

Lunge

Nicht-neoplastische Erkrankungen

1. Klinische Angaben

- Basisangaben siehe Kapitel „Chirurgische Pathologie“
- Hauptsymptome
- Klinische Differentialdiagnose
 - Infekt (Tuberkulose), interstitielle Lungenerkrankung
- Immunstatus
 - HIV
 - St.n. Lungentransplantation
 - St.n. allogener Stammzelltransplantation
- Bei diffusen interstitiellen Lungenerkrankungen
 - Klinische Präsentation
 - Akut, subakut, chronisch
 - Befunde der Bildgebung
 - Lungenfunktion
 - Relevante laborchemische Befunde
 - Rheumaserologie, Eosinophilie
 - Relevante Systemerkrankungen
 - Kollagenosen
 - Medikamente
 - Inhalative Noxen
 - Raucher, berufliche Staubexposition, inhalative Allergene

2. Makroskopie

Zytologie

- Beschreibung der Flüssigkeit und Anzahl angefertigter Präparate

Biopsie

- Anzahl Fragmente
- Grösse (maximaler Durchmesser)

Keilresektat

- Zustand des Gewebes
 - Nativ/fixiert
 - Intakt/eingeschnitten
- Grösse des Präparates in 3 Dimensionen
- Länge der mit Klammernähten verschlossenen pulmonalen Resektionsränder
- Pleuraoberfläche
- Beschaffenheit des Lungengewebes

3. Verarbeitung/Zuschnitt

Zytologie

- siehe auch Kapitel „Zytologie“
- Bronchialsekret, -Spülflüssigkeit, Bürstenmaterial, (endobronchiale Ultraschall-gesteuerte) transbronchiale Nadelaspiration (EBUS-TBNA), Sputum:
 - 2-4 Präparate Papanicolaou (PAP)
- Pleuraerguss
 - Gesamte eingesandte Flüssigkeit zentrifugieren
 - 3-4 Präparate PAP, 1 MGG
- Bronchoalveoläre Lavage
 - 3-5 Präparate PAP, 1 MGG und 1 Eisen (Hämosiderophagen, Asbestkörperchen).
Je nach Differentialdiagnose und Anforderung zusätzliche Präparate für Mikroorganismen (Grocott, Ziehl-Neelson, Auramin-Rhodamin, Fungiquel, Immunfluoreszenz: Pneumozysten, Legionella pneumophila, CMV, RSV), bei Lymphozytose je nach Fragestellung Bestimmung der CD4/CD8 Ratio mittels Durchflusszytometrie oder Immunzytochemie

Biopsie

- HE, AB-PAS, EVG
- Je nach Fragestellung/ Befunden:
 - Erregeruntersuchungen: Spezialfärbungen (Pilze, säurefeste Stäbchen, Bakterien), Immunhistochemie (Viren), PCR (typische und atypische Mykobakterien, panfungale PCR)
 - Bei Sarkoidose, interstitiellen Lungenerkrankungen, St.n. Lungentransplantation: Stufenschnitte

Keilresektat

- Bei Frage nach infektiösem Prozess Absprache mit Chirurgen
 - Gegebenenfalls Gewebestück an die Mikrobiologie (sollte möglichst unter sterilen Bedingungen direkt aus dem Operationssaal erfolgen)
- Bei Pneumokoniosen:
 - Asservation von Gewebe für quantitative Faseruntersuchungen:
 - Qualitative und quantitative Staubanlyse am Paraffinschnitt oder nach Veraschung des Gewebes: Zürcherische Arbeitsgemeinschaft zur Erforschung und Bekämpfung der Staublungen in der Schweiz (silag). www.silag.ethz.ch/
- Keilresektat über eine Nadel mit Formalin füllen und mindestens 2 Stunden fixieren. Entfernung der Klammernaht, geg. Tuschemarkierung der entstehenden Fläche bei tastbarer Läsion. Senkrecht zur tuschemarkierten Fläche auflammelieren
- Bei diffusen interstitiellen Lungenerkrankungen oder Frage nach pulmonaler GvHD:
 - vollständig einbetten

4. Berichterstattung

Zytologie:

- Topographie
- Art des Materiales
 - Bronchoalveoläre Lavage, Bronchialsekret, -spülflüssigkeit, Bürstenmaterial, (endobronchiale Ultraschall-gesteuerte) transbronchiale Nadelaspiration (EBUS-TBNA), Sputum, Pleuraerguss
- Entzündung (neutrophil, eosinophil, Granulome)
- Erreger
- Resultate aller Zusatzuntersuchungen (Spezialfärbungen, Immunfluoreszenz, Immunzytochemie)
- Weitere Befunde (z.B. Fremdmaterial)
- Bronchoalveoläre Lavage:
 - Gesamtzellzahl
 - Differenzialzellbild
 - Entzündungsmuster (neutrophil, lymphozytär, eosinophil, gemischt, Prädominanz an Raucher Makrophagen)
 - Beschaffenheit der Makrophagen (eisenbeladen, schaumzellig, Raucherpigment)
 - Erreger
 - CD4/CD8 Ratio

Biopsie:

- Topographie
- Art des Materials
 - Endo-, transbronchiale oder transthorakale (Zangen-, Nadel-, Kryo-) Biopsie
- Infekte
 - Pilzinfekte
 - Morphologische Einteilung (Hefe- oder Fadenpilze; Fadenpilz vereinbar mit Aspergillus/ Mucor)
 - Bei Fadenpilzen Art des Infektes:
 - Chronische pulmonale Aspergillose¹:
 - Isoliertes Aspergillom (Kolonisierung)
 - Subakut invasive (=semiinvasive) chronisch nekrotisierende Aspergillose
 - Akute angioinvasive Aspergillose
 - Bei Aspergillen induzierter Hypersensitivitätspneumonitis und allergischer bronchopulmonaler Aspergillose typischerweise histologisch keine Aspergillen detektierbar
- Diffuse interstitielle Lungenerkrankungen
 - Befundinterpretation sollte im multidisziplinären Team erfolgen unter Berücksichtigung von Klinik, Bildgebung, Histologie und bronchoalveolärer Lavage²⁻⁴
 - Sarkoidose
 - Hypersensitivitätspneumonitis
 - Kollagenosen
 - Medikamenteninduzierte pulmonale Erkrankungen

