

Aus dem Zentrum für Pathologie der Universität zu Köln
Institut für Allgemeine Pathologie und Pathologische Anatomie
Direktor: Universitätsprofessor Dr. med. R. Büttner

**Lässt sich ein prognosebestimmender Grenzwert
beim Mikropapillären Wachstumsmuster des Adeno-
karzinoms der Lunge festlegen?**

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Universität zu Köln

vorgelegt von
Karl-Moritz Mateo Schröder
aus Düsseldorf

promoviert am 16.12.2022

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität zu Köln

Druckjahr 2023

Dekan: Universitätsprofessor Dr. med. G. R. Fink
1. Gutachter: Privatdozent Dr. med. S. C. Schäfer
2. Gutachterin: Privatdozentin Dr. med. A. M. Schultheis

Erklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Dissertationsschrift ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe; die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht.¹

Bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskriptes habe ich keine Unterstützungsleistungen erhalten.

Weitere Personen waren an der Erstellung der vorliegenden Arbeit nicht beteiligt. Insbesondere habe ich nicht die Hilfe einer Promotionsberaterin/eines Promotionsberaters in Anspruch genommen. Dritte haben von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertationsschrift stehen.

Die Dissertationsschrift wurde von mir bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Die dieser Arbeit zugrunde liegenden klinischen Daten und Überlebenszeiten wurde ohne meine Mitarbeit in der Klinik für Herz- und Thoraxchirurgie Uniklinik Köln ermittelt.

Die in dieser Arbeit angegebenen Experimente/histologischen Auswertungen sind nach entsprechender Anleitung durch Herrn Privatdozent Dr. Stephan Schäfer von mir selbst ausgeführt worden.

Die dieser Arbeit zugrunde liegenden statistischen Auswertungen sind von mir selbst nach entsprechender Anleitung durch Herrn Dr. Georg Schlachtenberger durchgeführt worden.

Erklärung zur guten wissenschaftlichen Praxis:

Ich erkläre hiermit, dass ich die Ordnung zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis und zum Umgang mit wissenschaftlichem Fehlverhalten (Amtliche Mitteilung der Universität zu Köln AM 132/2020) der Universität zu Köln gelesen habe und verpflichte mich hiermit, die dort genannten Vorgaben bei allen wissenschaftlichen Tätigkeiten zu beachten und umzusetzen.

Köln, den 18.01.2023



Unterschrift:

¹Bei kumulativen Promotionen stellt nur die eigenständig verfasste Einleitung und Diskussion die Dissertationsschrift im Sinne der Erklärung gemäß dieser Erklärung dar.

Danksagung

Ein besonderer Dank gilt an dieser Stelle meinem Doktorvater Herrn PD Dr. Stephan Schäfer für die wissenschaftliche Betreuung und Unterstützung bei der Erstellung der Dissertation.

Danken möchte ich auch Herrn Dr. Georg Schlachtenberger und Dr. Matthias Heldwein für die gute Zusammenarbeit bei der Durchführung unseres gemeinsamen wissenschaftlichen Projektes.

Meiner Familie Beatrix, Hanns-Herwig, Mercedes und Anna danke für die Unterstützung während des Studiums und den wertvollen Anregungen und Ratschlägen.

Allen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern des Instituts für Pathologie der Uniklinik Köln bin ich sehr dankbar für die Hilfsbereitschaft, die gute Zusammenarbeit sowie die freundliche Atmosphäre.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	5
1. Zusammenfassung	7
2. Einleitung	8
2.1. Lungenkarzinome	8
2.1.1. Definition und Einteilung.....	8
2.1.2. Häufigkeiten	10
2.1.3. Ätiologie	11
2.1.4. Molekularpathologische Veränderungen.....	12
2.1.5. Prognose	12
2.2. Adenokarzinome der Lunge	13
2.2.1. Lepidisches Wachstumsmuster.....	14
2.2.2. Azinäres Wachstumsmuster	15
2.2.3. Papilläres Wachstumsmuster	17
2.2.4. Solides Wachstumsmuster.....	17
2.2.5. Mikropapilläres Wachstumsmuster.....	19
2.3. Relevanz des mikropapillären Wachstumsmusters und aktueller Erkenntnisstand	20
2.4. Zielsetzung und Fragestellung	24
3. Material und Methoden	25
3.1. Kohorten/Ein -und Ausschlusskriterien.....	25
3.2. Färbungen	25
3.3. Auswertung.....	26
3.4. Analyse.....	26
4. Ergebnisse	26
4.1. Charakteristika der Kohorte und Häufigkeiten.....	26
4.2. Auswertung des mikropapillären Wachstumsmusters und Grenzwerte.....	29
4.3. Auswertung der anderen Wachstumsmuster	35
5. Diskussion	43
6. Anhang	47
6.1. Abbildungen.....	47
6.2. Literaturverzeichnis	56
6.3. Abbildungsverzeichnis	68
6.4. Tabellenverzeichnis	68
7. Vorabveröffentlichungen von Ergebnissen	69

Abkürzungsverzeichnis

5-JÜR	5-Jahres Überlebensrate
AIIS	Adenokarzinom In Situ
ALK	Anaplastische Lymphomkinase
AZI	Azinär
BRAF	Serine/threonine-protein kinase B-Raf
CIR	Cumulative incidence of recurrence
DFS	Disease-free-survival
DDR2	Discoidin Domain Receptor Tyrosine Kinase 2
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor
ERBB-2	v-erb-b2 erythroblastic leukemia viral oncogene homolog 2
G	Grading
HE	Hämatoxylin-Eosin
HER-2	Human Epidermal Growth Factor Receptor 2
HG	High-grade
HR	Hazard Ratio
IARC	International Agency for Research on Cancer
KRAS	Kirsten Rat Sarcoma
KEAP1	Kelch-like ECH-associated protein 1
LEP	Lepidisch
LG	Low-grade
MIA	Minimal invasives Adenokarzinom
MP	Mikropapillär
MUC1	Mucin 1, cell surface associated
N0/N1, N2	Lymphknotenmetastasen (N0: keine, N1, N2: vorhanden Level 1, Level2)
NRG1	Neuregulin 1
NSCLC	Non-small cell lung cancer
NTRK1	Neurotrophic Tyrosine Kinase Receptor
OS	Overall Survival
PAK	Polyzyklische Aromatische Kohlenwasserstoffe
PAP	Papillär

PD 1	Programmed Cell Death Protein 1
PD-L1	Programmed Cell Death Ligand 1
PET-CT	Positronenemissionstomographie-Computertomographie
PTEN	Phosphatase and tensin homolog
RET	Rearranged during transfection
RFS	Recurrence-free-survival
ROS1	ROS Protoonkogen 1
SCLC	Small cell lung cancer
SOL	Solide
STAS	Spread Through Air Spaces
TKI	Tyrosinkinase Inhibitor
TNM	Tumor, Nodus, Metastasen
TTF-1	Thyroidaler Transkriptionsfaktor 1
UICC	Union for International Cancer Control
L0/L1	Lymphangiosis carcinomatosa (0 nicht vorhanden, 1 vorhanden)
V0/V1	Haemangiosis carcinomatosa (0 nicht vorhanden, 1 vorhanden)
vs	versus
WM	Wachstumsmuster

1. Zusammenfassung

In der vorliegenden Dissertation wurde untersucht, ob es möglich ist aus den Daten des Kölner Kollektivs, einen prognosebestimmenden Grenzwert beim mikropapillären Wachstumsmuster des Adenokarzinoms der Lunge festzulegen.

Hierzu wurden insgesamt 167 Patienten mit Histologie und klinischem Outcome untersucht, die im Zeitraum von 2012 bis 2017 in der Thoraxchirurgie der Uniklinik Köln operiert wurden. Jedes Wachstumsmuster wurde in seinem Anteil am Tumor erfasst und mit den Follow-Up Daten korreliert. Ein Mittelwert der Anteile der vorhandenen Wachstumsmuster pro Objektträger repräsentiert den jeweiligen Fall.

Das mikropapilläre Wachstumsmuster zeigte keine Überlebensunterschiede zwischen den untersuchten Gruppen, insbesondere zwischen 1 und 10 %, die in der Literatur häufig als potenzieller Grenzwert diskutiert wurde. Dagegen zeigte das solide Wachstumsmuster einen statistisch signifikanten Überlebensvorteil bei einem Anteil von $<25\%$ im Vergleich zu den Gruppen $>25\%$. In dieser Kohorte hatten Patienten, die einen V1-Status (hämangiosis carcinomatosa) zeigten, ein signifikant schlechteres Überleben. Somit lässt sich sagen, dass es für die Prognose der Patienten entscheidend ist, alle Komponenten eines Tumors zu betrachten. Insbesondere die high grade Komponenten (mikropapilläres und solides WM) sollten im Zusammenhang mit den übrigen Wachstumsmustern betrachtet und differenziert werden.

2. Einleitung

Diese Dissertation handelt von Adenokarzinomen der Lunge. Lungenkarzinome haben, wie im Folgenden dargestellt, eine äußerst hohe Relevanz in Deutschland und weltweit. Zunächst wird Allgemeines zu dieser Art der Erkrankung dargelegt und welche Arten von Lungenkarzinomen es gibt, um im Anschluss die spezifische Fragestellung der Rolle des mikropapillären Wachstumsmuster bei Adenokarzinomen zu erörtern und zu beantworten.

2.1. Lungenkarzinome

2.1.1. Definition und Einteilung

Bei der großen Gruppe der Lungenkarzinome handelt es sich um maligne epitheliale Neoplasien des Lungenparenchyms. Diese lassen sich zunächst in zwei große Gruppen einteilen: Das NSCLC (Non-small cell lung cancer) und das SCLC (small cell lung cancer). Das SCLC stellt mit etwa 20 % den kleineren Anteil dar und geht aus Kulchitzky Zellen der bronchialen Mukosa hervor. Dieses ist häufig neuroendokrin aktiv und zeigt ein aggressives biologisches Verhalten. Den größten Anteil macht das NSCLC mit etwa 80 % der Lungenkarzinome aus [50,93,97].

Dem NSCLC lassen sich wiederum weitere Subtypen zuordnen – das Adenokarzinom, das Plattenepithelkarzinom und das großzellige Karzinom. Des Weiteren werden auch seltenere Subtypen beobachtet wie die adenosquamösen Tumore, Karzinoide oder Tumore der Bronchialdrüsen (siehe Abbildung 2.1) [1].

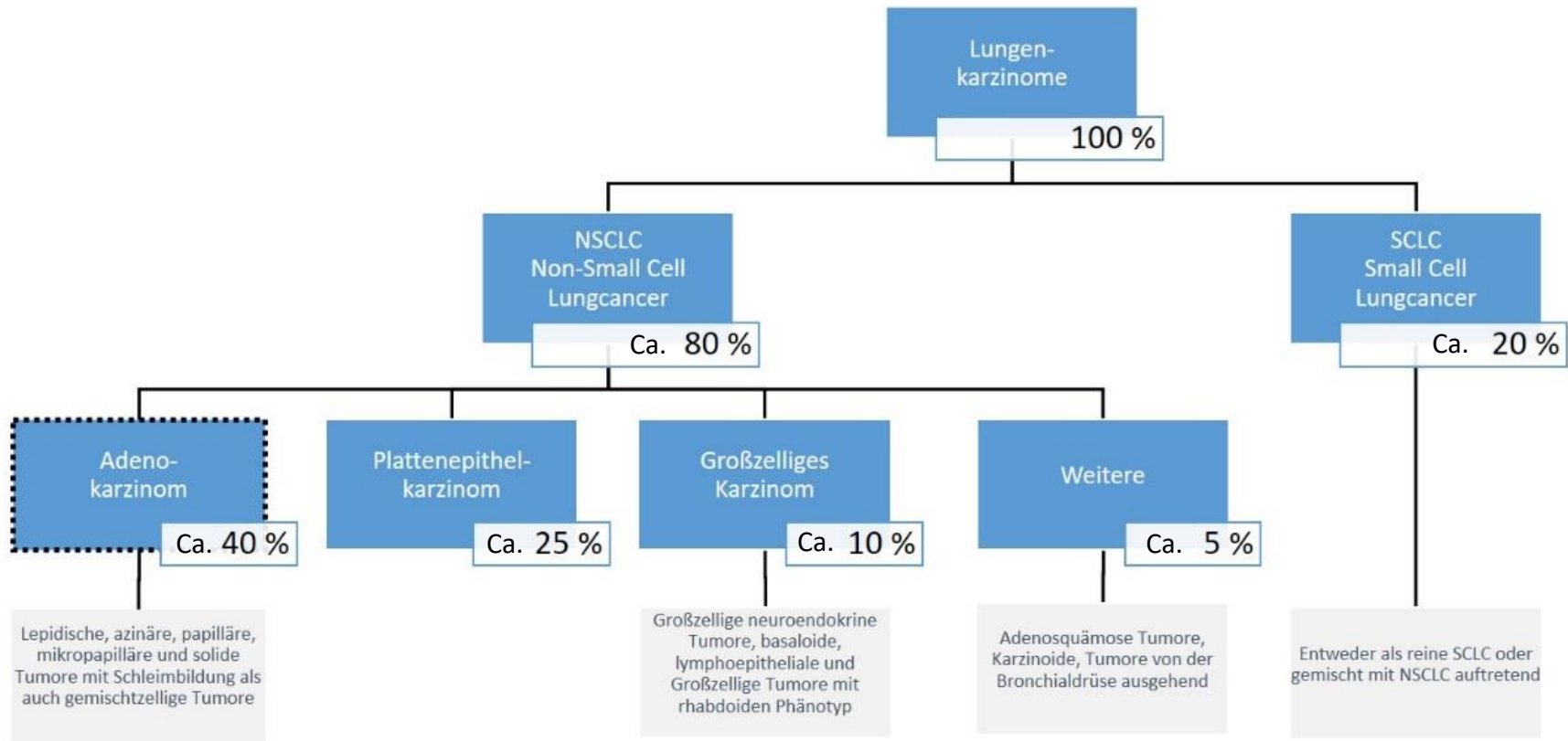


Abbildung 2.1: Anteile der Subtypen aller Lungenkarzinome (Verändert nach Wolf J, Lungenkarzinom, Institut für Pathologie Heidelberg [Lungenkarzinom | el-IPH · Lehrtexte Spezielle Pathologie \(uni-heidelberg.de\)](http://www.uni-heidelberg.de/lehrtex-te/lehrtex-te-spez-uelle-pathologie))

2.1.2. Häufigkeiten

Die Lungenkarzinome gehören weltweit zur zweithäufigsten malignen Tumorerkrankung sowohl beim Mann als auch bei der Frau. 2018 wurden in Deutschland bei den Frauen circa 27 und bei den Männern etwa 42 Neuerkrankungen auf 100.000 Einwohner erfasst. Auch die Mortalität liegt bei den Männern im Vergleich zu den Frauen deutlich höher (32 vs. 17 auf 100.000 Einwohner). Beide Geschlechter zeigen für das Lungenkarzinom auch eine

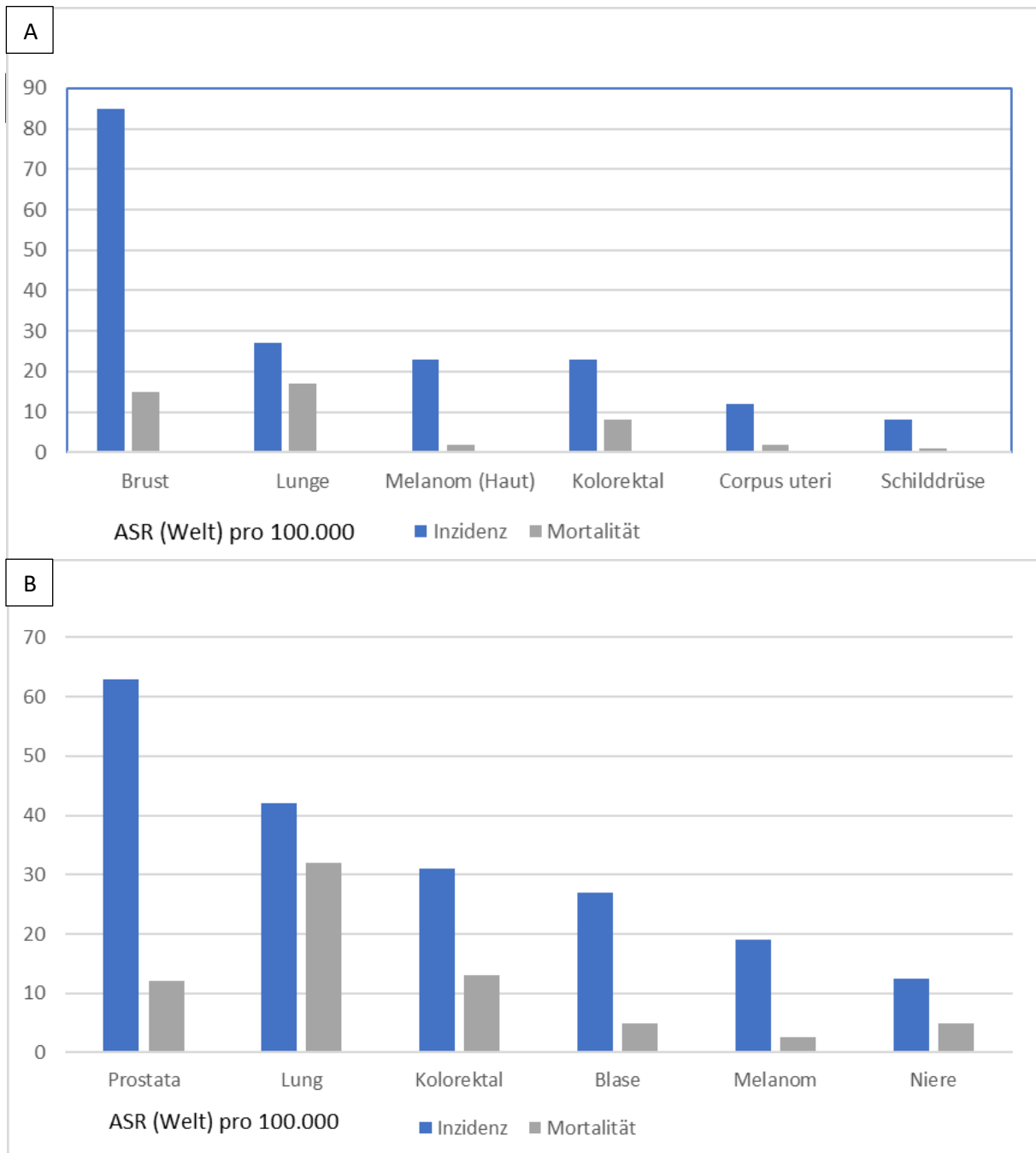


Abbildung 2.2: Geschätzte Inzidenzrate und Mortalität verschiedener Tumorentitäten 2018 in Deutschland, alle Altersklassen (A: Frauen, B: Männer) (Verändert nach IARC [Cancer Today \(iarc.fr\)](http://cancer-today.iarc.fr))

höhere Mortalität im Vergleich zu den anderen Tumorentitäten (siehe Abbildungen 2.2 S.10) [2].

Weltweit betrachtet zeigt das Lungenkarzinom vor allem in Asien, Teilen Europas und Nordamerika die höchsten Inzidenzraten und Mortalität. Dagegen sind große Teile Afrikas deutlich weniger betroffen [99].

Die WHO schätzt auch für die nächsten Jahre und Jahrzehnte weiterhin einen erheblichen Anstieg der Fallzahlen. Damit bleibt das Lungenkarzinom auch in Zukunft eine der relevantesten Krebserkrankungen. Deutschlandweit jedoch wird bei Männern ein gering steilerer Anstieg der Fallzahlen als bei den Frauen prognostiziert [100].

Unter dem Lungenkarzinom werden jedoch unterschiedliche Unterformen (s.u.) subsumiert, die die Prognose unterschiedlich beeinflussen. Beispielsweise zeigt das SCLC ein aggressiveres biologisches Verhalten mit einer höheren Zellteilungsrate und häufig schlechterer Prognose als das NSCLC [90,91]. Ältere Daten (1980 bis 2010) der WHO zu den Inzidenzen der unterschiedlichen Subtypen zeigen einen leichten Anstieg des Adenokarzinoms, während die übrigen Subtypen (Plattenepithelkarzinom, großzelliges Karzinom, SCLC und andere nicht weiter spezifizierte Tumore) ein Abfall der Inzidenz beobachtet wurde [5].

2.1.3. Ätiologie

Es gibt zahlreiche Ursachen, die für die Entstehung von Lungenkrebs verantwortlich gemacht werden. Der wichtigste Risikofaktor ist das Rauchen. Das Risiko steigt mit der Anzahl der täglich gerauchten Zigaretten und der Anzahl an Jahren (Anzahl der gerauchten Packungen multipliziert mit Raucherjahre ergeben die Pack Years [22]). Eine Karenz senkt wiederum auch das Risiko. Aber auch das Passivrauchen erhöht deutlich das Risiko der Erkrankung an Lungenkrebs, wobei auch hier mit steigender Exposition das Risiko zunimmt.

Daneben gelten auch Radon, radioaktive Strahlenquellen und Röntgenstrahlen als wichtige Risikofaktoren. Radon tritt als natürliches, radioaktives Gas auf und spielt vor allem eine Rolle bei der beruflichen Exposition im Bergbau. Radioaktive Strahlenquellen sind bei beruflicher Exposition insbesondere im Flugverkehr oder bei Schweißarbeiten zu finden. Auch in der medizinischen Röntgendiagnostik ist das Risiko einer Strahlenbelastung erhöht.

Daneben gibt es Faktoren wie beispielsweise Feinstaub, Asbest, PAK (Polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe) und weitere Schadstoffe, die ebenfalls eine kanzerogene Wirkung entfalten [3].

2.1.4. Molekularpathologische Veränderungen

Bei dem pulmonalen Adenokarzinom spielen vor allem die EGFR und ALK Mutationen klinisch eine wichtige Rolle, da es unter anderem hier spezifische Target Therapien gibt. Des Weiteren werden häufig Mutationen bei KRAS, BRAF, ERBB2, HER2, ROS, RET, NTRK1 und NRG1 diagnostiziert [5]. KRAS-Mutationen konnten gehäuft bei schlecht differenzierten (siehe auch Kapitel 1.2 Adenokarzinome) - und EGFR-Mutation eher bei gut differenzierten Adenokarzinomen nachgewiesen werden [32]. Die Anwendung der EGFR-TKI (EGFR-Tyrosinkinase Inhibitor) scheint eine überlegende Wirkung auf das Outcome und das Rezidivfreie-Intervall im Vergleich zu einer Chemotherapie zu haben [69].

Durch die intensive Erforschung gibt es mittlerweile aber auch erste Substanzen, die bei Mutationen des BRAF (meist V600E), HER2, ROS1 oder RET eingesetzt werden können. Des Weiteren sind auch PD-1-Inhibitoren (Programmed Cell Death Protein 1) vor allem in fortgeschrittenen Stadien im Einsatz, die bei entsprechender PD-L1 (Programmed Cell Death-Ligand 1) Expression eingesetzt werden können. Hierbei kommt es zur Inhibierung der Interaktion zwischen Tumorzelle und T-Zelle, die andernfalls durch die Tumorzelle inaktiviert werden würde und sich somit dem Immunsystem entziehen würde [6].

2.1.5. Prognose

Die genaue Einschätzung der Prognose spielt beim Lungenkarzinom eine wichtige Rolle. Diese ist beim Lungenkarzinom allgemein betrachtet schlecht. Dabei spielen jedoch viele Faktoren eine wichtige Rolle, die das Überleben der Patienten beeinflussen.

Neben allgemeinen Patientenmerkmalen wie das Geschlecht (Frauen haben eine bessere Prognose als Männer), das Alter (jüngere Patienten haben eine etwas bessere Prognose als ältere) und der Allgemeinzustand, spielen auch die Tumorcharakteristika eine wichtige Rolle. Hierzu zählen beispielsweise das Grading des Tumors (Tumordifferenzierung) [1].

Molekulargenetisch spielt therapeutisch und prognostisch die EGFR-Mutation eine wesentliche Rolle. Bei Patienten mit EGFR mutierten Tumoren konnte eine bessere Prognose beobachtet werden im Vergleich zu Wildtyp EGFR. Auch durch die Entwicklung targetspezifischer Substanzen bezüglich des EGFR konnten insbesondere im fortgeschrittenen Stadium (bspw. Bei Vorliegen von Fernmetastasen) eine verbesserte Prognose gezeigt werden. Insbesondere schlugen Stanic und Mitarbeiter vor, den EGFR-Status mit dem M (1 a/b/c) der

TNM Klassifikation zu verbinden, um eine exaktere prognostische Einschätzung insbesondere im fortgeschrittenen Stadium zu erhalten [9, 24, 25].

Insgesamt zeigt sich die beste Prognose beim Karzinoid, während das geringste 5-Jahres-Überleben beim kleinzelligen Lungenkarzinom beobachtet werden kann. Nicht zuletzt dient auch das UICC Stadium zur prognostischen Einschätzung. Je höher das Stadium ist, desto schlechter ist auch in der Regel das 5-Jahres Überleben (siehe Abbildung 2.3 und 2.4) [3].

