



МНИОИ им. П.А. Герцена

МКНЦ им. А.С. Логинова



## Организация PD-L1 тестирования и маршрутизация пациента при немелкоклеточном раке легкого в условиях многофункционального стационара

Гриневич В.Н.

Научно-практическая конференция «Рак легкого»

г. Москва, 19 ноября 2021 г.

RU-KEY-01689 11.2021



## Информация о финансовой заинтересованности



Информация предоставлена в качестве информационной и образовательной поддержки врачей. Мнения, высказанные на слайдах и в выступлении, отражают точку зрения докладчиков, которая не обязательно отражает точку зрения компании MSD (Merck & Co., Inc., Кенилворс, Нью-Джерси, США).

MSD не рекомендует применять свои препараты способами, отличными от описываемых в инструкции по применению.

В связи с различиями в требованиях регулирующих инстанций в разных странах, зарегистрированные показания и способы применения препаратов, упоминающихся в данной презентации, могут различаться.

Перед назначением любых препаратов, пожалуйста, ознакомьтесь с локальными инструкциями по медицинскому применению, предоставляемыми компаниями-производителями.

Полные инструкции по медицинскому применению доступны по запросу.

Настоящим лектор подтверждает, что он(а) получает гонорары за консультационные услуги в области научной и педагогической деятельности (образовательные услуги, научные статьи, участие в экспертных советах, участие в исследованиях и др.) от следующих компаний: MSD.

Данная презентация поддерживается компанией MSD.

RU-KEY-01689 11.2021



## Организация PD-L1 тестирования



- ❖ Оборудование и реактивы для тестирования
- ❖ Материал для тестирования
- ❖ Требования к тестируемым образцам
- ❖ Средства контроля тестирования
- ❖ Порядок проведения тестирования
- ❖ Оценка результатов тестирования

RU-KEY-01689 11.2021



## Оборудование и реактивы для тестирования



Антитело, клон	Вид	Фирма-производитель	Платформа	Предварительная обработка	Разведение
PD-L1, 22C3	mouse	Agilent	DAKO Autostainer Link 48	DAKO TRS low pH	Ready to use
PD-L1, SP263	rabbit	Ventana	Ventana Benchmark Ultra, XT	Ventana Ultra CC1	Ready to use
PD-L1, SP142	rabbit	Ventana	Ventana Benchmark Ultra, XT	Ventana Ultra CC1	Ready to use

RU-KEY-01689 11.2021



## Материал для тестирования



Тип биоматериала	Пригодность для тестирования
Цитологический материал <ul style="list-style-type: none"> <li>тонкоигольные аспирационные биопаты</li> <li>мазки</li> <li>смывы</li> <li>жидкостная цитология</li> <li>клеточные блоки</li> </ul>	<b>Нет</b> (за исключением клеточных блоков)
Биопсийный материал первичной опухоли	Да
Операционный материал первичной опухоли	Да
Рецидивная опухоль	Да
Метастазы в лимфатических узлах	Да
Отдаленные метастазы	Да
Архивный материал	Да

RU-KEY-01689 11.2021



## Требования к тестируемым образцам



Параметр	Требуемое значение
Толщина образца	не более 4 мм
Фиксатор	10% забуференный нейтральный формалин
Время фиксации	12 - 72 ч.
Температура парафина при пропитывания тканей	не выше 60°C
Толщина срезов	4 μm
Время высушивания срезов	1 ч.
Температура высушивания срезов	58 ± 2°C
Время хранения срезов при комнатной температуре 25°C	не более 1 мес.
Время хранения срезов при температуре 2-8°C	не более 6 мес.
Время хранения парафиновых блоков	не более 5 лет
Количество клеток для оценки методом ИГХ	не менее 100 клеток

Примечание: PD-L1 тестирование декальцинированных образцов и образцов, обработанных другими фиксаторами, не валидировано и не рекомендуется

RU-KEY-01689 11.2021



## Средства контроля тестирования



### Необходимые и дополнительные

#### Необходимые средства контроля тестирования:

- Препарат с контрольной клеточной линией (CCL)\*
- Ткань позитивного внутрилабораторного контроля
- Ткань негативного внутрилабораторного контроля
- Реагент негативного контроля (NCR)\*

#### Дополнительные средства контроля тестирования:

- Ткань небной миндалины

Ткань небной миндалины следует использовать только в сочетании с необходимыми средствами контроля тестирования и не следует использовать самостоятельно.

Если при использовании средств контроля тестирования в любом из контрольных образцов выявляется нежелательное окрашивание, то результаты тестирования образца пациента следует считать недействительными.

\*Входит в состав набора PD-L1 IHC 22C3 pharmDx

RU-KEY-01689 11.2021



## Средства контроля тестирования



### Необходимые

Параметр	Требуемое значение
Препарат с тканью пациента, окрашенный гематоксилином и эозином	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Должен быть приемлем для просмотра и оценки</li> <li>• Должен содержать не менее 100 опухолевых клеток</li> </ul>
Препарат с контрольной клеточной линией (CCL), окрашенный PD-L1	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ячейки с позитивным и негативным клеточным контролем должны иметь соответствующее приемлемое окрашивание</li> </ul>
Ткань позитивного внутрилабораторного контроля, окрашенная PD-L1	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Слабое или умеренное окрашивание мембран опухолевых клеток и опухоль-ассоциированных MICs</li> <li>• ≤1+ интенсивность неспецифического фонового окрашивания</li> </ul>
Ткань позитивного внутрилабораторного контроля, окрашенная NCR	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Отсутствие окрашивания клеточных мембран</li> <li>• ≤1+ интенсивность неспецифического фонового окрашивания</li> </ul>
Ткань негативного внутрилабораторного контроля, окрашенная PD-L1	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Отсутствие окрашивания мембран опухолевых клеток (допускается окрашивание единичных MICs)</li> <li>• ≤1+ интенсивность неспецифического фонового окрашивания</li> </ul>
Ткань негативного внутрилабораторного контроля, окрашенная NCR	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Отсутствие окрашивания клеточных мембран</li> <li>• ≤1+ интенсивность неспецифического фонового окрашивания</li> </ul>
Препарат с тканью пациента, окрашенный NCR	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Отсутствие окрашивания клеточных мембран</li> <li>• ≤1+ интенсивность неспецифического фонового окрашивания</li> </ul>

