

# Vorläuferläsionen des Lungenkarzinoms

**Obwohl das Lungenkarzinom die häufigste Krebstodesursache darstellt, ist im Vergleich zu anderen häufigen Tumortypen wie Kolon- oder Zervixkarzinom nur wenig über dessen Vorläuferveränderungen bekannt. Dies erklärt sich dadurch, dass sie schlecht zugänglich und radiologisch sowie endoskopisch schwierig zu erkennen sind. Neue Entwicklungen im Bereich des Screenings von Risikopatienten könnten aber dazu führen, dass die Pathologie künftig vermehrt mit Vorläuferläsionen und frühen Karzinomstadien konfrontiert wird.**

## Hintergrund

Der Nachweis, die Untersuchung und auch die Behandlung von Vorläuferläsionen in der Lunge werden durch eine Feldkanzerisierung mit flächenhaften, morphologisch oft nicht fassbaren, genetischen und epigenetischen Veränderungen erschwert [3]. Bis heute haben sich Vorsorgeuntersuchungen von pulmonalen Vorläuferläsionen mithilfe von Endoskopie, Zytologie und Histologie nicht durchgesetzt. In einer kürzlich publizierten Studie konnte allerdings die Lungenkarzinom mortalität von Risikopatienten durch Screening mit niedrig dosierter Computertomographie verringert werden [1].

Das Lungenkarzinom besteht aus den 4 Haupttypen Plattenepithelkarzinom, Adenokarzinom, großzelliges Karzinom und kleinzelliges Karzinom, nebst seltenen Typen und zahlreichen Subtypen. Es liegt nahe, dass die verschiedenen Lungenkarzinomtypen aus ganz unterschiedlichen Läsionen hervorgehen. Die Klassi-

fikation der World Health Organization (WHO) 2004 nennt 3 Vorläuferläsionen:

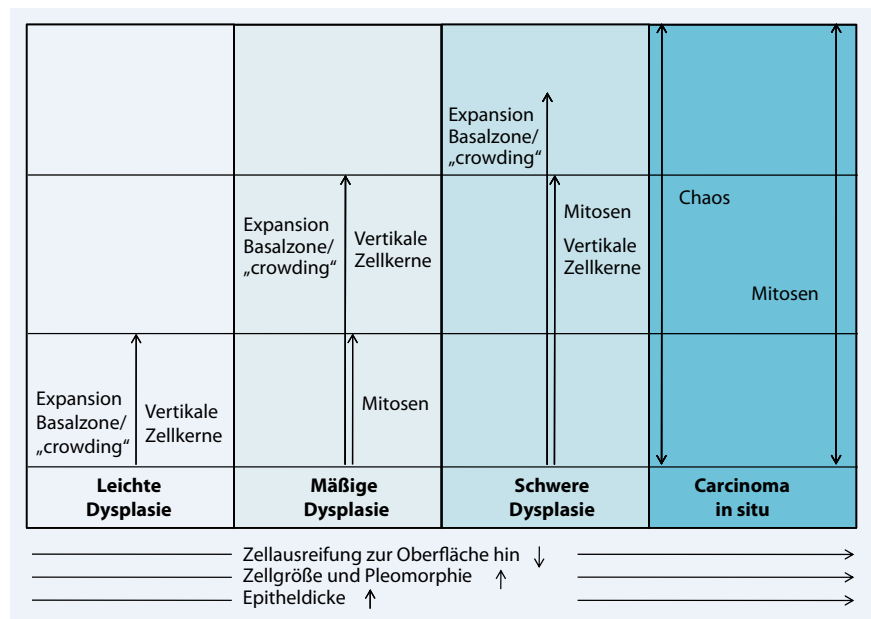
- Dysplasie und Carcinoma in situ (CIS) für das Plattenepithelkarzinom,
- atypische adenomatöse Hyperplasie (AAH) für das Adenokarzinom und
- diffuse idiopathische neuroendokrine Zellschichthyperplasie (DIPNECH) für Karzinoide.

Eine Vorläuferläsion für das kleinzellige Karzinom ist bisher nicht bekannt.

## Plattenepitheliale Vorläuferläsionen

Das Spektrum der Veränderungen, die mit einem Plattenepithelkarzinom assozii-

ert sind, ist schon relativ lange bekannt. Die plattenepithelialen Vorläuferläsionen entstehen auf dem Boden einer Basalzellschichthyperplasie und Plattenepithelmetaplasie. Die Zwischenstufe einer unreifen Metaplasie kann fast die ganze Breite ausfüllen und nur noch an der Oberfläche von einer glandulären Epithellage bedeckt sein. Bereits in dieser Phase können sich Atypien entwickeln; deshalb sind auch Dysplasien gelegentlich von glandulärem Epithel bedeckt. Die verschiedenen Grade der Dysplasie und das CIS sind durch relativ objektive Kriterien definiert und gehen mit einem kontinuierlich ansteigenden Karzinomrisiko einher (Abb. 1, 2). Als histologische Hauptkriterien dienen der Expansionsgrad und die



**Abb. 1** ▲ Kriterien der World Health-Organization für die bronchiale Plattenepitheldysplasie/das Carcinoma in situ. Die Verteilung der verschiedenen morphologischen Veränderungen bezieht sich auf das untere, mittlere und obere Drittel des mehrschichtigen Plattenepithels. (Aus [12]; mit freundlicher Genehmigung der BMJ Publishing Group Ltd)