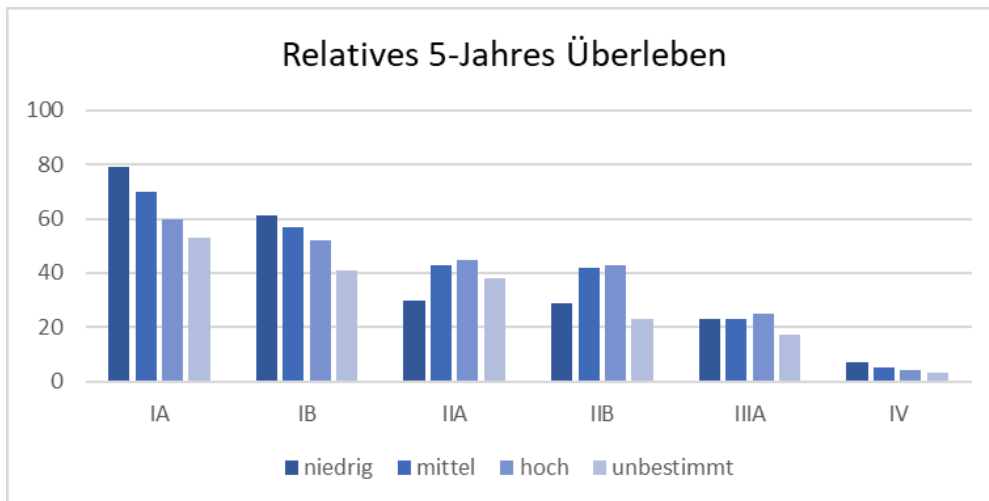


Abbildung 2.3: Relatives 5-Jahres-Überleben nach UICC-Stadium und Malignitätsgrad (Verändert nach S3-Leitlinie Lungenkarzinom 2018, https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/020-007OL_I_S3_Lungenkarzinom_2018-03.pdf)

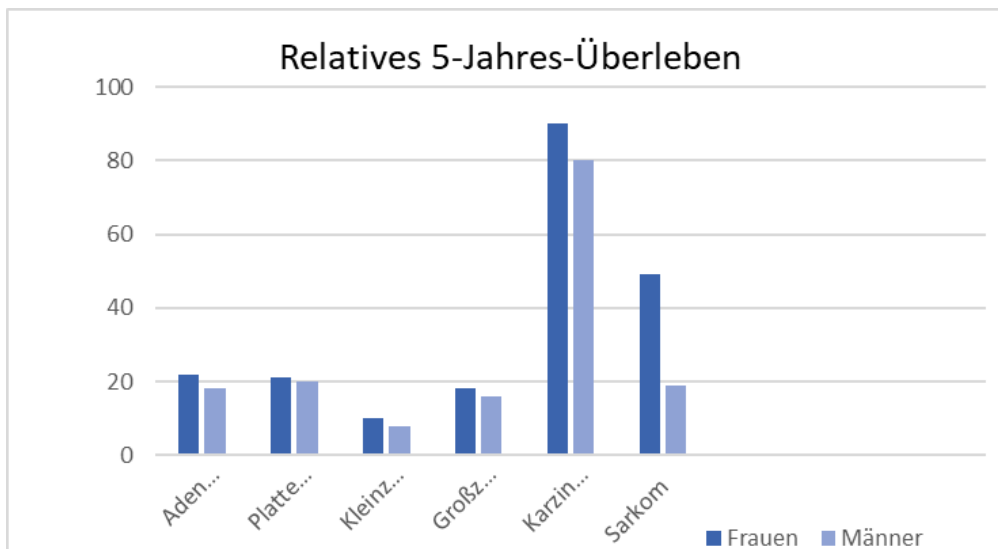


Abbildung 2.4: Relatives 5-Jahres-Überleben nach histologischem Typ und Geschlecht (Verändert nach S3-Leitlinie Lungenkarzinom 2018, https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/020-007OL_I_S3_Lungenkarzinom_2018-03.pdf)

2.2. Adenokarzinome der Lunge

Die Klassifikation der Adenokarzinome hat in den letzten Jahren einige Veränderungen durchlebt. Insbesondere das Grading, das anhand histomorphologischer Kriterien durchgeführt wird, scheint beispielsweise eine prädiktive Relevanz hinsichtlich einer erfolgreichen cisplatinhaltigen Chemotherapie zu haben. Das Grading richtet sich nach dem prädominanten Wachstumsmuster der Adenokarzinome (auf dieses soll in den folgenden Unterkapiteln näher eingegangen werden). Das prädominant lepidische Wachstumsmuster wird danach als G1 klassifiziert. Tumore mit prädominierenden azinären und/oder papillären Wachstumsmustern werden als G2 eingeteilt. Prädominante solide und/oder mikropapilläre Wachstumsmuster sind demnach G3. In der Literatur wird zudem diskutiert, inwiefern zu dieser Einteilung noch weitere Charakteristika, wie z.B. STAS (Spread Through Air Spaces) oder Mitosezahlen, hinzugezogen werden sollten, um eine bessere Prognosevorhersage zu erhalten [7]. Typische histologische Charakteristika des Adenokarzinoms sind Drüsen- und Schleimbildung (in zwei angrenzenden Gesichtsfeldern jeweils mehr als 5 Tumorzellen) und exzentrische Zellkerne, die insbesondere in azinären und soliden Wachstumsmustern abzugrenzen sind [1].

Die STAS zeigt sich häufig mit schlecht differenzierten Subtypen des Adenokarzinoms assoziiert und scheint ein wichtiger Risikofaktor für Rezidive und mit einer schlechteren Prognose vergesellschaftet zu sein [53,54,58,75,76,79]. Bei dieser Form der Invasion konnten häufig begleitende Lymphgefäßinfiltrationen beobachtet werden und deutet ebenfalls auf ein aggressives Tumorverhalten hin [56]. Trotz der zahlreichen Studien, die eine prognostische Bedeutung suggerieren, gibt es einzelne Autoren, die das STAS jedoch als Artefakt bspw. im Rahmen der Probenbearbeitung diskutieren [82,83].

2.2.1. Lepidisches Wachstumsmuster

Das lepidische Wachstumsmuster ist durch das Wachstum der Typ II Pneumozyten entlang der Alveolarwände gekennzeichnet, ähnlich zum minimal invasiven Adenokarzinom. Ein invasives Adenokarzinom vom lepidisch prädominanten Typ wird ab einem Durchmesser von > 5 mm diagnostiziert, sowie beim Nachweis einer STAS, Tumornekrose oder Blut- beziehungsweise Lymphgefäßinfiltrationen [5]. Ein Beispiel ist in Abbildung 2.5 (S. 15) dargestellt.

Im Gegensatz zu den mikropapillären und soliden Mustern zeigte sich, dass die Tumoren mit invasiven prädominierenden lepidischem WM ein besseres Outcome haben. MIA (<5 mm Invasion mit lepidischem Wachstumsmuster) und AIS (keine Invasion) weisen beide ein fast

100 %iges DFS, sodass eine Differenzierung zwischen AIS (Adenokarzinoma Insitu) und MIA (Minimal invasives Adenokarzinom) als nicht relevant erachtet wird [29].

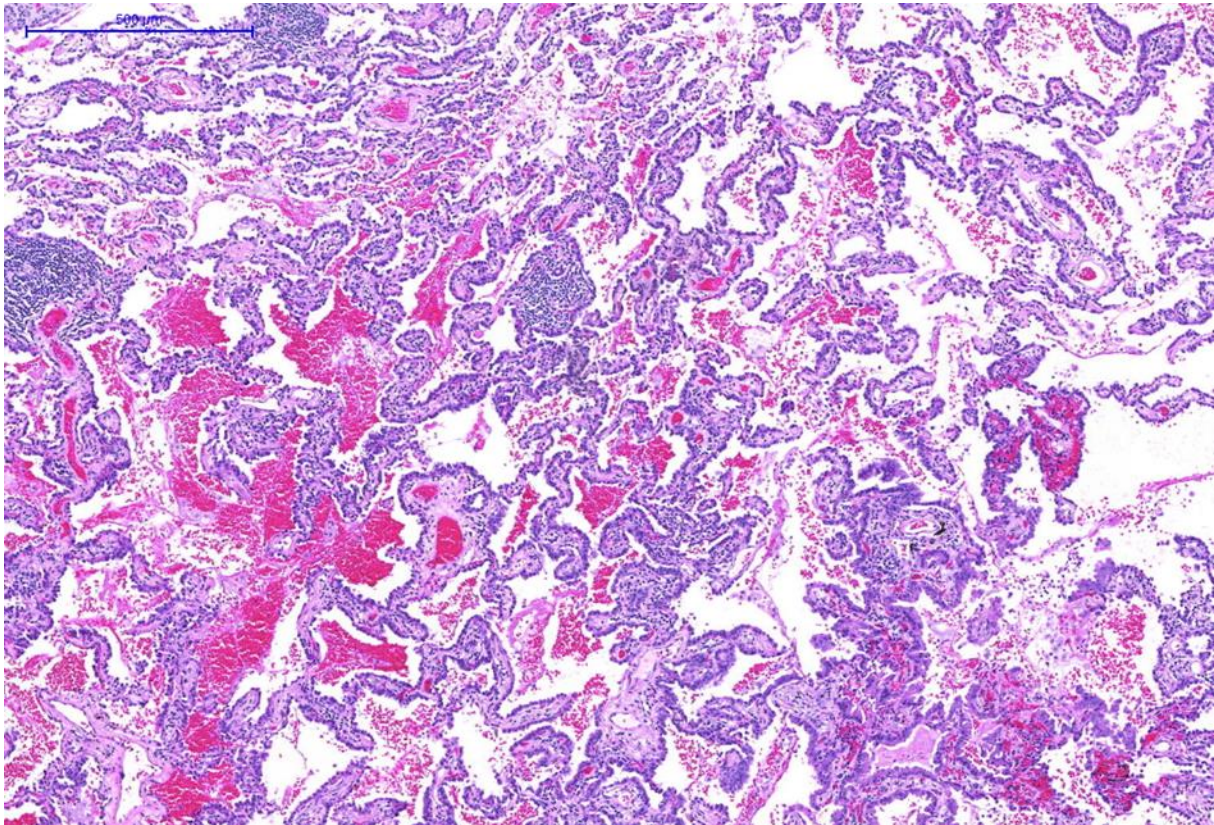


Abbildung 2.5: Lepidisches Wachstumsmuster. Es zeigt sich ein Wachstum der Typ II Pneumozyten entlang der Alveolarwände. Invasives Adenokarzinom ab > 5 mm oder Nachweis von STAS oder Gefäßinvasionen

2.2.2. Azinäres Wachstumsmuster

Dieses Wachstumsmuster zeigt eine runde oder ovale Drüsenform mit umgebendem Tumorstroma. Zentral erscheint in der Regel ein mit oder ohne Muzin gefülltes Lumen. Hier kann eine Unterscheidung zum lepidischen Wachstumsmuster unter Umständen schwierig sein. Ist die Alveolararchitektur gestört oder myofibroblastisches Stoma vorhanden, so dient dies als Unterscheidungsmöglichkeit zum lepidischen Wachstumsmuster. Das kribiforme Wachstum wird der azinären Form zugerechnet [5]. Dieses ist durch aneinander angelagerte glanduläre Strukturen gekennzeichnet. Der kribiforme Typ zeigt ein aggressiveres biologisches Verhalten mit häufigeren Rezidiven und schlechteren Überleben als der klassische azinäre Typ [85]. (Siehe Abbildung 2.6 und 2.7. S. 16).

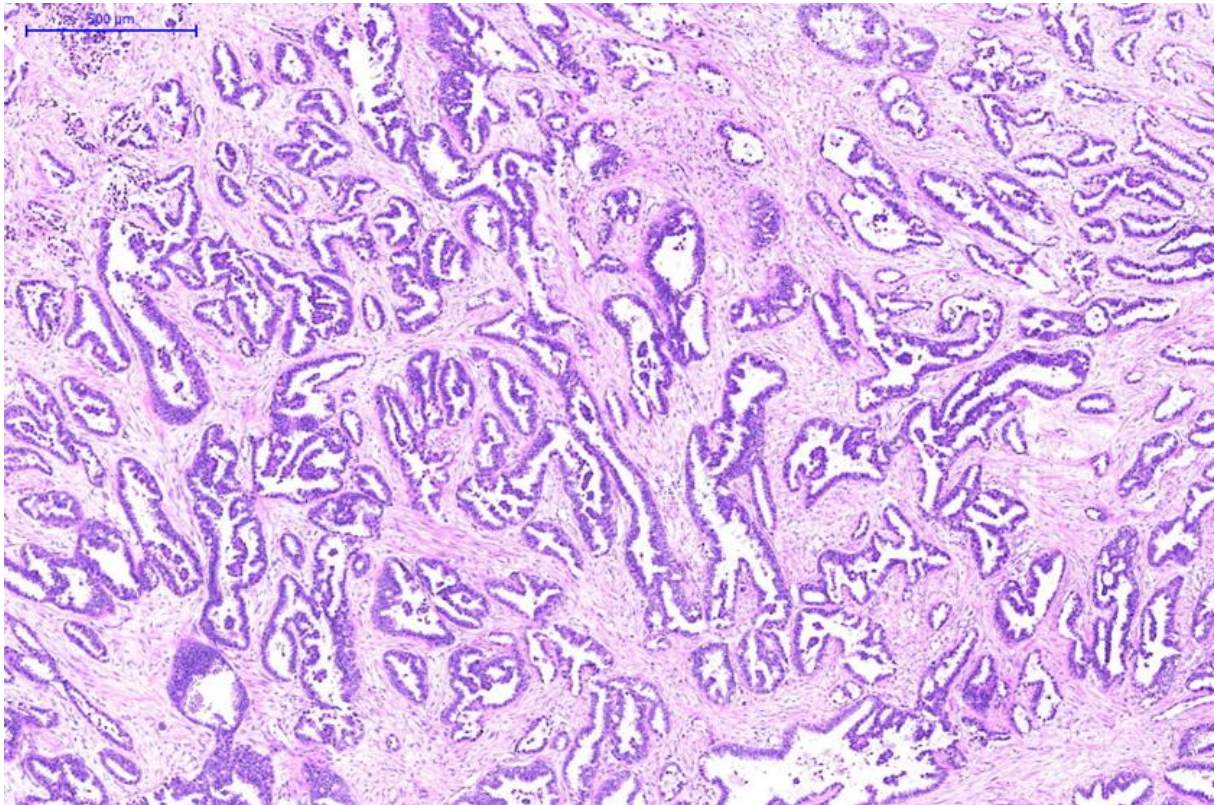


Abbildung 2.6: Azinäres Wachstumsmuster. Ovaläre oder rundliche Glanduläre Strukturen mit oder ohne Muzin und umgebendem Tumorstroma

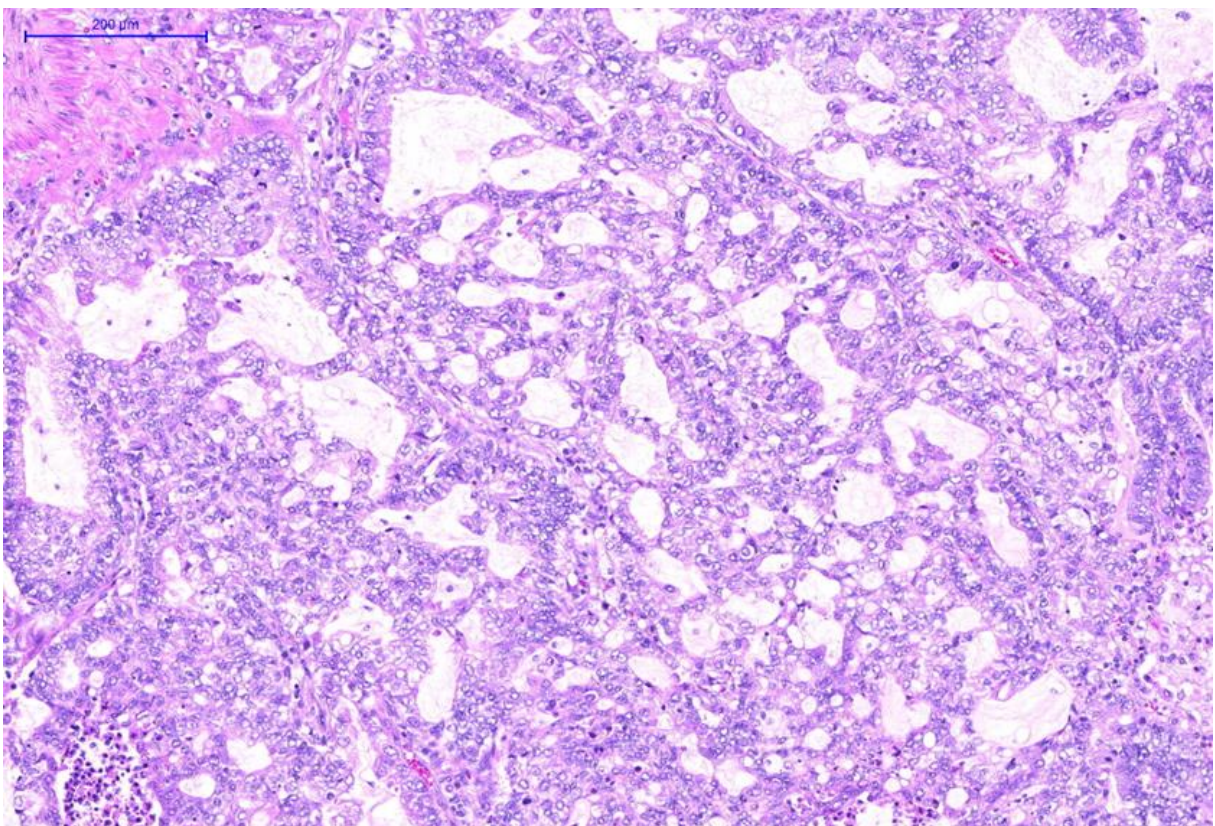


Abbildung 2.7: Cribriformes Wachstumsmuster. Dieses wird dem azinären Wachstumsmuster zugerechnet. Aneinander angelagerte ovaläre oder rundliche Drüsen mit wenig Stromareaktion zwischen den Drüsen

2.2.3. Papilläres Wachstumsmuster

Bei dem papillären Wachstumsmuster wachsen die Tumorzellen entlang einer fibrovaskulären Achse. Dieses gilt es zu differenzieren von einem seitlich angeschnittenen lepidischen Wachstumsmuster, welches im Einzelfall ähnlich imponieren kann [5].

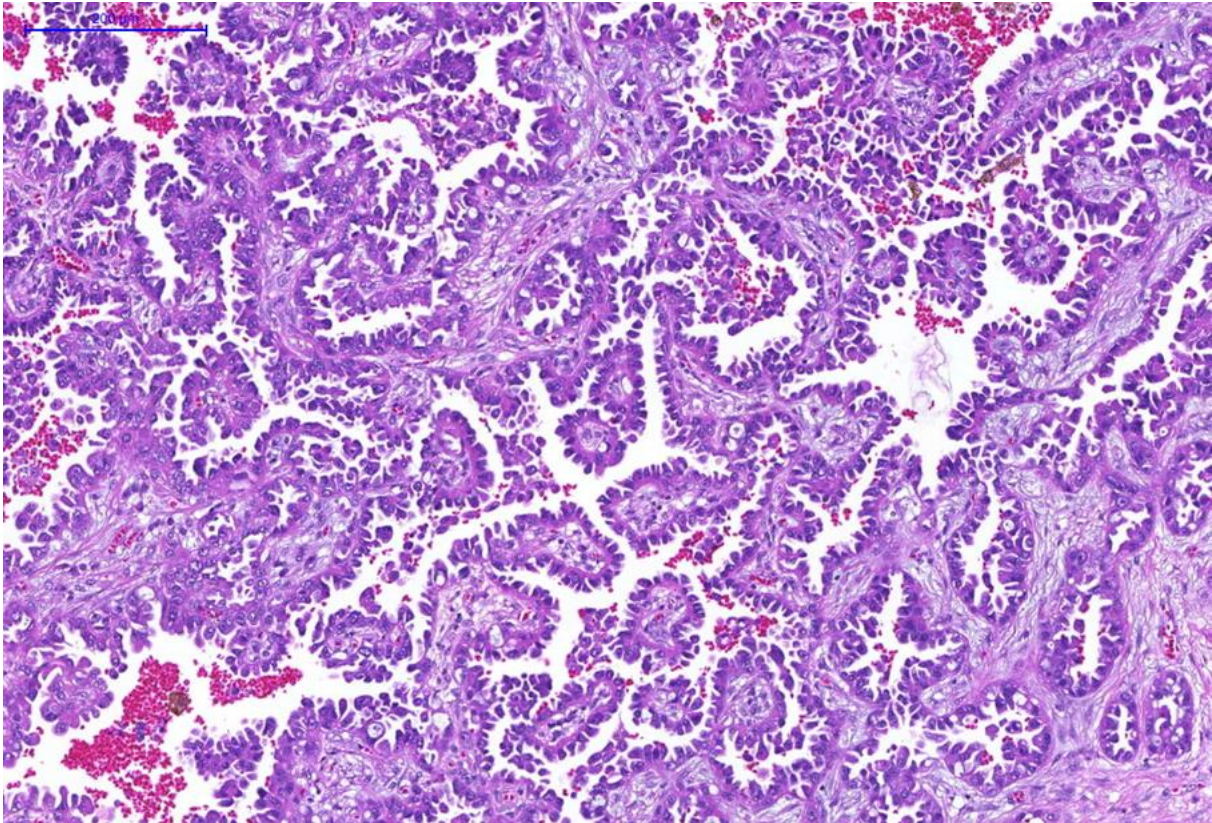


Abbildung 2.8: Papilläres Wachstumsmuster. Die Tumorzellen wachsen entlang einer fibrovaskulären Achs mit zentral gelegenen Gefäßen und Bindegewebe

2.2.4. Solides Wachstumsmuster

Dieses Wachstumsmuster zeichnet sich durch polygonale Tumorzellen aus, die ein zusammenhängendes Gebilde zeigen, ohne dass eines der anderen Wachstumsmuster (mikropapillär, papillär, azinär oder lepidisch) differenziert werden können. Hier muss eine Unterscheidung zum Plattenepithelkarzinom erfolgen, welches ebenfalls Muzin enthalten kann [5]. Beispielhaft ist dieses Wachstumsmuster in Abbildung 2.9 und 2.10 dargestellt (S.18).

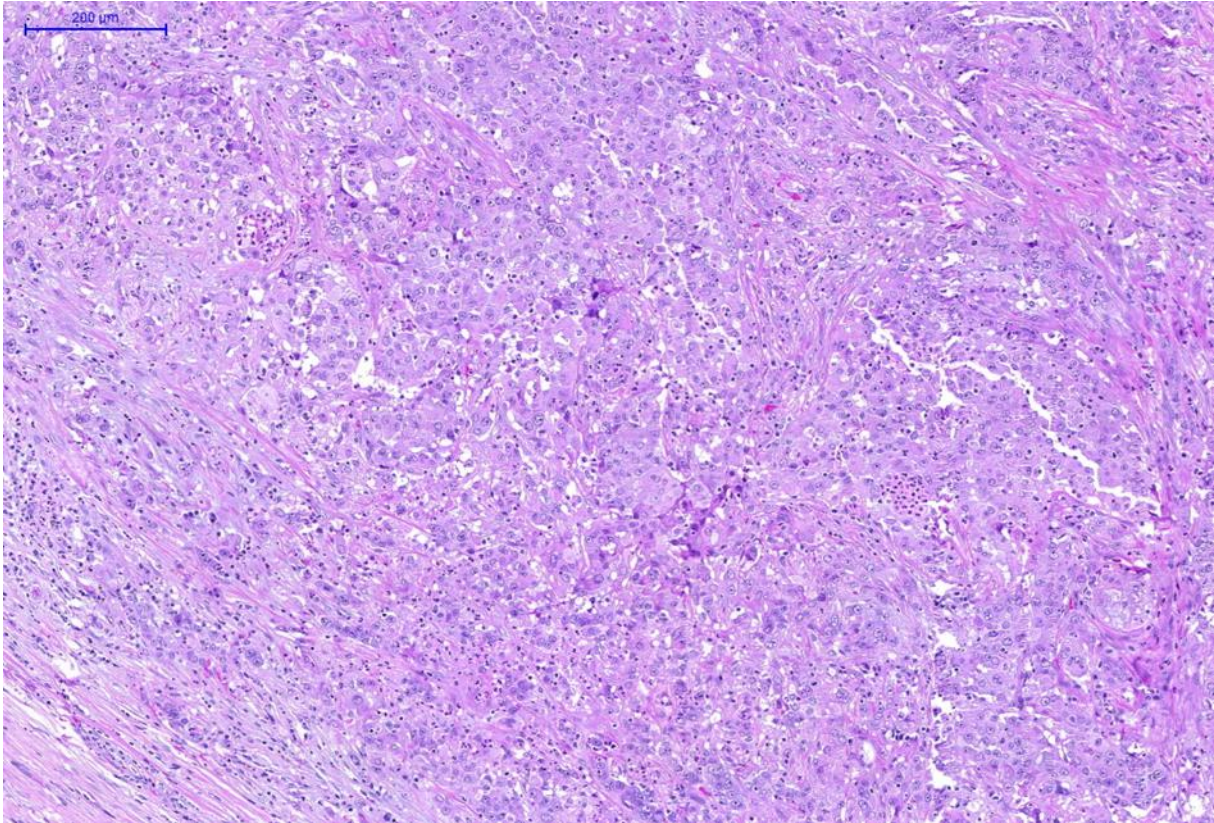


Abbildung 2.9: Solides Wachstumsmuster (in niedriger Vergrößerung). Polygonale Zellen in einem zusammenhängenden Verband, die teils Muzin enthalten können

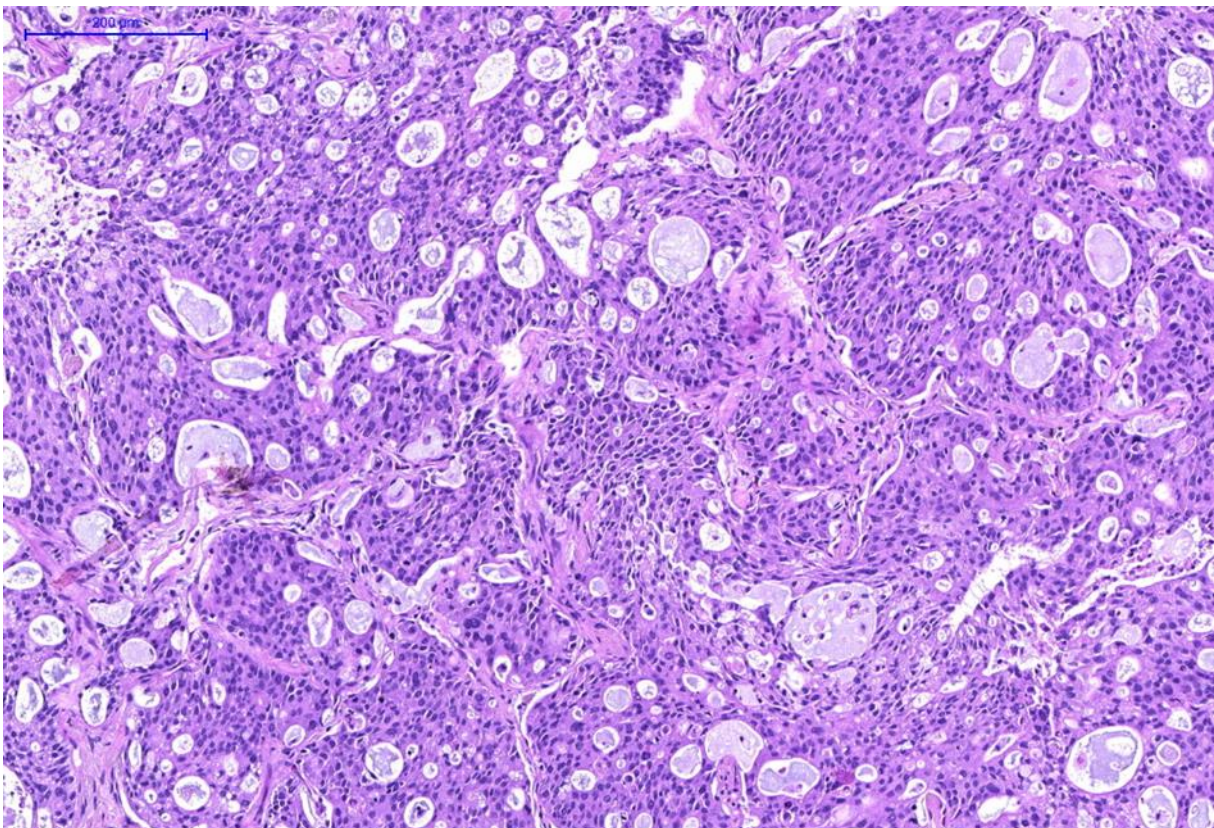


Abbildung 2.10: Solides Wachstumsmuster (in höherer Vergrößerung)

2.2.5. Mikropapilläres Wachstumsmuster

Das mikropapilläre Wachstumsmuster wächst wie das papilläre Wachstumsmuster, jedoch fehlen hier die fibrovaskulären Achsen. Die Zellen sind in der Regel kuboidal und bilden eine Art Ringstruktur. Häufig befinden sie sich im Alveolarraum beziehungsweise sind an der Alveolarwand angebunden. Bei diesem Wachstumsmuster wird häufig eine vaskuläre und stromale Infiltration beobachtet [5]. Dieses Wachstumsmuster zeigt sich in Abbildung 2.11.

