

**DIAGNOSTYKA PATOMORFOLOGICZNA  
ERY TERAPII CELOWANEJ**

*W.T Olszewski*

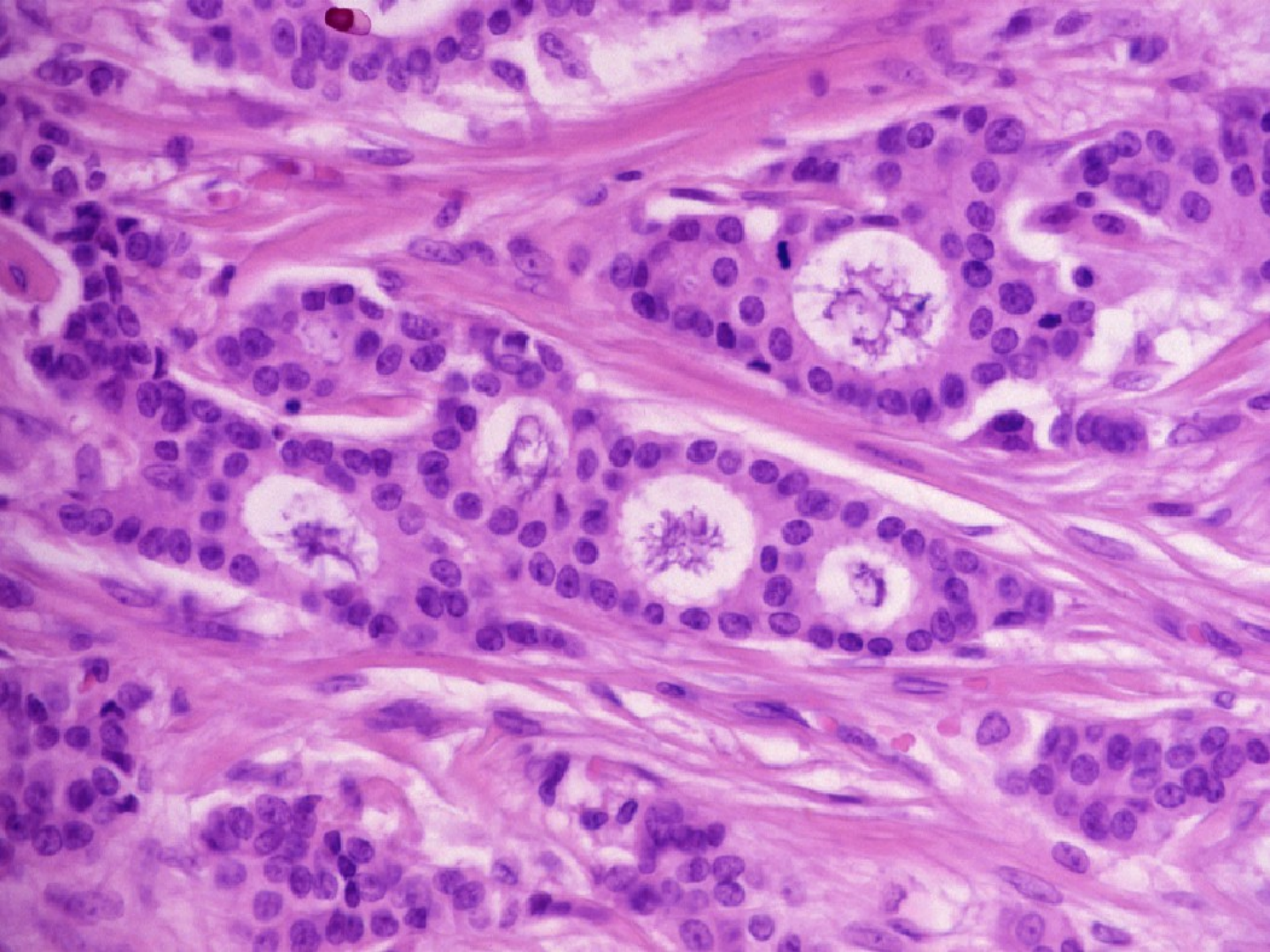
Warszawa 30 10 2012

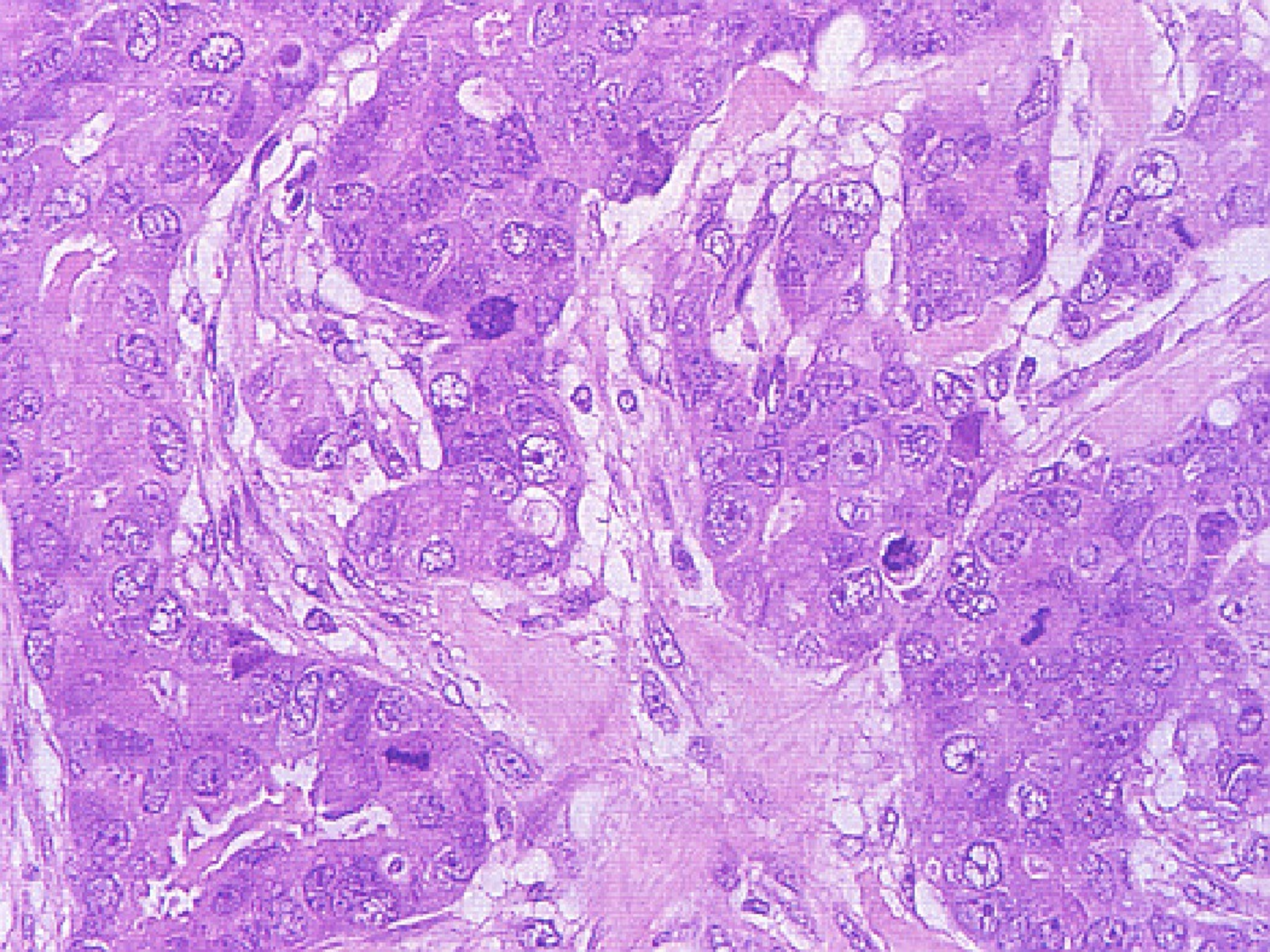
# **CEL BADANIA PATOMORFOLOGICZNEGO**

- **Rozpoznanie nowotworu**
- **Określenie typu histologicznego**
- **Ocena czynników prognostycznych**
- **Ocena czynników predykcyjnych**

# **PATOMORFOLOGICZNE CZYNNIKI PREDYKCYJNE**

- **Rak piersi**
- **Rak płuca**
- **Rak jelita grubego**
- **GIST**
- **Czerniak**