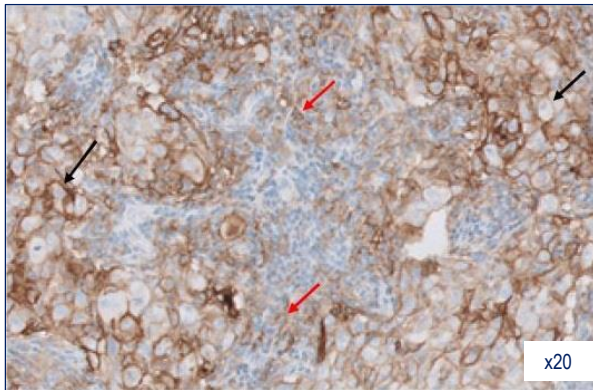
RU-KEY-01689 11.2021



## Средства контроля тестирования

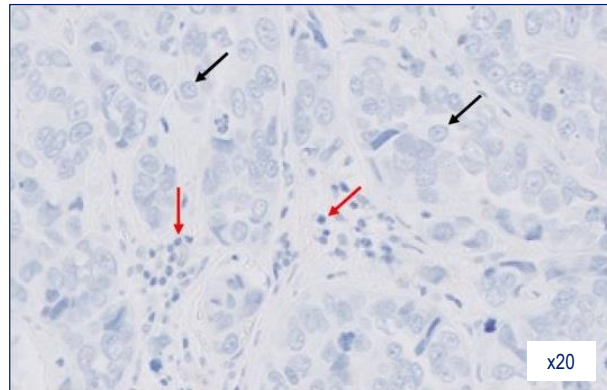


### Позитивный и негативный внутрилабораторный контроль



Ткань позитивного внутрилабораторного контроля, окрашенная PD-L1, демонстрирует спектр окрашивания от слабого до умеренного опухолевых клеток (**черные стрелки**) и опухоль-ассоциированных MICs (**красные стрелки**).

RU-KEY-01689 11.2021



Ткань негативного внутрилабораторного контроля, окрашенная PD-L1, демонстрирует отсутствие окрашивания опухолевых клеток (**черные стрелки**) и опухоль-ассоциированных MICs (**красные стрелки**).

## Средства контроля тестирования



### Дополнительные

Параметр	Требуемое значение
Ткань небной миндалины, окрашенная PD-L1	<ul style="list-style-type: none"> <li>Сильное окрашивание мембран эпителия крипт</li> <li>Слабое или умеренное окрашивание мембран фолликулярных макрофагов в зародышевых центрах</li> <li>Отсутствие окрашивания мембран эндотелия, фибробластов и покровного эпителия слизистой оболочки миндалины</li> </ul>

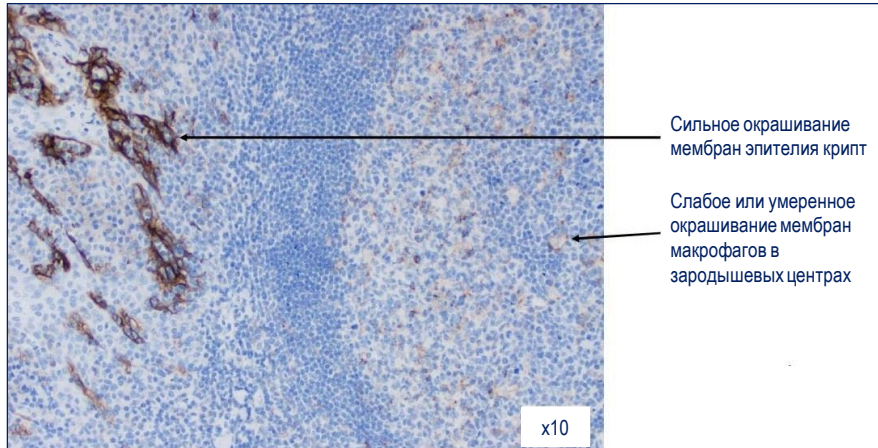
RU-KEY-01689 11.2021



## Средства контроля тестирования



### Ткань небной миндалины



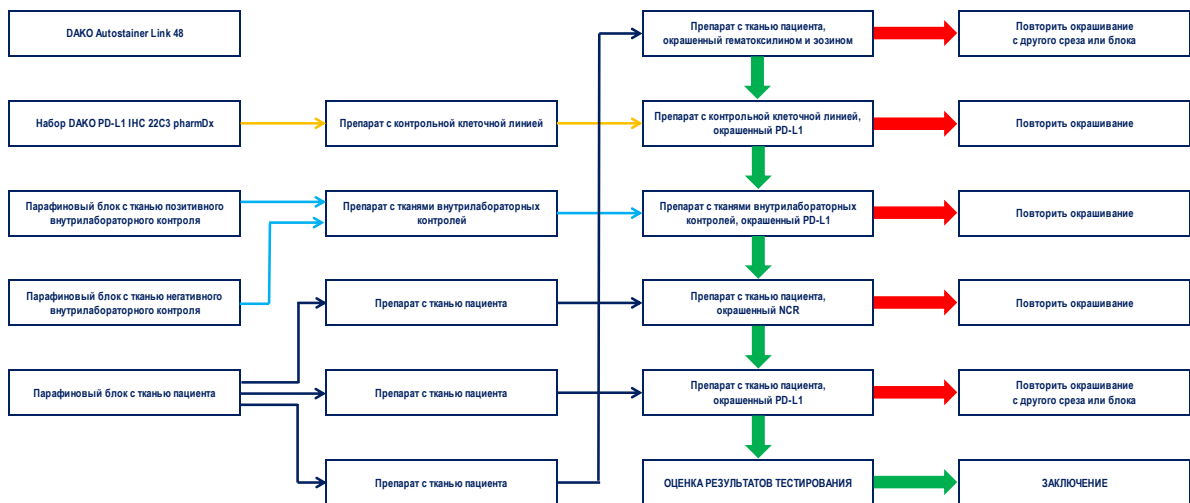
Примечание: ткань небной миндалины не следует использовать для замены необходимого позитивного и негативного внутрилабораторного контроля.  
RU-KEY-01689 11.2021



## Порядок проведения тестирования



### PD-L1 IHC 22C3 pharmDx



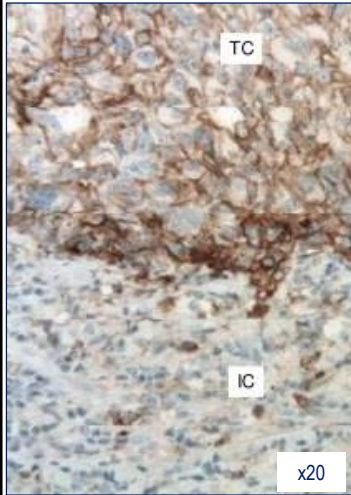
RU-KEY-01689 11.2021



## Оценка результатов тестирования



### Системы подсчета



TC

$$TPS = \frac{\text{Количество PD-L1 позитивных опухолевых клеток}}{\text{Общее количество опухолевых клеток}} \times 100 \%$$

