

Московская Городская Онкологическая Больница №62
Патологоанатомическое отделение

**Возможности патологоанатомической
диагностики при раке лёгкого**

Савёлов Н.А.
Гриневич В.Н.

2016

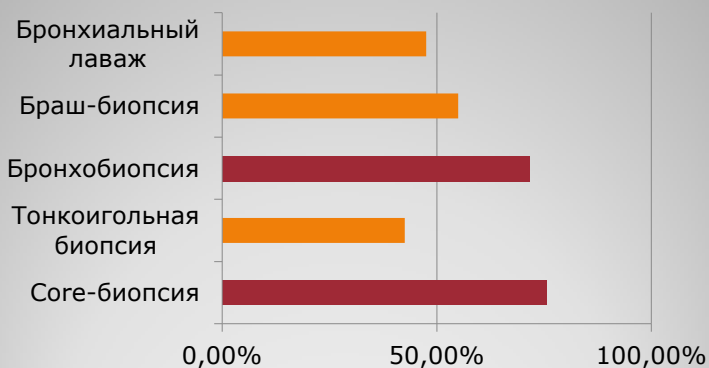
Я не имею финансовой заинтересованности в отношении
темы доклада

Ограничение ответственности

- Внедрение в рутинную практику **низкодозной компьютерной томографии** для скрининга рака лёгких
 - Резко возросло количество тонкоигольных биопсий, браш-биопсий, трепанобиопсий и бронхобиопсий
 - В 4 раза возросла частота диагноза “рак лёгких” и в 6 раз частота рака I стадии
- Публикация новой **классификации опухолей лёгких (ВОЗ, 2015)**
 - Учитывает малый объём биопсии
 - Реклассификация крупноклеточного рака
 - Оптимизация алгоритма ИГХ диагностики
 - Фокус на молекулярном тестировании аденокарцином
- Одобрение использования **иммуногистохимических тестов** со стороны FDA для определения чувствительности аденокарциномы лёгкого к таргетной терапии
 - ALK
 - PD-L1

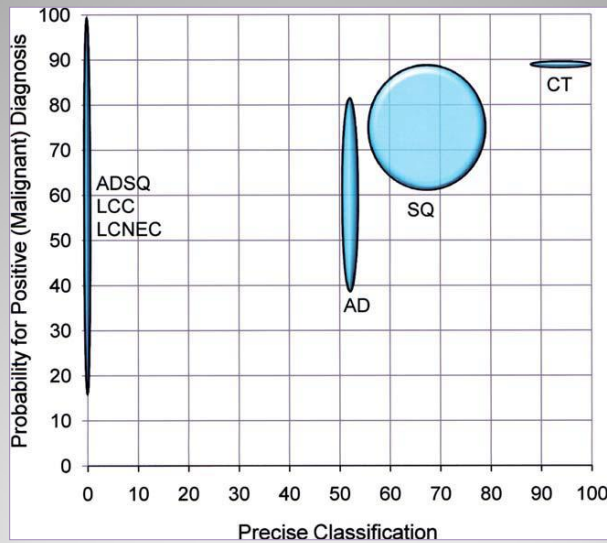
Ключевые события в диагностике опухолей лёгких

Точность диагностики при разных типах биопсии:



по Tochigi N et al. (2012) с изм.

Адекватный объём биопсии

Tochigi N et al. *Diagn Cytopathol* 2012

Корректный диагноз при малом объёме

ВОЗ 2004	ВОЗ 2015
Аденокарцинома <ul style="list-style-type: none"> • Смешанный тип • Ацинарный тип • Папиллярный тип • Солидный тип • Микропапиллярный тип 	Аденокарцинома (указать тип, если его возможно определить)
Бронхиолоальвеолярный рак не муцинозный	Аденокарцинома с альвеолярным типом роста
Бронхиолоальвеолярный рак муцинозный	Муцинозная аденокарцинома
• нет аналога	НМРЛ*, вероятно аденокарцинома
Плоскоклеточный рак	Плоскоклеточный рак
• нет аналога	НМРЛ, вероятно плоскоклеточный
Крупноклеточный рак	НМРЛ, бду**