- www.pneumotox.com
- Pneumokoniosen
- Einteilung gemäss ATS/ERS 2,5
- Idiopathische interstitielle Lungenerkrankungen
 - Idiopathische pulmonale Fibrose⁶:
 - Häufigste idiopathische interstitielle Lungenerkrankung
 - Abgrenzung gegenüber anderen fibrosierenden Erkrankungen prognostisch und therapeutisch entscheidend (bei idiopathischer pulmonaler Lungenfibrose: Kortikosteroide kontraindiziert, Einsatz von antifibrotischen Medikamenten: Pirfenidone, Nintedanib)
- Vaskulitiden
- Pulmonale GvHD
 - Breites Spektrum an histologischen Veränderungen:
 - Am häufigsten:
 - Bronchiolitis obliterans, konstriktive Form
 - Lymphozytäre Bronchiolitis
 - Veränderungen können sehr fokal sein:
 - Gesamtes Gewebe histologisch untersuchen
 - Erreger ausschliessen
- Transplantatabstossung
 - Einteilung und Befundung gemäss ISHLT 2007⁷
 - Erreger ausschliessen
 - Rezidiv der Grunderkrankung

Neoplastische Erkrankungen

A. Lungenkarzinome und Karzinoide der Lunge

1. Klinische Angaben

- Basisangaben siehe Kapitel „Chirurgische Pathologie“
- Rundherd/Verdacht auf Lungenkarzinom
 - Induziert bei Biopsien entsprechende Verarbeitung im Histologielabor (siehe unten)
- Klinisches Tumorstadium
 - Gegebenenfalls Reflextestung prädiktiver Marker (siehe unter C)
- Frühere Befunde
 - Lungenkarzinom: Subtyp, Befunde prädiktiver Markeranalysen
 - Andere maligne Tumoren
- Relevante Befunde in der Bildgebung
 - Rundherd mit subsoliden Anteilen (Milchglastrübung)
 - Multiple Rundherde
- Anatomische Lokalisation und Art des Untersuchungsmaterials
 - Bei En-bloc-Resektaten mitresezierte extrapulmonale Strukturen bezeichnen (z.B. Thoraxwand, Perikard, Diaphragma, anhaftende mediastinale Lymphknoten)
- St.n. neoadjuvanter Therapie

2. Makroskopie

Zytologie

- Beschreibung der Flüssigkeit und Anzahl angefertigter Präparate

Biopsie

- Anzahl Fragmente
- Grösse (maximaler Durchmesser)

Resektat

- Zustand des Gewebes
 - Nativ/fixiert
 - Intakt/ingeschnitten
 - Orientierbar
- Art des Resektates
 - Keilresektat, Segmentektomie-, (Sleeve-, Bi-)Lobektomie-, Pneumonektomie-Präparat, En-bloc-Resektat mit Angabe der mitresezierten extrapulmonalen Strukturen (cave: anhaftende mediastinale Lymphknoten)
- Seitenangabe
 - rechts/links

- Grösse des Präparates in 3 Dimensionen
- Länge der mit Klammernähten verschlossenen pulmonalen Resektionsränder
- Pleuraoberfläche
- Beschreibung von Fadenmarkierungen
 - markierte Läsion erkennbar: ja/nein
- Tumorbeschreibung
 - Lokalisation
 - Angabe des Lungenlappens, zentral im Hauptbronchus/peripher
 - Grösse in 3 Dimensionen
 - Gesamttumordurchmesser
 - Bei Adenokarzinomen mit subsoliden und soliden Anteilen (entspricht oft lepidischem bzw. invasivem Anteil): Zusätzlich maximalen Durchmesser des soliden Tumoranteils angeben (bei invasiven nicht-muzinösen Adenokarzinomen mit lepidischer Komponente wird nur die Grösse der invasiven Tumorkomponente für die T-Kategorie berücksichtigt, siehe auch unter Berichterstattung)⁸
 - Zusätzliche Tumorherde
 - im selben oder in einem anderen Lappen (Resektat durchpalpieren)
 - Beschreibung zusätzlicher Tumorherde (Grösse, Beziehung zur Pleura etc.)
 - Beziehung und Abstand zur Pleura und zum Interlobärspalt
 - Beziehung und Abstand zu benachbarten Strukturen
 - Hauptbronchus, Hilus-Weichteile, Carina, Thoraxwand, Perikard, Diaphragma, Mediastinum, grosse Gefässe, Herz, andere
 - Makroskopische Gefässinvasion
 - ja/nein
 - Abstand zu den Resektionsrändern
 - Bronchus, Gefässe, Lungenparenchym, anhaftende Strukturen
 - Nach neoadjuvanter Therapie: Ausmass des Therapieansprechens
 - % des residuellen vitalen Tumors und der Nekrose/Fibrose
- Lokoregionäre Lymphknoten:
 - Anzahl intrapulmonaler, hilärer und gegebenenfalls mediastinaler Lymphknoten
 - maximaler Durchmesser
 - Tumorverdächtig: ja/nein
- Beschaffenheit des übrigen Lungengewebes:
 - Peritumoral: Konsolidation, Bronchiektasien, Atelektase
 - Tumorfrem: Emphysem, Pneumonie, Fibrose, anderes

3. Verarbeitung/Zuschnitt

Zytologie

- siehe auch unter nicht-neoplastische Lungenerkrankungen
- Zellblock vom Restsediment bei Tumordiagnose
- Gegebenenfalls Immunzytochemie (an PAP gefärbten Präparaten oder am Zellblock)
- Gegebenenfalls prädiktive Markeranalysen (an gefärbten Präparaten oder am Zellblock)

Biopsie

- HE, AB-PAS, EVG, 7 ungefärbte Serienschritte
 - Wiederanschneiden von Paraffinblöcken wegen Verlust von Tumorgewebe möglichst gering halten
 - Bei klinischer Angabe eines Tumorverdachts ungefärbte Serienschritte für gegebenenfalls benötigte immunhistochemische Subtypisierung und prädiktive molekulare Markeranalysen von vornherein anfertigen
 - Immunhistochemische Marker gemäss morphologischer Differentialdiagnose: Für die Subtypisierung eines nicht-kleinzelligen Karzinoms (NSCLC) reichen in der Regel TTF1 und p40
- Je nach Fragestellung weitere Spezialfärbungen und Stufenschnitte