# RAK PIERSI

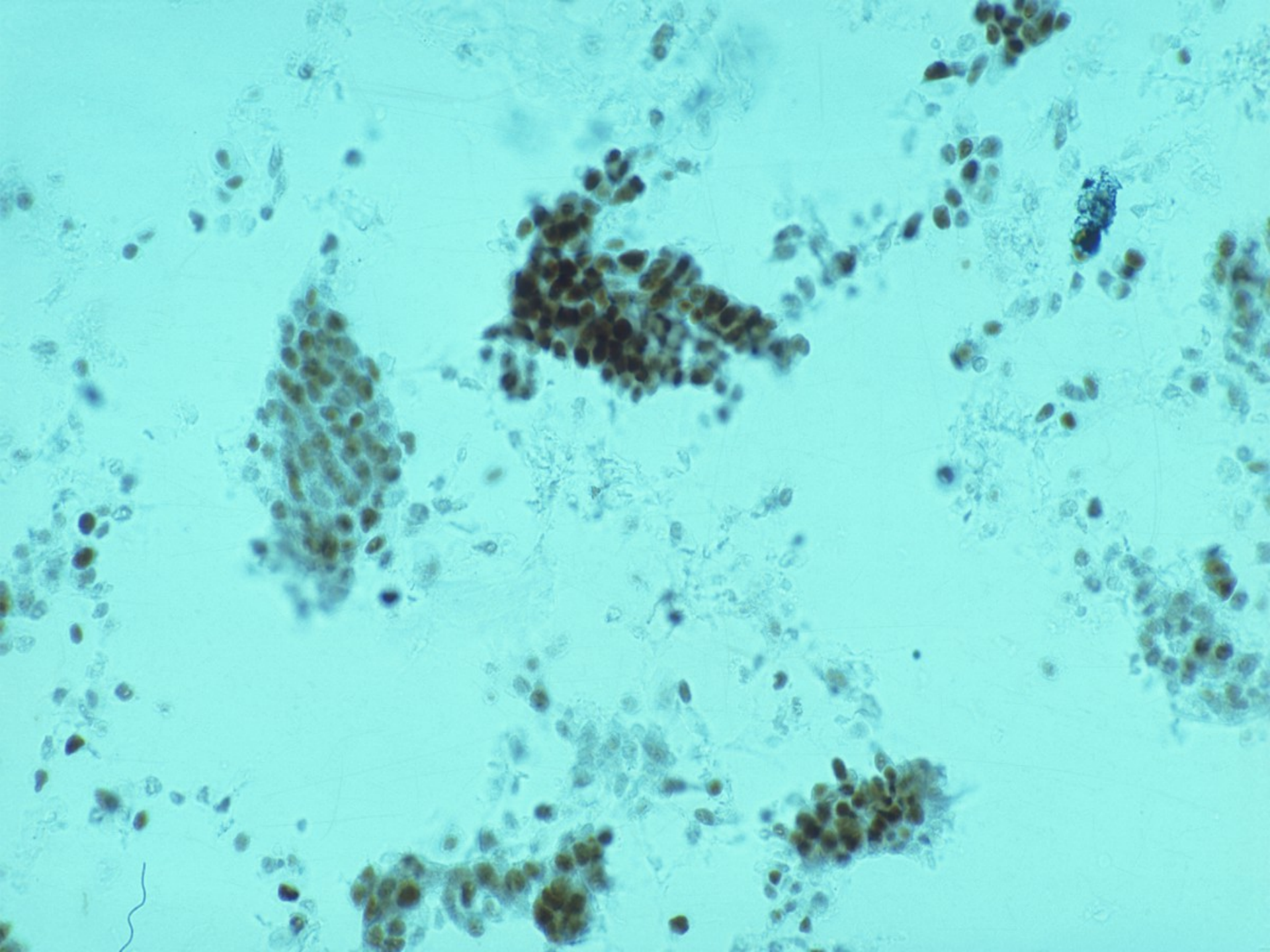
- **Czynniki prognostyczne**

- **pTNM**

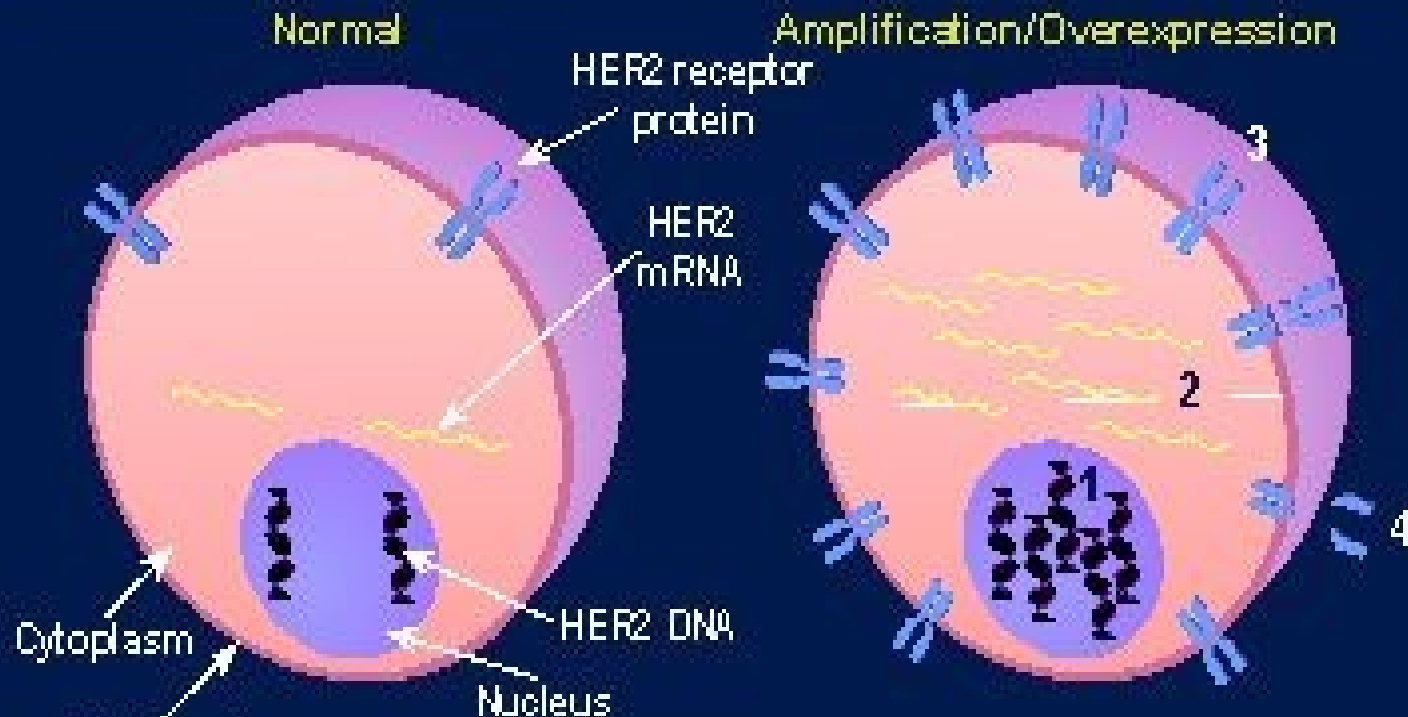
- **Typ histologiczny – G**

- **Czynnik predykcyjne**

**HER2, ER PGR, Ki67**

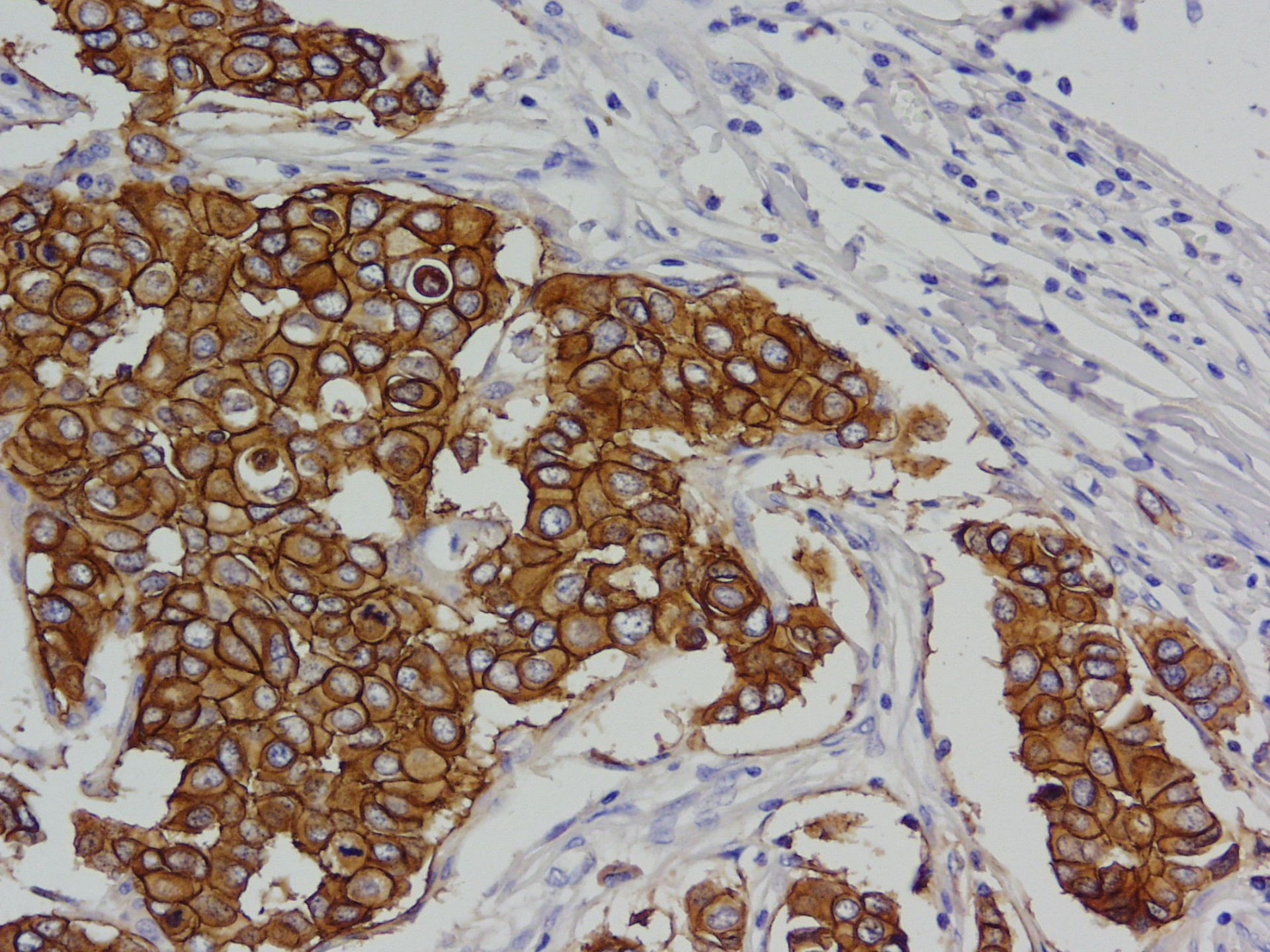


# Indicators of increased HER2 production



- 1 = ↑ gene copy number
- 2 = ↑ mRNA transcription
- 3 = ↑ cell surface receptor protein expression
- 4 = ↑ release of receptor extracellular domain







# RAK PIERSI

## HER2 immunohistochemicznie

HER2 (-) HER2 (+) HER2 (++) HER2 (+++)

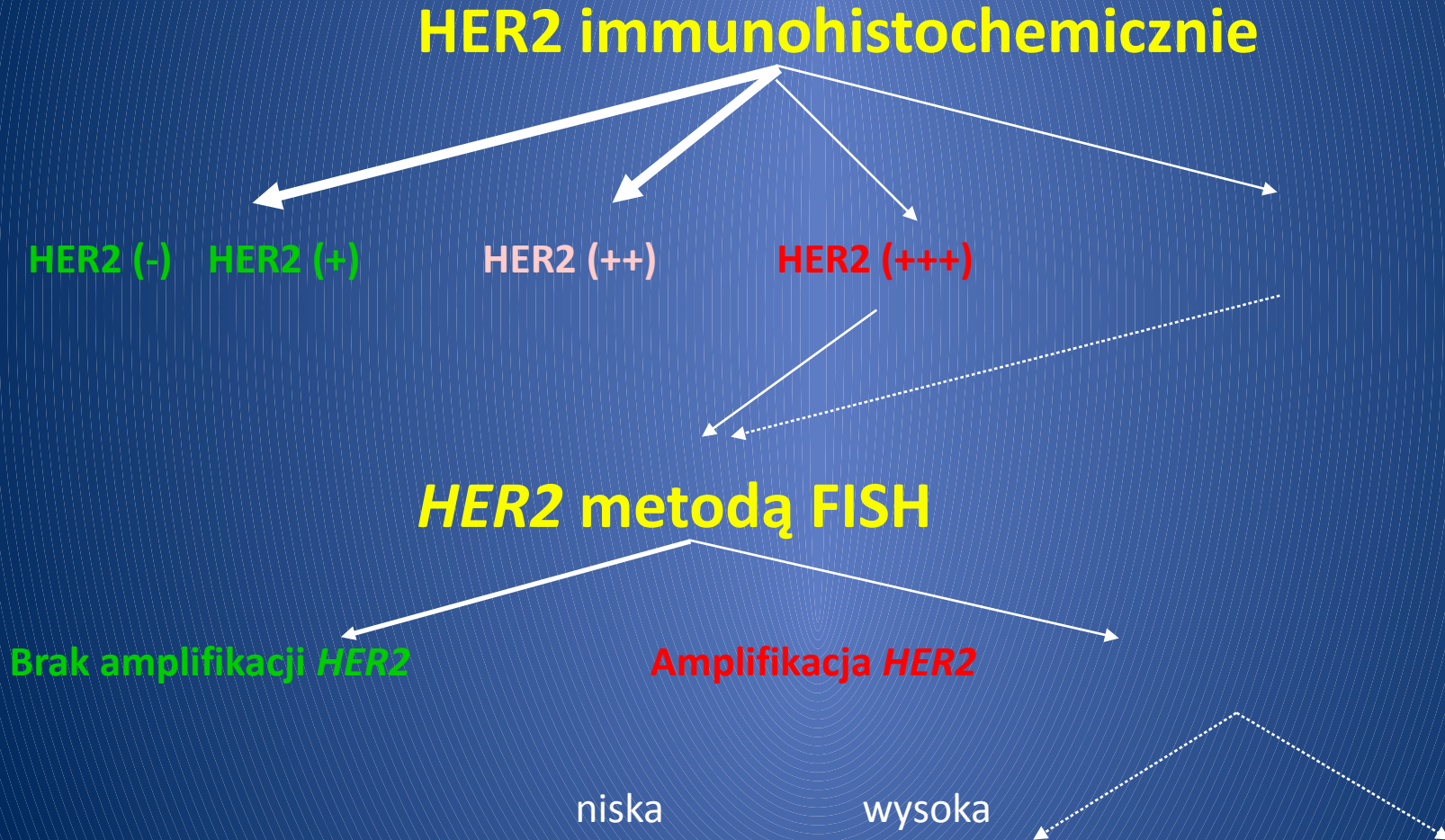
## HER2 metodą FISH

Brak amplifikacji HER2

Amplifikacja HER2

niska

wysoka



# RAK PIERSI - 2011

16555 pacjentek

**HER 2      0      31 %**

**HER2      +1      36,38 %**

**HER2      +2      16.09 %      2664**

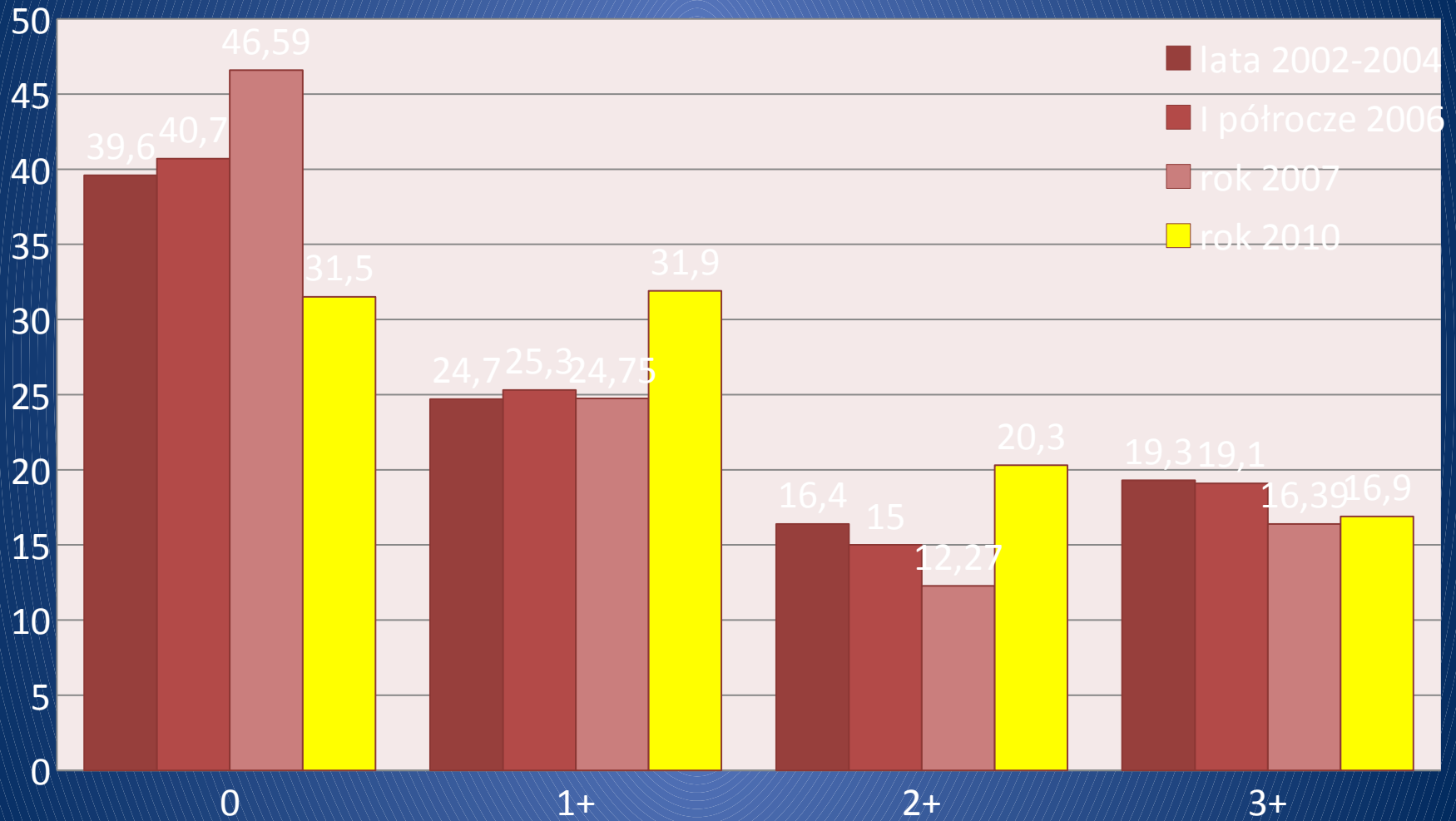
**HER2      +3      16.51 %      2733**

# Liczba oznaczeń FISH w 2011 roku

**2345**

**2664- 88.1%**

# IHC total by categories (n=44826)



# RAK PIERSI

- Rozpoznanie raka
- Ocena czynników prognostycznych
- Ocena czynników predykcyjnych:
  - Status receptora HER2
  - Stan receptorów hormonalnych
  - Wskaźnik proliferacji Ki67