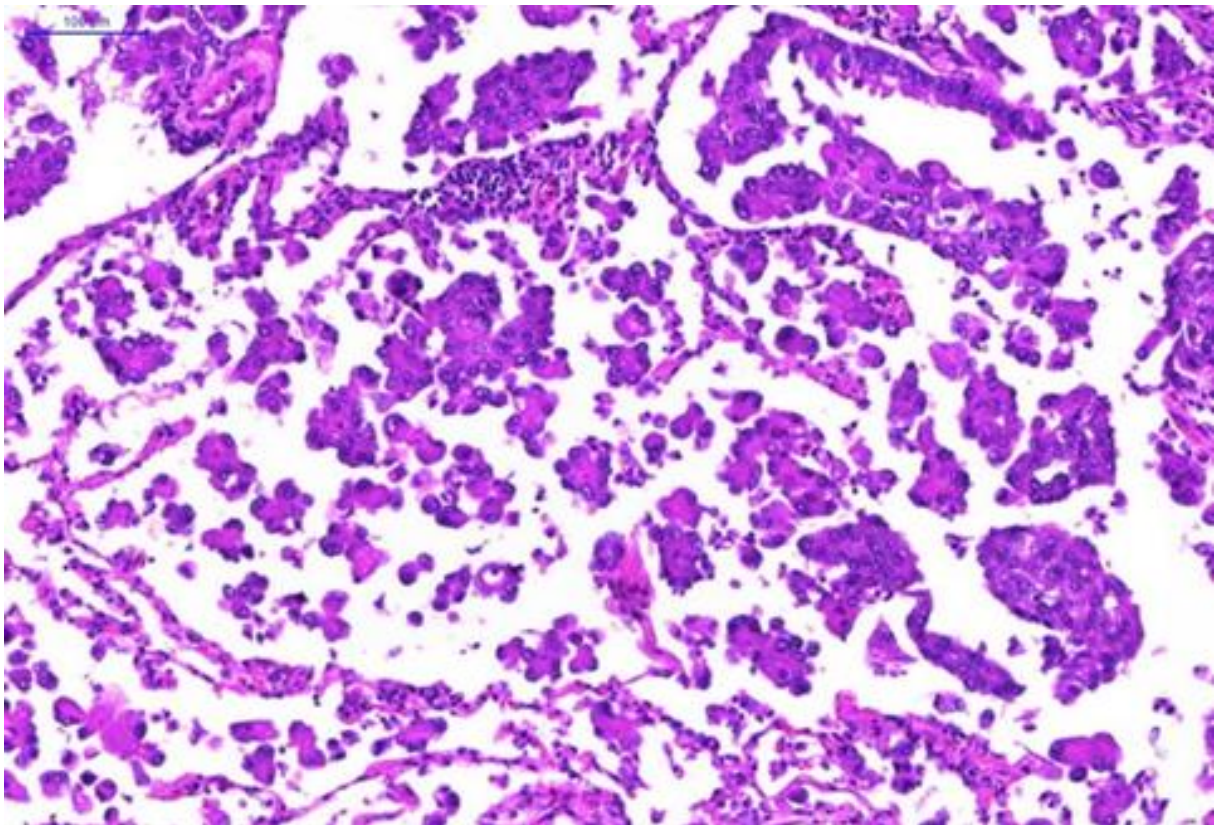


Abbildung 2.11: Mikropapilläres Wachstumsmuster. Rosettenartig zusammengelagerte Tumorzellen ohne zentrale fibrovaskuläre Achse, die insbesondere im Alveolarraum zu finden sind, sich teils auch an den Alveolarwänden anhaften können.

2.3. Relevanz des mikropapillären Wachstumsmusters und aktueller Erkenntnisstand

Bereits 2002 wurde von einem erhöhten Metastasierungsrisiko beim mikropapillären Wachstumsmuster der Lunge anhand kleiner Kohortengruppen berichtet. Dieses Phänomen ist schon länger auch bei anderen Tumorentitäten bekannt, wie beispielsweise bei Mamma-, Harnblasen- oder Ovarialkarzinomen [23,30]. Auch bei zytologischen Nachweisverfahren, konnte eine deutlich schlechtere Prognose im Lungenkarzinomfrühstadium gezeigt werden und als prognostischer Marker für das Outcome der Patienten eingesetzt werden [27, 55].

Die Rolle des mikropapillären Wachstumsmusters beim Adenokarzinom der Lunge wurde in den vergangenen Jahren und Jahrzehnten intensiv erforscht. So wurde bereits vor vielen Jahren beobachtet, dass sich das 5-JÜR (5-Jahres Überleben) deutlich verschlechterte, wenn das mikropapilläre Wachstumsmuster vorhanden war. Früh wurde die Relevanz erkannt, dieses Wachstumsmuster in der Routinediagnostik mitzubeachten [28,43].

In den Folgejahren erschienen weitere zahlreiche Studien zu der Rolle des mikropapillären Wachstumsmusters bei Adenokarzinomen der Lunge. Cha und Mitarbeiter zeigten 2014, dass Adenokarzinome ohne mikropapilläres oder solides Wachstumsmuster ein deutlich besseres DFS (Disease-free-survival) und OS (overall-survival) im Vergleich zu der Gruppe mit mikropapillärem Wachstum aufwiesen. Die Autoren sahen hier somit das mikropapilläre Wachstum als isolierten Risikofaktor für ein schlechteres Outcome [10,21,26].

Zahlreiche Studien legen zudem nahe, dass zur besseren Einschätzung der Prognose nicht nur das prädominante Muster berücksichtigt werden sollte. Auch kleinere Komponenten insbesondere der high-grade Komponenten zeigten eine erhöhte Rate an Lymphknotenmetastasen bzw. eine schlechtere DFS und OS [13,14,46,48,59,67,70]. Im Rahmen der lokoregionärer Rezidive zeigt das mikropapilläre Wachstumsmuster nicht nur eine lymphatische, sondern auch hämatogene Metastasierung und pleurale Infiltrationen, sodass ein kürzeres Follow-Up und Metastasensuche empfohlen wird [31,34,36,45,49]. Die Gefäßinvasion wird als wesentlicher Risikofaktor für Frührezidive gewertet [62]. Das Auftreten von Hirnmetastasen ist insbesondere bei Vorliegen der High-grade Komponenten erhöht [64,71].

Früh auftretende Rezidive konnten auch bei beim soliden Wachstumsmuster beobachtet werden, das wie das mikropapilläre Muster, zu den high-grade Komponenten gezählt wird. Es zeigte sich ein zweigipfliger Verlauf der Rezidive mit einem stark gehäuften Auftreten nach 24 Monaten und 72 Monaten. Im Gegensatz dazu zeigen die low-grade Komponenten über die Zeit betrachtet ein leichter kontinuierlicher Anstieg [65]. Ähnliches beobachteten auch Watanabe und Mitarbeiter, die eine Häufung der Rezidive insbesondere im 1. postoperativen Jahr feststellten [80].

Ein weiterer Risikofaktor für ein schlechteres Outcome scheint die Kombination aus dem mikropapillären Wachstumsmuster und STAS zu sein (siehe auch Kapitel 1.2). Hier wurde häufig eine schlechtere Prognose beobachtet [61].

Grundsätzlich zeigten die hoch-risiko Wachstumsmuster (mikropapillär und solide) eine höhere Affinität zur Fernmetastasierung. Eine Therapie mit TKIs konnte bei EGFR-Mutationen jedoch die Prognose deutlich verbessern [47, 50]. Eine Verschlechterung der Prognose konnte gezeigt werden, sobald entweder ein solides oder mikropapilläres Wachstumsmuster vorlag [57,60].

Über die Ursache der häufigen und frühen Metastasierung beim mikropapillären Wachstumsmuster ist nicht viel bekannt. Postuliert wird eine Störung des Cadherin-Catenin-Netzwerkes, wodurch einzelne Tumorzellen sich lösen könnten [37]. Ein weiterer Erklärungsansatz ist die „Small-Cluster-Invasion“ mit einer Überexpression von MUC1 (Mucin 1, cell surface associated), was ebenfalls zu einem erhöhten Risiko für eine Metastasierung führt [38]. Die Überexpression und aberrante Zellpositionierung von MUC1 zeigt eine gestörte Zellpolarität an und ist häufig mit dem Vorliegen eines Karzinoms assoziiert [39,40].

Auch die Kombination mit dem papillären Wachstumsmuster scheint eher einen ungünstigen Effekt aufzuweisen [44,51].

Ein weiterer überlebensbestimmender Aspekt scheinen Mikrometastasen zu sein, also einzelne Tumorzellen (<0,2 mm), die nicht durch herkömmliche radiologische Verfahren bspw. PET-CT (Positronen Emissionstomographie- Computertomographie) detektiert werden können. Diese zeigten (nicht nur beim Lungenkarzinom) ebenfalls einen negativen Einfluss auf das Überleben. Das Vorhandensein des mikropapillären Wachstumsmusters ist mit einer erhöhten Rate an Mikrometastasen in Lymphknoten assoziiert und gilt als Zeichen des aggressiven biologischen Verhaltens dieses Subtyps [16, 42]. Auch okkulte Lymphknotenmetastasen sind häufig mit dem mikropapillären Subtyp assoziiert [68].

Insbesondere im Rahmen einer limitierten Resektion (bspw. Im Rahmen einer Segmentresektion) zeigten mikropapilläre Wachstumsanteile > 5 % ein signifikant erhöhtes Risiko für Rezidive [41].

In mehreren Metaanalysen wurde verglichen, inwiefern das Überleben tatsächlich vom Anteil des mikropapillären Wachstumsmusters abhängt. Es zeigte sich in der überwiegenden Mehrheit der Studien, dass das 5-Jahresüberleben deutlich schlechter bei jenen Patienten war, deren Tumore mikropapilläre/solide Anteile hatten, als bei Tumoren mit azinären, papillären oder lepidischen Wachstumsmustern. Auch MP-Anteile von $\geq 5\%$ beeinflussten das Outcome von papillären oder azinären prädominanten Wachstumsmustern negativ. Die Kombination aus MP und SOL hatte das schlechteste DFS/OS [11].

Auch in der Studie von Park und Mitarbeiter zeigte sich eine Divergenz der DFS zwischen den MP/SOL positiven und MP/SOL negativen Tumoren. Die schlechtere DFS der MP/SOL positiven Tumore erklärten die Autoren mit der häufigeren Lymphknoteninfiltrationen durch das mikropapilläre oder solide Wachstumsmuster, wodurch sich eine auch eine schlechtere Prognose ergebe [15].

Matsuoka und Mitarbeiter diskutierten ebenfalls den Einfluss kleiner Anteile der high-grade Komponente. Bei Tumoren mit prädominanten azinären oder papillären Wachstumsmuster zeigte sich eine signifikante Verschlechterung des DFS und DSS im Vergleich zu den Tumoren ohne high-grade Komponente. Als Folge sollten nach Einschätzung der Autoren auch Anteile > 1 % von mikropapillären oder soliden Wachstumsmuster mitbeachtet werden. So zeigte sich auch bei Vorliegen mikropapillärer oder solider Anteile im niedrigen Prozentbereich jeweils ein unabhängiger Risikofaktor für eine schlechtere Prognose [12].

Eine weitere Möglichkeit eine Einteilung vorzunehmen, schlugen Kamiya und Mitarbeiter vor: 0 % (nicht vorhanden), <10 % (fokal), <50 % (moderat), >50 % (extensiv). Das DSF in der Gruppe 0 % war signifikant besser war als in den anderen Gruppen [18].

Zombori und Mitarbeiter dagegen schlugen mit 0 %, <25 %, 25-50 %, 51-75 %, >75 % größere Gruppen vor. Die Autoren zeigten beim mikropapillären und soliden Wachstumsmustern >25 % ein schlechteres DFS/OS als bei den <25 % Anteilen. Oberhalb der 25 % scheint es keinen Unterschied für die Prognose zu machen, wie hoch der MP/SOL Anteil tatsächlich ist. Einen ähnlich signifikanten Unterschied konnten die Autoren jedoch auch zwischen >1 % und >5 % angeben [17].

Lee et al zeigten in ihrer Studie mit 525 Patienten mit einem Adenokarzinom der Lunge, dass ein möglicher Grenzwert bei <5 % liegen könnte. Sie zeigten, dass die DFS und OS bei einem mikropapillären Anteil von <5 % schlechter war als bei einem Anteil von <1 % [19].

Eine zusammenfassende Darstellung der vorgeschlagenen Grenzwerte ist in Tabelle 1.1 gezeigt (siehe S.29).

Neueren Erkenntnissen zufolge seien die schlechten Prognoseaussichten auch abhängig von der Konfiguration der mikropapillären Rosetten. Kondo und Mitarbeiter beobachteten ein schlechteres Outcome bei Patienten mit großen Zellnestern (>20 Zellen) im Vergleich zu den mit mittleren bis kleinen Zellnestern (<20 Zellen) [87].

Im Juli 2019 führten Emoto und Mitarbeiter das „filigree pattern“ als weiteres histologisches Muster des mikropapillären Wachstumsmusters ein, das als Erweiterung dieses Konzeptes gesehen wird und nicht als eigenständiges Wachstumsmuster im klassischen Sinn. Dieses ist durch spitzenartige Ausziehungen mit mindestens drei Tumorzellen oberhalb der basalen

Alveolarzellreihe gekennzeichnet. Es zeigen sich wie auch beim klassischen mikropapillären Wachstumsmuster keine fibrovaskuläre Achse. Zudem liegen keine flottierenden Rosetten im Alveolarraum vor [72]. Dieses zeigt in Kombination mit dem klassischen mikropapillären Muster eine schlechtere OS und RFS [73]. Dieses sollte hier jedoch nicht als eigenständiges Wachstumsmuster interpretiert werden, sondern als Erweiterung des mikropapillären Wachstumsmusters, da der mikropapilläre Typ häufig unterschätzt werden würde. Jedoch seien gerade die kleineren Anteile prognostisch relevante Faktoren, die mitbeurteilt werden sollten [86].

Ein weiterer Faktor, den die Wachstumsmuster beeinflussen ist die Tumorverdopplungszeit. Beim mikropapillären und soliden Adenokarzinom wurde die kürzeste Tumorverdopplungszeit im Vergleich zu den anderen Subtypen beobachtet. Dies erklärt auch früher Rezidive und ist ein zusätzlicher Parameter für die Prognose [77,88].

Zombori et al schlugen 2020 die Kombination aus Histologie und Vorhandensein von STAS zur Prognoseeinschätzung vor, da beide unabhängige Risikofaktoren seien. Durch die Einteilung in Low-, intermediate- und high-grade sowie den STAS-Status konnte zum einen eine Prognoseeinschätzung gegeben werden. Zum anderen konnten bei Patienten in der Low- und intermediate Gruppe ohne STAS eine lungensparende Resektion vorgenommen werden [81].

Author	Journal	Year	Number	Stage	Follow-up	Pattern	Cut-off
Miyoshi	Am J Surg Pathol	2003	154	I	OS	M	>5%
Makimoto	Histopathology	2004	85	I	OS	M	>10%
Mora-Sanchez	Hum Pathol	2008	92	I	OS	M	>5%
Kamiya	Mod Pathol	2008	197	IA	OS	M	>1%
Nagano	Lung Cancer	2010	156	I	OS	M	>1%
Yeh	J Clin Pathol	2012	176	I	DFS	M	>5%
Sumiyoshi	Lung Cancer	2013	256	IA	OS/DFS	M	>5%
Nitadori	J Natl Cancer Inst	2013	734	IA (<2 cm)	CIR	M	>5%
Koga	Lung Cancer	2013	99	IA	OS	M	>10%
Cha	J Thoracic Cardiovasc Surg	2014	511	IA (<3 cm)	OS/DFS	M/S	1%
Zhao	Lung Cancer	2015	201	IA (<3 cm)	OS/DFS	M/S	Second predominant
Tsubokawa	Eur J Cardiothorac Surg	2016	347	IA	DFS	M	>5%
Yanagawa	J Thoracic Oncol	2016	420	I	OS/DFS	M/S	>5%

Tabelle 2.1: Zusammenfassung der vorgeschlagenen Cut-off Werte (M= mikropapilläres WM, S= solides WM, CIR= cumulative incidence of recurrence) (Verändert nach Zombori et al.)

2.4. Zielsetzung und Fragestellung

Ziel der vorliegenden Untersuchung ist es, einen Grenzwert für das mikropapilläre Wachstumsmuster am Kölner Kollektiv zu finden, ab dem mit einer Verschlechterung des Outcomes zu rechnen ist. In der aktuellen Literatur wurden zwar multiple Grenzwerte vorgeschlagen, jedoch gibt es hier noch weiteren Bedarf, diesen Bereich genauer zu definieren. Ein Konsens ist trotz intensiver Erforschung noch nicht erreicht. Aktuellen Studien zufolge kann neben möglichen Grenzwerten einzelner Wachstumsmuster jedoch auch eine Kombination verschiedener Wachstumsmuster erfolgen (s.o.). Konkret lässt sich die Fragestellung der vorliegenden Arbeit wie folgt formulieren: Lässt sich ein prognostisch relevanter Grenzwert beim mikropapillären Wachstumsmusters des Adenokarzinoms der Lunge festlegen.

3. Material und Methoden

3.1. Kohorten/Ein -und Ausschlusskriterien

In die mit dieser Arbeit durchgeführten Untersuchung wurden zunächst alle Patienten betrachtet, die im Zeitraum von 2012 bis 2017 in der Thoraxchirurgie der Uniklinik Köln operiert wurden und bei denen ein Adenokarzinom der Lunge diagnostiziert wurde. Das Ethikvotum für diese Studie ist unter dem Aktenzeichen AZ 20-1260_2. ("Molekulare Mechanismen und Signalwege beim nicht-kleinzelligen Lungenkrebs", Amendum 2) zu finden.

Die Fälle wurden mittels des Programms PathoPro herausgesucht. Dies waren in dem genannten Zeitraum 286 Patienten. Von diesen fehlten bei 45 die Objektträger, sodass hier Proben zur Untersuchung fehlten. Bei 50 Patienten lagen kein Follow-Up vor. Bei 24 Patienten waren weder Objektträger noch Follow-Up auffindbar. Insgesamt wurden 167 Patienten mit Histologie und Follow-Up zur Auswertung eingeschlossen (siehe auch Abbildung 2.1).

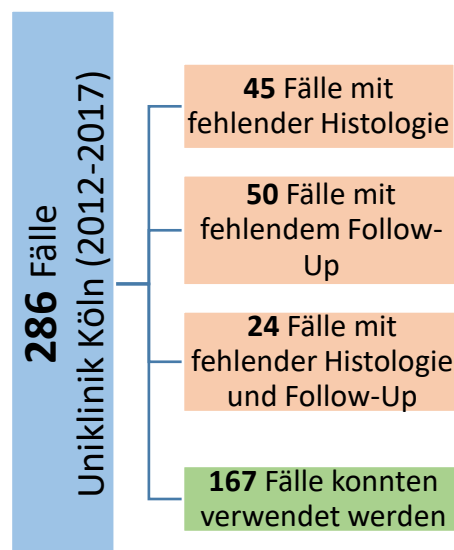


Abbildung 3.1: Verteilung der Fälle

3.2. Färbungen

Für die Auswertung wurden die bereits im Rahmen der Diagnostik durchgeführten und vorhandenen HE (Hämatoxylin-Eosin) - Färbungen genutzt.

Dabei handelt es sich um die am häufigsten durchgeführte Standardfärbung in der Pathologie. Die Zellkerne färben sich blau, während das Zytoplasma, Kollagen oder Erythrozyten rot gefärbt werden, wobei das Hämatoxylin insbesondere an saure Zellstrukturen wie DNA

binden. Das saure Eosin bindet dagegen in erster Linie an basische Strukturen wie Plasmaproteine [8,92].

3.3. Auswertung

Die histologische Auswertung der Wachstumsmuster erfolgte anhand der zur Verfügung stehenden HE-Schnitte. Pro Fall wurde mindestens ein Schnitt und maximal 12 betrachtet. Durchschnittlich standen vier Schnitte pro Fall zur Verfügung.

Bei der Betrachtung wurde das Augenmerk auf die fünf verschiedenen Wachstumsmuster (mikropapillär, solide, papillär, azinär und lepidisch) gelegt und deren Anteile in Prozent in 5 % Inkrementen geschätzt. Durch die teils sehr heterogene Zusammensetzung der Tumore auf den unterschiedlichen Schnitten, wurde pro Fall ein Mittelwert gebildet, der alle Schnitte eines jeweiligen Falls repräsentieren sollte.

3.4. Analyse

Die Ergebnisse der anteiligen Wachstumsmuster wurden mit den entsprechenden klinischen Follow-up Daten der Patienten korreliert und statistisch mit SPSS Version V. 25 ausgewertet. Zum Zeitpunkt der Erfassung der Wachstumsmuster waren die Outcomes nicht bekannt, um eine möglichst unverfälschte Abbildung zu erhalten.

4. Ergebnisse

4.1. Charakteristika der Kohorte und Häufigkeiten

In dieser Kohorte waren gering mehr Männer vertreten als Frauen (52,1 % vs. 47,9 %) bei einem Altersdurchschnitt von 67,3 Jahren (Männer ca. 67,7 und Frauen 68,2 Jahre). Im Schnitt hatten die Tumore eine Größe von 3,1 cm (min. 0,7 cm – max. 16 cm) im Durchmesser. Eine Blutgefäßinvasion (V1) oder Lymphgefäßinvasion (L1) wurde in der Minderheit der Fälle beobachtet (27,5% bzw. 6,6 %). In der Kohorte waren zum Zeitpunkt der Diagnostik 102 Patienten im Lymphknotenstadium N0 (61,1%). Bereits Lymphknotenmetastasen wiesen 64 Patienten auf (N1: 15,6%, N2: 22,8%). Operativ konnten 157 Patienten (94,0%) R0

reseziert werden, während lediglich 8 Patienten (4,8%) ein R1-Status zeigten (siehe Tabelle 6.1-6.6, S.37).

Von den verschiedenen Wachstumsmustern waren anteilmäßig das azinäre (32,6%), das papilläre (29,9 %), sowie das solide Wachstumsmuster (28,0 %) am häufigsten repräsentiert. Seltener waren das lepidische und das mikropapilläre Adenokarzinom zu finden (2,1 % und 7,4 %). Auch tritt das mikropapilläre Adenokarzinom als einziges Wachstumsmuster nicht vollständig allein auf. Es hatte einen maximalen Anteil von 60 % an einem Tumor. Alle anderen Subtypen treten teilweise als alleiniges Wachstumsmuster eines Tumors auf (Tabelle 6.7 und 6.8).

N	Gültig		167
	Fehlend		0
Mittelwert			67,3
	Frauen		68,2
	Männer		67,7
Minimum			40
Maximum			89

Tabelle 4.1: Alter

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	männlich	87	52,1	52,1	52,1
	weiblich	80	47,9	47,9	100,0
	Gesamt	167	100,0	100,0	

Tabelle 4.2: Geschlecht

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	I	82	49,1	49,4	49,4
	II	36	21,6	21,7	71,1
	III	45	26,9	27,1	98,2
	IV	3	1,8	1,8	100,0
	Gesamt	166	99,4	100,0	
Fehlend	9	1	,6		
Gesamt		167	100,0		

Tabelle 4.3: UICC 8-Stadium

	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Std.-Abweichung
Tumorgröße	164	,7	16,0	3,152	2,0995
Gültige Werte (Listenweise)	164				

Tabelle 4.4: Tumorgröße

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Pro- zente	Kumulierte Prozente
Gültig	N0	102	61,1	61,4	61,4
	N1	26	15,6	15,7	77,1
	N2	38	22,8	22,9	100,0
	Gesamt	166	99,4	100,0	
Fehlend	9	1	,6		
Gesamt		167	100,0		

Tabelle 4.5: Lymphknotenstatus

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Pro- zente	Kumulierte Prozente
Gültig	R0	157	94,0	95,2	95,2
	R1	8	4,8	4,8	100,0
	Gesamt	165	98,8	100,0	
Fehlend	9	2	1,2		
Gesamt		167	100,0		

Tabelle 4.6: Resektionsränder

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Pro- zente
Gültig	L0	118	70,7	72,0	72,0
	L1	46	27,5	28,0	100,0
	Gesamt	164	98,2	100,0	
Fehlend	9	2	1,2		
	System	1	,6		
	Gesamt	3	1,8		
Gesamt		167	100,0		

Tabelle 4.7: Lymphangiosis carcinomatosa

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	V0	153	91,6	93,3	93,3
	V1	11	6,6	6,7	100,0
	Gesamt	164	98,2	100,0	
Fehlend	9	3	1,8		
Gesamt		167	100,0		

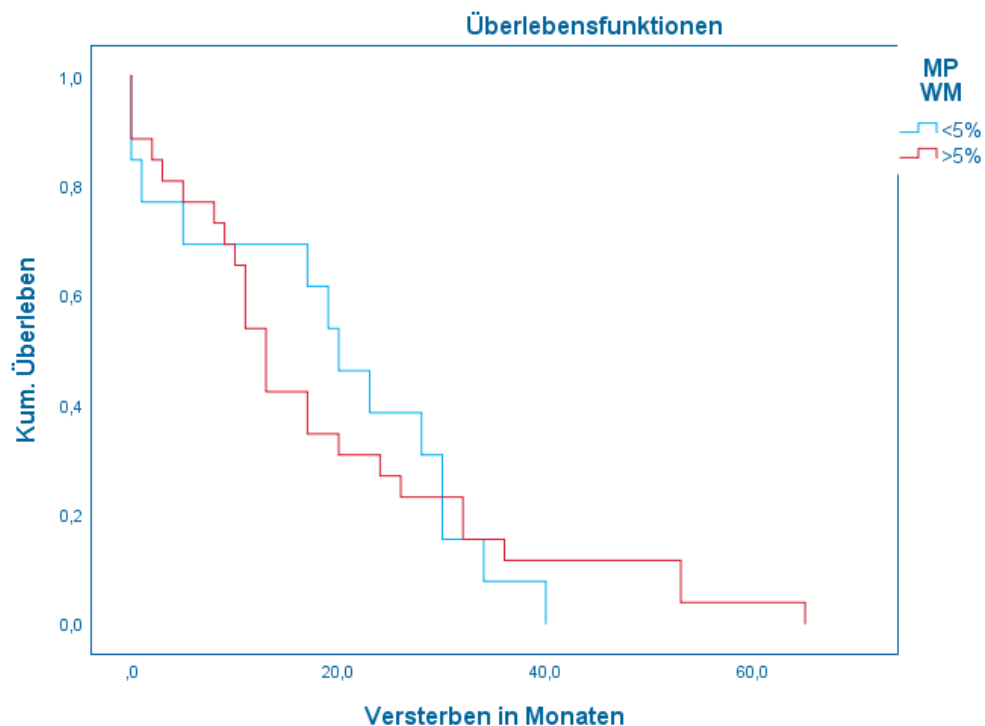
Tabelle 4.8: Hämangiosis carcinomatosa

		Mikropapilläres WM	Solides WM	Azinäres WM	Papilläres WM	Lepidisches WM
N	Gültig	167	167	167	167	167
	Fehlend	0	0	0	0	0
Mittelwert		7,4	28,0	32,6	29,9	2,1
Median		1,70	,0	20,0	11,7	,0
Minimum		,0	,0	,0	,0	,0
Maximum		60,0	100,0	100,0	100,00	100,0

Tabelle 4.9: Wachstumsmuster und die entsprechenden prozentualen Anteile

4.2. Auswertung des mikropapillären Wachstumsmusters und Grenzwerte

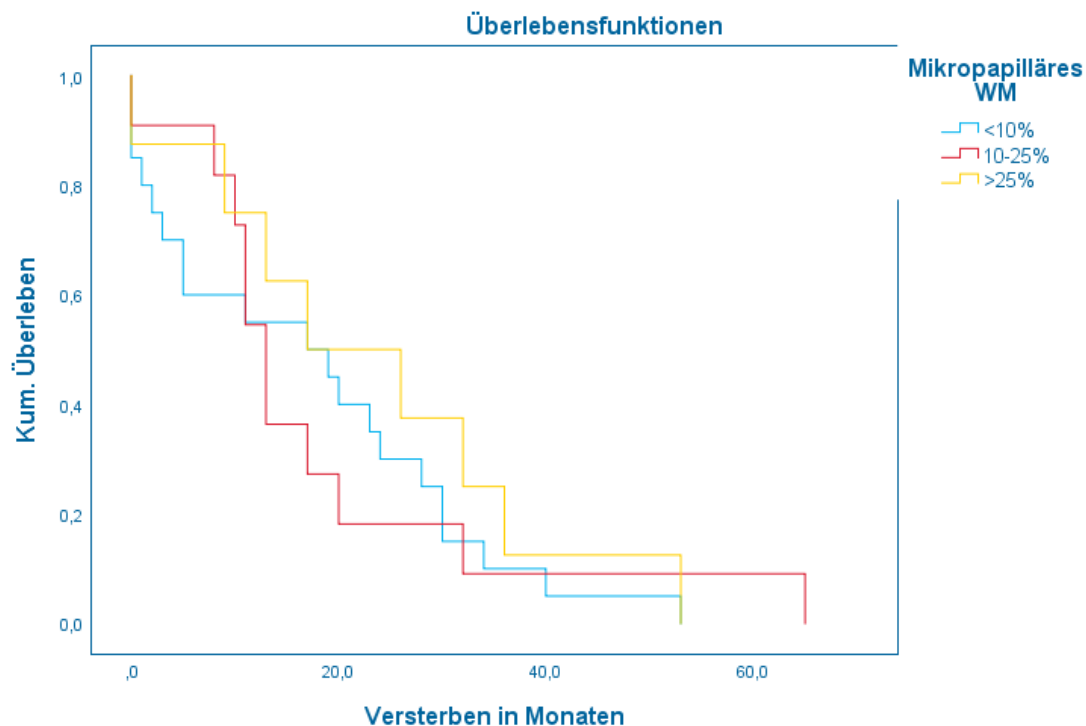
Zur Evaluierung, ob es möglich ist in dieser Kohorte ein Grenzwert zu definieren, wurden verschieden Anteile des mikropapillären Wachstumsmuster gegenübergestellt und verglichen. Sowohl der Grenzwert 5 % als auch die übrigen Gruppenvergleiche (1-2 % vs. 5-10 %, <10 % vs.10-20 %, <10 % vs.10-25 % vs. >25 %, <5 % vs. 5-10 %, 10-20 % vs. >20 %) ergaben keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Überlebensraten, dargestellt in den Kaplan-Meier-Kurven ($P > 0,05$). Zudem wurden die Daten für Überlebensunterschiede beim prädominanten -und sekundärdominanten Wachstumsmuster untersucht. Aber auch hier konnte kein signifikanter Unterschied festgestellt werden. Somit lassen sich für das mikropapilläre Wachstumsmuster in dieser Kohorte keine signifikanten Unterschiede zwischen den verschiedenen Anteilen feststellen (siehe Anhang Abb. 6.7-6.12).