Resektate

- Gegebenenfalls unfixiertes Tumorgewebe und tumorfrees Lungenparenchym für die Biobank entnehmen
- Keilresektat, Segmentektomie-Präparat
 - Über eine Nadel mit Formalin füllen und 6-72 Stunden fixieren
 - Entfernung der Klammernaht, Tuschemarkierung der entstehenden Fläche
 - Senkrecht zur tuschemarkierten Fläche auflammelieren
- (Sleeve-, Bi-)Lobektomie-, Pneumonektomie-Präparat, En-bloc-Resektat mit mitresezierten extrapulmonalen Strukturen
 - Über den Bronchialbaum mit Formalin füllen und über Nacht entfaltet fixieren
 - Vor dem Zuschnitt alle anhaftenden Lymphknoten getrennt nach anatomischer Lokalisation (hiläre, gegebenenfalls mediastinale) abpräparieren und vollständig untersuchen
 - Mediastinale Lymphknoten (N2) werden meist vom Chirurgen separat eingesandt, können aber insbesondere bei Pneumonektomien dem Präparat anhaften
- Resektionsränder
 - Bronchus (cave: proximaler und distaler Rand bei Sleeve-Lobektomie) inkl. anhaftendes peribronchiales Gewebe
 - Gefässe
 - Lungenparenchym (nach Entfernung der Klammernaht)
 - anhaftende Strukturen (wenn nötig mit Tusche markieren)
- Tumor
 - Tumoren ≤ 3 cm
 - Vollständig einbetten (Adenocarcinoma in situ und mikroinvasives Adenokarzinom können nur nach kompletter histologischer Aufarbeitung des Tumors diagnostiziert werden, siehe auch unter Berichterstattung)⁹
 - Tumoren > 3 cm
 - Pro cm Tumor 1 Paraffinblock
 - Solide und subsolide Tumoranteile berücksichtigen
 - Tumorperipherie mit Übergang zum Lungengewebe
 - Tumorzentrum und vermuteter Ausgangspunkt vom Bronchus
 - Beziehung zur Pleura

- EVG Färbung bei pleuranahen Tumoren
 - Beziehung zu anhaftenden Strukturen
- Nicht vom Tumor befallenes Lungengewebe
 - mind. 1 Paraffinblock pro Lungenlappen, bei zusätzlich interstitieller Lungenerkrankung 3 Paraffinblöcke pro Lappen
- Lokoregionäre Lymphknoten:
 - Werden vollständig untersucht
 - Hiläre und mediastinale Lymphknoten: Siehe oben
 - Intrapulmonale Lymphknoten

Gefrierschnitt (Schnellschnitt)

- Indikationen
 - Allgemein: Falls vom Ergebnis der Schnellschnittdiagnose das weitere operative Vorgehen oder die Therapie unmittelbar abhängt
 - Beurteilung von Resektionsrändern
 - Meist Bronchus: Anhaftendes peribronchiales Gewebe mitberücksichtigen
 - Staging
 - Bei unerwarteter intraoperativer Tumorausdehnung (z.B. Vd.a. Pleurakarzinose, Lymphknoten)
 - Dignitätsbeurteilung eines unklaren meist peripheren Herdbefundes nachdem bioptisch und zytologisch keine Diagnose erbracht werden konnte
- DD Tuberkulose keine Kontraindikation
 - Klinische Information obligat, damit entsprechende Vorsichtsmassnahmen bei der Bearbeitung getroffen werden können

4. Berichterstattung

Biopsie/Zytologie:

- Topographie
- Art des Materiales
 - Endo-, transbronchiale oder transthorakale Biopsie
 - Bronchialsekret, -spülflüssigkeit, Bürstenmaterial, (endobronchiale Ultraschall-gesteuerte) transbronchiale Nadelaspiration (EBUS-TBNA), Bronchoalveoläre Lavage, Sputum, Pleuraerguss
- Tumortyp nach der aktuellen WHO Klassifikation (Tabelle 1)

Tabelle 1. Klassifikation von Lungentumoren an Biopsien und Zytologien (adaptiert nach WHO 2015)⁹

Diagnose	Definition gemäss Morphologie/Immunhistochemie
Adenokarzinom	Glanduläre Morphologie: Glanduläre Architektur (lepidisch, azinär, papillär, mikropapillär) und/oder intrazytoplasmatischer Schleim AIS und MIA können nur am Resektat diagnostiziert werden
TTF1+ NSCLC, vereinbar mit Adenokarzinom	Fehlen einer glandulären Morphologie bei Expression von TTF1
Plattenepithelkarzinom	Plattenepitheliale Morphologie: Verhornung, Interzellularbrücken
p40+ NSCLC, vereinbar mit Plattenepithelkarzinom	Fehlen einer plattenepithelialen Morphologie bei Expression von p40
NSCLC mit neuroendokriner Morphologie und Expression neuroendokriner Marker, vereinbar mit grosszellig neuroendokrinem Karzinom	Neuroendokrine Morphologie: Nester, Trabekel, Rosetten, periphere Palisadierung Neuroendokrine Marker Kombination aus CD56, Synaptophysin und Chromogranin verwenden Meist positiv für TTF1
NSCLC, nicht spezifizierbar	Fehlen spezifischer Morphologie (glanduläre, plattenepitheliale, neuroendokrine) und Immunhistochemie
Kleinzelliges Karzinom	Zellkern mit feinem, regelmässigem Chromatin und unauffälligen oder fehlenden Nukleolen. Kaum Zytoplasma mit unscharfen Zellgrenzen
Karzinoid	Neuroendokrine Morphologie und Expression neuroendokriner Marker: Unterscheidung zwischen typischem (<2 Mitosen/2mm ²) und atypischem Karzinoid (2-10 Mitosen/2mm ² und/oder Nekrosen) meist erst am Resektat möglich Bei Quetschartefakten Abgrenzung gegenüber kleinzelligem Karzinom mittels Ki-67 Immunhistochemie: Karzinoid: Ki-67 <10-20% Kleinzelliges Karzinom: Ki-67 >50%

AIS= Adenocarcinoma in situ; MIA= mikroinvasives Adenokarzinom; NSCLC= nicht-kleinzelliges Karzinom

- Resultate aller immunhistochemischer Untersuchungen
- Resultate prädiktiver Markeruntersuchungen (siehe auch unter C)

- Im Kommentar erwähnen, falls das Tumormaterial unter Berücksichtigung aller Proben (Biopsie und Zytologie) für allfällige prädiktive Markeranalysen oder die immunhistochemische Subtypisierung eines NSCLC nicht ausreicht