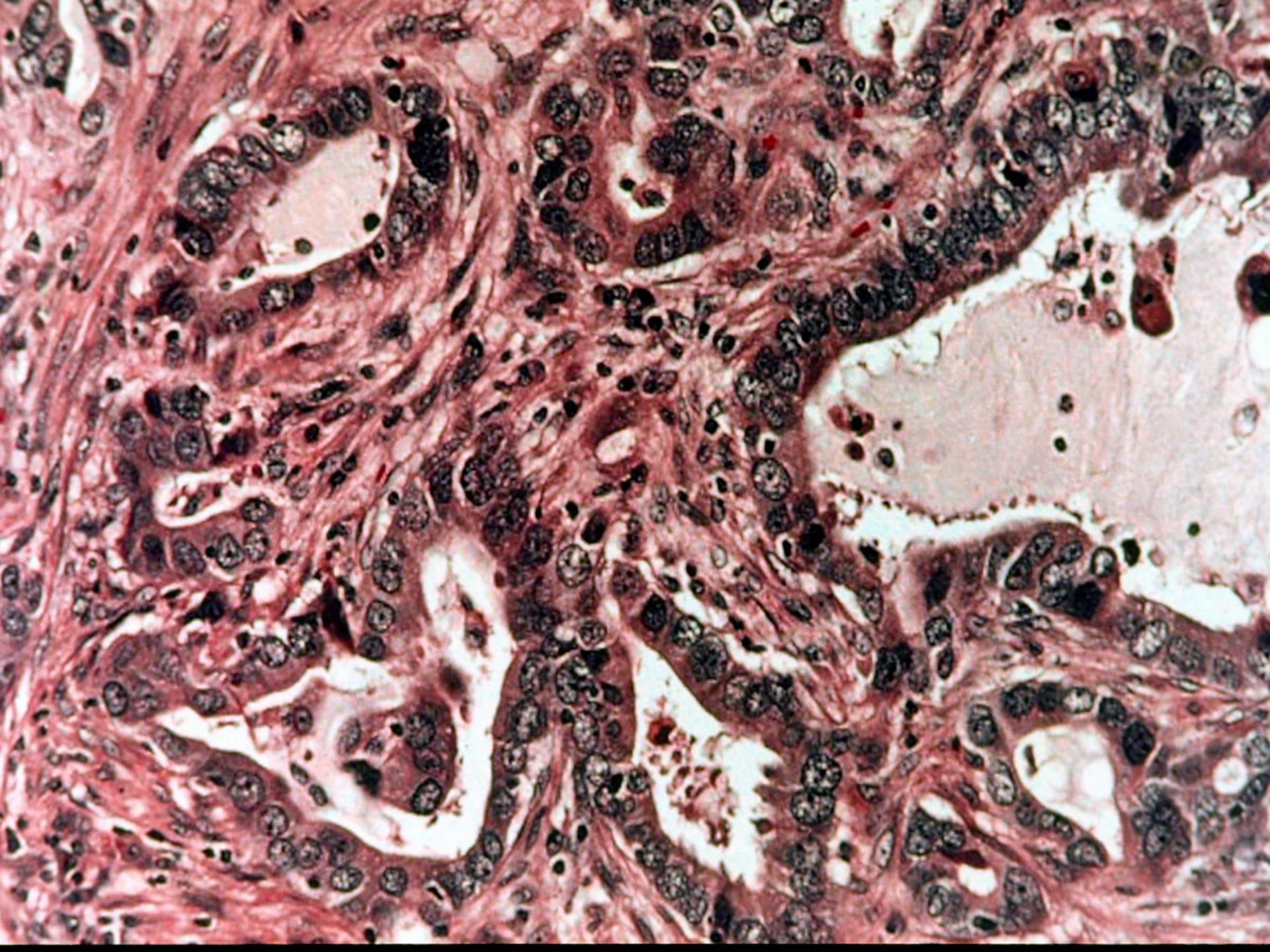
# RAK PŁUCA

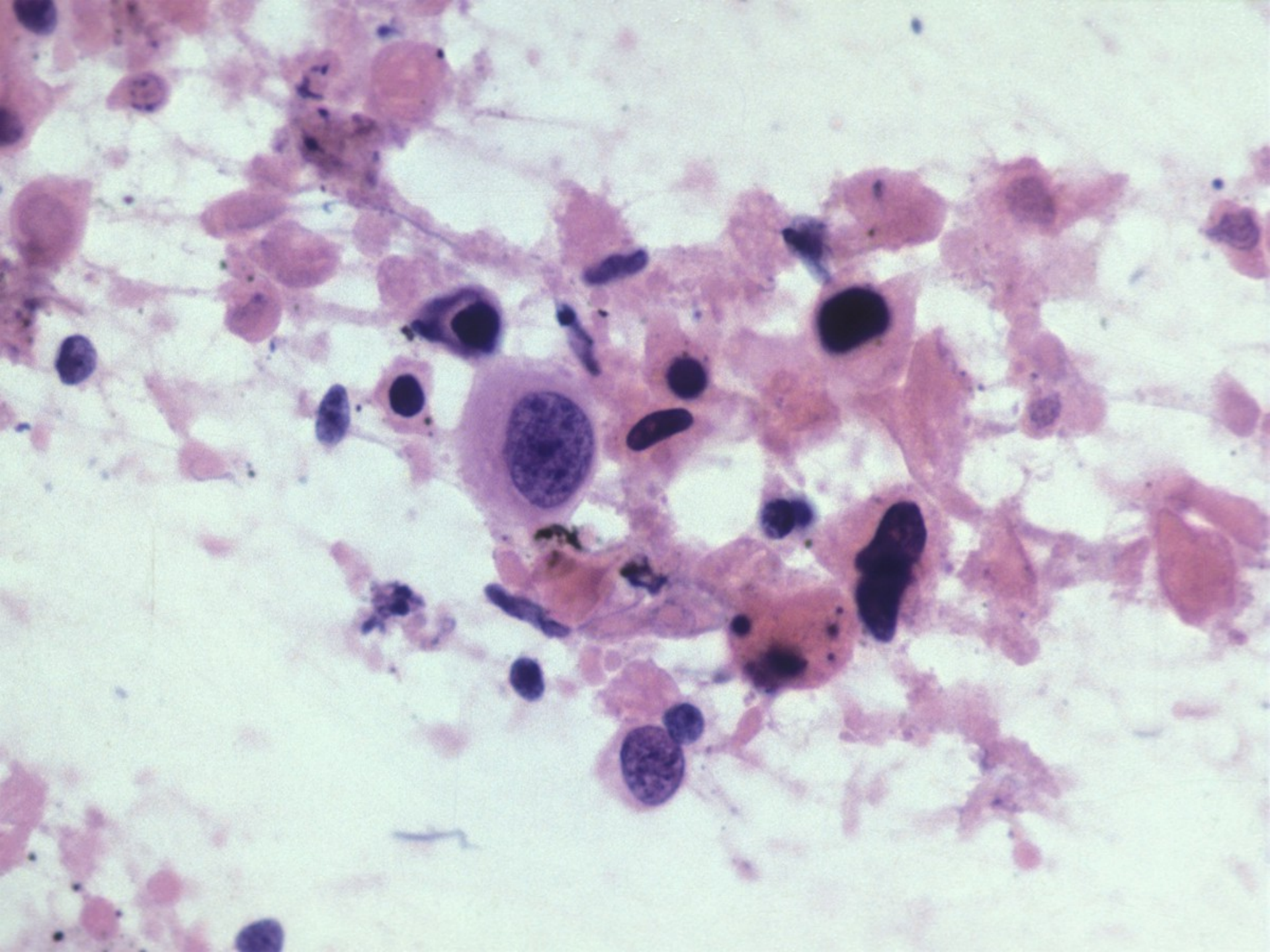
- Czynniki prognostyczne
  - pTNM , typ histologiczny
- Czynniki predykcyjne
  - Typ histologiczny, *EGFR*, *EML4-ALK*,

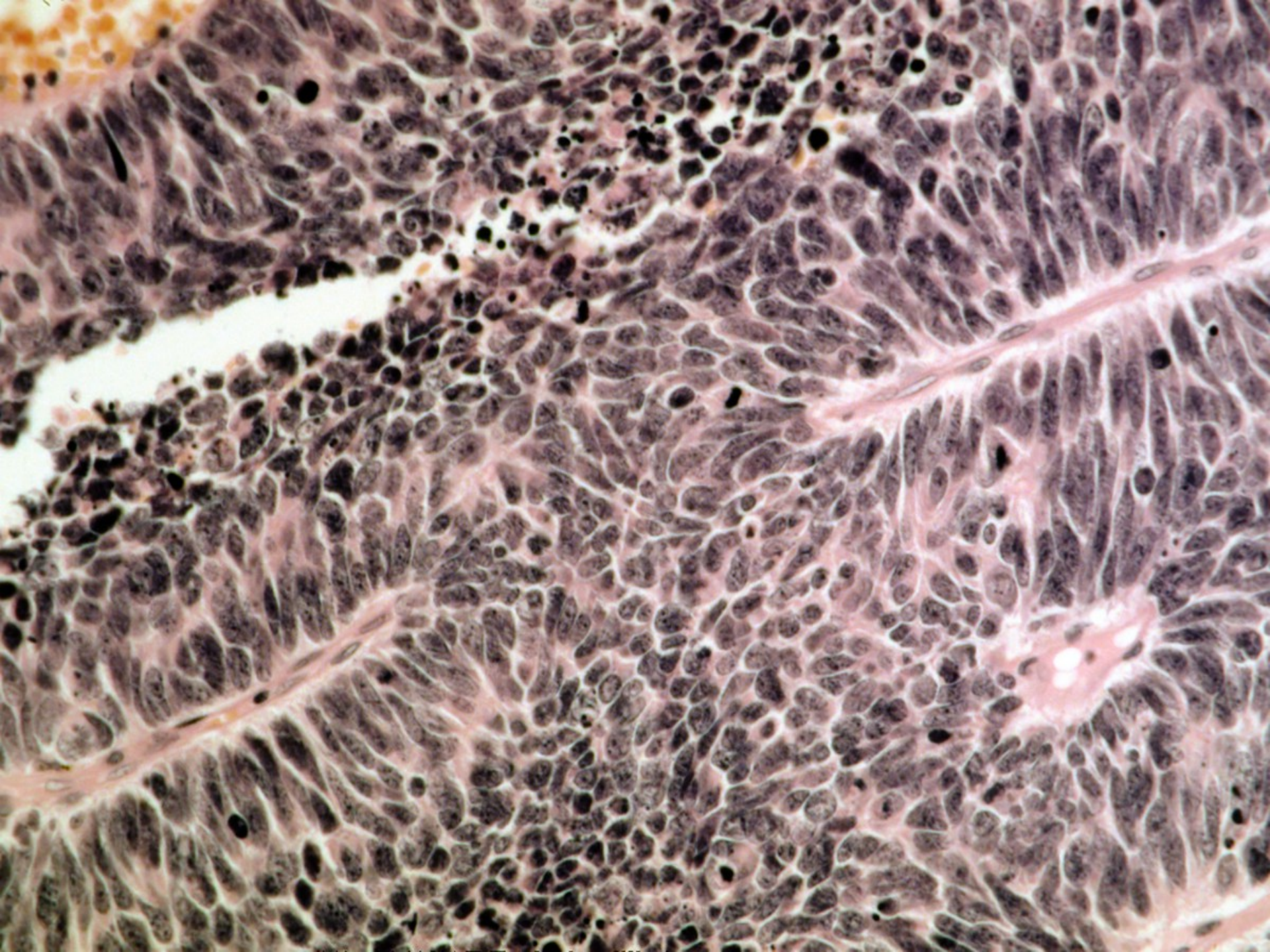


# Złośliwe nowotwory nabłonkowe płuca

- Squamous cell carcinoma
- Small cell carcinoma
- Adenocarcinoma
- Large cell carcinoma
- Adenosquamous carcinoma
- Carcinoma with pleomorphic, sarcomatoid or sarcomatous elements
- Carcinoid tumor
- Carcinomas of salivary-glands type







# RAK PŁUCA

- **NIEDROBNOKOMÓRKOWE**
  - RAK PŁASKONABŁONKOWY
  - GRUCZOLAKORAK
  - RAK WIELKOKOMÓRKOWY
- **DROBNOKOMÓRKOWY**
  - RAK DROBNOKOMÓRKOWY

