



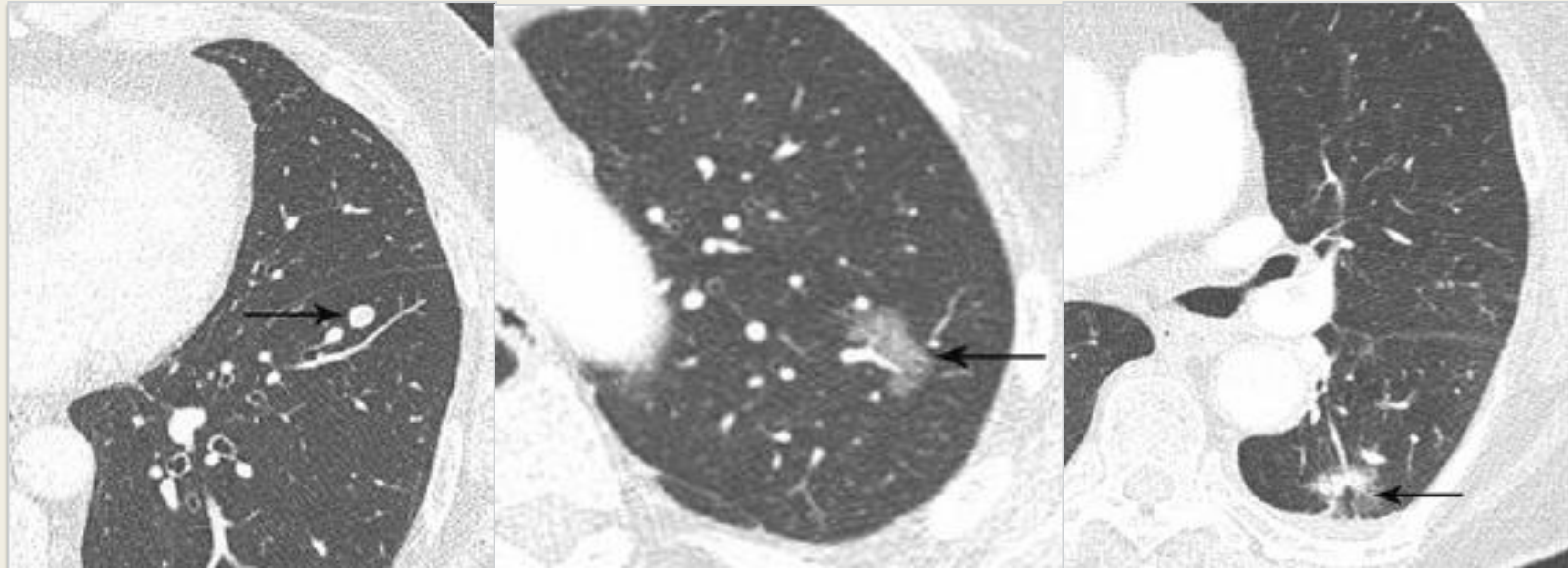
Kosten-Nutzenrechnung der Diagnostik beim Lungenkarzinom

Prof. Dr. med. Hans Bösmüller

DIAGNOSTIK, METHODIK, KLINIK



DER RUNDHERD RADIOLOGIE-Großgerät



Solide

Ground glass

Semi-solide

Malignitätsrisiko

7-15%

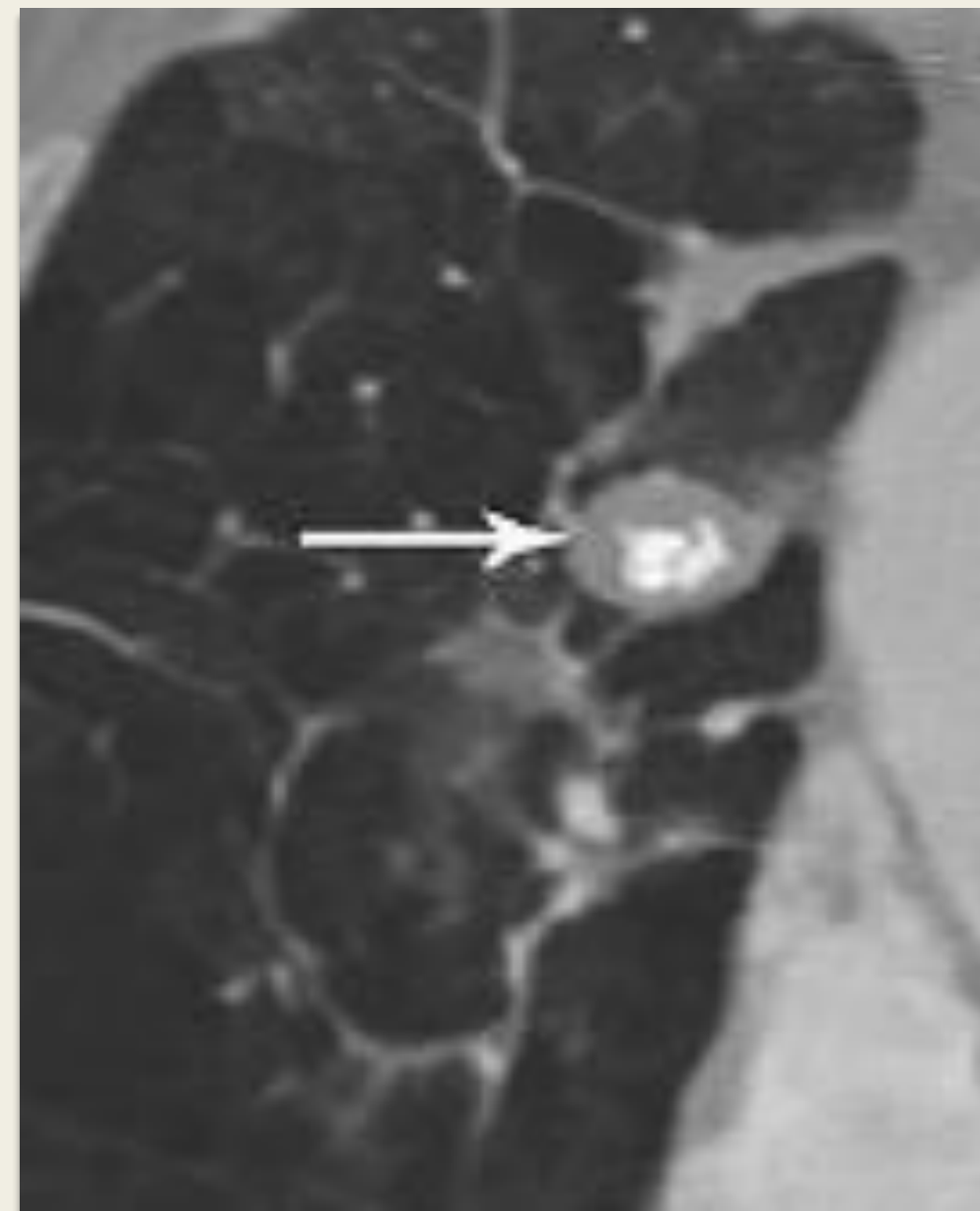
18-35%

40-63%

DER RUNDHERD II



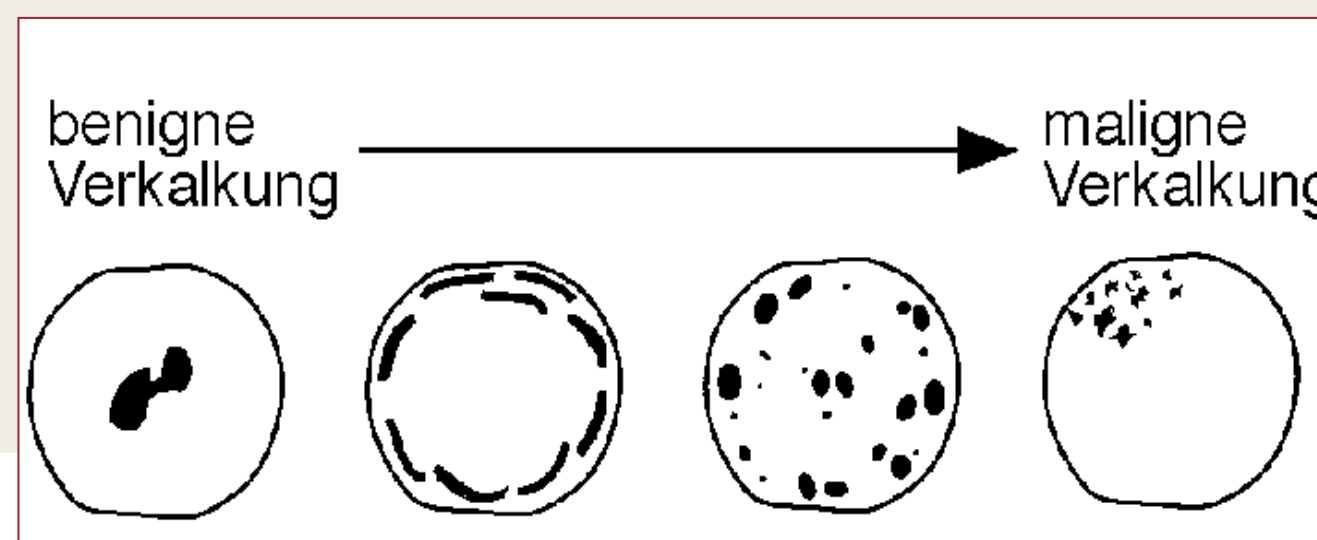
Granulom
total verkalkt



Hamartom
zentral verkalkt



BC
Exzentr. Kalk



Bioptische Sicherung, aber wie? Aufwändige Feinmechanik

Transbronchiale Biopsie -

Erfolgschancen in Abhängigkeit
von der Größe des Herdes

<1cm 55%
1-2cm 56%
2-3cm 64%
>3cm 77%

Pneurisiko <1%

Bessere Ergebnisse bei Kryo,
erhöhtes Pneu- und Blutungsrisiko
nur bei ILD.

Kombination verschiedener
Verfahren (Kryo/Zange, Nadel,
Bürste, BAL) vorteilhaft

Transthorakale Biopsie

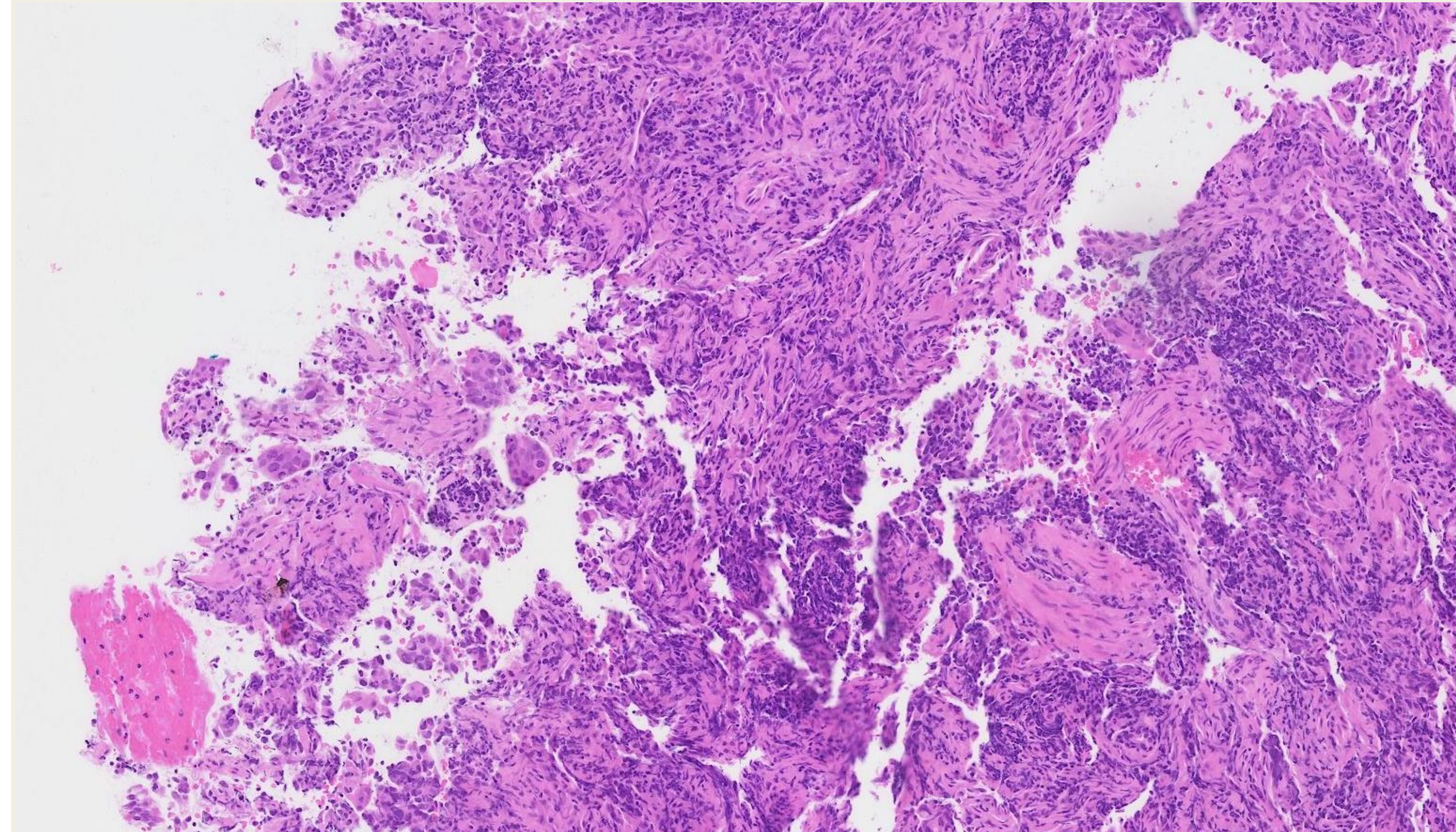
(sono- oder CT-gesteuert):

<1cm 67%
1-2cm 94%
2-3cm 94%
>3cm 98%

Pneurisiko ca. 15%
(Drainage nicht immer
erforderlich)



Alltag Histologie-Lungenbiopsie Handarbeit



Pathologie
2-5% Klinikbudget

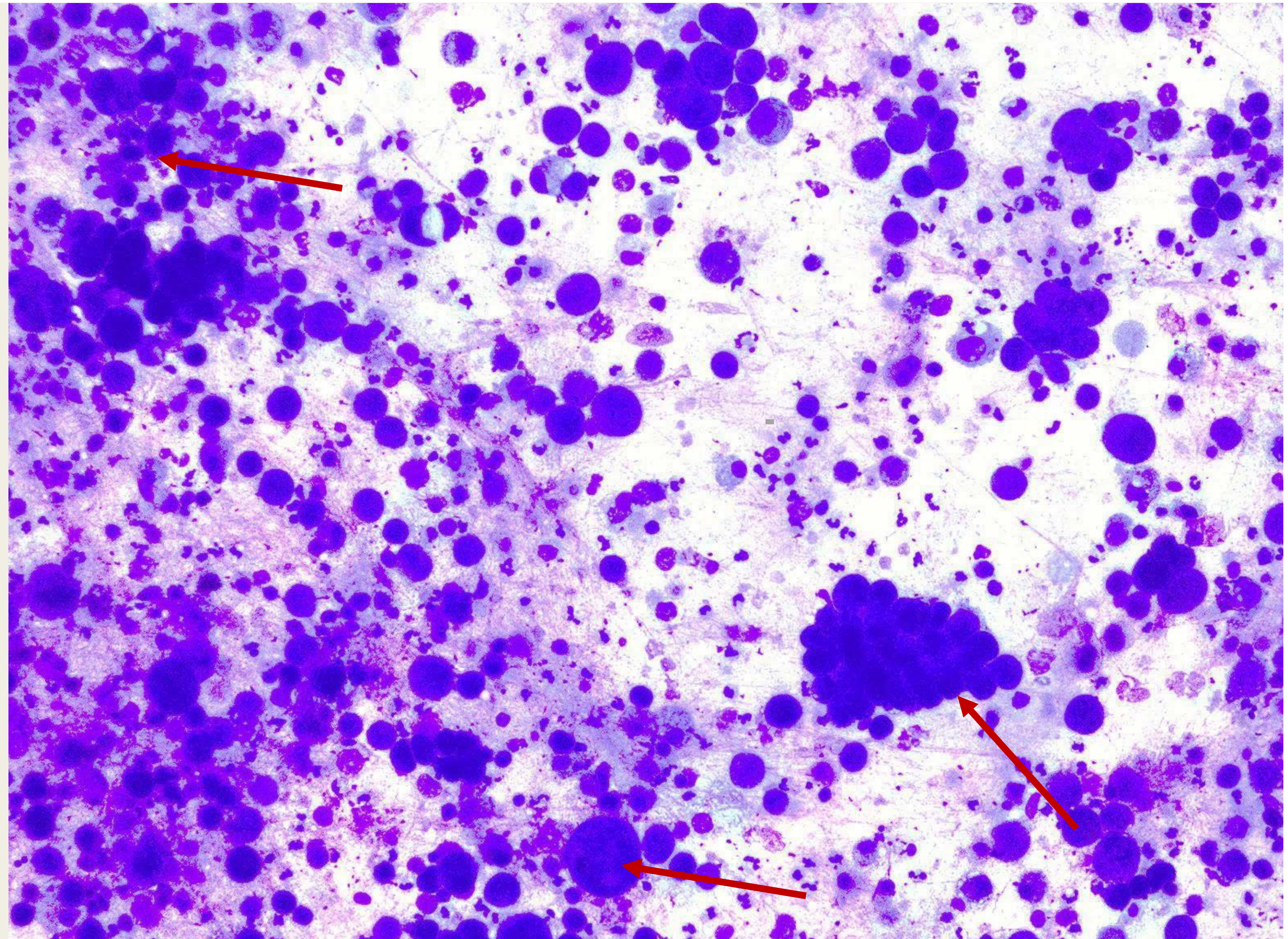


Transbronchiale Biopsie
Oberlappenostium links
24-48 Stunden

Zytologie ... hilfreich- kostengünstig?

- 1) JA, aber.....
- 2) Lymphknoten
- 3) Risiko Patient
- 4) 0,9mm Nadel
- 5) Kein PD-L1
- 6) Pleuraergüsse
- 7) 15-60 Minuten

Färbung: MGG, x200. Komplexe von Tumorzellen/Adenokarzinom.

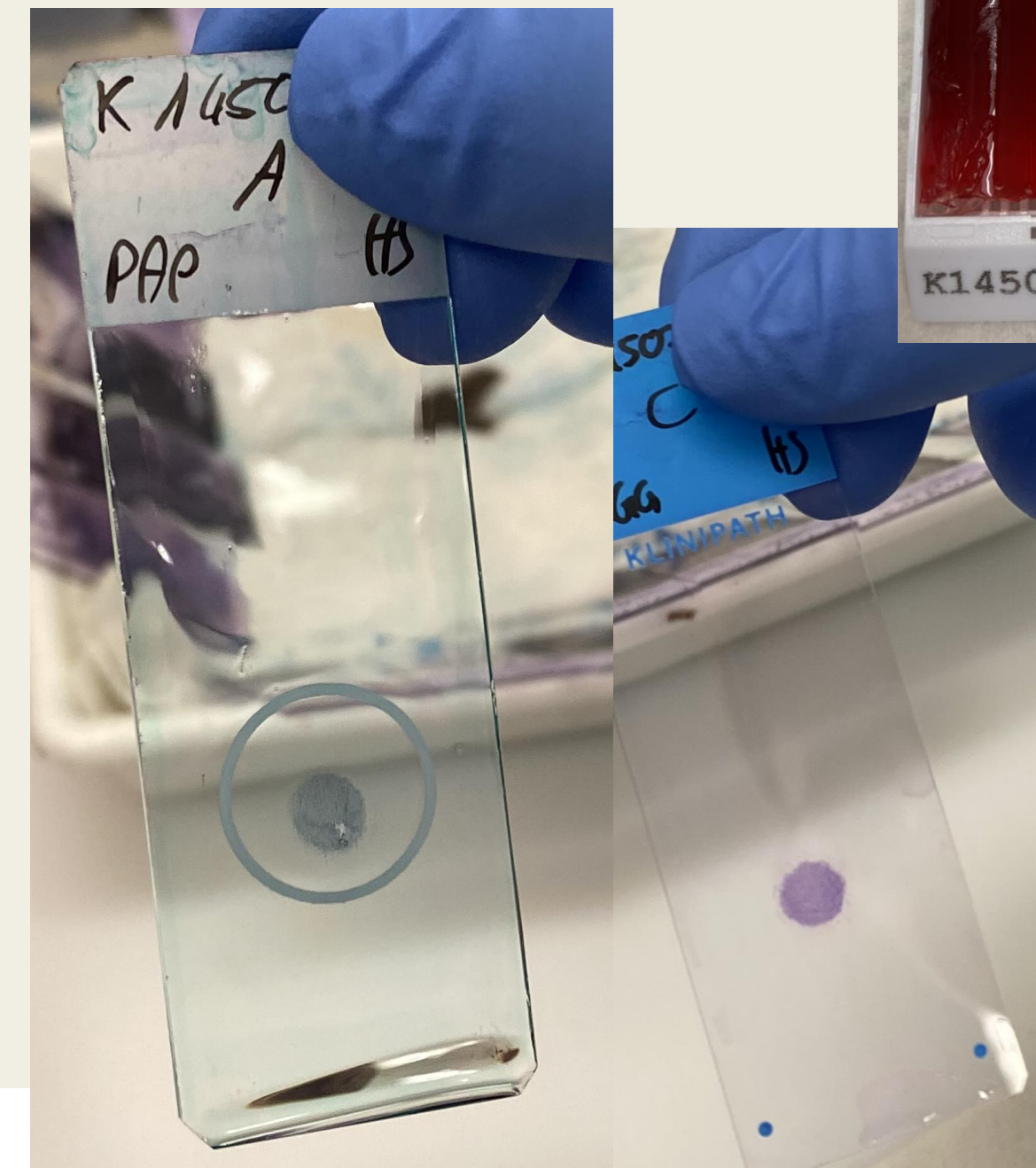
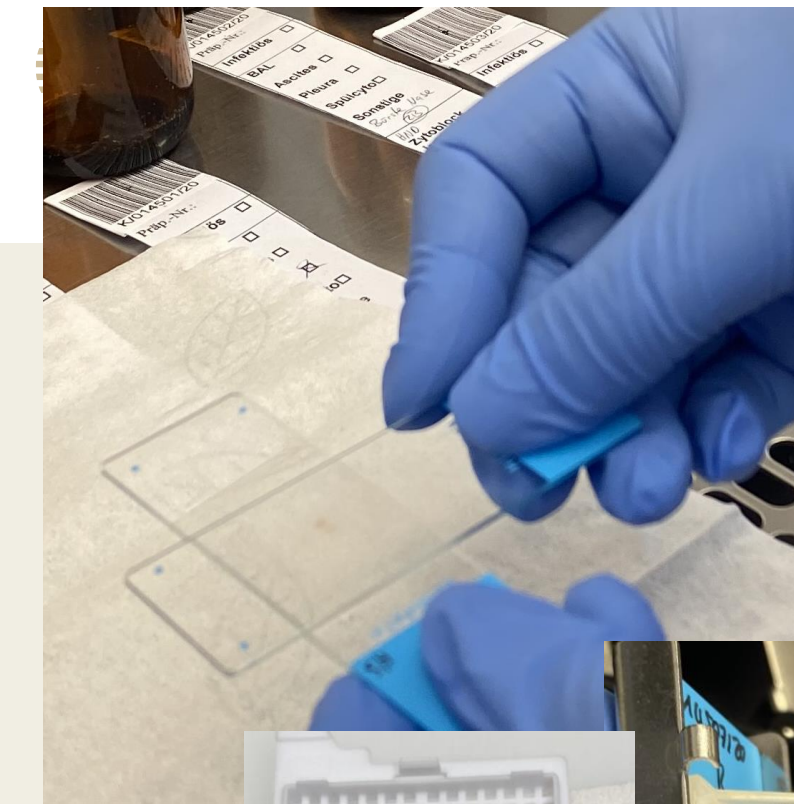