Resektat

- Topographie
 - Art des Resektates
 - Keilresektat, Segmentektomie-, (Sleeve-, Bi-)Lobektomie-, Pneumonektomie-Präparat, En-bloc-Resektat mit Angabe der mitresezierten extrapulmonalen Strukturen
 - Tumorbeschreibung
 - Tumorlokalisierung
 - Angabe des Lungenlappens, zentral im Hauptbronchus/peripher
 - Histologischer Tumortyp nach der aktuellen WHO Klassifikation⁹
 - Ein Adenocarcinoma in situ (AIS) und ein mikroinvasives Adenokarzinom (MIA) können nur nach kompletter histologischer Aufarbeitung des Tumors diagnostiziert werden:
 - AIS (pTis): ≤ 3cm, rein lepidisches Wachstumsmuster (nicht-muzinös und/oder muzinös), keine Invasion*
 - MIA (pT1mi): ≤ 3cm, prädominant lepidisches Wachstumsmuster (nicht-muzinös und/oder muzinös), Invasion* ≤ 0,5cm und keine Tumornekrose
 - Tumoren >3cm mit rein lepidischem Wachstumsmuster ohne Invasion oder mit Invasion ≤ 0,5cm (sehr selten): Als lepidisch prädominante Adnokarzinome (pT1a) klassifizieren, da bzgl. Prognose im Vgl. zu AIS/MIA (≤ 3cm) nicht ausreichend untersucht.
- *Invasion definiert als:
- 1) papilläres, azinäres, mikropapilläres, und/oder solides Wachstumsmuster und/oder
 - 2) Stroma-, Lymph-, Blutgefäss-, Pleurainvasion oder intraalveoläre Tumorausssaat (spread through air spaces, STAS)**
- ** Intraalveoläre Tumorausssaat (STAS) definiert als: Mikropapilläre Verbände, solide Nester oder Einzelzellen des Karzinoms, welche sich peritumoral in den Alveolen des angrenzenden Lungenparenchyms ausbreiten
- Tumorgröße⁸
 - Bei invasiven nicht-muzinösen Adenokarzinomen mit lepidischer Komponente
 - Maximaler Gesamttumordurchmesser (invasive und lepidische Komponente) und
 - Maximaler Durchmesser der invasiven Tumorkomponente: Nur die Größe der invasiven Tumorkomponente wird für die T-Kategorie berücksichtigt
 - Bei invasiven muzinösen Adenokarzinomen mit lepidischer Komponente:
 - Maximaler Gesamttumordurchmesser (dieser entscheidet über die T-Kategorie unabhängig von der Ausdehnung der Invasiven Komponente)

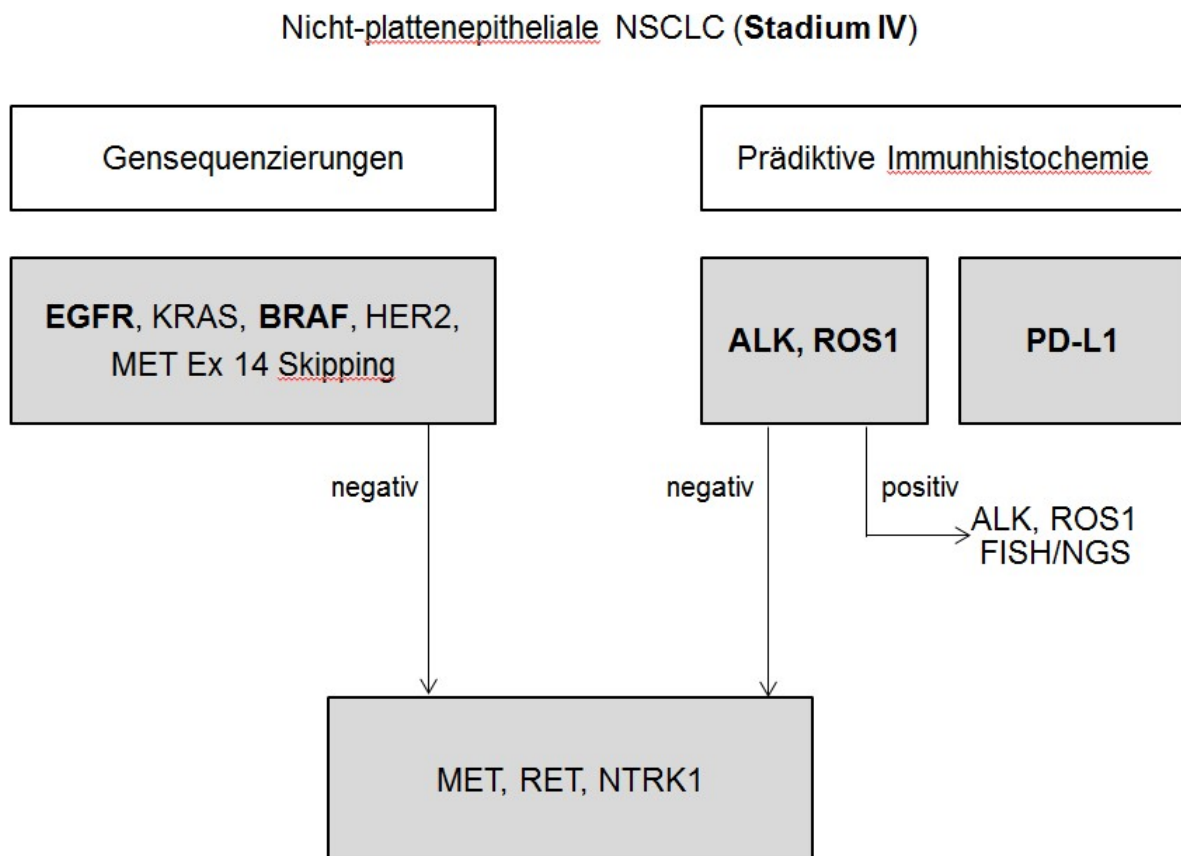
- Intraalveoläre Tumoraussaat (STAS) wird für die Bestimmung des Tumordurchmessers nicht mitberücksichtigt
- Zusätzliche Tumorherde¹⁰
 - Mit gleicher Histologie: Separate Tumorherde (intrapulmonale Metastase(n))
 - Im selben Lappen: pT3
 - Auf selber Seite in anderem Lappen: pT4
 - Kontralateral in anderem Lappen: M1a
 - Mit unterschiedlicher Histologie: Synchron(e) Primärtumor(en)
 - Separates T, N, und M für jeden Tumor
 - Multiple Herde lepidisch prädominanter Adenokarzinome, AIS und/oder MIA: Multifokales Adenokarzinom mit lepidischen Anteilen
 - Werden als voneinander unabhängige Tumoren, welche aus einer in situ Komponente entstanden sind, angesehen
 - T gemäss des am weitesten fortgeschrittenen Tumorherdes mit Suffix m zur Angabe der Multiplizität: T(m)
- Pleurainvasion
 - Infiltration des Karzinoms über die in der Elastin-van Gieson Färbung sichtbare Lamina elastica der Pleura visceralis hinaus, auch wenn die Pleuroberfläche noch nicht befallen ist.
- Infiltration benachbarter Strukturen
 - Invasion in mediastinales Fettgewebe: pT4
 - Cave: Direkte Invasion in hiläres Fettgewebe: pT2a
- Blut- oder Lymphgefässinvasion
 - Schliesst Diagnose eines AIS oder einer MIA aus
- Perineurale Invasion (optional)
- Grading (optional)¹¹
- Status der Resektionsränder
- Nach neoadjuvanter Therapie: Ausmass des Therapieansprechens⁸
 - % des residuellen vitalen Tumors
 - Therapieansprechen $\geq 90\%$ (=residueller vitaler Tumor $\leq 10\%$) wichtigster prognostischer Parameter
 - Bei multifokalen vitalen Karzinomherden für Angabe der Tumorgrösse prozentualen Anteil des vitalen Tumors mit dem maximalen Durchmesser des Tumorbettes (inkl. Fibrose/Nekrose) multiplizieren (z.B. 10cm Tumorbett x 20% vitaler Tumor= 2cm invasiver Tumordurchmesser (siehe auch unter D).
- Beschaffenheit des übrigen Lungengewebes:
 - Atypische adenomatöse Hyperplasie, Emphysem, Pneumonie, Bronchiektasien, Atelektase, Fibrose, anderes
- Lokoregionäre Lymphknoten:
 - Für die N Kategorie internationale (IASLC) Lymphknotenkarte verwenden¹².
 - Anzahl befallener und Anzahl untersuchter Lymphknoten pro Lymphknotenstation
 - maximaler Durchmesser der Lymphknotenmetastasen
 - extrakapsuläre Ausdehnung
 - Bei mediastinalen LK-Metastasen Indikation für Bestrahlung
- Pathologisches Tumorstadium (pTNM) gemäss aktueller TNM-Klassifikation^{11,13}

