



Московская Городская  
Онкологическая Больница № 62  
ДЕПАРТАМЕНТ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ Г. МОСКВЫ

## Диагностика рака лёгкого по малому объёму опухолевой ткани

Зав. ПАО Савёлов Н.А.

2018

**III Ежегодный Конгресс Российского общества  
онкопатологов  
20-21 апреля 2018 г.**

**«Диагностика рака лёгкого по малому  
объёму опухолевой ткани. Сохранится  
ли актуальность в молекулярную эру?»**

Савёлов Никита Александрович  
Заведующий патологоанатомическим отделением  
Московская Городская Онкологическая Больница №62

Лекция при поддержке компании «АстраЗенека»

Представлена только информация в рамках зарегистрированных в РФ показаний  
Мнение лектора не всегда может совпадать с точкой зрения компании «АстраЗенека»

**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

- Старая технология
- Классификация слишком сложная
- Диагнозы плохо воспроизводимы
- Требуется дополнительные дорогостоящие тесты (ИГХ, FISH, NGS)
- Нет прямой связи между гистологическим строением и чувствительностью к терапии

#### Почему гистологическая диагностика терпит неудачи?

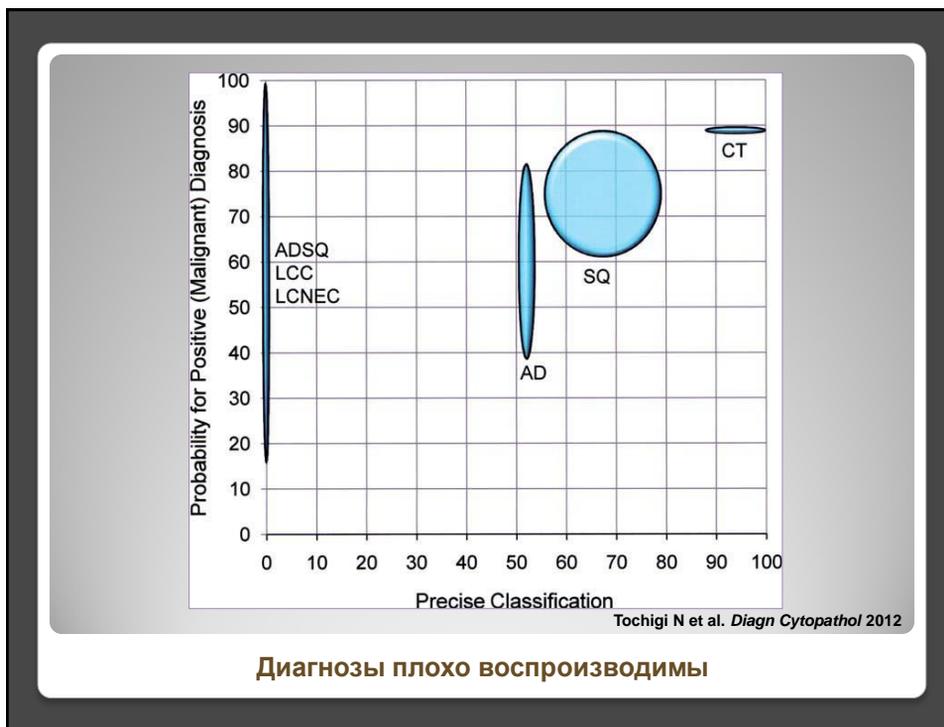
ВОЗ 2004	ВОЗ 2015
Аденокарцинома <ul style="list-style-type: none"> <li>• Смешанный тип</li> <li>• Ацинарный тип</li> <li>• Папиллярный тип</li> <li>• Солидный тип</li> <li>• Микропапиллярный тип</li> </ul>	Аденокарцинома (указать тип, если его возможно определить)
Бронхиолоальвеолярный рак не муцинозный	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 – немелкоклеточный 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**.