Optimierung zytologischen Materials

1. Anfertigung von Ausstrichpräparate
2. Präparation von Ergüssen mittels Cytospin-Zentrifuge
3. Zellblock-Methode bei Aspiraten und Ergüssen (entspricht einer Histologie)

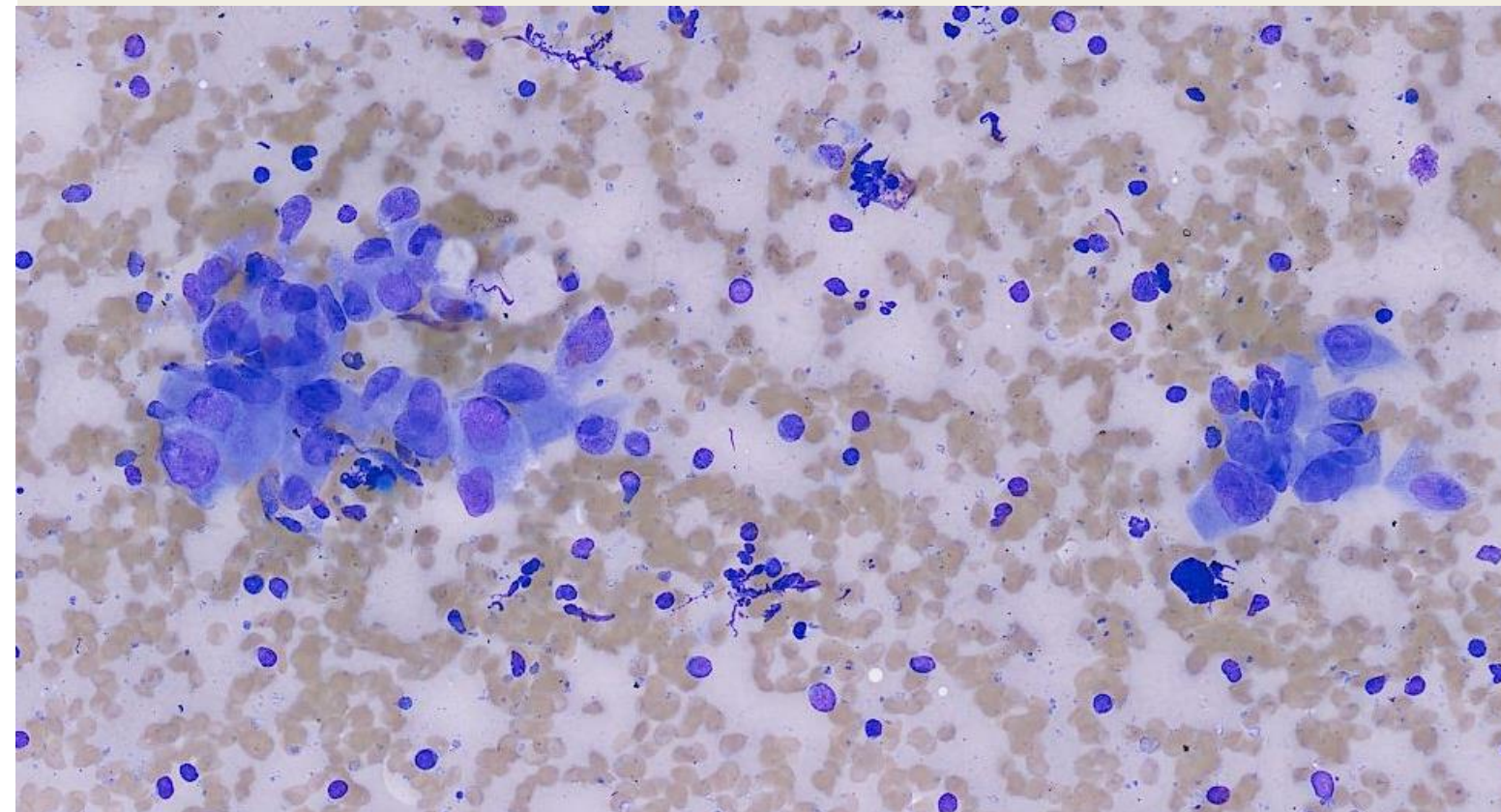
Zytologische Färbungen

1. Nach Papanicolaou (PAP)
2. May-Grünwald-Giemsa (MGG)
3. Immunzytochemische Untersuchungen



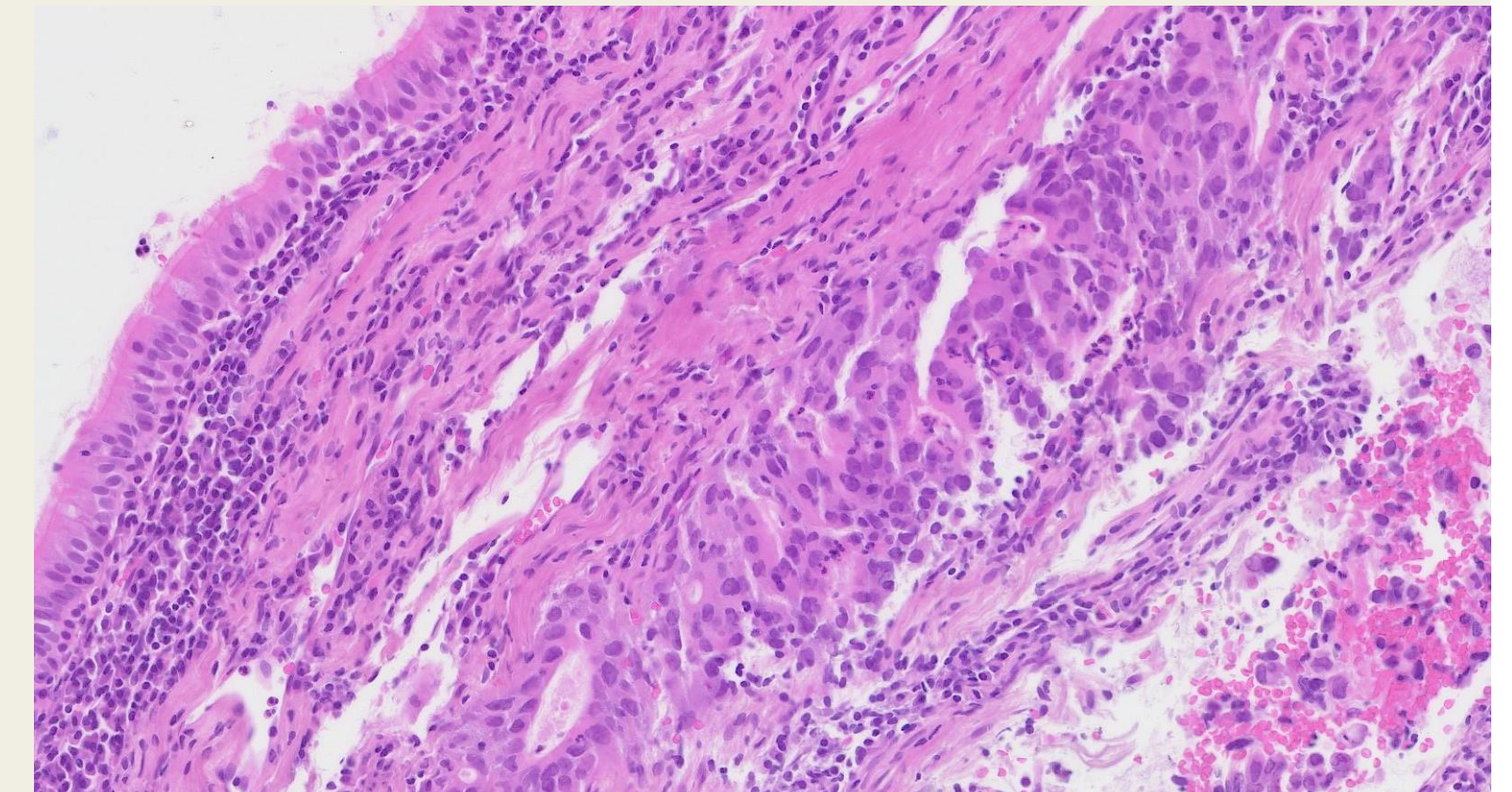
Patient, 57 Jahre

Zytologie, Zytoblock, Histologie, Immunhistologie

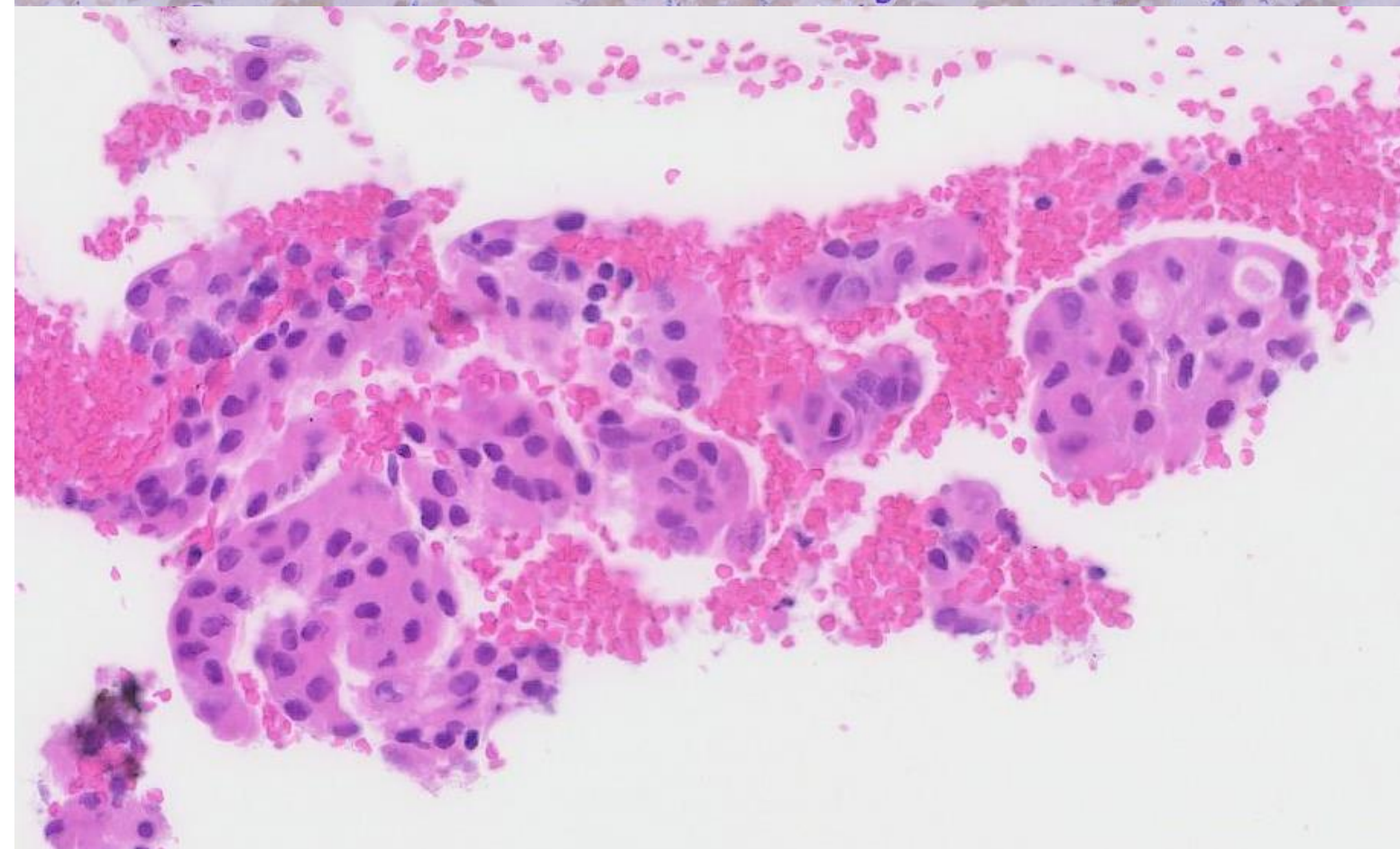


Zytologie Ausstrich
Position 11L
May-Grünwald; 200x

Histologie HE
Oberlappen-
karina



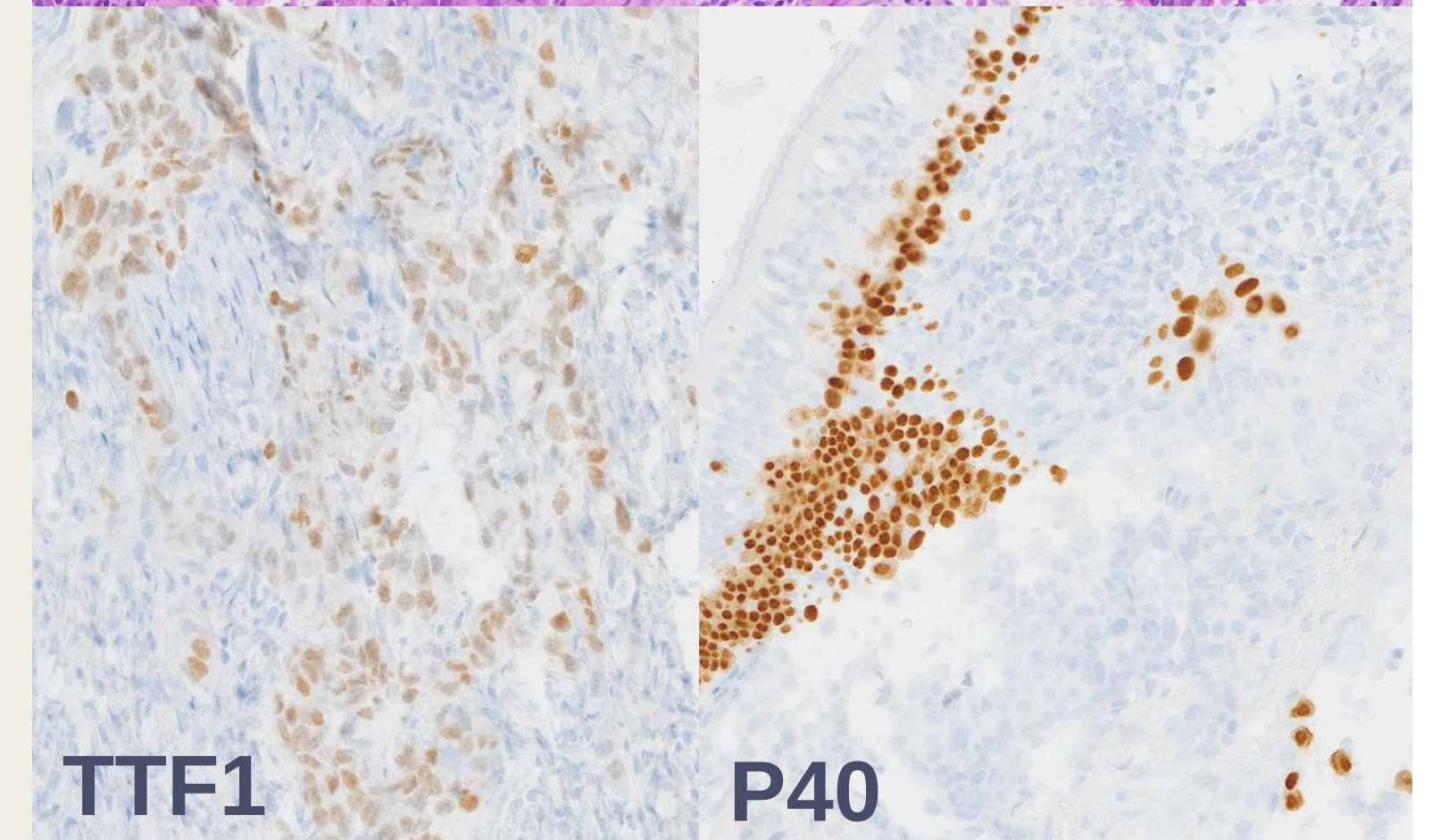
300€
Sachwert gering
Personalaufwand



Zytoblock
Position 11L
HE; 100x

Immun-
histochemie
TTF1, P40

Diagnose:
NSCLC/Adenokarzinom G2, TTF1 positiv
Lymphknotenmetastasen



TTF1

P40

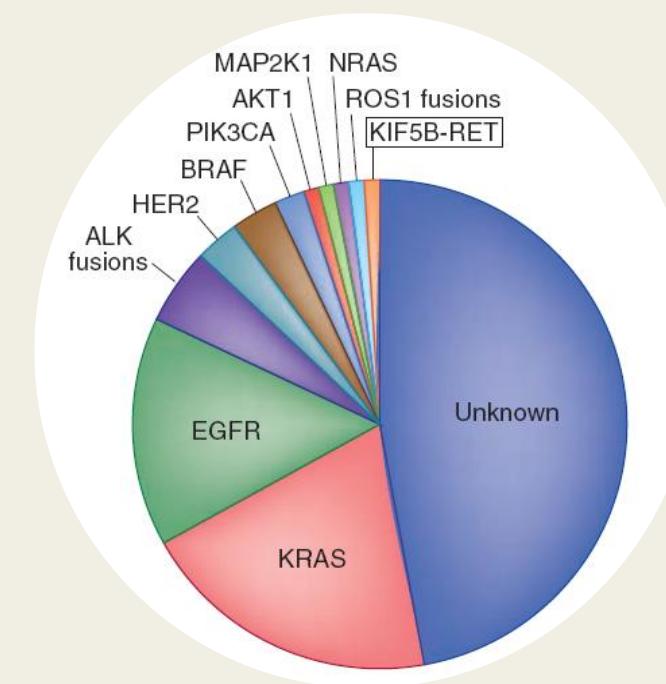
Lungenkarzinom/NSCLC, quo vadis?



Plattenepithelkarzinom
p40 **positiv**
TTF1 negativ

**Therapie, monatlich ab 30.000 €,
jährlich bis 250.000 €**

Molekularpathologie



Adenokarzinom
P40 negativ
TTF1 **positiv (ca. 65%)**

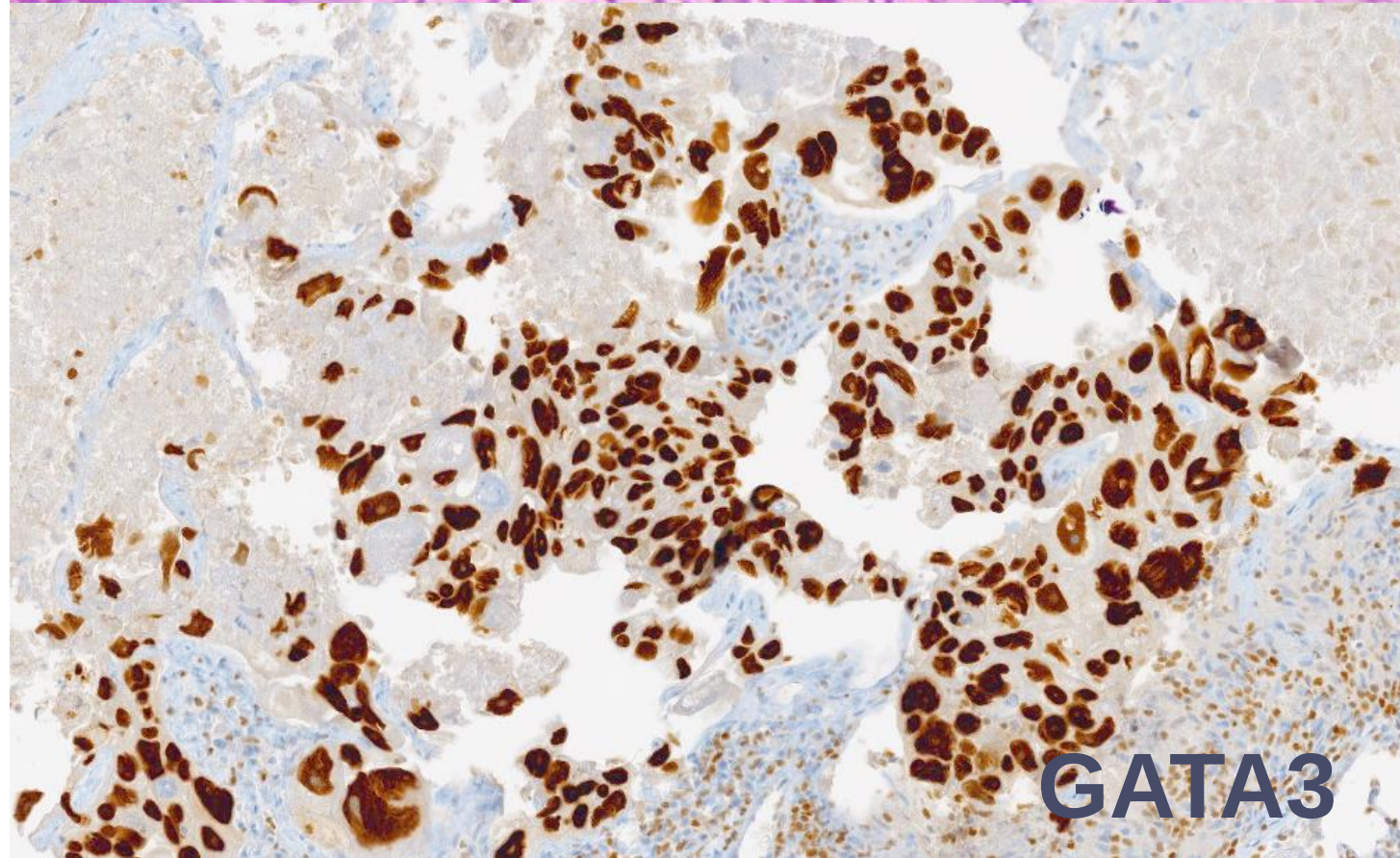
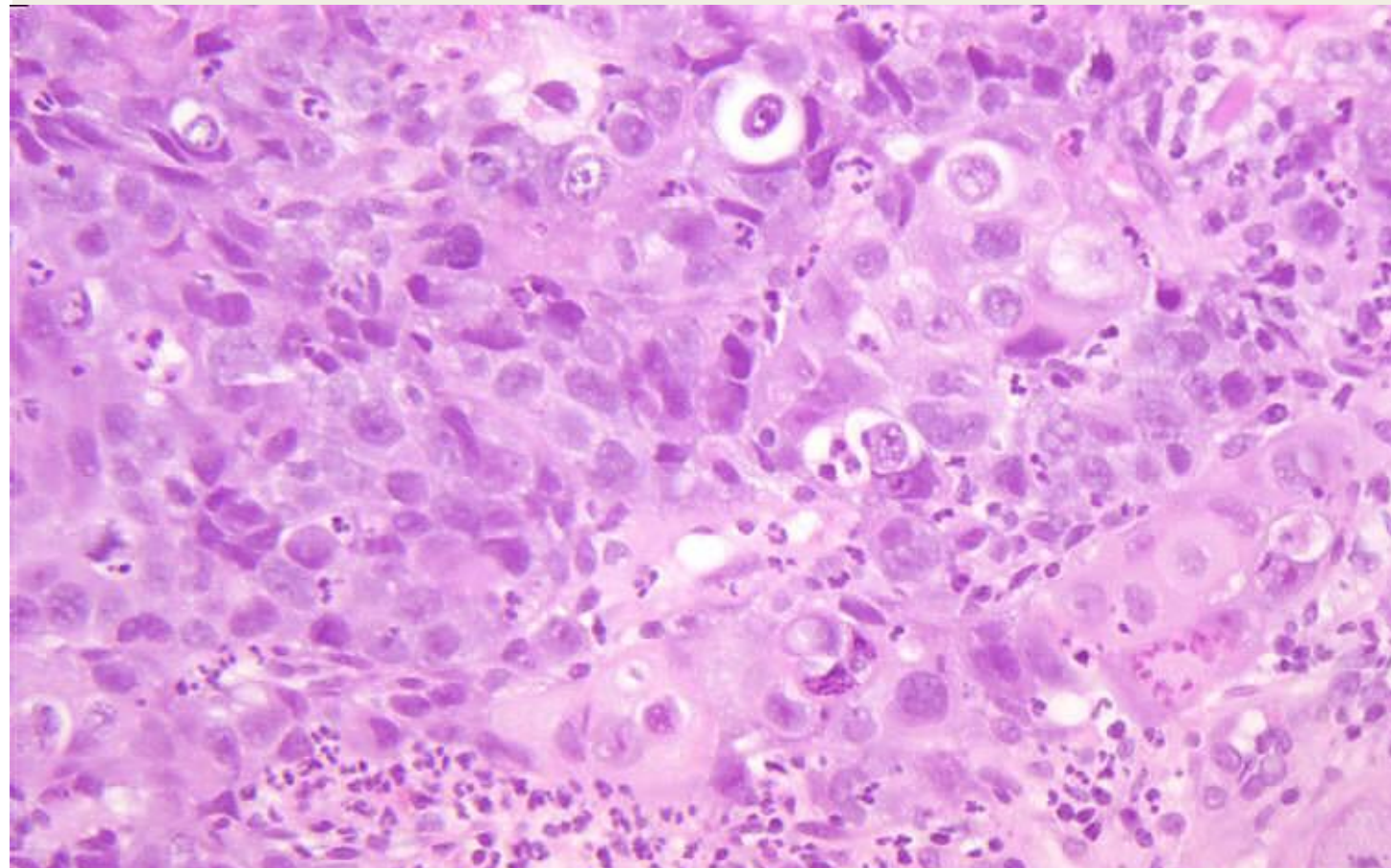
TTF1 negativ (ca. 35%)

↓
**KLINISCHE
INFORMATIONEN!**

Das TTF1 negative Adenokarzinom der Lunge: Maiglöckchen, Bärlauch, Lorchel, Morchel, Erdbeere, Scheinerdbeere



Das „TTF1 negative Adenokarzinom“ der Lunge bei fehlender klinischer Information



Zuweisung: Histologie aus Lunge?
NSCLC?