* НМРЛ – мелкоклеточный рак лёгкого

** Низкодифференцированный рак без признаков нейроэндокринной и плоскоклеточной дифференцировки

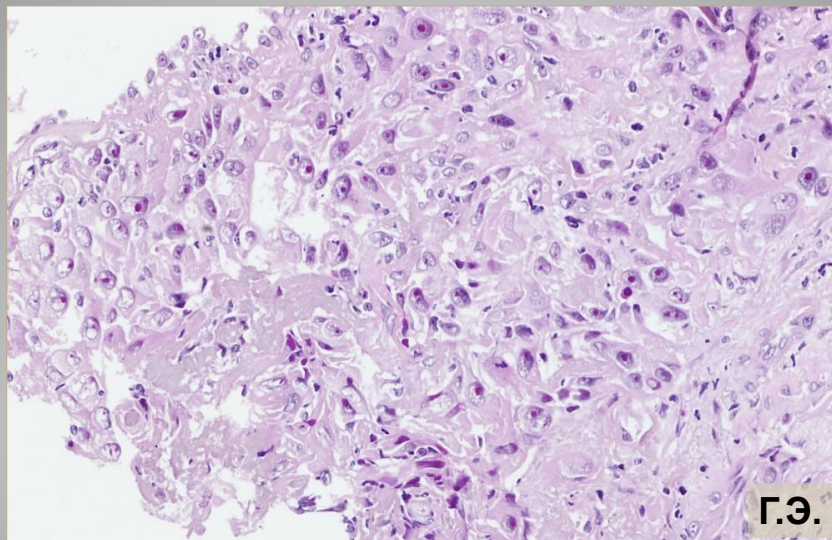
Travis W et al. *J Clin Oncol* 2013

Принципы формулировки диагноза

Есть клинико-радиологические признаки первичного рака лёгкого + чёткие морфологические признаки конкретной нозологии:

- Плоскоклеточный рак: кератин, межклеточные мостики, ИГХ – p40/p63,
- Нейроэндокринный рак: розеткоподобные структуры или мелкокруглоклеточная опухоль, ИГХ – CD56/синаптофизин,
- Аденокарцинома: железистые структуры, папиллярные структуры, муцин, альвеолярный тип роста, ИГХ – TTF1/напсин А.

Оптимальный объём диагностики



НМРЛ, ...

из личного архива Савёлова Н.А.