Gesamtvergleiche			
	Chi-Quadrat	Freiheitsgrade	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	,002	1	,969
Test auf Gleichheit der Überlebensverteilungen für die verschiedenen Stufen von MP WM.			

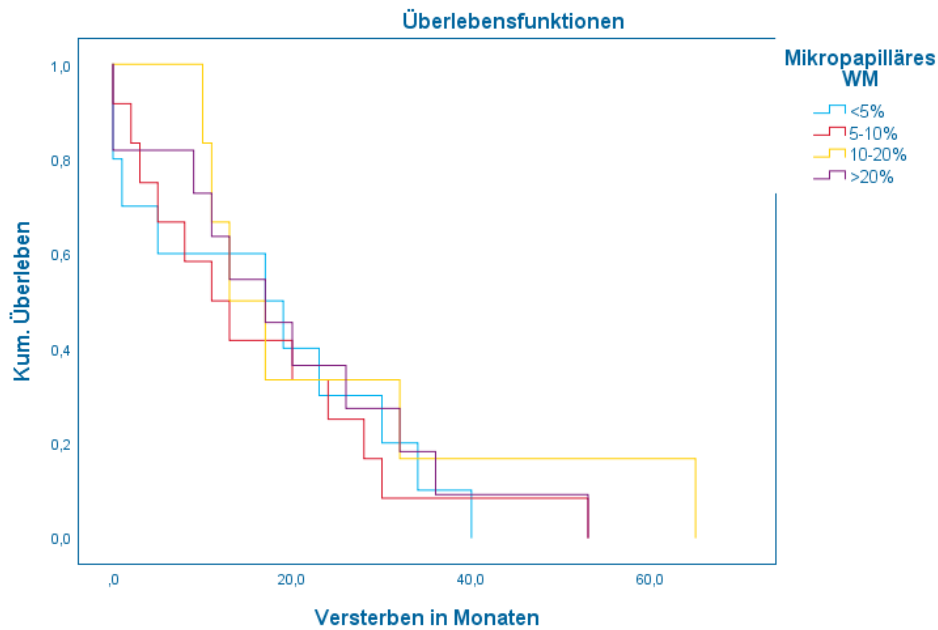
Mittelwerte und Mediane für die Überlebenszeit								
MP WM	Mittelwert ^a				Median			
	Schät- zer	Std.- Fehler	95%-Konfidenzintervall		Schät- zer	Std.- Fehler	95%-Konfidenzintervall	
			Untere Grenze	Obere Grenze			Untere Grenze	Obere Grenze
<5%	19,000	3,799	11,553	26,447	20,000	3,595	12,954	27,046
>5%	18,615	3,410	11,931	25,300	13,000	1,260	10,531	15,469
Ge- samt	18,744	2,573	13,700	23,787	17,000	3,097	10,930	23,070
a. Die Schätzung ist auf die längste Überlebenszeit begrenzt, wenn sie zensiert ist.								

Abbildung 4.1: Überleben für einen Grenzwert 5 % MP WM mit Signifikanztest und Überlebenszeiten



Gesamtvergleiche								
		Chi-Quadrat		Freiheitsgrade		Sig.		
Log Rank (Mantel-Cox)		,612		2		,736		
Test auf Gleichheit der Überlebensverteilungen für die verschiedenen Stufen von Mikropapilläres WM.								
Mittelwerte und Mediane für die Überlebenszeit								
Mikropa- pilläres WM	Mittelwert ^a				Median			
	Schät- zer	Std.- Fehler	95%-Konfidenzintervall		Schät- zer	Std.-Feh- ler	95%-Konfidenzinter- vall	
			Untere Grenze	Obere Grenze			Untere Grenze	Obere Grenze
<10%	17,250	3,456	10,477	24,023	17,000	8,944	,000	34,531
10-25%	18,182	5,262	7,868	28,495	13,000	1,197	10,655	15,345
>25%	23,250	6,005	11,480	35,020	17,000	9,192	,000	35,017
Gesamt	18,744	2,573	13,700	23,787	17,000	3,097	10,930	23,070
a. Die Schätzung ist auf die längste Überlebenszeit begrenzt, wenn sie zensiert ist.								

Abbildung 4.2: Überleben für einen Grenzwert < 10 %/ 10-25 %/ > 25 % MP WM mit Signifikanztest und Überlebenszeiten

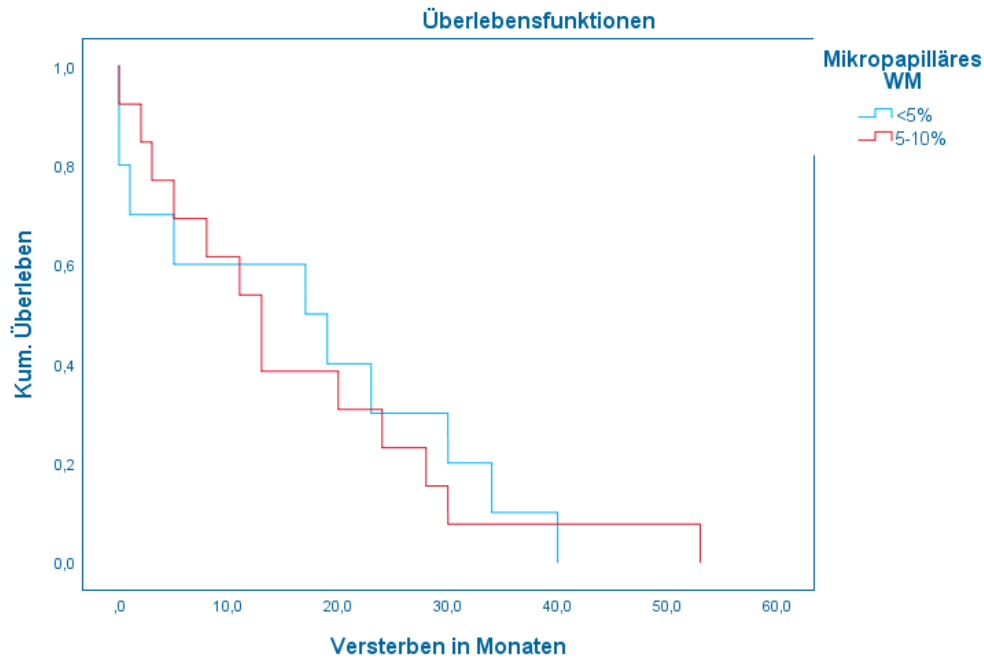


Gesamtvergleiche			
	Chi-Quadrat	Freiheitsgrade	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	1,175	3	,759
Test auf Gleichheit der Überlebensverteilungen für die verschiedenen Stufen von Mikropapilläres WM.			

Mittelwerte und Mediane für die Überlebenszeit								
Mikropapilläres WM	Mittelwert ^a				Median			
	Schätzer	Std.-Fehler	95%-Konfidenzintervall		Schätzer	Std.-Fehler	95%-Konfidenzintervall	
			Untere Grenze	Obere Grenze			Untere Grenze	Obere Grenze
<5%	16,900	4,720	7,649	26,151	17,000	11,068	,000	38,693
5-10%	16,417	4,461	7,673	25,160	11,000	4,330	2,513	19,487
10-20%	24,667	8,713	7,590	41,744	13,000	3,674	5,799	20,201
>20%	19,727	4,847	10,227	29,227	17,000	4,954	7,289	26,711
Gesamt	18,744	2,573	13,700	23,787	17,000	3,097	10,930	23,070

a. Die Schätzung ist auf die längste Überlebenszeit begrenzt, wenn sie zensiert ist.

Abbildung 4.3: Überleben für die Gruppen <5 %/ 5-10 %/ 10-20 %/ >20 % MP WM mit Signifikanztest und Überlebenszeiten

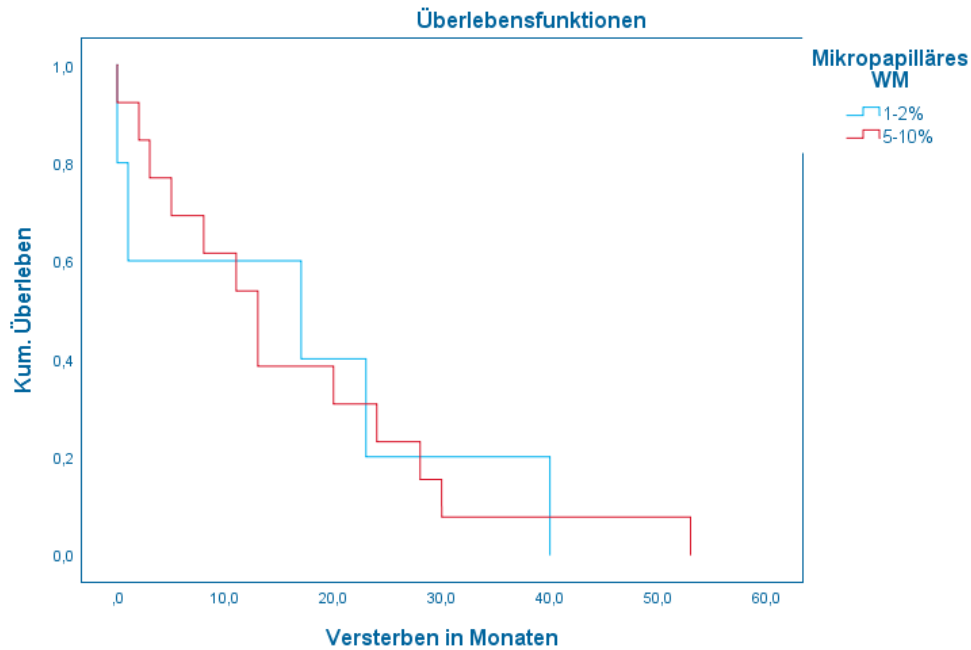


Gesamtvergleiche			
	Chi-Quadrat	Freiheitsgrade	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	,020	1	,887
Test auf Gleichheit der Überlebensverteilungen für die verschiedenen Stufen von Mikropapilläres WM.			

Mittelwerte und Mediane für die Überlebenszeit								
Mikropapilläres WM	Mittelwert ^a				Median			
	Schätzer	Std.-Fehler	95%-Konfidenzintervall		Schätzer	Std.-Fehler	95%-Konfidenzintervall	
			Untere Grenze	Obere Grenze			Untere Grenze	Obere Grenze
<5%	16,900	4,720	7,649	26,151	17,000	11,068	,000	38,693
5-10%	16,154	4,112	8,094	24,213	13,000	2,924	7,270	18,730
Gesamt	16,478	3,030	10,539	22,417	13,000	4,791	3,609	22,391

a. Die Schätzung ist auf die längste Überlebenszeit begrenzt, wenn sie zensiert ist.

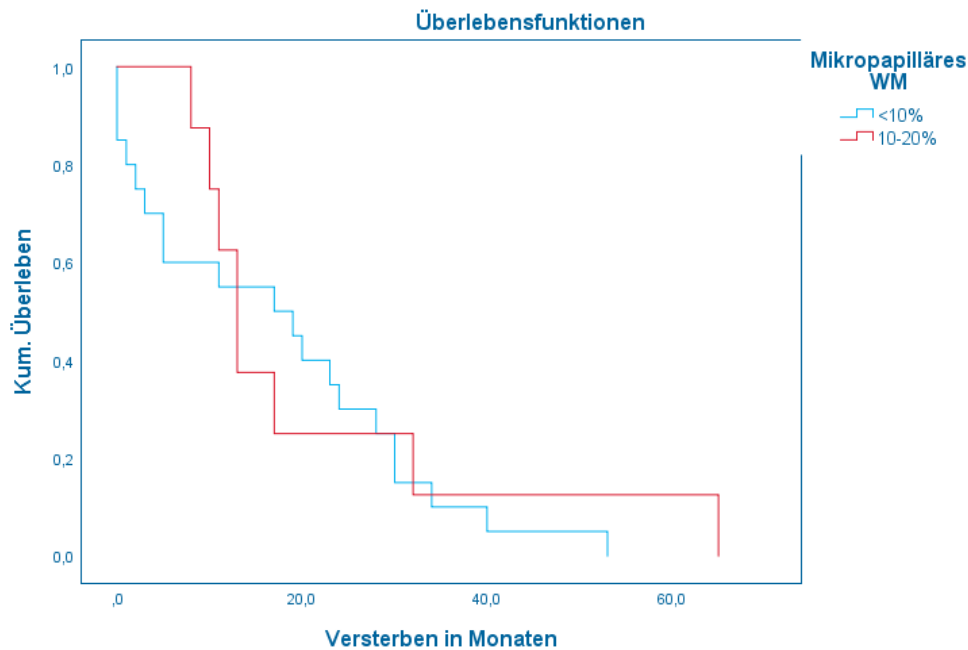
Abbildung 4.4: Überleben für die Gruppen <5 % und 5-10 % MP WM mit Signifikanztest und Überlebenszeiten



Gesamtvergleiche			
	Chi-Quadrat	Freiheitsgrade	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	,007	1	,935
Test auf Gleichheit der Überlebensverteilungen für die verschiedenen Stufen von Mikropapilläres WM.			

Mittelwerte und Mediane für die Überlebenszeit								
Mikropa- pilläres WM	Mittelwert ^a				Median			
	Schät- zer	Std.- Fehler	95%-Konfidenzintervall		Schät- zer	Std.- Fehler	95%-Konfidenzintervall	
			Untere Grenze	Obere Grenze			Untere Grenze	Obere Grenze
1-2%	16,200	7,439	1,619	30,781	17,000	17,527	,000	51,353
5-10%	16,154	4,112	8,094	24,213	13,000	2,924	7,270	18,730
Gesamt	16,167	3,498	9,310	23,023	13,000	2,108	8,868	17,132
a. Die Schätzung ist auf die längste Überlebenszeit begrenzt, wenn sie zensiert ist.								

Abbildung 4.5: Überleben für die Gruppen 1-2 % und 5-10 % MP WM mit Signifikanztest und Überlebenszeiten



Gesamtvergleiche			
	Chi-Quadrat	Freiheitsgrade	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	,248	1	,618
Test auf Gleichheit der Überlebensverteilungen für die verschiedenen Stufen von Mikropapilläres WM.			

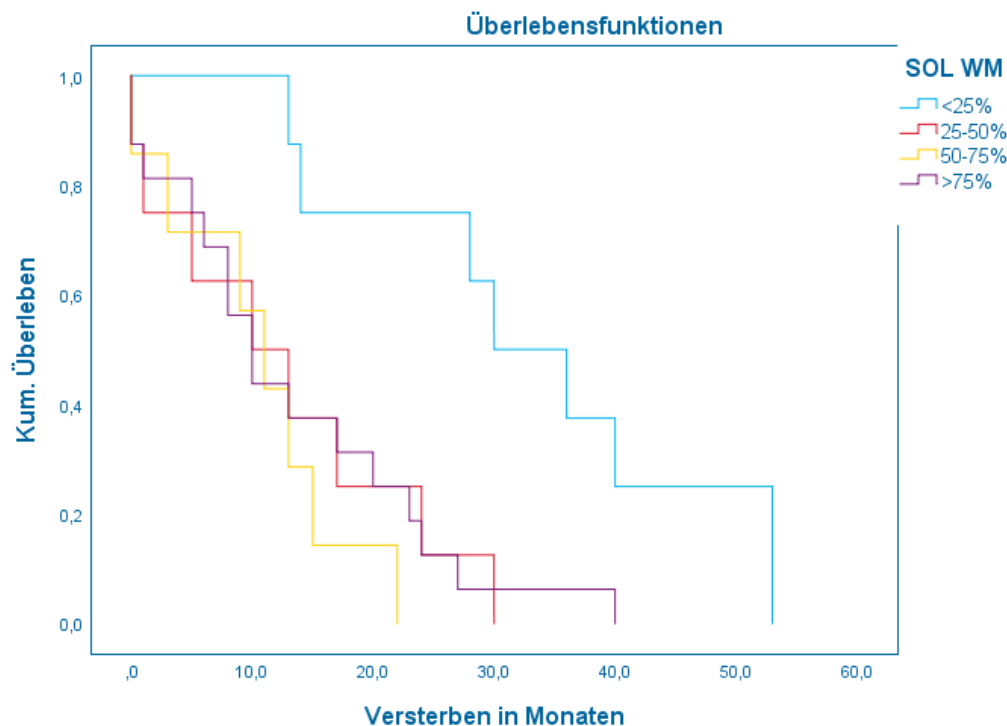
Mittelwerte und Mediane für die Überlebenszeit								
Mikropapilläres WM	Mittelwert ^a				Median			
	Schätzer	Std.-Fehler	95%-Konfidenzintervall		Schätzer	Std.-Fehler	95%-Konfidenzintervall	
			Untere Grenze	Obere Grenze			Untere Grenze	Obere Grenze
<10%	17,250	3,456	10,477	24,023	17,000	8,944	,000	34,531
10-20%	21,125	6,802	7,793	34,457	13,000	1,369	10,316	15,684
Gesamt	18,357	3,089	12,302	24,412	13,000	3,969	5,221	20,779

a. Die Schätzung ist auf die längste Überlebenszeit begrenzt, wenn sie zensiert ist.

Abbildung 4.6: Überleben für die Gruppen <10 % und 10-20 % für MP WM mit Signifikanztest und Überlebenszeiten

4.3. Auswertung der anderen Wachstumsmuster

Für das solide Wachstumsmuster zeigten die Daten einen statistisch signifikanten Überlebensvorteil für jene Patienten, bei denen der Anteil des soliden Wachstumsmuster mit <25 % festgestellt wurde. Bei Anteilen 25 %-100 % war ein schlechteres Überleben zu beobachten im Vergleich zu der Gruppe <25 % ($P < 0,05$). Jedoch scheint es keine wesentliche Rolle zu spielen, in welcher Gruppe sich der Patient (25-50 %, 50-75 % oder >75 %) befindet, da zwischen diesen drei Gruppen kein Unterschied bestand.



Gesamtvergleiche								
	Chi-Quadrat	Freiheitsgrade	Sig.					
Log Rank (Mantel-Cox)	12,270	3	,007					
Test auf Gleichheit der Überlebensverteilungen für die verschiedenen Stufen von SOL WM.								
Mittelwerte und Mediane für die Überlebenszeit								
SOL WM	Mittelwert ^a				Median			
	Schät-zer	Std.-Fehler	95%-Konfidenzintervall		Schät-zer	Std.-Fehler	95%-Konfidenzintervall	
			Untere Grenze	Obere Grenze			Untere Grenze	Obere Grenze
<25%	33,375	5,431	22,730	44,020	30,000	5,657	18,913	41,000
25-50%	12,500	3,803	5,046	19,954	10,000	5,657	,000	21,000
50-75%	10,429	2,793	4,954	15,904	11,000	2,619	5,868	16,100
>75%	13,250	2,794	7,775	18,725	10,000	1,984	6,111	13,800
Gesamt	16,718	2,249	12,311	21,125	13,000	1,868	9,339	16,600
a. Die Schätzung ist auf die längste Überlebenszeit begrenzt, wenn sie zensiert ist.								
Abbildung 4.7: Überleben solides Wachstumsmuster mit Signifikanztest und Überlebenszeiten								

In den teils im Journal of Oncology publizierten Daten dieser Kohorte zeigten wir auch, dass ein signifikanter Unterschied des soliden Wachstumsmusters bei einem Grenzwert >10 % und <10 % besteht (Abb. 4.8). Der Unterschied im Ein-Jahres-Überleben beträgt 88,4 % bzw. 97,6 % (>10 % vs. <10 %). Auch in den Drei- und fünf-Jahres-Überlebenskurven zeigten sich deutliche Unterschiede (65,8 % vs. 87,4 % und 36,4 % vs. 65,9 %) [98].

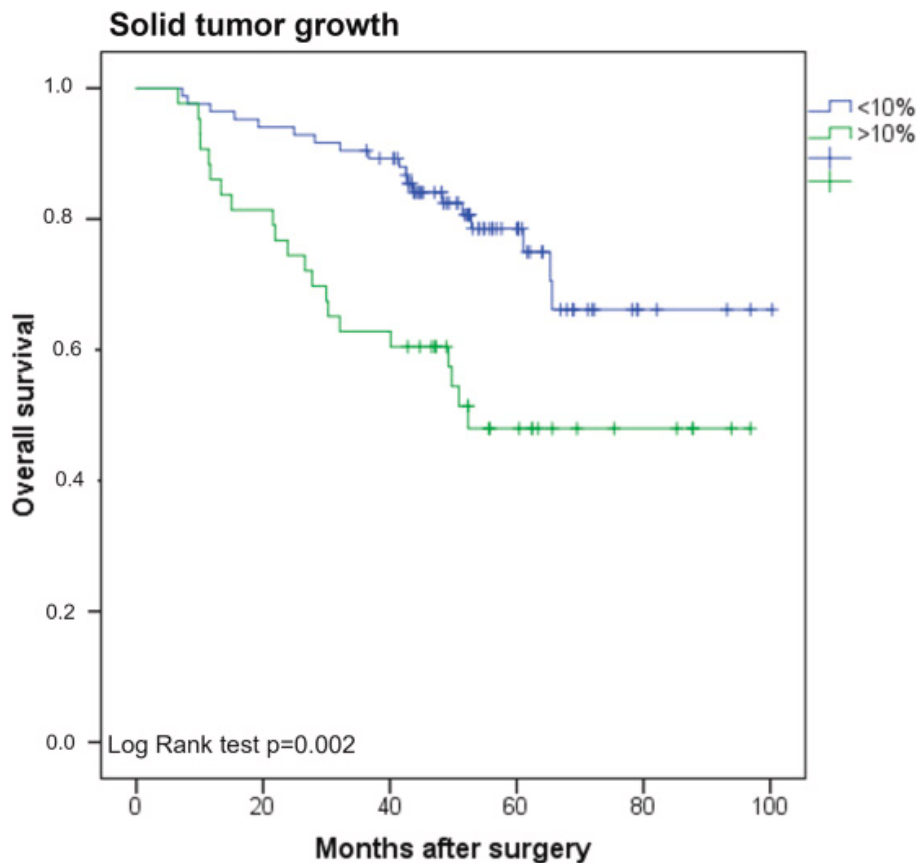
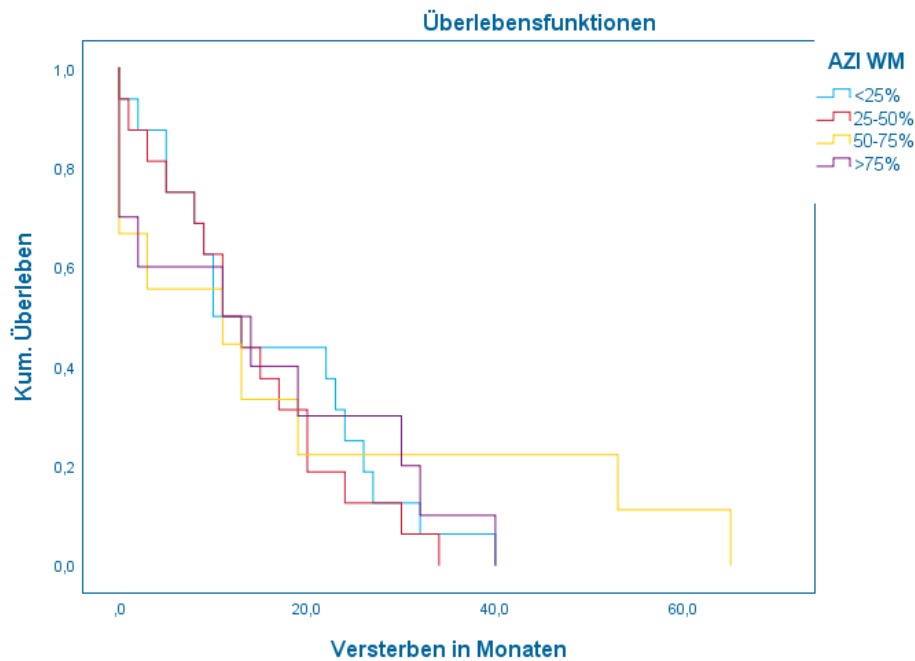


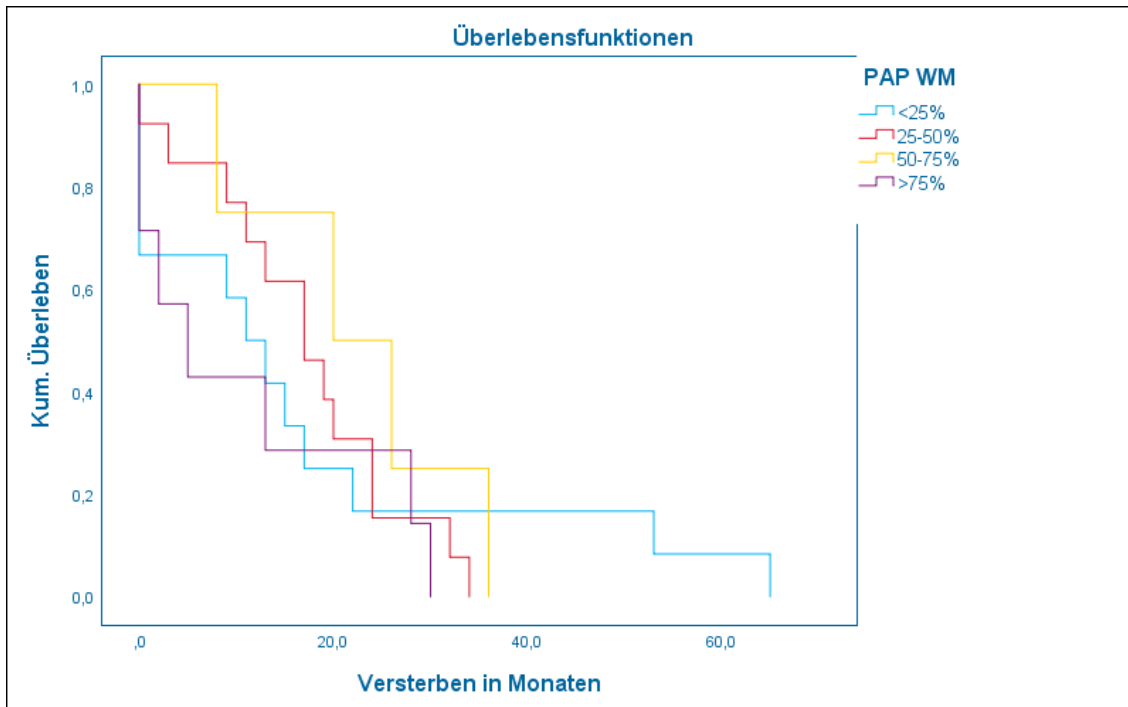
Abbildung 4.8: Überleben Solides Wachstumsmuster der Grenzwerte >10 % und < 10 % (Heldwein et al., Surgical oncology 2022)

Das azinäre Wachstumsmuster zeigt keine relevanten Überlebensunterschiede zwischen den verglichenen Gruppen (<25 %, 25-50 %, 50-75 %, >75 %). Die Kaplan-Meier-Kurven verlaufen im Wesentlichen parallel und ohne, dass eine Gruppe in der Prognose besonders hervorsticht. Der statistische Signifikanztest liefert einen Wert von 0,354 ($P > 0,05$) und ist hier somit nicht signifikant.