TC + IC

$$CPS = \frac{\text{Количество PD-L1 позитивных клеток (опухолевых + иммунных)}}{\text{Общее количество опухолевых клеток}} \times 100$$

IC

$$IC = \frac{\text{Площадь, занимаемая PD-L1 позитивными иммунными клетками}}{\text{Общая площадь опухоли}} \times 100 \%$$

RU-KEY-01689 11.2021



## Оценка результатов тестирования



### Системы подсчета при НМРЛ

Антитело, клон	Система подсчета	Пороговое значение	Препарат
PD-L1, 22C3	TPS	≥ 1 % ≥ 50 %	Пембролизумаб
PD-L1, SP263	TPS	≥ 1 % ≥ 50 %	Дурвалумаб
PD-L1, SP142	TPS IC	≥ 50 % ≥ 10 %	Атезолизумаб

RU-KEY-01689 11.2021

RU-KEY-01689 11.2021

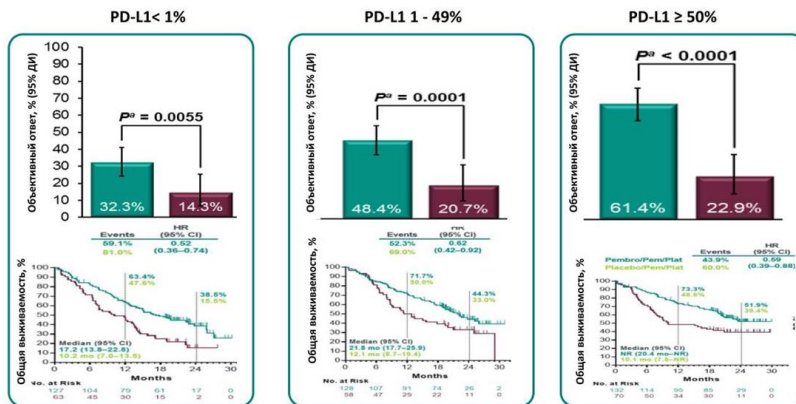


## Оценка результатов тестирования



### Пороговые значения TPS

Keynote-189: преимущество комбинации пембролизумаба с ХТ во всех группах по экспрессии PD-L1



Gandhi L et al. Presented at: American Association for Cancer Research (AACR); April 14-18, 2018; Chicago, IL.



## Оценка результатов тестирования



### Система подсчета TPS

#### Tumor Proportion Score (TPS):

Отношение количества PD-L1 позитивных опухолевых клеток к общему количеству опухолевых клеток, выраженное в процентах.

$$TPS = \frac{\text{Количество PD-L1 позитивных опухолевых клеток}}{\text{Общее количество опухолевых клеток}} \times 100\%$$

- Результат выражается в процентах (%).
- Результат расчета не превышает 100%, максимальный значение определяется как TPS 100%.
- Образцы ткани могут быть позитивными при:
  - Окрашивании только опухолевых клеток
- Опухолевые клетки с заметным и убедительным окрашиванием мембран при 20-кратном увеличении должны иметь:
  - Частичное или полное линейное окрашивание мембраны
  - Окрашивание с любой интенсивностью
- Опухолевые клетки с цитоплазматическим окрашиванием, не являются PD-L1 позитивными клетками, если только не присутствует убедительное линейное окрашивание мембраны.

RU-KEY-01689 11.2021





RU-KEY-01689 11.2021

## Тестирование PD-L1 при НМРЛ



### Оценка результатов тестирования: система подсчета TPS

Тканевые элементы	Включено в Числитель	Исключено из Числителя
Опухолевые клетки	Все жизнеспособные опухолевые клетки инвазивного рака с полным или частичным линейным окрашиванием клеточных мембран любой интенсивности	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Неокрашенные опухолевые клетки</li> <li>• Опухолевые клетки с окрашиванием только цитоплазмы</li> <li>• Нежизнеспособные опухолевые клетки</li> <li>• Клетки неинвазивного рака</li> </ul>
Иммунные клетки	Не включены	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Все иммунные клетки</li> </ul>
Другие клетки	Не включены	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Доброкачественные клетки</li> <li>• Стромальные клетки (включая фибробласты)</li> <li>• Некротизированные клетки и клеточный детрит</li> </ul>
Тканевые элементы	Включено в Знаменатель	Исключено из Знаменателя
Опухолевые клетки	Все жизнеспособные опухолевые клетки инвазивного рака	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Нежизнеспособные опухолевые клетки</li> <li>• Клетки неинвазивного рака</li> </ul>
Иммунные клетки	Не включены	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Все иммунные клетки</li> </ul>
Другие клетки	Не включены	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Доброкачественные клетки</li> <li>• Стромальные клетки (включая фибробласты)</li> <li>• Некротизированные клетки и клеточный детрит</li> </ul>



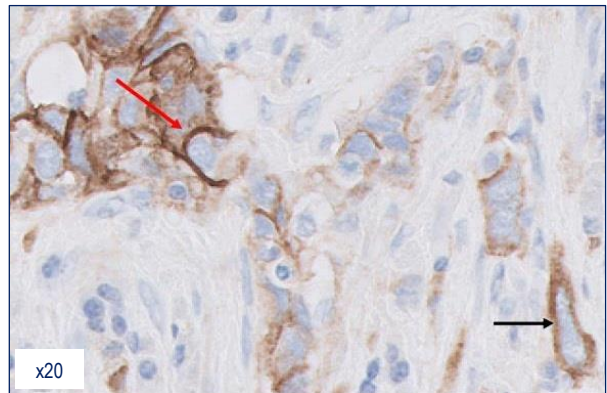
## Оценка результатов тестирования



### Опухолевые клетки

Тканевые элементы	Включено в Числитель
Опухолевые клетки	Все жизнеспособные опухолевые клетки инвазивного рака с полным или частичным линейным окрашиванием клеточных мембран любой интенсивности

Опухолевые клетки с заметным и убедительным частичным или полным линейным окрашиванием мембран при 20-кратном увеличении должны быть включены в числитель.



Образец, окрашенный PD-L1, демонстрирует частичное (**красная стрелка**) и полное (**черная стрелка**) линейное окрашивание мембран опухолевых клеток.

