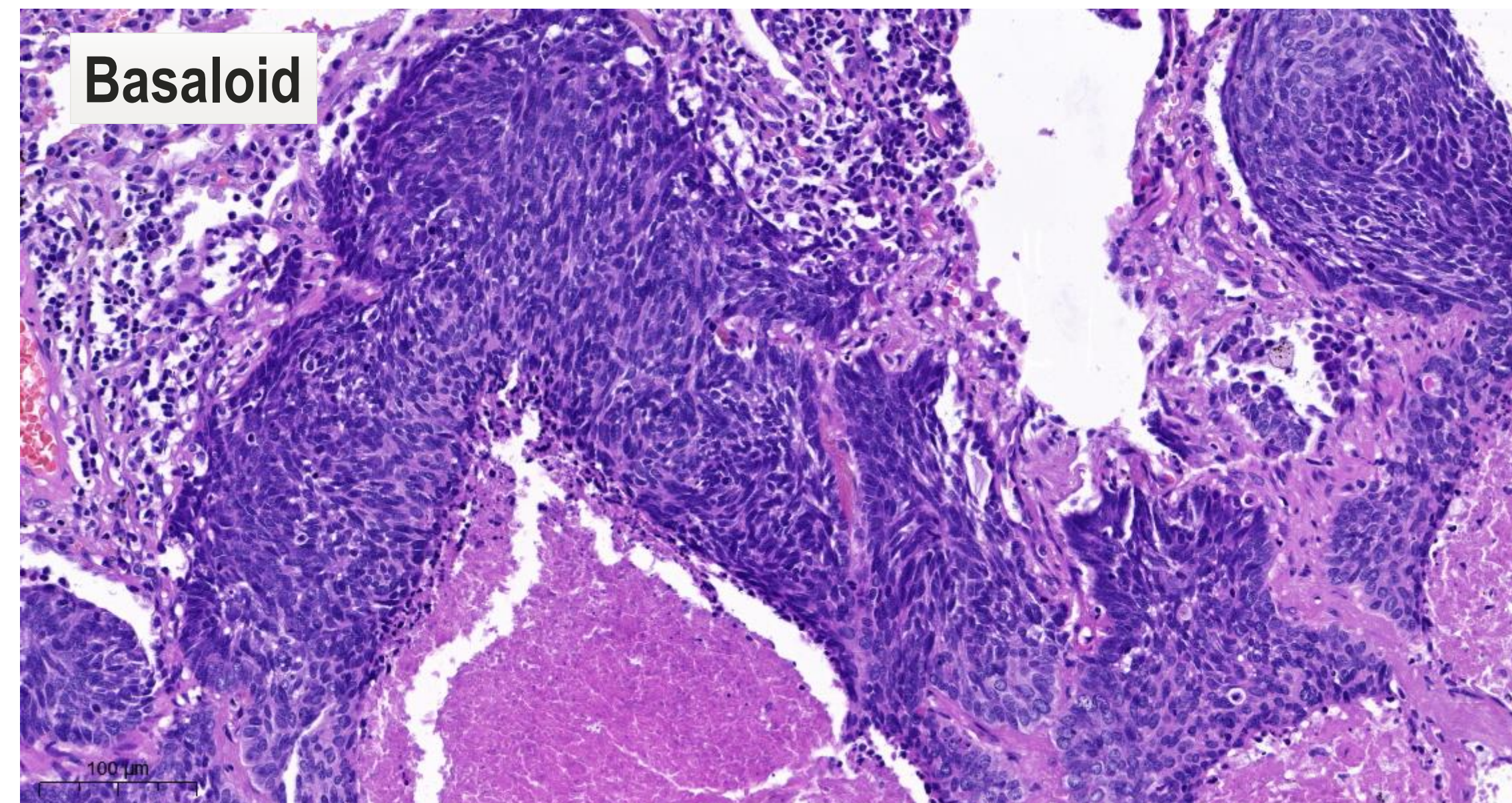
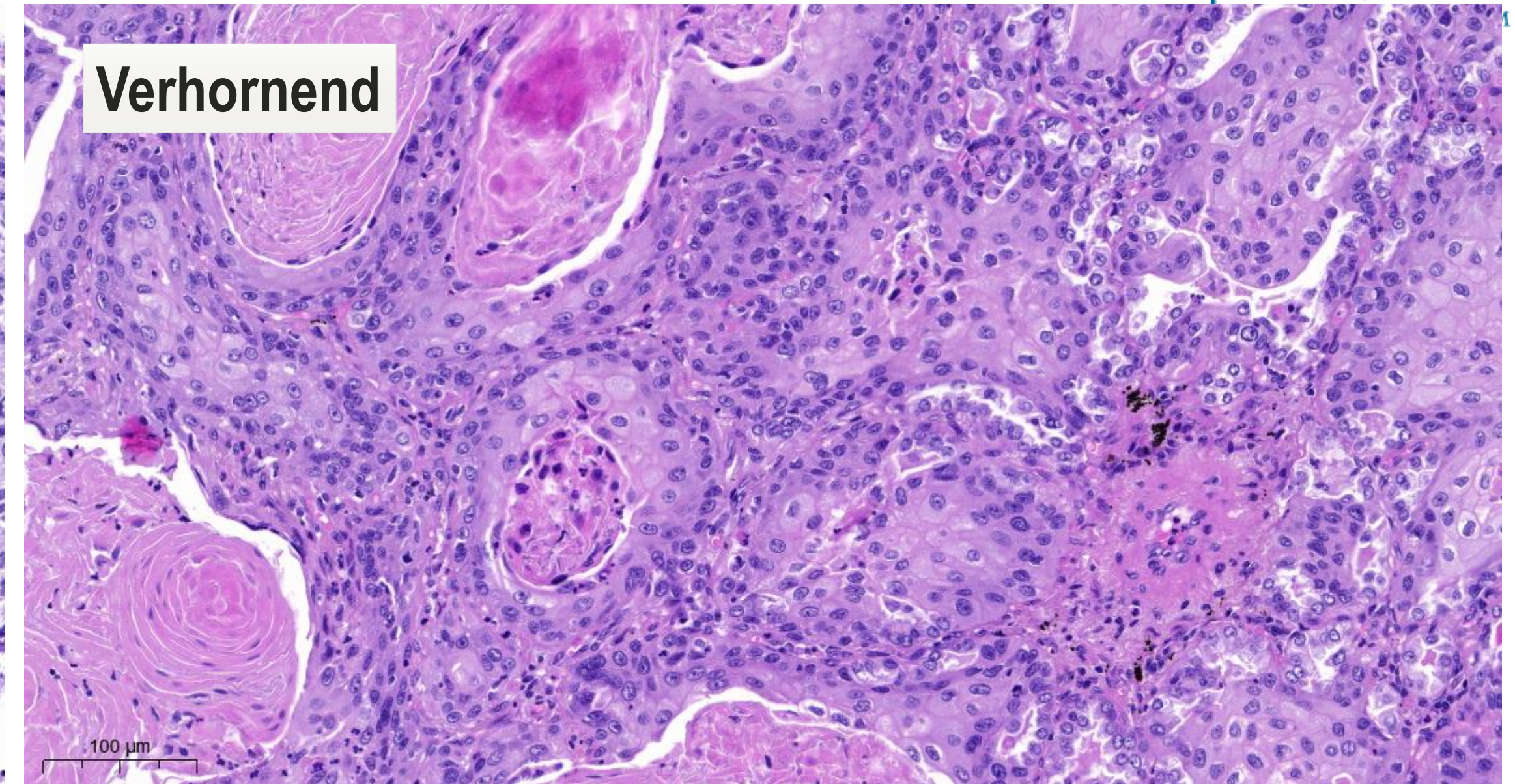
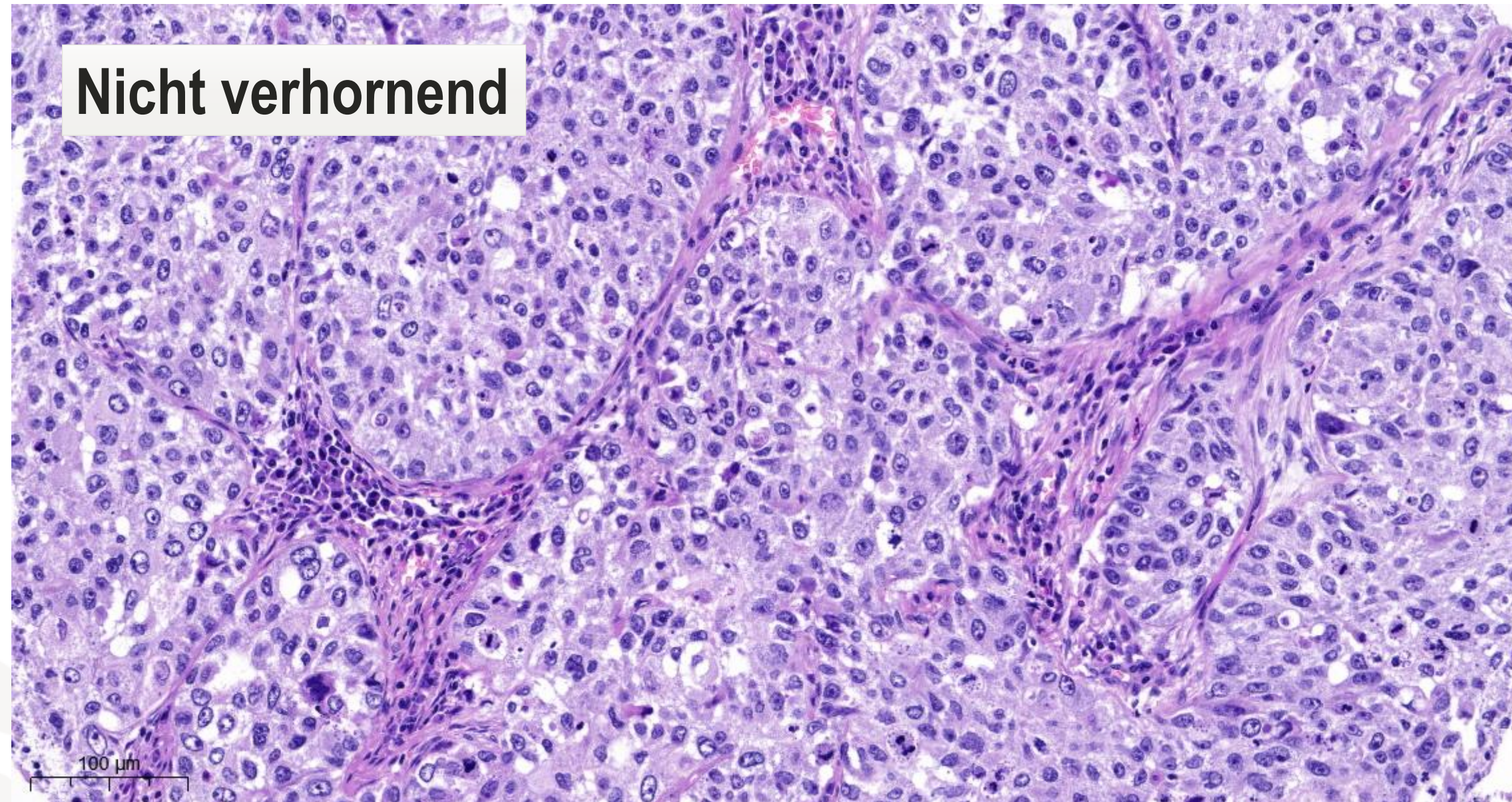
- eher zentral
- stark mit Rauchen assoziiert
- Klinik wie andere NSCLC
- Molekularpathologie: häufig Mutationen in *TP53*, *CDKN2A*, *PTEN*, *PIK3CA*, *KEAP1*, *KMT2 (MLL2)*, *HLA-A*, *NFE2L2*, *NOTCH1*, *RB1*
- Mikroskopie Subtypen:
  - Verhornend (typische Verhornung, interzelluläre Brücken)
  - Nicht-verhornend (IHC notwendig)
  - Basaloid (kleine Zellen, basaloid, periphere Palisadierung, IHC notwendig, hohe Mitoserate, Ki67 hoch: 50-80%)
- IHC: p40+ (>50% der Zellen), CK5/6+, TTF1-



520 | NATURE | VOL 489 | 27 SEPTEMBER 2012

Quelle: TCGA, Nature 2012,

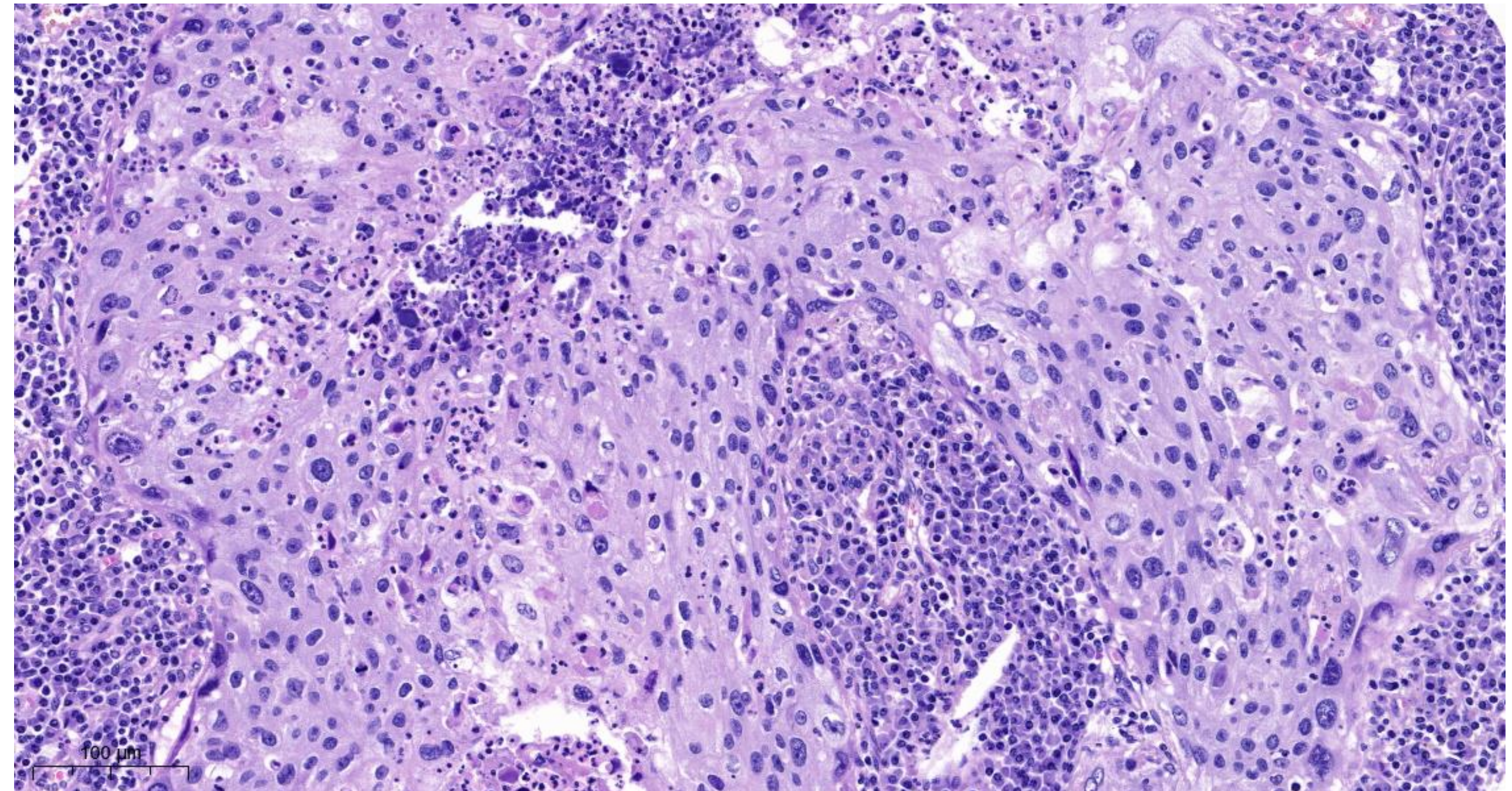






## Lymphoepitheliales Karzinom:

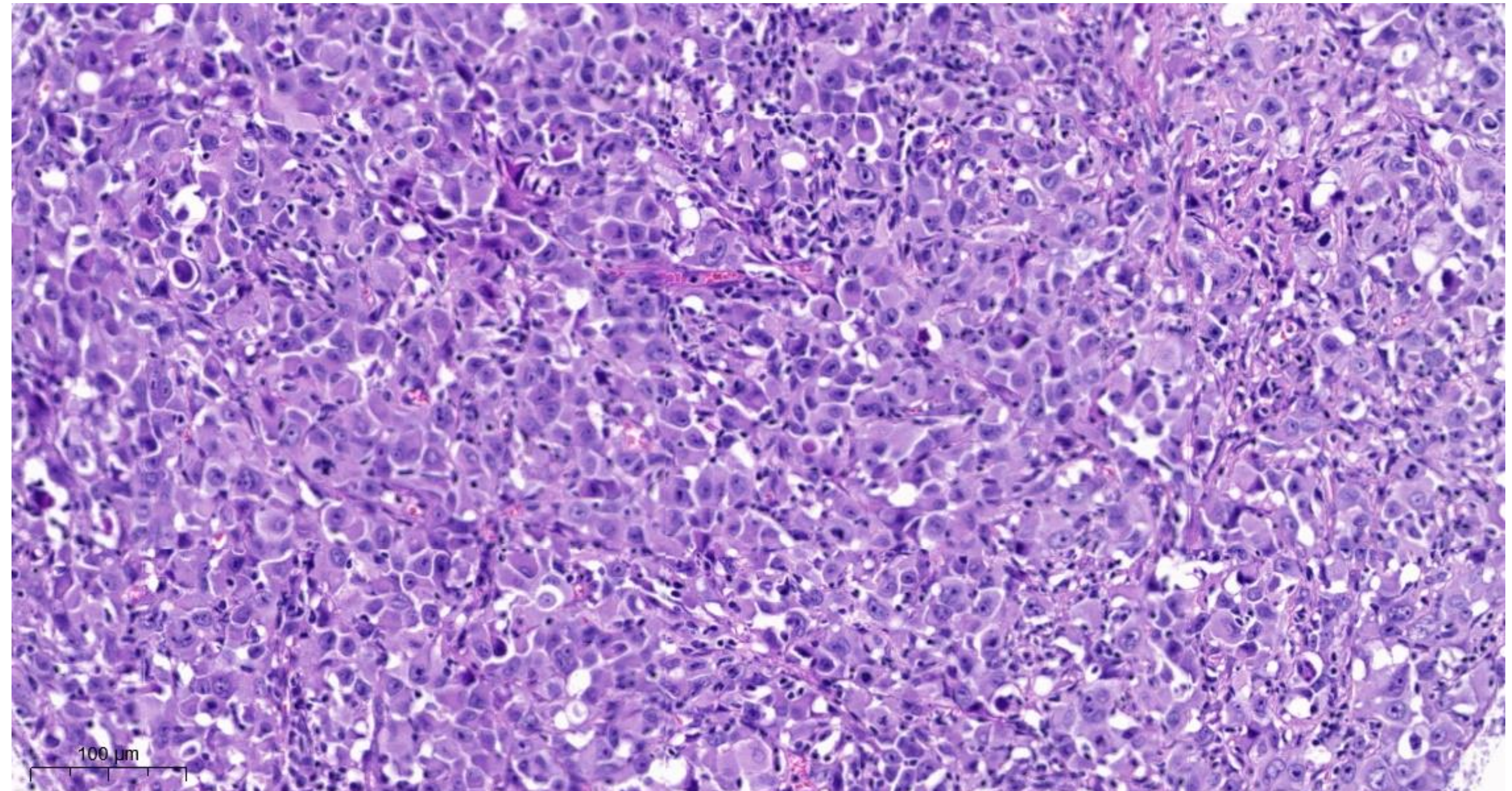
- Eher peripher
- EBV-Assoziation in >90% (Asien), geringer in Europa
- Molekularpathologie: meist keine Alterationen in *TP53*, *KRAS*, *EGFR*, *ALK* oder *ROS1*
- Mikroskopie:
  - Synzytiales Wachstum
  - Starkes lymphozytäres Infiltrat
  - IHC: p40+, CK5/6+
- Prognose: besser als andere NSCLCs





## Großzelliges Karzinom:

- Undiff. NSCLC ohne Merkmale eines kleinzellig-neuroendokrinen Karzinoms, Adenokarzinoms oder Plattenepithelkarzinoms
- Inzwischen 1,5% der NSCLCs
- Ausschlussdiagnose
- TTF1-, p40-





- **Adenosquamöses Karzinom:**

- Karzinom mit jeweils  $\geq 10\%$ igem Anteil Adenokarzinom und Plattenepithelkarzinom
- 2-3% aller NSCLCs
- Diagnose am H&E-Schnitt und/oder mit IHC (TTF1, p40)
- Molekularpathologie: zwischen NSCLC Adenokarzinom und Plattenepithelkarzinom

- **Pleomorphes Karzinom:**

- Undifferenzierter Anteil von mindestens 10% in einem anderen NSCLC (spindelzellig, riesenzellig) oder vollständig pleomorphes Karzinom