**Дополнительные тесты (ИГХ)**

### Тканевая биопсия

#### ПЦР, NGS

**Point mutations**

- AGT Arg
- CGT Cys
- TGT Ser
- GAT Asp
- GCT Ala
- GTT Gly

Activation of oncogenes-**RAS** genes in many cancers  
Inactivation of TS genes-**TP53** in many cancers

**EGFR**  
**BRAF**  
**KRAS**

#### FISH

**Copy number alterations**

Amplification  
**EGFR**  
**HER2**  
**MET**

Activation of oncogenes-**ERBB2** in breast cancer

Deletion  
Inactivation of TS genes-**RB1** in retinoblastoma

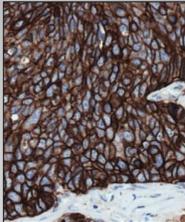
**Translocations**

Activation of many genes-**BCR-ABL** in CML

**ALK**  
**ROS1**  
**RET**

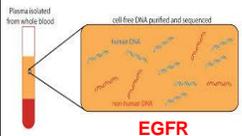
no MacConaill JCO 2010

#### ИГХ



**ALK**  
**ROS1**  
**PD-L1**

#### Жидкая биопсия



**EGFR**

Методы диагностики НМКРЛ

Тканевая биопсия

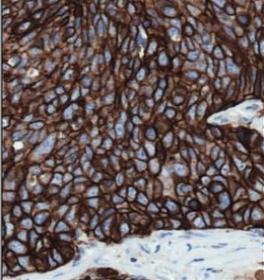
Тканевая биопсия

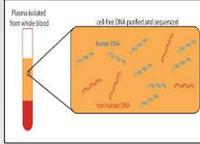


**PD-L1**  
**LKB1**

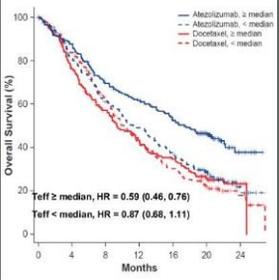
**INF $\gamma$  signature**

**Мутационная нагрузка**





**Тканевая биопсия**



**PD-L1**  
**INF $\gamma$**   
**CXCL9**

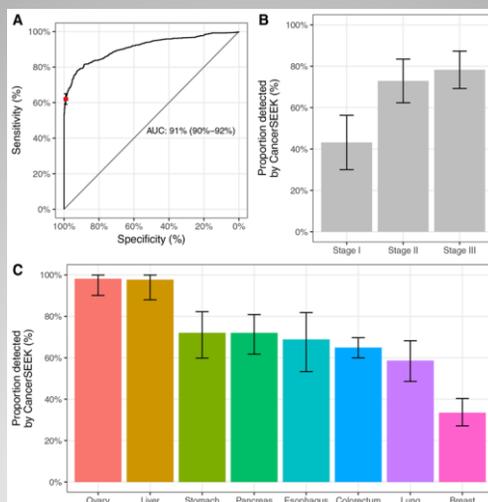
— Atezolizumab,  $\geq$  median  
- - Atezolizumab,  $<$  median  
— Docetaxel,  $\geq$  median  
- - Docetaxel,  $<$  median

Teff  $\geq$  median, HR = 0.59 (0.46, 0.76)  
Teff  $<$  median, HR = 0.87 (0.68, 1.11)

Диагностика для иммунотерапии при НМКРЛ

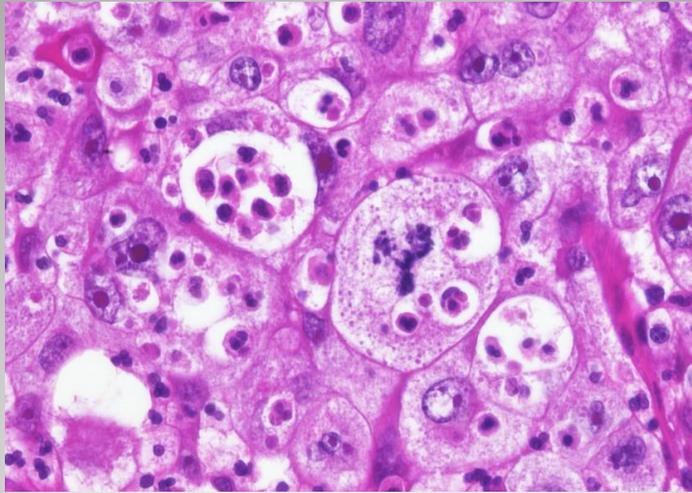
- Рекомендации по тестирования молекулярных маркёров НМКРЛ предполагают изучение их в тканевом контексте
- Понимание характера морфологических изменений позволяет лучше интерпретировать некоторые необычные молекулярные находки
- Фенотипическая трансформация опухоли (саркоматозная, нейроэндокринная) является одним из механизмов резистентности к ТКИ
- Прогрессирование или ПМЗО
- Ряд молекулярных нарушений сложно детектировать при жидкой биопсии (амплификация, транслокация)

### Важность тканевой биопсии



Joshua D Cohen et al. *Science* 2018

### CancerSEEK (18 Jan 2018)



**СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!**