Ausrichtung der basalen Zellschicht, die Ausreifung des Plattenepithels zur Oberfläche hin, die Zelltypen und die Verteilung der Mitosen. Die angiogene, squamöse Dysplasie, früher auch als „Mikropapillomatose“ bezeichnet, ist eine morphologische Sonderform mit papillärer Konfiguration und vermehrter Kapillardichte (■ **Abb. 3c**; [11]). Dieser Subtyp der Dysplasie besitzt aber vermutlich keine spezielle prognostische Bedeutung. Die Häufigkeit dieser Vorläuferläsionen ist deutlich mit dem Zigarettenrauchen assoziiert. Obwohl schon seit vielen Jahren verwendet, ist die Reproduzierbarkeit der 3 Grade der plattenepithelialen Dysplasie wenig untersucht. In der größten Studie an 28 Fällen erreichten die 6 Pathologen lediglich eine mäßige Übereinstimmung (Cohens  $\kappa$  für die Interrater-Reliabilität: 0,55, [16]). Das Hauptproblem liegt bei den Kategorien der leichten und mäßigen Dysplasie; hier besteht eine starke morphologische Überlappung mit reaktiven metaplastischen Veränderungen. Die Diagnose einer isolierten, leichten Dysplasie sollte deshalb nur sehr zurückhaltend gestellt werden.

In einer Studie an fluoreszenzbronchoskopisch untersuchten schweren Rauchern (> 20 „pack/years“) verringerte sich die Häufigkeit von der leichten über die mäßige und schwere Dysplasie bis zum CIS deutlich (44, 13, 6 resp. 1,6%). Bei der Diagnose einer höhergradigen Dysplasie (schwere Dysplasie oder CIS) beträgt das Risiko einer späteren Karzinomdiagnose innerhalb von 1 bis 3 Jahren je nach Untersuchung 33–100% [2, 8, 9]. Eine spontane Rückbildung wurde in über 50% der Dysplasien, aber in nur etwa 13% der CIS beobachtet [8]. Bei geringer und mäßiger Dysplasie liegt das Risiko einer Progression zu einem CIS oder invasiven Karzinom unter 10%.

### Atypische adenomatöse Hyperplasie

Die AAH gilt als Vorläuferläsion des pulmonalen Adenokarzinoms. Sie wird in etwa einem Drittel der Resektate mit pulmonalen Adenokarzinomen gefunden, aber auch in 7% bei Plattenepithelkarzinomen und in 5–10% bei benignen Lungenerkrankungen [12].

Pathologe 2011 · [Suppl 2] 32:218–223 DOI 10.1007/s00292-011-1527-y  
© Springer-Verlag 2011

L. Bubendorf

### Vorläuferläsionen des Lungenkarzinoms

#### Zusammenfassung

In der Klassifikation der World Health Organization (WHO) 2004 sind 3 Gruppen von Vorläuferläsionen des Lungenkarzinoms definiert. Die plattenepitheliale Dysplasie und das Carcinoma in situ (CIS) für das Plattenepithelkarzinom, die atypische adenomatöse Hyperplasie (AAH) für die Mehrzahl der Adenokarzinome und die seltene diffuse idiopathische neuroendokrine Zellhyperplasie (DIPNECH) für Karzinoide. Eine Vorläuferläsion für das kleinzellige Karzinom ist bisher nicht bekannt. Hauptkriterien für die 3 Dysplasiegrade und das CIS sind die Expansion der Basalzonen, Zelltypen sowie aufsteigende Mitosen. Bei der AAH handelt es sich um eine Proliferation von atypischen Epithelien, die die Alveolarsepten auskleiden und auch

in die terminalen Bronchiolen reichen können. Die AAH ist im Gegensatz zum Adenocarcinoma in situ (AIS) kleiner ( $\leq 5$  mm), weniger zell dicht und zeigt geringere Zelltypen. Die Krebsstammzellen des Adenokarzinoms liegen wahrscheinlich im Bereich der bronchioloalveolären Übergangszonen und die des Plattenepithelkarzinoms in der Basalzellschicht der zentralen Bronchien. In dieser Übersichtsarbeit werden die aktuellen Erkenntnisse zu diesen Vorläuferläsionen und deren praktische Bedeutung diskutiert.

#### Schlüsselwörter

Lunge · Präneoplastische Konditionen · Dysplasie · Carcinoma in situ · Hyperplasie