- **Pulmonales Blastom:**

- Biphasischer Tumor mit low-grade fetalem Karzinom und primitivem mesenchymalen Stroma; sehr selten; meist Erwachsene



Quelle: ExpertPath online



# Bösartige Tumore – neuroendokrine Neoplasien

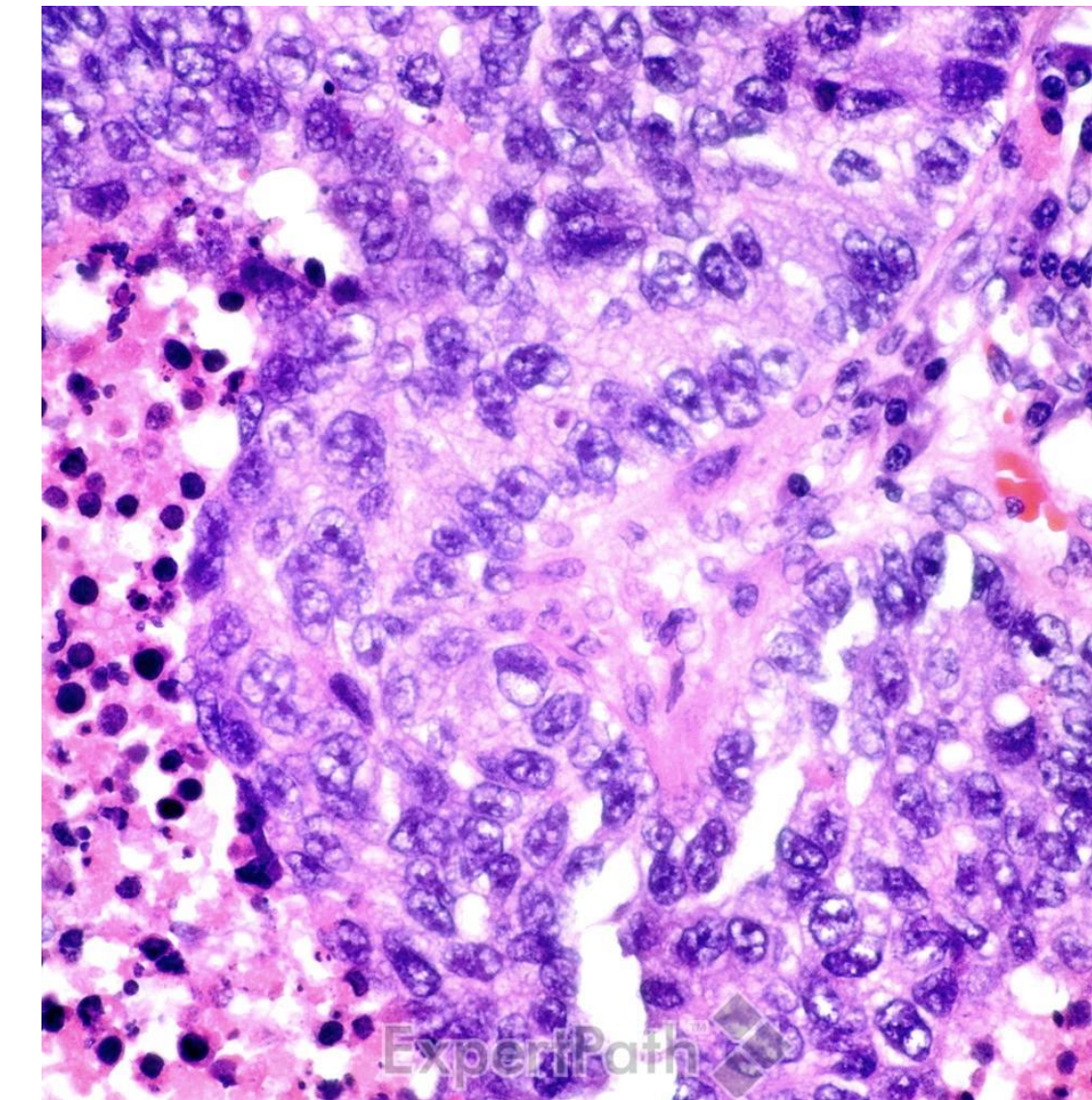
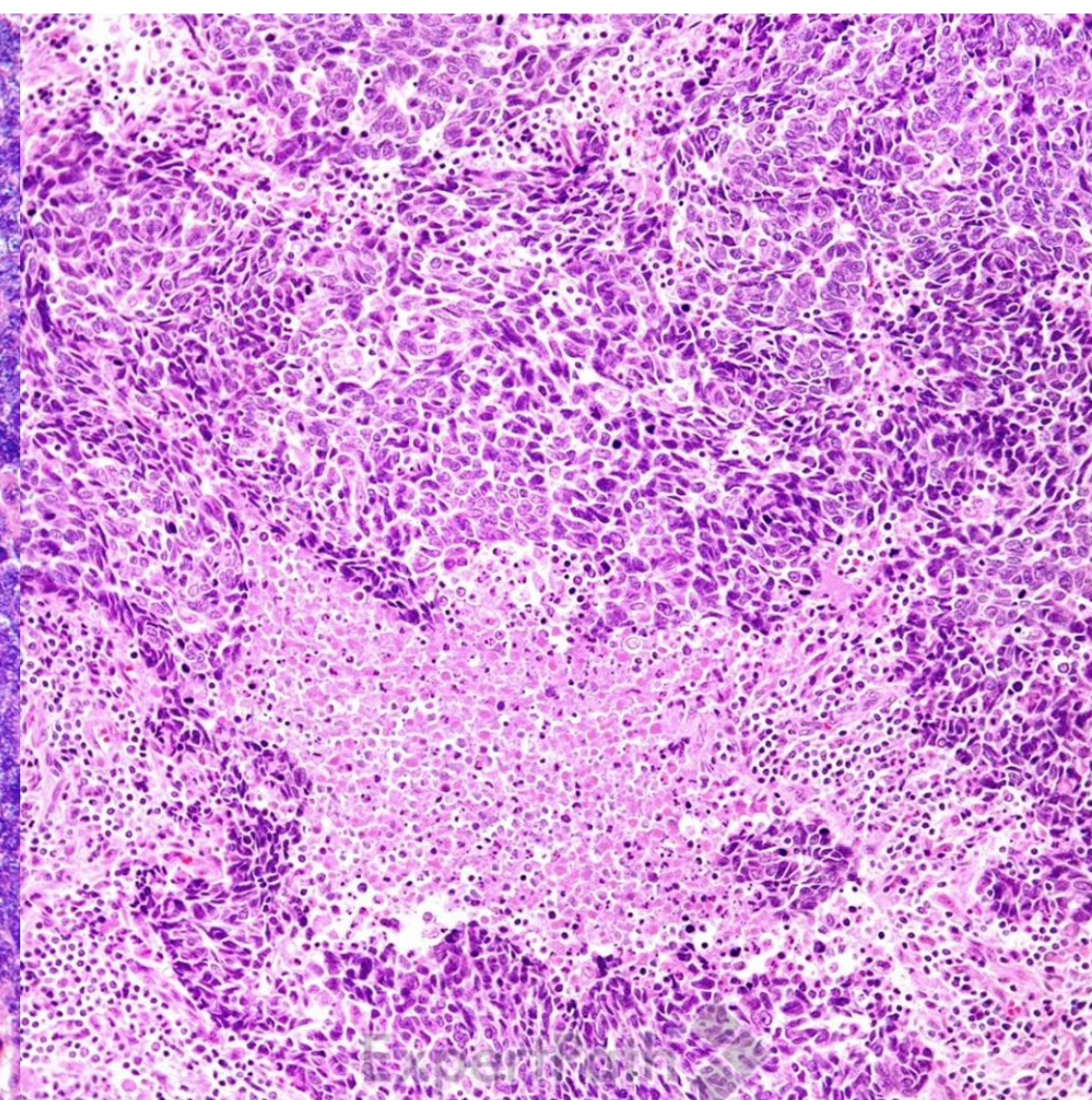
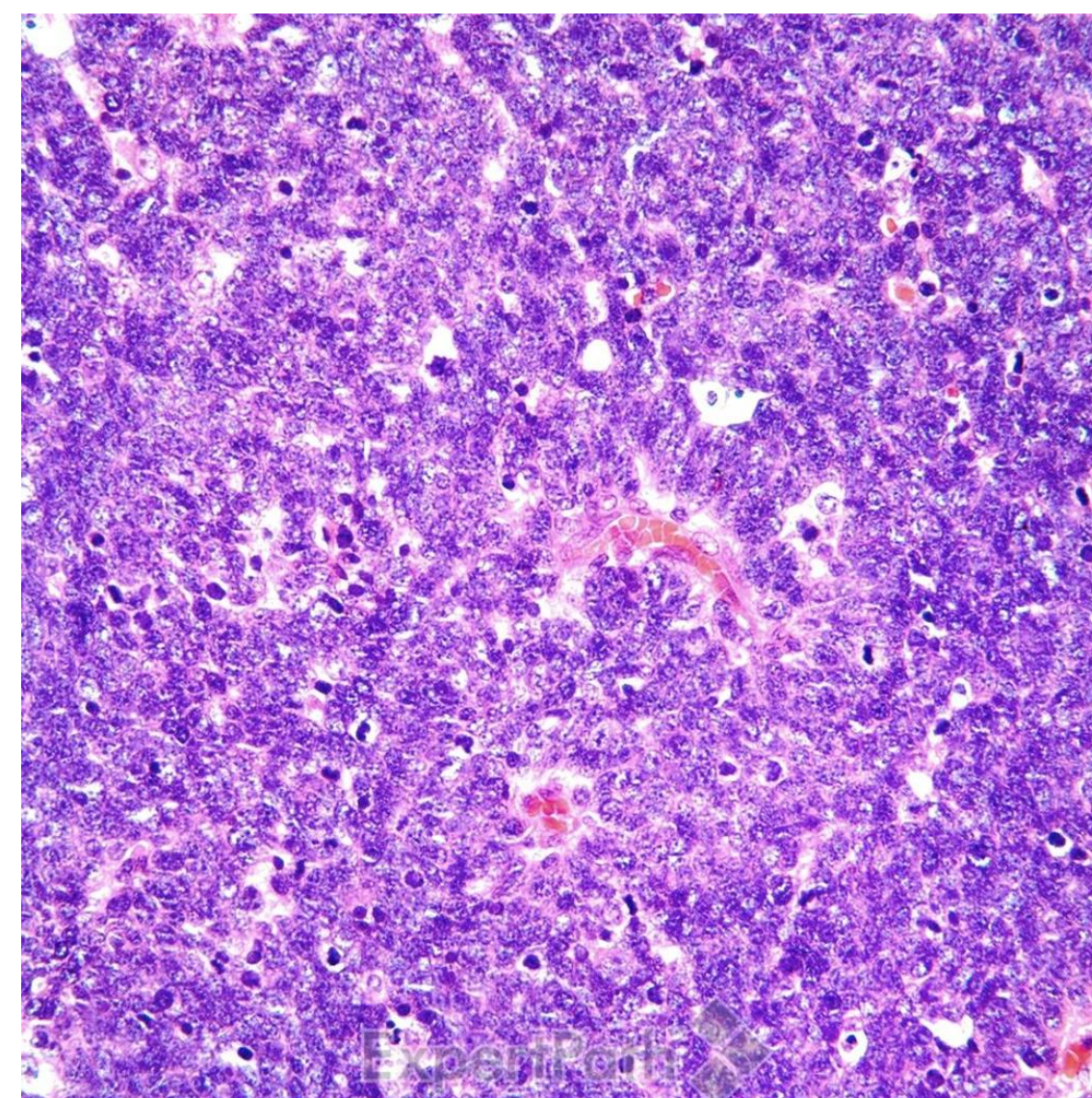
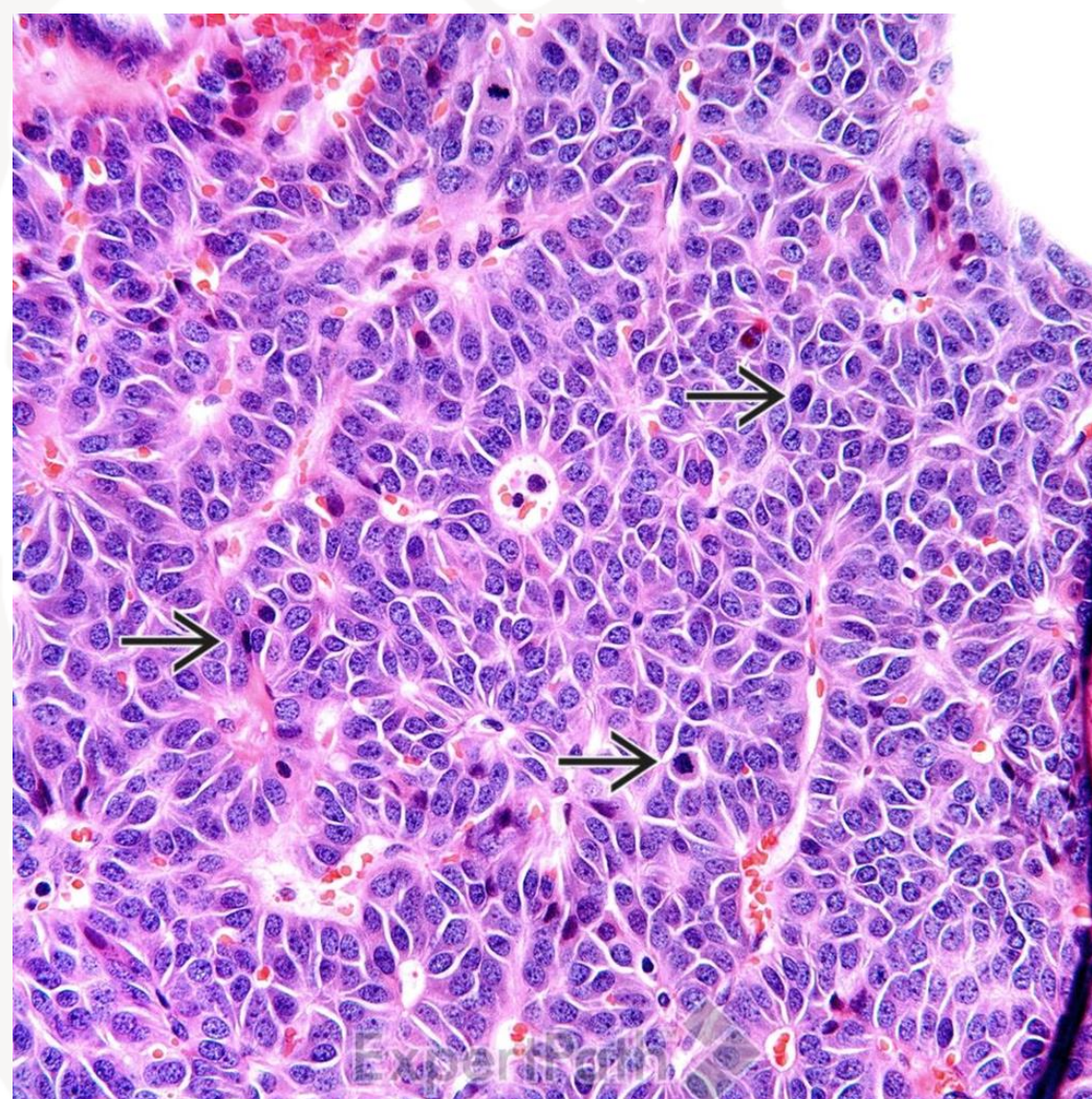
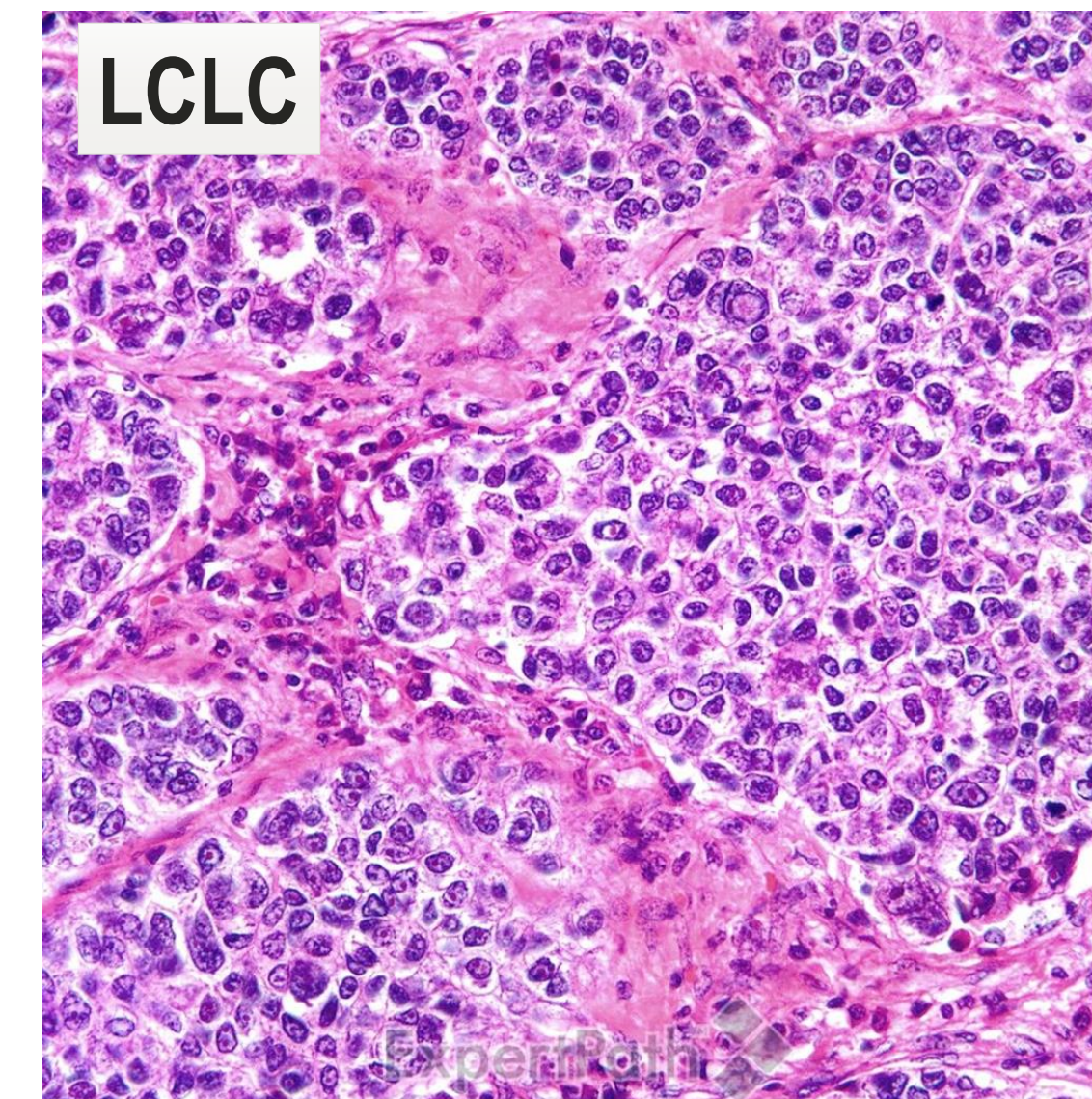
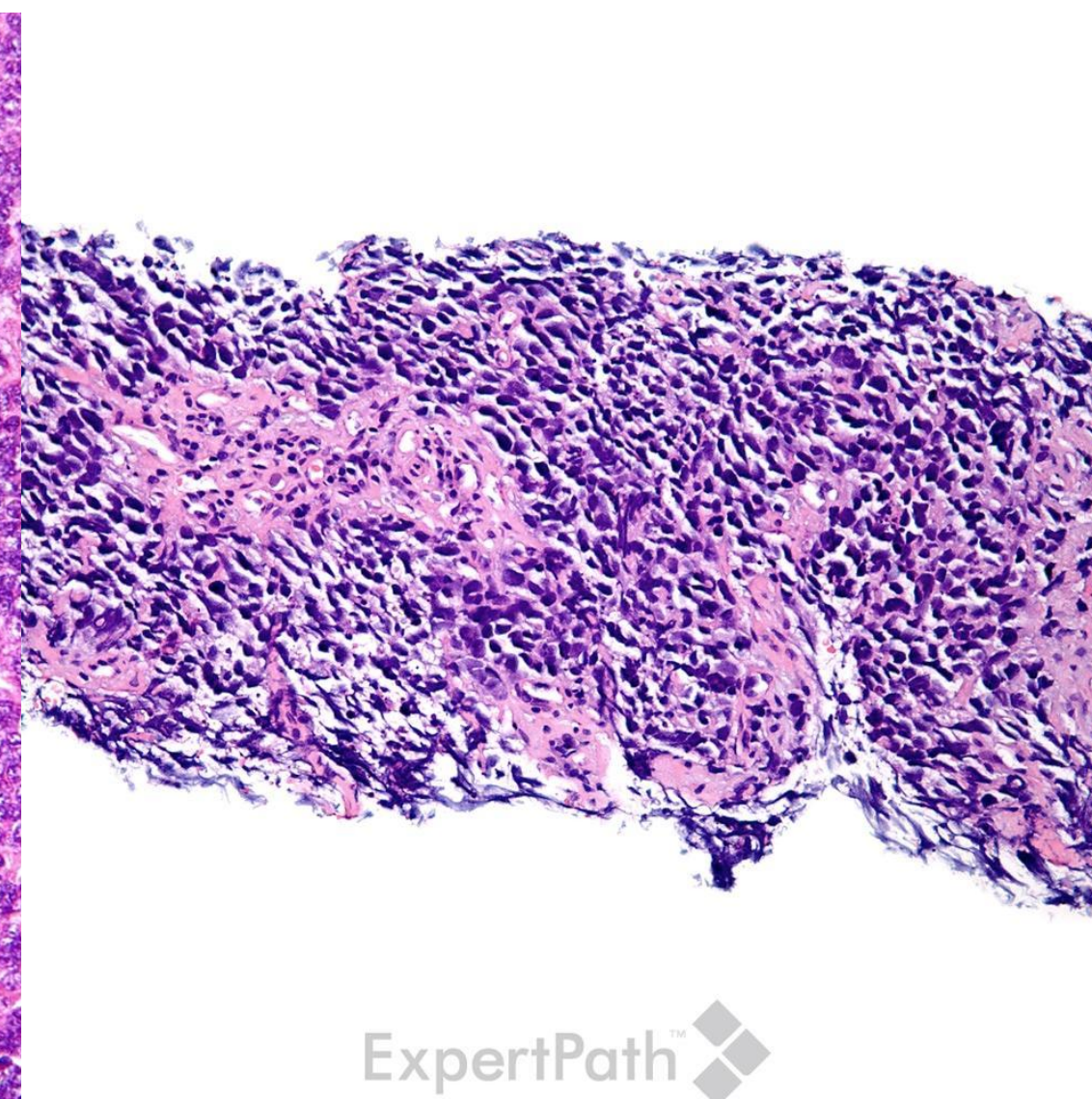
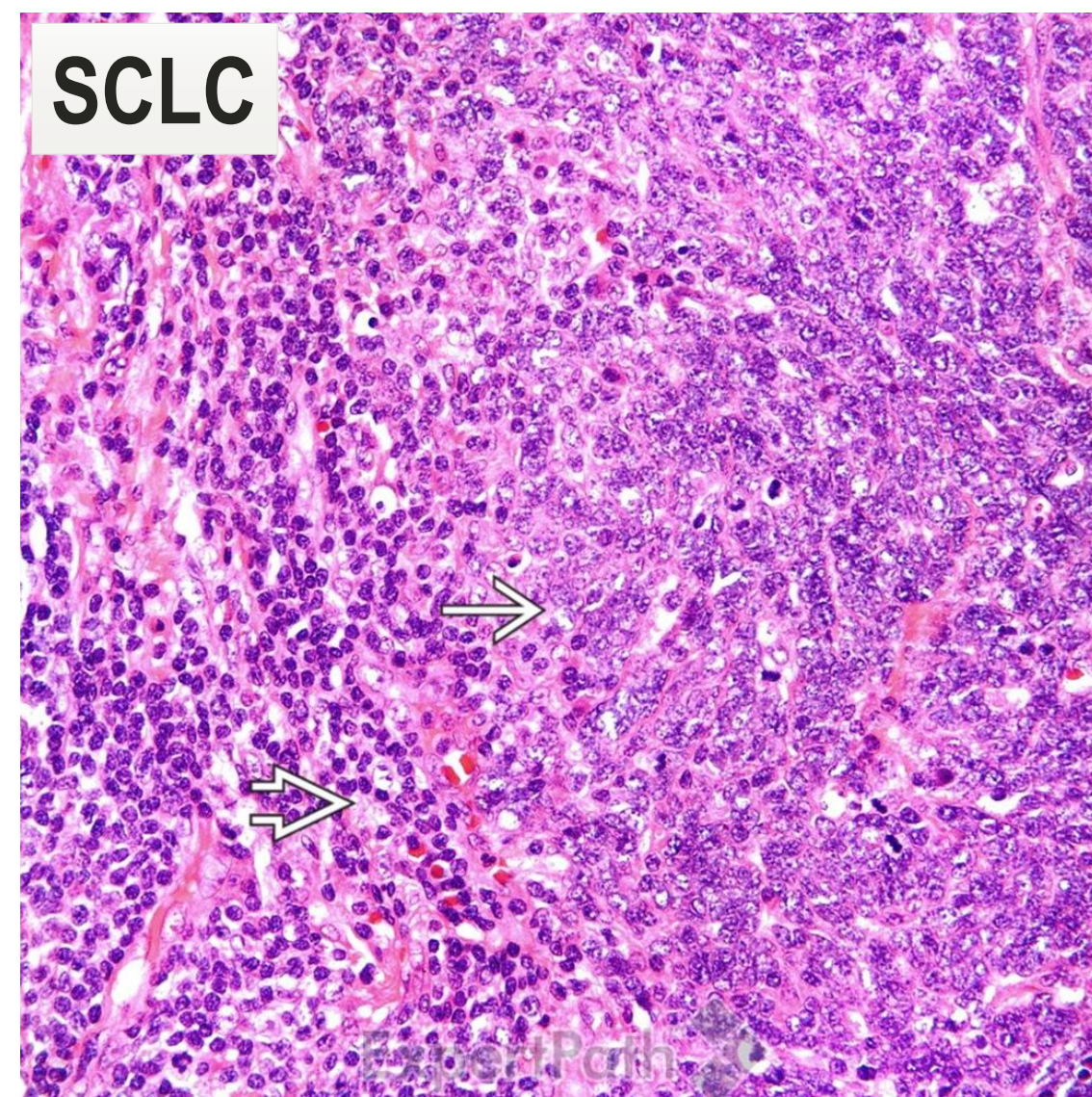
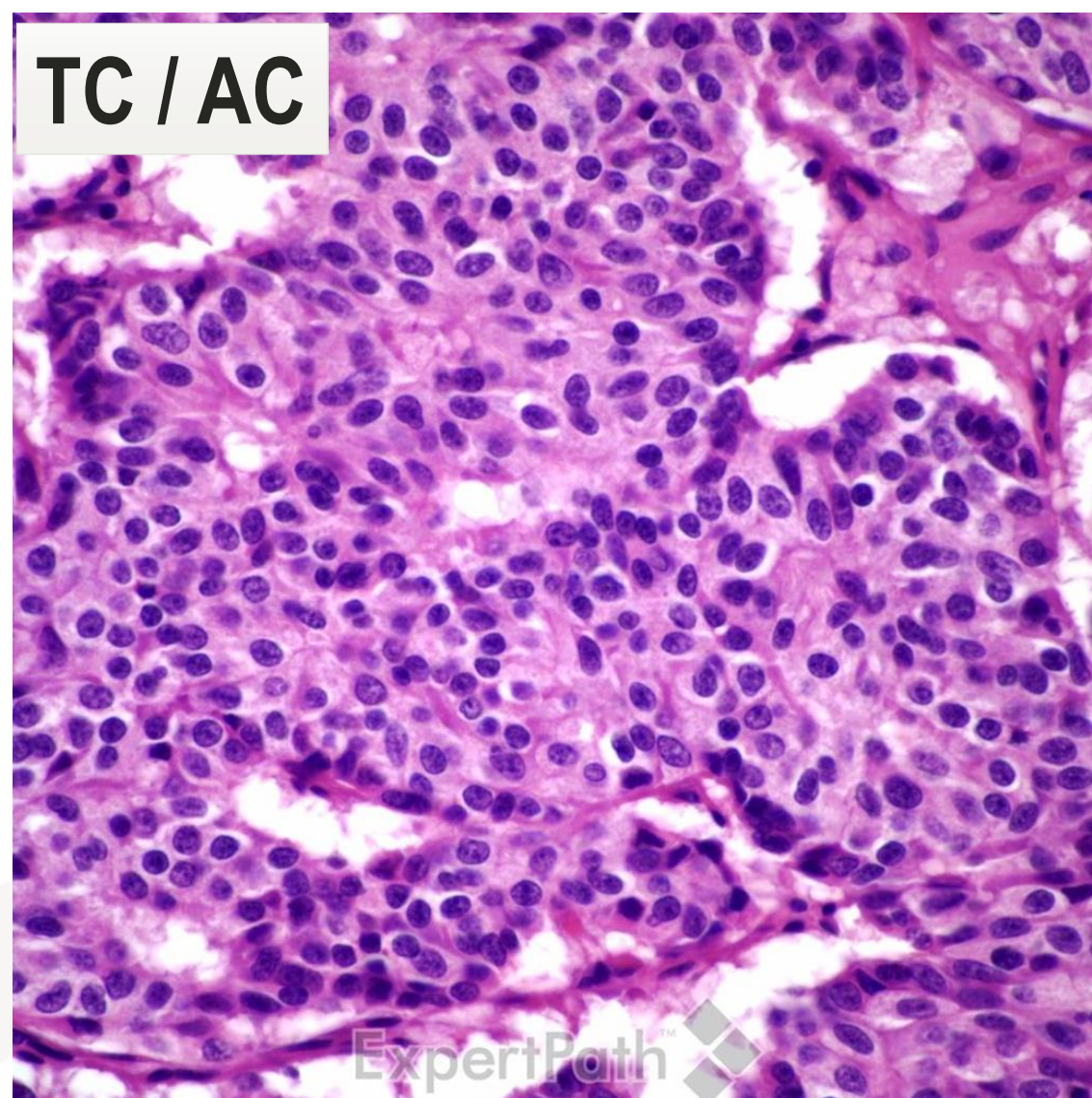
	Typical carcinoid	Atypical carcinoid	LCNEC	SCLC
<b>Average age</b>	Sixth decade	Sixth decade	Seventh decade	Seventh decade
<b>Sex predominance</b>	Female	Female	Male	Male
<b>Diagnostic criteria</b>				
<b>Mitoses per 2 mm<sup>2</sup></b>	< 2	2–10	> 10 (median: 70)	> 10 (median: 80)
<b>Necrosis</b>	No	Focal, if any	Yes	Yes
<b>Neuroendocrine morphology</b>	Yes	Yes	Yes	Yes
<b>Ki-67 proliferation index</b>	Up to 5%	Up to 30%	30–100%	30–100%
<b>TTF1 expression</b>	Mostly positive in peripheral, mostly negative in central tumours	Mostly positive in peripheral, mostly negative in central tumours	Positive (70%)	Positive (85%)
<b>p40 expression</b>	Negative	Negative	Negative	Negative
<b>Combined with NSCC component</b>	No	No	Up to 25% of resected LCNEC	Up to 25% of resected SCLC