Gesamtvergleiche								
			Chi-Quadrat	Freiheitsgrade	Sig.			
Log Rank (Mantel-Cox)			,888	3	,828			
Test auf Gleichheit der Überlebensverteilungen für die verschiedenen Stufen von AZI WM.								
Mittelwerte und Mediane für die Überlebenszeit								
AZI WM	Mittelwert ^a				Median			
	Schätzer	Std.-Fehler	95%-Konfidenzintervall		Schätzer	Std.-Fehler	95%-Konfidenzintervall	
			Untere Grenze	Obere Grenze			Untere Grenze	Obere Grenze
<25%	16,000	2,951	10,216	21,784	10,000	2,667	4,773	15,227
25-50%	13,813	2,487	8,938	18,687	11,000	2,667	5,773	16,227
50-75%	18,222	8,084	2,377	34,067	11,000	11,926	,000	34,374
>75%	14,800	4,732	5,525	24,075	11,000	9,487	,000	29,594
Gesamt	15,471	2,021	11,509	19,432	11,000	1,530	8,001	13,999
a. Die Schätzung ist auf die längste Überlebenszeit begrenzt, wenn sie zensiert ist.								
Abbildung 4.9: Überleben AZI WM mit Signifikanztest und Überlebenszeiten								

So wie beim azinären Wachstumsmuster, zeigen sich auch beim papillären Wachstumsmuster sehr ähnliche Kurvenverläufe der Überlebenszeit im Kaplan-Meier-Plot zwischen den untersuchten Gruppen (<25 %, 25-50 %, 50-75 %, und >75 %). Der Log-Rank-Test ergab 0,957 ($P > 0,05$) und ist somit nicht signifikant.



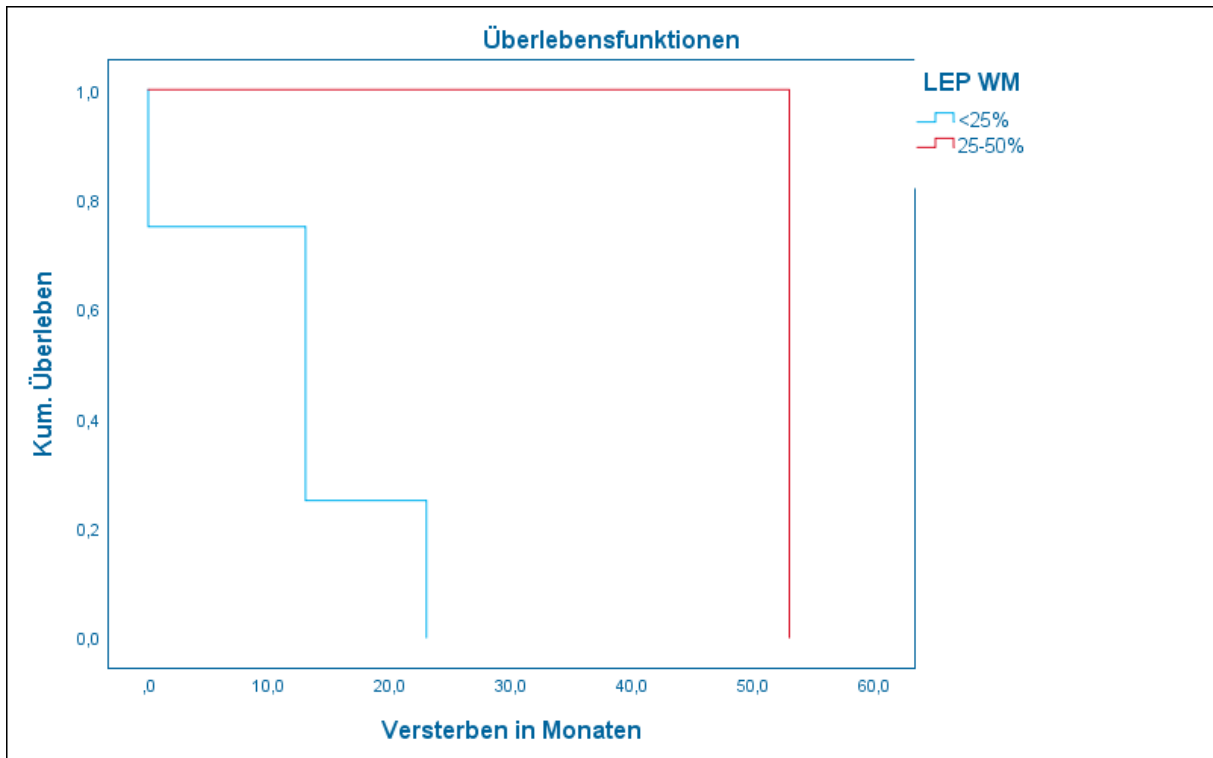
Gesamtvergleiche			
	Chi-Quadrat	Freiheitsgrade	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	1,343	3	,719
Test auf Gleichheit der Überlebensverteilungen für die verschiedenen Stufen von PAP WM.			

Mittelwerte und Mediane für die Überlebenszeit								
PAP WM	Mittelwert ^a				Median			
	Schät- zer	Std.- Fehler	95%-Konfidenzintervall		Schät- zer	Std.- Fehler	95%-Konfidenzinter- vall	
			Untere Grenze	Obere Grenze			Untere Grenze	Obere Grenze
<25%	17,083	6,093	5,140	29,026	11,000	3,464	4,210	17,790
25-50%	17,154	2,803	11,660	22,648	17,000	3,595	9,954	24,046
50-75%	22,500	5,852	11,029	33,971	20,000	9,000	2,360	37,640
>75%	11,143	4,911	1,518	20,768	5,000	3,928	,000	12,699
Gesamt	16,556	2,505	11,646	21,465	13,000	2,571	7,960	18,040

a. Die Schätzung ist auf die längste Überlebenszeit begrenzt, wenn sie zensiert ist.

Abbildung 4.10: Überleben PAP WM mit Signifikanztest und Überlebenszeiten

Für das lepidische Wachstumsmuster ergaben sich keine signifikanten Überlebensraten.



Gesamtvergleiche

	Chi-Quadrat	Freiheitsgrade	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	2,182	1	,140
Test auf Gleichheit der Überlebensverteilungen für die verschiedenen Stufen von LEP WM.			

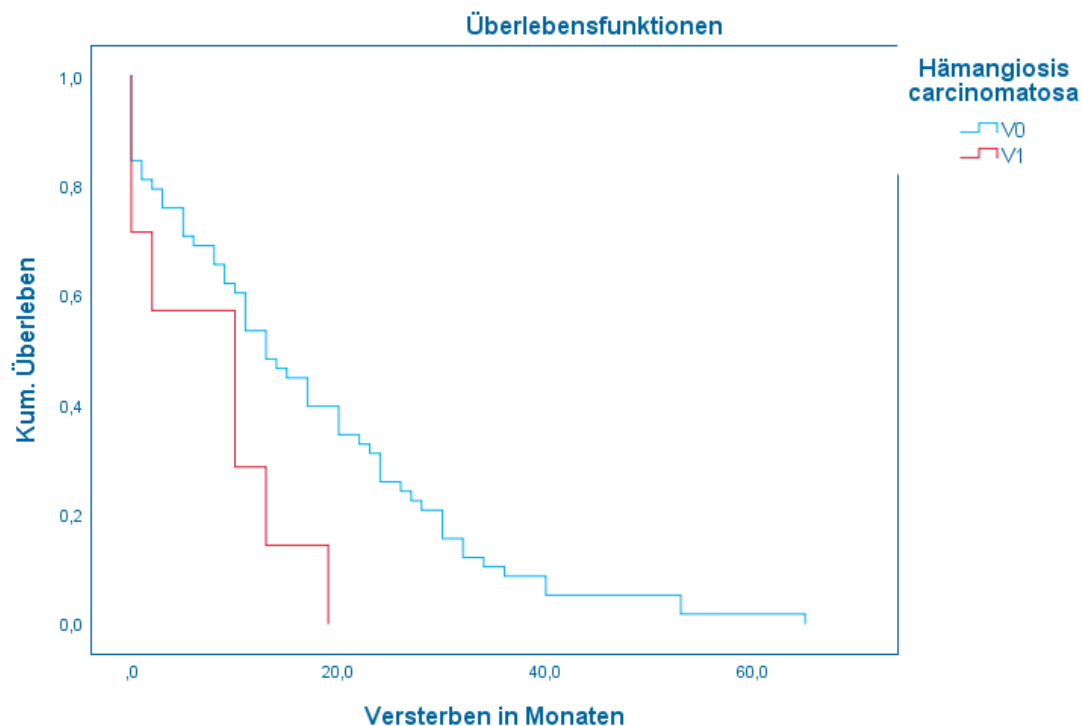
Mittelwerte und Mediane für die Überlebenszeit

LEP WM	Mittelwert ^a				Median			
	Schät- zer	Std.- Fehler	95%-Konfidenzintervall		Schät- zer	Std.- Fehler	95%-Konfidenzintervall	
			Untere Grenze	Obere Grenze			Untere Grenze	Obere Grenze
<25%	12,250	4,715	3,009	21,491	13,000	5,629	1,967	24,033
25-50%	53,000	,000	53,000	53,000	53,000	.	.	.
Gesamt	20,400	8,931	2,896	37,904	13,000	7,120	,000	26,956

a. Die Schätzung ist auf die längste Überlebenszeit begrenzt, wenn sie zensiert ist.

Abbildung 4.11: Überleben LEP WM mit Signifikanztest und Überlebenszeiten

Die Daten zeigen eine statistisch signifikante prognostische Bedeutung, ob bei einem Patienten eine Infiltration der Blutgefäße V0 oder V1 vorlag. Es konnte beobachtet werden, dass Patienten mit V1 eine schlechtere Überlebensrate aufwiesen als Patienten mit V0. Dieses gilt jedoch nicht für die Lymphgefäßinvasion (L0 bzw. L1) (Abb. 6.17-6.19).

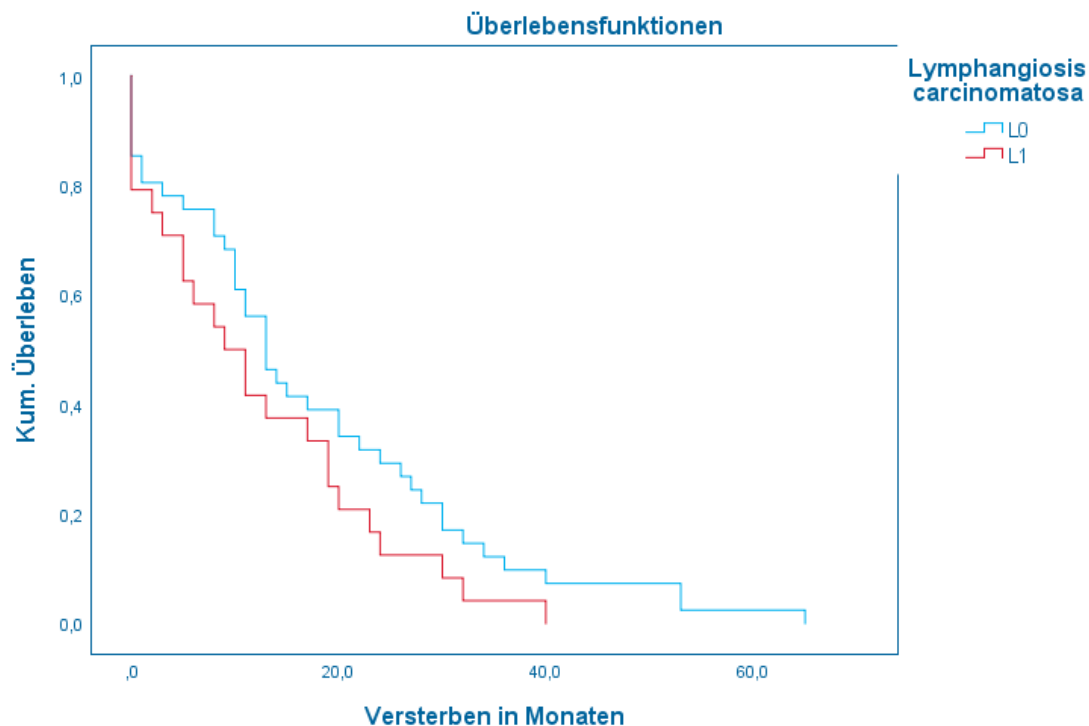


Gesamtvergleiche			
	Chi-Quadrat	Freiheitsgrade	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	4,498	1	,034
Test auf Gleichheit der Überlebensverteilungen für die verschiedenen Stufen von Hämangiosis carcinomatosa.			

Mittelwerte und Mediane für die Überlebenszeit								
Hämangiosis carcinomatosa	Mittelwert^a				Median			
	Schät- zer	Std.- Fehler	95%-Konfidenzinter- vall		Schät- zer	Std.- Fehler	95%-Konfidenzinter- vall	
			Untere Grenze	Obere Grenze			Untere Grenze	Obere Grenze
V0	16,741	1,977	12,867	20,616	13,000	2,114	8,856	17,144
V1	7,714	2,749	2,326	13,103	10,000	4,781	,629	19,371
Gesamt	15,769	1,818	12,206	19,332	13,000	1,503	10,054	15,946

a. Die Schätzung ist auf die längste Überlebenszeit begrenzt, wenn sie zensiert ist.

Abbildung 4.12: Überleben Hämangiosis carcinomatosa mit Signifikanztest und Überlebenszeiten



Gesamtvergleiche			
	Chi-Quadrat	Freiheitsgrade	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	2,228	1	,136
Test auf Gleichheit der Überlebensverteilungen für die verschiedenen Stufen von Lymphangiosis carcinomatosa.			

Mittelwerte und Mediane für die Überlebenszeit								
Lymphangiosis carcinomatosa	Mittelwert ^a				Median			
	Schät- zer	Std.- Fehler	95%-Konfidenzintervall		Schät- zer	Std.- Fehler	95%-Konfidenzintervall	
			Untere Grenze	Obere Grenze			Untere Grenze	Obere Grenze
L0	17,683	2,484	12,814	22,552	13,000	1,916	9,245	16,755
L1	12,375	2,339	7,791	16,959	9,000	3,062	2,999	15,001
Gesamt	15,723	1,806	12,183	19,263	13,000	1,331	10,392	15,608

a. Die Schätzung ist auf die längste Überlebenszeit begrenzt, wenn sie zensiert ist.

Abbildung 4.13: Lymphangiosis carcinomatosa mit Signifikanztest und Überlebenszeiten

5. Diskussion

Es zeigte sich in der untersuchten Kohorte eine etwa ähnliche Altersstruktur (63 Jahre im Durchschnitt) und Geschlechtsverteilung (männlich 52,1 %, weiblich 47,9 %), wie in der Literatur beschrieben. Bei der Verteilung der prädominanten Wachstumsmuster zeigten sich insbesondere Unterschiede beim soliden WM (29,9% vorliegende Untersuchung vs. 14% Literatur) sowie beim azinären WM (31,7% vs. 53%) [12].

Insbesondere die Altersstruktur einer Kohorte kann das Outcome beeinflussen. Bei Untersuchungsgruppe mit einem niedrigeren Altersdurchschnitt ist die Überlebenswahrscheinlichkeit in der Regel höher als bei einer älteren Kohorte. Dies kann insbesondere eine Rolle beim Vergleich verschiedener Studien spielen, die eine unterschiedliche Zusammensetzung aufweisen. Zur Auswertung der Wachstumsmuster in einer homogenen Gruppe ist dies jedoch nicht wesentlich entscheidend, da das Alter am ehesten einen Einfluss auf einige der untersuchten Parameter einer Kohorte hat.

Die festgestellten Unterschiede der Anteile der Wachstumsmuster können insofern eine Rolle spielen, als dass sich somit auch die Verteilung der anderen Wachstumsmuster verändert. Dies kann zu einem anderen Abbild der verglichenen Kohorten führen und zu unterschiedlichen OS/DFS der entsprechenden Wachstumsmuster. Eine einheitliche Erfassung eines Grenzwertes ist damit erschwert. In dem Kontext sei jedoch auch erwähnt, dass in der Literatur interkontinentale Kohortengruppen in Studien aufgenommen und verglichen werden und somit auch Unterschiede in der Zusammensetzung der Tumore nicht auszuschließen sind. Auch zeigen sich teils deutliche Unterschiede in der Gruppengröße (bspw. Cha >500 Patienten [10] vs. Matsuoka 115 Patienten [12]).

Bereits 2004 untersuchten Makimoto und Mitarbeiter die prognostischen Auswirkungen des mikropapillären Wachstumsmuster auf das Überleben bei Adenokarzinomen <2 cm anhand dreier Gruppe: <10 %, 10-50 %, >50 %. Dabei zeigten die Autoren signifikante Überlebensunterschiede, wobei die Gruppe >50 % das schlechteste Outcome besaßen. Auch bei sehr kleinen Tumoren (<10 mm) beschrieben die Autoren eine erhöhte Rate an Lymphknotenmetastasen und pleuralen Infiltrationen bei mikropapillären positiven Adenokarzinomen. Auch beim Gesamtüberleben zeigten mikropapillär positive Tumoren ein schlechteres Outcome zu den mikropapillär negativen Tumoren [35]. Verglichen zu den in der Dissertation untersuchten Kohorte lässt sich der abgebildete Grenzwert von 10 % nicht bestätigen. Bei einer sehr großen Spannweite der Tumorgöße (0,7 bis 16 cm) lässt sich also auch ein prognostisch negativer Effekt, der den Einfluss der Wachstumsmuster verdeckt nicht ausschließen. In der Literatur konnte unter anderem gezeigt werden, dass ein Tumor >4 cm ein weiterer

unabhängiger Risikofaktor für ein schlechteres DFS spricht [33]; und somit auch den Einfluss der Wachstumsmuster beeinflusst.

Erst kürzlich schlugen Huang und Mitarbeiter einen ähnlichen Grenzwert vor (<10 %, 10-40 % und >40 %) vor, wobei jedoch das mikropapilläre und solide Wachstumsmuster jeweils in der entsprechenden Gruppe kombiniert wurden [63]. Eine Kombination der high-grade Komponenten erscheint also im Kontext der Prognoseabschätzung sinnvoll wie bspw. auch im Grading-System vorgeschlagen wird (s.u.).

Für das mikropapilläre Wachstumsmuster im Kölner Kollektiv ließen die dargestellten Überlebenskurven und Daten keine eindeutige Schlussfolgerung auf einen Grenzwert zu. Einen signifikanten Unterschied zwischen den verschiedenen Untergruppen des mikropapillären Wachstumsmusters konnte nicht festgelegt werden. Somit konnten die Daten die aktuell häufig diskutierten Grenzwerte von 1 %, 5 % bzw. 10 % nicht bestätigen. Gründe hierfür können unterschiedlicher Natur sein. Ein möglicher Grund ist die Interobserver Variabilität, die besonders in den niedrigen einstelligen Prozentbereichen diskutiert wird. Insbesondere beim azinären und soliden Wachstumsmuster beschrieben Wright und Mitarbeiter eine geringere Reproduzierbarkeit und schlugen als Inkremente 10 % oder 25 % vor [52]. Dies könnte ein möglicher Grund sein, weshalb bisher noch kein eindeutiger Grenzwert definiert wurde. Dabei könnte unter anderem auch die Qualität der Proben bei der Beurteilung der Histologie eine Rolle spielen. Beispielsweise können Überlagerungen durch Artefakte, durch den Bearbeitungsprozess der Probe, intraoperative Veränderungen am Gewebe oder andere äußere Faktoren die Beurteilbarkeit beeinflussen. Daher erfassten Zombori et al die histologischen Schnitte mit eingescannten Objektträgern mit einer Arealmessung und klassisch mikroskopisch die durch zwei Pathologen untersucht wurden. Sowohl bei der objektiven Messung als auch mikroskopisch erhielten die Autoren ähnliche Ergebnisse [17].

Zudem spielt die Quantität der zur Verfügung stehenden HE-Schnitte für die Präzision des Endergebnisses eine gewisse Rolle. Je mehr Probenmaterial zur Verfügung steht, desto exakter lässt sich die Histologie eines (häufig sehr heterogenen) Tumors charakterisieren.

Des Weiteren kann eine mögliche Ursache sein, dass in dieser Studie alle UICC8 Stadien (I-IV) eingeschlossen wurden. Insbesondere in den fortgeschrittenen Stadien wird jedoch der Einfluss der Wachstumsmuster auf die Prognose kontrovers diskutiert. Es zeigte sich ein ähnliches OS im Vergleich zwischen den high- und intermediate Grade Wachstumsmustern. Postuliert wird in diesem Zusammenhang eine mögliche Wirkung der Chemotherapie auf die Tumore [89].

Da die Tumore in der Regel gemischte Subtypen erhalten, wird in der Literatur vereinzelt diskutiert, dass zur Klärung der Frage, inwiefern der mikropapilläre Subtyp zum schlechteren

Outcome beiträgt, die Fälle mit Kombination aus mikropapillären und soliden Wachstumsmustern ausgeschlossen werden sollten. Chen und Mitarbeiter zeigten einen unabhängigen Risikofaktor für einen erhöhten CIR (Cumulative incidence of recurrence) der bei alleinigem soliden Wachstumsmuster noch höher ist als beim alleinigen mikropapillären Wachstumsmuster. Daher sei es nach den Autoren wichtig, den Einfluss des soliden auf das mikropapilläre Wachstumsmuster auszuschließen [94].

Wie bereits in den vorherigen Kapiteln beschrieben, existiert ein breiter Konsens, dass das Vorliegen eines STAS die Prognose der Patienten bei einem Adenokarzinom der Lunge maßgeblich beeinflusst. Kürzlich zeigten Chen und Mitarbeiter, dass eine STAS ein relevanter Risikofaktor für das RFS bei Patienten mit N0 resezierten Tumoren darstellt. Die Autoren zeigten für das STAS auch bei prädominanten azinären und papillären Wachstumsmustern sowie für das invasive muzinöse Adenokarzinom einen Risikofaktor für RFS. In der vorliegenden Untersuchung wurden STAS nicht explizit mit evaluiert, sodass zu diskutieren ist, inwiefern das Vorliegen dieser Komponente insbesondere im Rahmen der intermediär- und low-grade Wachstumsmustern zu einem veränderten OS und DSF führt. Es erscheint prognostisch bedeutsam, auch dieses histologische Charakteristikum abzugrenzen und in den Gesamtkontext der Risikofaktoren für die Rezidivfreiheit und das Gesamtüberleben zu setzen [95].

In der diagnostischen Routine ist es jedoch relevant alle Wachstumsmuster zu erfassen, um ein möglichst akkurates Abbild des gesamten Tumors zu erhalten und somit eine bessere Prognoseeinschätzung zu geben (s.o.). In der aktuellen Diskussion wird daher zunehmend ein kombinierter Score vorgeschlagen, der sowohl das häufigste Wachstumsmuster enthält als auch die high-grade Komponente mit einer Grenze von 20% erfasst [66,84].

In neueren Studien wird aktuell ein Gradingssystem vorgeschlagen, bei dem das Ausmaß der high-grade Komponente (mikropapillär und/oder solide) mit einer Grenze von 20% sowie die übrigen Wachstumsmuster (Intermediate- und Lowgrade) beachtet werden. Unterschieden werden: lepidisches Wachstumsmuster mit HG Komponente <20 % (Grad 1). Azinäres/papilläres Wachstumsmuster ohne oder mit HG <20 % (Grad 2), sowie HG >20 % (Grad 3). Dieses Modell schien gut mit der Prognose und Überleben zu korrelieren [66,84]. Kagimoto und Mitarbeiter konnten insbesondere für die frühen Tumorstadien (0-I) eine gute Korrelation des Grading-Systems mit der RFS zeigen. Für die fortgeschrittenen Stadien (II-III) scheint die Korrelation jedoch nicht signifikant zu sein [78]. Bei der Prüfung der vorliegenden Kohorte auf das diskutierte Grading, ließ sich jedoch keine relevante Korrelation zwischen dem Grad und dem Überleben ableiten, sodass auch dieses Grading-System noch nicht optimal ist.

Für das solide Wachstumsmuster zeigen die Kaplan-Meier-Kurven in der vorliegenden Gruppe einen signifikanten Unterschied zwischen der Gruppe <25 % und 25-100 %, das in

dieser Kohorte ein Grenzwert von 25 % suggeriert. Im Vergleich zur Literatur zeigten Zom-bori et al unter anderem ebenfalls einen Unterschied im DFS und OS >25 %. Die Autoren schlug jedoch die Berücksichtigung sowohl des prädominanten als auch des zweithäufigsten Wachstumsmusters vor [17]. Wie in der Literatur oben beschrieben zeigt also auch hier das solide Wachstumsmuster Einfluss auf das Outcome wourch eine mögliche Effektüberlage-rung auf das mikropapilläre Wachstumsmuster nicht auszuschließen ist.

Ein weiterer interessanter Nebenbefund in den abgebildeten Daten ist die Blutgefäßinvasion (V1), die eine signifikant reduzierte Überlebensfunktion zeigt. Somit lässt sich dieser Para-meter im Gegensatz zur Lymphgefäßinvasion als möglicher Risikofaktor für eine schlechtere Prognose interpretieren. Diese Erkenntnis wurde erst kürzlich auch von Muranishi und Mitar-beitern gezeigt, die ein V1 als hohes Risiko für ein Frührezidiv in der frühen postoperativen Phase sahen [96].