RU-KEY-01689 11.2021



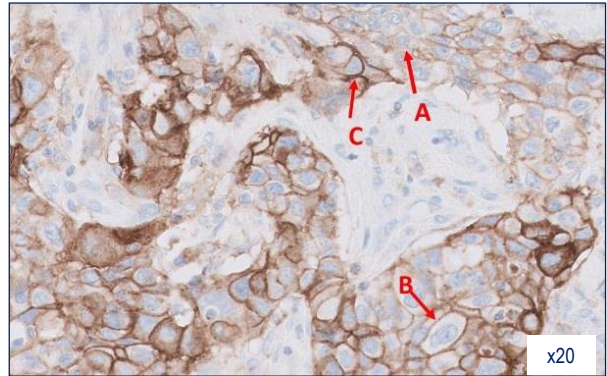
## Оценка результатов тестирования



### Опухолевые клетки

Тканевые элементы	Включено в Числитель
Опухолевые клетки	Все жизнеспособные опухолевые клетки инвазивного рака с полным или частичным линейным окрашиванием клеточных мембран любой интенсивности

Опухолевые клетки с заметным и убедительным частичным или полным линейным окрашиванием мембран при любой интенсивности при 20-кратном увеличении должны быть включены в числитель.



A : линейное окрашивание мембран 1+ интенсивности опухолевых клеток  
 B : линейное окрашивание мембран 2+ интенсивности опухолевых клеток  
 C : линейное окрашивание мембран 3+ интенсивности опухолевых клеток

RU-KEY-01689 11.2021

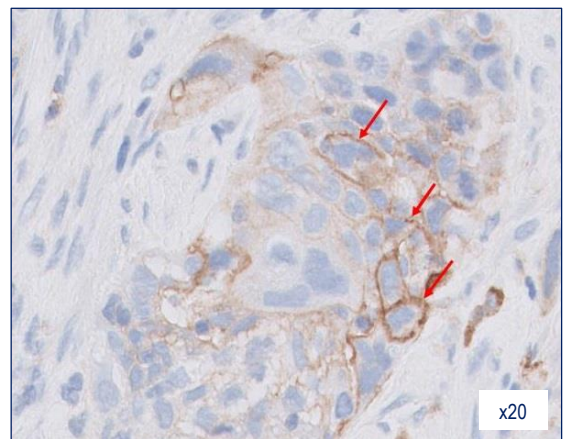


## Оценка результатов тестирования



### Опухолевые клетки

Опухолевые клетки могут проявлять гранулярное окрашивание и, если оно линейное, должны быть включены в числитель.



Образец, окрашенный PD-L1, имеет рисунок окрашивания гранулированной мембраны (**красные стрелки**).

RU-KEY-01689 11.2021



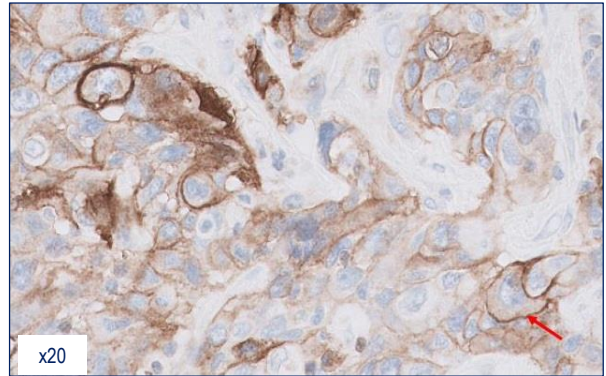
## Оценка результатов тестирования



### Опухолевые клетки

Тканевые элементы	Включено в Числитель
Опухолевые клетки	Все жизнеспособные опухолевые клетки инвазивного рака с полным или частичным линейным окрашиванием клеточных мембран любой интенсивности

Окрашивание цитоплазмы, в зависимости от интенсивности, может частично или полностью скрыть окрашивание мембраны при 20-кратном увеличении. Опухолевая клетка должна быть включена в числитель, если окрашивание мембраны может восприниматься иначе, чем окрашивание цитоплазмы.



Образец, окрашенный PD-L1, проявляет линейное окрашивание мембраны, отличное от окрашивания цитоплазмы (**красная стрелка**).

RU-KEY-01689 11.2021



## Оценка результатов тестирования



### Морфологическое заключение

- Тип материала:
  - биопсийный или операционный материал
  - первичная, рецидивная или метастатическая опухоль
  - региональный или отдаленный метастаз
- **Использованные приборы и реактивы:**
  - название прибора
  - название и клон антитела
- **Адекватность материала:**
  - наличие в образце не менее 100 опухолевых клеток, пригодных к оценке
- **Оценка использованных контролей окрашивания:**
  - адекватность препарата с контрольной клеточной линией
  - адекватность препарата с внутрилабораторным контролем
  - адекватность препарата с тканью небной миндалины
- **Оценка результатов тестирования:**
  - система подсчета (TPS, IC) и полученное значение
- **Интерпретация результатов тестирования:**
  - статус позитивный или негативный
  - рекомендации

RU-KEY-01689 11.2021



## Маршрутизация пациента при НМРЛ



- ❖ Цели тестирования биомаркеров
- ❖ Роль PD-L1 тестирования
- ❖ Приоритеты тестирования биомаркеров
- ❖ Приоритеты диагностического исследования
- ❖ Алгоритмы тестирования
- ❖ Подготовка к тестированию

