**Forum Moderne Pathologie
Forum Modern Pathology**

Schriftenreihe des Pathologischen Instituts
der Universitätsklinik Heidelberg

herausgegeben von
Prof. Dr. Peter Schirmacher

Band 16

Arne Warth

**Diagnose, Prognose und Prädiktion
des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms:**

Bedeutung von Morphologie und Molekularpathologie

Shaker Verlag
Aachen 2014

Bibliografische Information der Deutschen Nationalbibliothek

Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <http://dnb.d-nb.de> abrufbar.

Zugl.: Heidelberg, Univ., Habil.-Schr., 2013

Copyright Shaker Verlag 2014

Alle Rechte, auch das des auszugsweisen Nachdruckes, der auszugsweisen oder vollständigen Wiedergabe, der Speicherung in Datenverarbeitungsanlagen und der Übersetzung, vorbehalten.

Printed in Germany.

ISBN 978-3-8440-2877-5

ISSN 1863-7515

Shaker Verlag GmbH • Postfach 101818 • 52018 Aachen

Telefon: 02407 / 95 96 - 0 • Telefax: 02407 / 95 96 - 9

Internet: www.shaker.de • E-Mail: info@shaker.de

Zusammenfassung

Morphologische, immunhistochemische und molekularpathologische Tumorcharakteristika können diagnostisch, prognostisch und prädiktiv von Bedeutung sein. Aufgrund fehlender differenzierterer Therapien war eine umfassende Subtypisierung nicht-kleinzelliger Lungenkarzinome (NSCLC) bisher nicht relevant, was sich mit der Entdeckung molekularer Alterationen, auf deren Basis zielgerichtete Therapien in einem verbesserten Überleben der Patienten resultierten, geändert hat. Um optimale Therapieentscheidungen zu treffen ist es von Bedeutung, das Zusammenspiel prognostischer, prädiktiver und klinischer Charakteristika detailliert zu analysieren.

In den vorliegenden Arbeiten wurden große NSCLC-Kohorten umfassend morphologisch, immunhistochemisch und molekularpathologisch charakterisiert, um mittels integrierter Korrelationsanalysen optimierte Diagnose- und Therapiestrategien zu etablieren. Es konnte erstmalig gezeigt werden, dass eine auf morphologischen Parametern basierend ADC-Klassifikation ein stadienunabhängiger Prädiktor für das Überleben ist, ADCs reproduzierbar in prognostisch unterschiedliche Gruppen einteilt, signifikant mit dem tumorbiologischen Verhalten assoziiert ist und mit bildgebenden Tumoreigenschaften assoziiert ist.

Die Mehrheit aller NSCLCs ist bei Diagnose inoperabel, d.h. es stehen für Diagnose und Prädiktion nur Biopsate zur Verfügung. Der Gewebebedarf steigt jedoch stetig, da neu etablierte Biomarker zusätzliche Analysen erfordern. Ein rationaler Umgang mit dem Tumormaterial und die Etablierung spezifischer und sensitiver Immunmarker ist daher essentiell, um bei minimalem Gewebeverbrauch eine umfassende Diagnostik zu gewährleisten. Es wurden daher über 1000 NSCLCs auf die Expression diagnostischer Immunmarkerpanels untersucht. Linienspezifische Marker wurden mehrheitlich gemeinsam exprimiert, durch die Ermittlung relevanter Testindices und die Etablierung von Doppelfärbungen konnten Markerkombinationen definiert werden, welche bei minimalem Gewebeverbrauch eine hohe diagnostische Sicherheit garantieren.

Für jeden Biomarker gilt es, diagnostische Testverfahren und Grenzwerte für klinische Entscheidungen zu etablieren, was beispielhaft für den Nachweis von *EGFR*-Mutationen sowie vergleichenden Analysen der Thymidylatsynthase-Expression an Biopsaten und korrespondierenden Resektaten gezeigt wurde. Um rationale Testalgorithmen zu entwickeln ist zudem die Prävalenz molekularer Alterationen relevant; für entsprechende klinische Studien muss zudem der prognostische Einfluss jeder einzelnen Alteration bekannt sein, um spezifische Therapieeffekte abgrenzen zu können. Dies wurde abschließend in 425 auf entsprechend relevante Alterationen hin charakterisierte ADCs untersucht. In der Zusammenschau der morphologischen, immunhistochemischen und molekularen Charakteristika in Korrelation mit klinischen ergaben sich signifikante Assoziationen, welche rationale Therapieentscheidungen unterstützen. Neben dem hohen prognostischen Einfluss des Tumorstadiums und der TNM-Klassifikation wurde ersichtlich, dass die Histomorphologie ein weiterer wichtiger Parameter für eine optimierte Patientenstratifikation darstellt.

Die moderne pathologische Diagnostik ermöglicht eine präzise Charakterisierung nicht-kleinzelliger Lungenkarzinome, was hohe prognostische und prädiktive Relevanz besitzt. Aufgrund der zunehmenden Komplexität sollten die Therapieentscheidungen interdisziplinär getroffen werden. Etablierte Therapiealgorithmen müssen unter Berücksichtigung relevanter Biomarker in randomisierten Studien weiter entwickelt werden.