LCNEC, large cell neuroendocrine carcinoma; NSCC, non-small cell carcinoma; SCLC, small cell lung carcinoma.

Quelle: WHO Klassifikation der Lungentumore, IARC/WHO, 2021

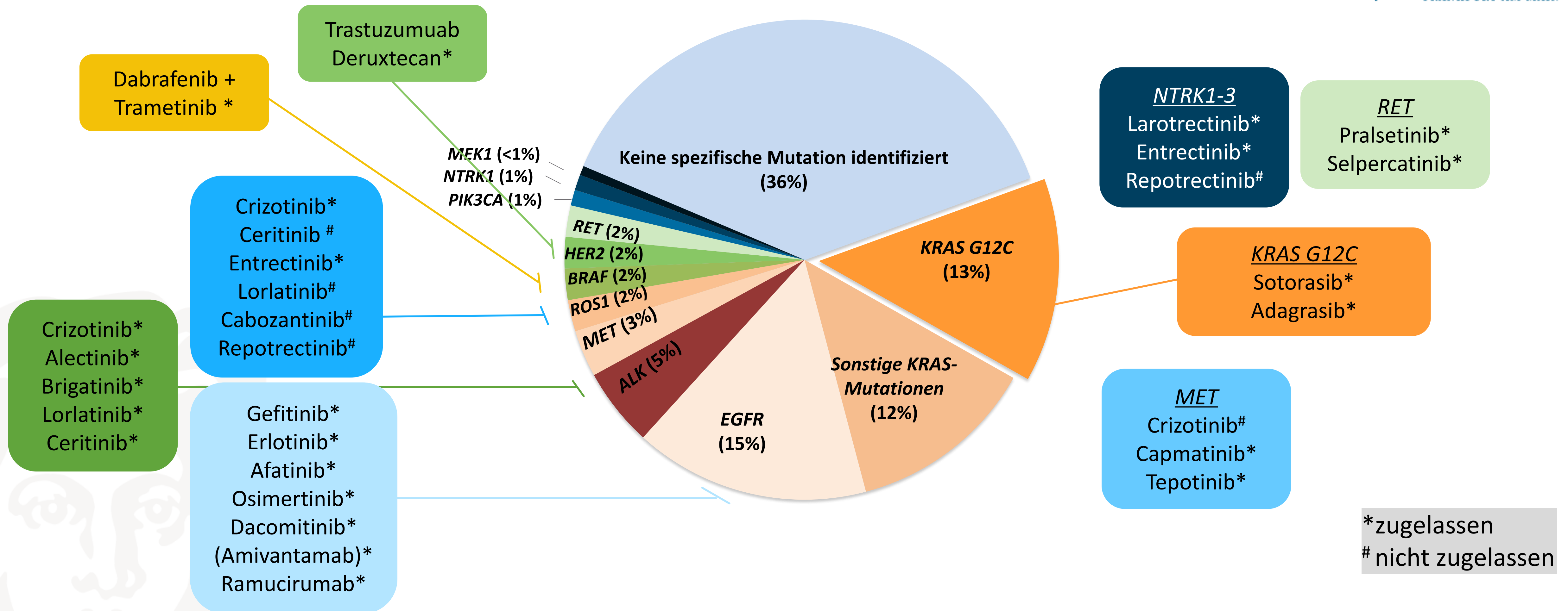


# Bösartige Tumore – neuroendokrine Neoplasien





# Therapiemöglichkeiten fortgeschr. NSCLC Stand 01/2025



\* zugelassen  
# nicht zugelassen

ALK, anaplastic lymphoma kinase; BRAF, proto-oncogene B-Raf; EGFR, epidermal growth factor receptor; HER2, human epidermal growth factor receptor 2; KRAS, Kirsten rat sarcoma; MEK1, mitogen-activated protein kinase 1; MET, mesenchymal-to-epithelial transition; NSCLC, non-small cell lung cancer; NTRK1, neurotrophic tyrosine receptor kinase 1; PIK3CA, phosphoinositide 3-kinase, catalytic, alpha polypeptide; RET, rearranged during transfection; ROS1, c-ros oncogene

Prävalenzen der einzelnen Biomarker: Biernacka A, Tsonalis PD, Peterson JD, et al. Cancer Genet. 2016;209(5):195-198. Pakkala S, et al. JCI Insight. 2018;3:e120858. Scheffler M, Ihle MA, Hein R, et al. J Thorac Oncol. 2019;14(4):606-616.

Zulassungsstatus der einzelnen Therapien in der EU: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc/@@guideline/html/index.html>;  
[https://www.ema.europa.eu/en/search/search/field\\_ema\\_web\\_categories%253Aname\\_field/Human/ema\\_group\\_types/ema\\_medicine/field\\_ema\\_med\\_status/authorised-36?search\\_api\\_views\\_fulltext=NSCLC](https://www.ema.europa.eu/en/search/search/field_ema_web_categories%253Aname_field/Human/ema_group_types/ema_medicine/field_ema_med_status/authorised-36?search_api_views_fulltext=NSCLC) Abgerufen April 2022.

Mehrfach modifiziert nach: Vortrag Dr. Martin Sebastian, Onkologie in der Praxis 27.10.2021



## Biomarker:

- Prognostisch: Kann helfen, den Verlauf der Erkrankung vorherzusagen und kann Auswirkungen auf die Therapie haben
- Diagnostisch: kann helfen, die korrekte Diagnose zu stellen
- **Prädiktiv: kann helfen, die Wirksamkeit einer Therapie vorher zu sagen** („companion diagnostic tests“)

**Onkogene:** krebsbefördernde Veränderungen (z.B.: *KRAS*)

**Tumorsuppressorgene:** Bei Ausfall krebsbefördernde Wirkung (z.B.: *PTEN*, *RB1*)

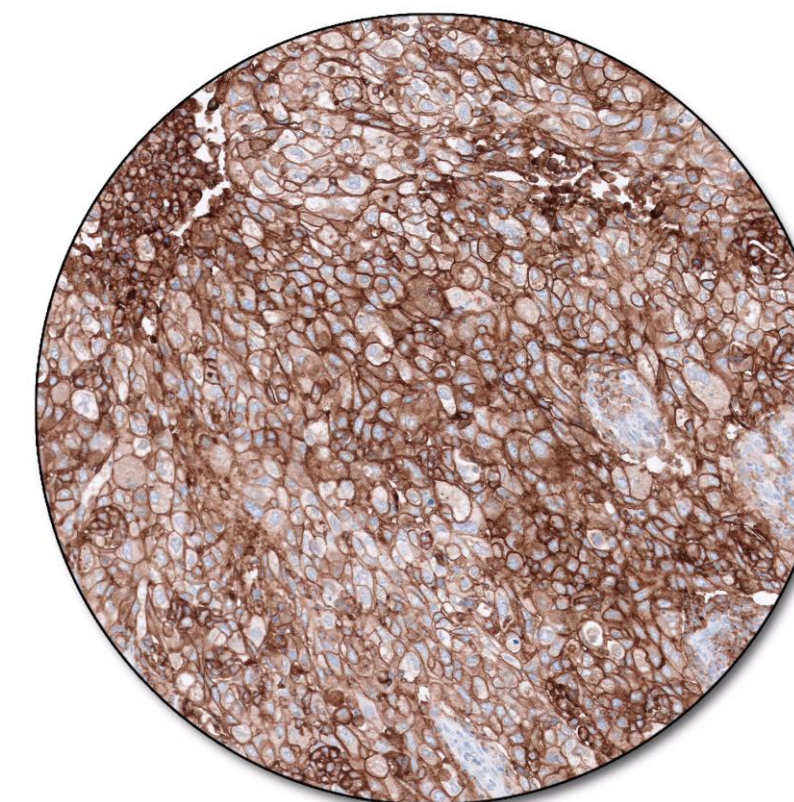


## Wesentliche Technologie-Gruppen in der Pathologie:

- Immunhistochemie (IHC): Proteindarstellung
- *In-situ* Hybridisierung (FISH, CISH): Darstellung von Amplifikationen, Deletionen, Translokationen direkt auf dem Schnitt
- Sequenziermethoden (DNA/RNA; next generation sequencing, NGS, etc. )

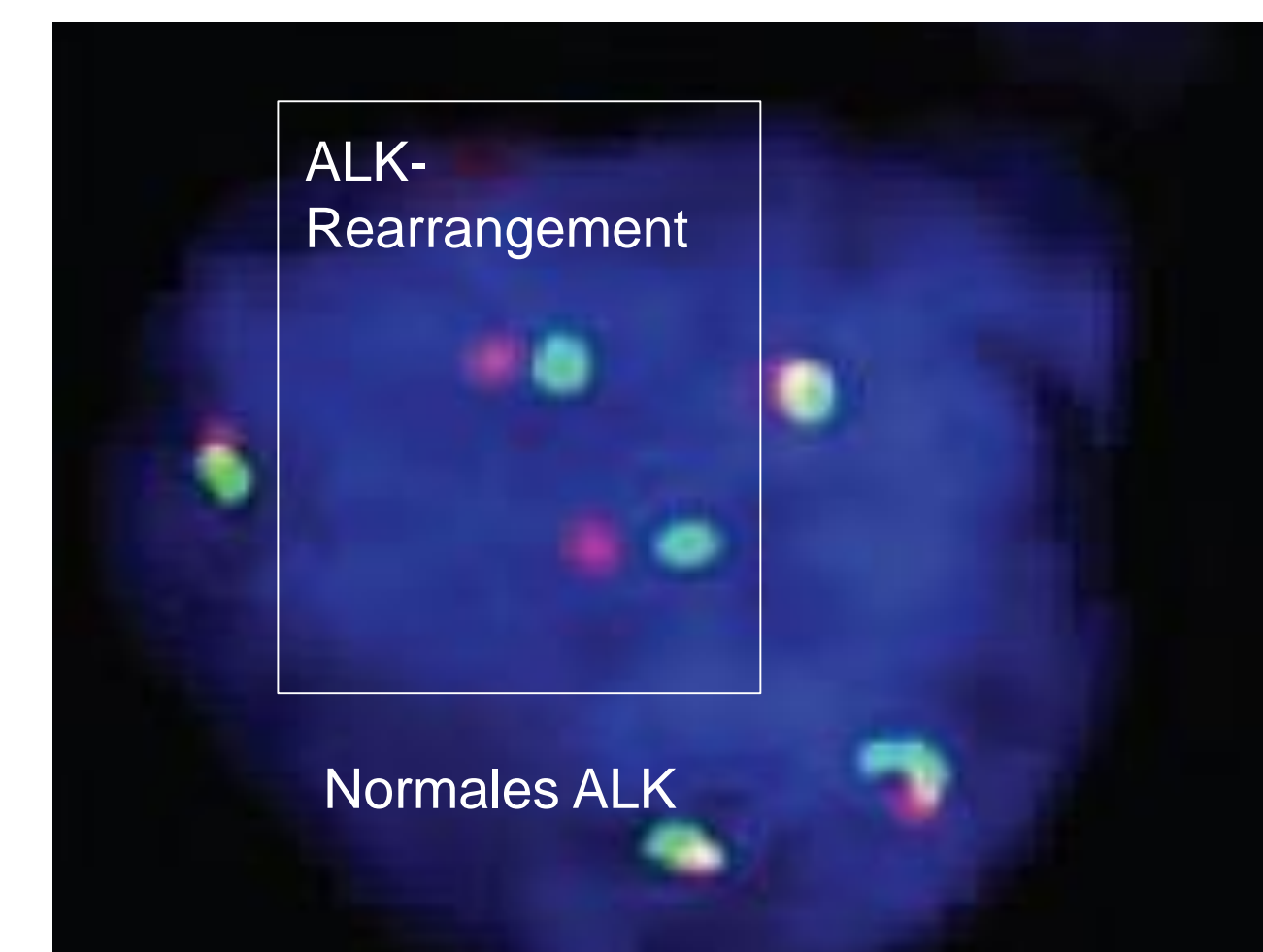
### Immunhistochemie-Assay

(z. B. Agilent PD-L1 22C3 pharmDx assay)