# RAKI NIEDROBNOKOMÓRKOWE TYP HISTOLOGICZNY VS LEK 2010

Adenocarcinoma –  
*TKI (erlotinib, gefitinib), cetuximab .*

Non-squamous carcinomas

*(pemetrexed)*

Squamous carcinoma

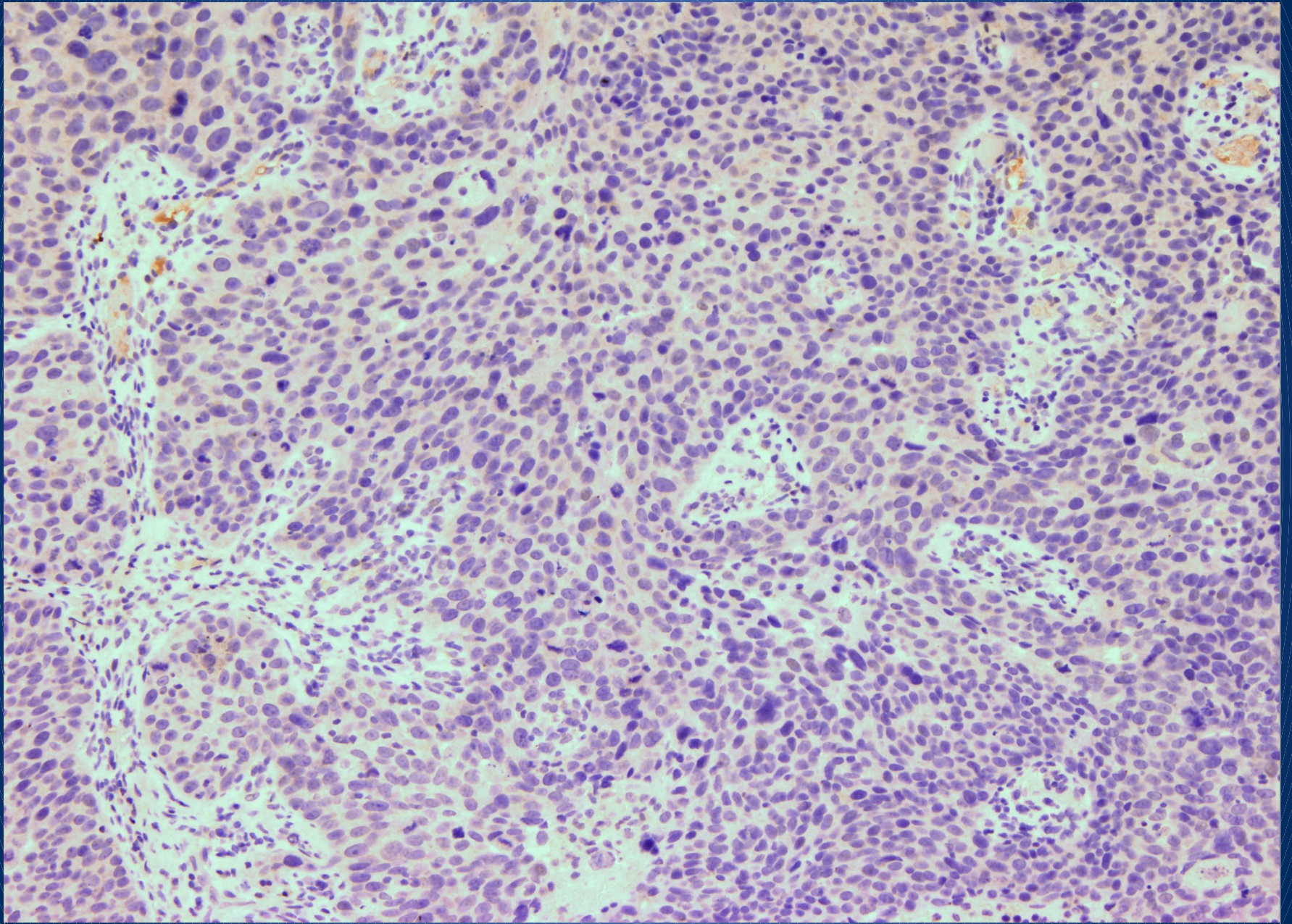
*(no !! pemetrexed, no!! bevacizumab)*

Squamous carcinoma

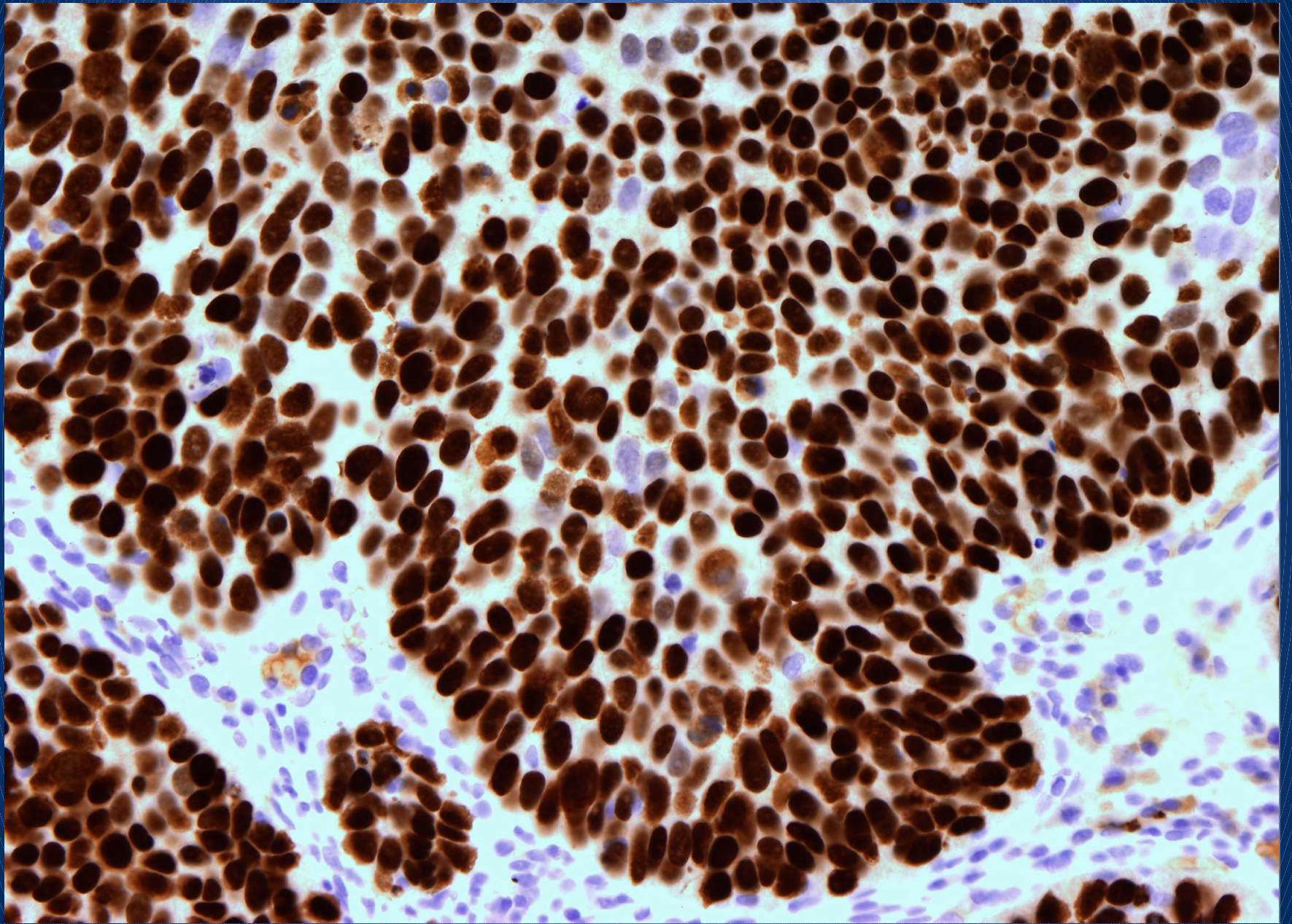
*(figitimumab?)*

# **Diagnostyka mikroskopowa raka płuca**

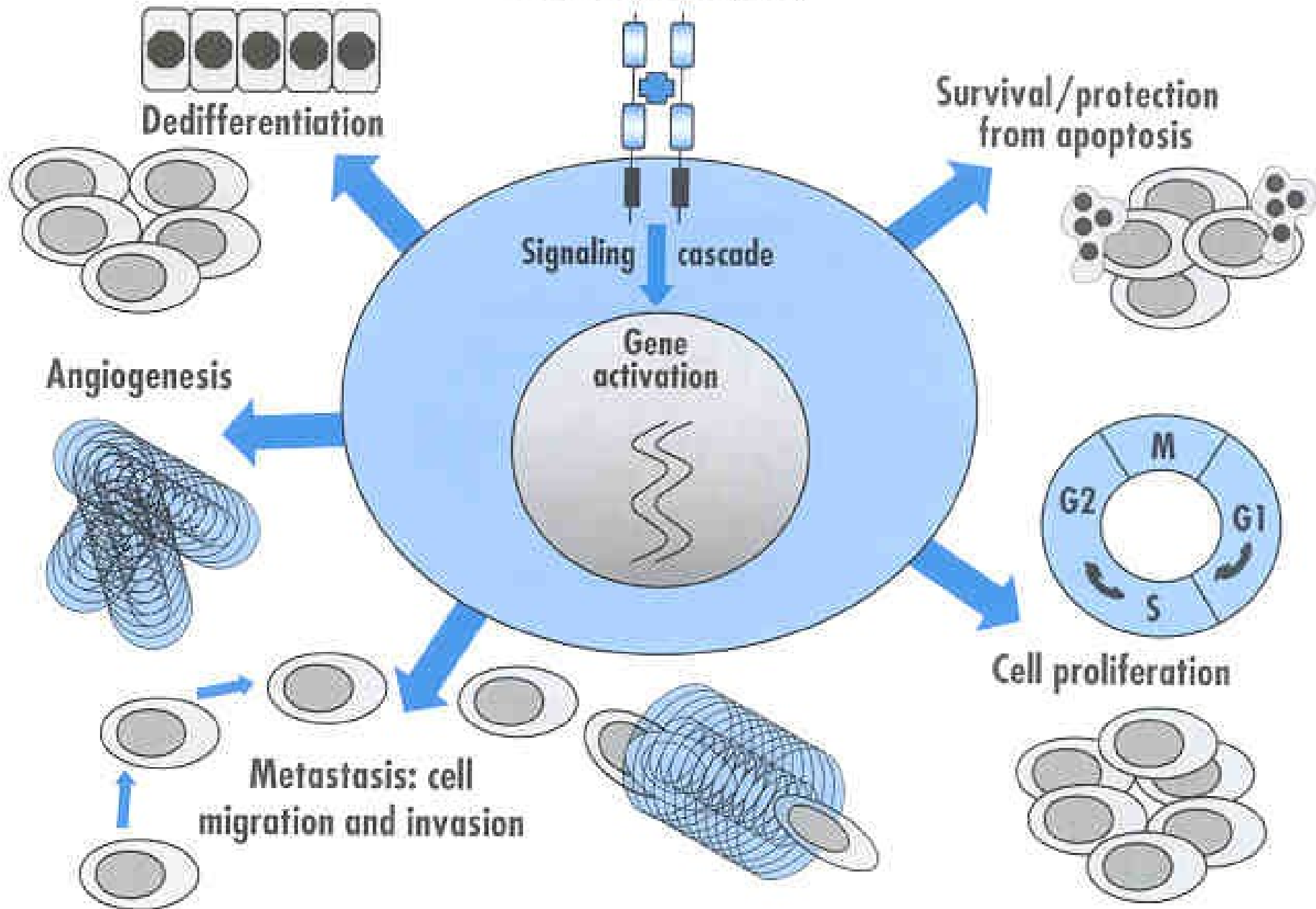
- **Badanie cytologiczne ( biopsja aspiracyjna )**
- **Wycinek ( bronchoskopia )**
- **Ocena materiału po resekcji guza**



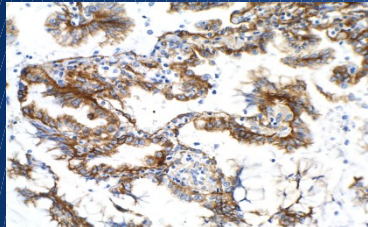




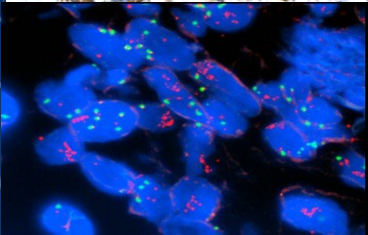
# EGFR activation



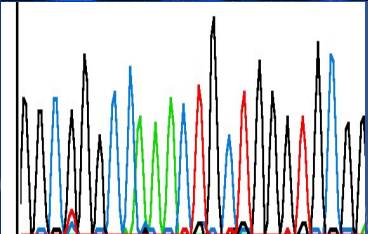
# Predictive tests for EGFR inhibitors



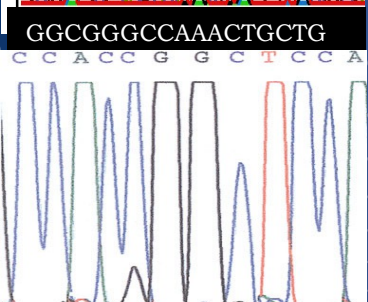
**EGFR protein expression by IHC (60-90%)**



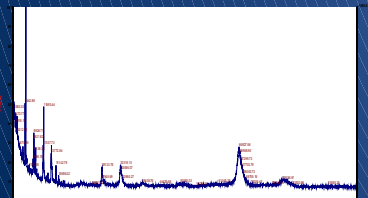
***EGFR* gene copy number by FISH (30-40%)**



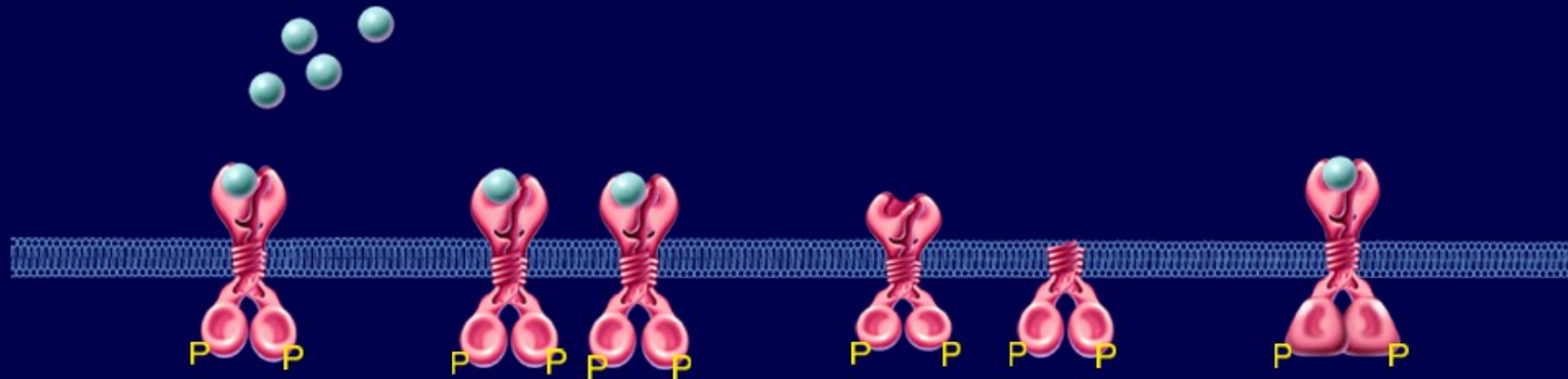
***EGFR* gene mutations (~10%)**



***K-ras* gene mutations (5-20%)**



**Tumor and serum proteomics**



**Anti-EGFR MABs  
block ligand binding**

cetuximab  
ABX-EGF  
h-R3  
EMD 72000

**Immunotoxin  
scFv/toxin  
conjugates**

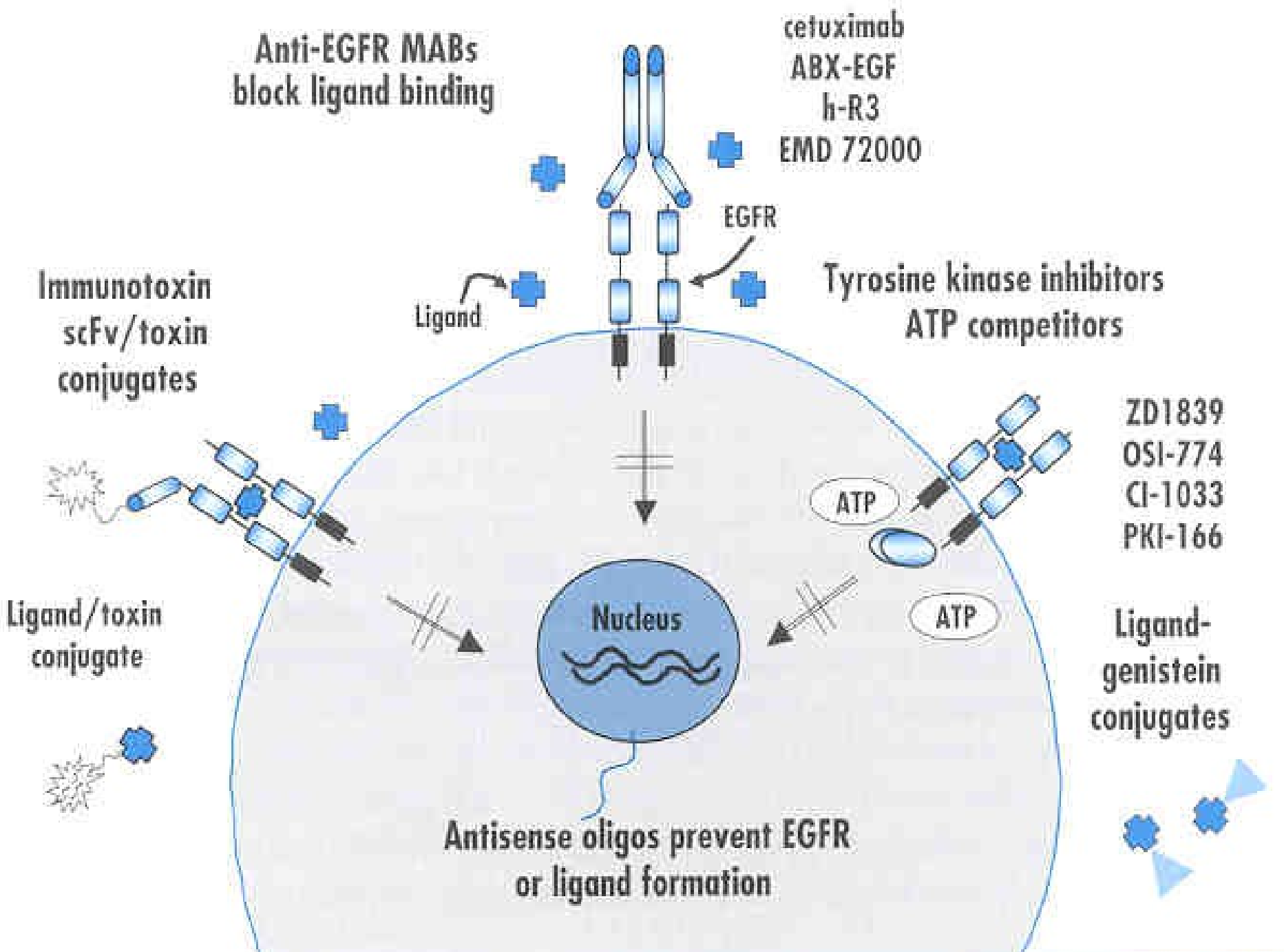
**Tyrosine kinase inhibitors  
ATP competitors**

**Ligand/toxin  
conjugate**

ZD1839  
OSI-774  
CI-1033  
PKI-166

**Ligand-  
genistein  
conjugates**

**Antisense oligos prevent EGFR  
or ligand formation**



# Direct sequencing

578 patients / 72% histological vs. 27% cytological material

## EGFR mutation 11,3%

### Exons:

19 – 61,6%

21 – 30,8%

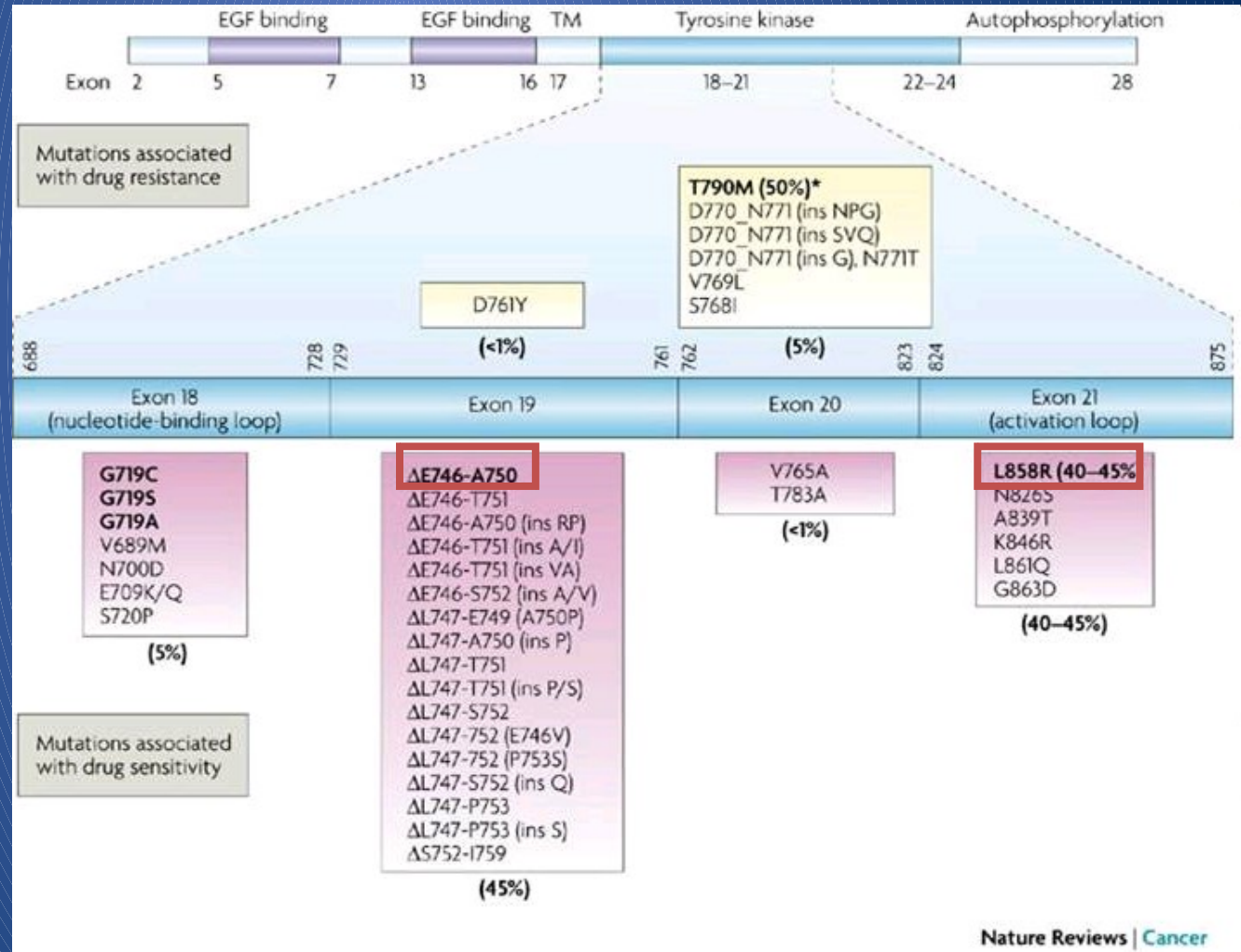
20 – 3,8%

18 & 20 - 3,8%

Non diagnostic  
[DNA degradation]