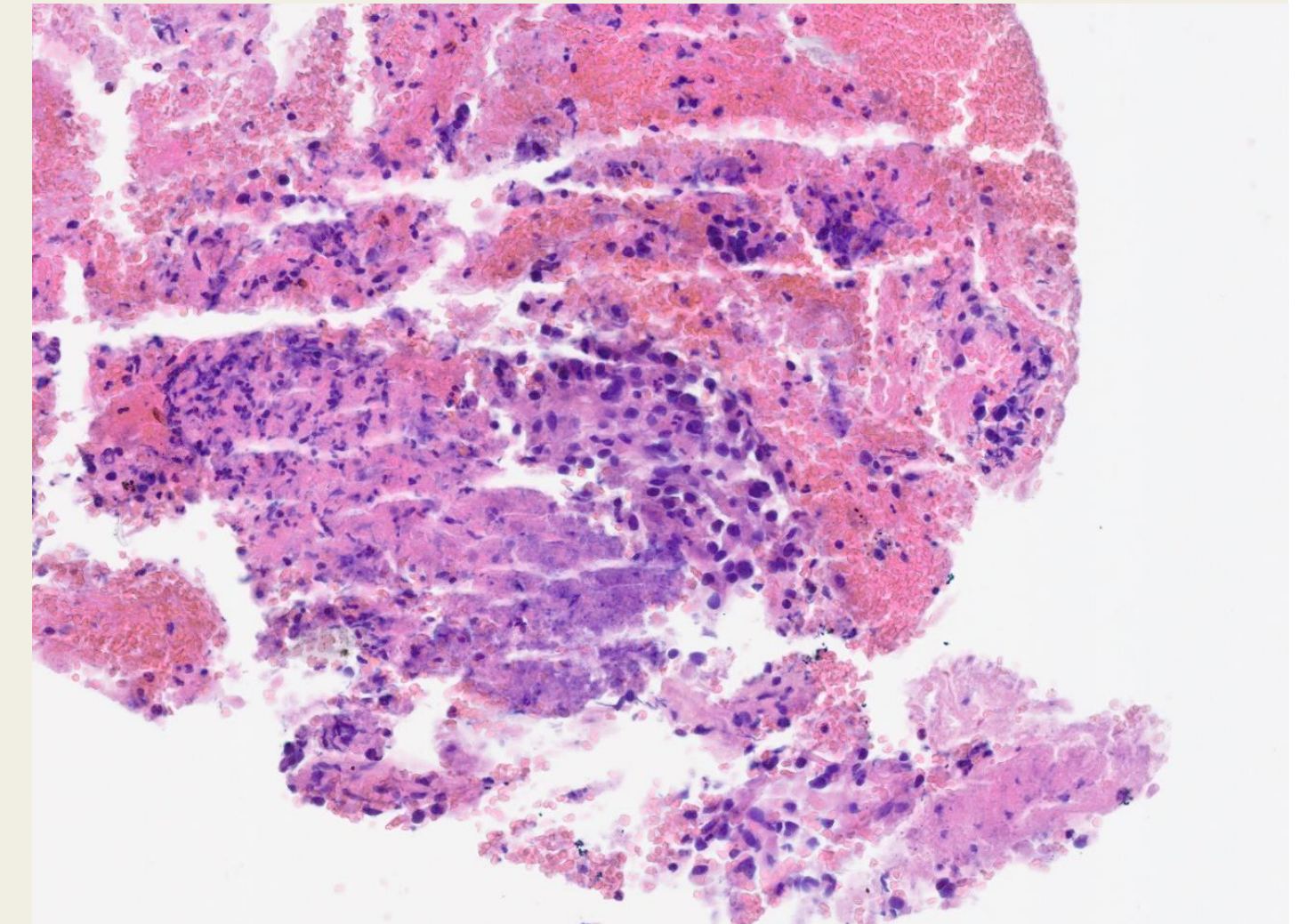
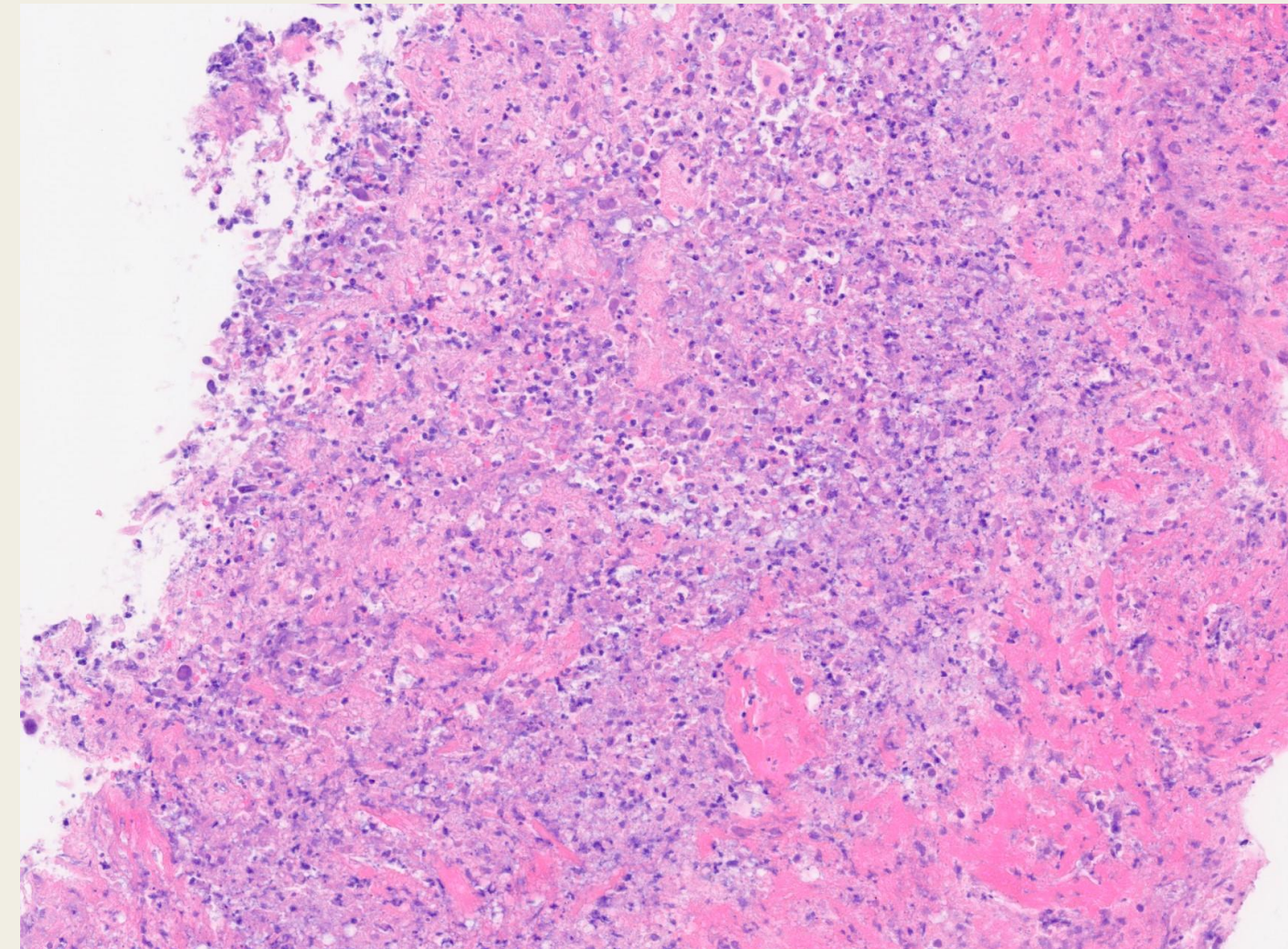
Immunhistochemie
molekulare Diagnostik 1800€

Anruf: „.....wussten Sie, dass bei der Patientin ein Mammakarzinom bekannt ist?“

Du sollst Deinen Nächsten lieben.... Markus 12:31



Quantifizierung von Proben für NGS



1800€

- Biopsiegewinnung ist nicht immer erfolgreich
- Manche Proben bestehen aus Detritus
- Mindestens 200 Kerne
- Mindestens 15% Tumorkerne
- Rebiopsie
- Liquid Biopsy

Materialauswahl Mutationsanalyse Lungenkarzinom

- Primärtumor vs Metastase: beides geeignet, Treibermutationen dominant
- Resektat/Biopsie vs Zytologie: Biopsie wird bevorzugt, Zytoblöcke nutzbar (CAVE: Tumorzellgehalt), Ausstriche für DNA und RNA Isolation nutzbar (keine IHC)
- Tumorzellgehalt (>30% Sanger Sequenzierung, >15% NGS)
- Kleine Proben unter 200 Tumorzellen schwierig,

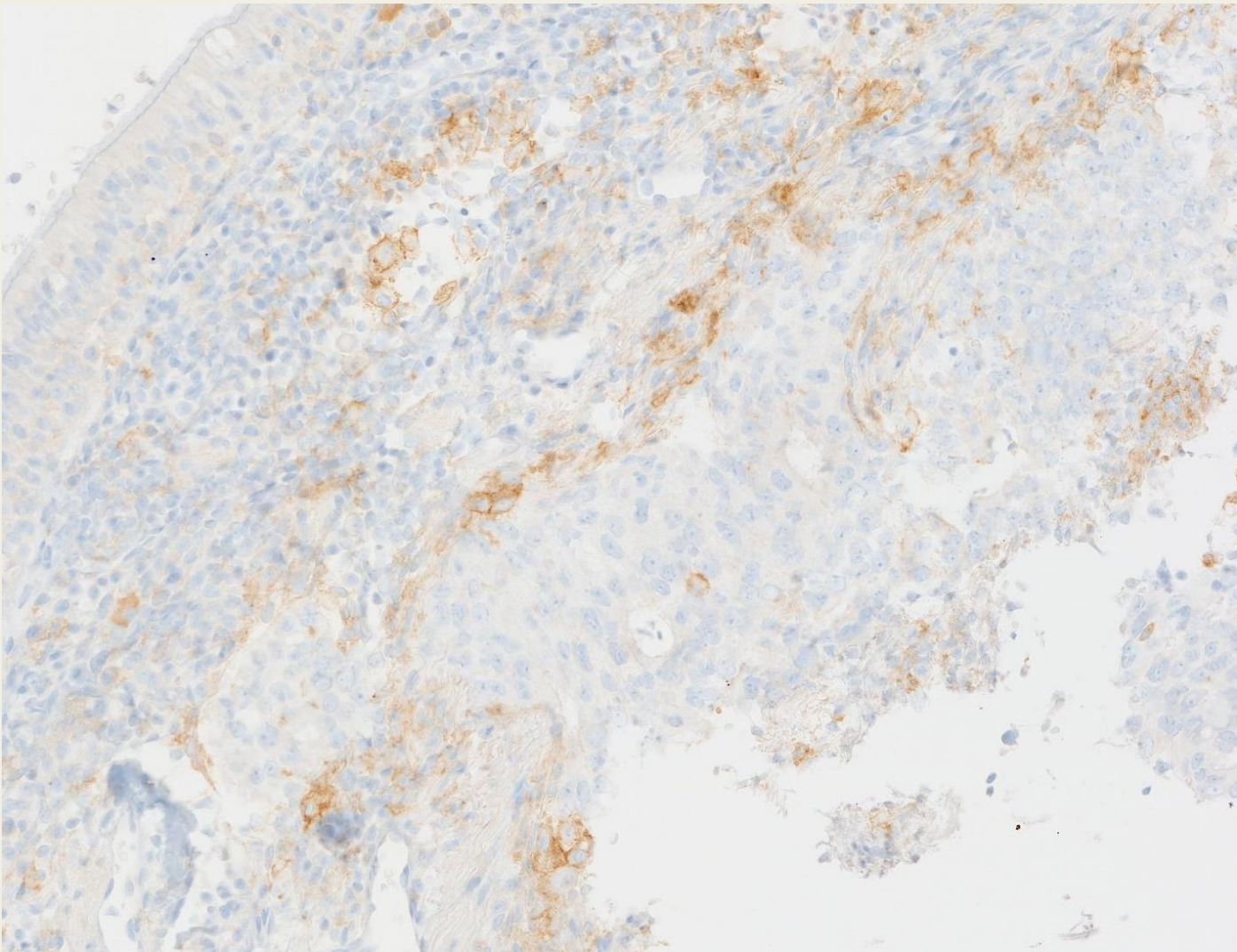


Patient 57 Jahre, Therapierelevante Diagnostik

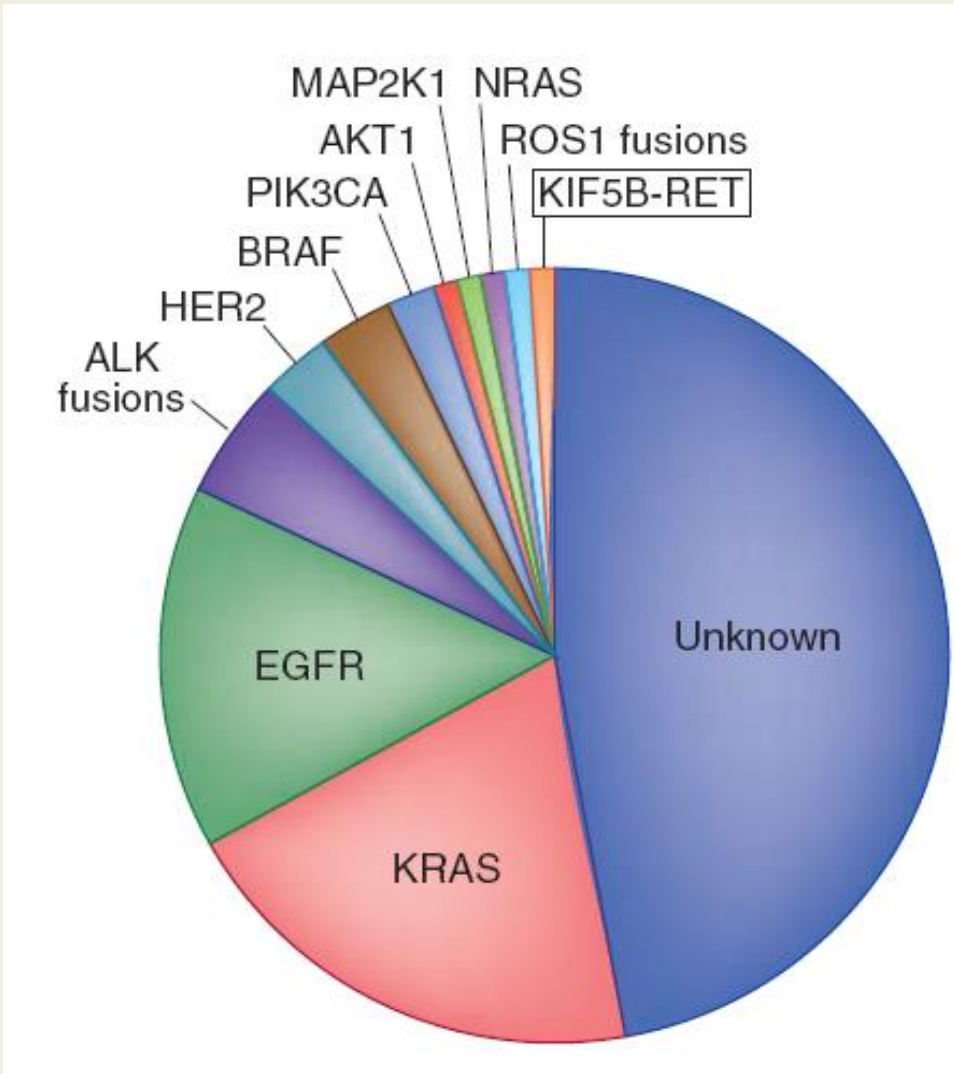
Immunhistochemie, FISH, NGS (Mutation, Fusion)

Gen/genet.Veränderung	Untersuchung	Hotspots in Region	Ergebnis
PD-L1	IHC	--	10-20% membranär pos
MET Amplifikation	FISH	--	Keine Amplifikation
ALK Fusion	NGS RNA	--	Keine Fusion
ROS1 Fusion	NGS RNA	--	Keine Fusion
NTRK 1-3 Fusion	NGS RNA	--	Keine Fusion
RET Fusion	NGS RNA	--	Keine Fusion
ALK Mutation	NGS	Exon 22-25	WT
BRAF Mutation	NGS	Exon 11, 15	WT
CTNNB1 Mutation	NGS	Exon 3	WT
EGFR Mutation	NGS	Exon 18-21	WT
ERBB2 Mutation	NGS	Exon 8, 19, 20	WT
HRAS Mutation	NGS	Exon 2, 3, 4	WT
IDH1 Mutation	NGS	Exon 4	WT
IDH2 Mutation	NGS	Exon 4	WT
FGFR1 Mutation	NGS	Exon 4-7, 10, 12-15	WT
FGFR2 Mutation	NGS	Exon 6-12, 13-15, 18	p.V496F c.1486G>T
FGFR3 Mutation	NGS	Exon 3, 6, 7, 9, 10, 12, 14, 16	WT
FGFR4 Mutation	NGS	Exon 3, 6, 9, 12, 13, 15, 16	WT
KEAP1 Mutation	NGS DNA	Exon 2-6	p.H311Q c.933C>G
KRAS Mutation	NGS	Exon 2-4	WT
MAP2K1 Mutation	NGS	Exon 2, 3	WT
MET Mutation	NGS	Exon 14+Introns, 16-19	WT
NRAS Mutation	NGS	Exon 2-4	WT
NTRK1 Mutation	NGS	Exon 13-17	WT
NTRK2 Mutation	NGS	Exon 14-19	WT
NTRK3 Mutation	NGS	Exon 15-20	WT
PIK3CA Mutation	NGS	Exon 10, 21	WT
PTEN Mutation	NGS	Exon 1-8	WT
RET Mutation	NGS	Exon 10-18	WT
ROS1 Mutation	NGS	Exon 34-41	WT
STK11 Mutation	NGS	Exon 1-9	WT
TP53 Mutation	NGS	Exon 4-8	WT

Gen	Exon	HGVS_c	HGVS_p	Allel - freq. (%)	Biologische Bewertung
FGFR2	11	c.1486G>T	p.V496F	6%	Unklare Signifikanz
KEAP1	3	c.933C>G	p.H311Q	8%	Unklare Signifikanz



Immunhistochemie PD-L1
TPS 10%



Ergebnisse Pathologie

Transbronchiale Biopsie linke Oberlappen-Ostien: Bronchialschleimhautfragmente mit Anteilen eines nicht kleinzelligen Bronchialkarzinoms im Sinne eines mäßig differenzierten Adenokarzinoms der Lunge (G2),

TTF-1 positiv. PD-L1 (Dako 22C3): TPS 20% (20% der Tumorzellen mit membranärer Expression).

I. FNA Position 10R: Material aus dem Stichkanal, lymphoretikuläres Gewebe ist nicht sicher erfasst, keine atypischen Zellen.

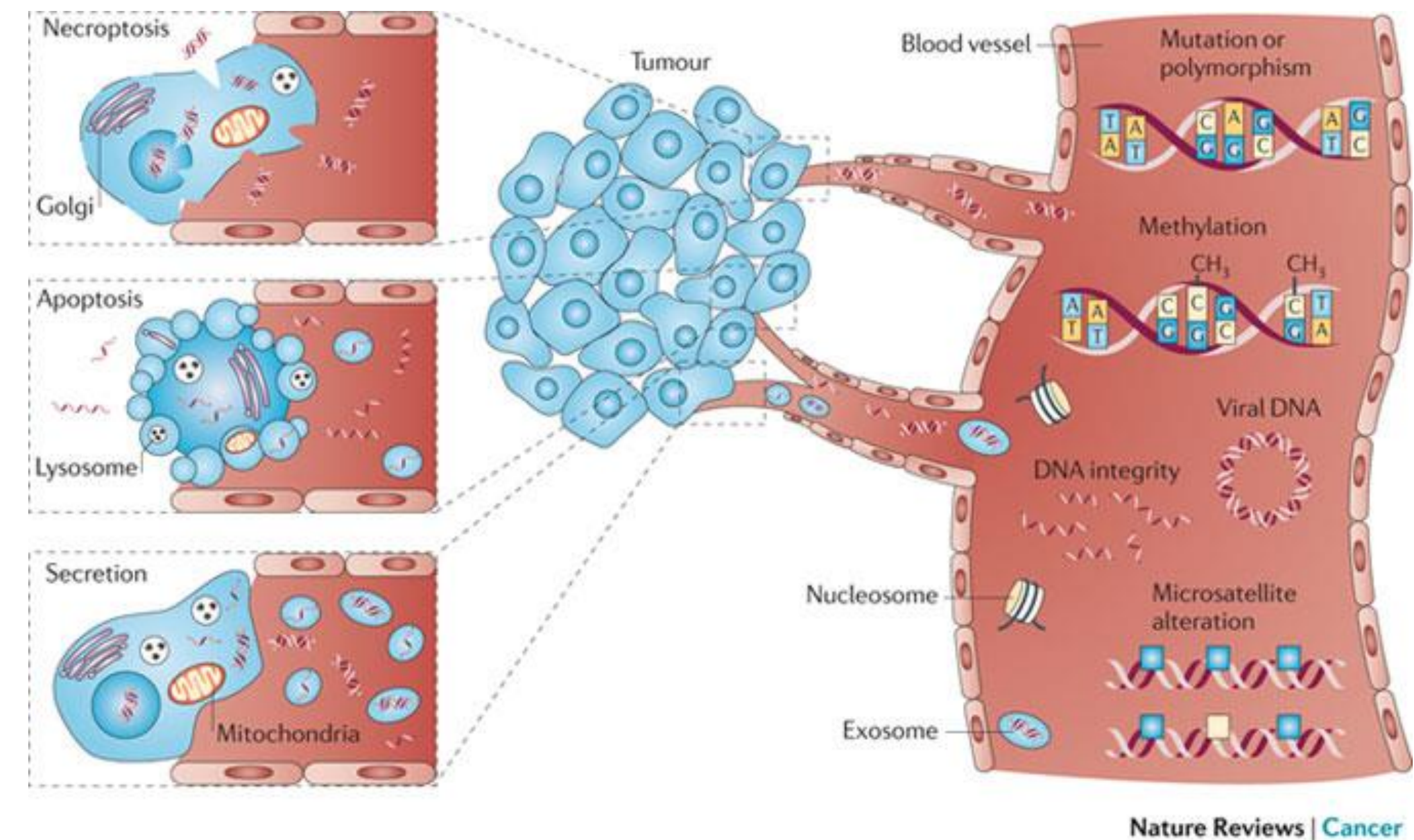
II. FNA Position 7 und IV. FNA Position 11L (inkl. V. Zytoblock): Es handelt sich jeweils um lymphoretikuläres Gewebe mit einzelnen atypischen Epithelzellverbänden, jeweils passend zu metastatischen Absiedelungen durch das Karzinom.