In der Diskussion um die Relevanz der Wachstumsmuster für die Prognose der Patienten sollte jedoch nicht vergessen werden, dass das Outcome der Patienten immer multifaktoriell bedingt ist und häufig von individuellen Faktoren abhängt (siehe auch Kapitel 1.1.5.).

Die Stärke dieser Arbeit liegt insbesondere in der Vielfältigkeit der Datenakquisition, was auch die Beantwortung zukünftiger Fragestellung ermöglichen kann. Es wurden nicht nur pa-thologische Parameter erfasst, wie beispielsweise das TNM -und UICC Stadium, die Wachs-tumsmuster oder die molekularpathologischen Charakteristika. Zudem wurde ein ausführli-ches Follow-Up in der Thoraxchirurgie der Uniklinik Köln durchgeführt, welches unter ande-rem den Überlebensstatus, prä- und postoperativen Nikotinkonsum oder den Performance Status der Patienten (ECOG-Score/Karnofsky-Index) beinhaltete. Auch zukünftig ist es wei-terhin wichtig mögliche Prognosemodelle zu diskutieren und für den klinischen Alltag ein mögliches Hilfstool zu Verfügung zu stellen. Dazu sind jedoch weitere Untersuchungen not-wendig, die nicht nur die Wachstumsmuster allein in den Vordergrund stellen, sondern ggf. auch klinische Parameter berücksichtigen.

Abschließend lässt sich aus den erhobenen Daten die ursprüngliche Fragestellung, ob ein prognostisch relevanter Grenzwert für das mikropapilläre Wachstumsmuster für das Kölner Kollektiv ableiten lässt, nicht sinnvoll festlegen. Insbesondere die in der Literatur beschriebe-nen Grenzen von 1 %, 5 %, 10 % oder auch die primär oder sekundär dominanten Wachs-tumsmuster lassen sich aus den vorliegenden Daten nicht bestätigen.

6. Anhang

6.1. Abbildungen

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	Mikropapillär	5	3,0	3,0	3,0
	Solide	50	29,9	29,9	32,9
	Papillär	57	34,1	34,1	67,1
	Azinär	53	31,7	31,7	98,8
	Lepidisch	2	1,2	1,2	100,0
	Gesamt	167	100,0	100,0	

Tabelle 6.1: First Predominantes Wachstumsmuster

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	Mikropapillär	34	20,4	26,0	26,0
	Solide	19	11,4	14,5	40,5
	Papillär	29	17,4	22,1	62,6
	Azinär	45	26,9	34,4	96,9
	Lepidisch	4	2,4	3,1	100,0
	Gesamt	131	78,4	100,0	
Fehlend	System	36	21,6		
Gesamt		167	100,0		

Tabelle 6.2: Second Predominantes Wachstumsmuster

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	negativ	27	16,2	16,2	16,2
	positiv	140	83,8	83,8	100,0
	Gesamt	167	100,0	100,0	

Tabelle 6.3: MP/SOL vorhanden bzw. nicht vorhanden

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	Grad 1 (Lep HG <20%)	1	,6	,6	,6
	Grad 2 (Azi/Pap HG <20%)	83	49,7	49,7	50,3
	Grad 3 (HG >20%)	83	49,7	49,7	100,0
	Gesamt	167	100,0	100,0	

Tabelle 6.4: Gradingsystem (nach [66,84])

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Pro- zente	Kumulierte Pro- zente
Gültig	<5%	33	19,8	36,3	36,3
	>5%	58	34,7	63,7	100,0
	Gesamt	91	54,5	100,0	
Fehlend	System	76	45,5		
Gesamt		167	100,0		

Tabelle 6.5: MP WM

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Pro- zente	Kumulierte Pro- zente
Gültig	<25%	12	7,2	16,2	16,2
	25-50%	15	9,0	20,3	36,5
	50-75%	13	7,8	17,6	54,1
	>75%	34	20,4	45,9	100,0
	Gesamt	74	44,3	100,0	
Fehlend	System	93	55,7		
Gesamt		167	100,0		

Tabelle 6.6: SOL WM

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Pro- zente	Kumulierte Pro- zente
Gültig	<25%	33	19,8	28,9	28,9
	25-50%	34	20,4	29,8	58,8
	50-75%	19	11,4	16,7	75,4
	>75%	28	16,8	24,6	100,0
	Gesamt	114	68,3	100,0	
Fehlend	System	53	31,7		
Gesamt		167	100,0		

Tabelle 6.7: AZI WM

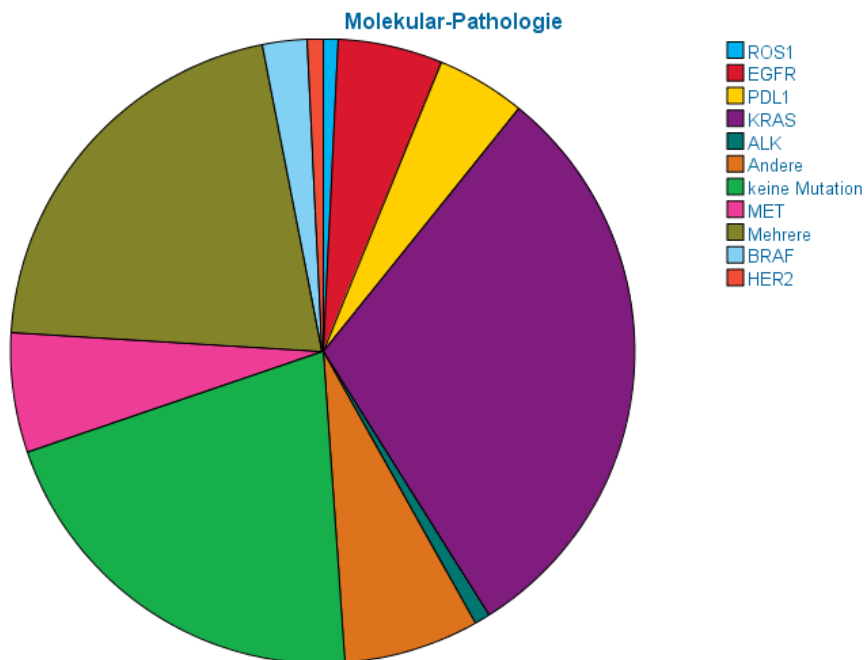
		Häufigkeit	Prozent	Gültige Pro- zente	Kumulierte Pro- zente
Gültig	<25%	29	17,4	29,3	29,3
	25-50%	24	14,4	24,2	53,5
	50-75%	18	10,8	18,2	71,7
	>75%	28	16,8	28,3	100,0
	Gesamt	99	59,3	100,0	
Fehlend	System	68	40,7		
Gesamt		167	100,0		

Tabelle 6.8: PAP WM

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Pro- zente	Kumulierte Pro- zente
Gültig	<25%	13	7,8	81,3	81,3
	25-50%	1	,6	6,3	87,5
	>75%	2	1,2	12,5	100,0
	Gesamt	16	9,6	100,0	
Fehlend	System	151	90,4		
Gesamt		167	100,0		

Tabelle 6.9: LEP WM

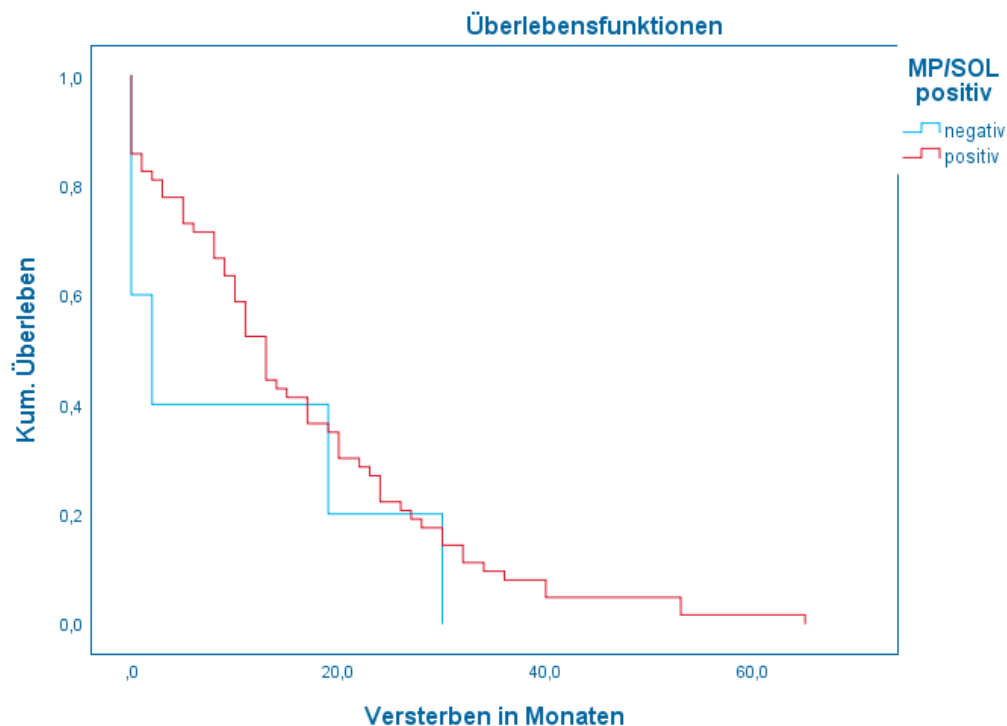
		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	ROS1	1	,6	,8	,8
	EGFR	7	4,2	5,4	6,2
	PDL1	6	3,6	4,7	10,9
	KRAS	39	23,4	30,2	41,1
	ALK	1	,6	,8	41,9
	Andere ¹	9	5,4	7,0	48,8
	keine Mutation	27	16,2	20,9	69,8
	MET	8	4,8	6,2	76,0
	Mehrere ²	27	16,2	20,9	96,9
	BRAF	3	1,8	2,3	99,2
	HER2	1	,6	,8	100,0
	Gesamt	129	77,2	100,0	
	Fehlend	9	38	22,8	
Gesamt		167	100,0		



¹ seltener Mutationen, die hier nicht aufgeführt sind (Bspw. ERBB2, NFELL2, PTEN, DDR2, PIK3CA, KEAP1, NRAS etc.)

² Von den hier aufgeführten Mutationen mindestens zwei gleichzeitig nachgewiesen konnten

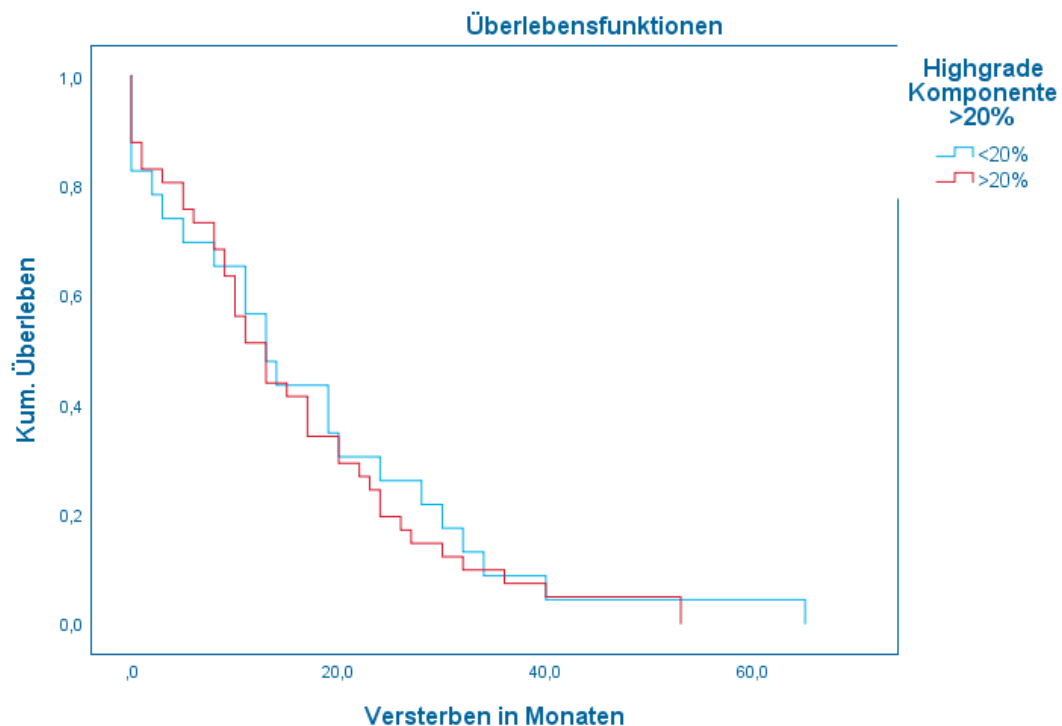
Abbildung 6.1: Anteile der molekularpathologischen Veränderungen



Gesamtvergleiche			
	Chi-Quadrat	Freiheitsgrade	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	,767	1	,381
Test auf Gleichheit der Überlebensverteilungen für die verschiedenen Stufen von MP/SOL positiv.			

Mittelwerte und Mediane für die Überlebenszeit								
MP/SOL positiv	Mittelwert ^a				Median			
	Schätzer	Std.-Fehler	95%-Konfidenzintervall		Schätzer	Std.-Fehler	95%-Konfidenzintervall	
			Untere Grenze	Obere Grenze			Untere Grenze	Obere Grenze
negativ	10,200	6,102	,000	22,161	2,000	2,191	,000	6,294
positiv	16,095	1,819	12,531	19,660	13,000	1,315	10,423	15,577
Gesamt	15,662	1,742	12,247	19,076	13,000	1,365	10,325	15,675
a. Die Schätzung ist auf die längste Überlebenszeit begrenzt, wenn sie zensiert ist.								

Abbildung 6.2: Überleben MP/SOL mit Signifikanztest und Überlebenszeiten



Gesamtvergleiche

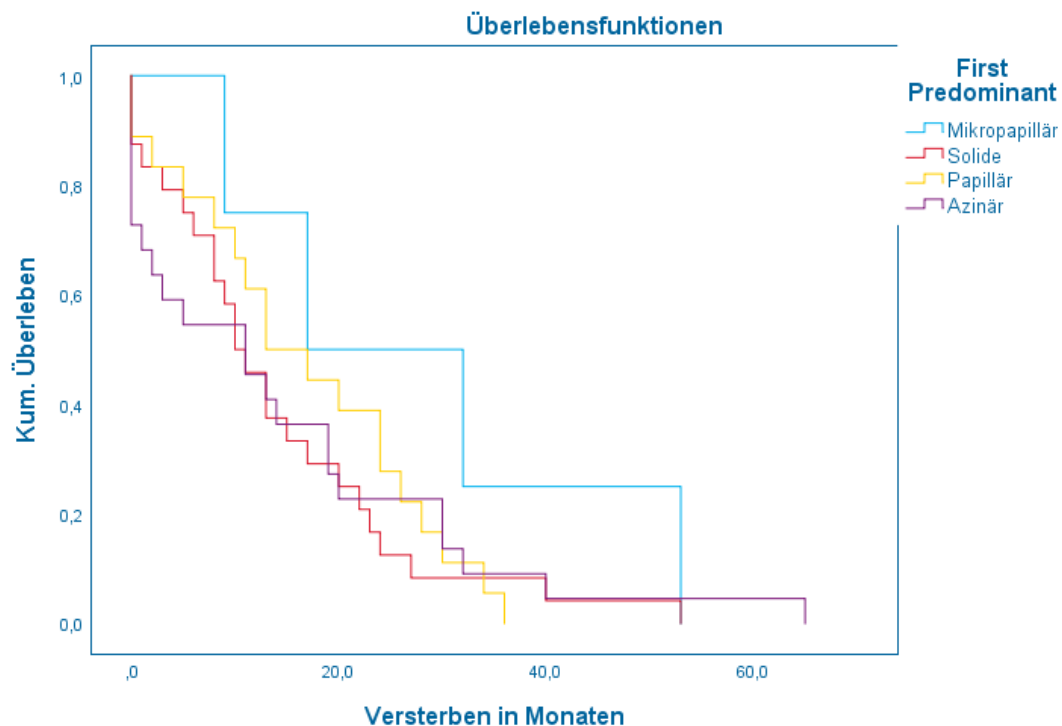
	Chi-Quadrat	Freiheitsgrade	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	,254	1	,615
Test auf Gleichheit der Überlebensverteilungen für die verschiedenen Stufen von Highgrade Komponente >20%.			

Mittelwerte und Mediane für die Überlebenszeit

Highgrade Komponente >20%	Mittelwert ^a				Median			
	Schätzer	Std.-Fehler	95%-Konfidenzintervall		Schätzer	Std.-Fehler	95%-Konfidenzintervall	
			Untere Grenze	Obere Grenze			Untere Grenze	Obere Grenze
<20%	17,000	3,332	10,469	23,531	13,000	2,396	8,305	17,695
>20%	15,659	2,107	11,528	19,789	13,000	1,907	9,263	16,737
Gesamt	16,141	1,791	12,631	19,650	13,000	1,593	9,878	16,122

a. Die Schätzung ist auf die längste Überlebenszeit begrenzt, wenn sie zensiert ist.

Abbildung 6.3: Überleben High-grade Komponente >20 %



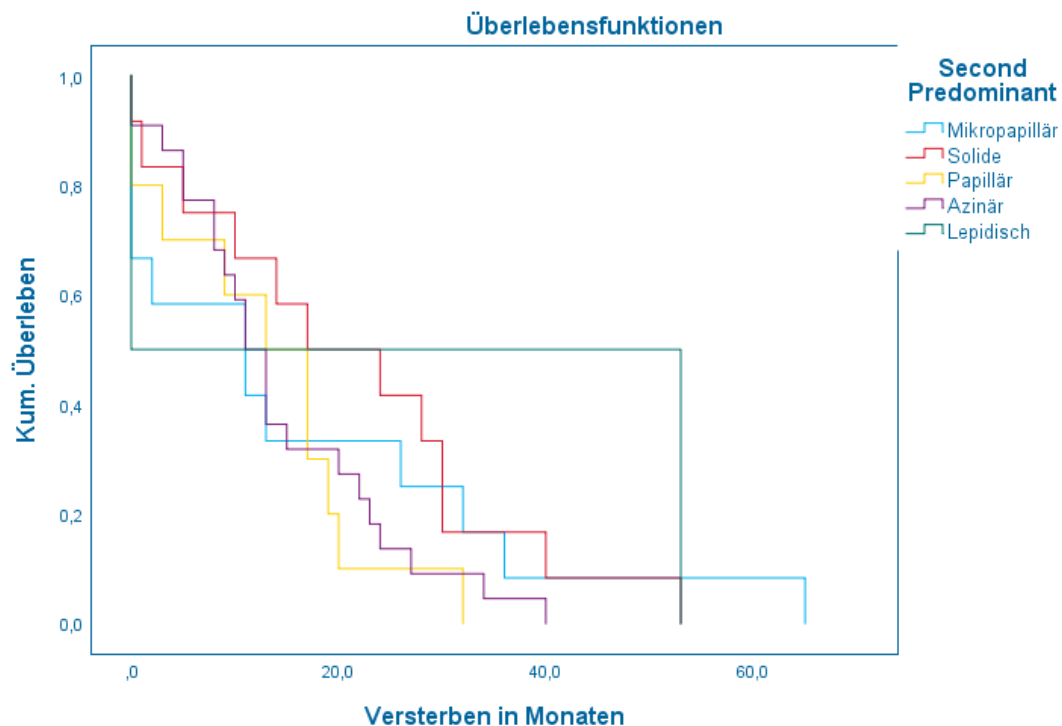
Gesamtvergleiche			
	Chi-Quadrat	Freiheitsgrade	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	2,093	3	,553

Test auf Gleichheit der Überlebensverteilungen für die verschiedenen Stufen von Prädominantes WM

Mittelwerte und Mediane für die Überlebenszeit								
First Predominant	Mittelwert ^a				Median			
	Schätzer	Std.-Fehler	95%-Konfidenzintervall		Schätzer	Std.-Fehler	95%-Konfidenzintervall	
			Untere Grenze	Obere Grenze			Untere Grenze	Obere Grenze
Mikropapillär	27,750	9,673	8,791	46,709	17,000	11,500	,000	39,540
Solide	14,083	2,631	8,927	19,239	10,000	1,960	6,159	13,841
Papillär	16,722	2,725	11,382	22,062	13,000	4,243	4,684	21,316
Azinär	14,318	3,576	7,310	21,326	11,000	5,839	,000	22,444
Gesamt	15,662	1,742	12,247	19,076	13,000	1,365	10,325	15,675

a. Die Schätzung ist auf die längste Überlebenszeit begrenzt, wenn sie zensiert ist.

Abbildung 6.4: Überleben Prädominantes WM

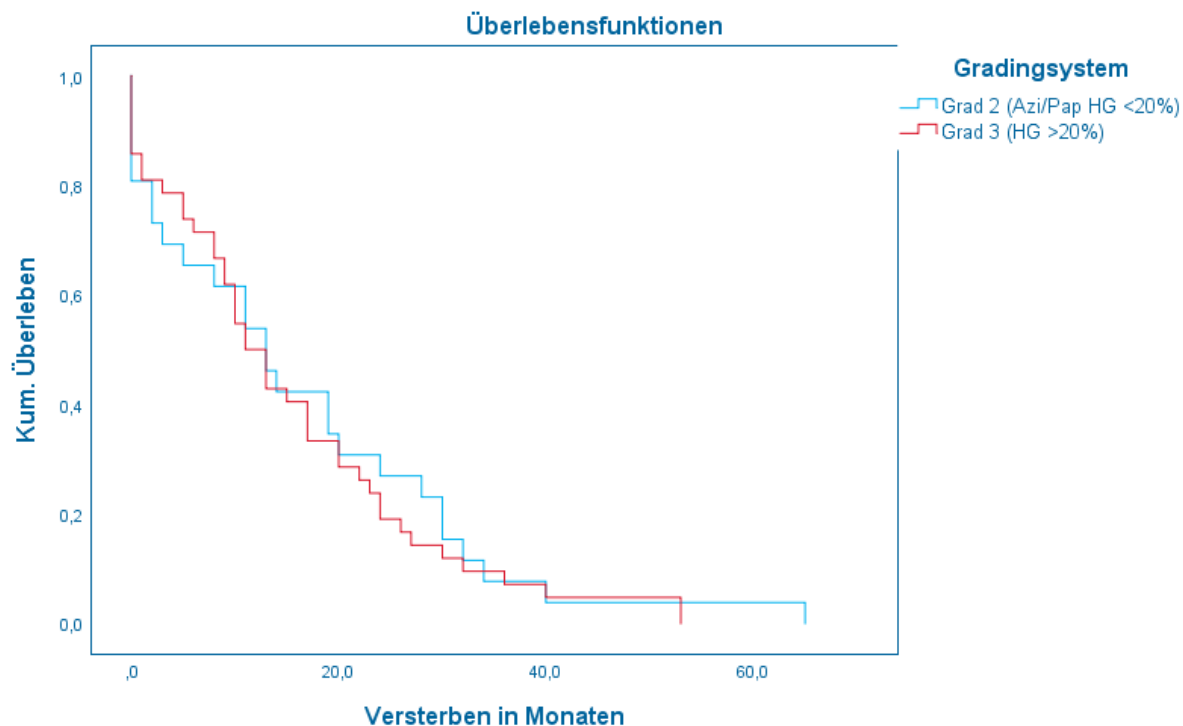


Gesamtvergleiche			
	Chi-Quadrat	Freiheitsgrade	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	3,519	4	,475
Test auf Gleichheit der Überlebensverteilungen für die verschiedenen Stufen von Second Predominant.			

Mittelwerte und Mediane für die Überlebenszeit								
Second Pre-dominant	Mittelwert ^a				Median			
	Schät-zer	Std.-Fehler	95%-Konfidenzintervall		Schät-zer	Std.-Fehler	95%-Konfidenzintervall	
			Untere Grenze	Obere Grenze			Untere Grenze	Obere Grenze
Mikropapillär	16,333	5,796	4,973	27,694	11,000	7,685	,000	26,063
Solide	21,000	4,677	11,832	30,168	17,000	8,660	,026	33,974
Papillär	13,000	3,218	6,693	19,307	13,000	4,216	4,736	21,264
Azinär	14,273	2,248	9,867	18,678	11,000	1,407	8,242	13,758
Lepidisch	26,500	26,500	,000	78,440	,000	.	.	.
Gesamt	16,293	1,957	12,457	20,130	13,000	1,262	10,526	15,474

a. Die Schätzung ist auf die längste Überlebenszeit begrenzt, wenn sie zensiert ist.

Abbildung 6.5: Überleben Second Predominant



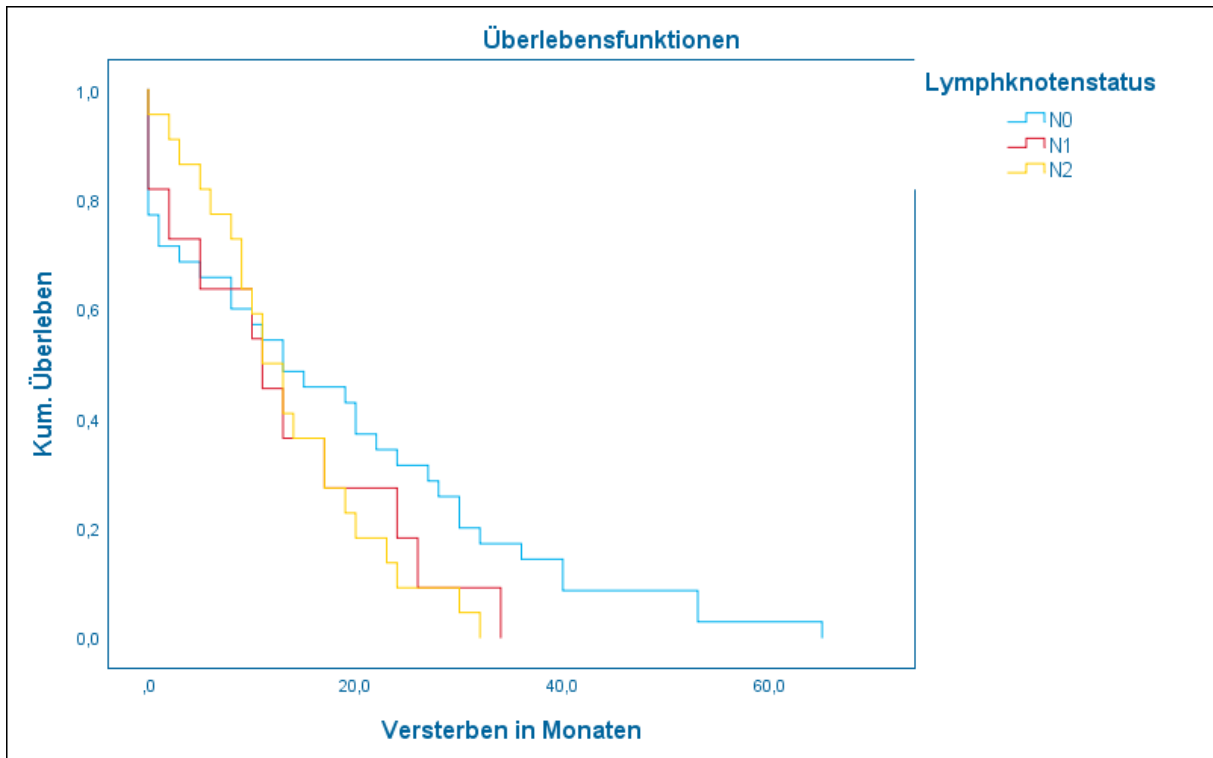
Gesamtvergleiche

	Chi-Quadrat	Freiheitsgrade	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	,205	1	,651
Test auf Gleichheit der Überlebensverteilungen für die verschiedenen Stufen von Gradingsystem.			