4,7%

in cytology 6%

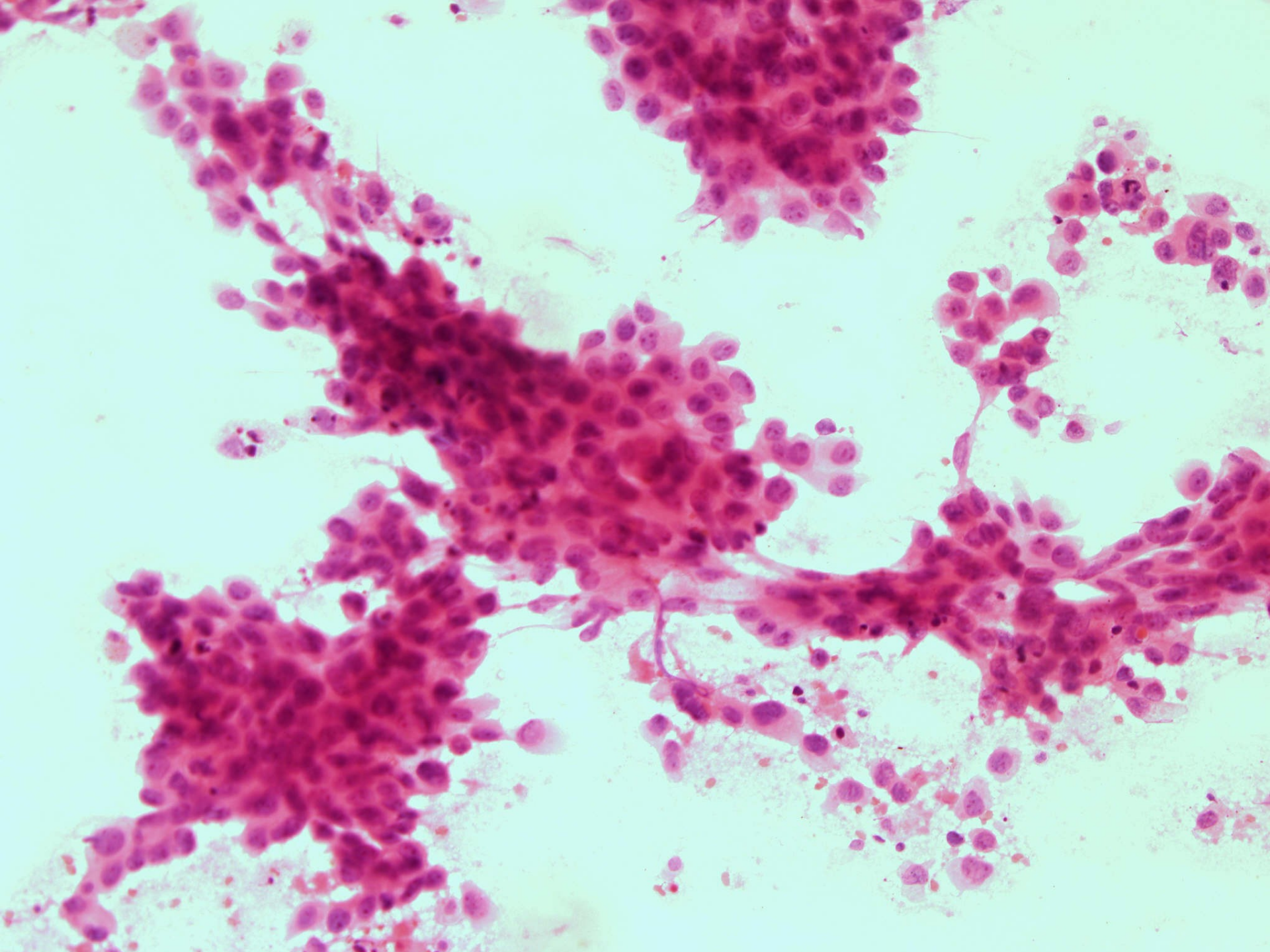


# **LICZBA OZNACZEŃ MUTACJI EGFR W POLSCE 2012**

**Liczba oznaczeń do 1 10 2012**

**1500 – 13% - 200 pp**

**Materiał cytologiczny 30%**





# GRUCZOLAKORAKI PŁUCA VS MUTACJE

## EGFR

kobiety

niepalące

ras azjatycka

podtyp histologiczny

*BAC niewydzielający*

*brodawkowaty*

**15 – 25 %**

## KRAS

mężczyźni

palący

rasa kaukaska

podtyp histologiczny

*surowiczy*

*lity*

*zrazikowy*

**30 %**

## ALK

mężczyźni

niepalący

rasa kaukaska

podtyp histologiczny

*śluzowy*

*sygnet ring*

*zrazikowy*

**5 %**

**DIAGNOSIS OF LUNG CARCINOMA**

**EVALUATION OF HISTOLOGIC TYPE**

**Small cell carcinoma (DRP)**

**Non-small cell carcinoma (NDRP)**

**CHEMIOTERAPIA  
RADIOTERAPIA**

**ADENOCARCINOMA  
NSCLCA not otherwise specified**

Epidermoid carcinoma

**EGFR mutation**  
in exon (18,19,20,21)

**NO-MUTATION EGFR**  
in ekson (18,19,20,21)

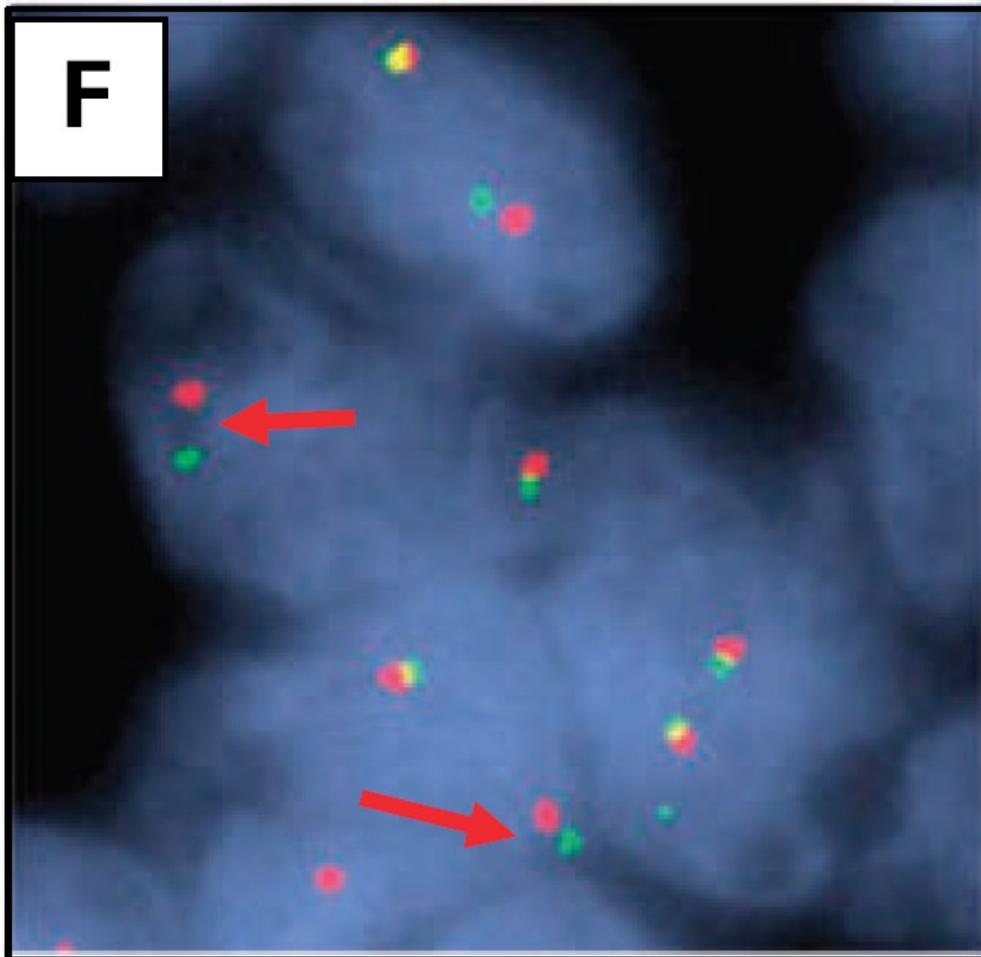
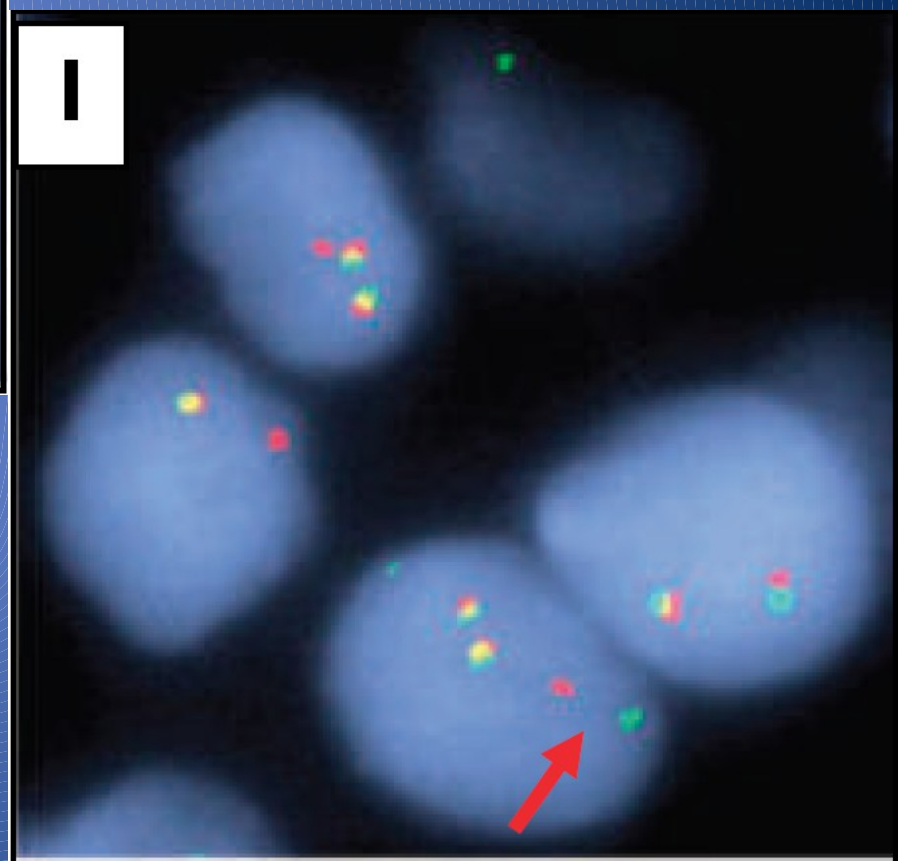
**FIGITUMUMAB ???**

**ERLOTINIB / GEFITINIB/AFATINIB**

**BEWACIZUMAB / PEMETREKSED**

**EML4 ALK  
CRIZOTINIB !!!**

**October 2012**

**F****I**

# RAKI NIEDROBNOKOMÓRKOWE TYP HISTOLOGICZNY VS LEK 2012

Adenocarcinoma –  
TKI (*erlotinib, gefitinib*), *cetuximab*  
crysotynib, afatynib

Non-squamous carcinomas  
(*pemetrexed*)

Squamous carcinoma  
(no !! *pemetrexed*, no!! *bevacizumab*)