B. Prädiktive Markeranalysen

Bei fortgeschrittenen Lungenkarzinomen (Stadium IV) entscheiden der Tumortyp, der PD-L1 Status und prädiktive onkogene Treibermutationen über die Wahl der palliativen Therapie. Für prädiktive Markeranalysen eignen sich alle Arten von Zytologien, Biopsien und Operationspräparaten mit quantitativ und qualitativ ausreichenden Tumorzellen (abhängig von der analytischen Sensitivität des jeweiligen Analyseverfahrens).

Abbildung 1. **Algorithmus prädiktiver Markeranalysen bei nicht-plattenepithelialen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinomen (NSCLC)**

Fett gedruckt: obligatorisch



1. PD-L1 Immunhistochemie bei nicht-kleinzelligen Karzinomen

Fortgeschrittene NSCLC mit einer immunhistochemischen PD-L1 Expression in $\geq 50\%$ der Tumorzellen (tumor proportion score, TPS) und Wildtyp für EGFR, ALK und ROS1 erhalten eine Erstlinien-Immuntherapie.¹⁴ Fortgeschrittenen NSCLC müssen daher unabhängig vom histologischen Tumortyp auf PD-L1 getestet werden.¹⁵ Es wird aber empfohlen den PD-L1 Status bei Diagnosestellung unabhängig vom Tumorstadium mit validierten Immunhistochemie-Protokollen zu untersuchen:

- Für eine adäquate PD-L1 Interpretation müssen mindestens 100 vitale Tumorzellen vorhanden sein

- Empfohlene PD-L1 Antikörper:
 - SP263 (Ventana) oder 22C3 (Dako)
 - E1L3N mit laborentwickelten Protokollen oft zu variabel; SP142 geringere Sensitivität für Tumorzellen
- PD-L1 Berichterstattung (siehe auch unter D):
 - PD-L1 Antikörperklon/Assay
 - % PD-L1 exprimierender Tumorzellen
 - Membranäre Expression (zirkulär oder partiell) jeder Intensität: <1%, 1%, 1-5%, 5%, in 5% Schritten bis 50%, ab 50% in 10% Schritten
 - % PD-L1 exprimierende tumorassoziierte Immunzellen
 - Expression jeder Intensität in % des gesamten Tumorareals: <1%, 1%, 1-5%, 5%, in 5% Schritten bis 50%, ab 50% in 10% Schritten

2. Analyse prädiktiver onkogener Treibermutationen bei nicht-plattenepithelialen nicht-kleinzelligen Karzinomen

Bei initialer Diagnose:

EGFR, ALK, ROS1 und BRAF

Gegen EGFR, ALK, ROS1 und BRAF gerichtete Medikamente sind bei fortgeschrittenen NSCLC zugelassen. EGFR- (in den Exonen 18-21), BRAF Mutationen (V600E), ALK- und ROS1-Rearrangements müssen daher bei allen fortgeschrittenen nicht-plattenepithelialen NSCLC untersucht werden (Ausnahme: Plattenepithelkarzinome diagnostiziert an kleinen Biopsien oder Zytologien bei jungen Patienten und Nicht-Rauchern). Es wird aber empfohlen, in Absprache mit dem lokalen Onkologie-Team, den EGFR, ALK, ROS1 und BRAF Status bei Diagnosestellung unabhängig vom Tumorstadium zu untersuchen (Reflextesting).

HER2, MET und RET

Gegen HER2, MET und RET gerichtete Medikamente sind zum aktuellen Zeitpunkt (Oktober 2017) bei Lungenkarzinomen in der Schweiz zwar nicht zugelassen, jedoch teilweise im Rahmen von klinischen Studien oder „compassionate use“ Programmen zugänglich. Es wird daher empfohlen, in Absprache mit dem lokalen Onkologie-Team zusätzlich HER2 und MET Exon 14 Skipping Mutationen sowie MET-Amplifikationen und RET-Rearrangements zu untersuchen.

KRAS

KRAS ist die häufigste Treibermutation (in 30%). Gegen KRAS gerichtete Medikamente waren bisher in klinischen Studien erfolglos. Da sich onkogene Treibermutationen weitgehend gegenseitig ausschliessen, kann bei sequenziellen Test-Algorithmen und Vorliegen einer KRAS Mutation auf weitere Genuntersuchungen verzichtet werden.