### Translokation (FISH)

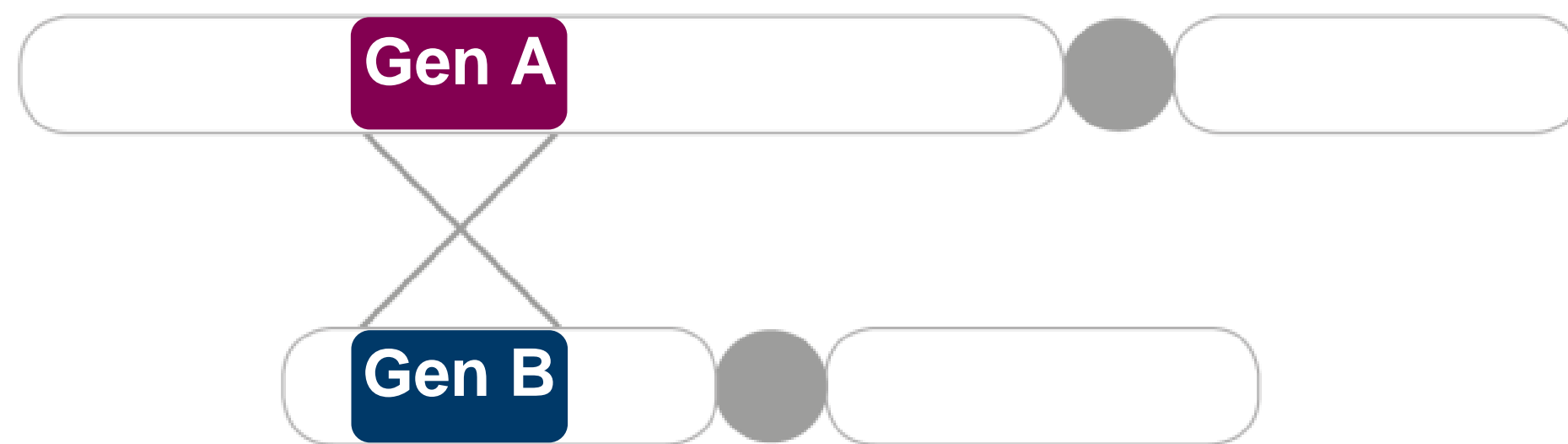
(z. B. Vysis ALK Break Apart FISH Probe Kit)



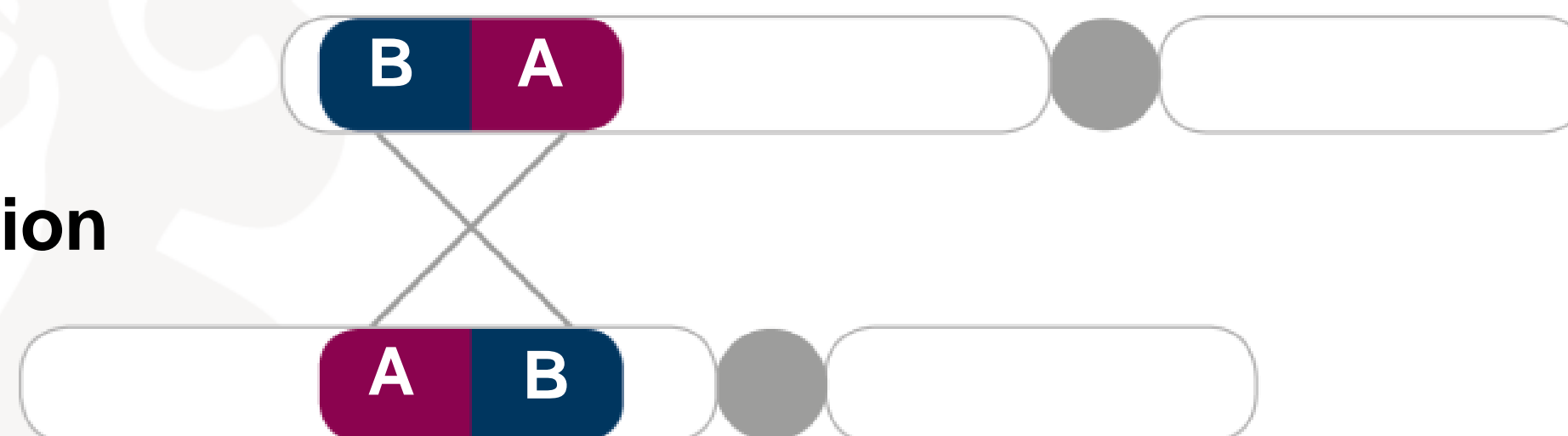


## Strukturveränderungen

Normal



Translokation



## Nachweismethoden:

- Nur mit besonderen Sequenzierverfahren nachweisbar (z. B. Hybrid-Capture Next-Generation-Sequencing, RNA-basierte Sequenziermethoden)
- Immunhistochemie
- *In-situ*-Hybridisierung

## Beispiele:

- *ALK*
- *ROS1*
- *RET*
- *NTRK*



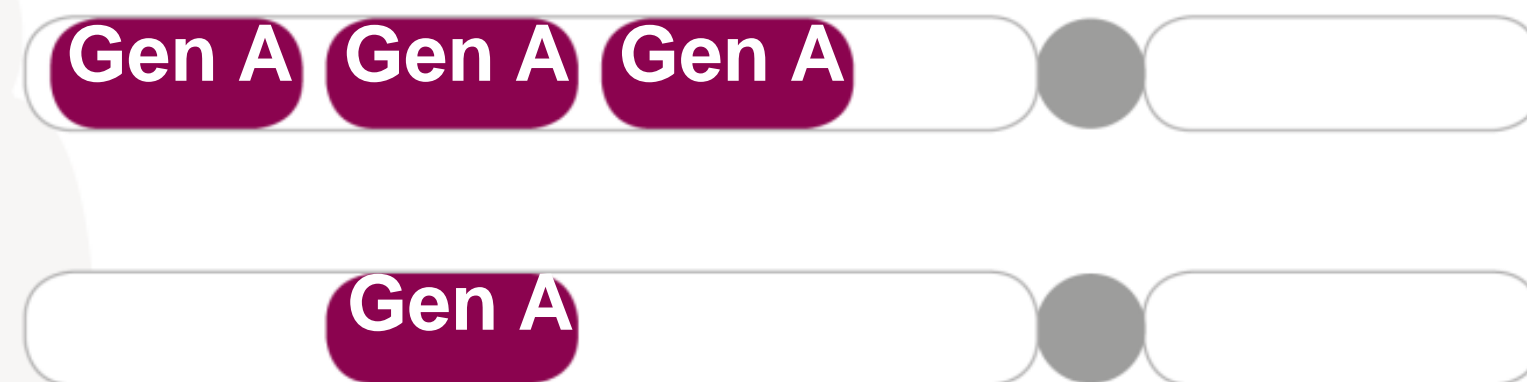


## Kopiezahlveränderungen

Normal  
(CN = 2)



Amplifikation



Deletion



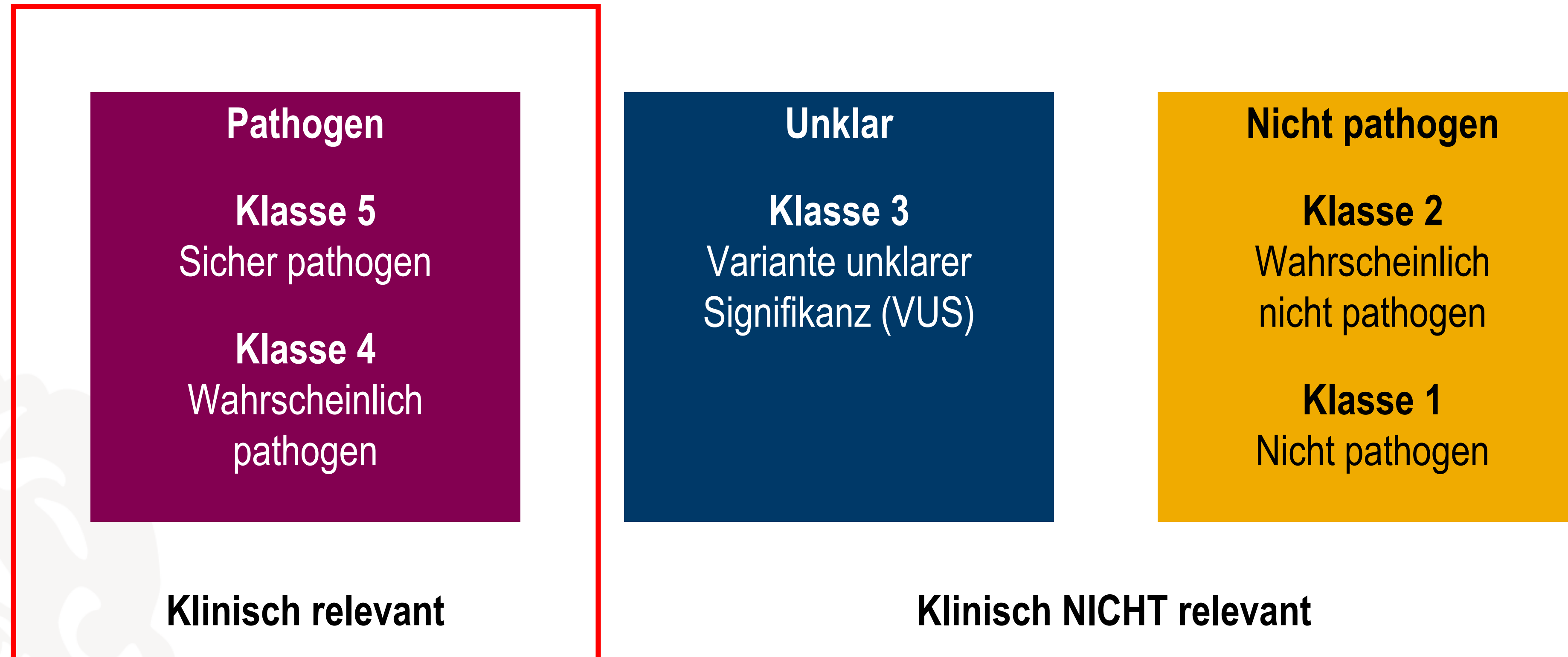
## Nachweismethoden:

- Nur mit besonderen Sequenzierverfahren nachweisbar (z. B. Hybrid Capture Next-Generation-Sequencing)
- Immunhistochemie
- *In-situ*-Hybridisierung

## Beispiele:

- *EGFR*
- *HER2 (erbb2)*
- *MET*





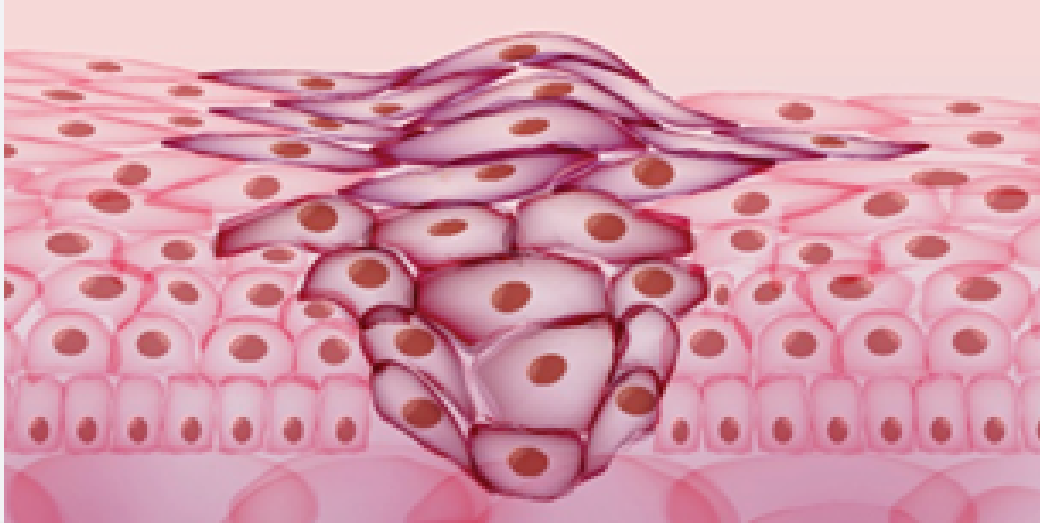
Das standardisierte Klassifikationssystem beruht auf den Kriterien der International Agency for Research on Cancer (IARC) ([www.iarc.fr](http://www.iarc.fr))<sup>1,2</sup>

→ Abfrage der Daten aus verschiedenen Datenbanken!

1. Plon S et al. Hum Mutat 2008; 29: 1282–1291. 2. Wallis Y et al. Practice Guidelines ACGS 2013. Erhältlich unter: [http://www.acgs.uk.com/media/774853/evaluation\\_and\\_reporting\\_of\\_sequence\\_variants\\_bpgs\\_june\\_2013\\_-\\_finalpdf.pdf](http://www.acgs.uk.com/media/774853/evaluation_and_reporting_of_sequence_variants_bpgs_june_2013_-_finalpdf.pdf). Letzter Zugriff: 08.03.2019.



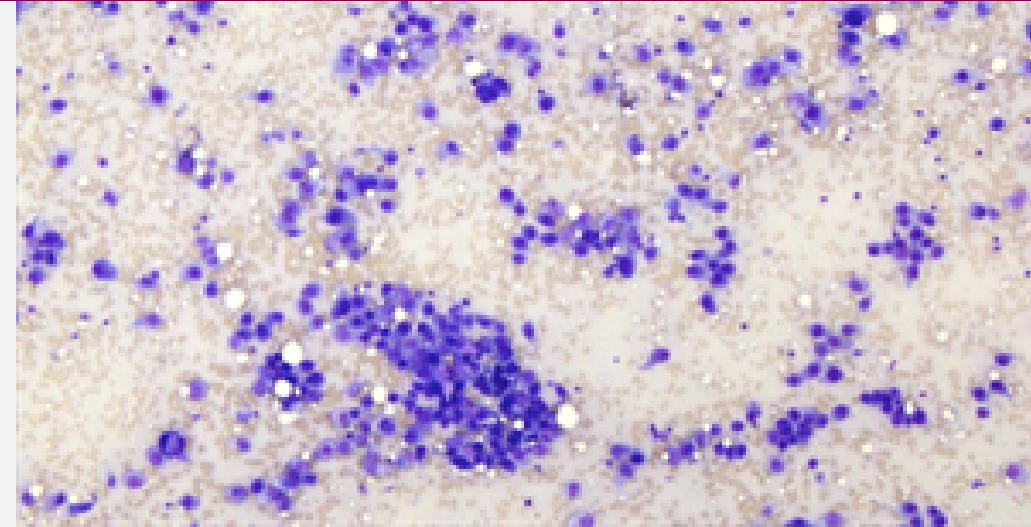
## Histologische Probe (Goldstandard, aus Primärtumor oder Metastase)



- **Ausgangsmaterial:** Gewebe aus dem Tumor/Metastasen; formalinfixiert und in Paraffin eingebettet
- **Benötigte Menge:** 5–20 ng Probenmaterial bzw. 200–500 Tumorzellen

- Für die molekulare Analytik gut geeignet

## Zytologische Probe



- **Ausgangsmaterial:** Feinnadelaspirate, Bürstenabstriche oder Sputum
- **Benötigte Menge:** 100–300 Tumorzellen

- Ausstrichpräparate und Zellblöcke für die molekulare Analytik geeignet
- Alternative, wenn kein Biopsiematerial zur Verfügung steht

## Liquid Biopsy (ctDNA aus Blut)

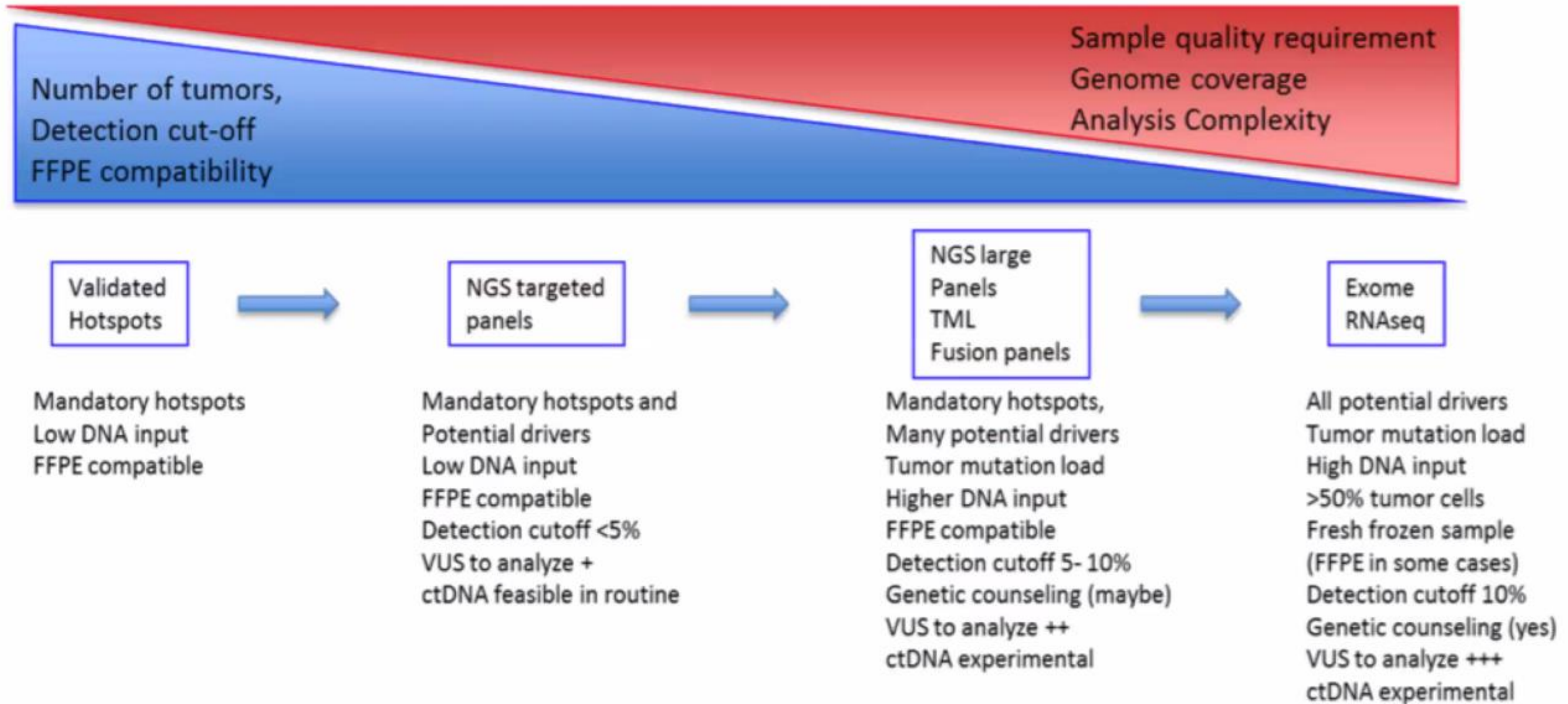


- **Ausgangsmaterial:** Zirkulierende, vom Tumor ins Blut abgegebene DNA-Fragmente (Blutprobe)
- **Benötigte Menge:** ca. 10 ml; sensitivste Methoden erforderlich, die Genveränderungen mit Allelfrequenzen von  $< 1\%$  nachweisen können

- Für die molekulare Analytik geeignet
- ctDNA-Gehalt variabel, daher nicht bei jedem Patienten erfolgversprechend

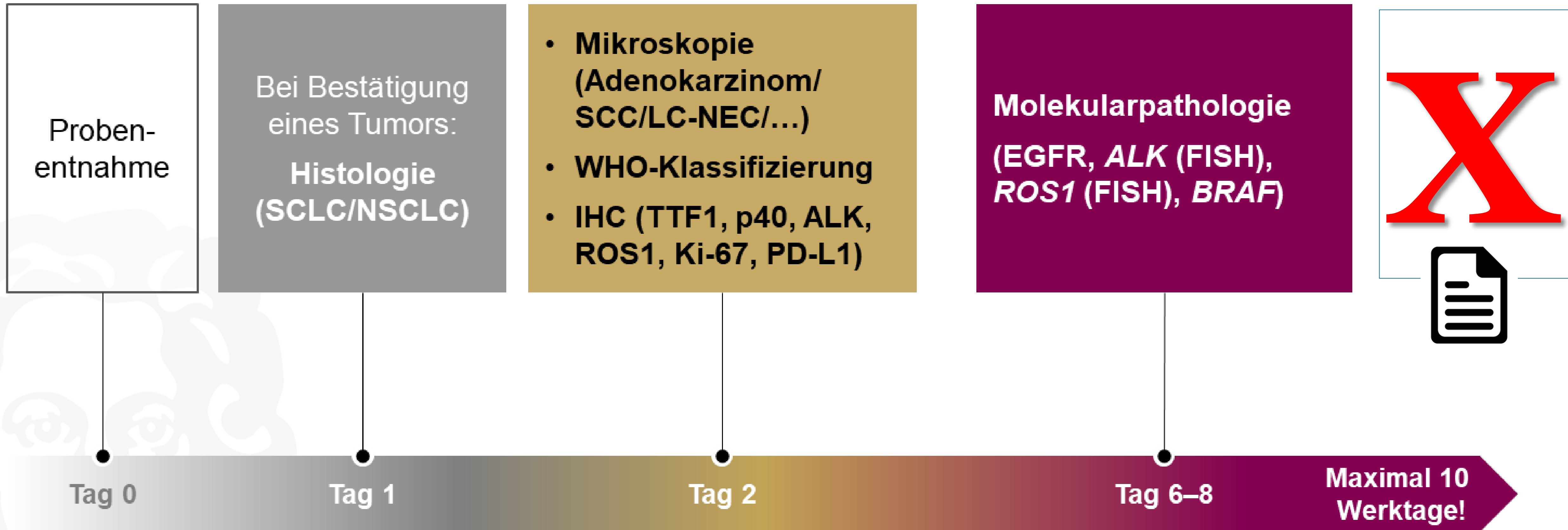
1. Modifiziert nach Onkopedia Leitlinien: Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC). Stand: Oktober 2019). Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc/@@guideline/html/index.html> (Letzter Zugriff: 30.05.2021).  
2. Heukamp LC et al. Pathologe 2015; 36(6): 566–571.