RU-KEY-01689 11.2021



RU-KEY-01689 11.2021

## Цели тестирования биомаркеров



### Клинически значимые драйверные мутации

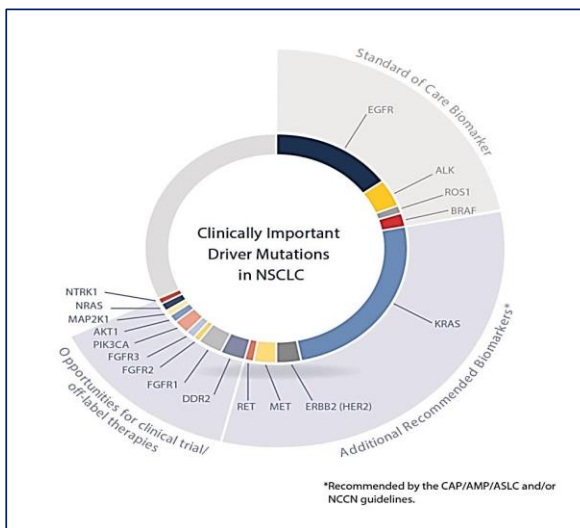


Table 1.07 Major genetic changes in lung cancer

Alterations	Small cell carcinoma (%)	Adenocarcinoma (%)	Squamous cell carcinoma (%)
<b>Mutation</b>			
<i>BRAF</i>	0	< 5	0
<i>EGFR</i> Caucasian	< 1	10-20	< 1
Asian	< 5	35-45	< 5
<i>ERBB2/HER2</i>	0	< 5	0
<i>KRAS</i> Caucasian	< 1	15-35	< 5
Asian	< 1	5-10	< 5
<i>PIK3CA</i>	< 5	< 5	5-15
<i>RB</i>	> 90	5-15	5-15
<i>TP53</i>	> 90	30-40	50-80
<b>Amplification</b>			
<i>EGFR</i>	< 1	5-10	10
<i>ERBB2/HER2</i>	< 1	< 5	< 1
<i>MET</i>	< 1	< 5	< 5
<i>MYC</i>	20-30	5-10	5-10
<i>FGFR1</i>	< 1	< 5	15-25
<b>Gene rearrangement</b>			
<i>ALK</i>	0	5	< 1
<i>RET</i>	0	1-2	0
<i>ROS1</i>	0	1-2	0
<i>NTRK1</i>	0	< 1	0
<i>NRG1</i>	0	< 1	0



# Цели тестирования биомаркеров



## Мишени и препараты для таргетной терапии и иммунотерапии

**NCCN Guidelines Version 7.2021 Non-Small Cell Lung Cancer**

**TARGETED THERAPY OR IMMUNOTHERAPY FOR ADVANCED OR METASTATIC DISEASE**

**Monitoring During Initial Therapy**  
 \* Response assessment after 2 cycles, then every 2-4 cycles with CT of known sites of disease with or without contrast or when clinically indicated.  
**Monitoring During Subsequent Therapy**  
 \* Response assessment with CT of known sites of disease with or without contrast every 6-12 weeks. Timing of CT scans within Guidelines parameters is a clinical decision.

**EGFR Mutation Positive** (ex. exon 19 deletion or L858R)  
 \* First-line therapy  
 + Erlotinib<sup>1,2</sup>  
 + Gefitinib<sup>3</sup>  
 + Afatinib<sup>4</sup>  
 + Osimertinib<sup>5</sup>  
 + Erlotinib + ramucicromab<sup>6</sup> (nonsquamous)<sup>7</sup>  
 + Erlotinib + bevacizumab<sup>8</sup> (nonsquamous)<sup>9</sup>  
 \* Subsequent therapy  
 + Osimertinib<sup>10</sup>

**EGFR exon 20 insertion mutation positive**  
 \* First-line therapy<sup>10</sup>  
 + Alectinib<sup>11</sup>  
 + Mobociclimb<sup>12</sup>

**KRAS G12C mutation positive**  
 \* Subsequent therapy  
 + Sotorasib<sup>13</sup>

**ALK Rearrangement Positive**  
 \* First-line therapy  
 + Alectinib<sup>14</sup>  
 + Lorlatinib<sup>15,17</sup>  
 \* Subsequent therapy  
 + Alectinib<sup>16</sup>  
 + Lorlatinib<sup>18</sup>  
 + Ceritinib<sup>19</sup>

**ROS1 Rearrangement Positive**  
 \* First-line therapy  
 + Crizotinib<sup>20</sup>  
 + Entrectinib<sup>21</sup>  
 \* Subsequent therapy  
 + Lorlatinib<sup>22</sup>

**BRAF V600E Mutation Positive**  
 \* First-line therapy  
 + Dabrafenib/trametinib<sup>23,24</sup>  
 \* Subsequent therapy  
 + Larotrectinib<sup>25,26</sup>

**NTRK1/2/3 Gene Fusion Positive**  
 \* First-line/subsequent therapy  
 + Larotrectinib<sup>27</sup>  
 + Entrectinib<sup>28</sup>

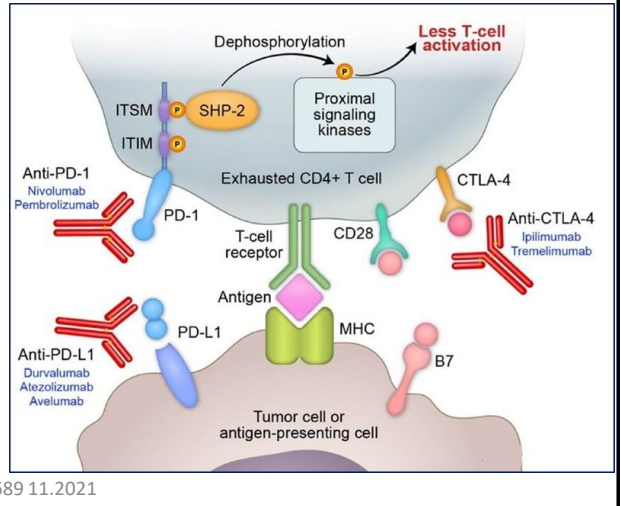
**MET Exon 14 Skipping Mutation**  
 \* First-line therapy/subsequent therapy  
 + Capmatinib<sup>29</sup>  
 + Tepotinib<sup>30</sup>

**BET Rearrangement Positive**  
 \* First-line therapy/subsequent therapy  
 + Selpercatinib<sup>31</sup>  
 + Pracinostat<sup>32</sup>  
 + Cabozantinib<sup>33,35</sup>  
 + Vandetanib<sup>34</sup>

**PD-L1 ≥1%**  
 \* First-line therapy<sup>34-42</sup>  
 + Pembrolizumab<sup>34</sup>  
 + (Carboplatin or cisplatin)/pemetrexed/  
 pembrolizumab (nonsquamous)<sup>35</sup>  
 + Carboplatin/paclitaxel/bevacizumab/  
 pembrolizumab (nonsquamous)<sup>36</sup>  
 + Carboplatin/paclitaxel or albumin-bound  
 paclitaxel/pembrolizumab (squamous)<sup>37</sup>  
 + Carboplatin/subunit-bound paclitaxel/  
 pembrolizumab (nonsquamous)<sup>38</sup>  
 + Nivolumab/ipilimumab/pemetrexed/  
 (carboplatin or cisplatin) (nonsquamous)<sup>39</sup>  
 + Nivolumab/ipilimumab/paclitaxel/carboplatin  
 (squamous)<sup>40</sup>