Molpath: Nicht kleinzelliges Bronchialkarzinom im Sinne eines mäßig differenzierten Adenokarzinoms der Lunge (G2) (K/2022/445) mit Nachweis je einer Punktmutation in den Genen FGFR2 und KEAP1. Kein Nachweis einer Fusion der Gene ALK, ROS1, NTRK1-3 und RET. Kein Nachweis einer MET-Amplifikation.

Zellfreie DNA

- erstmal 1948 im Blut beschrieben
→ 1994 Detektion genetischer Veränderungen des Tumors in der cfDNA
- Freisetzung von Nukleinsäuren durch Sekretion, Apoptose u. Nekrose der Tumorzellen

Schwarzenbach et al. Nat
Rev Cancer 2011



Liquid Biopsy – Vorteile

- Untersuchung cfDNA stellvertretend für das gesamte Tumorgenom, reflektiert Tumorerheterogenität
- wiederholte Analyse an Blutproben als gering invasiven Eingriff möglich
- Kürzere Turn-around-Time
- Monitoring Krankheitsverlauf, Therapieansprechen, früher Rezidivnachweis, Tumorevolution



Andere Tumorentitäten der Lunge

DIPNECH

Zufallsbefund

Tumorlet

Bis 5mm

Typisches Carcinoid

>5mm, bis 2 Mitosen
Endoluminal, polypoid

Atypisches Carcinoid

>5mm, > 2 Mitosen
Endoluminal, polypoid
25% Metastasen

Kleinzelliges Karzinom

Synaptophysin
INSM1

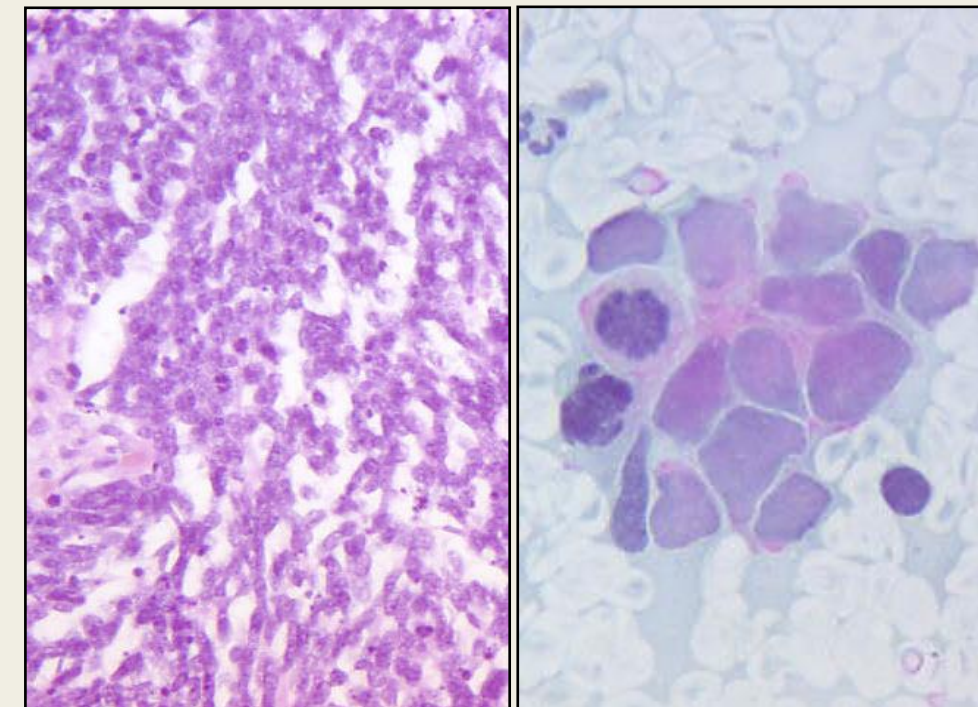
Chromogranin

Ki67: 100%

>10 Mitosen

PD-L1 meist negativ

Derzeit keine MOL



Großzellig neuroendokrines Karzinom

>10 Mitosen

Cytoplasma!

Ki67: keine 100%!

ev. p53 Mutation

ev. RB1 Verlust

DD Metastase?



Sarkomatoides Karzinom

Lymphom



Sarkome

Pulmonales Blastom

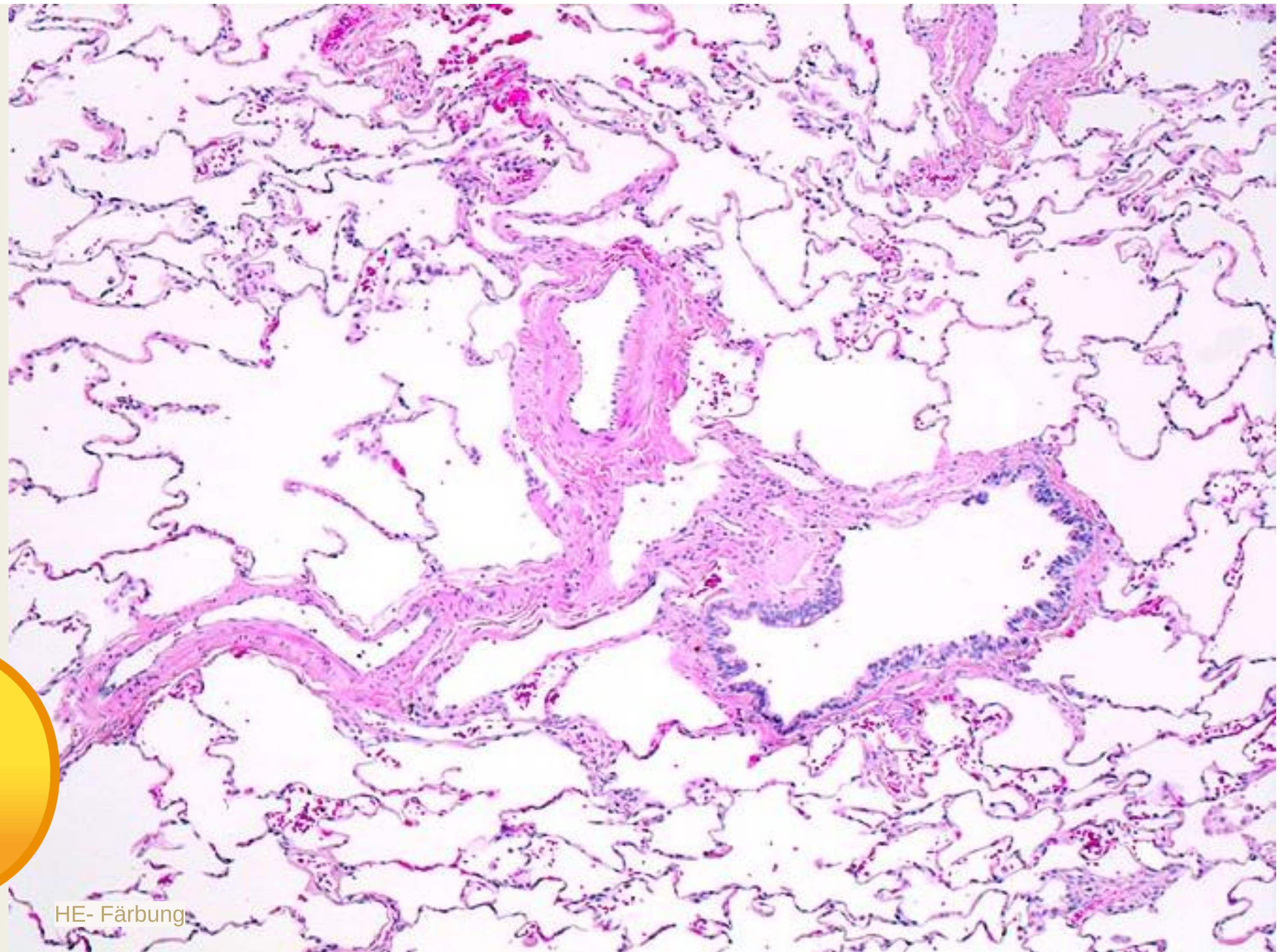
Teratom



Welche Strukturen
bestimmen das
Lungenparenchym
(excl. Bronchus)?

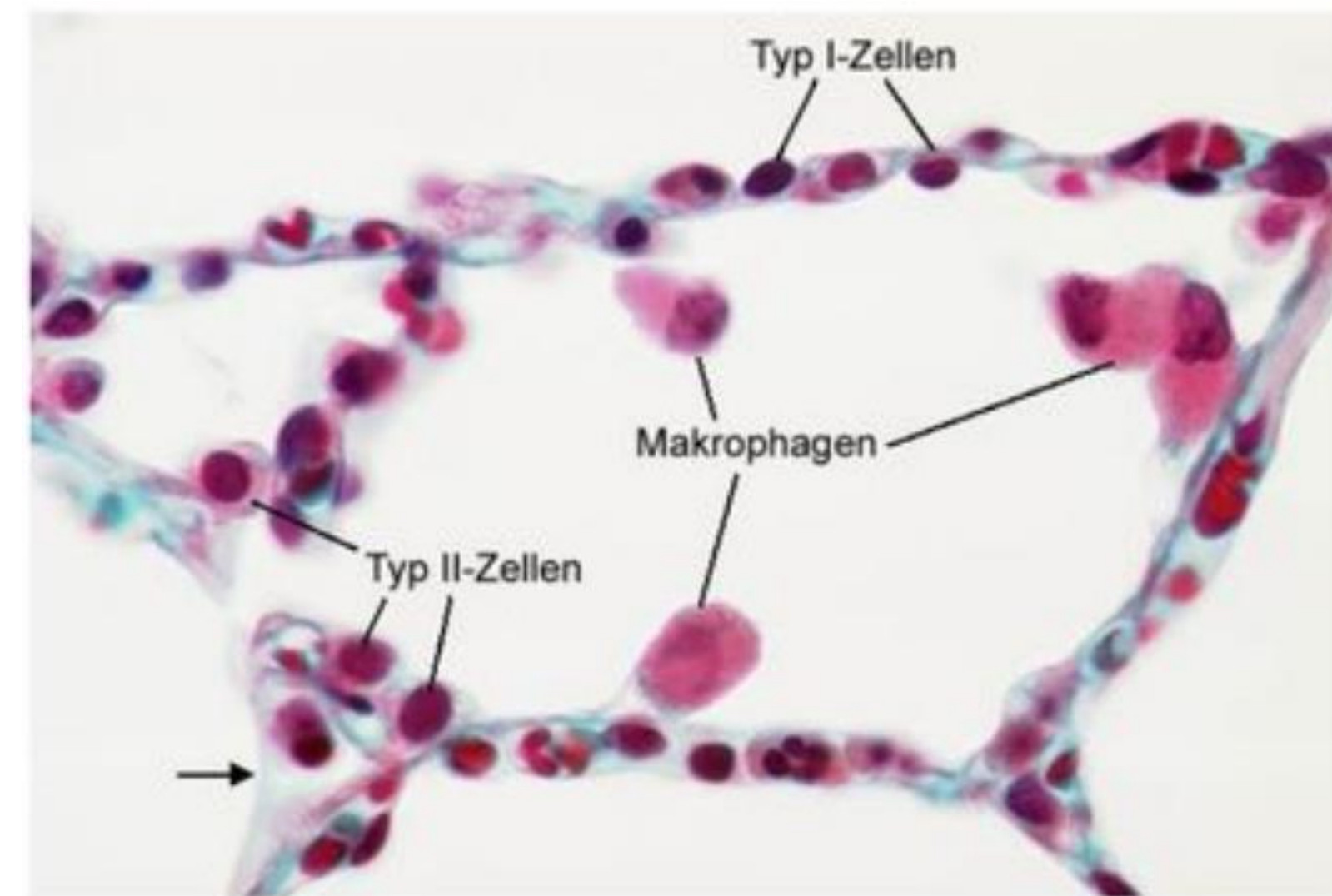
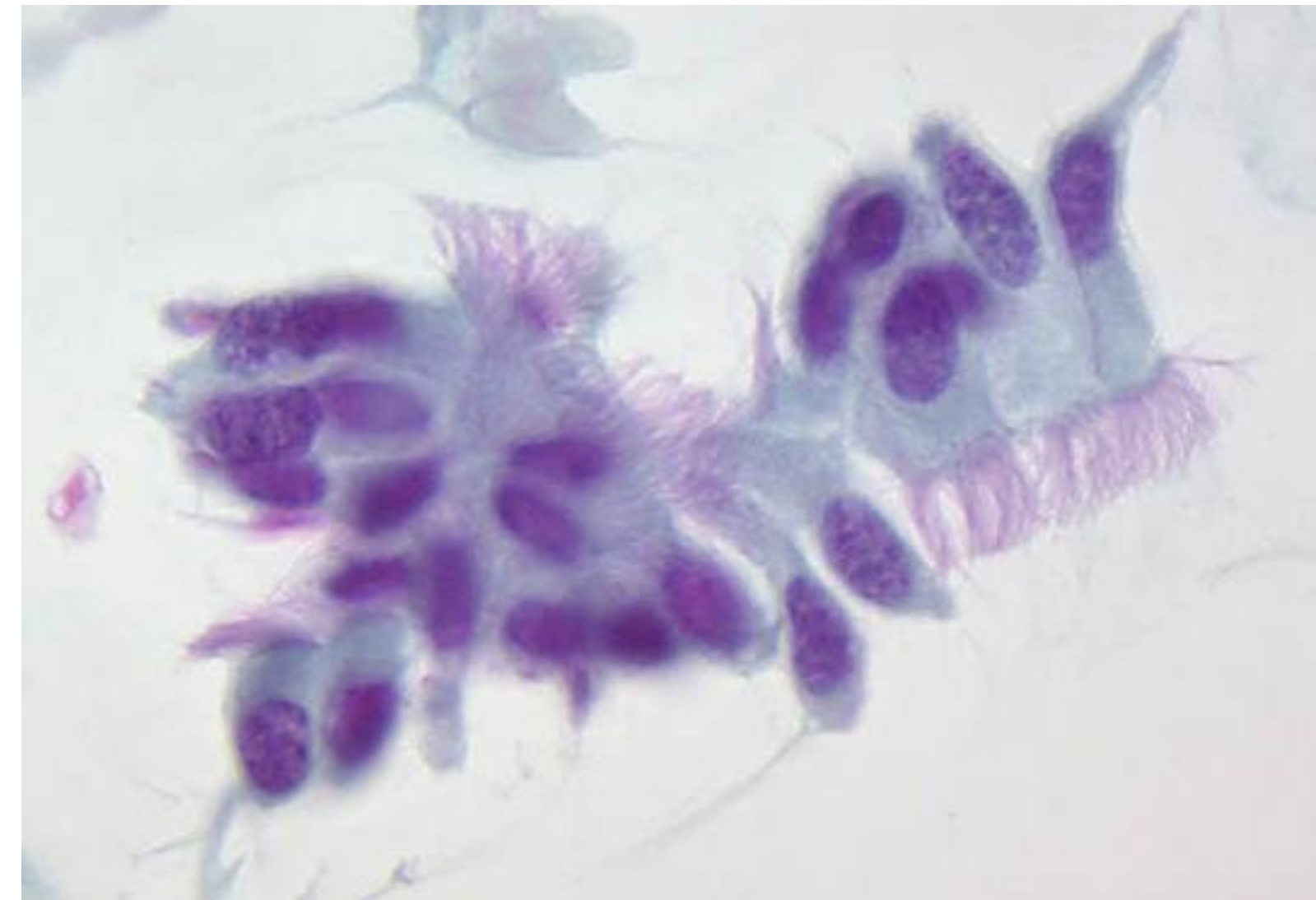
Tumore sind einfach
Die Lunge ist komplex ...
Gibt es strukturelle
Rundherde?

- a)?
- b)?
- c)?
- d)?

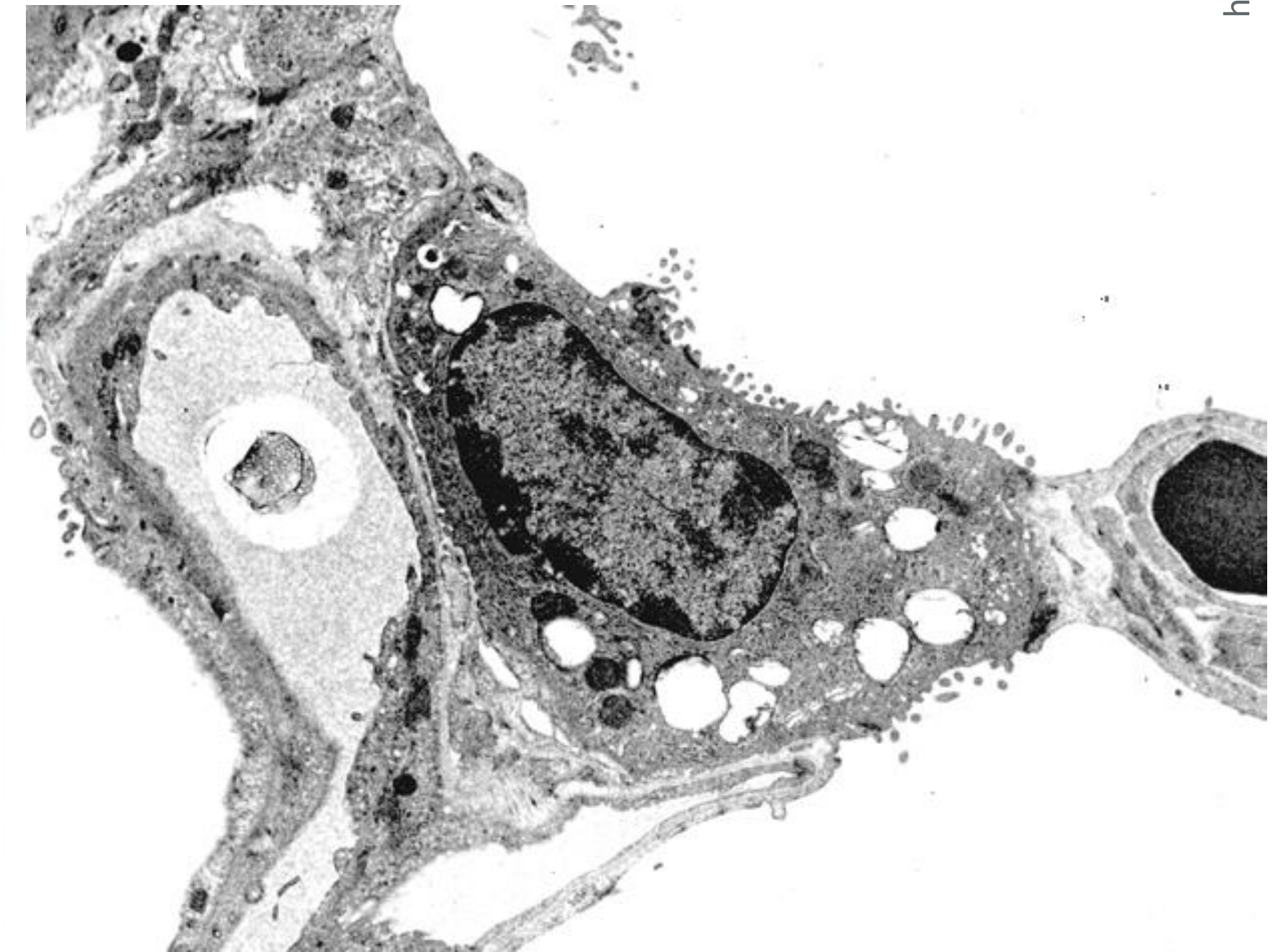


HE- Färbung

Flimmerepithel (Kontamination) Alveolaraufbau Ultrastruktur



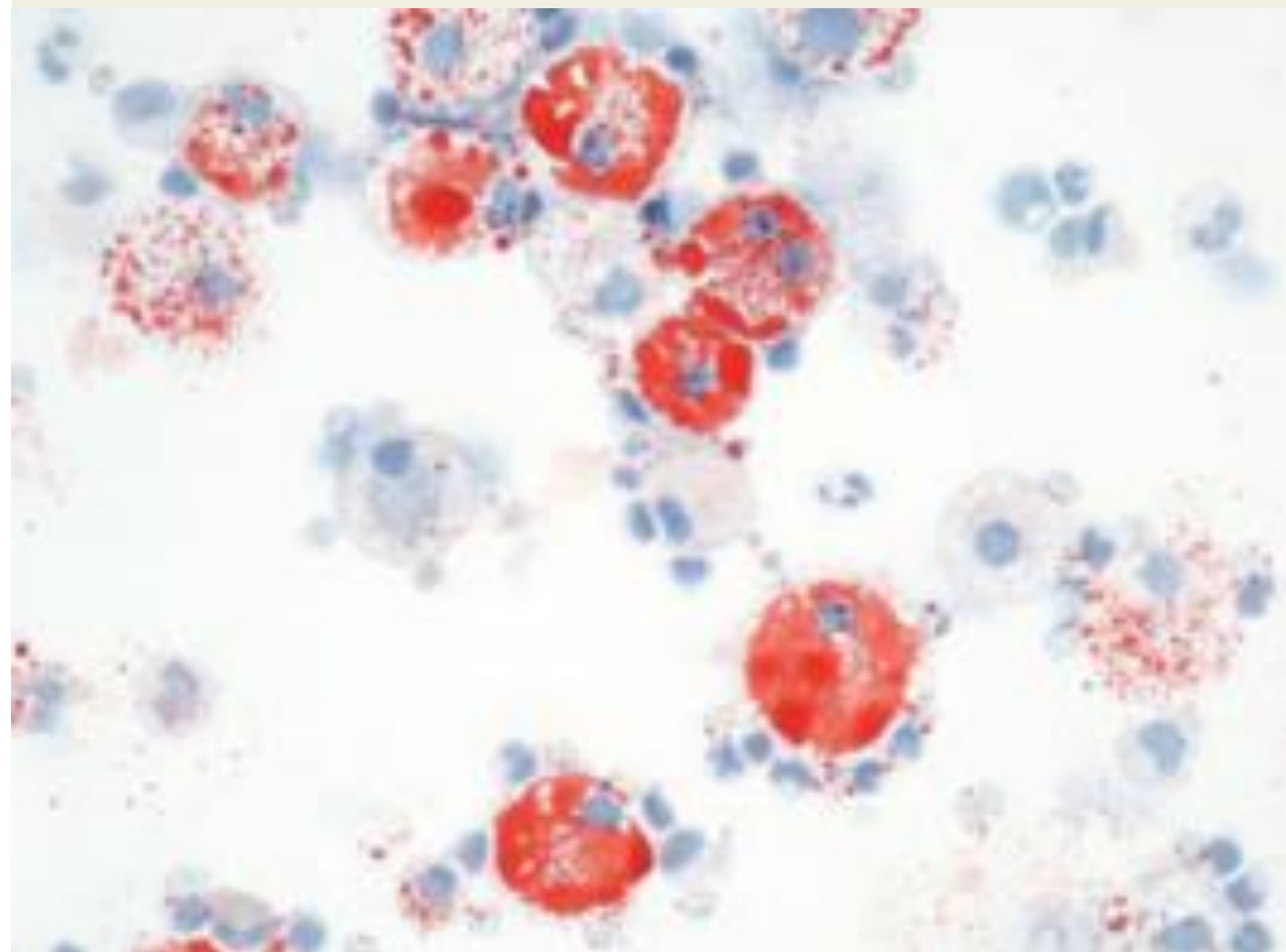
Normale Lunge:
a) Makrophagen
b) Kapillaren
c) Bindegewebe
d) Pneumocyten