Mittelwerte und Mediane für die Überlebenszeit

Gradingsystem	Mittelwert ^a				Median			
	Schätzer	Std.-Fehler	95%-Konfidenzintervall		Schätzer	Std.-Fehler	95%-Konfidenzintervall	
			Untere Grenze	Obere Grenze			Untere Grenze	Obere Grenze
Grad 2 (Azi/Pap HG <20%)	16,269	3,110	10,174	22,365	13,000	3,050	7,021	18,979
Grad 3 (HG >20%)	15,286	2,090	11,189	19,382	11,000	1,620	7,824	14,176
Gesamt	15,662	1,742	12,247	19,076	13,000	1,365	10,325	15,675
a. Die Schätzung ist auf die längste Überlebenszeit begrenzt, wenn sie zensiert ist.								

Abbildung 6.6: Überleben Grading-System



Gesamtvergleiche								
	Chi-Quadrat	Freiheitsgrade	Sig.					
Log Rank (Mantel-Cox)	3,038	2	,219					
Test auf Gleichheit der Überlebensverteilungen für die verschiedenen Stufen von Lymphknotenstatus.								
Mittelwerte und Mediane für die Überlebenszeit								
Lymphknotenstatus	Mittelwert ^a				Median			
	Schätzer	Std.-Fehler	95%-Konfidenzintervall		Schätzer	Std.-Fehler	95%-Konfidenzintervall	
			Untere Grenze	Obere Grenze			Untere Grenze	Obere Grenze
N0	17,914	2,986	12,061	23,768	13,000	5,322	2,568	23,432
N1	12,909	3,415	6,216	19,603	11,000	4,404	2,368	19,632
N2	13,455	1,838	9,851	17,058	11,000	1,759	7,553	14,447
Gesamt	15,662	1,742	12,247	19,076	13,000	1,365	10,325	15,675
a. Die Schätzung ist auf die längste Überlebenszeit begrenzt, wenn sie zensiert ist.								

Abbildung 6.7: Überleben Lymphknotenstatus

6.2. Literaturverzeichnis

- [1] Wolf J, Lungenkarzinom, Institut für Pathologie Universität Heidelberg, https://eliph.klinikum.uni-heidelberg.de/texte_s/651/bronchialkarzinom, zuletzt abgerufen am 16.10.2020
- [2] IARC Cancer today, [, zuletzt abgerufen am 10.10.2020](https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-multi-bars?v=2018&mode=cancer&mode_population=countries&population=900&populations=900&key=asr&sex=0&cancer=39&type=0&statistic=5&prevalence=0&population_group=0&ages_group%5B%5D=0&ages_group%5B%5D=17&nb_items=10&group_cancer=1&include_nmssc=1&include_nmssc_other=1&type_multiple=%257B%2522inc%2522%253Atrue%252C%2522mort%2522%253Atrue%252C%2522prev%2522%253Afalse%257D&orientation=horizontal&type_sort=0&type_nb_items=%257B%2522top%2522%253Atrue%252C%2522bottom%2522%253Afalse%257D&population_group_globocan_id=)
- [3] S3-Leitlinie Lungenkarzinom, https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/020-007OL_I_S3_Lungenkarzinom_2018-03.pdf, zuletzt abgerufen am 16.10.2020
- [4] IARC, Cancer tomorrow, https://gco.iarc.fr/tomorrow/graphic-line?type=0&type_sex=1&mode=population&sex=0&populations=276&cancers=15&age_group=value&apc_male=0&apc_female=0&single_unit=500000&print=0, zuletzt abgerufen am 10.10.2020
- [5] Travis WD, Brambilla E, Burke AP, Marx A, Nicholson AG, WHO Classification of Tumors, Thoracic Tumors WHO (IARC) 5. Edition 2020
- [6] Deutsche Krebsgesellschaft Onko Internetportal, Behandlungsmethoden bei Lungenkrebs im Einzelnen vom 04.07.2018, <https://www.krebsgesellschaft.de/onko-internetportal/basis-informationen-krebs/krebsarten/definition/behandlungsmethoden-bei-lungenkrebs.html>, zuletzt abgerufen am 27.10.2020
- [7] Harms A, Kriegsmann M, Fink L, Länger F, Warth A, Die neue TNM-Klassifikation für Lungentumore, Der Pathologe, publiziert am 02.02.2017, DOI 10.1007/s00292-017-0268-y
- [8] Böcker/Denk/Heitz/Höfler/Kreipe/Moch, Pathologie, Elsevier 5. Auflage (S.9)
- [9] Stanic K, Turnsek N, Vrankar M, Incorporation of EGFR Mutation Status into M Descriptor of New TNM Classification Influences Survival Curves in Non-small Cell Lung Cancer Patients, Publiziert 20.11.2019, doi: [10.2478/raon-2019-0053](https://doi.org/10.2478/raon-2019-0053), [Incorporation of EGFR Mutation Status into M Descriptor of New TNM Classification Influences Survival Curves in Non-small Cell Lung Cancer Patients - PMC \(nih.gov\)](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34811111/)
- [10] Cha MJ, Lee HJ, Lee KS, Jeong JS, Han J, Shim YM, Hwang HS, Mikropapillary and solid subtyp56ft he5656nvasiv lung adenocarcinoma:clinical predictors of histopathology and outcome, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24199757/>, zuletzt abgerufen am 20.08.2019, doi: [10.1016/j.jtcvs.2013.09.045](https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2013.09.045), publiziert am 04.11.2013
- [11] Zao ZR, To KF, Mok TSK, Ng CSH, Is there significance in identification of non-predominant micropapillary or solid components in early-stage lung adenocarcinoma? 2016 Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery, zuletzt aufgerufen: 07.08.2019, doi:10.1093/icvts/ivw283, <https://academic.oup.com/icvts/article-lookup/doi/10.1093/icvts/ivw283>, doi: 10.1093/icvts/ivw283, publiziert am 05.09.2016

- [12] Matsuoka Y, Yurugi Y, Takagi Y, Wakahara M, Kubouchi Y, Sakabe T, Haruki T, Araki K, Taniguchi Y, Nakamura H, Umekita Y, Prognostic significance of solid and micropapillary components in invasive Lung adenocarcinomas measuring <3cm, zuletzt abgerufen am 07.08.2019, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27630350/>, doi:[10.21873/anticancerres.11058](https://doi.org/10.21873/anticancerres.11058), publiziert am 15.07.2016
- [13] Zhao Y, Wang R, Shen X, Pan Y, Cheng C, Li Y, Shen L, Zhang Y, Li H, Zheng D, Ye T, Zheng S, Sun Y, Chen H, Minor Components of Micropapillary and solid subtypes in Lung adenocarcinoma are predictors of lymph node metastasis and poor prognosis, zuletzt abgerufen am 09.08.2019, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26842488/>, doi: [10.1245/s10434-015-5043-9](https://doi.org/10.1245/s10434-015-5043-9), publiziert am 02.02.2016
- [14] Yanagawa N, Shiono S, Abiko M, Katahira M, Osakabe M, Ogata SY, The Clinical Impact of Solid and Micropapillary Patterns in Resected Lung Adenocarcinoma, zuletzt abgerufen am 19.08.2019, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27374456/>, doi: [10.1016/j.jtho.2016.06.014](https://doi.org/10.1016/j.jtho.2016.06.014), publiziert am 30.06.2016
- [15] Park JK, Kim JJ, Moon SW, Lee KY, Lymph node involvement according to lung adenocarcinoma subtypes: lymph node involvement is influenced by lung adenocarcinoma subtypes, zuletzt abgerufen am 09.08.2019, Journal of Thoracic Disease, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29268400/>, doi: 10.21037/jtd.2017.08.132, publiziert am 15.05.2017
- [16] Qu Y, Aly RG, Takahashi Y, Adusumilli PS, Micropapillary lung adenocarcinoma and micrometastasis, zuletzt abgerufen am 09.08.2019, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29268310/>, doi: 10.21037/jtd.2017.09.62, publiziert am 04.09.2017
- [17] Zombori T, Nyári T, Tizslavicz L, Pálföldi R, Csada E, Géczi T, Otlakán A, Pécsy B, Cserni G, Furák J, The more the micropapillary pattern in Stage I lung adenocarcinoma, the worse the prognosis – a retrospective study on digitalized slides, zuletzt abgerufen am 07.08.2019, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29611055/>, doi: [10.1007/s00428-018-2337-x](https://doi.org/10.1007/s00428-018-2337-x), publiziert am 02.04.2018
- [18] Kamiya K, Hayashi Y, Douguchi J, Hashiguchi A, Yamada T, Izumi Y, Watanabe M, Kawamura M, Horinouchi H, Shimada N, Kobayashi K, Sakamoto M, Histopathological features and prognostic significance of the micropapillary pattern in lung adenocarcinoma, zuletzt abgerufen am 02.11.2020, <https://www.nature.com/articles/modpathol200879#Fig5>, publiziert am 30.05.2008, doi: [10.1038/modpathol.2008.79](https://doi.org/10.1038/modpathol.2008.79)
- [19] Lee G, Lee HY, Jeong JY, Han J, Cha MJ, Lee KS, Kim J, Shim JM, Clinical Impact of Minimal Micropapillary Pattern in Invasive Lung Adenocarcinoma: Prognostic Significance and Survival Outcomes, zuletzt aufgerufen am 02.10.2020, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25724001/>, The American Journal of Surgical Pathology, publiziert im Mai 2015, doi: [10.1097/PAS.0000000000000399](https://doi.org/10.1097/PAS.0000000000000399)
- [20] Lee G, Choi ER, Lee HE, Jeong JY, Ahn JH, Kim S, Bae J, Kim HK, Choi JS, Kim J, Zo J, Lee KS, Young Mog Shim Patho57ft he5757neitygenity of lung adenocarcinomas: a novel pathologic index predicts survival, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27612421/>, zuletzt aufgerufen am 15.08.2019, publiziert am 25.10.2016, doi: [10.18632/oncotarget.11857](https://doi.org/10.18632/oncotarget.11857),
- [21] Borczuk A, Prognostic considerations of the new World Health Organization classification of lung adenocarcinoma, European Respiratory Society, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27903658/>, zuletzt aufgerufen am 15.08.2019, publiziert am 30.11.2016, doi: [10.1183/16000617.0089-2016](https://doi.org/10.1183/16000617.0089-2016)

[22] Herold G. 2017, Innere Medizin, S.400

[23] Amin MB, Tamboli P, Merchant SH, Ordóñez NG, Ro J, Ayala AG, Ro JY, Micropapillary component in lung adenocarcinoma: a distinctive histologic feature with possible prognostic significance, The American Journal of Surgical Pathology, zuletzt abgerufen am 22.11.2021, publiziert im März 2002,

[Micropapillary component in lung adenocarcinoma: a distinctive histologic feature with possible prognostic significance - PubMed \(nih.gov\)](#)

[24] Chang JS, Chen LS, Shan YS, Lin FS, Hsiao SY, Tsai CR, Yu SJ, and Tsai HJ, Comprehensive Analysis of the Incidence and Survival Patterns of Lung Cancer by Histologies, Including Rare Subtypes, in the Era of Molecular Medicine and Targeted Therapy - A Nation-Wide Cancer Registry-Based Study From Taiwan, Medicine (Baltimore), publiziert am 19.06.2015, zuletzt abgerufen am 22.11.2021, [Comprehensive Analysis of the Incidence and Survival Patterns of Lung Cancer by Histologies, Including Rare Subtypes, in the Era of Molecular Medicine and Targeted Therapy \(nih.gov\)](#)

[25] Borczuk A, Micropapillary Histology: A Frequent Morphology of Mutation-Associated Lung Adenocarcinoma? American Journal of Clinical Pathology, publiziert Mai 2009, zuletzt abgerufen am 22.11.2021, [Micropapillary Histology | American Journal of Clinical Pathology | Oxford Academic \(oup.com\)](#)

[26] Chao L, Yi-Sheng H, Yu C, Li-Xu Y, Xin-lan L, Dong-Lan L, Jie C, Yi-Lon W, Hui LY, Relevance of EGFR mutation with micropapillary pattern of the novel IASLC/ATS/ERS lung adenocarcinoma classification and correlation with prognosis in Chinese patients, Lung Cancer Elsevier, publiziert am 8.9.2014, zuletzt abgerufen am 22.11.2021, [Relevance of EGFR mutation with micropapillary pattern according to the novel IASLC/ATS/ERS lung adenocarcinoma classification and correlation with prognosis in Chinese patients - ScienceDirect](#)

[27] Hoshi R, Tsuzuku M, Horai T, Ishikawa Y, Satoh Y, Micropapillary clusters in early-stage lung adenocarcinomas: a distinct cytologic sign of significantly poor prognosis, publiziert am 25.04.2004, zuletzt abgerufen am 22.11.2021, [Micropapillary clusters in early-stage lung adenocarcinomas - Hoshi --2004 - Cancer Cytopathology - Wiley Online Library](#)

[28] Hung JJ, Jeng WJ, Chou TJ, Hsu WH, Wu KJ, Huang BS, Wu YC, Prognostic of the New International Association of the Study of Lung Cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society Lung Adenocarcinoma Classification on Death and Recurrence in Completely Resected Stage I Lung Adenocarcinoma, publiziert im Dezember 2013, Annals of Surgery, zuletzt abgerufen am 23.11.2021, [Prognostic Value of the New International Association for th... : Annals of Surgery \(lww.com\)](#)

[29] Kadota K, Villena-Vargas J, Yoshizawa A, Motoi N, Sima CS, Riely GJ, Rusch VW, Adusumilli PS, Travis WD, Prognostic Significance of Adenocarcinoma in situ, Minimally Invasive Adenocarcinoma, and Nonmucinous Lepidic Predominant Invasive Adenocarcinoma of the Lung in Patients with Stage I Disease, The American Journal of Surgical Pathology, publiziert April 2014, zuletzt abgerufen am 23.11.2021, [Prognostic Significance of Adenocarcinoma in situ, Minimally Invasive Adenocarcinoma, and Nonmucinous Lepidic Predominant Invasive Adenocarcinoma of the Lung in Patients with Stage I Disease \(nih.gov\)](#)

[30] Kuroda N, Hamaguchi N, Takeuchi E, Ohara M, Hirouchi T, Mizuno K, Lung adenocarcinoma with a micropapillary pattern: a clinicopathological study of 25 cases, APMIS (acta pathologica, microbiologica, et immunologica Scandinavica), publiziert am 14.12.2006, zuletzt abgerufen am 23.11.2021, [Lung adenocarcinoma with a micropapillary pattern: a clinicopathological study of 25 cases - K-RODA - 2006 - APMIS - Wiley Online Library](#)

[31] Lee MC, Buitrago DH, Kadota K, Jones DR, Adusumilli PS, Recent advances and clinical implication of the micropapillary histological subtype in lung adenocarcinomas, Lung-cancer Management, publiziert am 01.06.2014, zuletzt abgerufen am 23.11.2021, [Recent advances and clinical implications of the micropapillary histological subtype in lung adenocarcinomas \(nih.gov\)](#)

[32] Lu F, Li S, Dong B, Zhang S, Lv, C, Yang Y, Identification of lung adenocarcinoma mutation status based on histologic subtype: Retrospective analysis of 269 patients, Thoracic Cancer, publiziert im Januar 2016, zuletzt abgerufen am 23.11.2021, [Identification of lung adenocarcinoma mutation status based on histologic subtype: Retrospective analysis of 269 patients - PubMed \(nih.gov\)](#)

[33] Luo J, Huang Q, Wang R, Han B, Zhang J, Zhao H, Fang W, Luo Q, Yang J, Yang Y, Zhu L, Chen T, Cheng X, Wang Y, Zheng J <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27379889/> - affiliation-1, Wu H, Xia W, Chen H, Prognostic and predictive value of the novel classification of lung adenocarcinoma in patients with stage IB, Journal of cancer research and clinical oncology, publiziert am 5.07.2016, zuletzt abgerufen am 23.11.2021, [Prognostic and predictive value of the novel classification of lung adenocarcinoma in patients with stage IB - PubMed \(nih.gov\)](#)

[34] Ryo Maeda, Noritaka Isowa, Hideyuki Onuma, Hiroshi Miura, Tomoya Harada, Hirokazu Touge, Hirokazu Tokuyasu, Yuji Kawasaki, Lung adenocarcinomas with micropapillary components, General thoracic and cardiovascular surgery, publiziert am 16.10.2009, zuletzt abgerufen am 23.11.2021, [Lung adenocarcinomas with micropapillary components - PubMed \(nih.gov\)](#), doi: 10.1007/s11748-009-0436-y

- [35] Makimoto Y, Nabeshima K, Iwasaki H, Miyoshi T, Enatsu S, Shiraishi T, Iwasaki A, Shirakusa T, Kikuchi M, Micropapillary pattern: a distinct pathological marker to subclassify tumours with a significantly poor prognosis within small peripheral lung adenocarcinoma, *Histopathology*, publiziert im Juni 2005, zuletzt abgerufen am 23.11.2021, [Micropapillary pattern: a distinct pathological marker to subclassify tumours with a significantly poor prognosis within small peripheral lung adenocarcinoma \(=20 mm\) with mixed bronchioloalveolar and invasive subtypes \(N'guchi's type C tumours\) - PubMed \(nih.gov\)](#), doi: 10.1111/j.1365-2559.2005.02126.x
- [36] Miyoshi T, Satoh Y, Okumura S, Nakagawa K, Shirakusa T, Tsuchiya E, Ishikawa Y, Early-stage lung adenocarcinomas with a micropapillary pattern, a distinct pathologic marker for a significantly poor prognosis, *American Journal of Surgical Pathology*, publiziert im Januar 2003, zuletzt abgerufen am 24.11.2021, [Early-stage lung adenocarcinomas with a micropapillary pattern, a distinct pathologic marker for a significantly poor prognosis - PubMed \(nih.gov\)](#), doi: 10.1097/00000478-200301000-00011
- [37] Miyoshi T, Shirakusa T, Ishikawa Y, Iwasaki A, Shiraishi T, Makimoto Y, Iwasaki H, Nabeshima K, Possible mechanism of metastasis in lung adenocarcinomas with a micropapillary pattern, *Pathology international*, publiziert im Juli 2005, zuletzt abgerufen am 24.11.2021, [Possible mechanism of metastasis in lung adenocarcinomas with a micropapillary pattern - PubMed \(nih.gov\)](#), doi: 10.1111/j.1440-1827.2005.01847.x
- [38] Kawakami T, Nabeshima K, Hamasaki M, Iwasaki A, Shirakusa T, Iwasaki H, Small cluster invasion: a possible link between micropapillary pattern and lymph node metastasis in pT1 lung adenocarcinomas, *Virchows Archiv*, publiziert am 11.11.2008, zuletzt abgerufen am 24.11.2021, [Small cluster invasion: a possible link between micropapillary pattern and lymph node metastasis in pT1 lung adenocarcinomas - PubMed \(nih.gov\)](#), doi: 10.1007/s00428-008-0695-5
- [39] Autor unbekannt, MUC1 mucin 1, cell surface associated [*Homo sapiens* (human)], zuletzt abgerufen am 24.11.2021, [MUC1 mucin 1, cell surface associated \[Homo sapiens \(human\)\] --Gene - NCBI \(nih.gov\)](#), doi: [10.1016/j.molmed.2014.02.007](#)
- [40] Nath S, Mukherjee P, Muc1: a multifaceted oncoprotein with a key role in cancer progression, *Trends in molecular medicine*, publiziert am 22.03.2014, zuletzt abgerufen am 24.11.2021, [Muc1: a multifaceted oncoprotein with a key role in cancer progression \(nih.gov\)](#)
- [41] Nitadori Ji, Bograd AJ, Kadota K, Sima CS, Rizk NP, Morales EA, Rusch VW, Travis WD, Adusumilli PS, Impact of micropapillary histologic subtype in selecting limited resection vs lobectomy for lung adenocarcinoma of 2cm or smaller, *Journal of the National Cancer Institute*, publiziert am 07.08.2013, zuletzt abgerufen am 24.11.2021, [Impact of micropapillary histologic subtype in selecting limited resection vs lobectomy for lung adenocarcinoma of 2cm or smaller - PubMed \(nih.gov\)](#), doi: 10.1093/jnci/djt166
- [42] Roh MS, Lee JI, Choi PJ, Hong YS, Relationship between micropapillary component and micrometastasis in the regional lymph nodes of patients with stage I lung adenocarcinoma, *Histopathology* Dezember 2004, zuletzt abgerufen am 24.11.2021, [Relationship between micropapillary component and micrometastasis in the regional lymph nodes of patients with stage I lung adenocarcinoma - PubMed \(nih.gov\)](#), doi: 10.1111/j.1365-2559.2004.01953.x

- [43] Sánchez-Mora N, Cebollero Presmanes M, Monroy V, Moreno N, Lara-Martínez JM, Herranz Aladro M, Alvarez-Fernández E, Micropapillary lung adenocarcinoma: a distinctive histologic subtype with prognostic significance. Case series, Human Pathology März 2008, zuletzt abgerufen am 24.11.2021, [Micropapillary lung adenocarcinoma: a distinctive histologic subtype with prognostic significance. Case s–ries - PubMed \(nih.gov\)](#), doi: 10.1016/j.humpath.2007.05.029
- [44] Norifumi Tsubokawa¹, Takahiro Mimae¹, Shinsuke Sasada¹, Tomoharu Yoshiya¹, Takeshi Mimura¹, Shuji Murakami², Hiroyuki Ito³, Yoshihiro Miyata¹, Haruhiko Nakayama³, Morihito Okada, Negative prognostic influence of micropapillary pattern in stage IA lung adenocarcinoma, European Journal of cardio-thoracic surgery, publiziert am 11.03.2015, zuletzt abgerufen am 24.11.2021, [Negative prognostic influence of micropapillary pattern in stage IA lung adenocarc–noma - PubMed \(nih.gov\)](#), doi: 10.1093/ejcts/ezv058
- [45] Yoshida Y, Nitadori J, Shinozaki-Ushiku A, Sato J, Miyaji T, Yamaguchi T, Fukayama M, Nakajima J, Micropapillary histological subtype in lung adenocarcinoma of 2 cm or less: impact on recurrence and clinical predictors, General thoracic and cardiovascular surgery, publiziert am 27.02.2017, zuletzt abgerufen am 24.11.2021, [Micropapillary histological subtype in lung adenocarcinoma of 2 cm or less: impact on recurrence and clinical predi–tors - PubMed \(nih.gov\)](#), doi: 10.1007/s11748-017-0747-3
- [46] Peng B, Li G, Guo Y, Prognostic significance of micropapillary and solid patterns in stage IA lung adenocarcinoma, American Journal of Translational Research, publiziert am 15.09.2021, zuletzt abgerufen am 25.11.2021, [Prognostic significance of micropapillary and solid patterns in stage IA lung adenocarcinoma \(nih.gov\)](#), PMID: PMC8507014
- [47] Wang L, Wang X, Huang M, Yan S, Li S, Lv C, Wu N, Yang Y, High-risk-pattern lung adenocarcinoma with epidermal growth factor receptor mutation is associated with distant metastasis risk and may benefit from adjuvant targeted therapy, Interactive Cardiovascular and Thoracic surgery, publiziert am 18.08.2021, zuletzt abgerufen am 25.11.2021, [High-risk-pattern lung adenocarcinoma with epidermal growth factor receptor mutation is associated with distant metastasis risk and may benefit from adjuvant targeted th–rapy - PubMed \(nih.gov\)](#), doi: 10.1093/icvts/ivab099
- [48] Choi SH, Jeong JY, Lee SY, Shin KM, Jeong SJ, Park T, Do YW, Lee EB, Seok Y, Lee WK, Park JE, Park S, Lee YH, Seo H, Yoo SS, Lee J, Cha S, Kim CH, Park JY, Clinical implication of minimal presence of solid or micropapillary subtype in early-stage lung adenocarcinoma, Thoracic Cancer, publiziert am 24.11.2020, zuletzt abgerufen am 25.11.2021, [Clinical implication of minimal presence of solid or micropapillary subtype in early-stage lung adenocarc–noma - PubMed \(nih.gov\)](#), doi: 10.1111/1759-7714.13754
- [49] Chang C, Sun X, Zhao W, Wang R, Qian X, Lei B, Wang L, Liu L, Ruan M, Xie W, Shen J, Minor components of micropapillary and solid subtypes in lung invasive adenocarcinoma (≤ 3 cm): PET/CT findings and correlations with lymph node metastasis, publiziert am 10.12.2019, abgerufen am 18.12.2021, [Minor components of micropapillary and solid subtypes in lung invasive adenocarcinoma \(\$\leq 3\$ cm\): PET/CT findings and correlations with lymph node metastasis | SpringerLink, <https://doi.org/10.1007/s11547-019-01112-x>](#)

- [50] Griesinger F, Absenger G, Eberhardt W, Früh M, Gautschi O, Hilbe W, Hoffmann H, Huber RM, Loges S, Pöttgen C, Pritzkeleit R, Reck M, Reinmuth N, Sebastian M, Waller C, Wolf J, Wolf M, Wörmann B, Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC), Onkopedia Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V., publiziert im Juli 2021, zuletzt abgerufen am 18.12.2021, [Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig \(NSCLC\) — Onkopedia](#)
- [51] Yaldız D, Kaya SÖ, Ceylan KC, Acar A, Aydoğdu Z, Gürsoy S, Yaldız S, Prognostic Effects of Predominant Histologic Subtypes in Resected Pulmonary Adenocarcinomas, Balkan Medical Journal, publiziert am 28.10.2019, zuletzt abgerufen am 18.12.2021, [Prognostic Effects of Predominant Histologic Subtypes in Resected Pulmonary Adenocarcinomas \(nih.gov\)](#), doi: [10.4274/balkanmedj.galenos.2019.2019.1.130](#)
- [52] Wright J, Churg A, Kitaichi M, Yang HM, Hyde D, Yi E, Modern Pathology, Reproducibility of visual estimation of lung adenocarcinoma subtype proportions, publiziert am 23.09.2019, zuletzt abgerufen am 18.12.2021, [Reproducibility of visual estimation of lung adenocarcinoma subtype proportions | Modern Pathology \(nature.com\)](#), DOI<https://doi.org/10.1038/s41379-019-0308-7>
- [53] Song T, Jiang L, Zhuo Z, Luo J, Alai G, Shen X, Lin Y, Impacts of thoracoscopic surgery and high grade histologic subtypes on spread through air spaces in small stage I lung adenocarcinomas, publiziert am 10.07.2019, zuletzt abgerufen am 18.12.2021, [Impacts of thoracoscopic surgery and high grade histologic subtypes on spread through air spaces in small stage I lung adenocarcinomas - PubMed \(nih.gov\)](#), doi: [10.1007/s00432-019-02972-6](#)
- [54] Terada T, Takahashi T, Morita S, Kashiwabara K, Nagayama K, Nitadori JI, Anraku M, Sato M, Shinozaki-Ushiku A, Nakajima J, Interactive cardiovascular and thoracic surgery, Spread through air spaces is an independent predictor of recurrence in stage III (N2) lung adenocarcinoma, publiziert am 01.09.2019, [Spread through air spaces is an independent predictor of recurrence in stage III \(N2\) lung adenocarcinoma - PubMed \(nih.gov\)](#), doi: [10.1093/icvts/ivz116](#)
- [55] Mikubo M, Naito M, Matsui Y, Shiomi K, Ichinoe M, Yoshida T, Satoh Y, Relevance of Intraoperative Pleural Lavage Cytology and Histologic Subtype in Lung Adenocarcinoma, The Annals of thoracic surgery, publiziert am 15.09.2018, zuletzt abgerufen am 18.12.2021, [Relevance of Intraoperative Pleural Lavage Cytology and Histologic Subtype in Lung Adenocarcinoma - PubMed \(nih.gov\)](#), doi: [10.1016/j.athoracsur.2018.07.035](#)
- [56] Lee JS, Kim EK, Kim M, Shim HS, Genetic and clinicopathologic characteristics of lung adenocarcinoma with tumor spread through air spaces, Lung Cancer, publiziert am 17.07.2018, zuletzt abgerufen am 18.12.2021, [Genetic and clinicopathologic characteristics of lung adenocarcinoma with tumor spread through air spaces - PubMed \(nih.gov\)](#), doi: [10.1016/j.lungcan.2018.07.020](#)
- [57] Wang Y, Zheng D, Zheng J, Huang Q, Han B, Zhang J, Zhao H, Chen H, Predictors of recurrence and survival of pathological T1N0M0 invasive adenocarcinoma following lobectomy, Journal of Cancer Research and Clinical Oncology publiziert am 12.03.2018, zuletzt abgerufen am 22.12.2021, [Predictors of recurrence and survival of pathological T1N0M0 invasive adenocarcinoma following lobectomy - PubMed \(nih.gov\)](#), DOI: [10.1007/s00432-018-2622-8](#),

[58] Masai K, Sakurai H, Sukeda A, Suzuki S, Asakura K, Nakagawa K, Asamura H, Watanabe SI, Motoi N, Hiraoka N, Prognostic Impact of Margin Distance and Tumor Spread Through Air Spaces in Limited Resection for Primary Lung Cancer, Journal of thoracic oncology, publiziert am 04.09.2017, zuletzt abgerufen 22.12.2021, [Prognostic Impact of Margin Distance and Tumor Spread Through Air Spaces in Limited Resection for Primary Lung Cancer - PubMed \(nih.gov\)](#), doi: 10.1016/j.jtho.2017.08.015.