Bei sekundärer Progression unter zielgerichteter Therapie:

Aktuell ist ein 3. Generation EGFR-Tyrosinkinaseinhibitor (TKI) (Osimertinib) zur Behandlung von mutierten Lungenkarzinomen, welche eine sekundäre Tumorprogression unter Erstlinien-EGFR-TKI entwickeln und als sekundären Resistenzmechanismus eine EGFR T790M Mutation aufweisen zugelassen.¹⁶

- Bei sekundärer Progression unter Erstlinien-EGFR-TKI muss somit eine molekulare Re-Analyse mit Suche nach EGFR T790M Mutation erfolgen:
 - Mittels Untersuchung der zirkulierenden Tumor-DNA im Plasma (liquid biopsy): Sensitivität bei ca. 60-70%. Bei fehlendem Nachweis einer Resistenzmutation sollte deshalb eine Re-Biopsie/Zytologie des progressiven Tumorherdes erfolgen
 - Mittels Re-Biopsie/Zytologie eines progressiven Tumorherdes
- Bei fehlendem Nachweis einer T790M Mutation wird empfohlen auf eine mögliche MET und HER2 Amplifikationen hin zu untersuchen, welche weitere sekundäre und potentiell therapeutisch angehbare Resistenzmechanismen darstellen

Testverfahren

- Für den Nachweis von Genmutationen kann jedes validierte molekulare Testverfahren mit ausreichender Sensitivität und einer Durchlaufzeit von max. 10 Arbeitstagen (von der Ankunft des Tumorpräparates bis zum Resultat) verwendet werden (meist NGS oder Sangersequenzierung)
- Gen-Rearrangements und Gen-Amplifikationen können generell mittels FISH oder anderen, validierten molekularen Methoden (NGS, RT-PCR) untersucht werden
- Lungenkarzinome können auf ALK- und ROS1 mittels validierter immunhistochemischer Protokolle gescreent werden¹⁷:
 - Der Nachweis einer eindeutigen ALK Expression (starke Intensität mit diffuser Expression) kann ohne weitere Bestätigung als positiv für ein ALK Rearrangement abgegeben werden. Eine Bestätigung mittels FISH (oder anderer molekularer Methode) ist aber empfohlen.
 - Alle anderen Fälle (mässige/schwache Intensität, herdförmige Expression) müssen mittels FISH (oder anderer molekularer Methode) bestätigt werden
 - Die ROS1 Immunhistochemie hat eine etwas tiefere Spezifität und der Nachweis einer ROS1 Expression muss deshalb immer mittels FISH (oder anderer molekularer Methode) bestätigt werden
 - Aufgrund der hohen Sensitivität der ALK- bzw. ROS1 Immunhistochemie kann eine fehlende Expression ohne weitere molekulare Bestätigung als negativ für ein ALK- bzw. ROS1 Rearrangement abgegeben werden
 - Empfohlene Antikörper:
 - ALK: 5A4 (Novocastra, Leica Biosystems) oder D5F3 (Ventana)
(ALK1 Klon nicht ausreichend sensitiv und deshalb nicht empfohlen)
 - ROS1: D4D6 (Cell Signaling)

Maligne Mesotheliome

1. Klinische Angaben

- Basisangaben siehe Kapitel „Chirurgische Pathologie“
- Verdacht auf Malignes Mesotheliom
- Klinisches Tumorstadium
- Frühere Befunde
 - Malignes Mesotheliom
 - Andere maligne Tumoren
- Anatomische Lokalisation und Art des Untersuchungsmaterials
 - Bei En-bloc-Resektaten mitresezierte extrapulmonale Strukturen bezeichnen (z.B. Thoraxwand, Perikard, Diaphragma, anhaftende mediastinale Strukturen)
- St.n. neoadjuvanter Therapie

2. Makroskopie

Zytologie

- Beschreibung der Flüssigkeit und Anzahl angefertigter Präparate

Biopsie

- Anzahl Fragmente
- Grösse (maximaler Durchmesser)

Resektat

- Zustand des Gewebes
 - Nativ/fixiert
 - Intakt/ingeschnitten
 - Orientierbar
- Art des Resektates
 - Pleurektomie/Dekortikation, erweiterte Pleurektomie/Dekortikation (parietale und viszerale Pleura mit Resektion des Zwerchfells und/oder des Perikards) extrapleurale Pneumonektomie (=Pleuropneumonektomie), En-bloc-Resektat mit Angabe der mitresezierten extrapulmonalen Strukturen
- Seitenangabe
 - rechts/links
- Grösse des Präparates in 3 Dimensionen
- Länge der mit Klammernähten verschlossenen pulmonalen Resektionsränder
- Pleuraoberfläche
- Beschreibung von Fadenmarkierungen
 - markierte Läsion erkennbar: ja/nein
- Tumorbeschreibung
 - Lokalisation
 - Parietale Pleura, viszerale Pleura, Diaphragma, andere

- Ausdehnung
 - Diffus, lokalisiert (selten)
- Beziehung und Abstand zu benachbarten Strukturen
 - Zwerchfell: Zwerchfellmuskulatur, anhaftendes Peritoneum; Lungenparenchym; endothorakale Faszie; Weichteilgewebe der Thoraxwand (interkostale Muskulatur und angrenzendes Bindegewebe): Infiltration fokal, multifokal, diffus; Rippen; Perikard: transmurale Infiltration ja/nein; mediastinales Fettgewebe; anhaftende mediastinale Organe
- Bei lokalisiertem Tumor:
 - Grösse in 3 Dimensionen
- Abstand zu den Resektionsrändern
 - Thoraxwand, Bronchus, Gefässe, Diaphragma, Mediastinum, andere anhaftende Strukturen
- Nach neoadjuvanter Therapie: Ausmass des Therapieansprechens
 - % des residuellen vitalen Tumors und der Nekrose/Fibrose
- Lokoregionäre Lymphknoten:
 - Anzahl intrapulmonaler, hilärer und gegebenenfalls mediastinaler Lymphknoten
 - maximaler Durchmesser
 - Tumorverdächtig: ja/nein
- Beschaffenheit der übrigen Pleura/ des Lungengewebes:
 - Pleuraplaques
 - Lungenfibrose

3. Verarbeitung/Zuschnitt

Zytologie/Biopsie

- Siehe unter nicht-neoplastische Lungenerkrankungen

Biopsie

- HE, AB-PAS, EVG, 7 ungefärbte Serienschritte für immunhistochemische Marker

Resektate

- Gegebenenfalls unfixiertes Tumorgewebe und tumorfreies Lungenparenchym für die Biobank entnehmen
- Lunge über den Bronchialbaum mit Formalin füllen und über Nacht entfaltet fixieren
- Vor dem Zuschnitt alle anhaftenden Lymphknoten getrennt nach anatomischer Lokalisation (hiläre, gegebenenfalls mediastinale) abpräparieren und vollständig untersuchen
- Tumor
 - Pro cm Tumor 1 Paraffinblock
 - Beziehung zu benachbarten Strukturen
 - Zwerchfell mit anhaftendem Peritoneum; Lungenparenchym; endothorakale Faszie; Weichteilgewebe der Thoraxwand (interkostale Muskulatur und