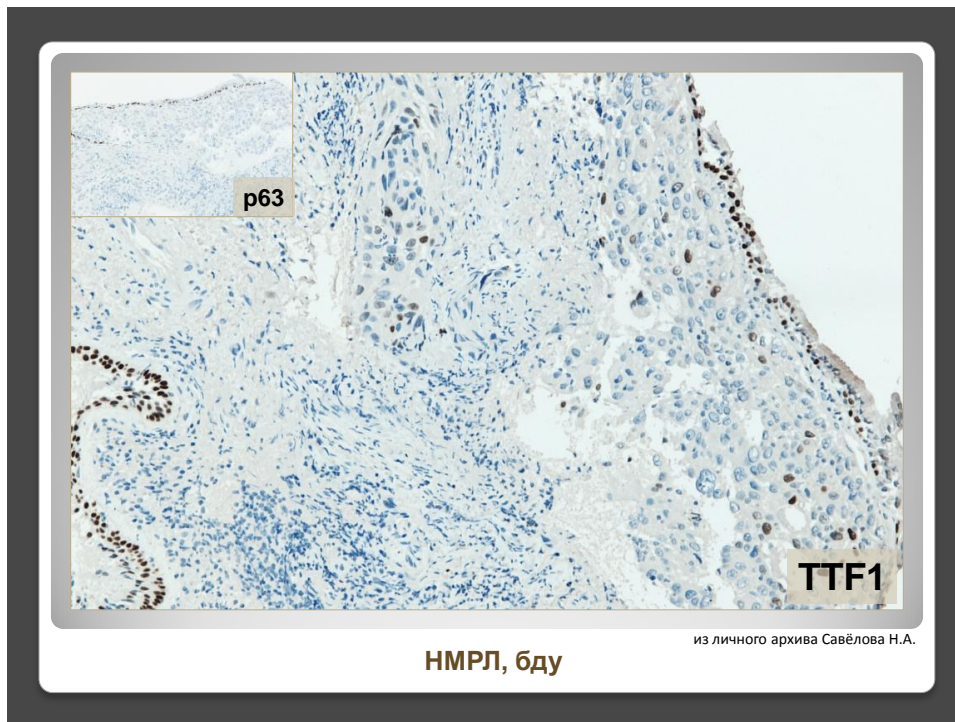


Table 1. Reclassification of Pulmonary Large Cell Carcinomas by World Health Organization 2015 Criteria

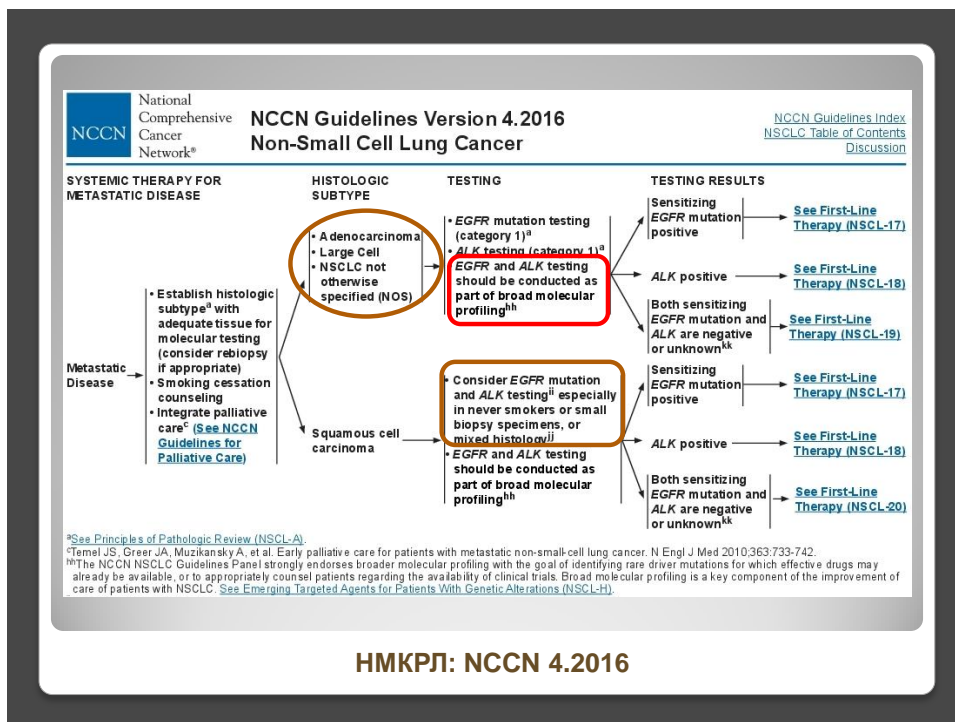
Case, No.	Original Diagnosis	TTF-1	Napsin A	p40	DSG3 + CK5	Reclassification
1	Large cell carcinoma	-	-	-	-	LCC-N
2	Undifferentiated large cell carcinoma	-	-	-	-	LCC-N
3	Undifferentiated large cell carcinoma	-	Focal	-	-	ADC-S
4	Poorly differentiated carcinoma	-	+	-	-	ADC-S
5	Undifferentiated large cell carcinoma	+	+	-	-	ADC-S
6	Poorly differentiated non-small cell carcinoma	+	+	-	-	ADC-S
7	Poorly differentiated carcinoma	+	+	-	-	ADC-S
8	Undifferentiated large cell carcinoma	+	+	-	+	ADC-S
9	Poorly differentiated carcinoma	+	+	-	+	ADC-S
10	Undifferentiated large cell carcinoma	-	-	+	-	NK-SQCC
11	Non-small cell carcinoma	-	-	+	-	NK-SQCC
12	Undifferentiated large cell carcinoma	-	-	+	+	NK-SQCC
13	Large cell undifferentiated carcinoma	-	-	+	+	NK-SQCC
14	Poorly differentiated carcinoma with squamous features	-	-	+	+	NK-SQCC
15	Poorly differentiated non-small cell carcinoma	Focal	-	+	+	NK-SQCC
16	Poorly differentiated non-small cell carcinoma	-	-	+	+	NK-SQCC
17	Undifferentiated large cell carcinoma	-	-	+	+	NK-SQCC