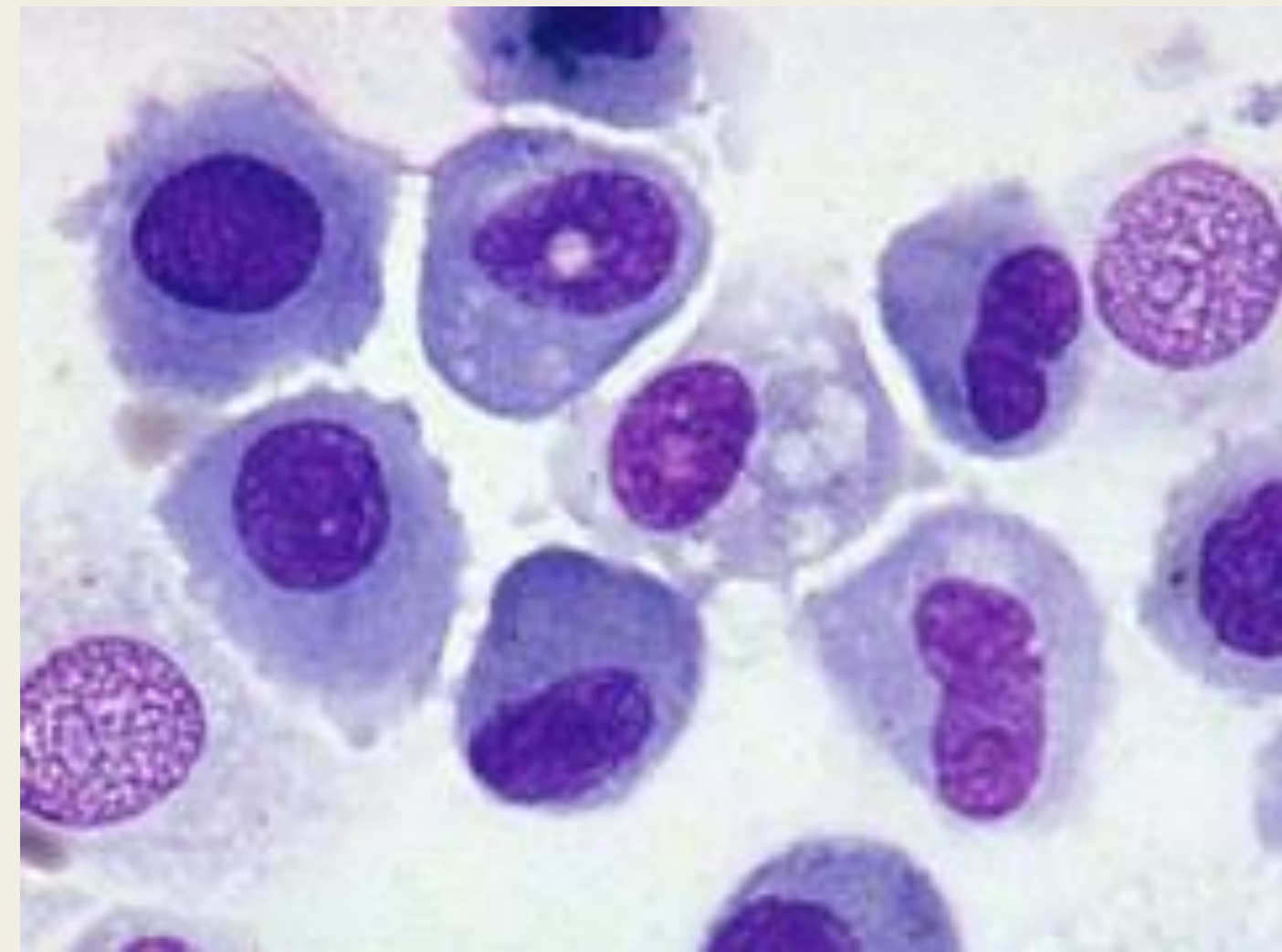
<https://slideplayer.org/slide/17489126/>

Reaktionsmuster Makrophagen: Bronchiolo- alveoläre Lavage.

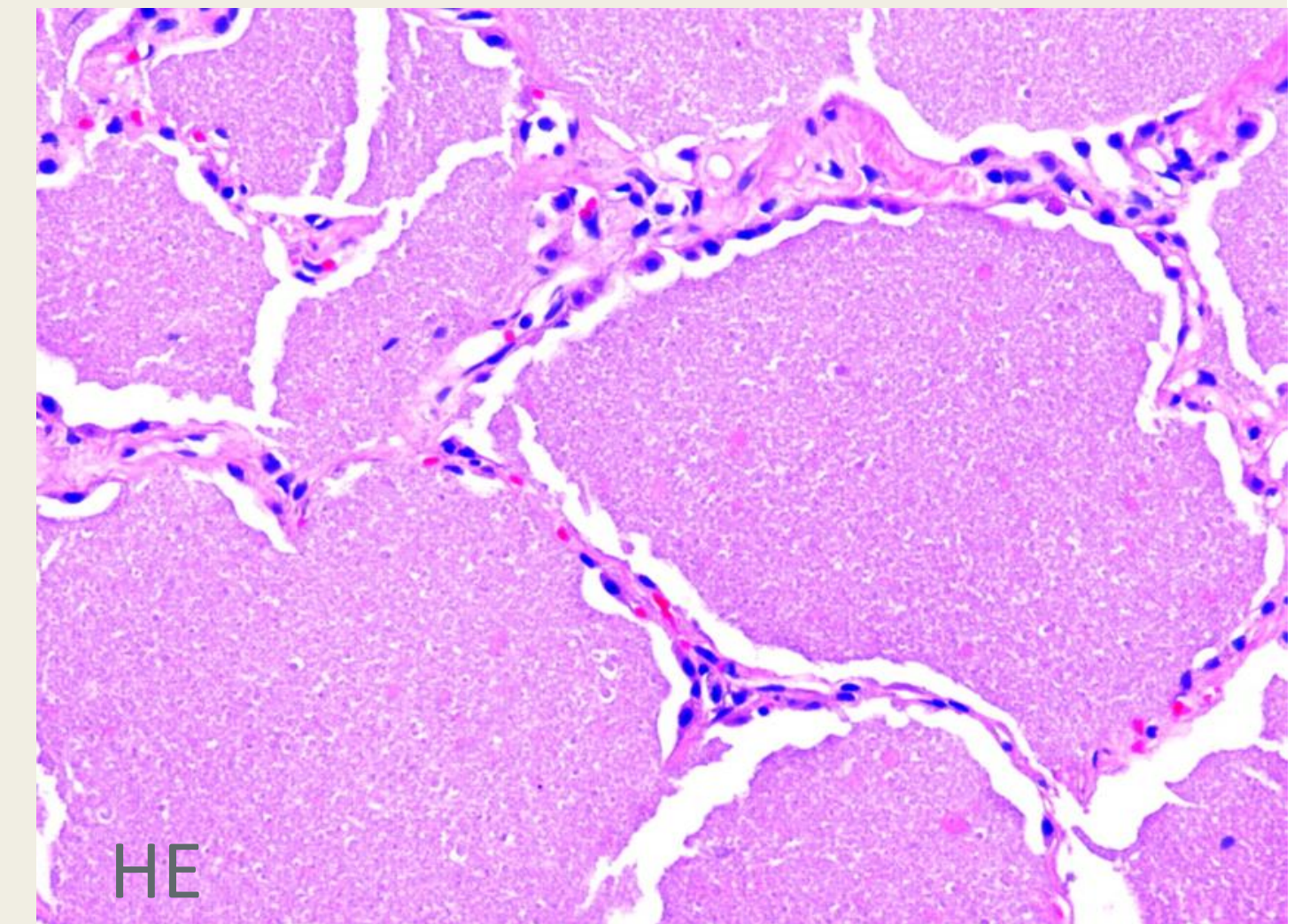
- 1) Makrophagen
- 2) Entzündungszellen
- 3) CD4/CD8 Ratio >1 (Immunlabor)
- 4) Erreger
- 5) Vielleicht Tumorzellen
- 6) Keine Flimmerepithelien



Öl-rot-Färbung

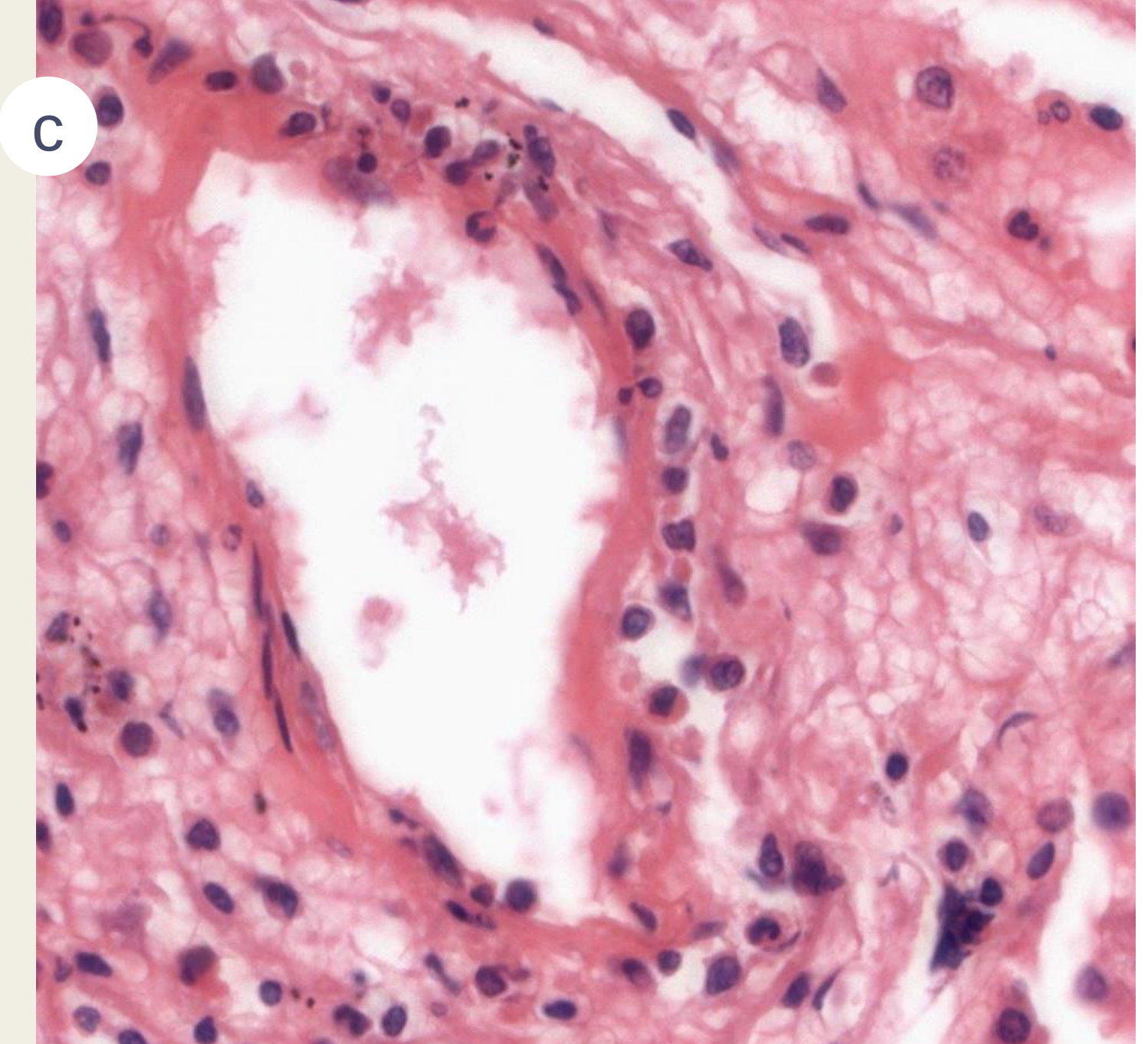
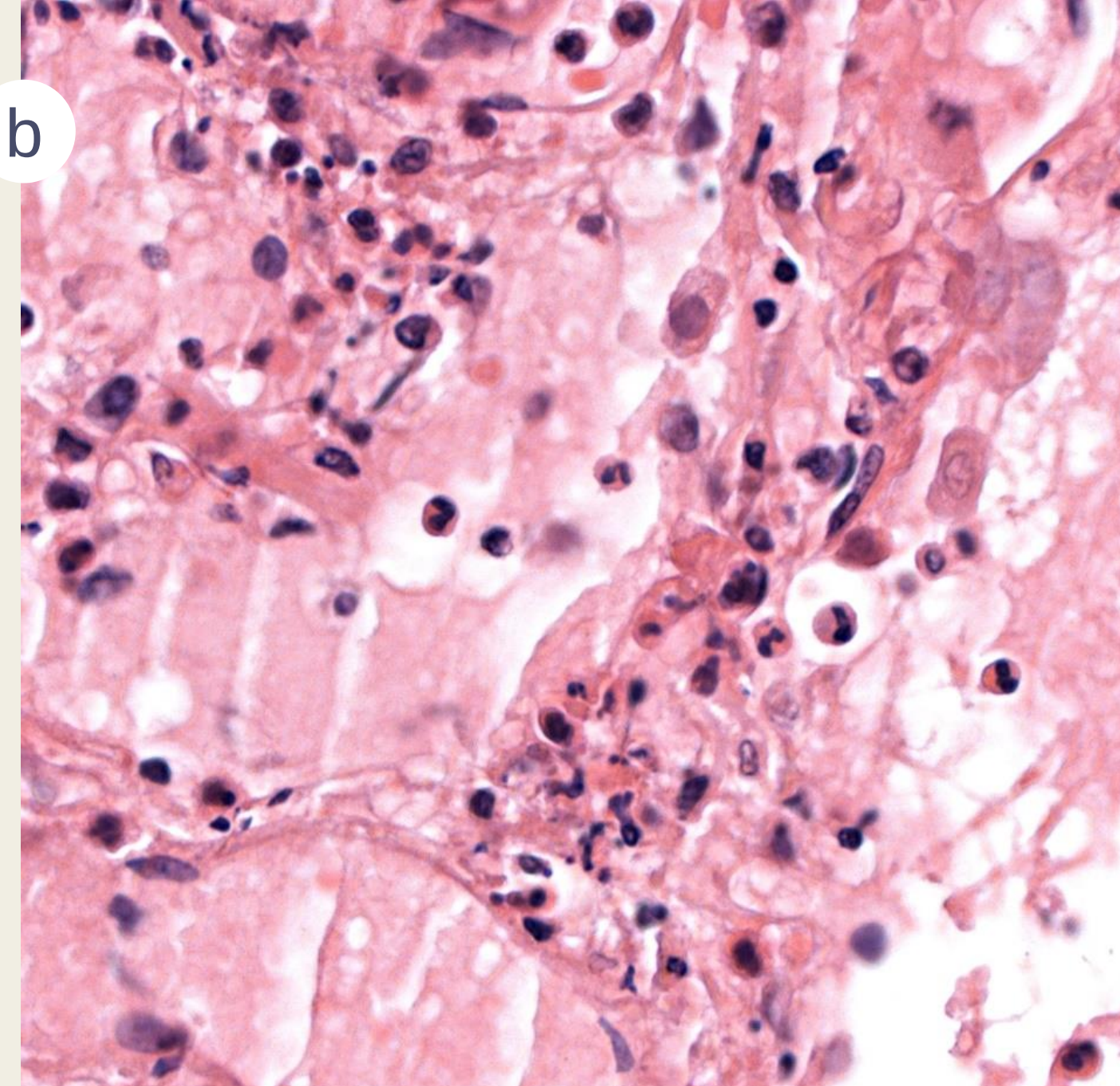
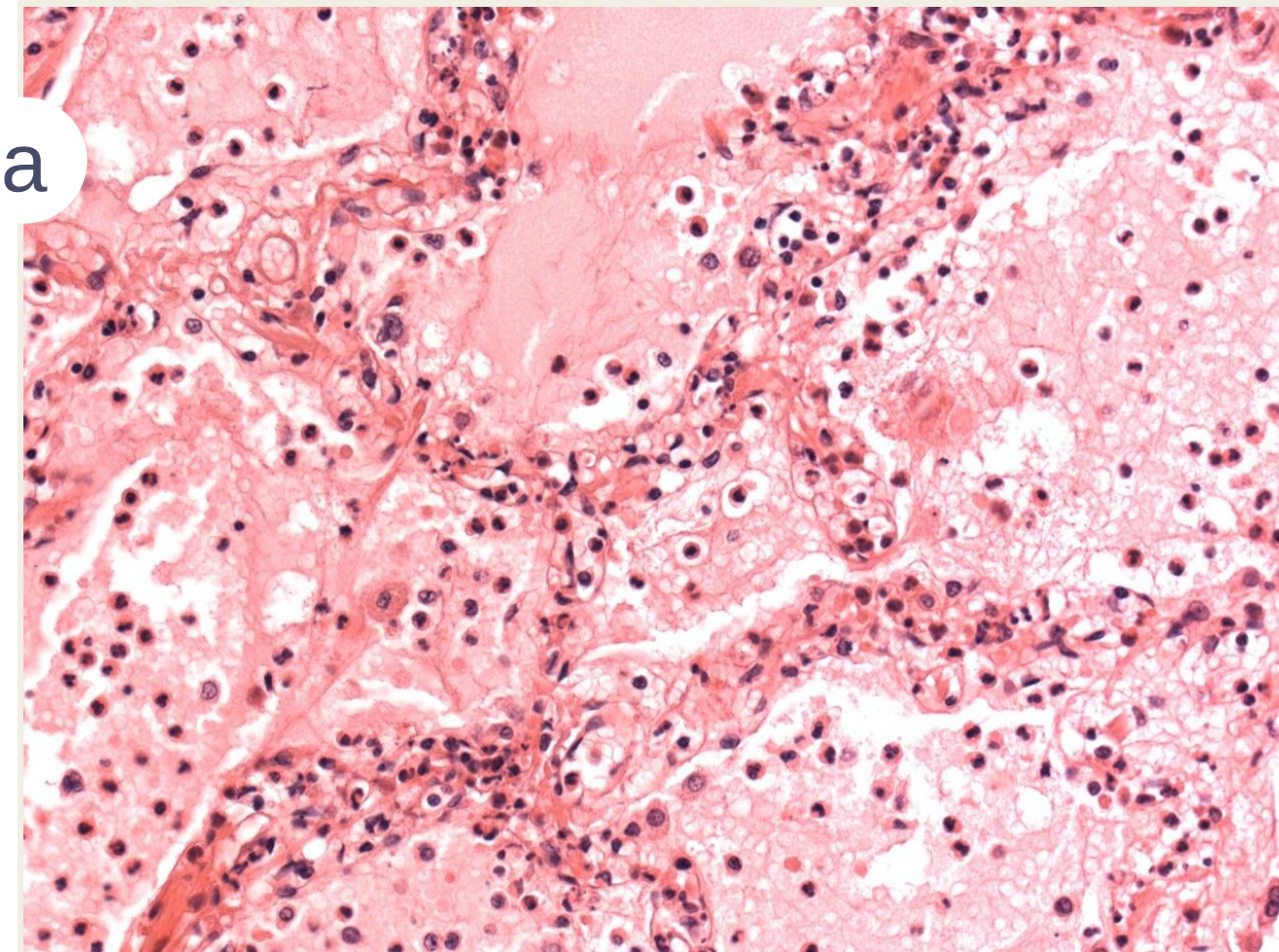


MGG- Färbung



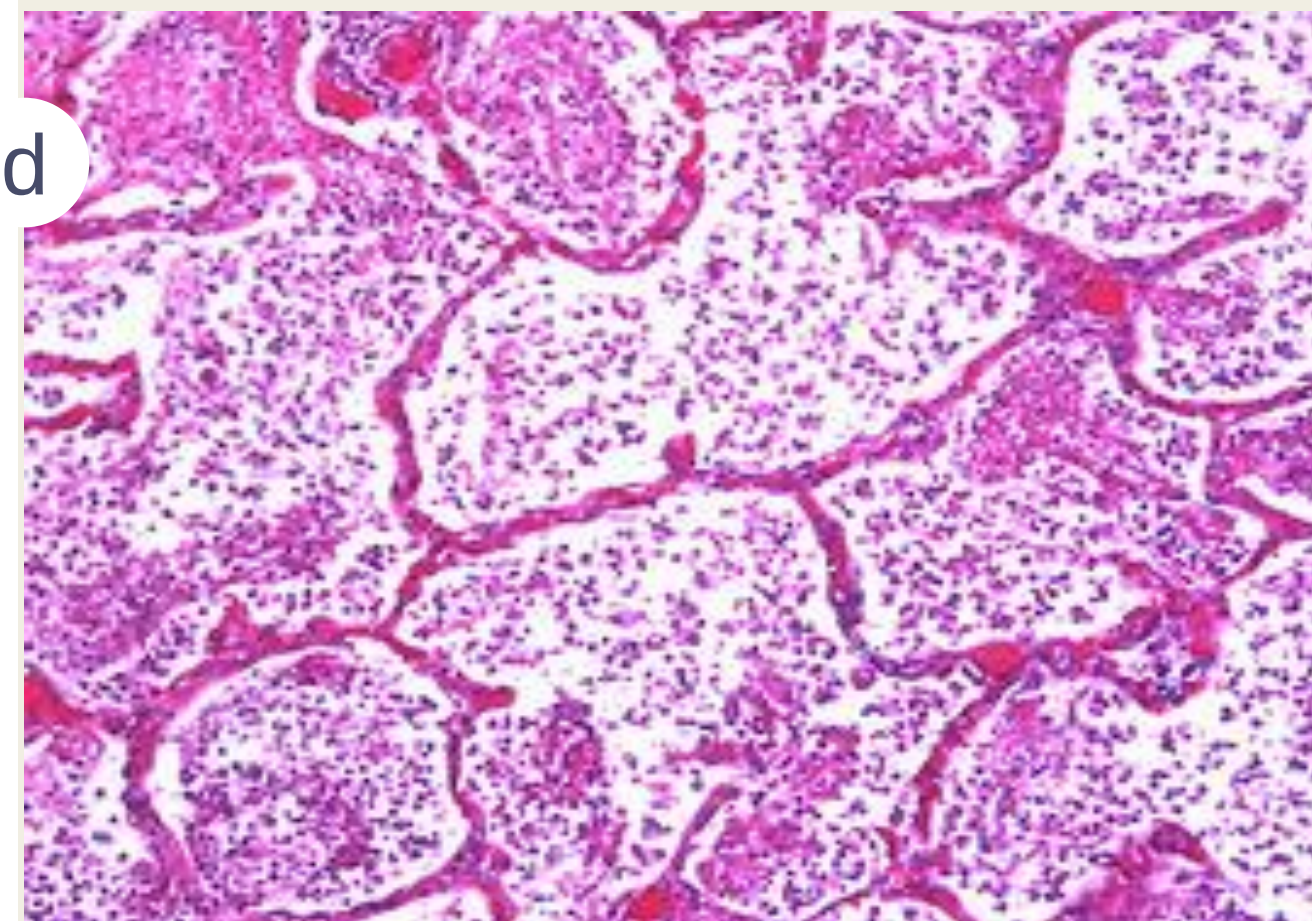
Alveolarproteinose
Phospholipidproteinose