- angrenzendes Bindegewebe); Rippen; Perikard; mediastinales Fettgewebe; anhaftende mediastinale Organe
- Resektionsränder
 - Thoraxwand, Bronchus, Gefässe, Diaphragma, Mediastinum, andere anhaftende Strukturen
- Nach neoadjuvanter Therapie: Ausmass des Therapieansprechens
 - % des residuellen vitalen Tumors und der Nekrose/Fibrose
- Nicht vom Tumor befallenes Lungengewebe
 - mindestens 1 Paraffinblock pro Lungenlappen, bei zusätzlich interstitieller Lungenerkrankung 3 Paraffinblöcke pro Lappen
 - Lungenveraschung für quantitative Mineralfaseruntersuchung:
 - Bei bekannter Asbestexposition, Pleuraplaques, Pleuramesotheliom oder Pneumokoniosen
 - Würfelförmiges Formalin-fixiertes, wenig verändertes Lungenparenchym mit 2cm Kantenlänge; bei Pneumonektomien aus 3 anatomischen Lokalisationen zusammengenommen (Oberlappen apikal und Unterlappen apikal und basal). Bei Lobektomie von apikal und basal zusammengenommen
- Lokoregionäre Lymphknoten
 - Werden vollständig untersucht

4. Berichterstattung

Biopsie/Zytologie:

- Topographie
- Art des Materiales
- Tumortyp nach der aktuellen WHO Klassifikation⁹
- Resultate aller immunhistochemischer Untersuchungen:
 - Immunhistochemische Marker gemäss morphologischer Differentialdiagnose¹⁸:
 - Epitheloides malignes Mesotheliom versus Adenokarzinom: Panel aus mindestens 2 mesothelialen (z.B. z.B. Calretinin, D2-40, WT1, ...) und 2 epithelialen Markern (BerEp4, CD15, TTF1, ...)
 - Reaktive benigne Mesothelproliferation versus malignes epitheloides Mesotheliom:
 - Gewebsinvasion kann durch Panzytokeratin oder Calretinin hervorgehoben werden
 - Desminverlust und membranäre EMA Expression häufig bei malignen Mesotheliomen und selten bei benigner Mesothelproliferation, diagnostisch im Einzelfall aber nicht ausreichend spezifisch.
 - Immunhistochemischer BAP1 Verlust und 9p21 Deletion mittels FISH nur bei malignen Tumoren und nie bei benignen Mesothelien (Spezifität 100%): Erlauben Diagnose eines malignen Mesothelioms an kleinen Biopsien ohne eindeutige Fettgewebsinvasion und an Zytologien (mesothelialer Ursprung muss immunhistochemisch belegt sein)

Resektat

- Topographie
- Art des Resektates
- Seitenangabe
 - rechts/links
- Tumorbeschreibung
 - Lokalisation
 - Parietale Pleura, viszerale Pleura, Diaphragma, andere
 - Ausdehnung
 - Diffus, lokalisiert (selten)
 - Histologischer Tumortyp nach der aktuellen WHO Klassifikation
 - Infiltration benachbarter Strukturen: ja/nein
 - Zwerchfell: Zwerchfellmuskulatur, anhaftendes Peritoneum; Lungenparenchym; endothorakale Faszie; Weichteilgewebe der Thoraxwand (interkostale Muskulatur und angrenzendes Bindegewebe): Infiltration fokal, multifokal, diffus; Rippen; Perikard: transmurale Infiltration ja/nein; mediastinales Fettgewebe; anhaftende mediastinale Organe
 - Bei lokalisiertem Tumor:
 - Maximaler Tumordurchmesser
 - Abstand zu den Resektionsrändern
 - Thoraxwand, Bronchus, Gefässe, Diaphragma, Mediastinum, andere anhaftende Strukturen
 - Nach neoadjuvanter Therapie: Ausmass des Therapieansprechens
 - % des residuellen vitalen Tumors und der Nekrose/Fibrose
- Status der Resektionsränder
- Beschaffenheit der übrigen Pleura/ des Lungengewebes
 - Pleuraplaques
 - Lungenfibrose
 - Nachweis von Asbest: ja/nein
- Lokoregionäre Lymphknoten:
 - Anzahl intrapulmonaler, hilärer und gegebenenfalls mediastinaler Lymphknoten
 - maximaler Durchmesser
 - Tumorverdächtig: ja/nein
- Pathologisches Tumorstadium (pTNM) gemäss aktueller TNM-Klassifikation¹³

C. Berichtsvorlagen

Lungenkarzinom

Bronchus, Unterlappen links (Bronchialsekret):

Zellen eines verhornenden Plattenepithelkarzinoms.

PD-L1 (SP263, Ventana):

Tumorzellen: 70%

Tumorassoziierte Immunzellen: nicht auswertbar*

* Die Lokalisation der Immunzellen kann an zytologischen Proben i.R. nicht beurteilt werden, weshalb keine Angabe der PD-L1 Expression in tumorassoziierte Immunzellen möglich ist.

Bronchus, Oberlappen rechts (Biopsie):

Bronchialschleimhaut mit Infiltraten eines TTF1 positiven nicht-kleinzelligen Karzinoms, gut vereinbar mit Adenokarzinom der Lunge.

Resultate der prädiktiven Immunhistochemie:

ALK (5A4 Antikörper, Leica): negativ

ROS1 (D4D6 Antikörper, Cell Signaling): negativ

PD-L1 (SP263 Assay, Ventana):

Tumorzellen: 5%

Tumorassoziierte Immunzellen: <1%

Resultat der Gensequenzierungen des Oncomine™ Solid Tumor Panels (22 Gene, Tumorzellgehalt 90%):

Prädiktive Resultate:

EGFR: p.L747_P753delinsS (88%) im Exon 19, Bewertung: Ansprechen auf ein Medikament

KRAS: keine Mutation detektiert

BRAF: keine Mutation detektiert

HER2: keine Mutation detektiert

Übrige Resultate:

TP53: p.I195F (97%) im Exon 6, Bewertung: nicht bekannt

FGFR3: p.F386L (25%) im Exon 9, Bewertung: nicht bekannt

Lunge, Oberlappen links (Lobektomie):

Mässig differenziertes Adenokarzinom der Lunge, überwiegend mit azinärem (60%), teils mit lepidischem (40%) Wachstumsmuster. Maximaler Gesamtdurchmesser: 3,0cm. Maximaler Durchmesser der invasiven Tumorkomponente: 1,8cm. Tumorfremie Pleura viszeralis. Keine Lymph- oder Hämangiose. Minimaler Abstand zum Bronchusresektionsrand: 3,0cm. Tumorfremie Bronchus- und Gefässresektionsränder.