### Preneoplastic lesions of pulmonary carcinoma

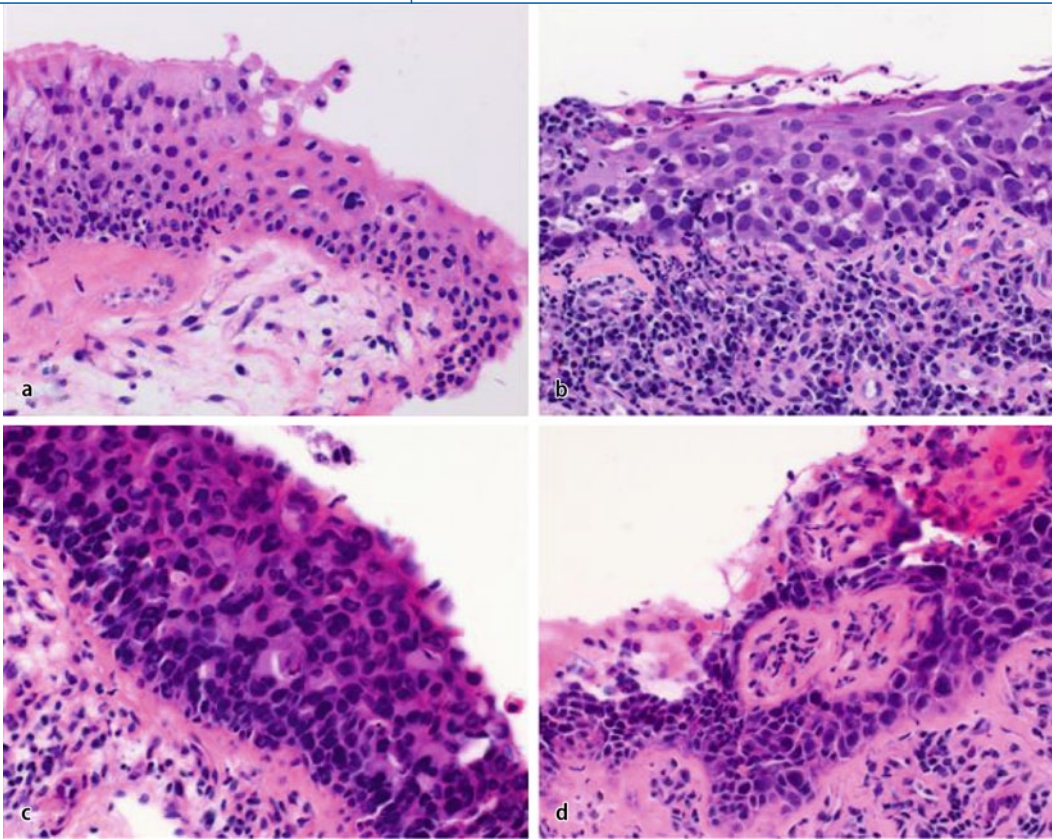
#### Abstract

The World Health Organization (WHO) 2004 classification includes 3 categories of pulmonary preneoplastic lesions, including squamous dysplasia and carcinoma in situ (CIS) for squamous cell carcinoma, atypical adenomatous hyperplasia (AAH) for the majority of adenocarcinomas and diffuse idiopathic pulmonary neuroendocrine cell hyperplasia (DIPNECH) for carcinoids. The distinction of the 3 grades of squamous dysplasia and CIS is mainly based on the degree by which the basal cell zone is expanded, the degree of cellular atypia and the level of mitoses. The category AAH consists of a proliferation of atypical epithelial cells with Clara cells or type 2 pneumocyte features. They grow along the alveolar septae in a lepidic fashion, some-

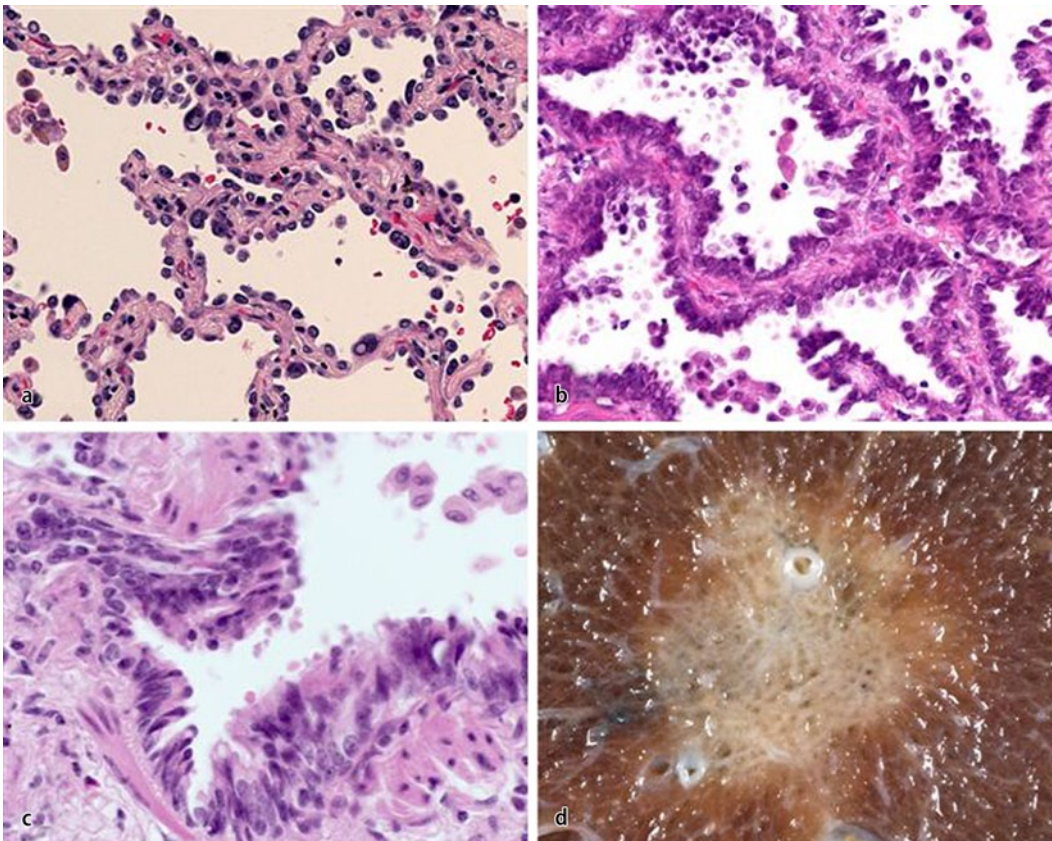
times reaching into the terminal bronchioles. In contrast to the newly described adenocarcinoma in situ (AIS), AAH is smaller ( $\leq 5$  mm), has a lower cell density and a lower degree of cellular atypia. The putative cancer stem cells of peripheral adenocarcinomas reside in the bronchioloalveolar duct junction, while those of central squamous cell carcinomas are located in the basal cell compartment of the bronchi. This review provides an overview of the current knowledge on preneoplastic lesions of the lungs and their clinical impact.