Reaktionsmuster Kapillaren > ICU

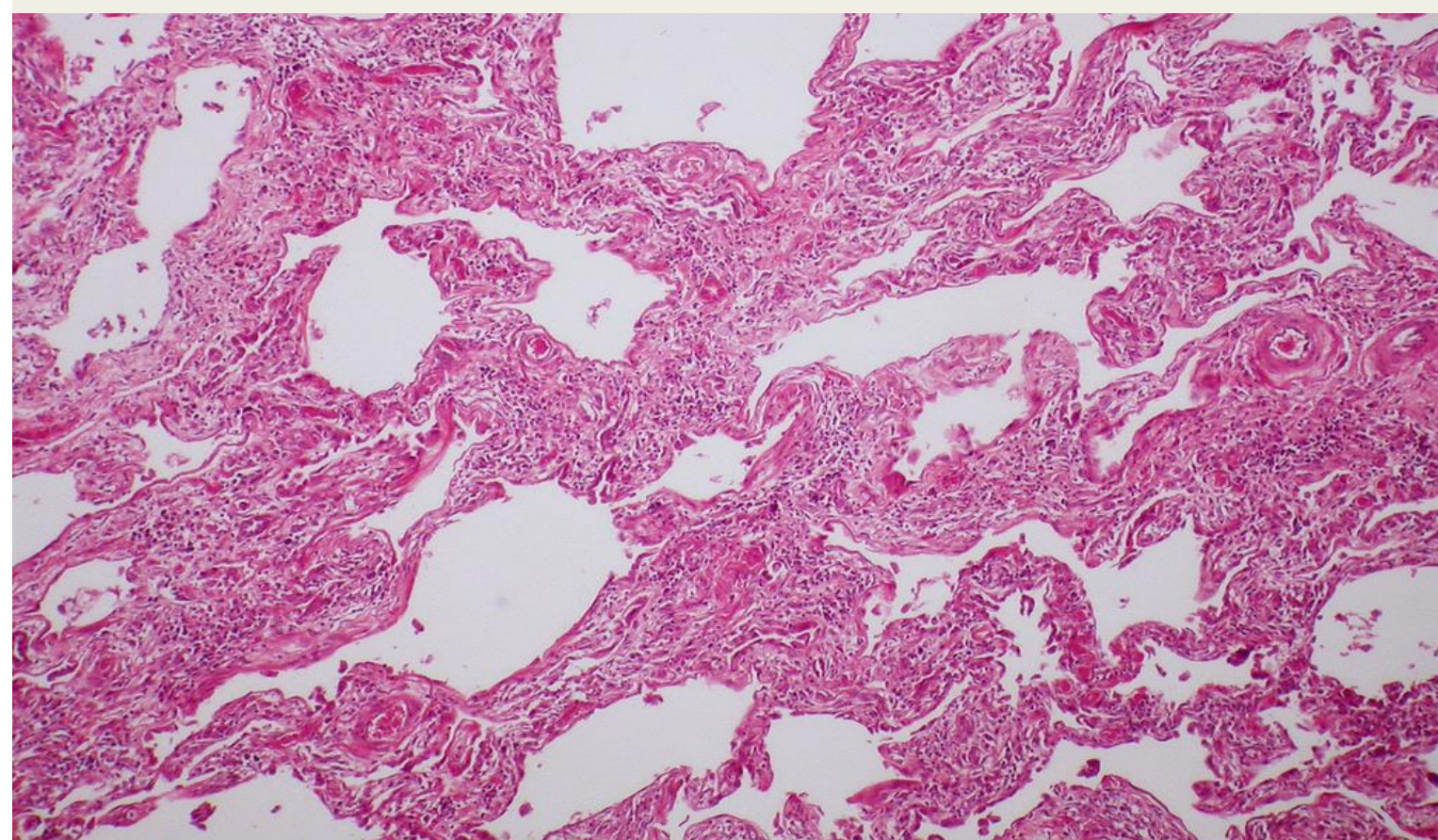
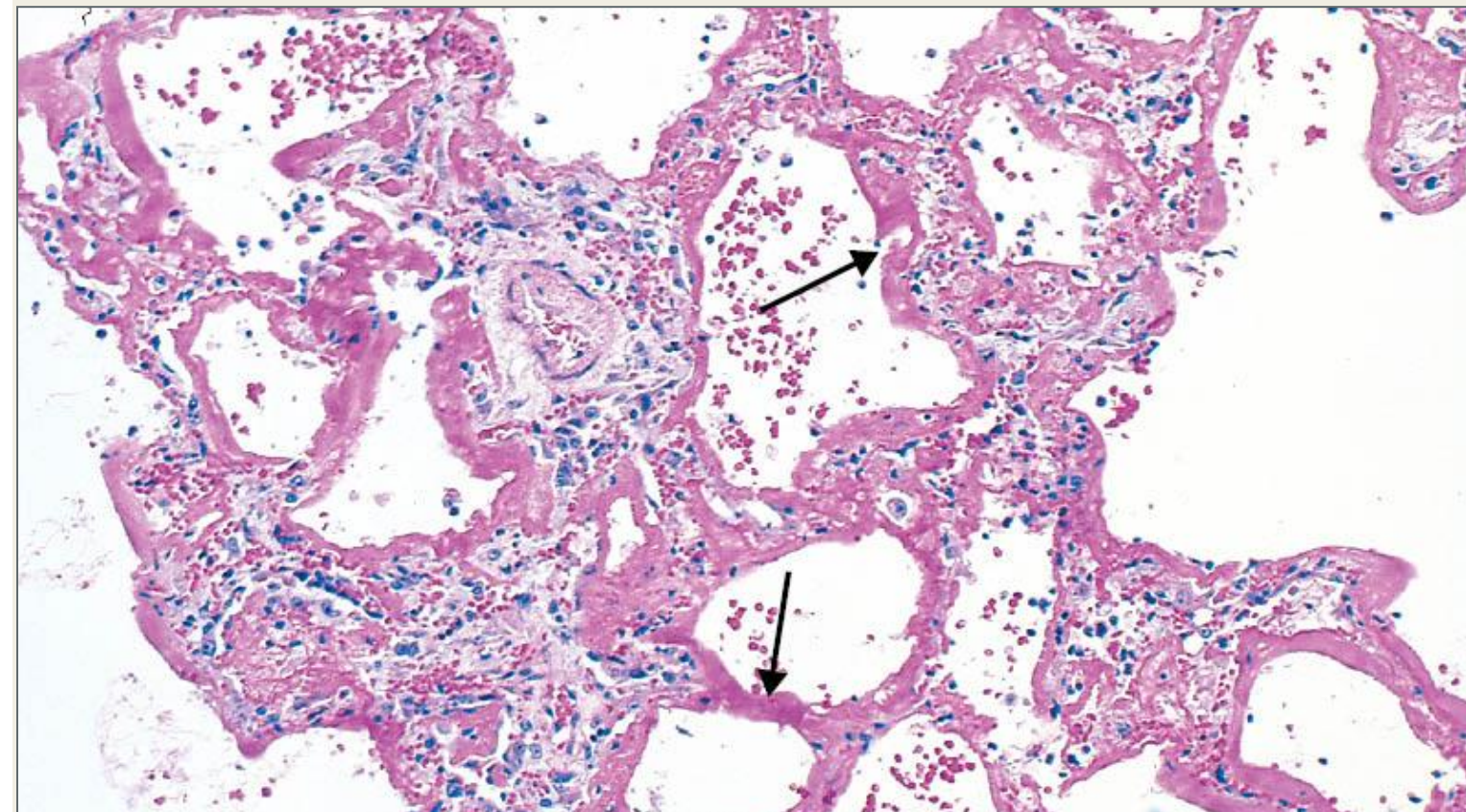


b,c: Capillary leakage, Beispiel Initialphase Covid 19

a: Kapillarschaden ARDS, Covid 19
d: abszedierende Pneumonie



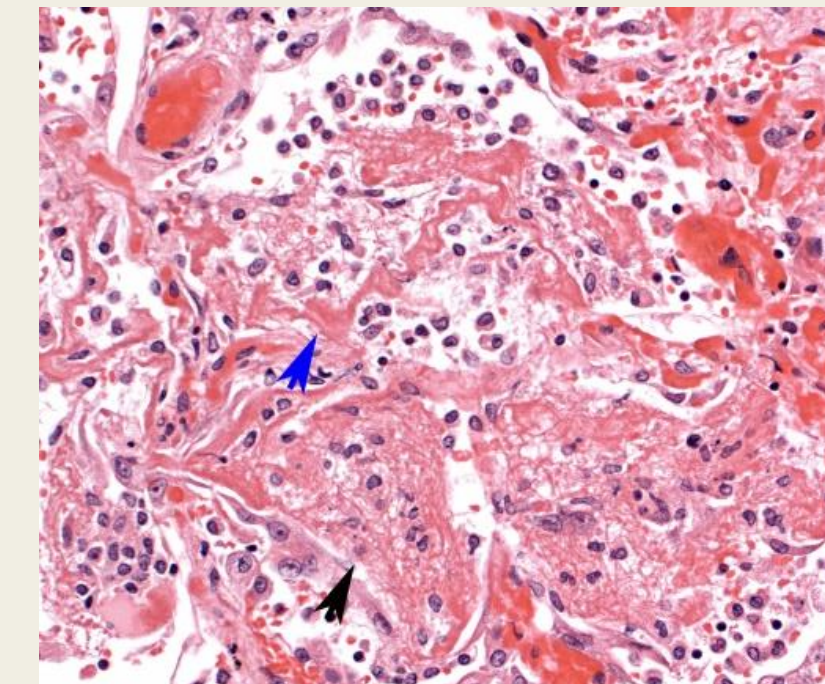
Reaktionsmuster **Kapillaren** > Induktion Bindegewebe, Pneumocyten



ARDS, Hyaline Membranen, End-stage

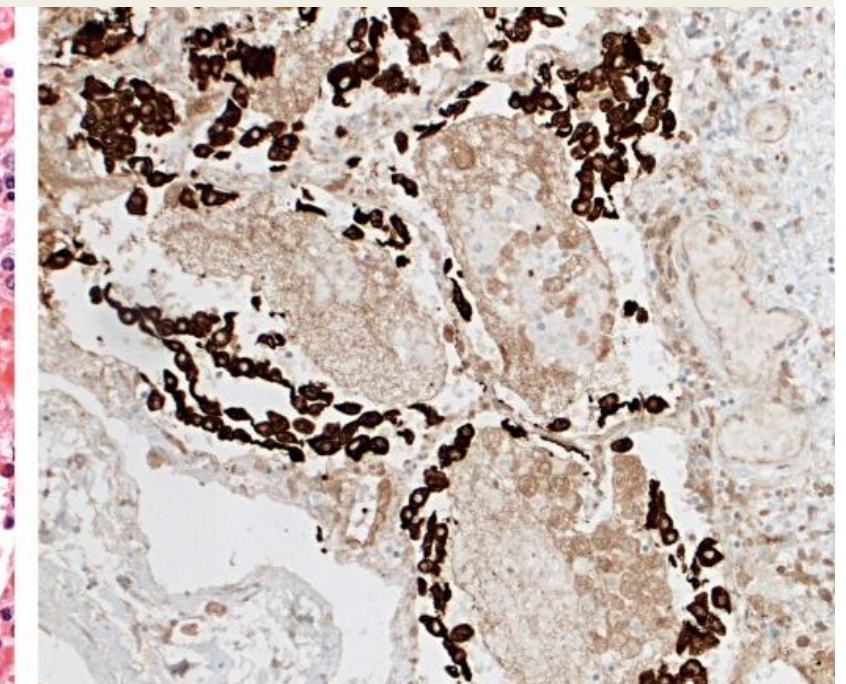


Normale Lunge

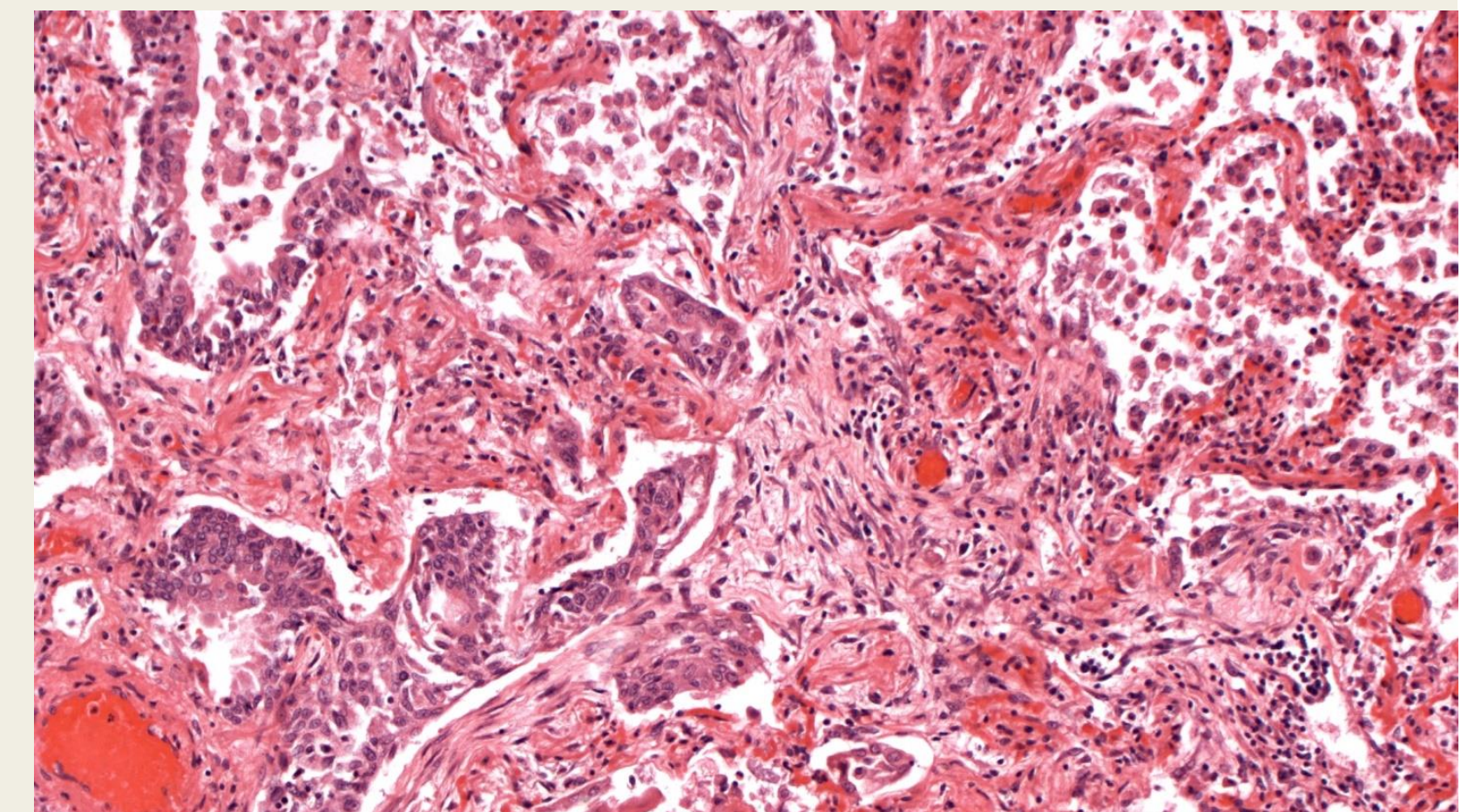


Exsudative Phase

Proliferative Phase

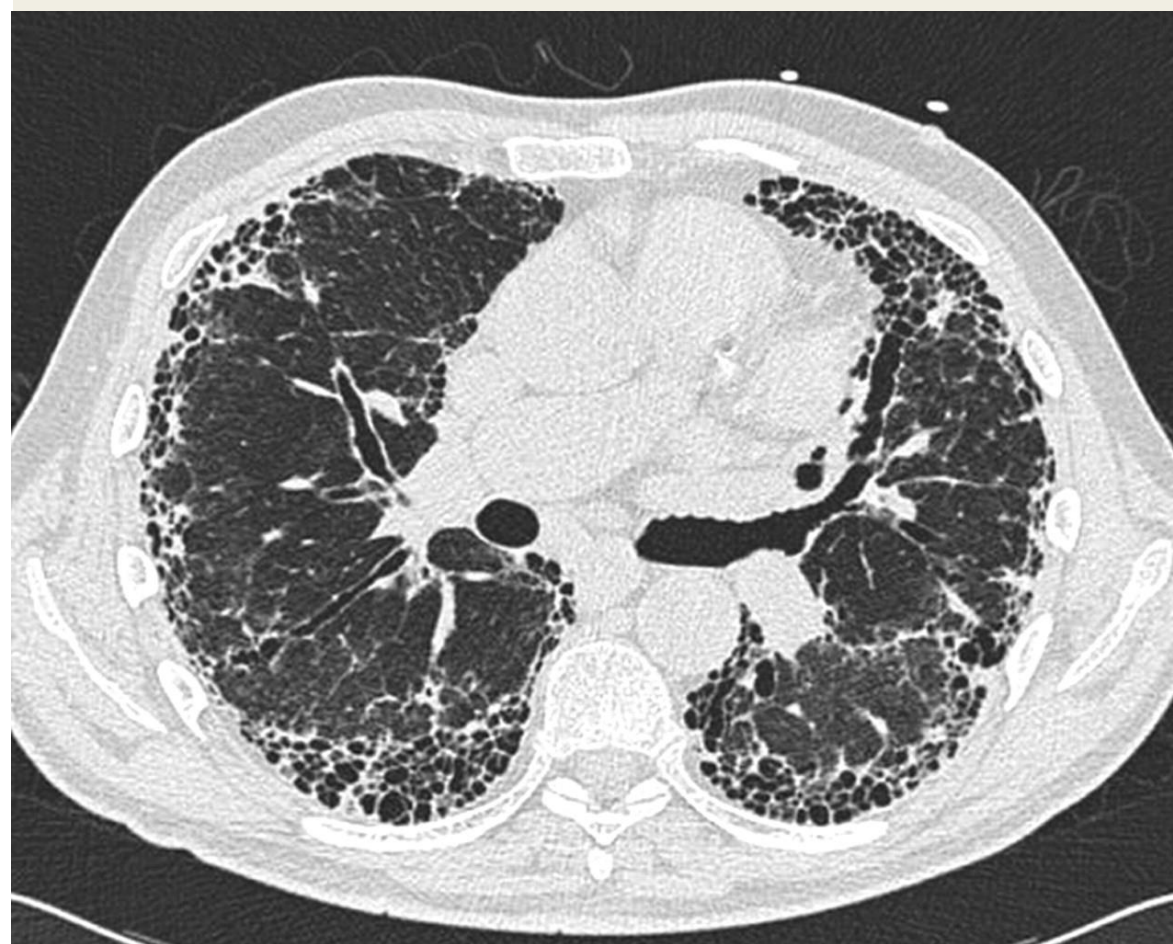
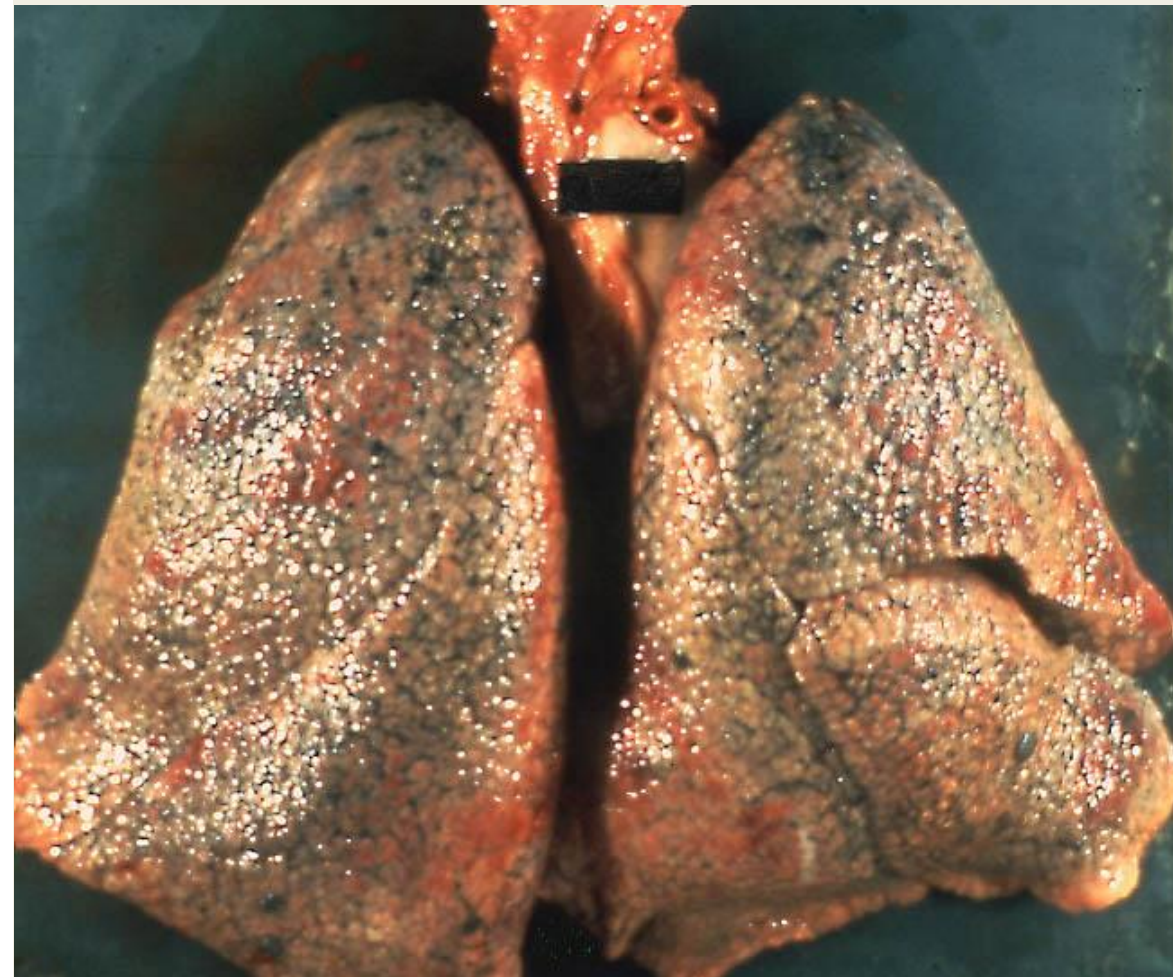