Squamous carcinoma

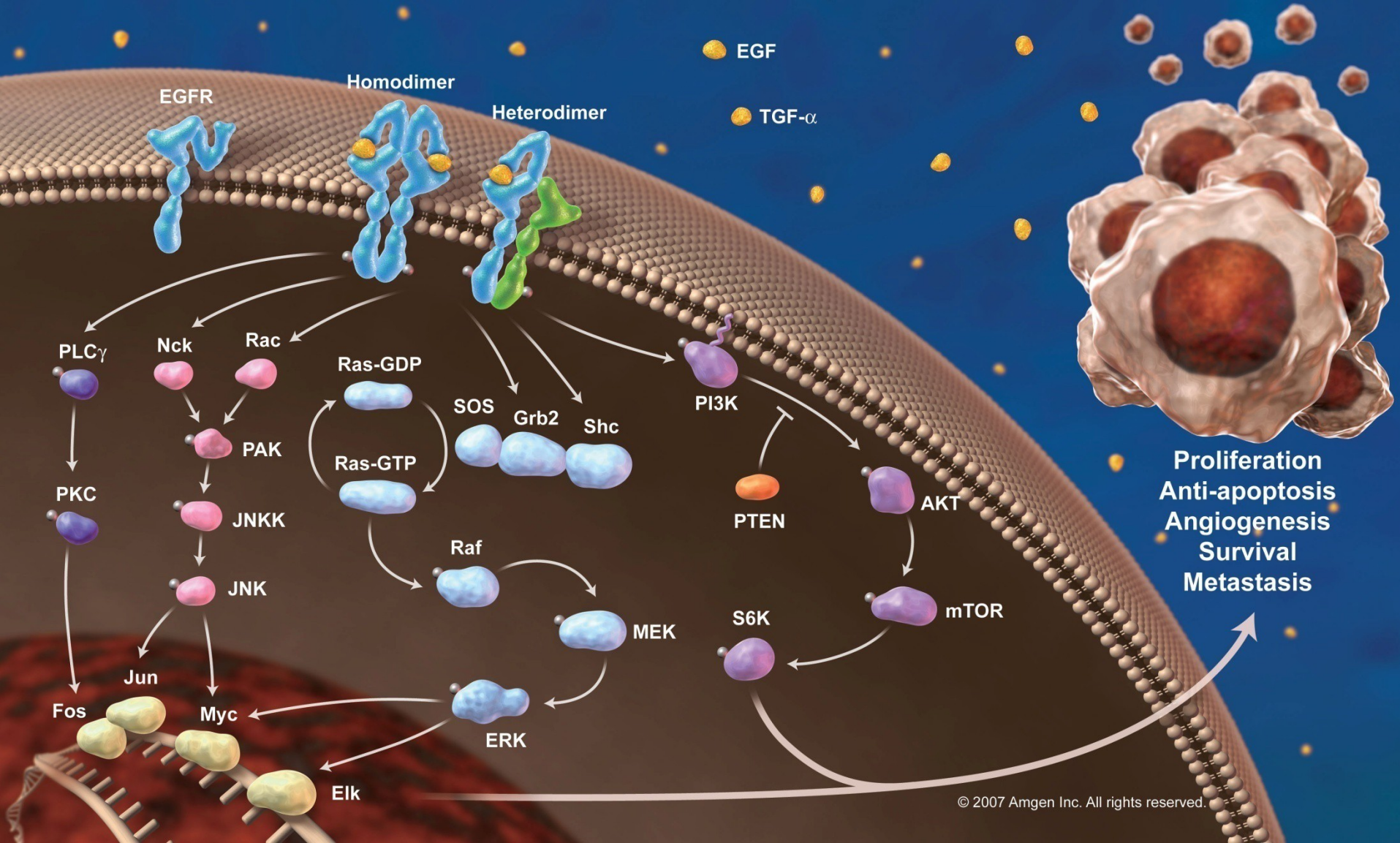
# NOWOTWORY PŁUC

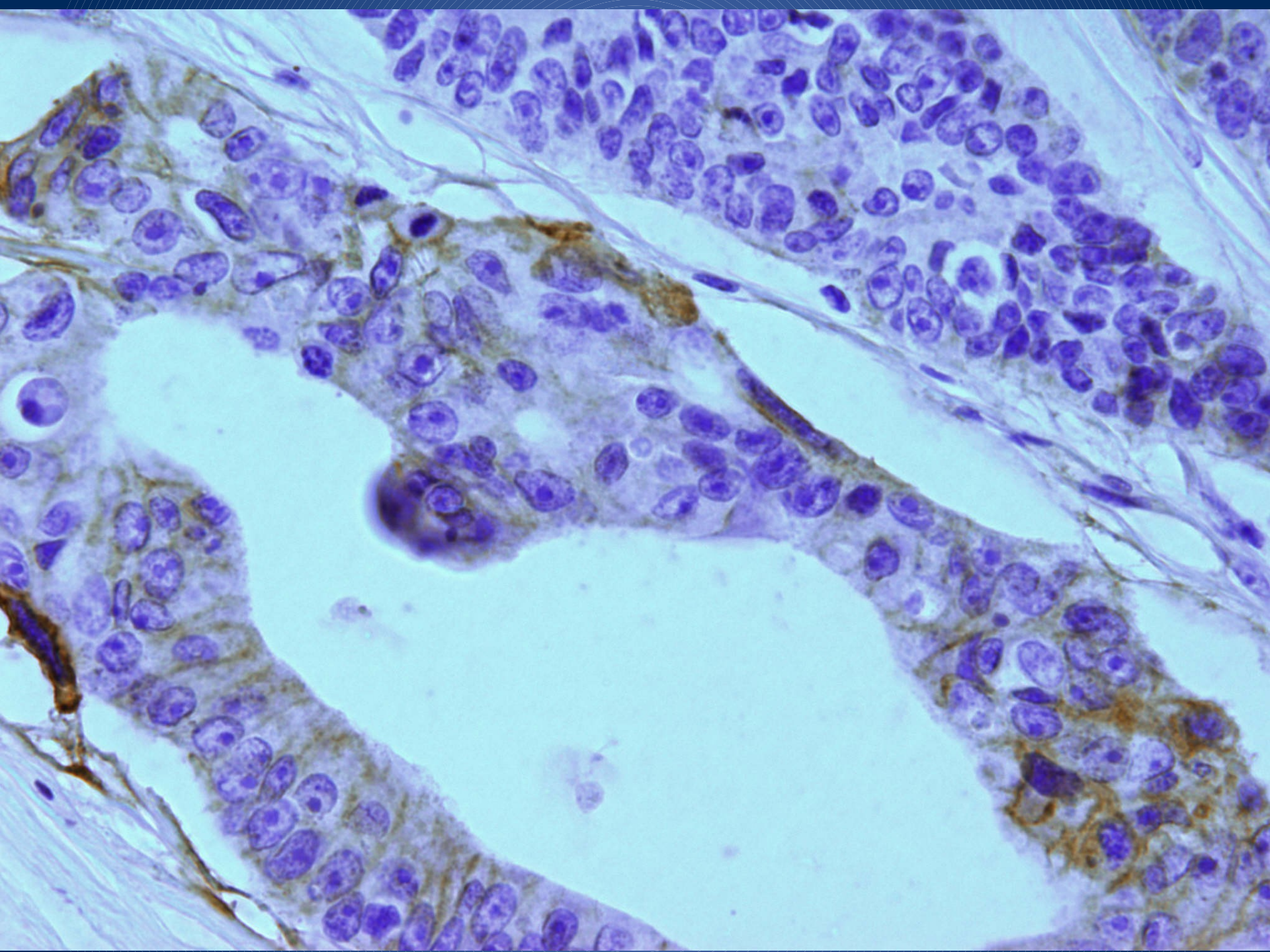
## ZADANIA PATOMORFOLOGA

- *Rozpoznanie nowotworu*
- *Dokładne określenie typu histologicznego*  
*( small cell, podtyp adenoca,)*
- *Zakres doszczętności operacji*
- *pTNM*
- *Ocena ekspresji EGFR ?? amplifikacji EGFR ?*  
*mutacje EGFR !!!!*
- *Ocena genu EML4 - ALK !*
- *Ocena mutacji KRAS ???*

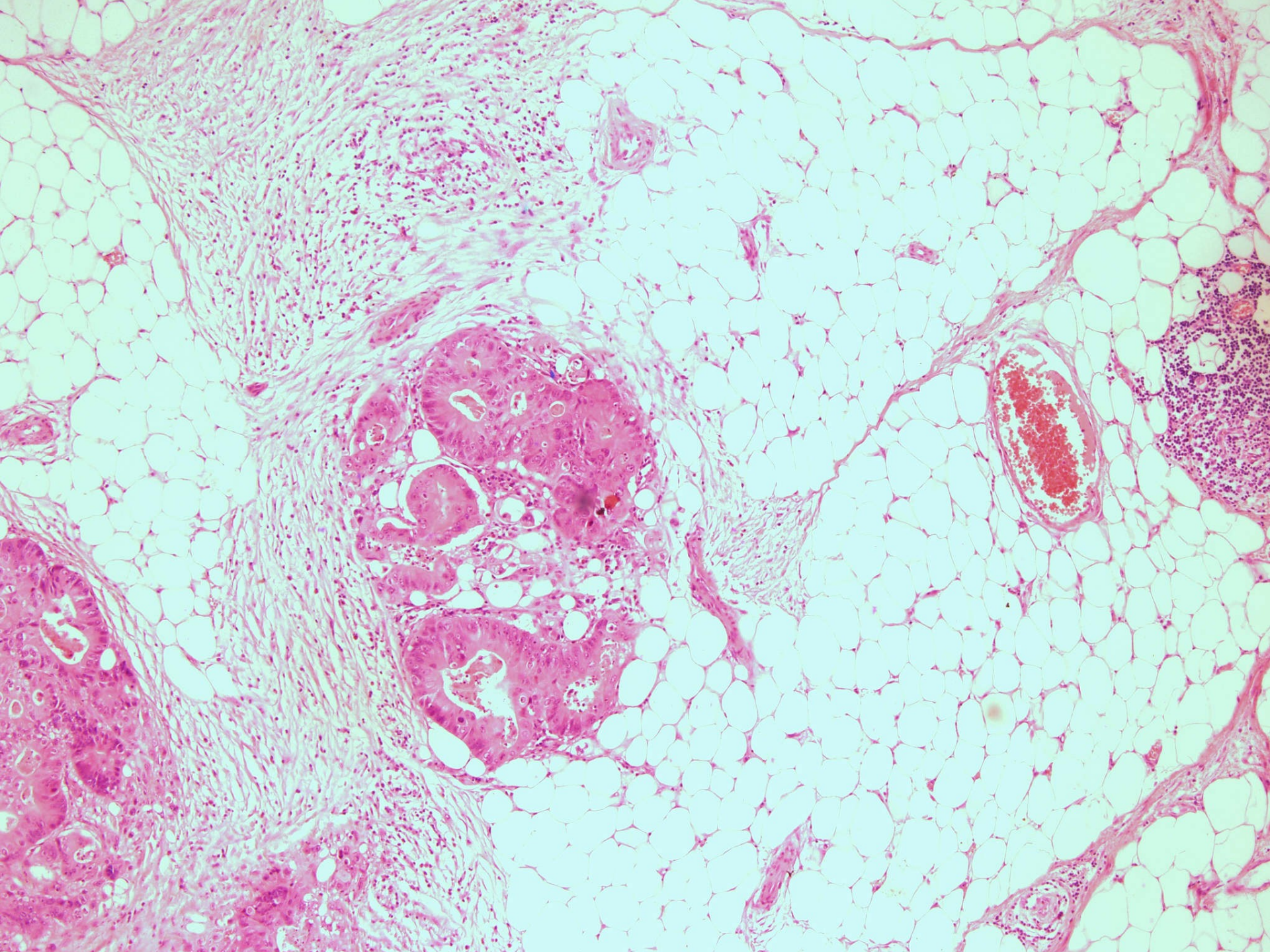
# **RAK JELITA GRUBEGO**

# EGFR Activation May Involve Downstream Signaling Pathways That Include Ras









**OZNACZANIE MUTACJI  
GENU K-RAS  
PODSTAWĄ STOSOWANIA  
TERAPII CELOWANEJ  
W RAKU JELITA GRUBEGO**

**GIST**



# Zadania patologa w diagnostyce GIST w erze Glivec® u



Dane kliniczne



Rozpoznanie GIST



Prawdopodobna odpowiedź na Glivec®

(in appropriate patient population)

# Czerniak

- **Czynniki prognostyczne**
  - **pTNM**



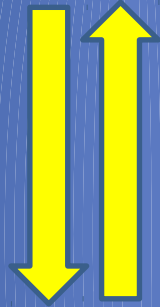
- **Czynnik predykcyjny**
  - **Mutacja *BRAF***

# Miejsce patomorfologii w erze terapii celowane

- Rozpoznanie histologiczne lub cytologiczne nowotworu
- Dokładne określenie typu histologicznego nowotwory ( **IHC** )
- Wybór materiału tkankowego lub cytologiczne do **technik biologii molekularnej**
- Wybór technik zależny od algorytmu diagnostyczno-terapeutycznego
- Wprowadzenie **referencyjności pracowni**

# WSPÓŁPRACA

**Klinicysta**



**Patomorfolog**



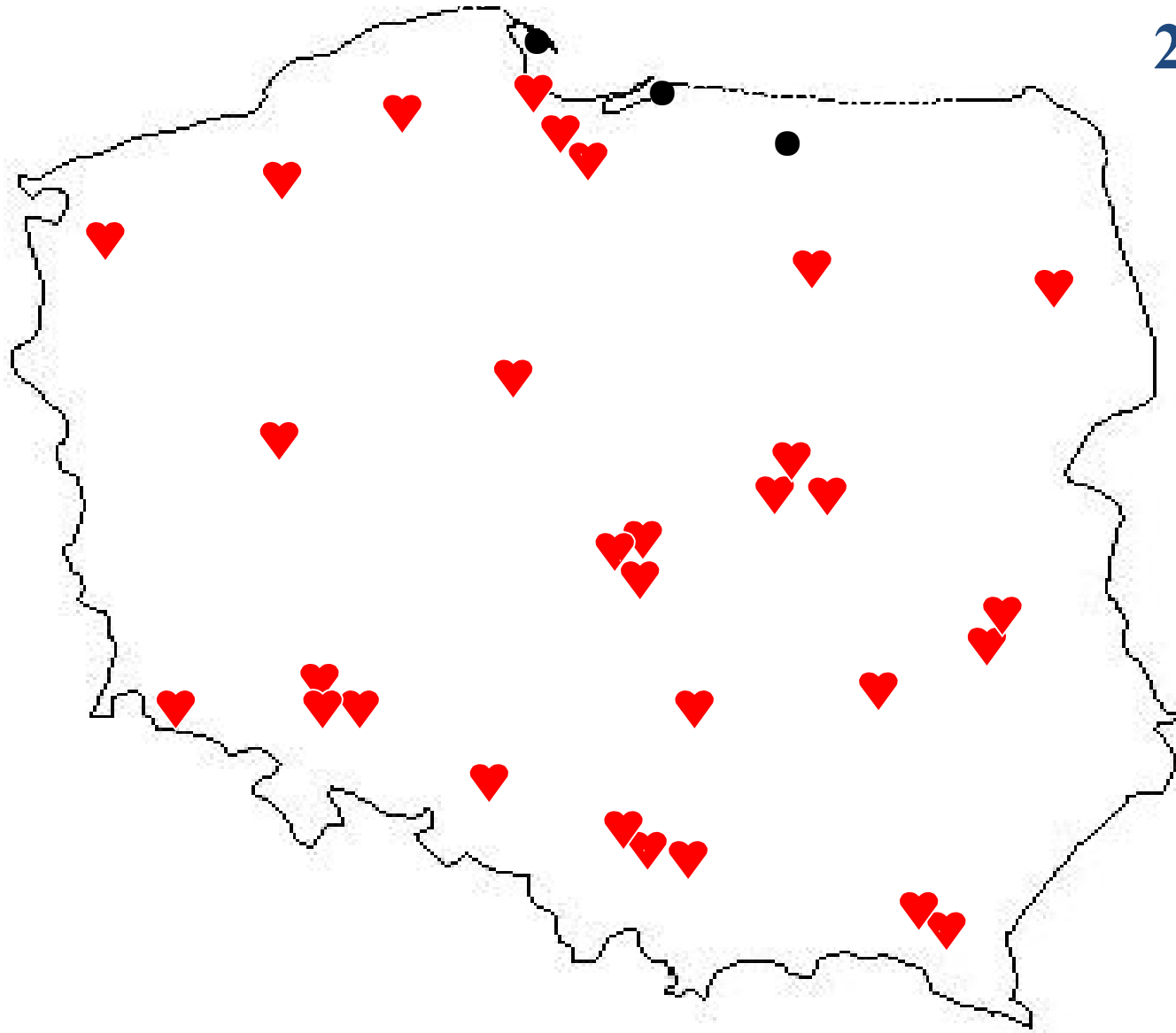
**Biolog Molekularny**

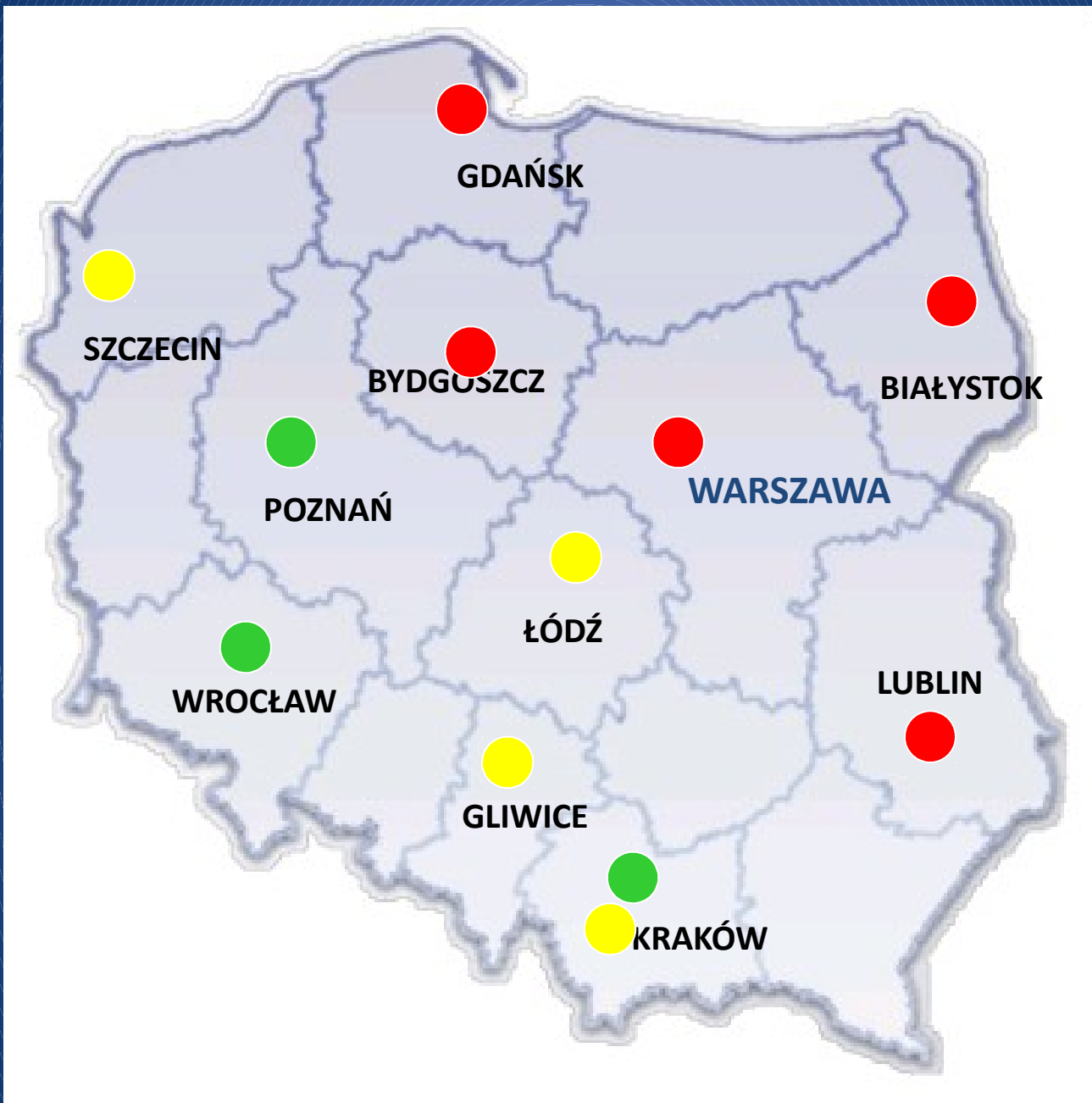
# Liczba i lokalizacja ośrodków referencyjnych