Garinet et al., J of Clinical Medicine 2018

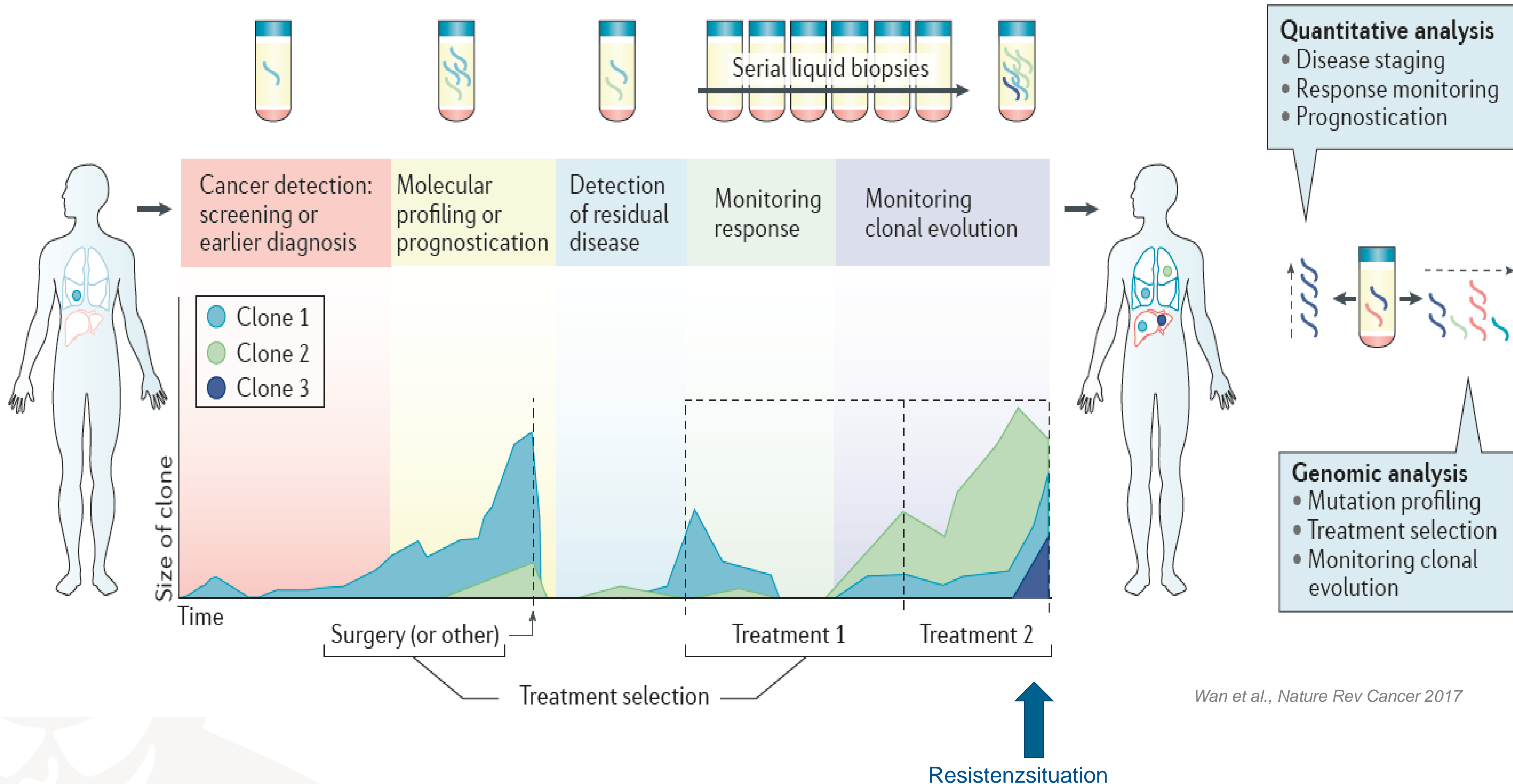




1. Mairinger T et al. Thieme-Refresher Onkologie 2018; 10: 1–16.

Quelle: AstraZeneca slidekit 3617921

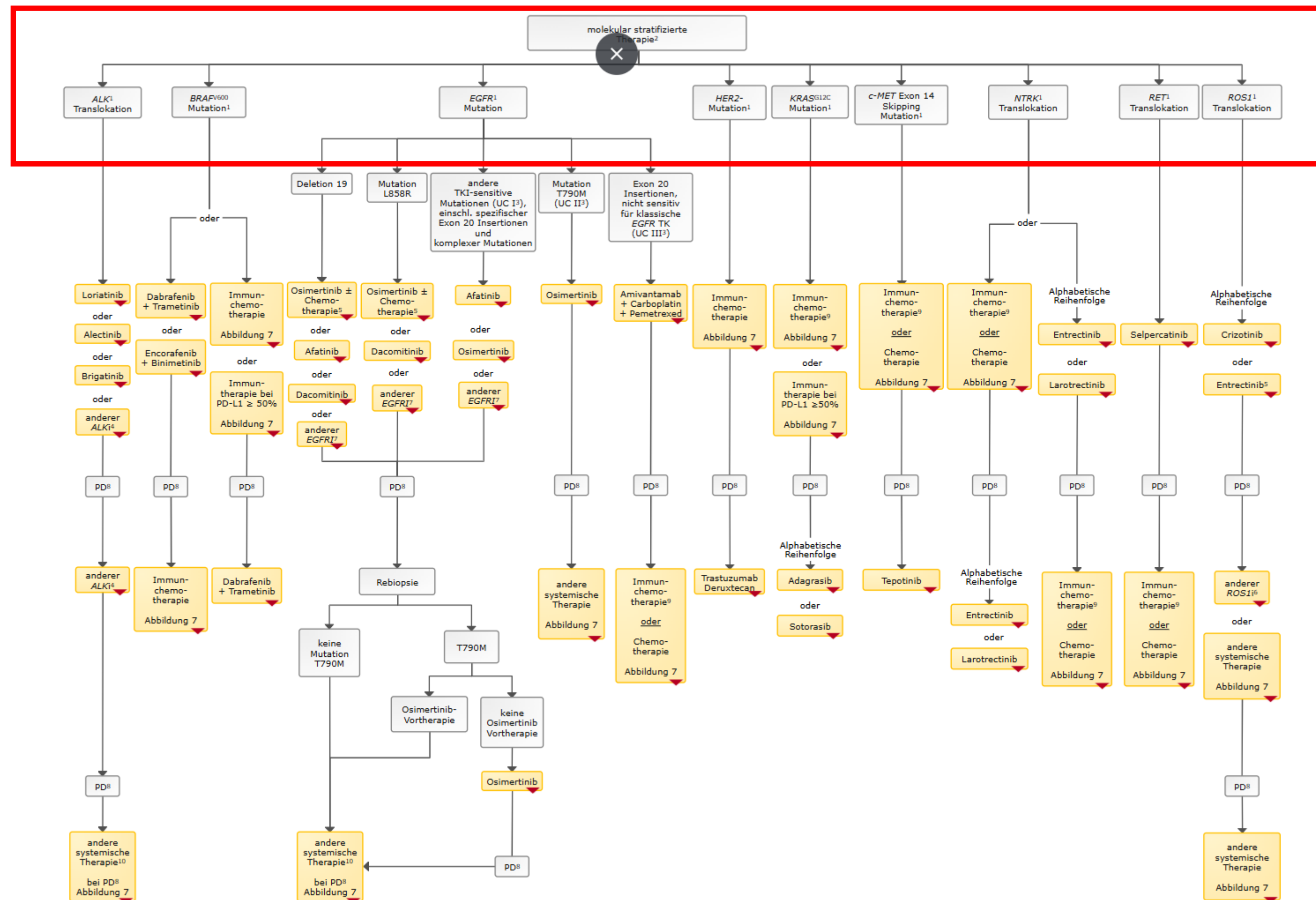




Wan et al., Nature Rev Cancer 2017



# Molekular gesteuerte Therapie (NSCLC Stadium IV)



## Mutationen:

- EGFR
- BRAF V600
- KRAS G12C
- MET E14
- ERBB2 (HER2)

## Translokationen/Fusionen:

- ALK
- ROS1
- NTRK
- RET





nationales Netzwerk aus aktuell 26 (01/25) Krebszentren,  
koordiniert

durch Uniklinik Köln

Ziele:

- Zugang zu personalisierten Therapien (und Therapiestudien) für Patienten mit fortgeschrittenem Bronchialkarzinom (NSCLC)
- Bundesweit harmonisierte molekulare Diagnostik und Therapieempfehlungen

Motto: „zentral testen, dezentral behandeln“

Kooperation von (universitären) Krebszentren, regionalen Krankenhäusern, niedergelassenen Onkologen und Krankenversicherungen

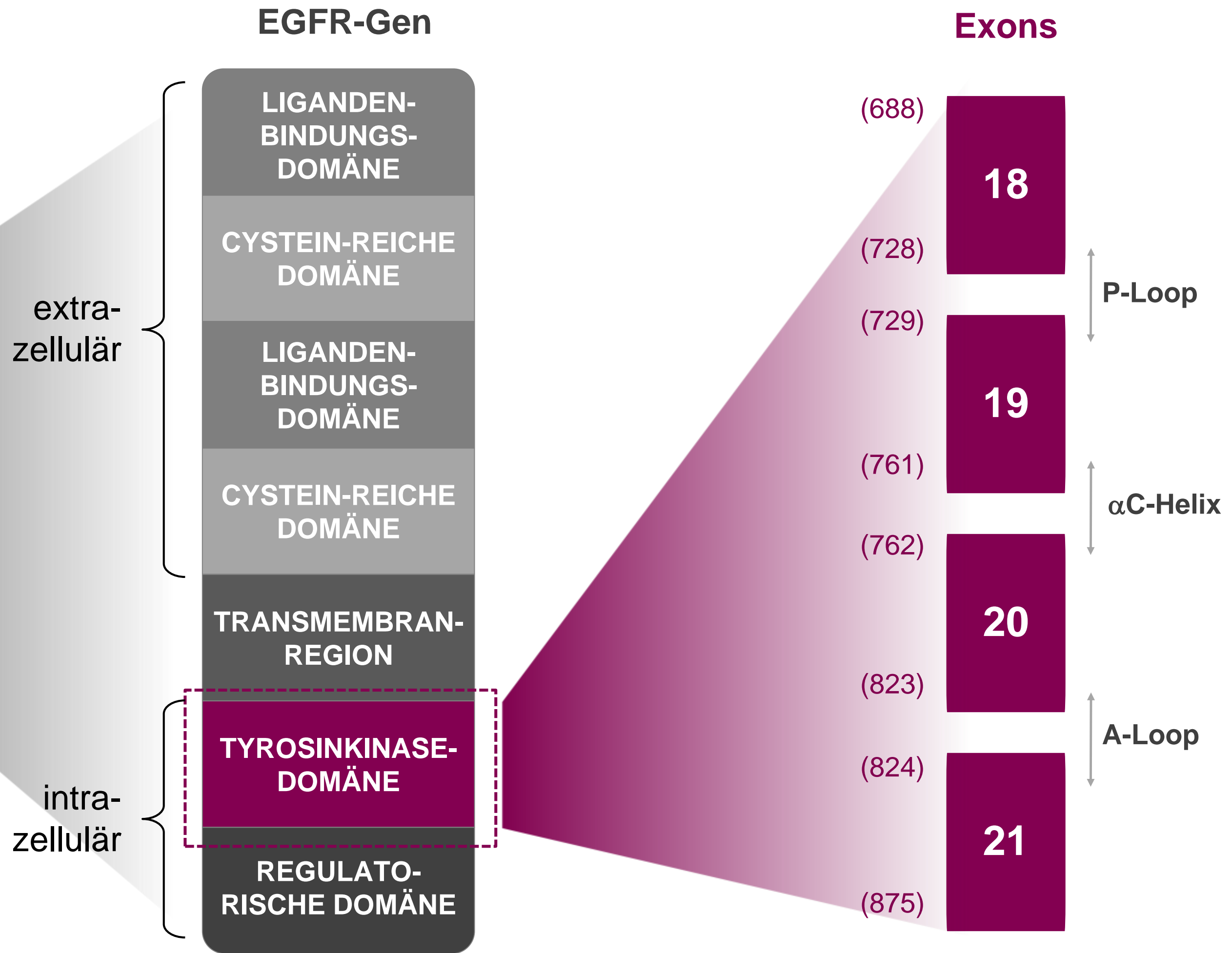


BERLIN CHARITÉ	FREIBURG	LÜBECK/ KIEL
BERLIN HELIOS HECKESHORN	GIESSEN/MARBURG	MAINZ
BERLIN VIVANTES	GÖTTINGEN/HANNOVER (MHH)	MÜNCHEN
BONN	HALLE (SAALE)	OLDENBURG
DRESDEN	HAMBURG	REGENSBURG
DÜSSELDORF	HANNOVER KRH	TÜBINGEN-STUTTGART
ERLANGEN	HEIDELBERG	ULM
ESSEN	HEMER/BOCHUM	WÜRZBURG
FRANKFURT	KÖLN	





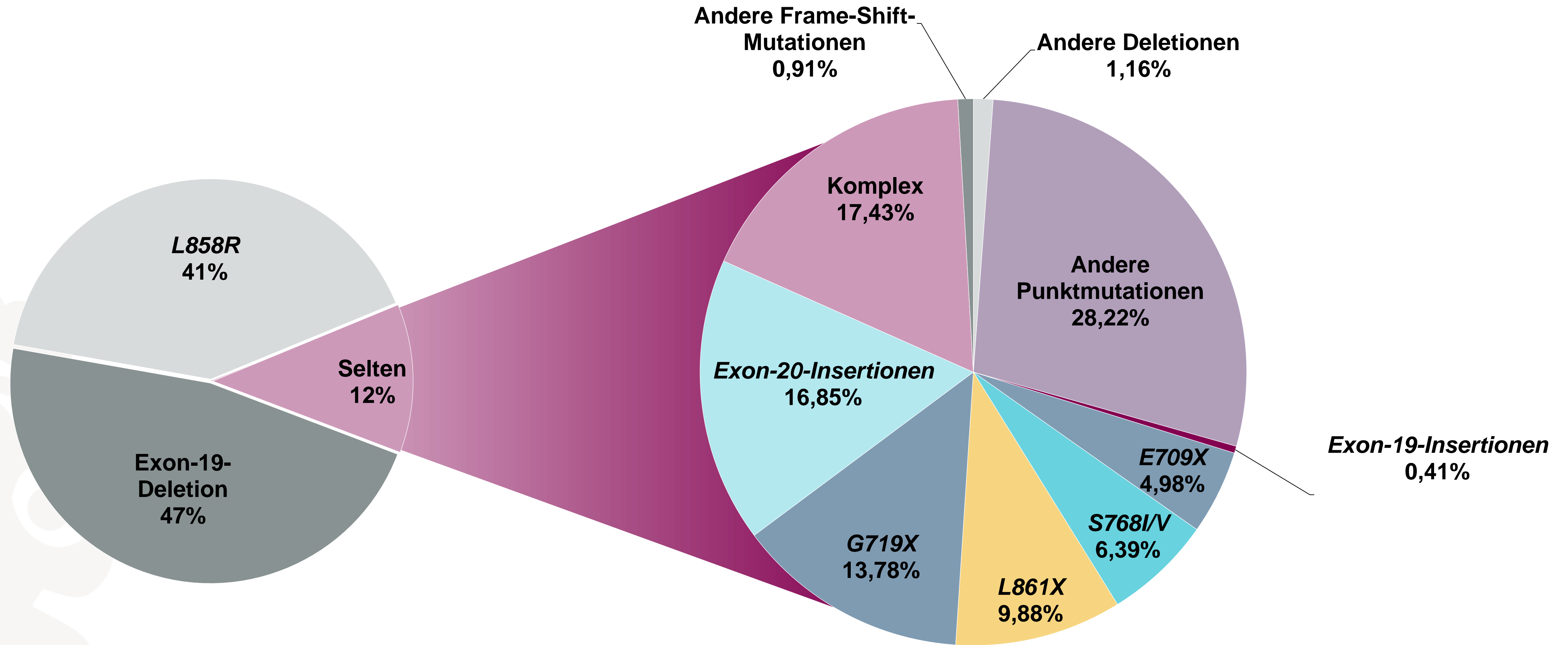
Lokalisation auf Chromosom 7 beim Menschen



1. Roengvoraphoj M et al. Cancer Treat Rev 2013; 39(8): 839–850. 2. Shigematsu H et al. J Natl Cancer Inst 2005; 97(5): 339–346.

Quelle: AstraZeneca slidekit 3617921

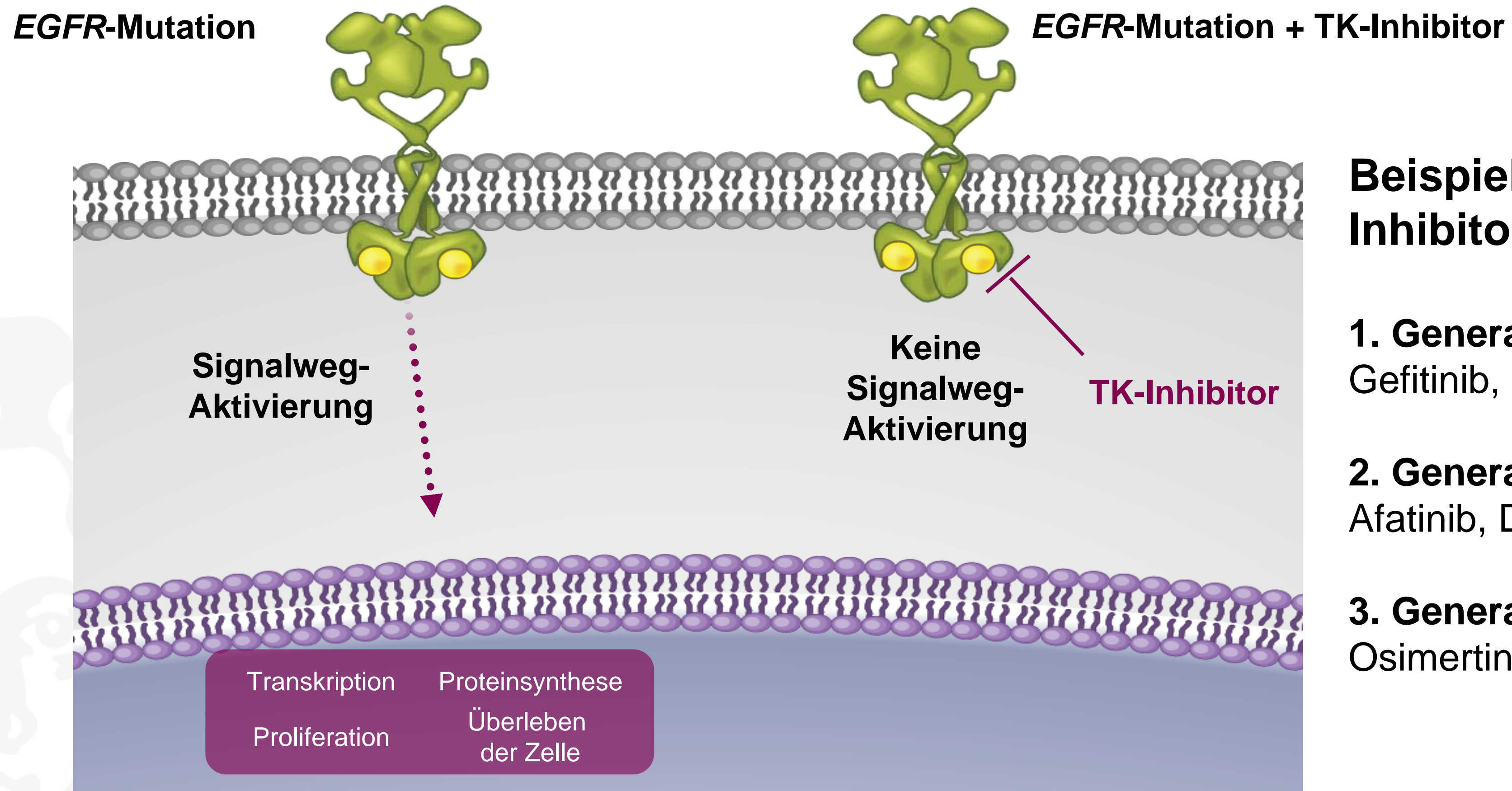




Daten gefiltert für Adenokarzinom; die häufigen Resistenzmutationen *T790M* und *C797S* wurden herausgefiltert.  
1. Modifiziert nach Harrison PT et al. Semin Cancer Biol 2020; 61: 167–179.