#### Keywords

Lung · Preneoplastic conditions · Dysplasia · Carcinoma in situ · Hyperplasia

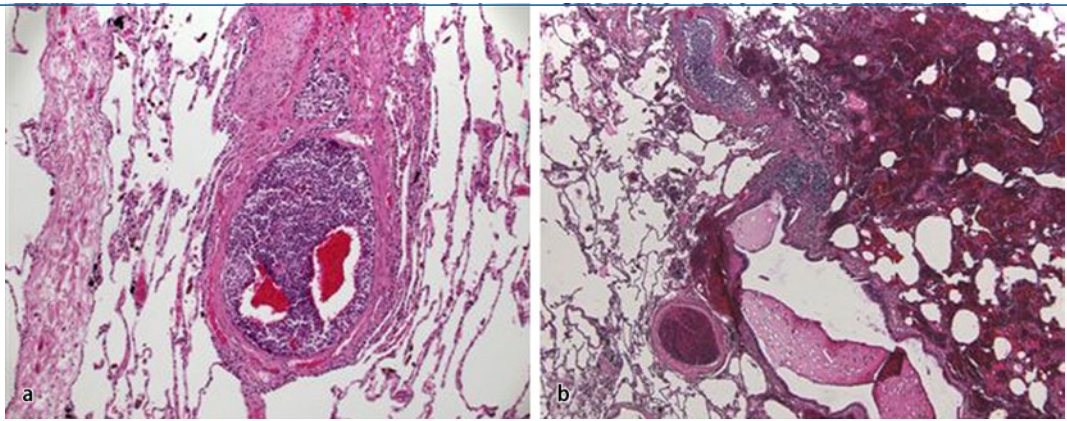


**Abb. 2** ◀ Plattenepitheliale Vorläuferläsionen. **a** Übergangszone normaler respiratorischer Schleimhaut in eine geringe bis mäßige Dysplasie, **b** schwere Dysplasie, **c** Carcinoma in situ, **d** angiogene squamöse Dysplasie (hier mit CIS). (HE-Färbung, Vergr. 400:1)

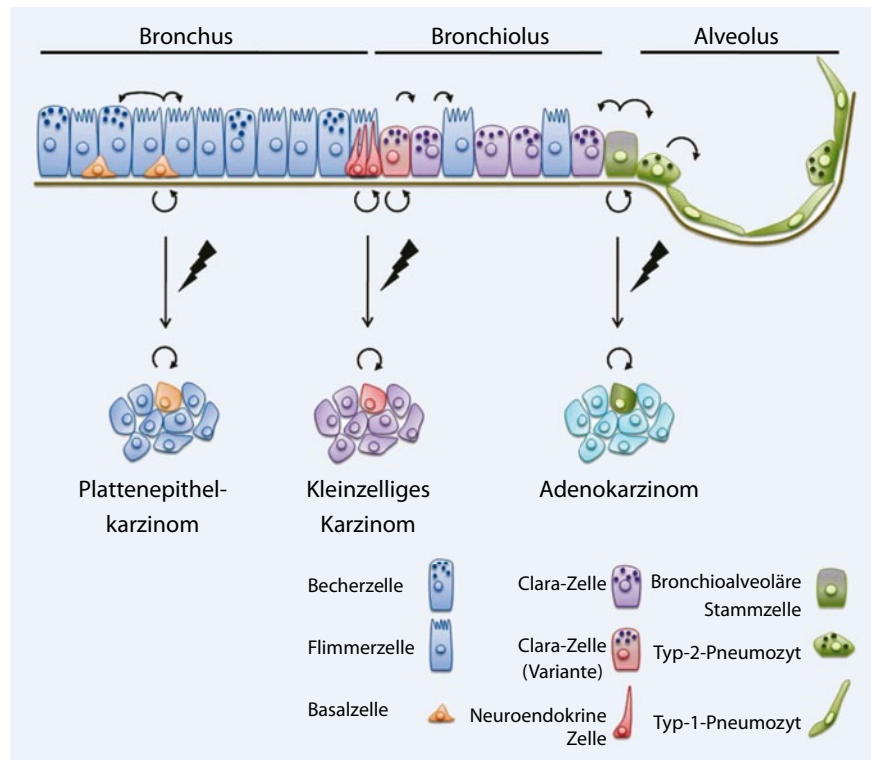


**Abb. 3** ◀ Vorläuferläsionen des Adenokarzinoms. **a** Atypische adenomatöse Hyperplasie, **b** Adenocarcinoma in situ (AIS), **c** bronchioläre Zylinderzell-dysplasie (**a–c** HE-Färbung, Vergr. 400:1), **d** AIS mit erkennbarer Alveolarstruktur (Durchmesser 8 mm)