Table 3. Somatic Mutations in Pulmonary Large Cell Carcinomas Reclassified by World Health Organization 2015 Criteria

	LCC-N, n = 2, No. (%)/Amino Acid Mutation	ADC-S, n = 7, No. (%)/Amino Acid Mutation	NK-SQCC, n = 8, No. (%)/Amino Acid Mutation
BRAF	1 (50)/D594N		
CDKN2A			1 (12)/E119*
EGFR		1 (14)/E709K + G719C	
KRAS	1 (50)/G12C	1 (14)/G12C	
NR3CA			1 (12)/E545K
TP53		3 (43)*	4 (50)*
Mutations			
0	0 (0)	2 (28)	2 (25)
1	2 (100)	1 (14)	4 (50)
2+	0 (0)	2 (28)	1 (12)
Sequencing failure	0 (0)	2 (28)	1 (12)

Draver B et al. Arch Pathol Lab Med 2016

Крупноклеточный рак - ревизия



- Рекомендуется ограниченное использование ИГХ при малом объёме материала, ибо сохранение опухолевой ткани для молекулярного тестирования является критически важным, особенно у пациентов на поздних стадиях болезни. Для решения большинства диагностических проблем достаточно панели из двух антител: одно для плоскоклеточного рака (p63 или p40) и одно для аденокарциномы (TTF1 или напсин А).¹

Рекомендация 2.3. Приоритет нужно отдавать EGFR1 и ALK тестированию.

Комментарий: При малом объёме материала следует использовать ограниченную панель антител для исключения плоскоклеточного и нейроэндокринного рака. Принципиально важно что бы осталось достаточное количество материала для молекулярно-генетического исследования.²

¹ NCCN 4.2016 – NSCL-A1

² Lindeman N et al. Arch Pathol Lab Med 2013

Принципы ИГХ-диагностики рака лёгкого





Media Release

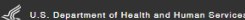
Ventana receives FDA approval for the first fully automated IHC companion diagnostic to identify lung cancer patients eligible for XALKORI® (crizotinib)




Positive case of lung tissue stained for ALK with VENTANA ALK (D5F3)

http://www.ventana.com/documents/media/pr_ALK_FDA.pdf

FDA approved 05.06.2015





U.S. Food and Drug Administration
Protecting and Promoting Your Health

A to Z Index | Follow FDA | En Español

Home
Food
Drugs
Medical Devices
Radiation-Emitting Products
Vaccines, Blood & Biologics
Animal & Veterinary
Cosmetics
Tobacco Products

News & Events

Home > News & Events > Newsroom > Press Announcements

FDA News Release

FDA expands use of Xalkori to treat rare form of advanced non-small cell lung cancer

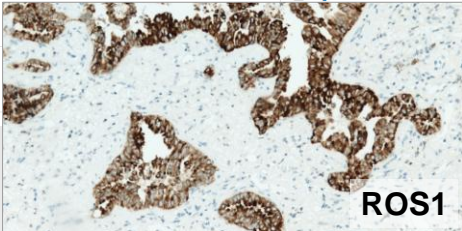
SHARE | TWEET | LINKEDIN | PIN IT | EMAIL | PRINT

For Immediate Release March 11, 2016

Inquiries

Media

Angela Stark



ROS1

из личного архива Савёлова Н.А.

FDA approved 11.03.2016

Leading the way in PD-L1 testing with PD-L1 IHC 22C3 pharmDx

The first and only FDA-approved test to assess patients with NSCLC for KEYTRUDA® (pembrolizumab).