**PD-L1 ≥50% (in addition to above)**  
 \* First-line therapy<sup>41</sup>  
 + Atezolizumab<sup>41</sup>  
 + Cemiplimab-rwlc<sup>42</sup>

**References**  
 NSCL-J  
 1 OF 2



RU-KEY-01689 11.2021



# Роль PD-L1 тестирования



## Клиническое значение TPS

**NCCN Guidelines Version 7.2021 Non-Small Cell Lung Cancer**

**PD-L1 EXPRESSION POSITIVE (≥1%–49%)<sup>100</sup>**

**FIRST-LINE THERAPY<sup>101</sup>**

**Adenocarcinoma, large cell, NSCLC NOS**

PD-L1 expression positive (≥1%–49%) and negative for actionable molecular markers and no contraindications to PD-1 or PD-L1 inhibitors<sup>102</sup>

PS 0-2

See PD-L1 expression positive (≥50%) NSCLC-33

**Preferred** (Carboplatin or cisplatin) + pemetrexed + pembrolizumab (category 1)<sup>103</sup>  
**Other Recommended** Carboplatin + paclitaxel + bevacizumab<sup>104</sup> + atezolizumab (category 1)<sup>105</sup>  
 or Carboplatin + albumin-bound paclitaxel + atezolizumab  
 or Nivolumab + ipilimumab + pemetrexed + (carboplatin or cisplatin) (category 1)  
 + Useful in Certain Circumstances Nivolumab + ipilimumab (category 1) or Pembrolizumab (category 2B)<sup>106</sup>

**Continuation maintenance<sup>107</sup>**  
 + Pembrolizumab (category 1)<sup>108</sup>  
 + Pembrolizumab + pemetrexed (category 1)<sup>109</sup>  
 + Atezolizumab and bevacizumab (category 1)<sup>100</sup>  
 + Atezolizumab<sup>110</sup>  
 + Nivolumab + ipilimumab (category 1)<sup>111</sup>

**Response or stable disease** → See Systemic Therapy<sup>112</sup> (NSCLC-1 of 3) or Subsequent Therapy<sup>113</sup> (NSCLC-4 of 3)

**Progression** → See Systemic Therapy<sup>112</sup> (NSCLC-1 of 3) or Subsequent Therapy<sup>113</sup> (NSCLC-4 of 3)

**Squamous cell carcinoma**

**Preferred** Carboplatin + (paclitaxel or albumin-bound paclitaxel) + pembrolizumab (category 1)<sup>114</sup>  
**Other Recommended** Nivolumab + ipilimumab + paclitaxel + carboplatin (category 1)  
 + Useful in Certain Circumstances Nivolumab + ipilimumab (category 1)  
 + Pembrolizumab (category 2B)<sup>106</sup>

**Continuation maintenance<sup>107</sup>**  
 + Pembrolizumab (category 1)<sup>108</sup>  
 + Pembrolizumab + pemetrexed (category 1)<sup>109</sup>  
 + Nivolumab + ipilimumab (category 1)<sup>111</sup>  
 + Cemiplimab-rwlc (category 1)<sup>115</sup>

**Response or stable disease** → See Systemic Therapy<sup>112</sup> (NSCLC-1 of 3) or Subsequent Therapy<sup>113</sup> (NSCLC-4 of 3)

**Progression** → See Systemic Therapy<sup>112</sup> (NSCLC-1 of 3) or Subsequent Therapy<sup>113</sup> (NSCLC-4 of 3)

**Footnotes:**  
 100 See Principles of Molecular and Biomarker Analysis (NSCLC-4) or See Appendix: Systemic Immunotherapy for Advanced or Metastatic Disease (NSCLC-1).  
 101 An FDA-approved treatment is an appropriate substitute for bevacizumab.  
 102 Contraindications for treatment with PD-1/PD-L1 inhibitors may include active or previously documented autoimmune disease and/or current use of immunosuppressive agents or presence of an oncogene, which would predict lack of benefit. If there are contraindications, refer to NSCLC-1 of 3 (Immunotherapy) or NSCLC-2 of 3 (Squamous cell carcinoma).  
 103 If pembrolizumab monotherapy given.  
 104 If pembrolizumab/carboplatin/pemetrexed or pembrolizumab/ipilimumab/pemetrexed given.  
 105 If pembrolizumab/carboplatin/paclitaxel/bevacizumab given.  
 106 If alectinib/crizotinib/lorlatinib/entrectinib/dabrafenib/trametinib given.  
 107 If alectinib/crizotinib/lorlatinib/entrectinib/dabrafenib/trametinib given.  
 108 If alectinib/crizotinib/lorlatinib/entrectinib/dabrafenib/trametinib given.  
 109 If alectinib/crizotinib/lorlatinib/entrectinib/dabrafenib/trametinib given.  
 110 If alectinib/crizotinib/lorlatinib/entrectinib/dabrafenib/trametinib given.  
 111 If alectinib/crizotinib/lorlatinib/entrectinib/dabrafenib/trametinib given.  
 112 See Systemic Therapy<sup>112</sup> (NSCLC-1 of 3) or Subsequent Therapy<sup>113</sup> (NSCLC-4 of 3).  
 113 See Systemic Therapy<sup>112</sup> (NSCLC-1 of 3) or Subsequent Therapy<sup>113</sup> (NSCLC-4 of 3).  
 114 If alectinib/crizotinib/lorlatinib/entrectinib/dabrafenib/trametinib given.  
 115 If alectinib/crizotinib/lorlatinib/entrectinib/dabrafenib/trametinib given.

**Note:** All recommendations are category 2A unless otherwise indicated. Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

**NSCL-34**

**NCCN Guidelines Version 7.2021 Non-Small Cell Lung Cancer**

**PD-L1 EXPRESSION POSITIVE (≥50%)<sup>100</sup>**

**FIRST-LINE THERAPY<sup>101</sup>**

**Adenocarcinoma, large cell, NSCLC NOS**

PD-L1 expression positive (≥50%) and negative for actionable molecular markers and no contraindications to PD-1 or PD-L1 inhibitors<sup>102</sup>

PS 0-2

See PD-L1 expression positive (≥1%–49%) NSCLC-34

**Preferred** Pembrolizumab (category 1)<sup>103</sup>  
 or Carboplatin or cisplatin + pemetrexed + pembrolizumab (category 1)<sup>104</sup>  
 or Atezolizumab (category 1)<sup>105</sup>  
 or Cemiplimab-rwlc (category 1)<sup>115</sup>  
 or Other Recommended Carboplatin + paclitaxel + bevacizumab + atezolizumab (category 1)<sup>106</sup>