3 tumorfremie intrapulmonale und 5 tumorfremie hiläre Lymphknoten.

Tumorfremie Herd einer atypischen adenomatösen Hyperplasie.

Übriges Lungenparenchym mit zentroazinärem Lungenemphysem.

TNM-Klassifikation (UICC 8.Auflage 2017) unter Mitberücksichtigung von B2017.10058-60: pT1b, pN0 (0/18), L0, V0, G2, lokal R0

Lunge links (Pneumonektomie):

Neoadjuvant behandeltes, verhornendes Plattenepithelkarzinom der Lunge mit ausgedehnten regressiven Veränderungen.

Maximaler Durchmesser des überwiegend nekrotischen und fibrosierten Tumorbettes: 12cm mit einer vitalen Karzinomkomponente von 5%.

Maximaler Durchmesser der vitalen Karzinomkomponente: 0,6cm.

Tumorfremie Pleura viszeralis. Keine Lymph- oder Hämangiose.

Minimaler Abstand zum Bronchusresektionsrand: 0,5cm.

Tumorfremie Bronchus- und Gefässresektionsränder.

6 tumorfremie intrapulmonale und 6 tumorfremie hiläre Lymphknoten.

Tumorfremie Herd einer atypischen adenomatösen Hyperplasie.

Übriges Lungenparenchym mit zentroazinärem Lungenemphysem.

TNM-Klassifikation (UICC 8.Auflage 2017) unter Mitberücksichtigung von B2017.13023-25: ypT1a, pN0 (0/22), L0, V0, G2, lokal R0

Lunge rechts mit parietaler Pleura, Diaphragma, Perikard und anhaftender Thoraxwand (extrapleurale Pneumonektomie):

Diffuses, epitheloides malignes Mesotheliom mit Befall der parietalen und viszeralen Pleura. Herdförmige Infiltration der Interkostalmuskulatur der anhaftenden Thoraxwand.

Infiltration des Lungenparenchyms und der Zwerchfellmuskulatur.

Tumorfremie Rippen und tumorfremies Perikard.

Tumorfremie Resektionsränder.

6 tumorfremie intrapulmonale und 7 tumorfremie hiläre Lymphknoten.

Pleura parietalis mit Pleuraplaques. Lungenparenchym mit vereinzelt Asbestkörperchen, zentroazinärem Lungenemphysem und respiratorischer Bronchiolitis.

TNM-Klassifikation (UICC 8.Auflage 2017) unter Mitberücksichtigung von B2017.15017-20: pT3, pN0 (0/20), L0, V0, lokal R0

Referenzen

1. Denning DW, Cadranel J, Beigelman-Aubry C, et al. Chronic pulmonary aspergillosis: rationale and clinical guidelines for diagnosis and management. *Eur Respir J* 2016;47:45-68.
2. Travis WD, Costabel U, Hansell DM, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: Update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;188:733-48.
3. Raj R, Raparia K, Lynch DA, Brown KK. Surgical Lung Biopsy for Interstitial Lung Diseases. *Chest* 2017;151:1131-40.
4. Meyer KC, Raghu G, Baughman RP, et al. An official American Thoracic Society clinical practice guideline: the clinical utility of bronchoalveolar lavage cellular analysis in interstitial lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;185:1004-14.
5. American Thoracic S, European Respiratory S. American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. This joint statement of the American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS) was adopted by the ATS board of directors, June 2001 and by the ERS Executive Committee, June 2001. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:277-304.
6. Raghu G, Collard HR, Egan JJ, et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183:788-824.
7. Stewart S, Fishbein MC, Snell GI, et al. Revision of the 1996 working formulation for the standardization of nomenclature in the diagnosis of lung rejection. *J Heart Lung Transplant* 2007;26:1229-42.
8. Travis WD, Asamura H, Bankier AA, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for Coding T Categories for Subsolid Nodules and Assessment of Tumor Size in Part-Solid Tumors in the Forthcoming Eighth Edition of the TNM Classification of Lung Cancer. *J Thorac Oncol* 2016;11:1204-23.
9. Travis WD, Brambilla E, Burke AP, Marx A, Nicholson AG, eds. WHO Classification of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart. Geneva, Switzerland: WHO Press; 2015.
10. Detterbeck FC, Nicholson AG, Franklin WA, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Summary of Proposals for Revisions of the Classification of Lung Cancers with Multiple Pulmonary Sites of Involvement in the Forthcoming Eighth Edition of the TNM Classification. *J Thorac Oncol* 2016;11:639-50.
11. Amin M-B, Edge SB, Greene FL, al. e, eds. AJCC Cancer Staging Manual. 8th ed. New York, NY: Springer; 2017.
12. Rusch VW, Asamura H, Watanabe H, et al. The IASLC lung cancer staging project: a proposal for a new international lymph node map in the forthcoming seventh edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thorac Oncol* 2009;4:568-77.
13. Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind CH, al. e, eds. TNM Classification of Malignant Tumours. 8th ed. Oxford, UK: Wiley; 2017.
14. Reck M, Rodriguez-Abreu D, Robinson AG, et al. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2016;375:1823-33.
15. Tsao MS, Kerr KM, Dacic S, Yatabe Y, Hirsch FR, eds. IASLC Atlas of PD-L1 Immunohistochemistry Testing in Lung Cancer. Aurora, CO, USA: Editorial Rx Press; 2017.
16. Mok TS, Wu YL, Ahn MJ, et al. Osimertinib or Platinum-Pemetrexed in EGFR T790M-Positive Lung Cancer. *N Engl J Med* 2017;376:629-40.
17. Tsao MS, Hirsch FR, Yatabe Y, eds. IASCLC Atlas of ALK and ROS1 Testing in Lung Cancer. North Fort Myers, FL: Editorial Rx Press; 2016.
18. Husain AN, Colby TV, Ordonez NG, et al. Guidelines for Pathologic Diagnosis of Malignant Mesothelioma: 2017 Update of the Consensus Statement From the International Mesothelioma Interest Group. *Arch Pathol Lab Med* 2017.

Autoren:

S. Savic Prince, L. Bubendorf, S. Berezowska, I. Letovanec
Oktober 2017