[59] Haruki T, Wakahara M, Matsuoka Y, Miwa K, Araki K, Taniguchi Y, Nakamura H, Clinicopathological Characteristics of Lung Adenocarcinoma with Unexpected Lymph Node Metastasis, Annals of thoracic and cardiovascular surgery, publiziert am 23.05.2017, zuletzt abgerufen am 22.12.2021, [Clinicopathological Characteristics of Lung Adenocarcinoma with Unexpected Lymph Node Metastasis - PubMed \(nih.gov\)](#), doi: 10.5761/atcs.oa.16-00309.

[60] Luo J, Wang R, Han B, Zhang J, Zhao H, Fang W, Luo Q, Yang J, Yang Y, Zhu L, Chen T, Cheng X, Huang Q, Wang Y, Zheng J, Chen H, Solid predominant histologic subtype and early recurrence predict poor postrecurrence survival in patients with stage I lung adenocarcinoma, Oncotarget, publiziert am 24.01.2017, zuletzt abgerufen am 22.12.2021, [Solid predominant histologic subtype and early recurrence predict poor postrecurrence survival in patients with stage I lung adenocarcinoma - PubMed \(nih.gov\)](#), doi: 10.18632/oncotarget.12540.

[61] Morimoto J, Nakajima T, Suzuki H, Nagato K, Iwata T, Yoshida S, Fukuyo M, Ota S, Nakatani Y, Yoshino I, Impact of free tumor clusters on prognosis after resection of pulmonary adenocarcinoma, Journal of thoracic and cardiovascular surgery, publiziert am 15.04.2016, zuletzt abgerufen am 22.12.2021, [Impact of free tumor clusters on prognosis after resection of pulmonary adenocarcinoma - PubMed \(nih.gov\)](#), DOI: [10.1016/j.jtcvs.2016.03.088](#)

[62] Muranishi Y, Tanaka N, Kono T, Miyahara R, Vessel invasion as a predictive factor for recurrence after surgery in stage I lung adenocarcinoma, Respiratory Investigation, online publiziert am 18.12.2021, zuletzt abgerufen am 24.12.2021, [Vessel invasion as a predictive factor for recurrence after surgery in stage I lung adenocarcinoma - PubMed \(nih.gov\)](#), DOI: [10.1016/j.resinv.2021.11.005](#)

[63] Huang W, Zhang H, Zhang Z, Zhang B, Sun X, Huo Y, Feng Y, Tian P, Mo^H, Wang C, A prognostic nomogram based on a new classification of combined micropapillary and solid components for stage IA invasive lung adenocarcinoma, Journal of surgical oncology, publiziert am 03.12.2021, zuletzt abgerufen am 24.12.2021, [A prognostic nomogram based on a new classification of combined micropapillary and solid components for stage IA invasive lung adenocarcinoma - PubMed \(nih.gov\)](#), doi: 10.1002/jso.26760.

[64] Shigenobu T, Takahashi Y, Masugi Y, Hanawa R, Matsushita H, Tajima A, Kuroda H, Micropapillary Predominance Is a Risk Factor for Brain Metastasis in Resected Lung Adenocarcinoma, Clinical Lungcancer, publiziert am 18.04.2021 zuletzt abgerufen am 24.12.2021, [Micropapillary Predominance Is a Risk Factor for Brain Metastasis in Resected Lung Adenocarcinoma - PubMed \(nih.gov\)](#), DOI: [10.1016/j.clcc.2021.04.001](#)

[65] Liu X, Sun K, Yang F, Sui X, Jiang G, Wang J, Li X, Different pathologic types of early stage lung adenocarcinoma have different post-operative recurrence patterns, Thoracic cancer, publiziert am 28.06.2021, zuletzt abgerufen am 25.12.2021, [Different pathologic types of early stage lung adenocarcinoma have different post-operative recurrence patterns - PubMed \(nih.gov\)](#), DOI: [10.1111/1759-7714.14049](#)

[66] Jeon HW, Kim YD, Sim SB, Moon MH, Significant difference in recurrence according to the proportion of high grade patterns in stage IA lung adenocarcinoma, Thoracic cancer, publiziert am 25.05.2021, zuletzt abgerufen am 25.12.2021, [Significant difference in recurrence according to the proportion of high grade patterns in stage IA lung adenocarcinoma - PubMed \(nih.gov\)](#), DOI: [10.1111/1759-7714.13984](#)

[67] Choi Y, Kim J, Park H, Kim HK, Kim J, Jeong JY, Ahn JH, Lee HY, Rethinking a Non-Predominant Pattern in Invasive Lung Adenocarcinoma: Prognostic Dissection Focusing on a High-Grade Pattern, Cancers (Basel), publiziert am 04.06.2021, zuletzt abgerufen am 25.12.2021, [Rethinking a Non-Predominant Pattern in Invasive Lung Adenocarcinoma: Prognostic Dissection Focusing on a High-Grade Pattern - PubMed \(nih.gov\)](#), DOI: [10.3390/cancers13112785](#)

[68] Wang Z, Wu Y, Wang L, Gong L, Han C, Liang N, Li S, Predicting occult lymph node metastasis by nomogram in patients with lung adenocarcinoma ≤ 2 cm, Future oncology (London, England), publiziert am 31.03.2021, zuletzt abgerufen am 25.12.2021, [Predicting occult lymph node metastasis by nomogram in patients with lung adenocarcinoma \$\leq 2\$ cm - PubMed \(nih.gov\)](#), DOI: [10.2217/fo-2020-0905](#)

[69] Yu X, Dong Z, Wang W, Mao S, Pan Y, Liu Y, Yang S, Chen B, Wang C, Li X, Zhao C, Jia K, Shao C, Wu C, Ren S, Zhou C, Adenocarcinoma of High-Grade Patterns Associated with Distinct Outcome of First-Line Chemotherapy or EGFR-TKIs in Patients of Relapsed Lung Cancer, Cancer Management and Research, publiziert am 17.05.2021, zuletzt abgerufen am 25.12.2021, [Adenocarcinoma of High-Grade Patterns Associated with Distinct Outcome of First-Line Chemotherapy or EGFR-TKIs in Patients of Relapsed Lung Cancer - PubMed \(nih.gov\)](#), doi: [10.2147/CMAR.S302545](#)

[70] Zhang H, Huang W, Liu C, Giaccone G, Zhao X, Sun X, Li J, Cheng R, Huang Q, Mo H, Zhang Z, Zhang B, Wang C, The Prognostic Value of Non-Predominant Micropapillary Pattern in a Large Cohort of Resected Invasive Lung Adenocarcinoma Measuring ≤ 3 cm, Frontiers of Oncology, publiziert am 07.05.2021, zuletzt abgerufen am 25.12.2021, [The Prognostic Value of Non-Predominant Micropapillary Pattern in a Large Cohort of Resected Invasive Lung Adenocarcinoma Measuring \$\leq 3\$ cm - PubMed \(nih.gov\)](#), doi: [10.3389/fonc.2021.657506](#)

[71] Arrieta O, Salas AA, Cardona AF, Díaz-García D, Lara-Mejía L, Escamilla I, García AP, Pérez EC, Raez LE, Rolfo C, Rosell R, Risk of development of brain metastases according to the IASLC/ATS/ERS lung adenocarcinoma classification in locally advanced and metastatic disease, Lung Cancer (Amsterdam, Netherlands), publiziert am 27.01.2021, zuletzt abgerufen am 26.12.2021, [Risk of development of brain metastases according to the IASLC/ATS/ERS lung adenocarcinoma classification in locally advanced and metastatic disease - PubMed \(nih.gov\)](#), DOI: [10.1016/j.lungcan.2021.01.023](#)

[72] Emoto K, Eguchi T, Tan KS, Takahashi Y, Aly RG, Rekhtman N, Travis WD, Adusumilli PS, Expansion of the Concept of Micropapillary Adenocarcinoma to Include a Newly Recognized Filigree Pattern as Well as the Classical Pattern Based on 1468 Stage I Lung Adenocarcinomas, Journal of thoracic oncology, publiziert am 25.07.2019, zuletzt abgerufen am 26.12.2021, [Expansion of the Concept of Micropapillary Adenocarcinoma to Include a Newly Recognized Filigree Pattern as Well as the Classical Pattern Based on 1468 Stage I Lung Adenocarcinomas - PubMed \(nih.gov\)](#), DOI: [10.1016/j.jtho.2019.07.008](#)

[73] Zhu E, Xie H, Gu C, Su H, Zhao S, Ren Y, She Y, Zheng H, Xie D, Zhu Y, Jiang G, Wu C, Dai C, Chen C, Recognition of filigree pattern expands the concept of micropapillary

subtype in patients with surgically resected lung adenocarcinoma, Modern pathology, publiziert am 16.11.2020, zuletzt abgerufen am 26.11.2021, [Recognition of filigree pattern expands the concept of micropapillary subtype in patients with surgically resected lung adenocarcinoma - PubMed \(nih.gov\)](#), DOI: [10.1038/s41379-020-00711-8](#)

[75] Alvarez Moreno JC, Aljamal AA, Bahmad HF, Febres-Aldana CA, Rassaei N, Recine M, Poppiti R, Correlation between spread through air spaces (STAS) and other clinicopathological parameters in lung cancer, Pathology, research and practice, publiziert am 16.02.2021, zuletzt abgerufen am 27.12.2021, [Correlation between spread through air spaces \(STAS\) and other clinicopathological parameters in lung cancer - PubMed \(nih.gov\)](#), doi: [10.1016/j.prp.2021.153376](#)

[76] Xie H, Su H, Zhu E, Gu C, Zhao S, She Y, Ren Y, Xie D, Zheng H, Wu C, Dai C, Chen C, Morphological Subtypes of Tumor Spread Through Air Spaces in Non-Small Cell Lung Cancer: Prognostic Heterogeneity and Its Underlying Mechanism, Frontiers of oncology, publiziert am 04.03.2021, zuletzt abgerufen am 28.12.2021, [Morphological Subtypes of Tumor Spread Through Air Spaces in Non-Small Cell Lung Cancer: Prognostic Heterogeneity and Its Underlying Mechanism - PubMed \(nih.gov\)](#), DOI: [10.3389/fonc.2021.608353](#)

[77] Hong JH, Park S, Kim H, Goo JM, Park IK, Kang CH, Kim YT, Yoon SH, Volume and Mass Doubling Time of Lung Adenocarcinoma according to WHO Histologic Classification, Korean Journal of Radiology, publiziert am 30.10.2020, zuletzt abgerufen am 28.12.2021, [Volume and Mass Doubling Time of Lung Adenocarcinoma according to WHO Histologic Classification - PubMed \(nih.gov\)](#), DOI: [10.3348/kjr.2020.0592](#)

[78] Kagimoto A, Tsutani Y, Kambara T, Handa Y, Kumada T, Mimae T, Kushitani K, Miyata Y, Takeshima Y, Okada M, Utility of Newly Proposed Grading System From International Association for the Study of Lung Cancer for Invasive Lung Adenocarcinoma, JTO clinical and respiratory reports, publiziert am 26.11.2021, zuletzt abgerufen am 28.12.2021, [Utility of Newly Proposed Grading System From International Association for the Study of Lung Cancer for Invasive Lung Adenocarcinoma - PubMed \(nih.gov\)](#), DOI: [10.1016/j.jtocrr.2020.100126](#)

[79] Chae M, Jeon JH, Chung JH, Lee SY, Hwang WJ, Jung W, Hwang Y, Cho S, Kim K, Jheon S, Prognostic significance of tumor spread through air spaces in patients with stage IA part-solid lung adenocarcinoma after sublobar resection, Lung Cancer, publiziert am 05.12.2020, zuletzt abgerufen am 28.12.2021, [Prognostic significance of tumor spread through air spaces in patients with stage IA part-solid lung adenocarcinoma after sublobar resection - PubMed \(nih.gov\)](#), DOI: [10.1016/j.lungcan.2020.12.001](#)

[80] Watanabe K, Sakamaki K, Ito H, Yokose T, Yamada K, Nakayama H, Masuda M, Impact of the micropapillary component on the timing of recurrence in patients with resected lung adenocarcinoma, European Journal of cardio-thoracic surgery, publiziert am 01.11.2020, zuletzt abgerufen am 29.12.2021, [Impact of the micropapillary component on the timing of recurrence in patients with resected lung adenocarcinoma - PubMed \(nih.gov\)](#), DOI: [10.1093/ejcts/ezaa138](#)

[81] Zombori T, Sejben A, Tiszlavicz L, Cserni G, Pálfoldi R, Csada E, Furák J, Architectural Grade Combined With Spread Through Air Spaces (STAS) Predicts Recurrence and is Suitable for Stratifying Patients Who Might Be Eligible for Lung Sparing Surgery for Stage I Adenocarcinomas, Pathology Oncology Research, publiziert am 20.06.2020, zuletzt abgerufen am 29.12.2021, [Architectural Grade Combined With Spread Through Air Spaces \(STAS\) Predicts Recurrence and is Suitable for Stratifying Patients Who Might Be Eligible for Lung](#)

[Sparing Surgery for Stage I Adenocarcinomas - PubMed \(nih.gov\)](#), DOI: [10.1007/s12253-020-00855-7](#)

[82] Blaauwgeers H, Flieder D, Warth A, Harms A, Monkhorst K, Witte B, Thunnissen E, A Prospective Study of Loose Tissue Fragments in Non-Small Cell Lung Cancer Resection Specimens: An Alternative View to "Spread Through Air Spaces", The American Journal of surgical pathology, publiziert im September 2017, zuletzt abgerufen am 31.12.2021, [A Prospective Study of Loose Tissue Fragments in Non-Small Cell Lung Cancer Resection Specimens: An Alternative View to "Spread Through Air Spaces" - PubMed \(nih.gov\)](#), DOI: [10.1097/PAS.0000000000000889](#)

[83] Thunnissen E, Blaauwgeers HJLG, de Cuba EMV, Yick CY, Flieder DB, Ex Vivo Artifacts and Histopathologic Pitfalls in the Lung, Archives of pathology and laboratory medicine, publiziert am 01.03.2017, zuletzt abgerufen am 31.12.2021, [Ex Vivo Artifacts and Histopathologic Pitfalls in the Lung - PubMed \(nih.gov\)](#), DOI: [10.5858/arpa.2015-0292-OA](#)

[84] Moreira AL, Ocampo PSS, Xia Y, Zhong H, Russell PA, Minami Y, Cooper WA, Yoshida A, Bubendorf L, Papotti M, Pelosi G, Lopez-Rios F, Kunitoki K, Ferrari-Light D, Sholl LM, Beasley MB, Borczuk A, Botling J, Brambilla E, Chen G, Chou TY, Chung JH, Dacic S, Jain D, Hirsch FR, Hwang D, Lantuejoul S, Lin D, Longshore JW, Motoi N, Noguchi M, Poleri C, Rekhtman N, Tsao MS, Thunnissen E, Travis WD, Yatabe Y, Roden AC, Daigneault JB, Wistuba II, Kerr KM, Pass H, Nicholson AG, Mino-Kenudson M, A Grading System for Invasive Pulmonary Adenocarcinoma: A Proposal From the International Association for the Study of Lung Cancer Pathology Committee, Journal of thoracic oncology, publiziert am 17.06.2020, zuletzt abgerufen am 31.12.2021, [A Grading System for Invasive Pulmonary Adenocarcinoma: A Proposal From the International Association for the Study of Lung Cancer Pathology Committee - PubMed \(nih.gov\)](#), DOI: [10.1016/j.jtho.2020.06.001](#)

[85] Yang F, Dong Z, Shen Y, Shi J, Wu Y, Zhao Z, Jiang G, Song X, Cribriform growth pattern in lung adenocarcinoma: More aggressive and poorer prognosis than acinar growth pattern, Lung Cancer, publiziert am 21.07.2020, zuletzt abgerufen am 31.12.2021, [Cribriform growth pattern in lung adenocarcinoma: More aggressive and poorer prognosis than acinar growth pattern - PubMed \(nih.gov\)](#), DOI: [10.1016/j.lungcan.2020.07.021](#)

[86] Emoto K, Tan KS, Rekhtman N, Adusumilli PS, Travis WD, The Newly Described Filigree Pattern Is an Expansion of the Micropapillary Adenocarcinoma Concept Rather Than a Proposed New Subtype, Journal of thoracic oncology, publiziert im Juli 2020, zuletzt abgerufen am 31.12.2021, [The Newly Described Filigree Pattern Is an Expansion of the Micropapillary Adenocarcinoma Concept Rather Than a Proposed New Subtype - ScienceDirect](#), DOI: [10.1016/j.jtho.2020.04.018](#)

[87] Kondo K, Yoshizawa A, Nakajima N, Sumiyoshi S, Teramoto Y, Rokutan-Kurata M, Sonobe M, Menju T, Date H, Haga H, Large nest micropapillary pattern of lung adenocarcinoma has poorer prognosis than typical floret pattern: analysis of 1,062 resected tumors, Translational lung cancer research, publiziert im Juni 2020, zuletzt abgerufen am 31.12.2021, [Large nest micropapillary pattern of lung adenocarcinoma has poorer prognosis than typical floret pattern: analysis of 1,062 resected tumors - PubMed \(nih.gov\)](#), DOI: [10.21037/tlcr-19-731](#)

[88] Park S, Lee SM, Kim S, Lee JG, Choi S, Do KH, Seo JB, Volume Doubling Times of Lung Adenocarcinomas: Correlation with Predominant Histologic Subtypes and Prognosis, Radiology, publiziert am 31.03.2020 zuletzt abgerufen am 05.01.2022, [Volume Doubling Times of Lung Adenocarcinomas: Correlation with Predominant Histologic Subtypes and Prognosis - PubMed \(nih.gov\)](#), DOI: [10.1148/radiol.2020191835](#)

- [89] Campos-Parra AD, Avilés A, Contreras-Reyes S, Rojas-Marín CE, Sánchez-Reyes R, Borbolla-Escoboza RJ, Arrieta O, Relevance of the novel IASLC/ATS/ERS classification of lung adenocarcinoma in advanced disease, The european Respiratory Journal, publiziert am 16.01.2014, zuletzt abgerufen am 20.01.2022, [Relevance of the novel IASLC/ATS/ERS classification of lung adenocarcinoma in advanced disease - PubMed \(nih.gov\)](#), DOI: [10.1183/09031936.00138813](#)
- [90] Wolf M, Eberhardt W, Früh M, Gautschi O, Griesinger F, Hilbe W, Hoffmann H, Huber RM, Loges S, Pirker R, Pöttgen C, Pritzkeleit R, Reck M, Reinmuth N, Sebastian M, Ukena D, Waller C, Wolf J, Wörmann B, Lungenkarzinom, kleinzellig (SCLC), Onkopedia, Stand September 2019, zuletzt abgerufen am 22.01.2022, [Lungenkarzinom, kleinzellig \(SCLC\) — Onkopedia](#)
- [91] Griesinger F, Absenger G, Eberhardt W, Früh M, Gautschi O, Hilbe W, Hoffmann H, Huber RM, Loges S, Pöttgen C, Pritzkeleit R, Reck M, Reinmuth N, Sebastian M, Waller C, Wolf J, Wolf M, Wörmann B, Onkopedia, Lungenkarzinom, Nicht-kleinzellig (NSCLC), Stand Juli 2021, zuletzt abgerufen am 22.01.2022, [Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig \(NSCLC\) — Onkopedia](#)
- [92] Sauermost R, Freudig D, Bonk M, Sendtko A, Genaust H, Gack C, Spektrum Lexikon der Biologie, [Hämatoxylin-Eosin-Färbung - Lexikon der Biologie \(spektrum.de\)](#), zuletzt abgerufen am 30.01.2022,
- [93] Wolf M, Eberhardt W, Früh M, Gautschi O, Griesinger F, Hilbe W, Hoffmann H, Huber RM, Loges S, Pirker R, Pöttgen C, Pritzkeleit R, Reck M, Reinmuth N, Sebastian M, Ukena D, Waller C, Wolf J, Wörmann B, Lungenkarzinom, kleinzellig (SCLC), Onkopedia Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V., Stand 09/2019, zuletzt abgerufen am 09.04.2022, [Lungenkarzinom, kleinzellig \(SCLC\) — Onkopedia](#)
- [94] Chen C, Chen ZJ, Li WJ, Pan XF, Wen YY, Deng T, Le HB, Zhang YK, Zhang BJ, Impact of minimal solid and micropapillary components on invasive lung adenocarcinoma recurrence, Annals of diagnostic pathology, publiziert April 2022 ahead of print, zuletzt abgerufen am 16.04.2022, DOI: [10.1016/j.anndiagpath.2022.151945](#), [Impact of minimal solid and micropapillary components on invasive lung adenocarcinoma recurrence - ScienceDirect](#)
- [95] Chen S, Ye T, Yang S, Zhao Y, Zhang Y, Huang Q, Wu H, Hu H, Sun Y, Zhang Y, Xiang J, Wang S, Gu Y, Jin Y, Li Y, Chen H, Prognostic implication of tumor spread through air spaces in patients with pathologic N0 lung adenocarcinoma, Lung Cancer, publiziert am 29.12.2021, zuletzt abgerufen am 18.04.2022, doi: 10.1016/j.lungcan.2021.12.013., [Prognostic implication of tumor spread through air spaces in patients with pathologic N0 lung adenocarcinoma - Lung Cancer \(lungcancerjournal.info\)](#)
- [96] Muranishi Y, Tanaka N, Kono T, Miyahara R, Vessel invasion as a predictive factor for recurrence after surgery in stage I lung adenocarcinoma, Respiratory Investigation, publiziert am 18.12.2021, zuletzt abgerufen am 18.04.2022, doi: 10.1016/j.resinv.2021.11.005., [Vessel invasion as a predictive factor for recurrence after surgery in stage I lung adenocarcinoma - PubMed \(nih.gov\)](#)
- [97] Chong S, Lee KS, Chung MJ, Han J, Kwon OJ, Kim TS, Neuroendocrine tumors of the lung: clinical, pathologic, and imaging findings, Radiographics, publiziert am 01.01.2006, zuletzt abgerufen am 22.04.2022, doi: 10.1148/rg.261055057., [Neuroendocrine tumors of the lung: clinical, pathologic, and imaging findings - PubMed \(nih.gov\)](#)

[98] Heldwein M, Schlachtenberger G, Doerr F, Menghesha H, Bennink G, Schroeder KM, Schaefer SC, Wahlers T, Hekmat K, Different pulmonary adenocarcinoma growth patterns significantly affect survival, Journal of Oncology, publiziert am 18.11.2021, doi: <https://doi.org/10.1016/j.suronc.2021.101674>

[99] Estimated age-standardized mortality rates (World) in 2020, lung, both sexes, all ages, zuletzt abgerufen am 30.01.2023, https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-map?v=2020&mode=population&mode_population=countries&population=900&populations=900&key=asr&sex=0&cancer=15&type=1&statistic=5&prevalence=0&population_group=0&ages_group%5B%5D=0&ages_group%5B%5D=17&nb_items=10&group_cancer=0&include_nmsc=1&include_nmsc_other=1&projection=natural-earth&color_palette=default&map_scale=quantile&map_nb_colors=5&continent=0&show_ranking=0&rotate=%255B10%252C0%255D

[100] Cancer Tomorrow, IARC, Prognostische Entwicklung, zuletzt abgerufen am 20.04.2022, [Cancer Tomorrow \(iarc.fr\)](https://www.iarc.fr/en/cancer-tomorrow)

6.3. Abbildungsverzeichnis

Abb. 2.1: Verändert nach Wolf J, Lungenkarzinom, Institut für Pathologie Universität Heidelberg, https://eliph.klinikum.uni-heidelberg.de/texte_s/651/bronchialkarzinom, zuletzt abgerufen am 16.10.2020

Abb. 2.2: IARC, Cancer today, Aktuelle Inzidenz, zuletzt abgerufen am 20.04.2022, [Cancer Today \(iarc.fr\)](https://www.iarc.fr/en/cancer-today)

Abb. 2.3 und 2.4: Verändert nach S3-Leitlinie Lungenkarzinom 2018, https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/020-007OL_I_S3_Lungenkarzinom_2018-03.pdf, abgerufen am 16.10.2020

Abb. 2.5.-2.11: Selbstangefertigte Bilder

Abb. 3.1: Verteilung der Fälle

Abb. 4.1-4.7: Ergebnisse der Analyse

Abb. 4.8: Heldwein M, Schlachtenberger G, Doerr F, Menghesha H, Bennink G, Schroeder KM, Schaefer SC, Wahlers T, Hekmat K, Different pulmonary adenocarcinoma growth patterns significantly affect survival, Journal of Oncology, publiziert am 18.11.2021, doi: <https://doi.org/10.1016/j.suronc.2021.101674>

Abb. 4.9-4.13: Ergebnisse der Analysen

Abb. 6.1-6.7: Ergebnisse der Analysen

6.4. Tabellenverzeichnis

Tabelle 2.1: Zombori T, Nyári T, Tizslavicz L, Pálföldi R, Csada E, Géczi T, Ottlakán A, Pécsy B, Cserni G, Furák J, The more the micropapillary pattern in Stage I lung adenocarcinoma, the worse the prognosis – a retrospective study on digitalized slides, zuletzt abgerufen am 07.08.2019, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29611055/>, doi: [10.1007/s00428-018-2337-x](https://doi.org/10.1007/s00428-018-2337-x), publiziert am 02.04.2018

Tabelle 4.1-4.9.: Charakteristika der Kohorte

Tabelle 6.1-6.9: Ergebnisse der Analyse

7. Vorabveröffentlichungen von Ergebnissen

Heldwein M, Schlachtenberger G, Doerr F, Menghesha H, Bennink G, Schroeder KM, Schaefer SC, Wahlers T, Hekmat K, Different pulmonary adenocarcinoma growth patterns significantly affect survival, Journal of Oncology, publiziert am 18.11.2021, doi: <https://doi.org/10.1016/j.suronc.2021.101674>