Quelle: AstraZeneca slidekit 3617921





## Beispiele für TK-Inhibitoren:

- 1. Generation**  
Gefitinib, Erlotinib
- 2. Generation**  
Afatinib, Dacomitinib
- 3. Generation**  
Osimertinib

EGFR-TKI: EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitor

1. Cho J et al. Cancer Res 2013; 73(22): 6770–6779.
2. Plönes T et al. J Pers Med 2016; 6(1): pii: E3.
3. Wang DD et al. PLoS One 2015; 10(5): e0128360.
4. Brambilla E et al. Eur Respir J 2009; 33(6): 1485–1497.

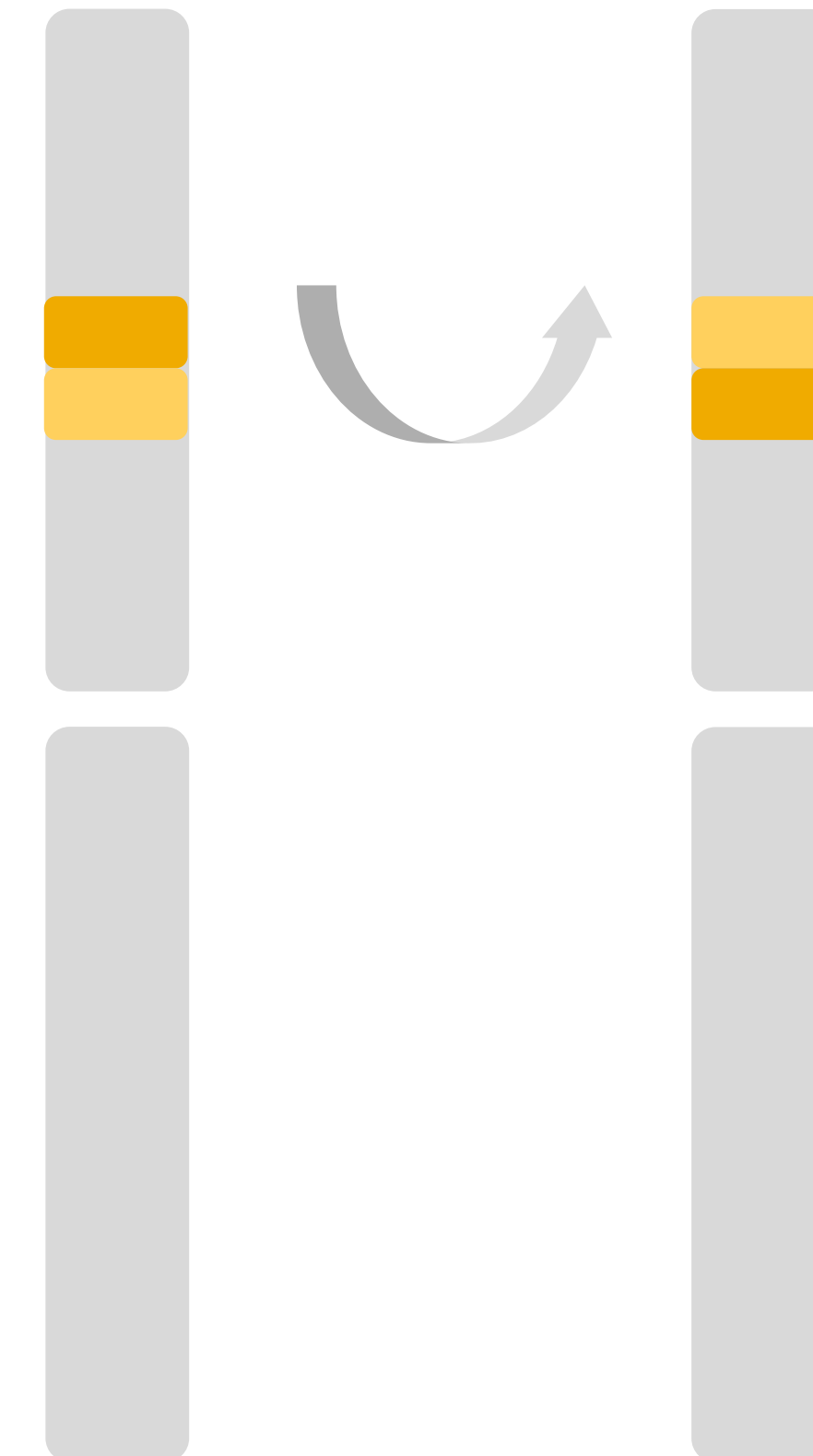
Quelle: AstraZeneca slidekit 3617921



## ALK: Anaplastische Lymphomkinase

- *ALK*-Translokationen: kleine Inversionen innerhalb des Chromosoms 2p, die zur dauerhaften Aktivierung von ALK führen
- Partnergen: meistens *EML4*-Gen (Fusion mit anderen Genen wird seltener beobachtet)
- In der Regel schließen sich *ALK*-Translokationen und *EGFR*- und *KRAS*-Mutationen aus
- Häufigkeit: ca. 3–5 % der Patienten mit Adenokarzinom (in der Regel bei Patienten jungen Alters, die nie geraucht haben)

## Inversion Chromosom 2



1. <http://lungcancergroup.de/molekularpathologie/treibermutationen/> (Letzter Zugriff: 30.05.2020). 2. Solomon B et al. Clin Pharmacol Ther 2014; 95(1): 15–23.

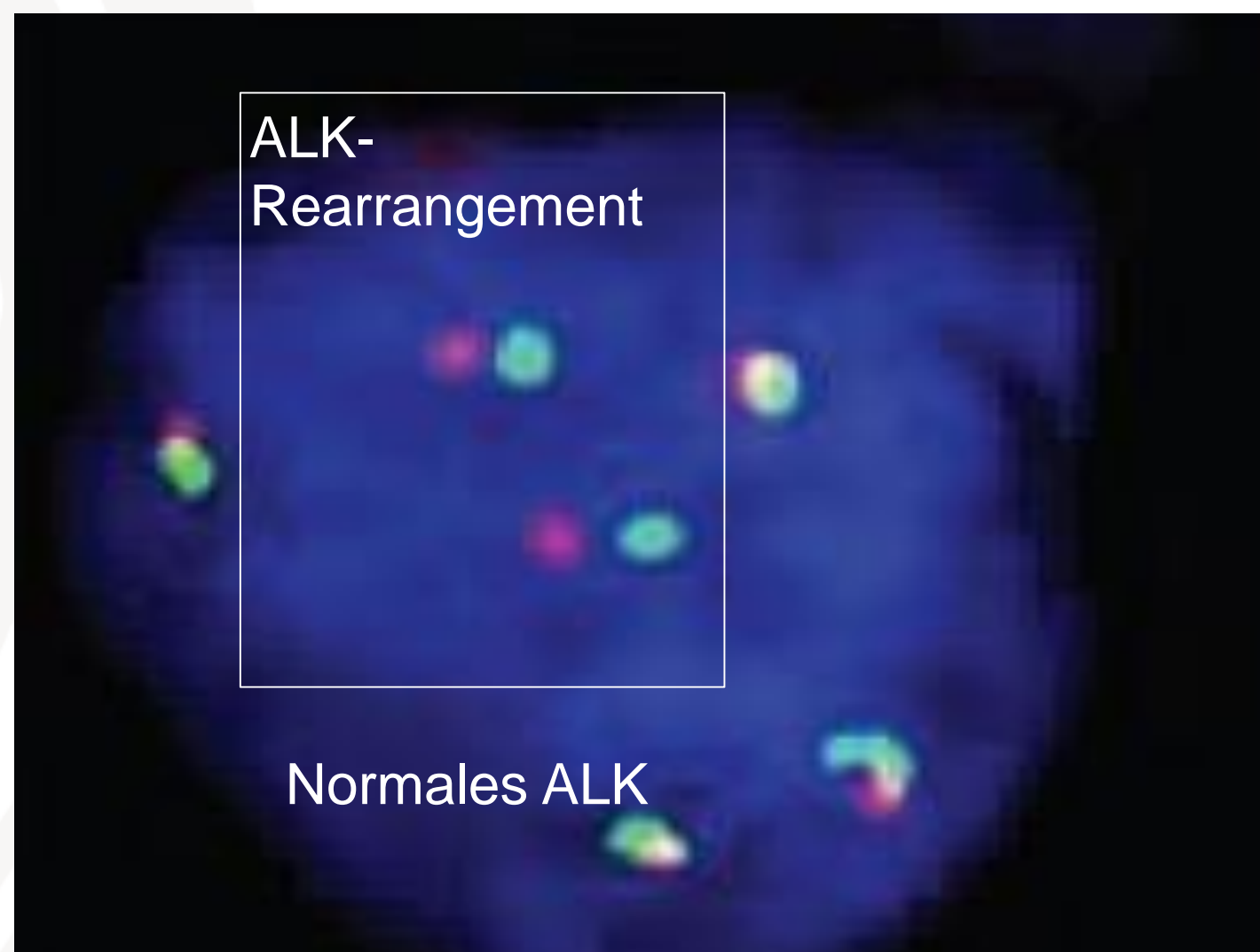
Quelle: AstraZeneca slidekit 3617921



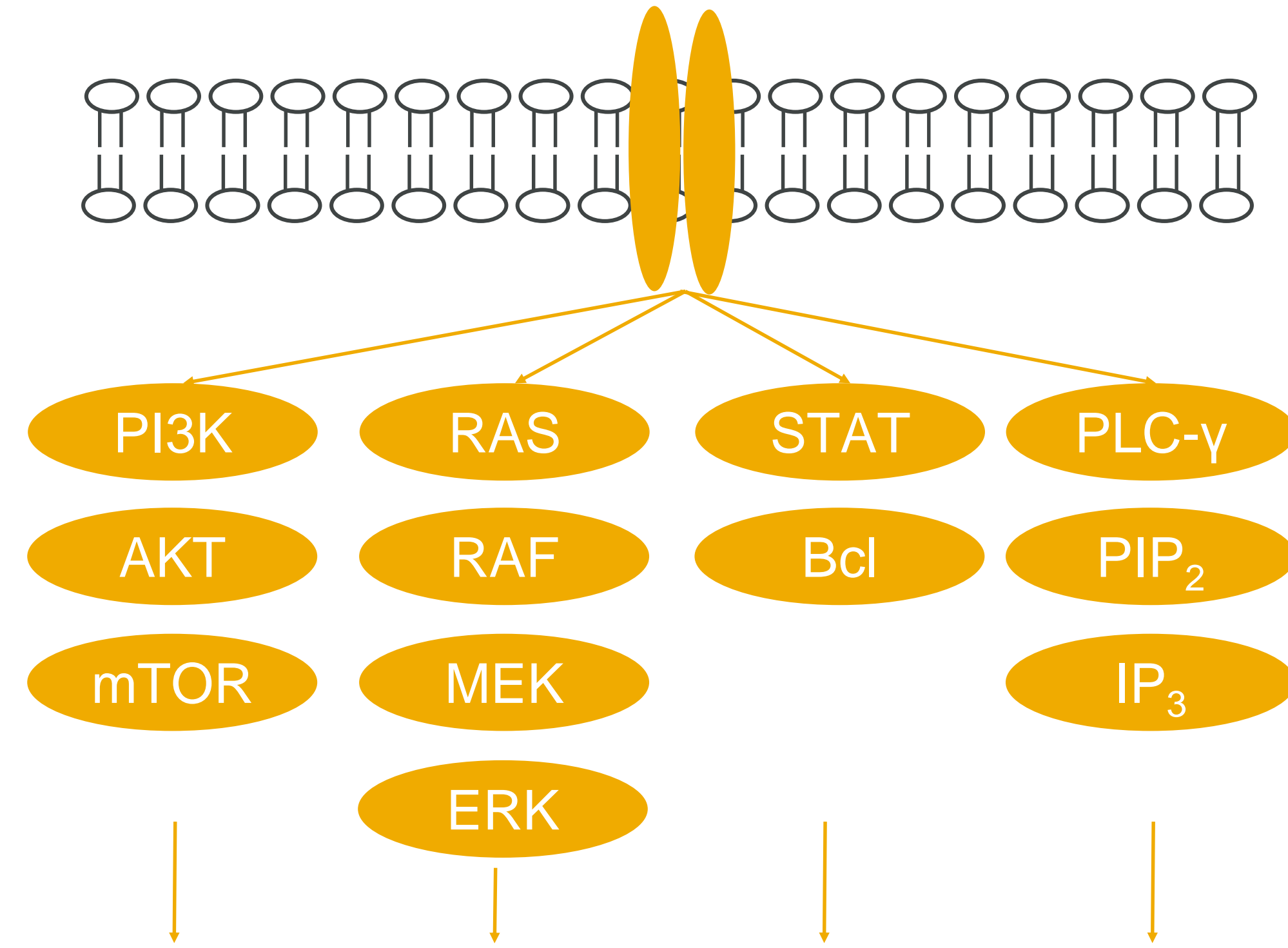
# ALK-Fusionsproteine

- Fusionen führen zu einer aberranten Expression von ALK und einer konstitutiven Aktivierung der ALK-Tyrosinkinase und der nachgeschalteten Signalwege
- Das Endergebnis ist eine unkontrollierte Proliferation und das Überleben von Krebszellen

**Translokation (FISH)**  
(z. B. Vysis ALK Break Apart FISH Probe Kit)



## ALK-Fusionsprotein



### Gentranskription

Zellüberleben, Tumorwachstum, Tumorzellproliferation

1. Solomon B et al. Clin Pharmacol Ther 2014; 95(1): 15–23.

Quelle: AstraZeneca slidekit 3617921

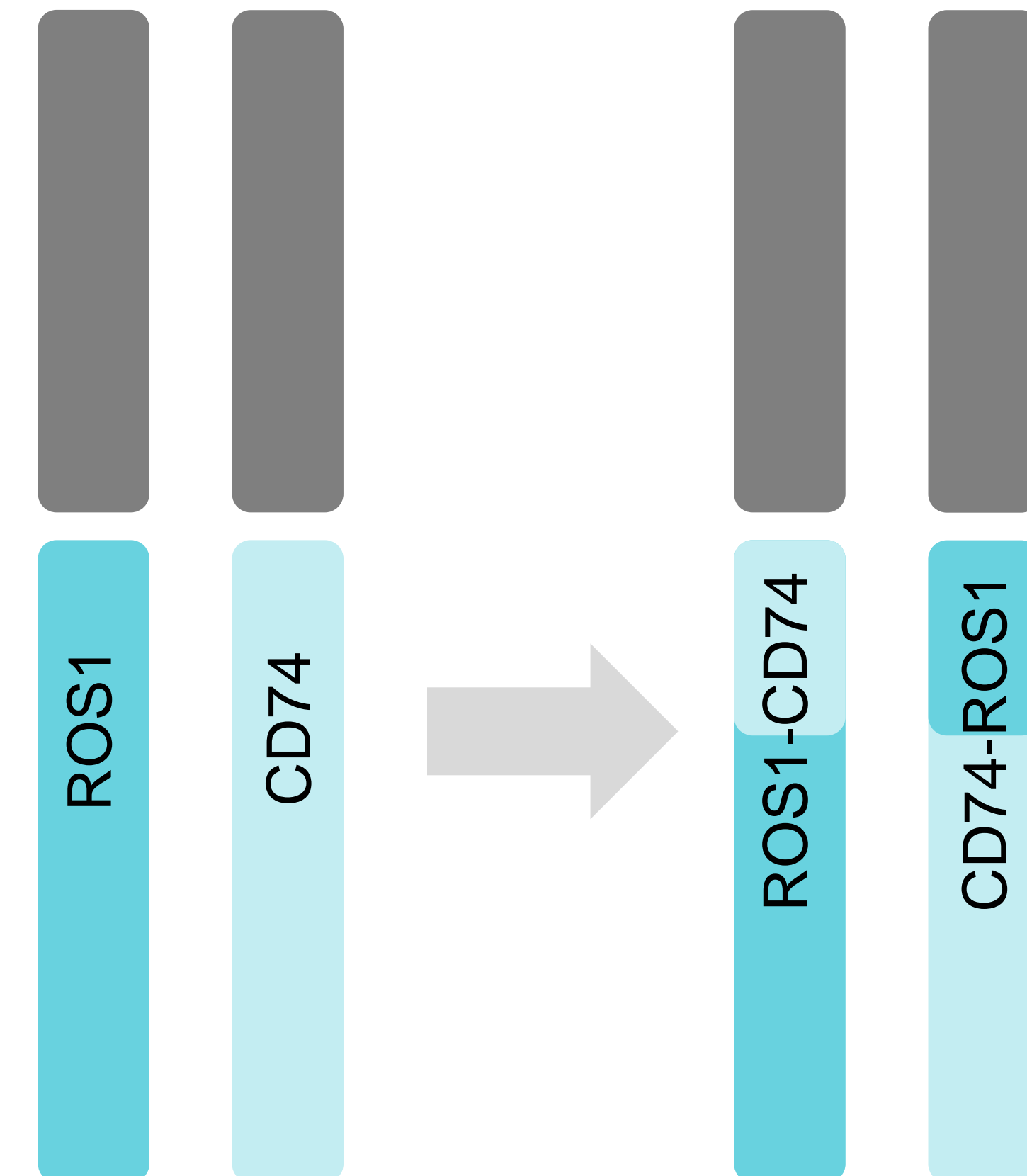


## Translokationen des Gens *ROS1* beim Lungenkrebs sind mit 1 % sehr selten und kommen nur in Adenokarzinomen vor

- Translokation zwischen Chromosom 5 und 6
- 14 verschiedene ROS1-Fusionsproteine bei Lungenkrebs bekannt, die vollständige ROS1-Kinasedomäne bleibt erhalten
- Genauer Mechanismus des Entartungspotenzials von *ROS1* konnte noch nicht endgültig geklärt werden
- Kommen fast ausschließlich bei Nie-Rauchern vor
- Kommen in der Regel nicht gleichzeitig mit Veränderungen in den Genen *EGFR*, *ALK*, *RET* und *KRAS* vor