**Abb. 4** ▶ Diffuse idiopathische pulmonale neuroendokrine Zellhyperplasie (DIPNECH). **a** Intraepitheliale Proliferation neuroendokriner Zellen mit bronchiolärer Obstruktion (HE-Färbung, Vergr. 100:1), **b** retrostenotische Bronchiolektasie (HE-Färbung, Vergr. 50:1)



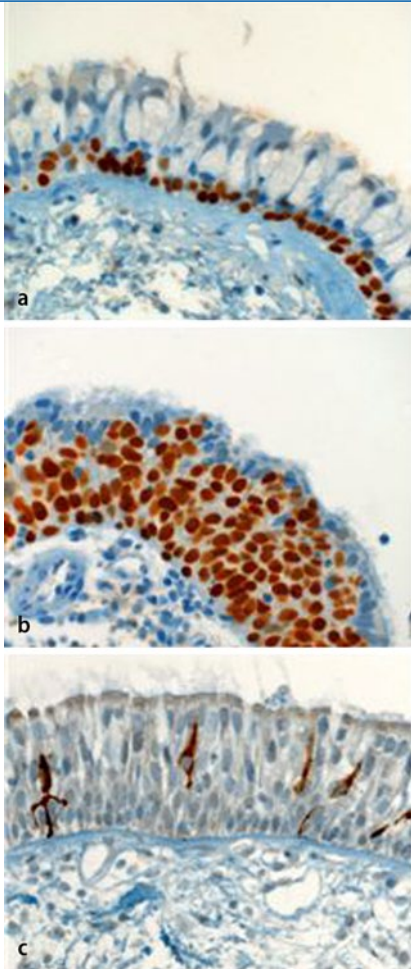
Makroskopisch zeigt sich eine gräuliche Verdichtung des Lungenparenchyms mit erhaltener Alveolarstruktur (▣ **Abb. 3d**). Histologisch besteht die AAH aus einer meist diskontinuierlichen, polymorphen Proliferation von gering bis mäßig atypischen, teils zweikernigen alveolären Typ-II-Alveolarzellen oder Clara-Zellen entlang der Alveolarsepten. Die Zellkerne weisen oft zytoplasmatische Einschlüsse auf (▣ **Abb. 3a**). Obwohl die Zelltypen variieren, wird von einer Einteilung in „Low-grade“- und „High-grade“-AAH wegen der fehlenden klinischen Relevanz abgeraten. Der maximale Durchmesser sollte definitionsgemäß nicht >5 mm liegen, was aber einen arbiträren Grenzwert darstellt. Größere Läsionen weisen meist eine höhere Zellularität, ein eher monotones Zellbild, Zellüberlappung und deutlichere Atypien auf (▣ **Abb. 3b**). Sie wurden bis vor Kurzem als nichtmuzinöse (nm) bronchioloalveoläre Karzinome („bronchioloalveolar carcinoma“, BAC) bezeichnet. Das nmBAC ist eine in Asien relativ häufig vorkommende, in der hiesigen Region aber äußerst seltene, nichtinvasive In-situ-Läsion mit einer Überlebensrate von praktisch 100% nach Resektion. In praxi wurde der Begriff BAC in der Vergangenheit allerdings uneinheitlich und häufig auch für invasive Karzinome verwendet. Im Rahmen der neuen internationalen Empfehlung zur Klassifikation der pulmonalen Adenokarzinome wird der Begriff des BAC deshalb durch „Adenocarcinoma in situ“ (AIS; [17, 22]) ersetzt. Die Obergrenze des Durchmessers eines AIS liegt bei 3 cm. Die Bezeichnung des „bronchioloalveolären“ Wachstumsmusters wurde in demselben Zug durch „lepidisches“ Wachstumsmuster ersetzt. Es handelt sich



**Abb. 5** ▶ Art und Lokalisation mutmaßlicher Krebsstammzellen der Lunge und resultierende Krebsstammzellen (tumorinitiierende Zellen) mit der Fähigkeit zur Selbsterneuerung (zirkuläre Pfeile). Entstehung histologisch unterschiedlicher Tumortypen durch Akkumulation genetischer und epigenetischer Veränderungen (gezackte Pfeile) in den verschiedenen Stammzellkompartimenten. (Mod. nach [20])

um eine Wortneuschöpfung, die sich vom griechischen „lepidos“ (die Schuppe) herleitet und sich auf das „schuppenförmige“ Wachstum der neoplastischen Zellen entlang der Alveolarsepten bezieht. Der vor malige muzinöse Typ des BAC wird heute in den meisten Fällen als invasives Adenokarzinom betrachtet. Muzinöse AIS können aber selten vorkommen. Es gibt bisher keine Hinweise, dass die Prognose von resezierten Lungenkarzinomen durch eine Assoziation mit gleichzeitiger AAH beeinflusst würde [21].