**Continuation maintenance<sup>107</sup>**  
 + Pembrolizumab (category 1)<sup>108</sup>  
 + Pembrolizumab + pemetrexed (category 1)<sup>109</sup>  
 + Atezolizumab and bevacizumab (category 1)<sup>100</sup>  
 + Atezolizumab<sup>110</sup>  
 + Nivolumab + ipilimumab (category 1)<sup>111</sup>  
 + Cemiplimab-rwlc (category 1)<sup>115</sup>

**Response or stable disease** → See Systemic Therapy<sup>112</sup> (NSCLC-1 of 3) or Subsequent Therapy<sup>113</sup> (NSCLC-4 of 3)

**Progression** → See Systemic Therapy<sup>112</sup> (NSCLC-1 of 3) or Subsequent Therapy<sup>113</sup> (NSCLC-4 of 3)

**Squamous cell carcinoma**

**Preferred** Pembrolizumab (category 1)<sup>103</sup>  
 or Carboplatin + (paclitaxel or albumin-bound paclitaxel) + pembrolizumab (category 1)<sup>114</sup>  
 or Other Recommended Nivolumab + ipilimumab + paclitaxel + carboplatin (category 1)  
 + Useful in Certain Circumstances Nivolumab + ipilimumab (category 1)  
 + Pembrolizumab (category 1)<sup>106</sup>

**Continuation maintenance<sup>107</sup>**  
 + Pembrolizumab (category 1)<sup>108</sup>  
 + Pembrolizumab + pemetrexed (category 1)<sup>109</sup>  
 + Nivolumab + ipilimumab (category 1)<sup>111</sup>  
 + Cemiplimab-rwlc (category 1)<sup>115</sup>

**Response or stable disease** → See Systemic Therapy<sup>112</sup> (NSCLC-1 of 3) or Subsequent Therapy<sup>113</sup> (NSCLC-4 of 3)

**Progression** → See Systemic Therapy<sup>112</sup> (NSCLC-1 of 3) or Subsequent Therapy<sup>113</sup> (NSCLC-4 of 3)

**Footnotes:**  
 100 See Principles of Molecular and Biomarker Analysis (NSCLC-4) or See Appendix: Systemic Immunotherapy for Advanced or Metastatic Disease (NSCLC-1).  
 101 An FDA-approved treatment is an appropriate substitute for bevacizumab.  
 102 Contraindications for treatment with PD-1/PD-L1 inhibitors may include active or previously documented autoimmune disease and/or current use of immunosuppressive agents or presence of an oncogene, which would predict lack of benefit. If there are contraindications, refer to NSCLC-1 of 3 (Immunotherapy) or NSCLC-2 of 3 (Squamous cell carcinoma).  
 103 If pembrolizumab monotherapy given.  
 104 If pembrolizumab/carboplatin/pemetrexed or pembrolizumab/ipilimumab/pemetrexed given.  
 105 If alectinib/crizotinib/lorlatinib/entrectinib/dabrafenib/trametinib given.  
 106 If alectinib/crizotinib/lorlatinib/entrectinib/dabrafenib/trametinib given.  
 107 If alectinib/crizotinib/lorlatinib/entrectinib/dabrafenib/trametinib given.  
 108 If alectinib/crizotinib/lorlatinib/entrectinib/dabrafenib/trametinib given.  
 109 If alectinib/crizotinib/lorlatinib/entrectinib/dabrafenib/trametinib given.  
 110 If alectinib/crizotinib/lorlatinib/entrectinib/dabrafenib/trametinib given.  
 111 If alectinib/crizotinib/lorlatinib/entrectinib/dabrafenib/trametinib given.  
 112 See Systemic Therapy<sup>112</sup> (NSCLC-1 of 3) or Subsequent Therapy<sup>113</sup> (NSCLC-4 of 3).  
 113 See Systemic Therapy<sup>112</sup> (NSCLC-1 of 3) or Subsequent Therapy<sup>113</sup> (NSCLC-4 of 3).  
 114 If alectinib/crizotinib/lorlatinib/entrectinib/dabrafenib/trametinib given.  
 115 If alectinib/crizotinib/lorlatinib/entrectinib/dabrafenib/trametinib given.

**Note:** All recommendations are category 2A unless otherwise indicated. Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

**NSCL-33**

RU-KEY-01689 11.2021

RU-KEY-01689 11.2021



# Приоритеты тестирования биомаркеров

## Гистологические варианты и доступность тестов

Printed by VYACHESLAV GRINEVICH on 11/03/2021 4:03:58 PM. For personal use only. Not approved for distribution. Copyright © 2021 National Comprehensive Cancer Network, Inc., All Rights Reserved.

**NCCN Guidelines Version 7.2021**  
**Non-Small Cell Lung Cancer**

**CLINICAL PRESENTATION** | **HISTOLOGIC SUBTYPE<sup>a</sup>** | **BIOMARKER TESTING<sup>bm</sup>**

**Advanced or metastatic disease** → Establish histologic subtype<sup>a</sup> with adequate tissue for molecular testing (consider rebiopsy<sup>b</sup> if appropriate) | Smoking cessation counseling | Integrate palliative care<sup>c</sup> (See NCCN Guidelines for Palliative Care)

**Adenocarcinoma** | Large cell | NSCLC not otherwise specified (NOS) → Molecular testing, including:  
 • EGFR mutation (category 1), ALK (category 1), KRAS, ROS1, BRAF, NTRK1/2/3, METex14 skipping, RET  
 • Testing should be conducted as part of broad molecular profiling<sup>dm</sup>  
 • PD-L1 testing (category 1) → See Testing Results (NSCL-19)

**Squamous cell carcinoma** → Consider molecular testing, including:<sup>de</sup>  
 • EGFR mutation, ALK, KRAS, ROS1, BRAF, NTRK1/2/3, MET exon 14 skipping, RET  
 • Testing should be conducted as part of broad molecular profiling<sup>dm</sup>  
 • PD-L1 testing (category 1) → See Testing Results (NSCL-19)

<sup>a</sup> See Principles of Pathologic Review (NSCL-A).  
<sup>b</sup> Temel JS, et al. N Engl J Med 2010;363:733-742.  
<sup>c</sup> If there is insufficient tissue to allow testing for all of EGFR, KRAS, ALK, ROS1, BRAF, NTRK1/2/3, MET, and RET, repeat biopsy and/or plasma testing should be done. If these are not feasible, treatment is guided by available results and, if unknown, these patients are treated as though they do not have driver oncogenes.  
<sup>d</sup> See Principles of Molecular and Biomarker Analysis (NSCL-H).  
<sup>dm</sup> See Principles of Molecular and Biomarker Analysis (NSCL-H).  
<sup>de</sup> The NCCN NSCLC Guidelines Panel strongly advises broader molecular profiling with the goal of identifying rare driver mutations for which effective drugs may already be available, or to appropriately counsel patients regarding the availability of clinical trials. Broad molecular profiling is a key component of the improvement of care of patients with NSCLC. See Emerging Biomarkers to Identify Patients for Therapies (NSCL-I).  
<sup>dm</sup> Lam VK, et al. Clin Lung Cancer 2019;20:30-36.e3; Sands JM, et al. Lung Cancer 2020;140:35-41.