1. Lin JJ et al. J Thorac Oncol 2017; 12(11): 1611–1625. 2. Seki Y et al. Biomolecules 2015; 5(4): 2464–2476.

### Translokation Chromosom 5 und 6

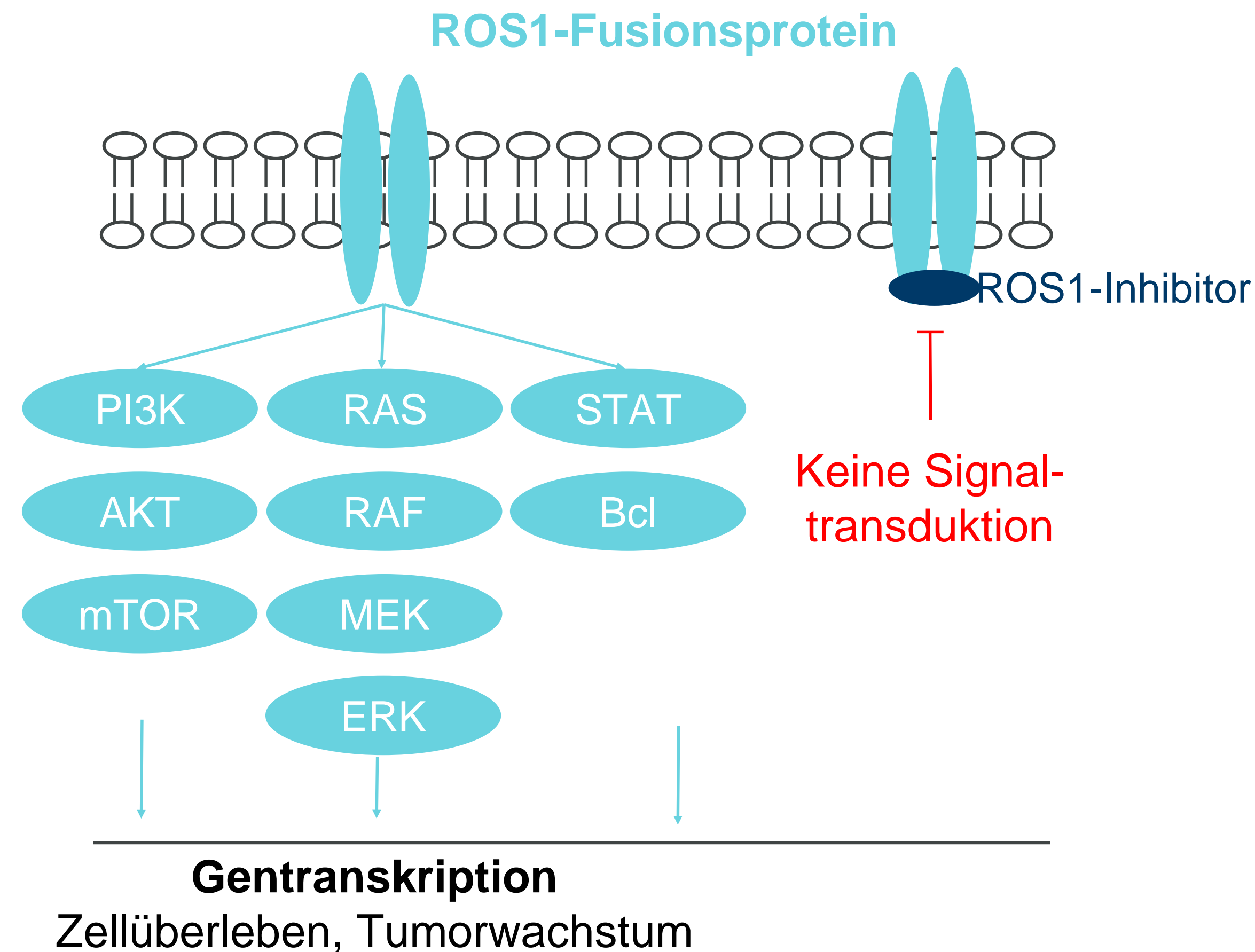


Quelle: AstraZeneca slidekit 3617921



## ROS1-Fusionsproteine

- Aktivierung von ROS1 führt zu Zellwachstum und Überleben
- Aufgrund der Homologie zwischen ALK und ROS1 (49 % der Kinasedomäne-Aminosäure-Sequenz und 77 % der ATP-Bindungstaschen-Sequenz sind identisch) zeigen ALK-Inhibitoren wie Crizotinib auch bei ROS1-Rearrangements Wirkung

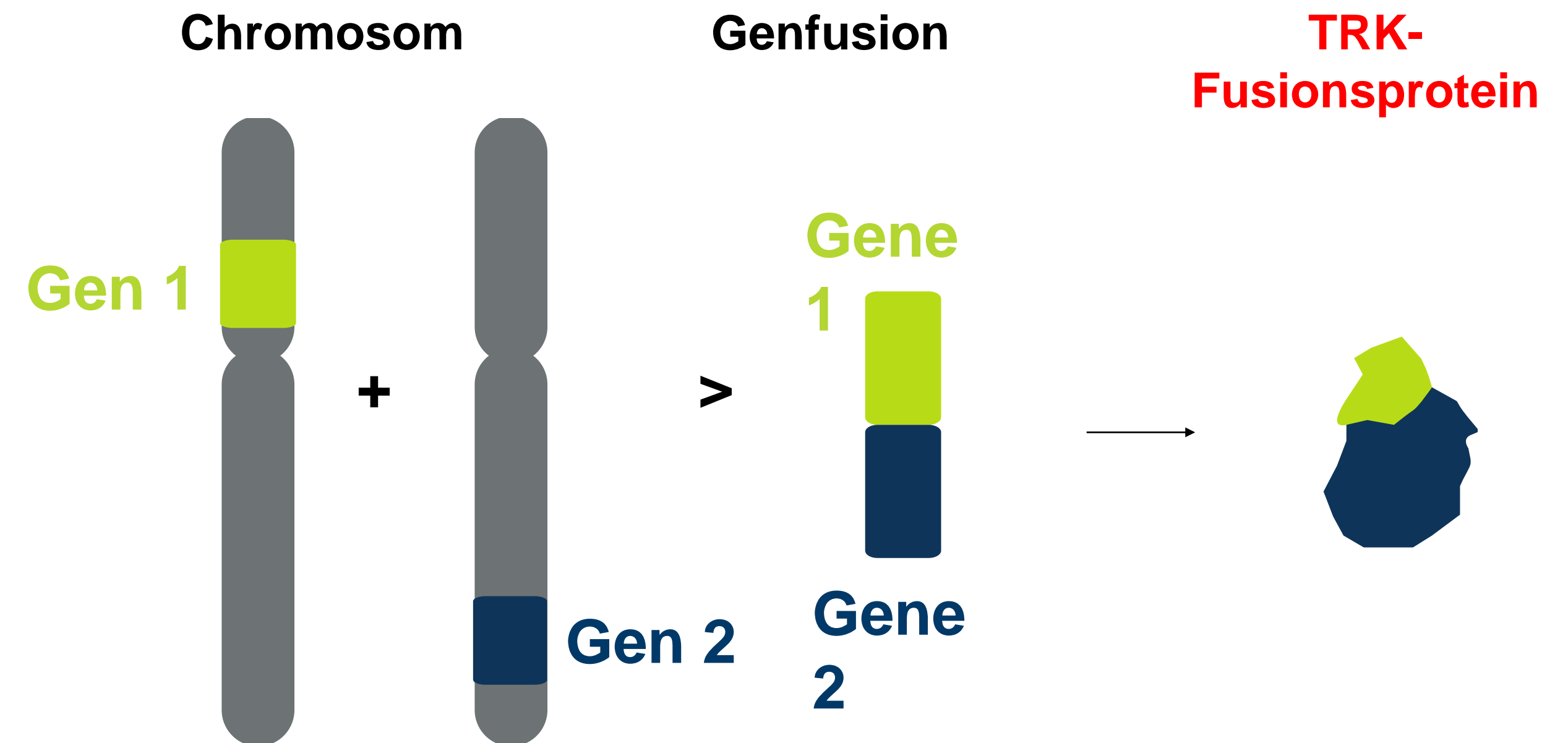


1. Lin JJ et al. J Thorac Oncol 2017; 12(11): 1611–1625.

Quelle: AstraZeneca slidekit 3617921



- **Nachgewiesene *NTRK*-Fusionsgene bei Lungenkrebs:**  
*CD74-NTRK1, MPRIP-NTRK1, RFWD2-NTRK1, SQSTM1-NTRK1, NTRK1-SQSTM1, TRIM24-NTRK2*
- Häufigkeit beim NSCLC: 0,1–1 %
- In der Regel schließen sich *NTRK*-Translokationen und *EGFR*- und *KRAS*-Mutationen aus (bei Primärdiagnosen)



1. Amatu A et al. ESMO Open 2016; 1(2): e000023. 2. <https://www.bioncology.com/pathways/cancer-tumor-targets/ntrk/ntrk-oncogenesis.html>. 3. Farago AF et al. JCO Precis Oncol 2018; 2018, doi: 10.1200/PO.18.00037.

Quelle: AstraZeneca slidekit 3617921



- **Verschiedene Antikörper (panTRK):**
- Für Proteine TrkA-C aus Genen *NTRK1-3*
  - **EPR17341** (hier auch: IVD-Test von Roche/Ventana)
  - EP1058Y
  - EPR18413
- Verschiedene Sensitivitäten/Spezifitäten für unterschiedliche Tumore
- IHC eignet sich mit Einschränkungen gut zum Vor-Screening
- Testgewebe: Cerebellum, Appendix

Estimated frequency of *NTRK* gene fusion in specific tumor types

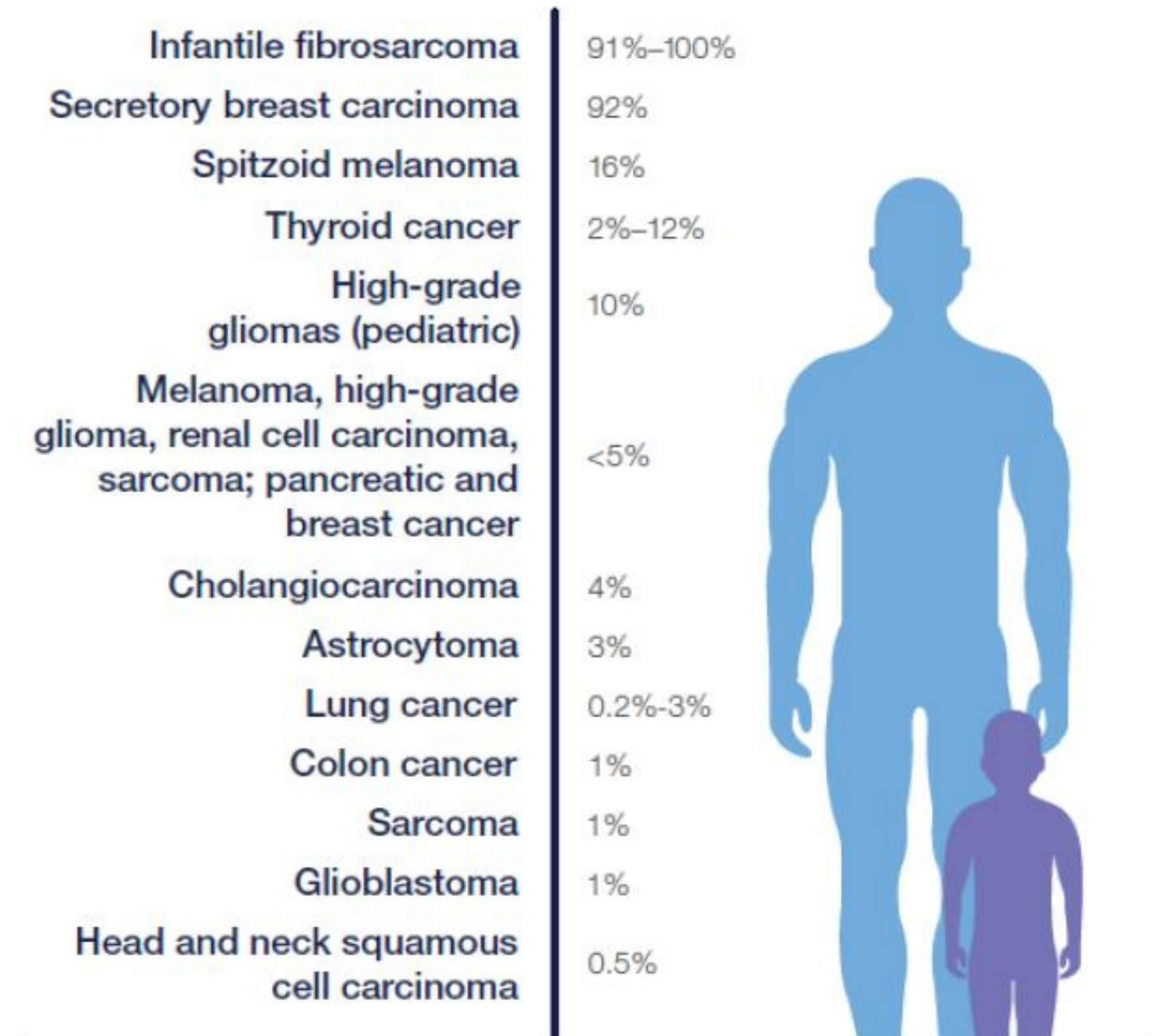
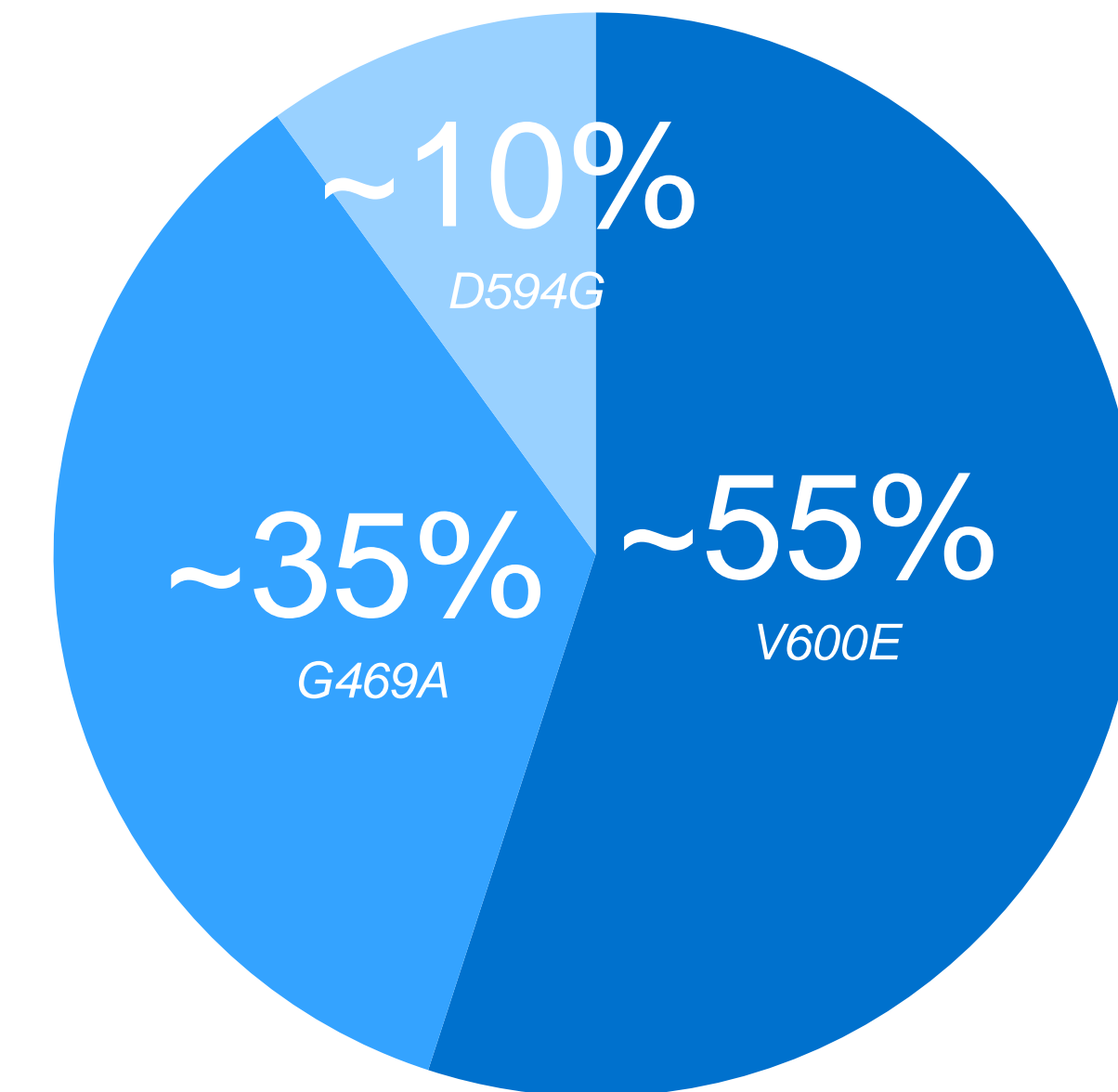


Figure 1. Estimated frequency of *NTRK* gene fusion in specific tumour types (Cocco, Scaltriti & Drilon, 2018)



- **BRAF:** Onkogen innerhalb des MAPK-Signalweges; kodiert für Serin/Threonin-Kinase B-Raf
- **BRAF-Mutationen:** normalerweise nicht in Kombination mit EGFR-Mutationen oder ALK-Translokationen
- Berichtete Mutationen in *BRAF*-Genen
  - **Exon 11:** G464, S465, G466, G469
  - **Exon 15:** N581, D594, G596, L597, K591, T599, V600, V601, W604, G606
- Häufigste Mutation: *BRAF-V600E*
- Klassen 1 (V600) bis 3; nur Klasse 1 i.d.R. spezifisch therapierbar

## Häufige aktivierende BRAF-Mutationen beim NSCLC





## BRAF/MEK-Inhibitionsmechanismen

- Inhibition des BRAF-Signalwegs durch „small molecules“

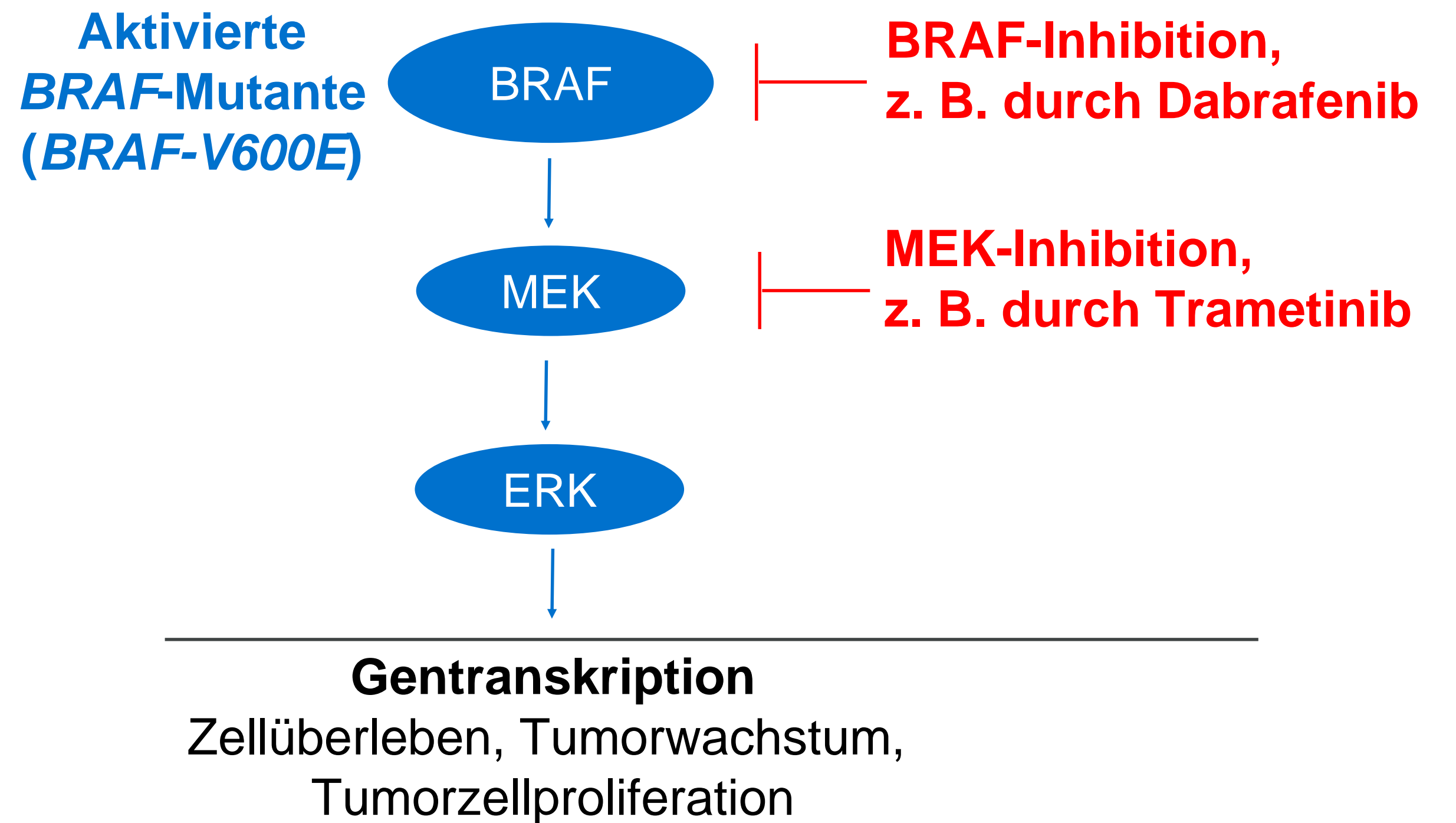
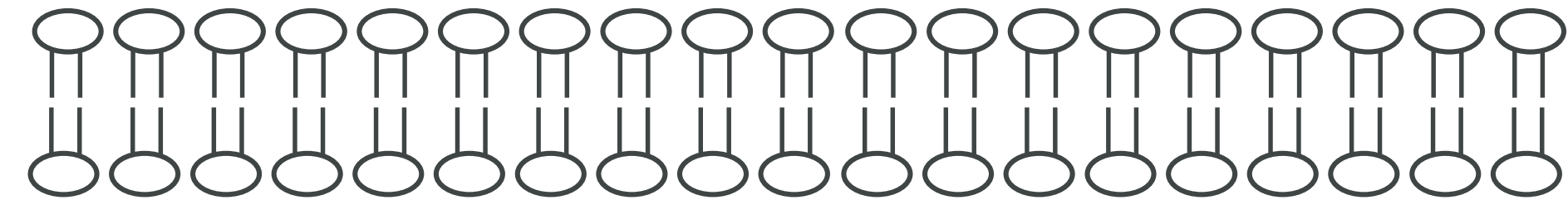
### Beispiele:

#### BRAF-V600E-Inhibitor Dabrafenib

- Reversible Bindung
- ATP-kompetitiv
- $IC_{50}$ : 0,7 nM

#### MEK1/2-Inhibitor Trametinib

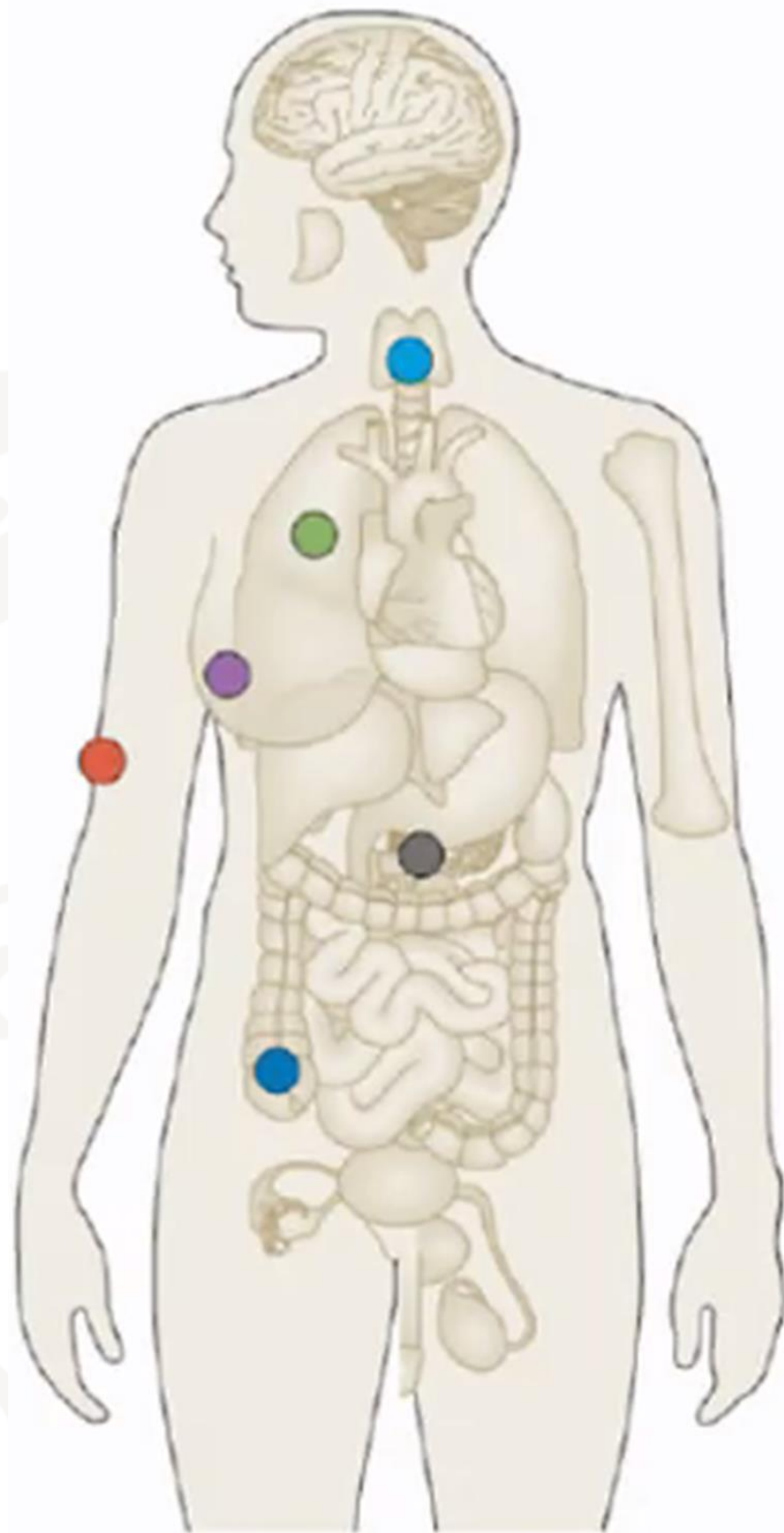
- Reversible Bindung
- Allosterischer Inhibitor
- $IC_{50}$ : 0,7 nM (MEK1) und 0,9 nM (MEK2)



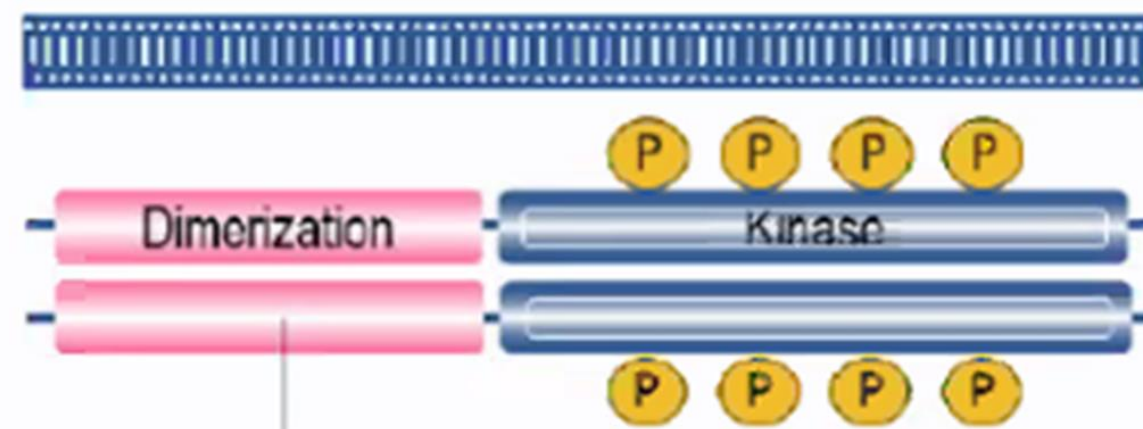


- es gibt zwei verschiedene Möglichkeiten der Aktivierung:

## RET fusions

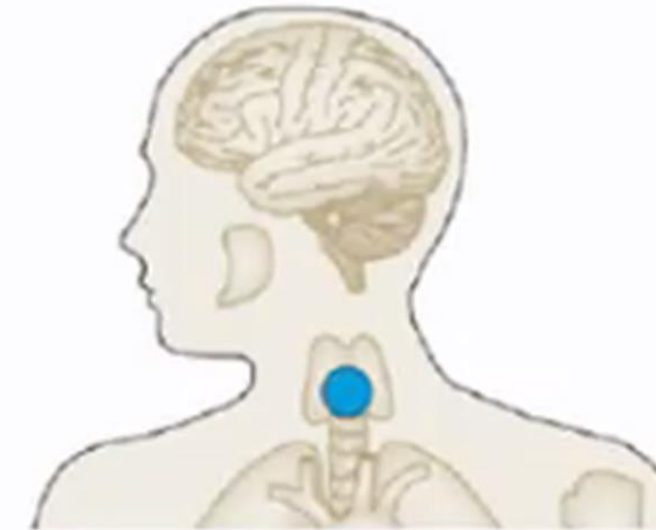


- Non-small cell lung cancer (2%)
- Papillary and other thyroid cancers (10–20%)
- Pancreatic cancer (<1%)
- Salivary gland cancer (<1%)
- Spitz tumors (<1%)
- Colorectal cancer (<1%)
- Ovarian cancer (<1%)
- Myeloproliferative disorders (<1%)
- Many others (<1%)

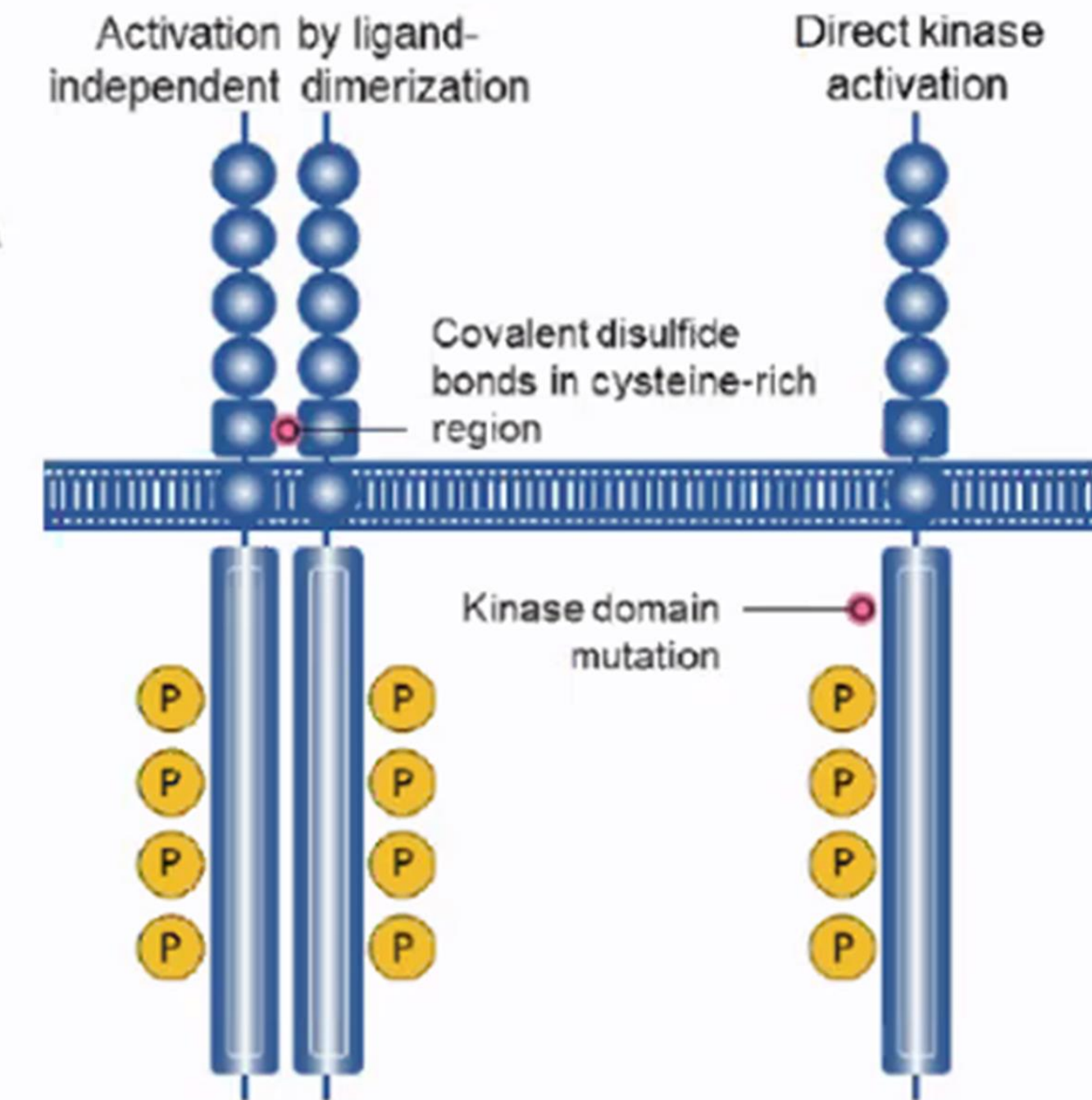


**KIF5B** (most common in lung cancer)  
**CCDC6 or NCOA4** (most common in thyroid cancer)

## RET mutations



Medullary thyroid cancer  
 sporadic (>60%)  
 hereditary (>90%)



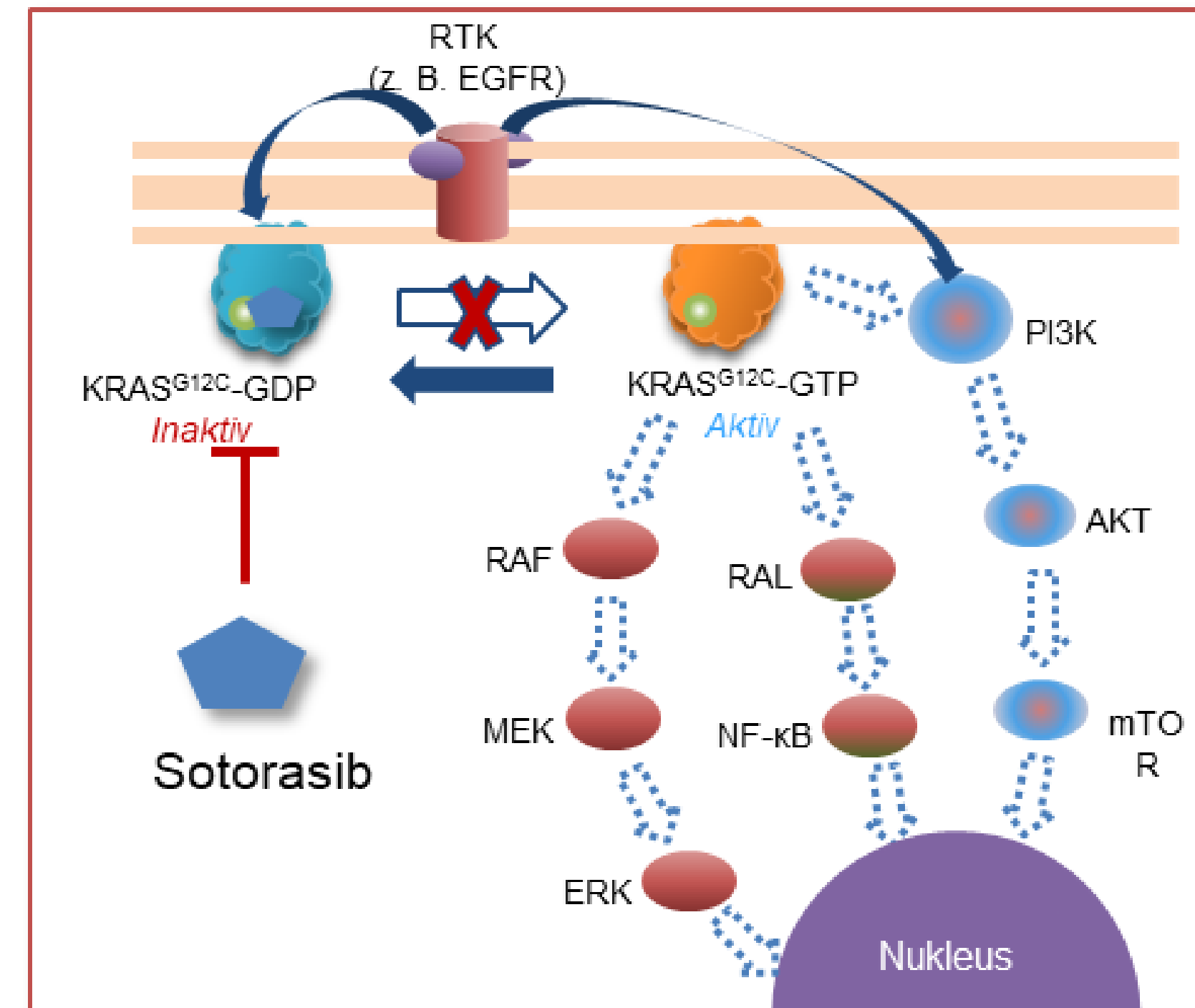
Common mutation: **RET M918T**

Quelle: Vortrag Prof. Merkelbach-Bruse, Update MolPath 1.10.2021; Oxnard, WCLC 2018



## Hintergrund

- *KRAS* p.G12C ist eine onkogene Treibermutation, die bei ~13% der Lungenadenokarzinome auftritt.<sup>1</sup>
- Sotorasib ist der erste hochselektive und irreversible *KRAS*<sup>G12C</sup>-Inhibitor seiner Klasse.<sup>2</sup>
- Sotorasib zeigt einen andauernden klinischen Nutzen bei intensiv vorbehandelten Patienten mit NSCLC in der Phase-I-Studie CodeBreak 100.<sup>3</sup>
  - Die Objektive Ansprechrate lag bei 32,2% bei allen untersuchten Dosierungen, mit einer medianen Ansprechdauer von 10,9 Monaten.
  - Das Mediane progressionsfreie Überleben lag bei 6,3 Monaten.
- In dieser Studie werden Ergebnisse der NSCLC-Kohorte der Phase-II-Registrierungsstudie von CodeBreak 100 vorgestellt.



1. Biernacka et al. Cancer Genet. 2016; 209(5):195-8; 2. Canon et al. Nature. 2019; 575(7781):217-223; 3. Hong et al. N Engl J Med. 2020; 383(13):1207-1217.  
 Li BT et al., WCLC 2021, virtuell, PS01.07



## **MET-Amplifikationen:**

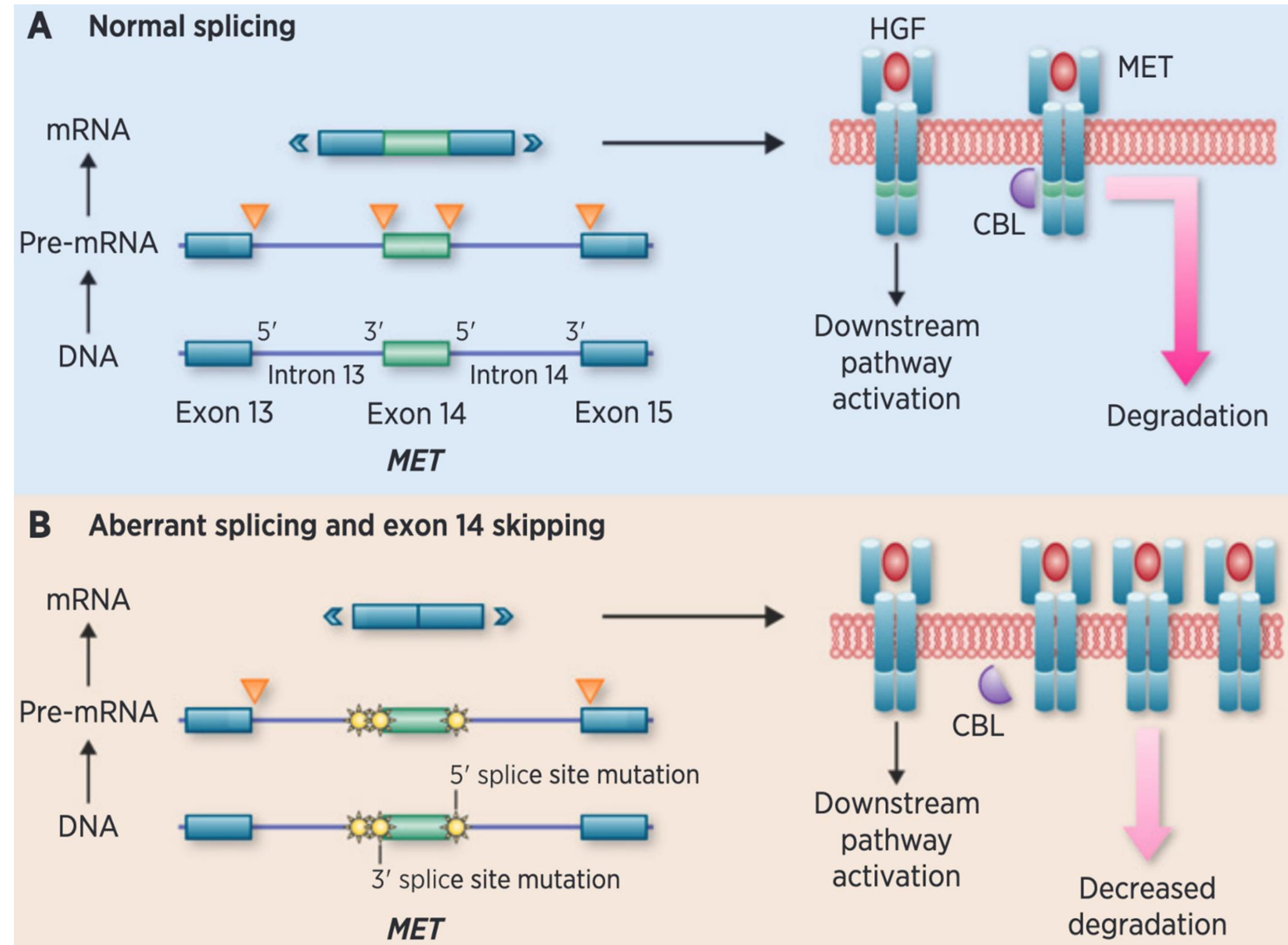
- Primäre Treibermutation
- Resistenzmechanismus bei EGFR Therapie
- Bei Adenokarzinomen: ca. 4% high-level

## **MET-Genfusionen:**

- Selten
- Verschiedene Fusionspartner

## **MET-Exon14-Skipping Mutationen**

- Viele verschiedene Typen beschrieben
- Frequenz max. 2% bei NSCLC



*Drillon et al, Clin Cancer Res, 2016*





**Vielen Dank für die Aufmerksamkeit**