Ullmann et al. [23] haben vor einigen Jahren die bronchioläre Zylinderzell dysplasie als weitere Vorläuferläsion des pulmonalen Adenokarzinoms vorgeschlagen. Es handelt sich dabei um eine Dysplasie des bronchiolären Epithels, das sich von der AAH unterscheidet, aber meist mit einer AAH assoziiert ist (▣ **Abb. 3c**). Diese Läsion unterstützt das Konzept von Tumorstammzellen in der bronchioloalveolären Übergangszone als Ausgangspunkt sowohl einer (eher relativ seltenen) bronchiolären Dysplasie als auch der (häufigeren)



**Abb. 6** ▲ Immunhistochemischer Nachweis. **a** p63-positive Basalzellen in benigner Bronchialschleimhaut mit Becherzellhyperplasie (Vergr. 630:1), **b** p63-positives Carcinoma in situ, bedeckt mit normalen Bronchialepithelien (Vergr. 630:1), **c** synaptophysinpositive neuroendokrine Zellen in normaler Bronchialschleimhaut (Vergr. 630:1)

AAH. Die bronchioläre Zylinderzell dysplasie ist in der WHO-Klassifikation nicht aufgelistet, fügt sich aber in die AAH ein, bei der eine mögliche Beteiligung des terminalen Bronchiolarepithels explizit erwähnt wird. Es bleibt dagegen noch unklar, aus welcher Vorläuferläsion sich die Thyroidaler-Transkriptionsfaktor-(TTF)-1-negativen Adenokarzinome, die zentralen und die muzinösen Adenokarzinome entwickeln.

### Diffuse idiopathische pulmonale neuroendokrine Zellhyperplasie

Die DIPNECH ist mit bisher nur 35 publizierten Fällen eine äußerst seltene Läsion. Histologisch findet man eine diffuse,

lineare und noduläre Proliferation neuroendokriner Zellen im bronchialen und v. a. bronchiolären Epithel, häufig auch assoziiert mit einer extraluminale Proliferation in Form von „tumorlets“. Die intraluminale Zellproliferation zusammen mit einer manchmal vorhandenen Bronchiolitis und Bronchialwandfibrose erklären Lumeneinengung und die resultierende obstruktive Symptomatik (■ **Abb. 4**).

Die DIPNECH ist oftmals mit Tumorlets und Karzinoiden assoziiert; deshalb wird sie als eine Vorläuferläsion von Karzinoiden aufgefasst [6, 15]. Die DIPNECH kommt allerdings deutlich seltener vor als Karzinoide, was deren Rolle als Vorläuferläsion relativiert. Sie tritt bei Frauen im mittleren Alter auf und manifestiert sich durch Husten, Dyspnoe und obstruktive Ventilationsstörung bis hin zu einer asthmaartigen Symptomatik. Die Erkrankung verläuft in rund der Hälfte der Patienten progredient, kann selten metastasieren und spricht auf eine Behandlung mit Somatostatinanaloga an [6]. In Einzelfällen wurde ein Zusammenhang mit einer multiplen neuroendokrinen Neoplasie Typ 1 (MEN1) beschrieben.

### Krebsstammzellen der Lunge

Krebsstammzellen können sich kontinuierlich selbst erneuern, zu verschiedenen Tumorphänotypen differenzieren und Tumorerheterogenität erzeugen. Ihre Erneuerungsfähigkeit und Therapieresistenz können auch Tumorprogression und Rezidive nach Behandlung erklären. Obwohl die Pathogenese des Lungenkarzinoms nur ansatzweise bekannt ist, lassen sich 2 relativ gut voneinander abgrenzbare Kompartimente (zentral und peripher) mit unterschiedlicher Pathogenese unterscheiden. Die genaue Identität und die spezifischen Eigenschaften der verschiedenen Krebsstammzellen der Lunge sind nur teilweise bekannt [5, 13, 20]. Vieles deutet aber daraufhin, dass sich die Krebsstammzellen für die Plattenepithelkarzinome der zentralen Luftwege (Bronchien) im Basalzellkompartiment befinden (■ **Abb. 5**). Dies passt auch zu der Tatsache, dass sowohl Basalzellen und Plattenepithelkarzinome im Gegensatz zu den differenzierten glandulären Epithelien p63 und CK5/6 exprimieren

(■ **Abb. 6a, b**). Periphere Adenokarzinome entstehen im bronchioloalveolären Übergangsbereich, der auch als terminale respiratorische Einheit bezeichnet wird („terminal respiratory unit“; TRU; [26]). Es handelt sich dabei v. a. um Adenokarzinome, die für den linienspezifischen Marker TTF-1 positiv sind. Man geht davon aus, dass die Krebsstammzellen oder weiterdifferenzierte Progenitorzellen phänotypische Eigenschaften sowohl von Clara-Zellen als auch von Typ-2-Pneumozyten besitzen. Es konnte kürzlich im Mausmodell gezeigt werden, dass sich diese bronchioloalveolären Stammzellen („bronchoalveolar stem cells“, BASC) nach experimenteller Schädigung selbst erneuern und dass eine Wachstumsstimulation dieser Zellen durch KRAS-Aktivierung eine AAH induziert. Der Ursprung des kleinzelligen Karzinoms ist dagegen noch völlig ungeklärt. Ein direkter Zusammenhang mit den in der normalen Schleimhaut vorhandenen differenzierten neuroendokrinen Zellen ist denkbar (■ **Abb. 6c**). Ebenso könnte auch eine Progenitorzelle postuliert werden, die sowohl neuroendokrines als auch plattenepitheliales Differenzierungspotenzial besitzt. Diese Hypothese würde dadurch gestützt, dass beide Karzinome v. a. bei Rauchern vorkommen, kleinzellige Karzinome mit einem plattenepithelialen CIS assoziiert sein können und kombinierte kleinzellige Karzinome mit Anteilen eines Plattenepithelkarzinoms nicht selten auftreten.