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.  
 Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

NSCL-18

- ✓ EGFR (ПЦР, Секвенирование, NGS)
- ✓ ALK (ИГХ, FISH)
- ✓ ROS1 (ИГХ, FISH)
- ✓ BRAF (ПЦР, Секвенирование, NGS)
- ✓ MET (NGS, ПЦР)
- ✓ RET (FISH, ПЦР, NGS)
- ✓ NTRK (ИГХ, FISH, ПЦР, NGS)
- ✓ KRAS (ПЦР, Секвенирование, NGS)
- ✓ PD-L1 (ИГХ)
- ✓ HER2 (ИГХ, FISH)
- ✓ TMB (NGS)



# Приоритеты диагностического исследования

## Диагностические задачи и наборы антител

**Table 1.20** Immunohistochemical typing of cytokeratin-positive, morphologically undifferentiated non-small cell lung carcinoma (NSCLC), with mucin stains already undertaken to exclude solid pattern adenocarcinoma<sup>a</sup>. Focal: 1–10% of cells positive; diffuse: > 10% of cells positive

TTF1 <sup>b</sup>	p63	p40	CK5/6	Diagnosis (resection)	Diagnosis (biopsy / cytology)
Positive (focal or diffuse)	Negative	Negative	Negative	Adenocarcinoma	NSCLC, favour adenocarcinoma
Positive (focal or diffuse)	Positive (focal or diffuse)	Negative	Negative	Adenocarcinoma	NSCLC, favour adenocarcinoma
Positive (focal or diffuse)	Positive (focal or diffuse)	Positive (focal)	Negative	Adenocarcinoma	NSCLC, favour adenocarcinoma
Positive (focal or diffuse)	Negative	Negative	Positive (focal)	Adenocarcinoma	NSCLC, favour adenocarcinoma
Negative	Any one of the above diffusely positive			Squamous cell carcinoma	NSCLC, favour squamous cell carcinoma
Negative	Any one of the above focally positive			Large cell carcinoma, unclear <sup>c</sup>	NSCLC, not otherwise specified
Negative	Negative	Negative	Negative	Large cell carcinoma-not <sup>d</sup>	NSCLC, not otherwise specified
No stains available	No stains available	No stains available	No stains available	Large cell carcinoma with no additional stains available	NSCLC, not otherwise specified (no stains available)

<sup>a</sup> Positive for mucin is defined as (≥ 5 intracytoplasmic droplets in two high-power fields in resections (2672) and mucin droplets in two or more cells within a biopsy); fewer positive cells are regarded as negative.  
<sup>b</sup> Napsin may be used as an alternative to TTF1. CK7 is not recommended as a marker of adenocarcinomatous differentiation due to a lack of specificity.  
<sup>c</sup> Negativity for TTF1 and focal positivity for p63/p40/CK5/6 point to adenocarcinoma cell lineage once neuroendocrine tumours are excluded.  
<sup>d</sup> Sarcomatoid carcinoma and neuroendocrine tumours should be excluded (i.e. undifferentiated morphology with no spindle/giant cells).

- ✓ панели антител: сокращение количества используемых маркеров, оптимально – до 2 антител
- ✓ плоскоклеточный рак: p40 / p63 / CK5/6
- ✓ аденокарцинома: TTF1 / напсин А
- ✓ нейроэндокринный рак: синаптофизин / CD56 / хромогранин А
- ✓ дифференциальная диагностика с мезотелиомой: WT-1, calretinin, CK5/6, D2-40
- ✓ дифференциальная диагностика с метастазами: рак молочной железы (ER, PR, GCDFFP15, mammaglobin, GATA-3), почечноклеточный рак (PAX8), серозный папиллярный рак (PAX8, PAX2, ER), аденокарцинома ЖКТ (CDX2), аденокарцинома предстательной железы (NKX3.1)
- ✓ сбережение материала для молекулярно-генетического тестирования
- ✓ расширение списка мишеней для назначения таргетной терапии: EGFR, ALK/ROS1, BRAF, KRAS, PD-L1
- ✓ появление иммуногистохимических тестов, сопоставимых по чувствительности и специфичности с молекулярно-генетическими методиками
- ✓ появление иммуногистохимических тестов, являющихся предикторами чувствительности к иммунотерапии
- ✓ расширение спектра тестируемого материала: цитологическая биопсия, тканевая биопсия, жидкая биопсия

RU-KEY-01689 11.2021

## Алгоритмы тестирования

### Диагностические категории и последовательность тестирования

Первичная диагностика	Гистология	МРЛ	Плоскоклеточный рак	НМРЛ, возможно плоскоклеточный	Аденокарцинома	НМРЛ, возможно аденокарцинома	НМРЛ БДУ
	p40 / p63 / CK5/6		p40	p40		p40	p40
Дифференциальная диагностика	TTF-1 / Napsin A			TTF-1	TTF-1	TTF-1	TTF-1
	Syn / Chrom / CD56	Syn, Chrom, CD56					Syn, Chrom, CD56
Диагностические категории		Мелкоклеточный рак		Плоскоклеточный рак		неПлоскоклеточный рак	
Тестирование биомаркеров	EGFR			EGFR		EGFR	
	ALK			ALK		ALK	
	ROS-1			ROS-1		ROS-1	
	BRAF			BRAF		BRAF	
	MET			MET		MET	
	RET			RET		RET	
	NTRK			NTRK		NTRK	
	KRAS			KRAS		KRAS	
	PD-L1			PD-L1		PD-L1	

RU-KEY-01689 11.2021





МНИОИ им. П.А. Герцена

МКНЦ им. А.С. Логинова



**Спасибо за внимание!**

Гриневич Вячеслав Николаевич

8-916-105-67-47

[grinevich.vn@mail.ru](mailto:grinevich.vn@mail.ru)

RU-KEY-01689 11.2021