- **Rak piersi** IHC 30 FISH 8
- **Rak płuca** EGFR & ALK 10
- **Rak jelita grubego** KRAS 10
- **GIST** 3
- **Czerniak** 5



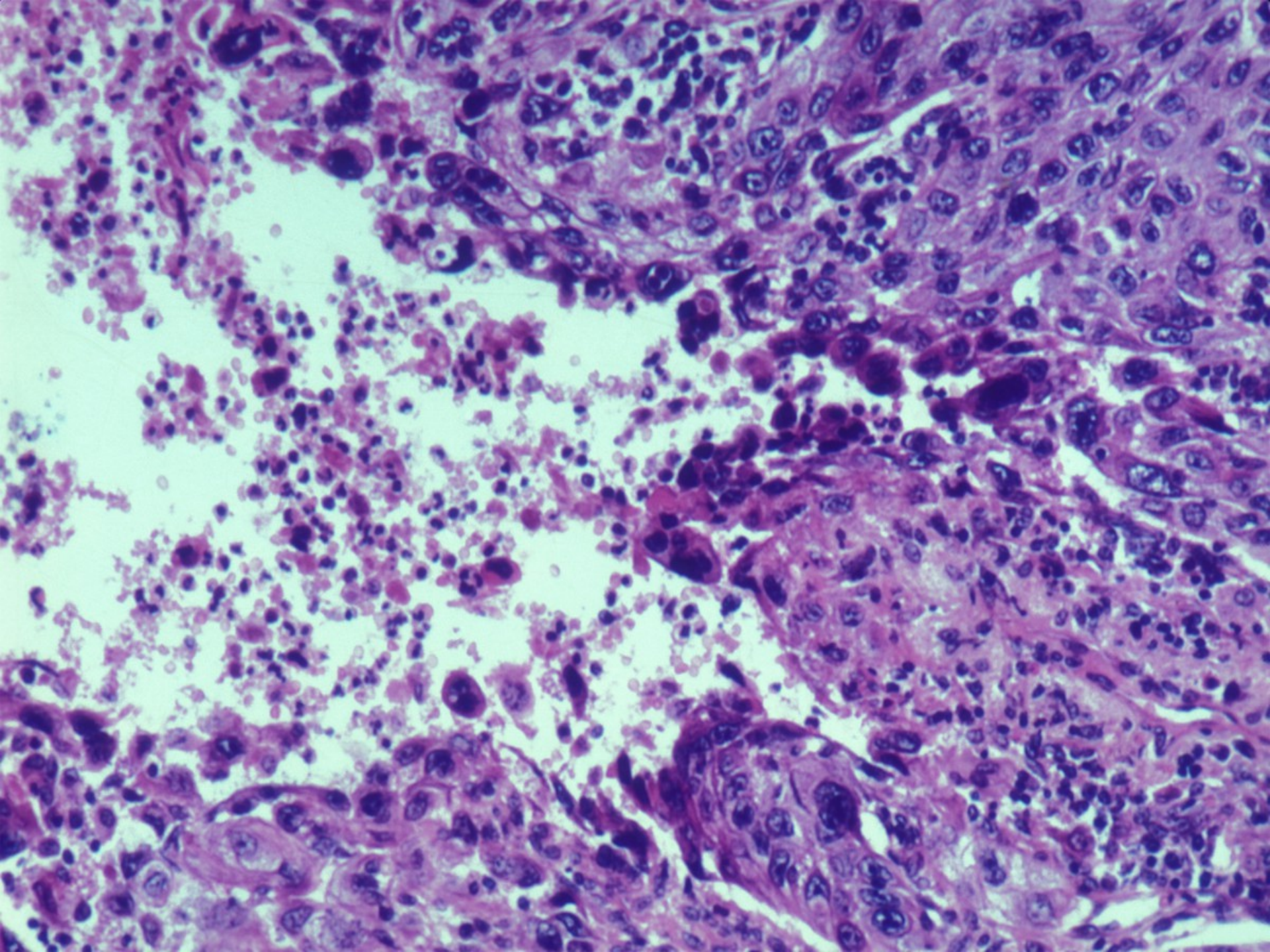
2012

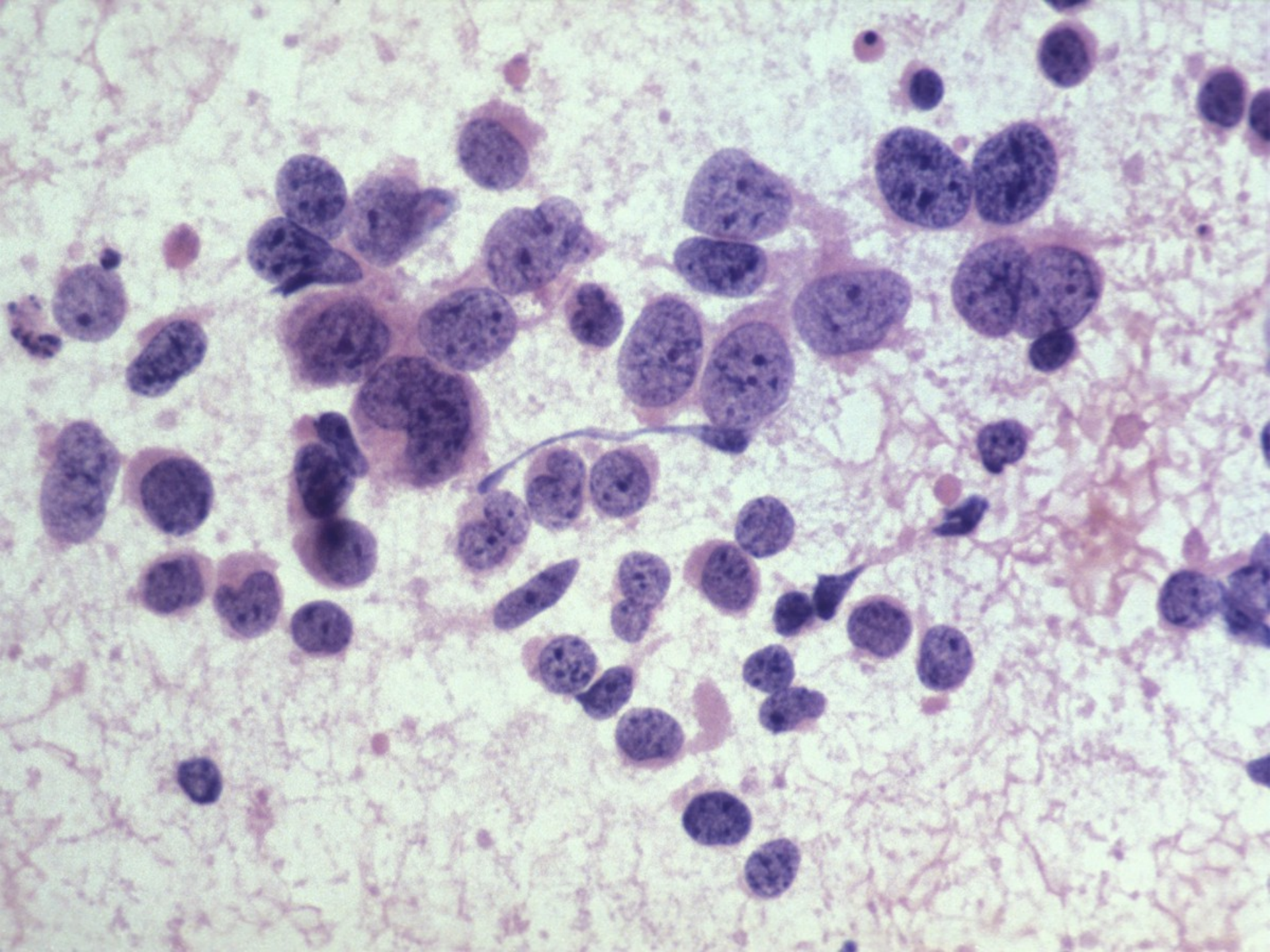


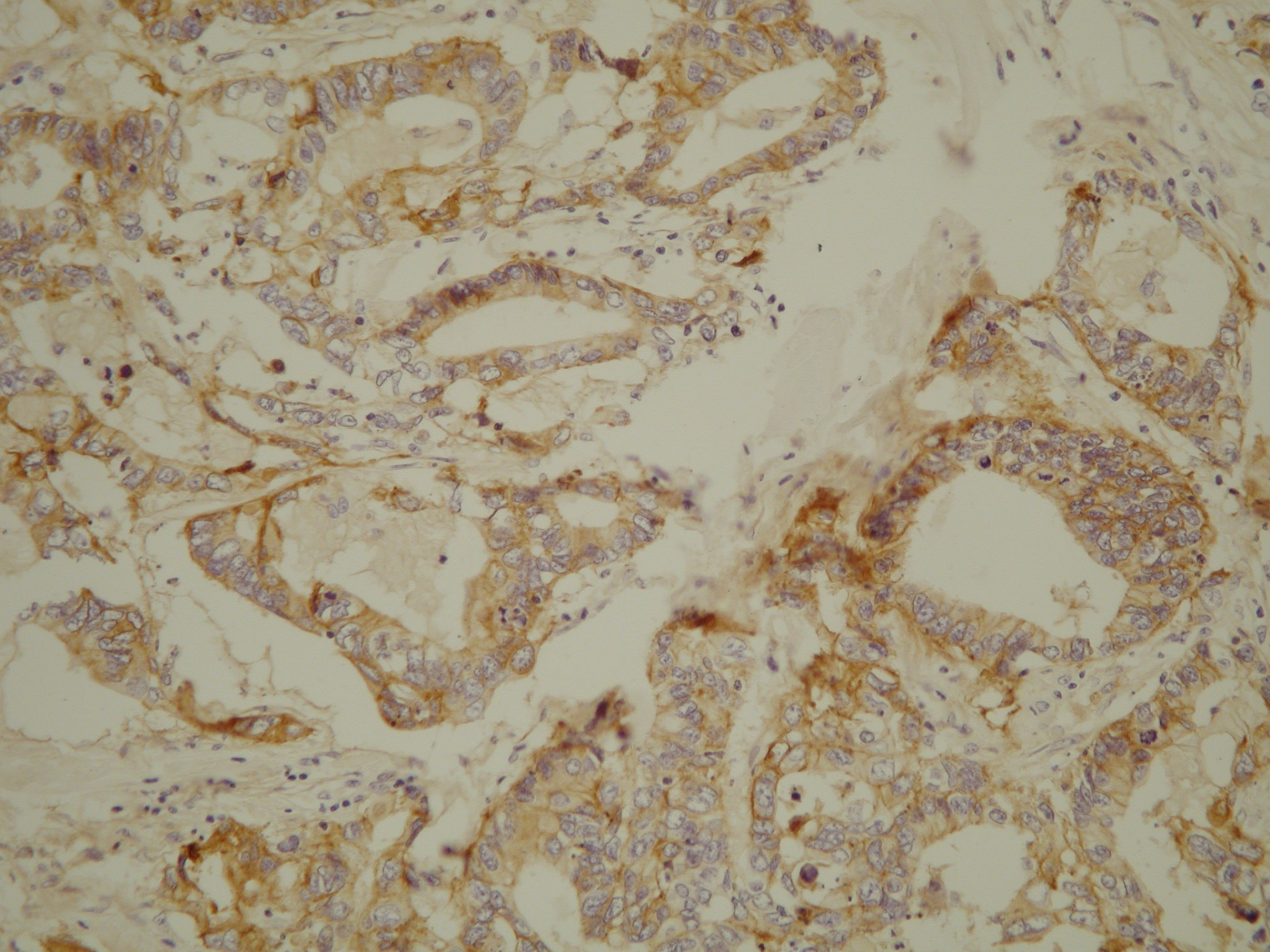


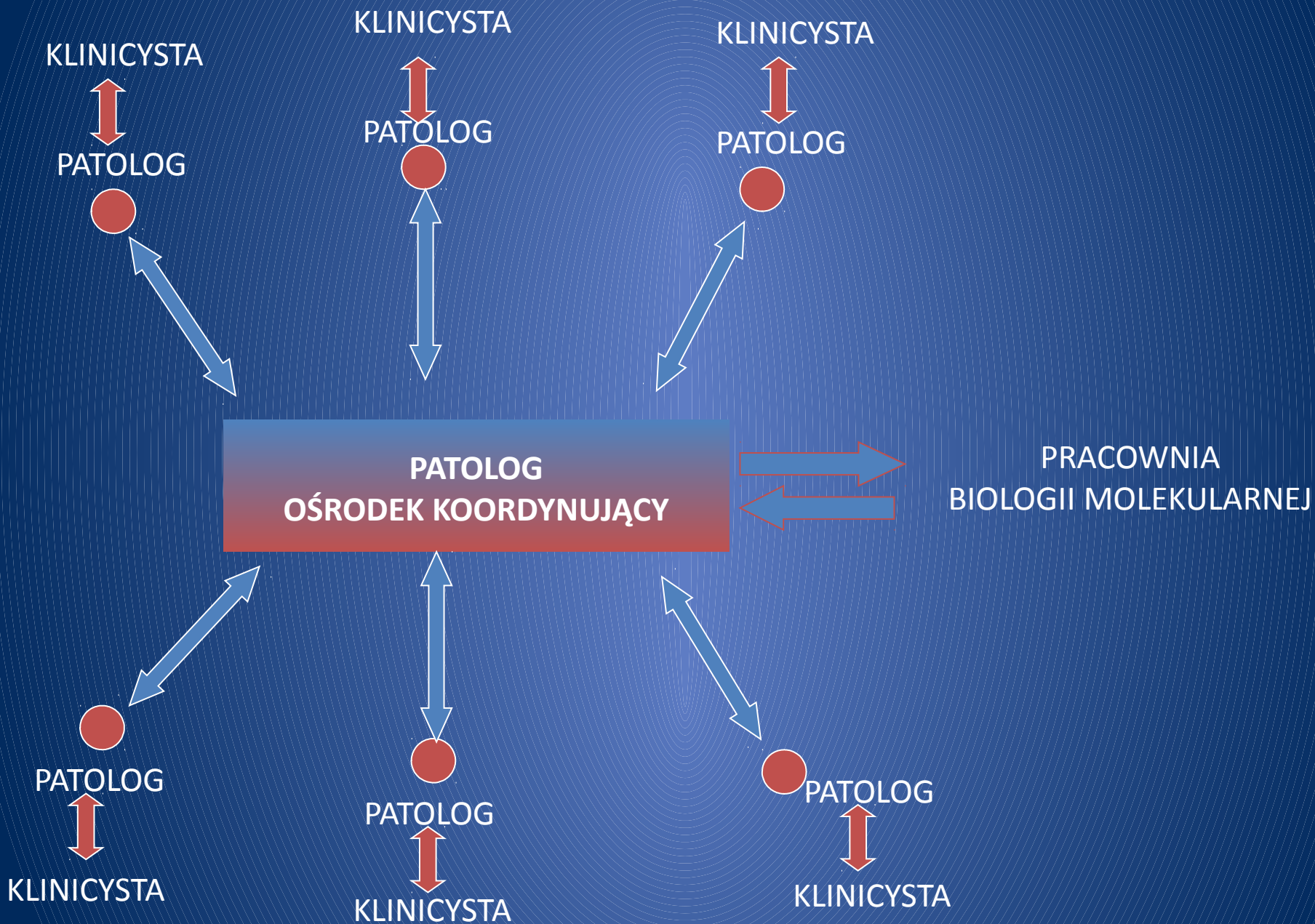




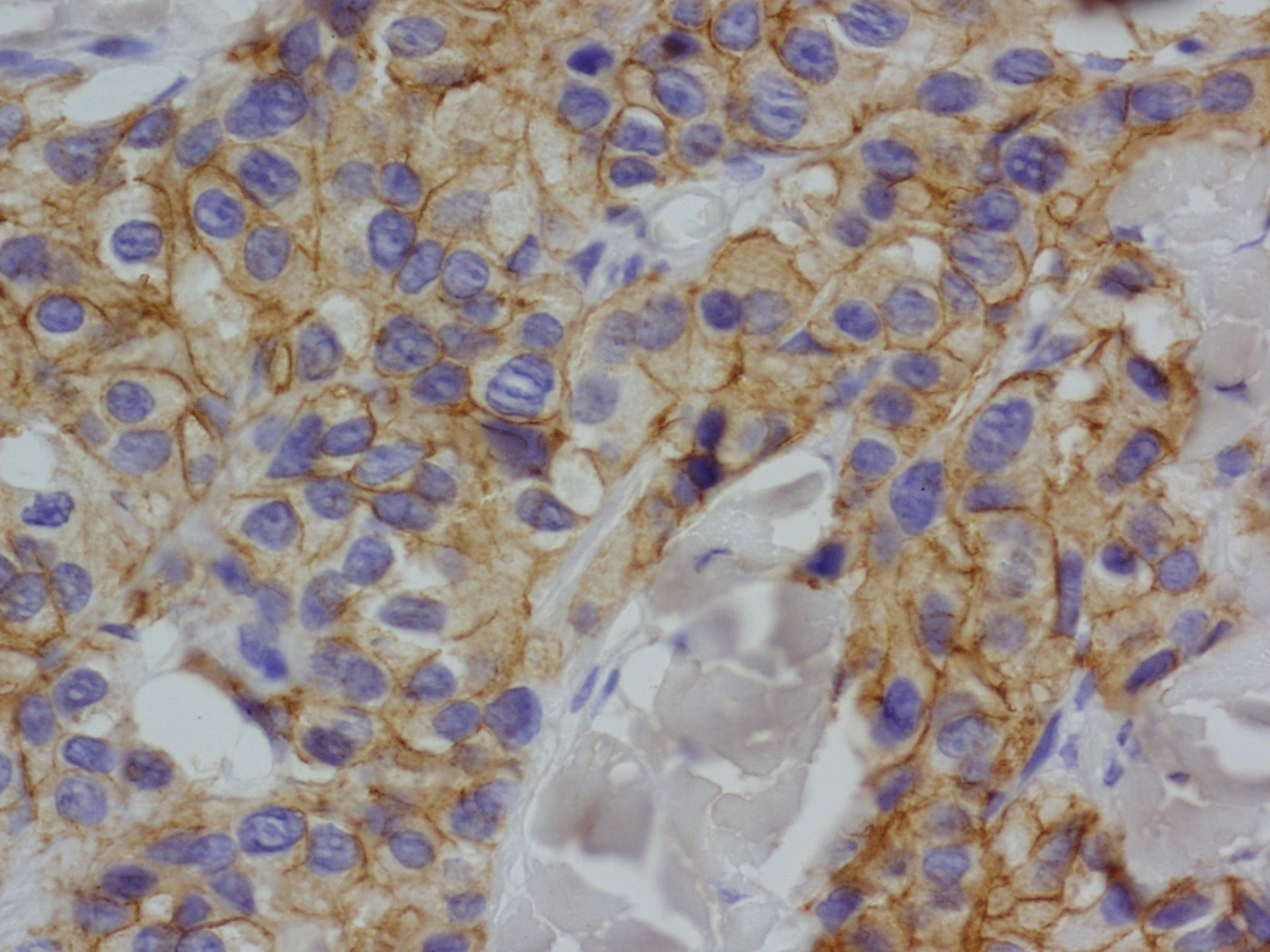






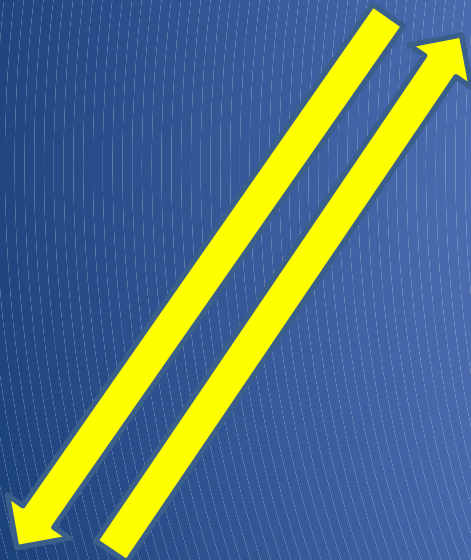






# WSPÓŁPRACA

**Klinicysta**

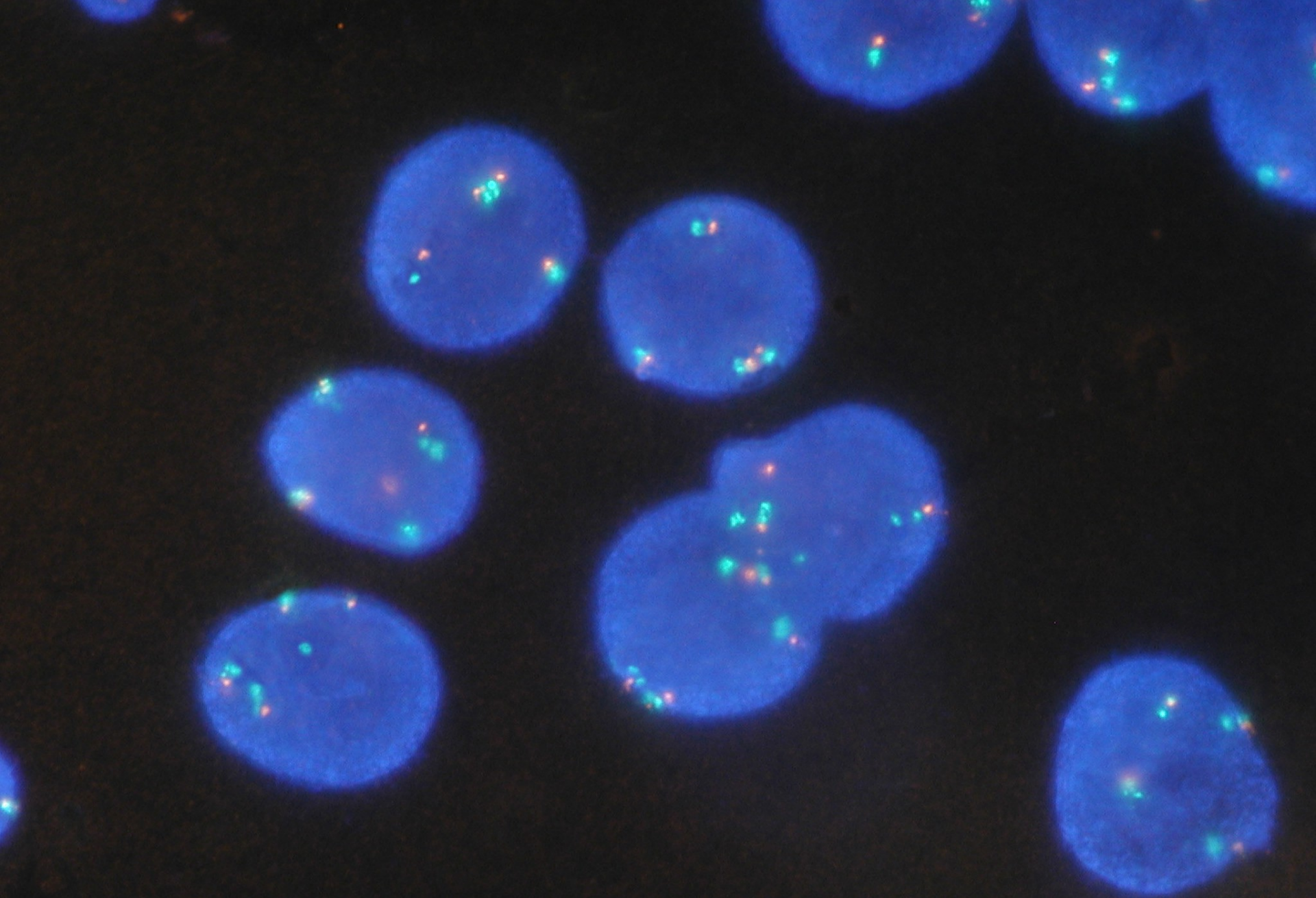


**Patomorfolog**



**Biolog  
Molekularny**

**Czerniak**

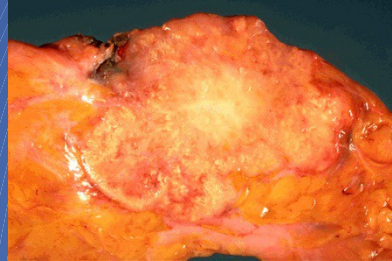


*EGFR*

# HER2 w raku piersi w Polsce

- Dostępność 100%