### Molekulare Veränderungen

Das Lungenkarzinom entsteht durch eine sequenzielle Akkumulation multipler genetischer und epigenetischer Veränderungen, die teilweise bereits in histologisch unauffälliger Bronchialschleimhaut und in Vorläuferveränderungen nachweisbar sind [14]. Angesichts der unklaren Bedeutung fraglicher oder etablierter plattenepithelialer Dysplasien beim individuellen Patienten besteht ein Bedarf an diagnostischen oder prognostischen molekularen Markern. Allelverluste [Verlust der Heterozygotie, „loss of heterozygosity“ (LOH)] auf 3p und 9p sind häufige Veränderungen beim CIS und beim invasiven Plattenepithelkarzinom. Die 3p-Region

enthält die Tumorsuppressorgene *FHIT*, *RASSF1 A*, *SEMA3 F* und *SEMA3 A*. In der Region 9p21 ist *CDKN2 A* (*p16<sup>INK4a</sup>*) lokalisiert. Diese und andere Tumorsuppressorgene sind aber auch relativ häufig im normalen Bronchialepithel und in Plattenepithelmetaplasien von Rauchern durch Deletion oder Methylierung inaktiviert, was deren diagnostischen Nutzen einschränkt [4, 7, 12, 14, 24, 27]. Bisher gibt es kaum Daten, die einen Zusammenhang zwischen genetischen oder epigenetischen Veränderungen in isolierten plattenepithelialen Vorläuferveränderungen und dem klinischen Verlauf zeigen. In einer Studie war der Nachweis einer chromosomalen Deletion von 3p in schwerer Dysplasie und CIS signifikant mit einem hohen Persistenz-/Progressionsrisiko und sogar mit einem schlechteren Gesamtüberleben assoziiert [18]. Chromosomale Aneusomien, nachgewiesen mithilfe der Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH), wurden in Dysplasien in der Umgebung von Lungenkarzinomen signifikant häufiger gefunden als bei Kontrollpatienten (64 vs. 31%, [10]). Die praktische Bedeutung einer Aneusomie in Vorläuferläsion ist aber noch unklar und muss erst in prospektiven Studien untersucht werden.

Auch bei der AHH finden sich grundsätzlich dieselben genetischen und epigenetischen Veränderungen wie beim Adenokarzinom. *EGFR*-Mutationen wurden in 5–25% der AAH und vereinzelt auch in histologisch unauffälligem Epithel von Karzinompatienten gefunden [14]. Das frühe Auftreten der *EGFR*-Mutation bestätigt ihre Rolle als treibende Mutation und erklärt die homogene Verteilung in mutationspositiven Adenokarzinomen [25]. Im weiteren Verlauf zum invasiven Adenokarzinom kommt es zu einer Vermehrung oder Amplifikation der mutierten Allele. *K-ras*-Mutationen finden sich in 15–30% der AAH und sind wahrscheinlich eine treibende Mutation von peripheren Raucheradenokarzinomen. Epigenetische Veränderungen scheinen ebenfalls eine wichtige Rolle bei der Pathogenese von Adenokarzinomen zu spielen, da von der AAH über das AIS bis zum Adenokarzinom eine sequenzielle Zunahme der aberranten DNA-Promotor-Hypermethylierungen zu beobachten ist [19].

## Fazit für die Praxis

- **Dysplasie und CIS, AAH sowie AIS und DIPNECH gelten derzeit als etablierte Vorläuferläsionen von Lungentumoren.**
- **Die geringe und mäßige Plattenepitheldysplasie besitzt gegenwärtig keine klinische Bedeutung, ist schwierig zu diagnostizieren und verläuft häufig spontan regredient. Die schwere Dysplasie und v. a. das CIS sind dagegen mit einem hohen Karzinomrisiko assoziiert.**
- **Die Resektion von AAH- und AIS-Läsionen ist kurativ.**
- **Die Vorläuferläsionen des kleinzelligen Karzinoms sowie der TTF-1-negativen und der muzinösen Adenokarzinome sind noch unbekannt.**
- **Genetische und epigenetische Analysen könnten in Zukunft für die Diagnose und Risikoabschätzung von Vorläuferläsionen der Lunge eingesetzt werden.**

## Korrespondenzadresse

Prof. Dr. L. Bubendorf



Institut für Pathologie,  
Universitätsklinik Basel  
Schönbeinstr. 40,  
4031 Basel  
Schweiz  
lbubendorf@uhbs.ch

**Interessenkonflikt.** Der korrespondierende Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

The supplement this article is part of is not sponsored by the industry.