Hyperplasie Pneumocyten II



Covid 19

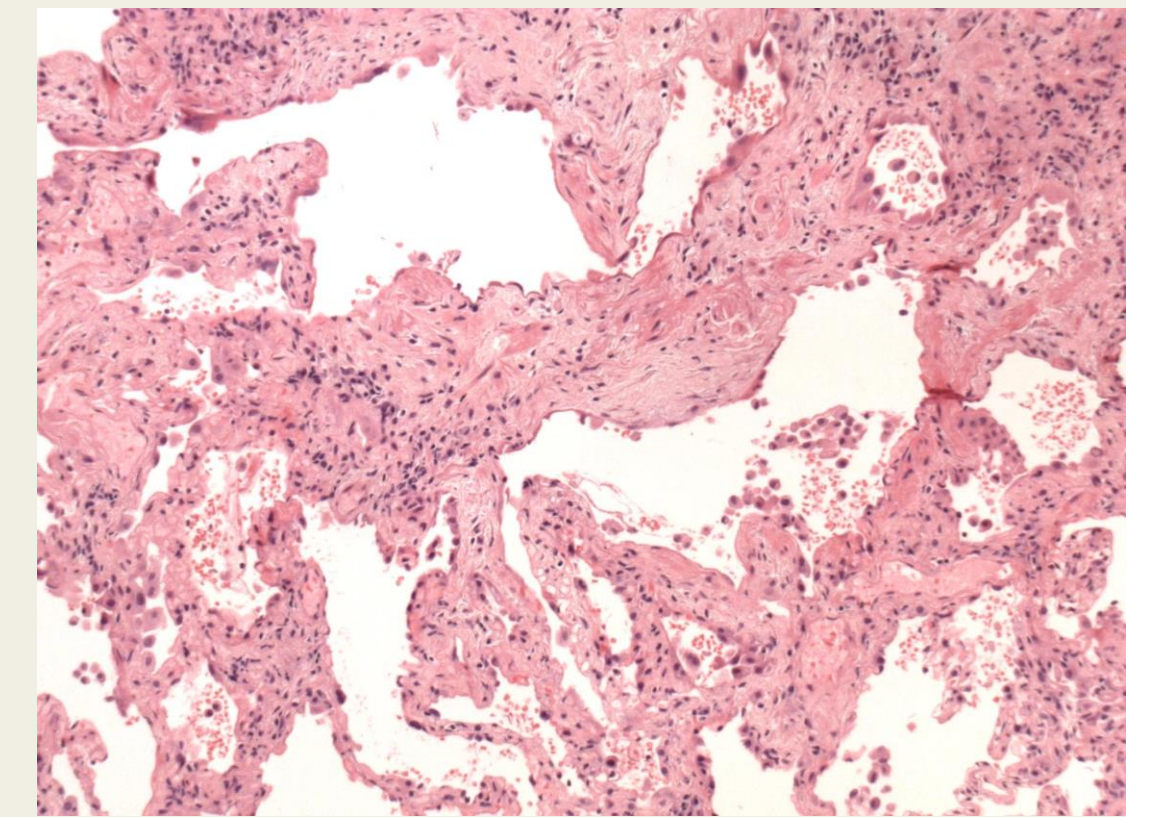
Reaktionsmuster **Bindegewebe, Fibroblasten** > UIP pattern

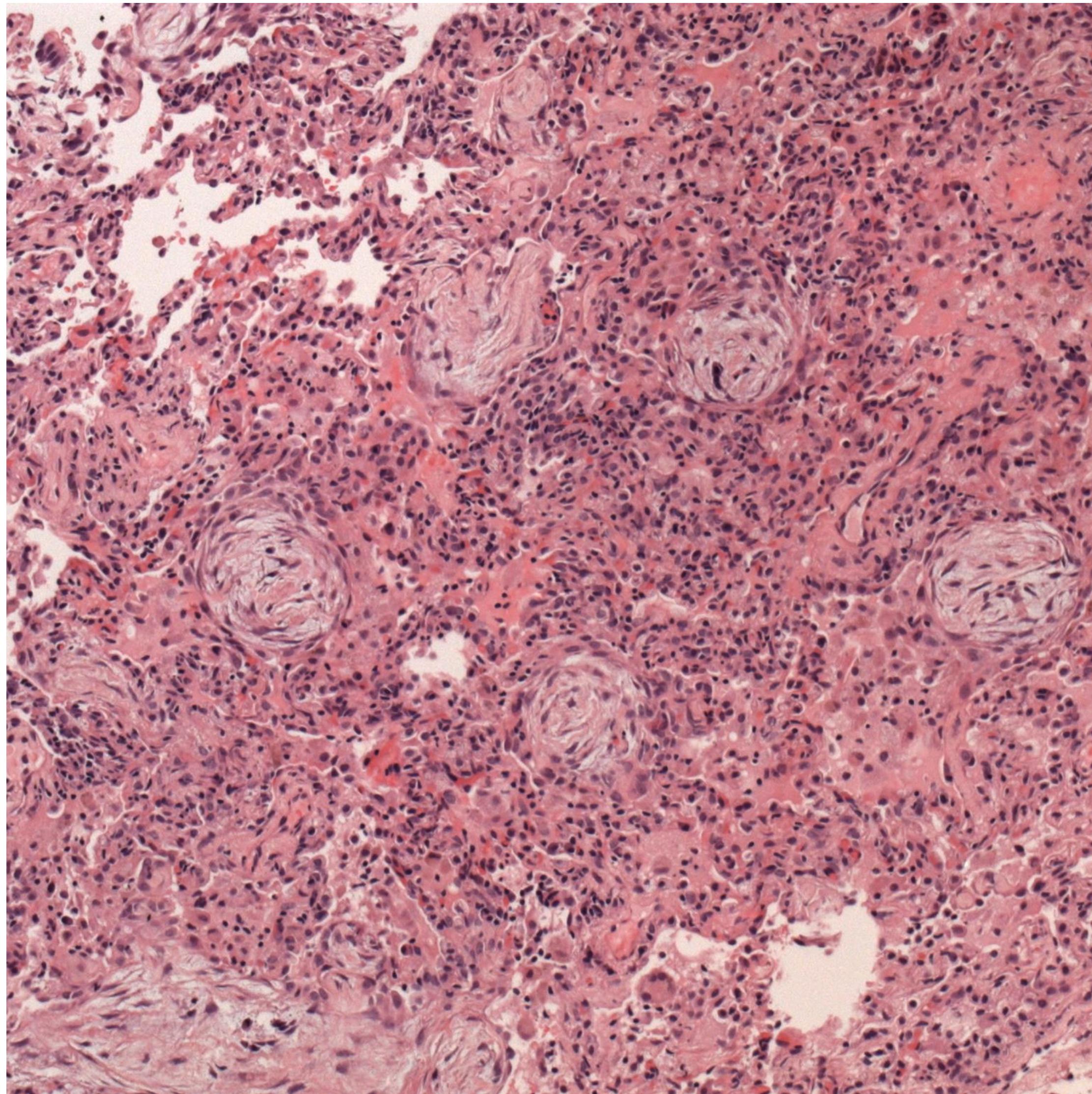


Organische (aus exogen-allergischer Alveolitis) und anorganische Stäube
Strahlentherapie
Medikamente (Bleomycin)
Autoimmun-KH

Idiopathisch – idiopathische Lungenfibrose (UIP)

- Progrediente Erkrankung mit 3 J. mittlerer ÜL-Zeit
- Ätiologie unklar – rezidivierende Zyklen von Epithelschädigung und Fibroblasteninduktion –**TGFβ1**
- Fleckförmige Entzündung, **Faservermehrung**, Metaplasie des Alveolarepithels und Honigwabens-artiger Umbau des Parenchyms, „gehämmerte“ Pleura
- Beginnend in Unterlappen, subpleural und paraseptal – charakteristische Radiologie
- Komplikationen: Pneumonie, Respiratorische Insuffizienz, Pulmonaler Hochdruck, Rechtsherzversagen

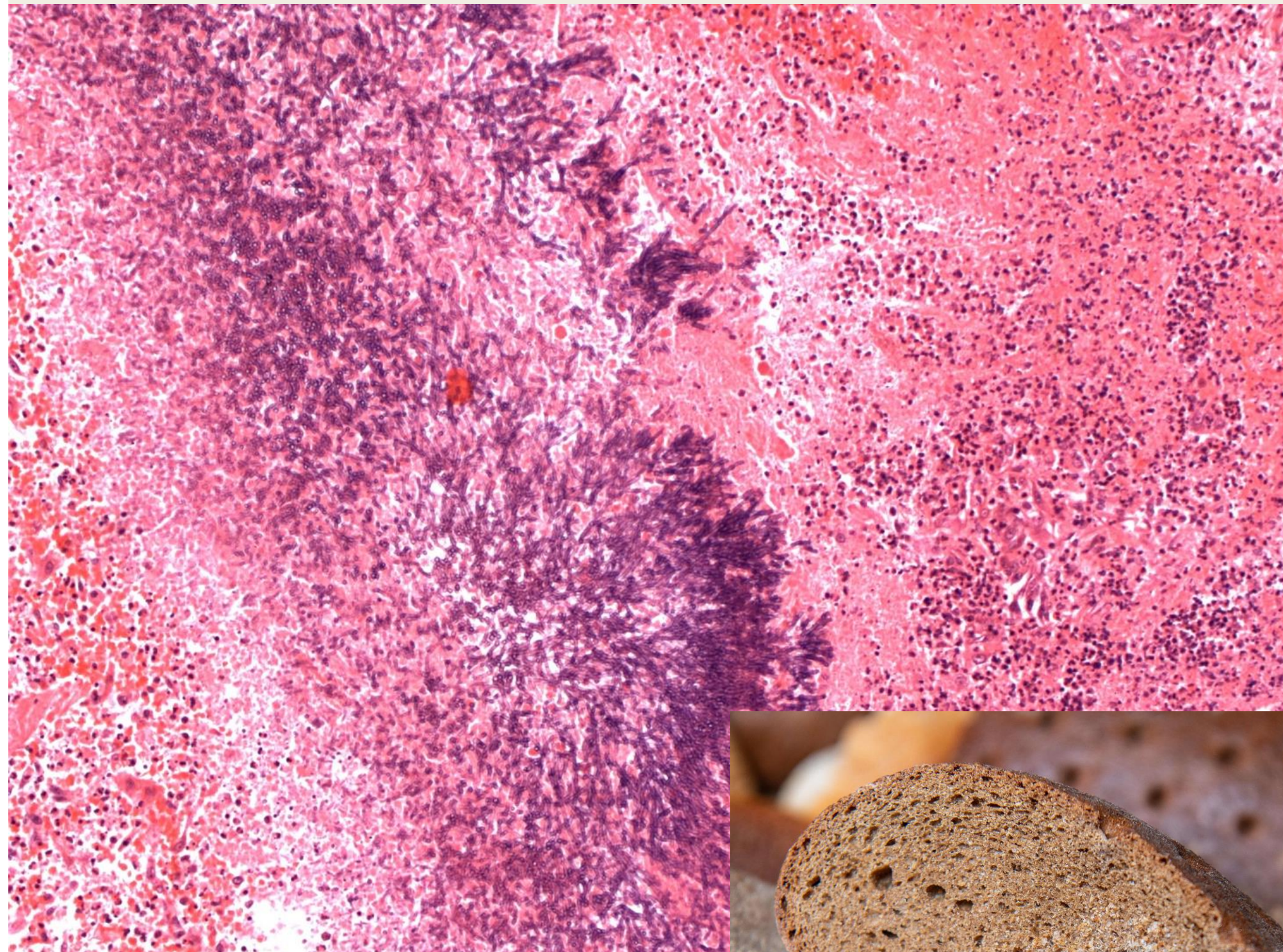




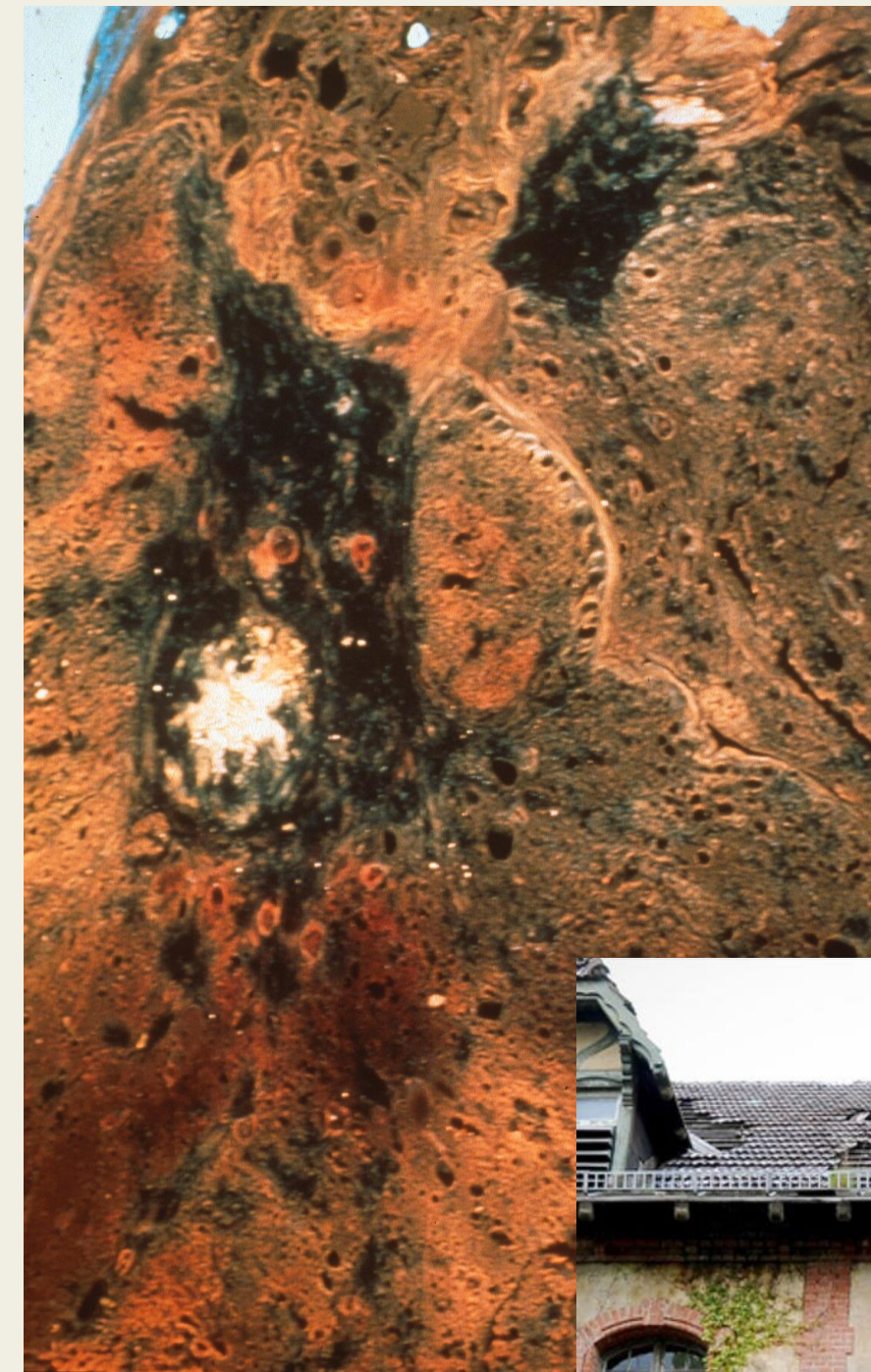
Reaktionsmuster **Bindegewebe** > COP pattern

- **COP(BOOP) Cryptogen organisierende Pneumonie** (Bronchiolitis mit organisierender Pneumonie)
- Primär: vikariierende Infiltrate, „cryptogen“
- Sekundär nach Infekten
- Sekundär medikamentös NOS
- Sekundär medikamentös nach neoadjuvanter Therapie
- Sekundär medikamentös nach Chemotherapie
- GvHD
- **Tumorartig**
- Häufigste DD zu Rundherd-Tumor
- Reversibel
- Ansprechen auf Steroide

Andere Rundherde



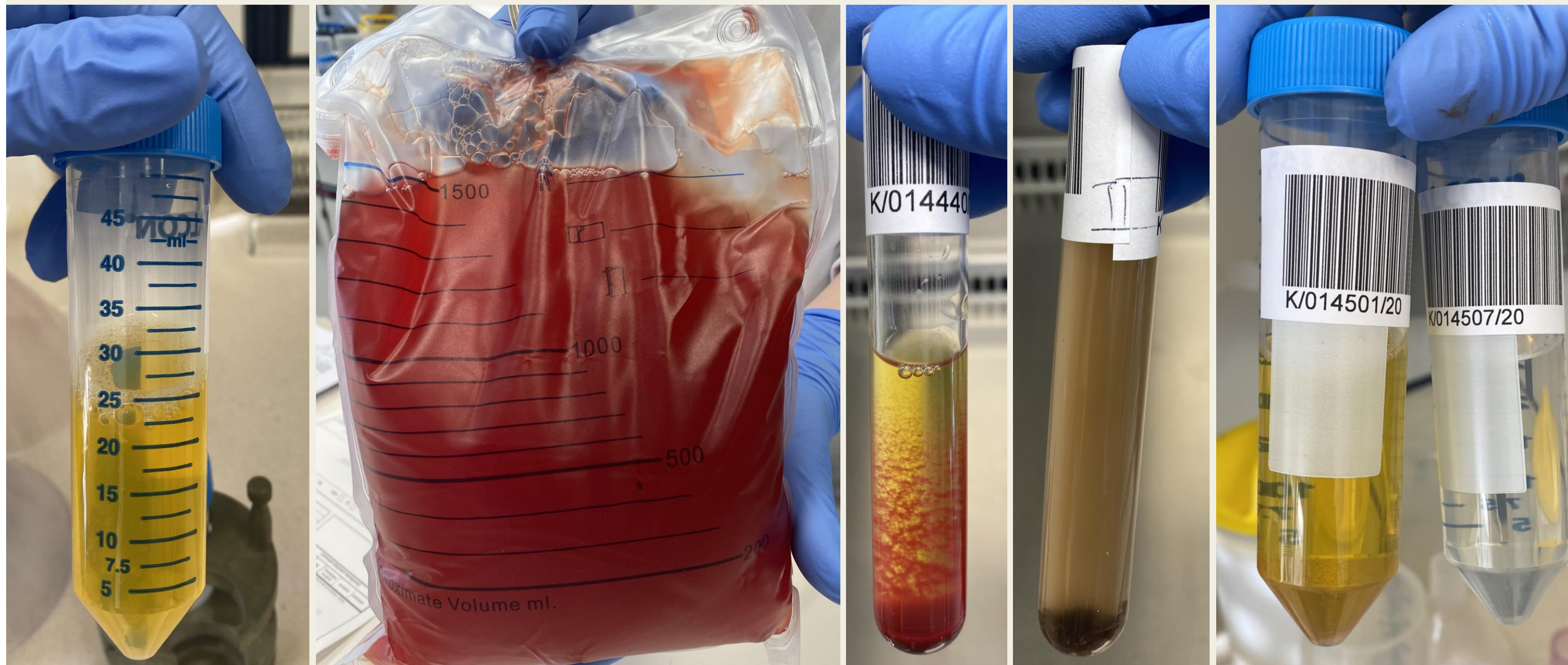
Aspergillus



TBC



Pleuraergüsse

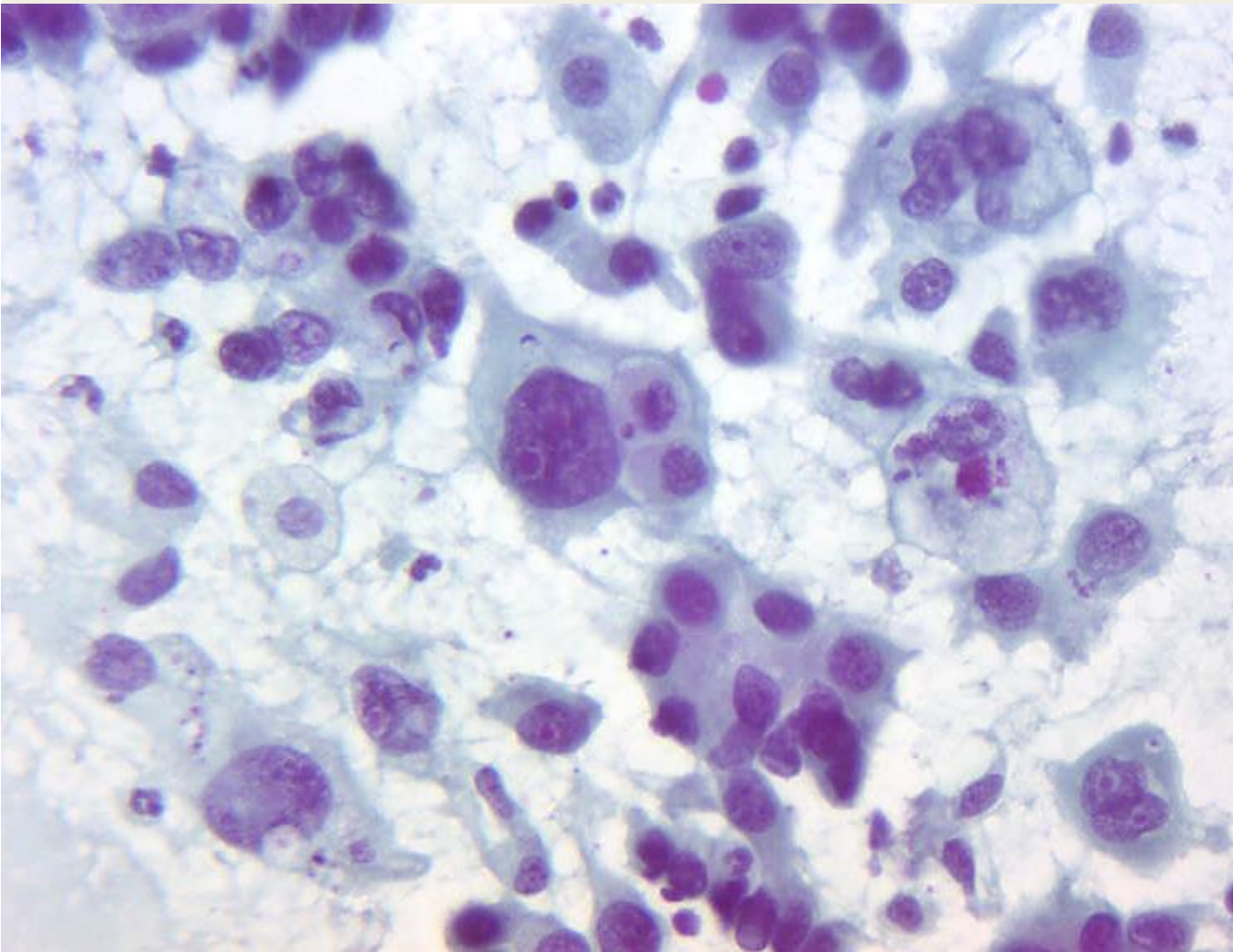


Reaktiv entzündlich
Reaktiv hydrostatisch
Pleurakarzinose
Mesotheliom

Beschriftung!
Zuordnung!
Zeitfaktor!
Unfixiert!