- Same assay used in the KEYTRUDA NSCLC clinical trials
- Clinically validated and reproducible
- Proven sensitivity and specificity
- Results available in one working day



Частота экспрессии PD-L1 в НМКРЛ (KEYNOTE-001)^{1, 2, 3}

PD-L1	Негативная Оп. кл. < 1%	Низкая экспрессия Оп. кл. 1-49%	Высокая экспрессия Оп. кл. ≥ 50%
Частота (n)	36.1% (263)	38.4% (280)	25.5% (186)

¹ Данные предоставлены компанией MSD

² Пациенты, включённые в исследование KEYNOTE-001, когорты C, F1, F2, F3

³ KEYNOTE-001 – международное исследование I фазы, изучавшее эффект Пембролизумаба^a у пациентов с локально распространённым или метастатическим НМКРЛ (NCT01295827)

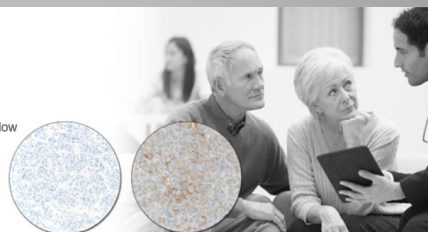
^a препарат не зарегистрирован в России

FDA approved 02.10.2015

PD-L1 IHC 28-8 pharmDx

Results you can trust

- FDA approved and CE-IVD marked
- Integrate PD-L1 IHC 28-8 pharmDx without changing staining lab workflow
- Ready-to-use reagents and control slides optimized for Autostainer Link 48
- Pre-programmed, validated protocol



- **PD-L1 IHC 28-8 pharmDx рекомендован для определения экспрессии PD-L1 в раке лёгкого без признаков плоскоклеточной и нейроэндокринной дифференцировки**
- **Уровень экспрессии PD-L1 ≥ 1% даёт преимущество при терапии OPDIVO^a по сравнению с доцетакселом: медиана ОВ 17.1 мес против 9 мес, соответственно**
- **Уровень экспрессии PD-L1 ≥ 10% → снижение риска смерти на 60% при терапии OPDIVO^a (HR = 0.40)**

http://www.dako.com/us/index/products/new-products/pd-l1-ihc-28-8.htm?from=sl_pd-l1-ihc-28-8-pharmdx#tab2

^a препарат не зарегистрирован в России

FDA approved 09.10.2015

Table 9. Laboratory Practices Related to Small Biopsy and Cytology Specimens

	No.	Percentage
Do you routinely use techniques to preserve tissue for molecular testing for small biopsy and FNA specimens?		
Yes, lung tumor biopsy specimens are handled differently	12	52.2
No, all specimens are handled in basically the same manner	11	47.8
If applicable, how are lung tumor biopsy specimens handled differently? (n = 12)		
Additional unstained slides are initially cut from biopsy specimens	9	75.0
Fewer initial levels are made compared to other biopsy specimens	3	25.0
Immunohistochemical study is typically limited to a certain number of stains	2	16.7
Additional unstained FNA smears are made	1	8.3
Other	4	33.3
Other category submitted text response		
Dual stains used (1)
EGFR ordered before immunohistochemistry (1)
For lung biopsy specimens, what is the number of additional unstained slides initially cut?		
3	1	11.1
5	4	44.4
6	2	22.2
9	1	11.1
15	1	11.1
For lung biopsy specimens, what is the typical limit of the number of slides for immunohistochemical study?		
2	1	50.0
3	1	50.0
For fine-needle aspiration specimens, does your department provide preliminary adequacy assessment?		
Yes, routinely	21	91.3
No, we do not provide on-site assessment	2	8.7

Volmar K et al. Arch Pathol Lab Med 2015

Сохранность материала – роль патолога

«Из-за необходимости молекулярного тестирования, в каждом учреждении необходимо выработать **мультидисциплинарный подход** для работы с мелкими биопсиями и цитологическим материалом таким образом, что бы материала было достаточно не только для диагноза, но и для генетического исследования.

Так как именно **врач-патологоанатом** получает образцы для исследования, то именно он ответственен за оптимизацию диагностического алгоритма и сохранение достаточного количества опухолевой ткани для проведения молекулярных тестов.»

William D. Travis, Elisabeth Brambilla, and Gregory J. Riely, 2013

СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!