## Literatur

1. Aberle DR, Adams AM, Berg CD et al; National Lung Screening Trial Research Team (2011) Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *N Engl J Med* 365:395–409
2. Banerjee AK (2009) Preinvasive lesions of the bronchus. *J Thorac Oncol* 4:545–551
3. Braakhuis BJ, Tabor MP, Kummer JA et al (2003) A genetic explanation of Slaughter's concept of field cancerization: evidence and clinical implications. *Cancer Res* 63:1727–1730
4. Dacic S (2008) Pulmonary preneoplasia. *Arch Pathol Lab Med* 132:1073–1078
5. Eramo A, Haas TL, De Maria R (2010) Lung cancer stem cells: tools and targets to fight lung cancer. *Oncogene* 29:4625–4635
6. Gorshtein A, Gross DJ, Barak D et al (2011) Diffuse idiopathic pulmonary neuroendocrine cell hyperplasia and the associated lung neuroendocrine tumors: Clinical experience with a rare entity. *Cancer*, doi: 10.1002/cncr.26200

7. Grote HJ, Schmiemann V, Kazimirek M et al (2007) Quantitative methylation-specific PCR for the diagnosis of lung cancer. *Pathologie* 28:377–383
8. Ishizumi T, McWilliams A, Macaulay C et al (2010) Natural history of bronchial preinvasive lesions. *Cancer Metastasis Rev* 29:5–14
9. Jeremy George P, Banerjee AK, Read CA et al (2007) Surveillance for the detection of early lung cancer in patients with bronchial dysplasia. *Thorax* 62:43–50
10. Jonsson S, Varela-Garcia M, Miller YE et al (2008) Chromosomal aneusomy in bronchial high-grade lesions is associated with invasive lung cancer. *Am J Respir Crit Care Med* 177:342–347
11. Keith RL, Miller YE, Gemmill RM et al (2000) Angiogenic squamous dysplasia in bronchi of individuals at high risk for lung cancer. *Clin Cancer Res* 6:1616–1625
12. Kerr KM (2001) Pulmonary preinvasive neoplasia. *J Clin Pathol* 54:257–271
13. Kitamura H, Okudela K, Yazawa T et al (2009) Cancer stem cell: implications in cancer biology and therapy with special reference to lung cancer. *Lung Cancer* 66:275–281
14. Lantuejoul S, Salameire D, Salon C et al (2009) Pulmonary preneoplasia – sequential molecular carcinogenic events. *Histopathology* 54:43–54
15. Nassar AA, Jaroszewski DE, Helmers RA et al (2011) Diffuse idiopathic pulmonary neuroendocrine cell hyperplasia: a systematic overview. *Am J Respir Crit Care Med* 184:8–16
16. Nicholson AG, Perry LJ, Cury PM et al (2001) Reproducibility of the WHO/IASLC grading system for pre-invasive squamous lesions of the bronchus: a study of inter-observer and intra-observer variation. *Histopathology* 38:202–208
17. Petersen I (2010) Morphological and molecular pathology of lung cancer. *Pathologie* 31 (Suppl 2):204–210
18. Salaun M, Sesboue R, Moreno-Swirc S et al (2008) Molecular predictive factors for progression of high-grade preinvasive bronchial lesions. *Am J Respir Crit Care Med* 177:880–886
19. Selamat SA, Galler JS, Joshi AD et al (2011) DNA methylation changes in atypical adenomatous hyperplasia, adenocarcinoma in situ, and lung adenocarcinoma. *PLoS One* 6:e21443
20. Sullivan JP, Minna JD, Shay JW (2010) Evidence for self-renewing lung cancer stem cells and their implications in tumor initiation, progression, and targeted therapy. *Cancer Metastasis Rev* 29:61–72
21. Suzuki K, Nagai K, Yoshida J et al (1997) The prognosis of resected lung carcinoma associated with atypical adenomatous hyperplasia: a comparison of the prognosis of well-differentiated adenocarcinoma associated with atypical adenomatous hyperplasia and intrapulmonary metastasis. *Cancer* 79:1521–1526
22. Travis WD, Brambilla E, Noguchi M et al (2011) International association for the study of lung cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society international multidisciplinary classification of lung adenocarcinoma. *J Thorac Oncol* 6:244–285
23. Ullmann R, Bongiovanni M, Halbwegel I et al (2003) Bronchiolar columnar cell dysplasia – genetic analysis of a novel preneoplastic lesion of peripheral lung. *Virchows Arch* 442:429–436
24. Wistuba II, Lam S, Behrens C et al (1997) Molecular damage in the bronchial epithelium of current and former smokers. *J Natl Cancer Inst* 89:1366–1373
25. Yatabe Y (2010) EGFR mutations and the terminal respiratory unit. *Cancer Metastasis Rev* 29:23–36
26. Yatabe Y, Mitsudomi T, Takahashi T (2002) TTF-1 expression in pulmonary adenocarcinomas. *Am J Surg Pathol* 26:767–773
27. Zochbauer-Muller S, Lam S, Toyooka S et al (2003) Aberrant methylation of multiple genes in the upper aerodigestive tract epithelium of heavy smokers. *Int J Cancer* 107:612–616