Dr. T Manuylova

Carcinosis pleurae

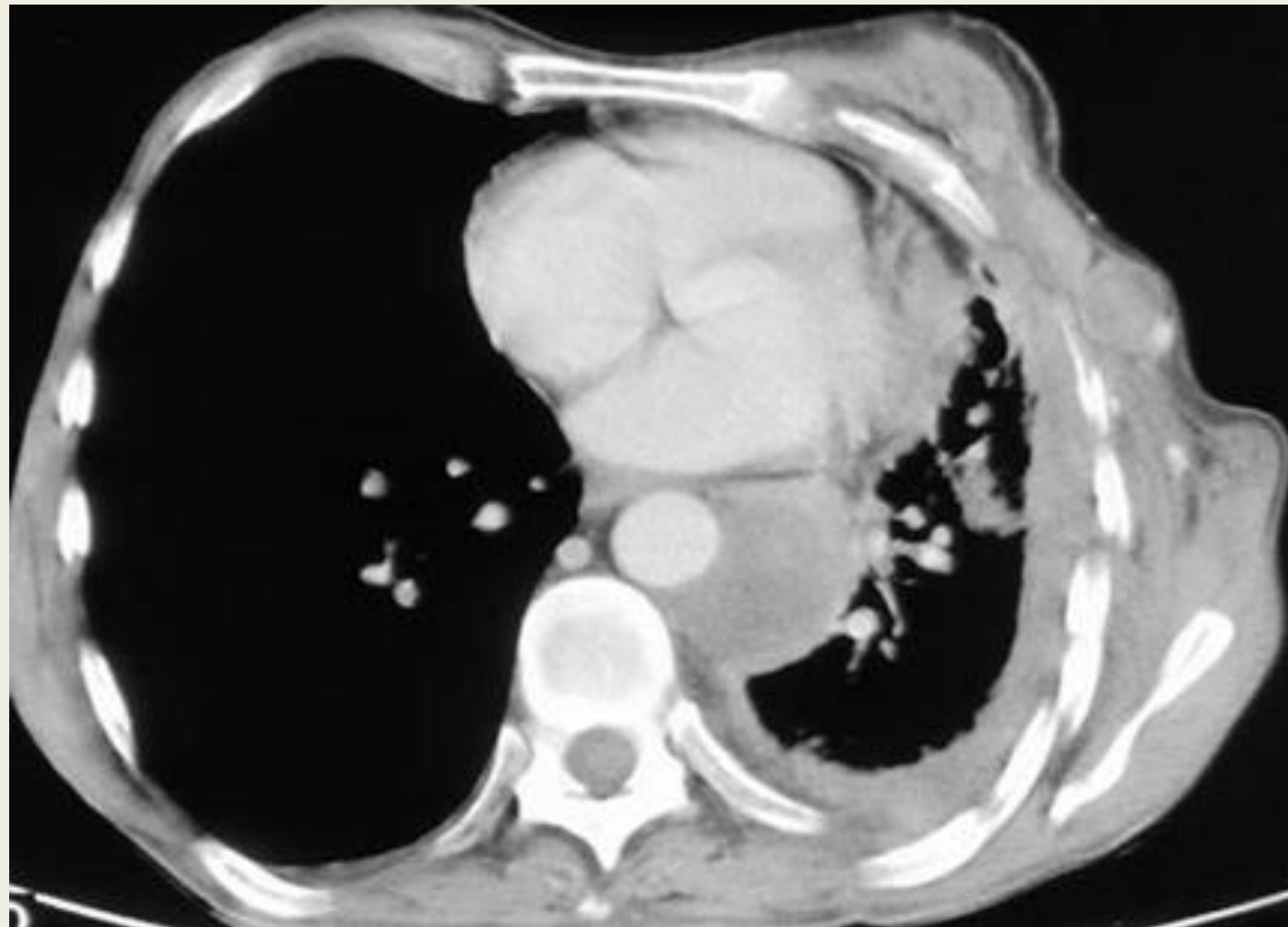


LUNGE I			CK7										Ber-EP4
MA/GA/PA			CK7										Ber-EP4
MESOTHEL			CK7							WT1			Calretinin
SCHILDDRÜSE	TTF1		CK7										Ber-EP4
LUNGE II	TTF1	p40	CK7										Ber-EP4
CERVIX		p40	CK7				p16						Ber-EP4
HNO		p40	CK7				p16						Ber-EP4
Urothel		p40	CK7	CK20	GATA3								Ber-EP4
MAMMA			CK7		GATA3								Ber-EP4
OVAR			CK7			PAX8				WT1	ER	p53	Ber-EP4
ENDOMETRIUM			CK7			PAX8					ER		Ber-EP4
NIERE (klarz.)						PAX8							Ber-EP4
COLON				CK20				CDX2					Ber-EP4
PROSTATA									NKX3				Ber-EP4

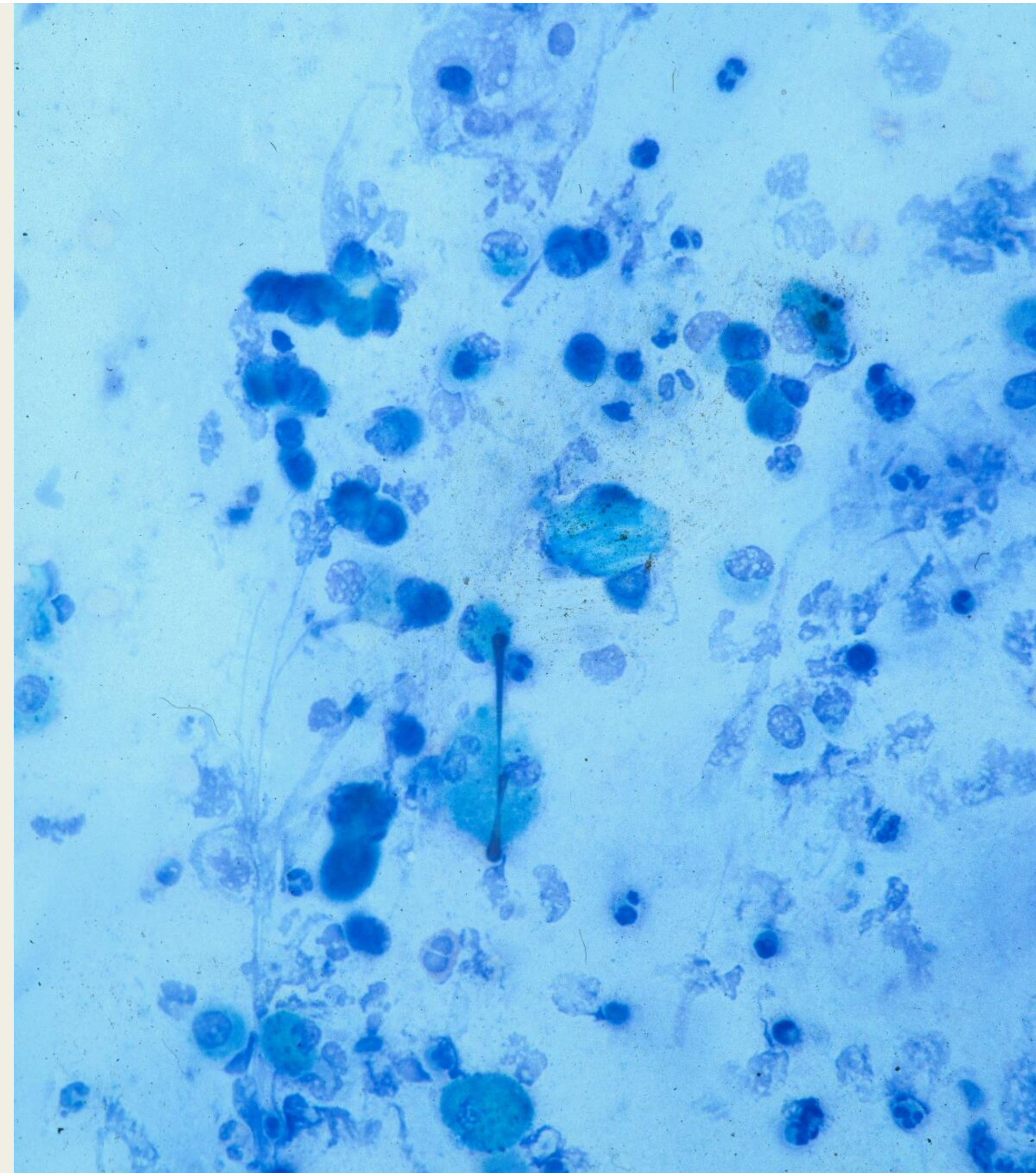


Zellverbände
BER-Ep4 und Calretinin kein Allheilmittel
Immunhistochemie nicht immer zuverlässig
Fortgeschrittene Tumorleiden mit Aberrationen
Klinische Hinweise
Staging Bildgebung
MolPath nur bei eindeutiger Diagnose
Niemals „Erst Mol und dann denken“...
„Kräht der Hahn am Mist....“

Mesotheliom



Klinik
Bildgebung
Anamnese



Mesotheliom

Maulbeeren/epitheloides Mesotheliom

Calretinin+/BerEP4-

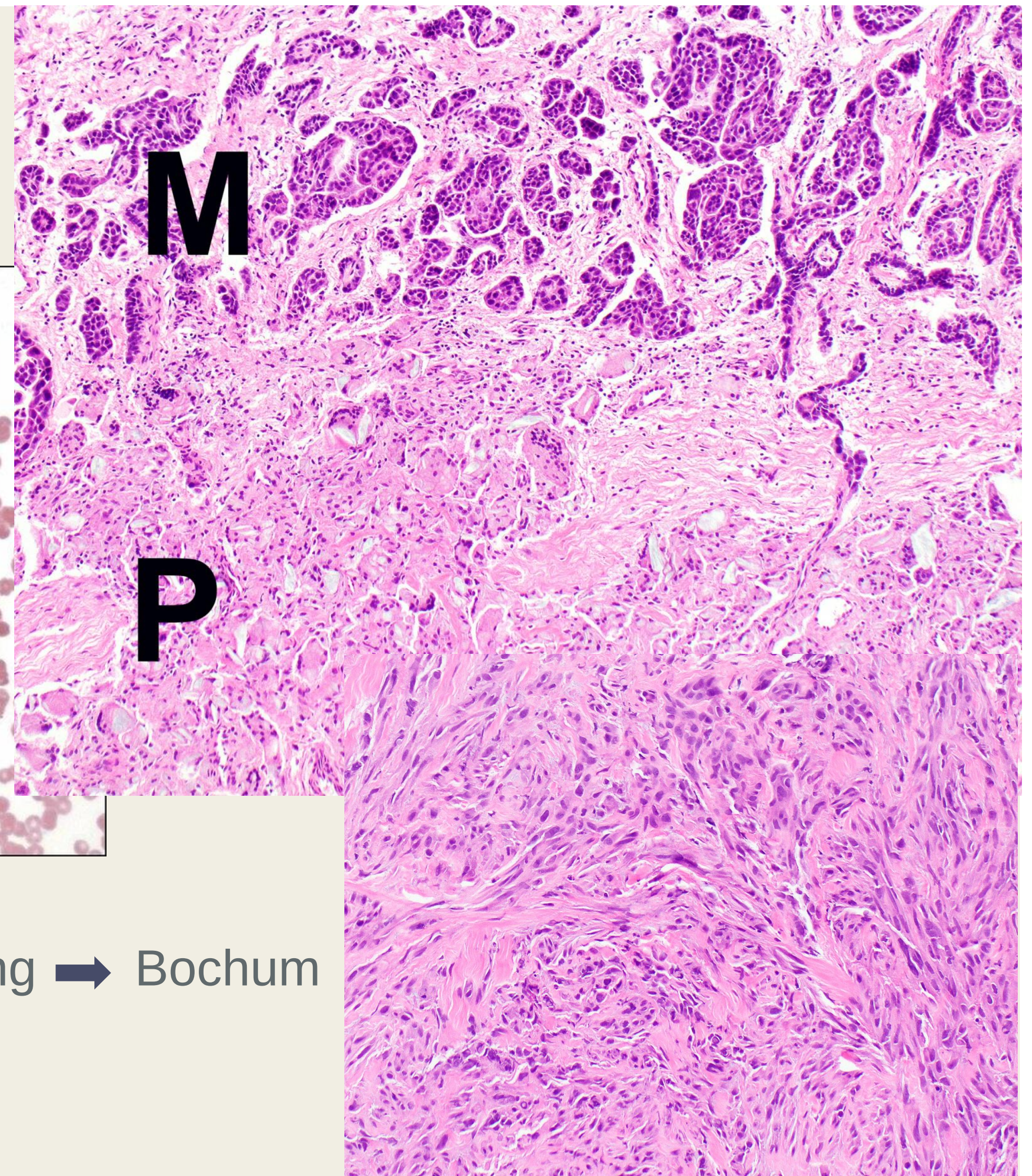
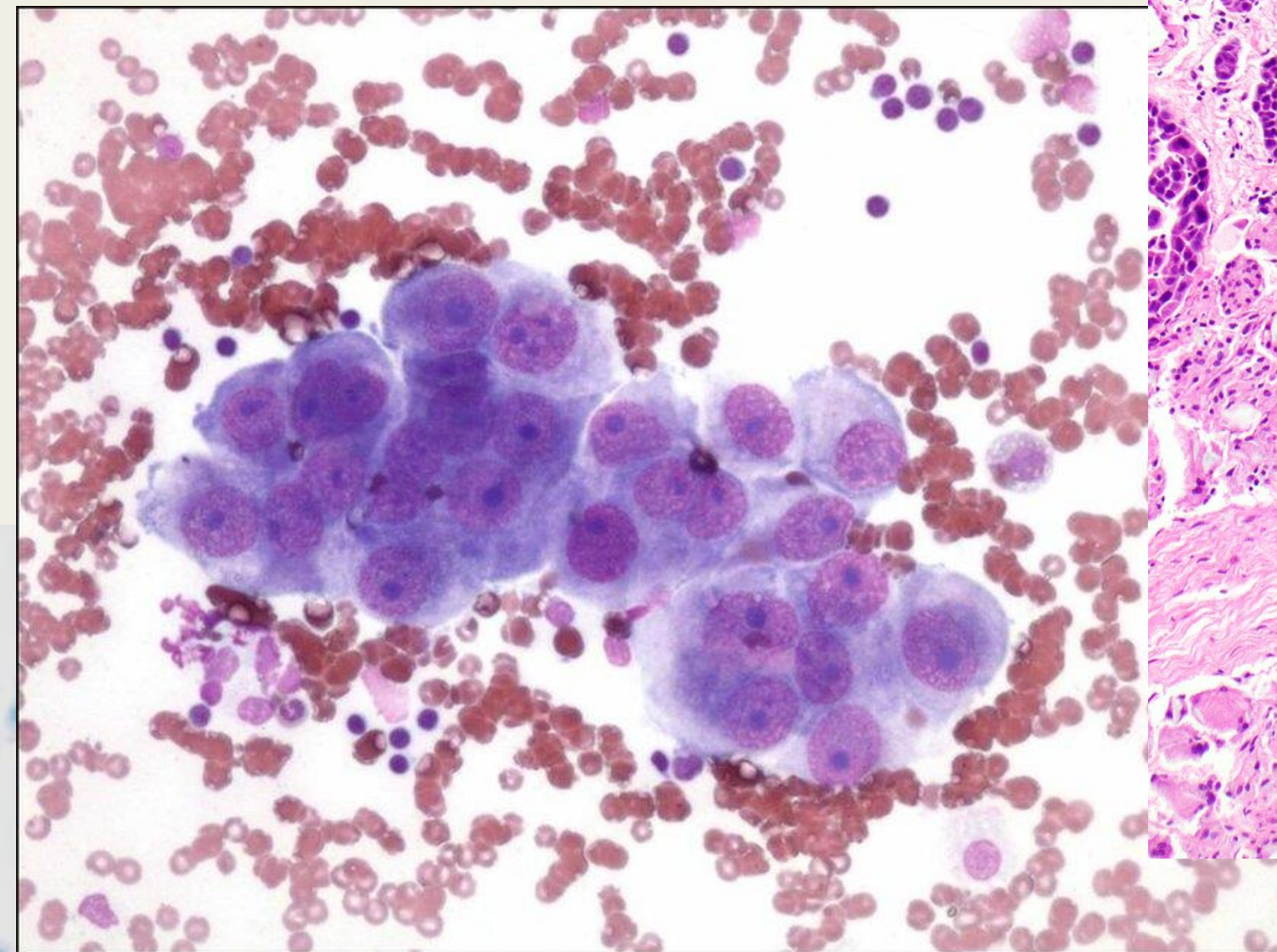
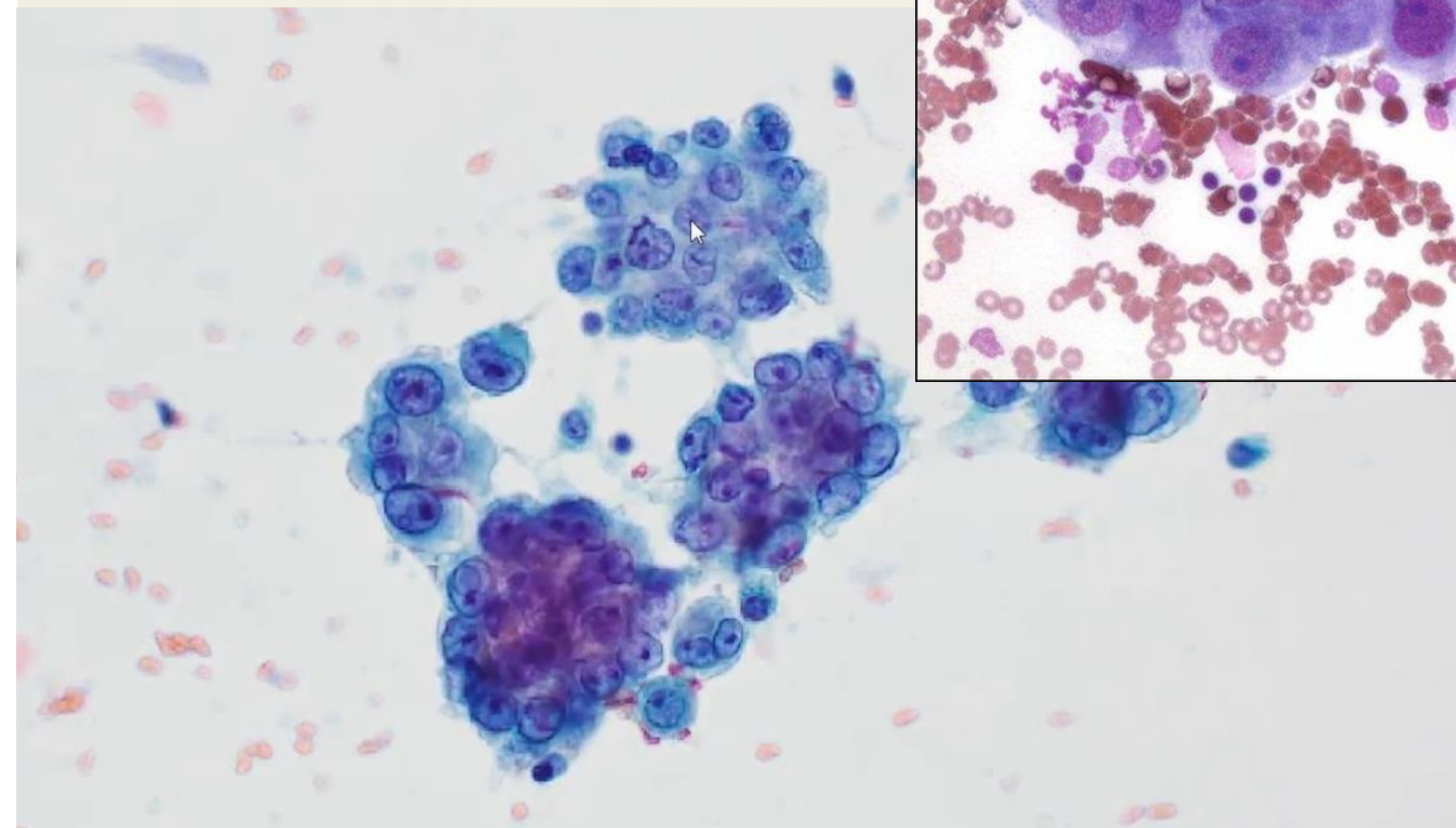
WT1, D2-40

P53, p16

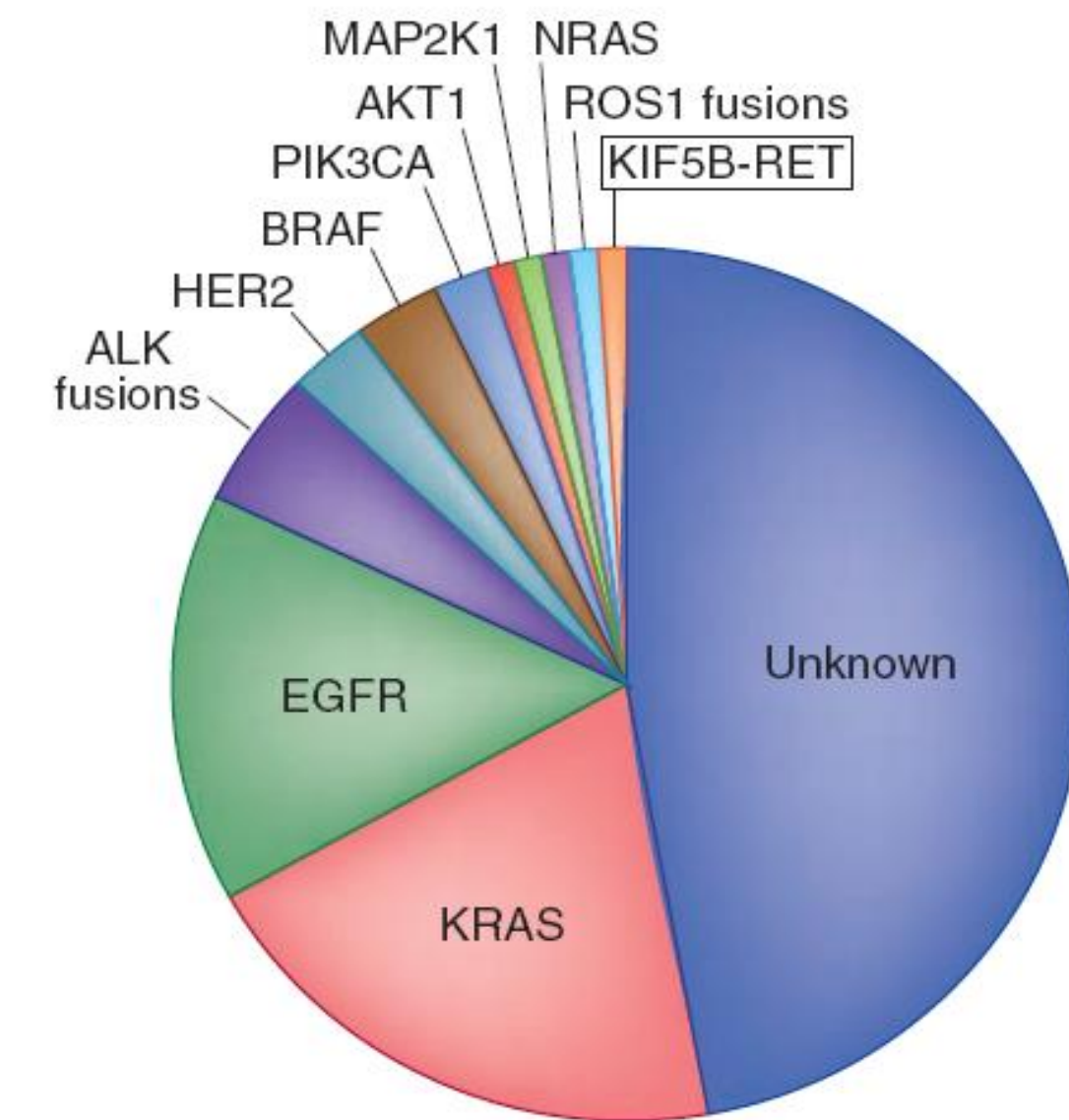
Grading am OP-Präparat

Desmoplastisches Muster

Sarkomatoides Mesotheliom



Veraschung → Bochum
Berentung
BG



Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit!

Prof. Dr.med. Hans Bösmüller