- IHC 100%
- **FISH 75% ?**
- **Standard pracowni ?**
- **Kontrola jakości ??**

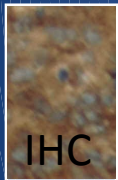
# Rola patologa w tradycyjnej diagnostyce nowotworów



Klasyfikacja nowotworu

Informacja kliniczna

+



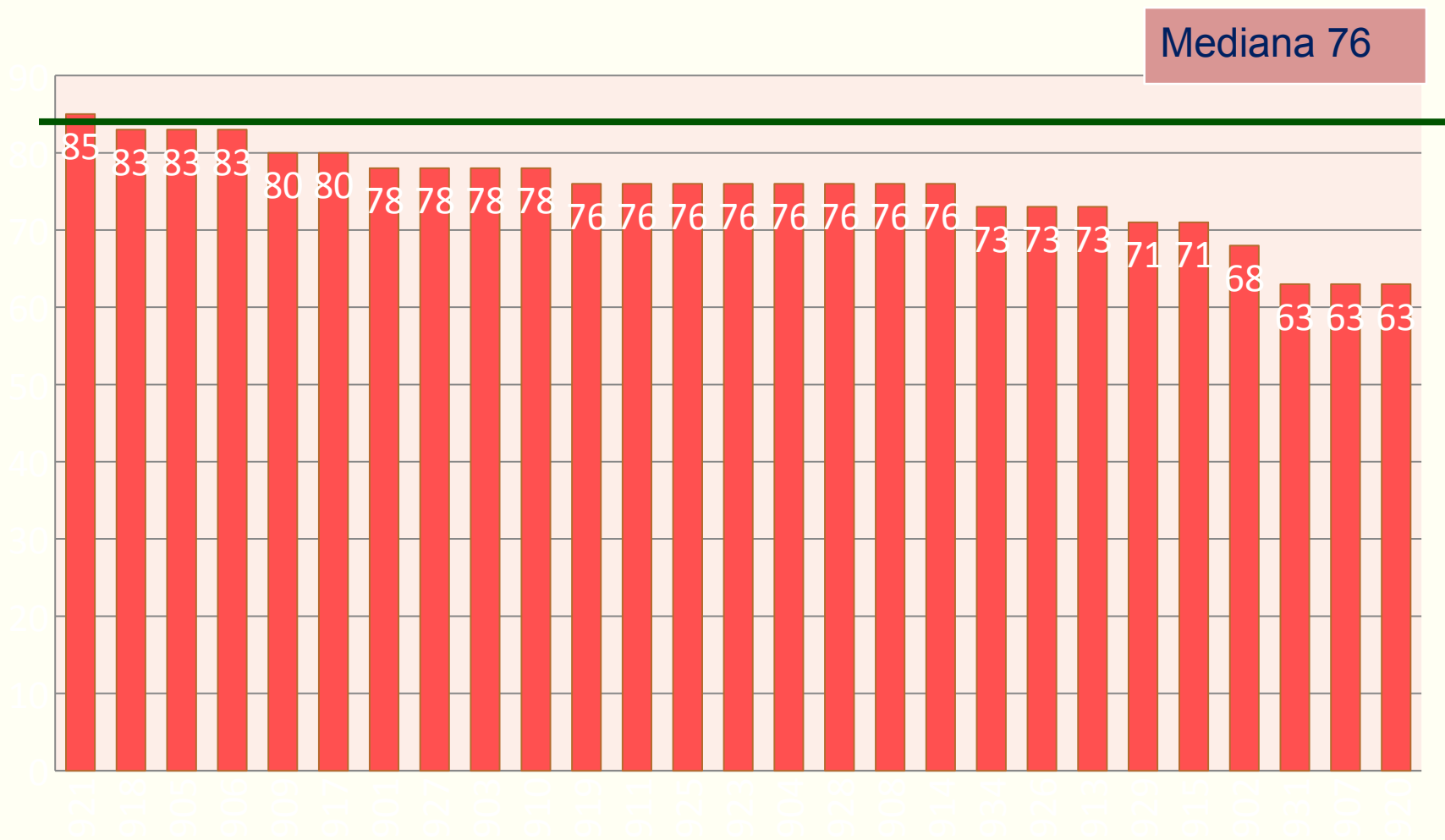
Rozpoznanie



Czynniki prognostyczne i predykcyjne

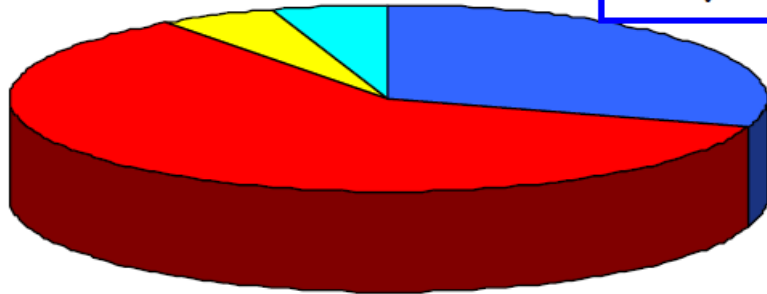
# Wyniki PILOT Study – ocena IHC HER2 w raku piersi

# 2011



# Non small cell lung cancer then and now

Squamous cell cancer



Adenocarcinoma

Unknown

EGFR

KRAS

MET Amplification

ERBB2 Amplification

MEK1

ERBB2

PIK3CA

BRAF

EML4-ALK

