



# Η συμβολή του Παθολογοανατόμου στην σύγχρονη ογκολογική πρακτική.

ΣΑΜΑΡΑΣ ΒΑΣΙΛΕΙΟΣ

ΠΑΘΟΛΟΓΟΑΝΑΤΟΜΟΣ

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΑ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ

ΠΑΘΟΛΟΓΟΑΝΑΤΟΜΙΚΟΥ ΤΜΗΜΑΤΟΣ

Ν.Ε.Ε.Σ. <<ΚΟΡΓΙΑΛΕΝΕΙΟ-ΜΠΕΝΑΚΕΙΟ>>

## Παθολογική Ανατομική και διάγνωση του καρκίνου

- Επί του παρόντος δεν τίθεται διάγνωση καρκίνου εάν δεν τεκμηριωθεί με την Παθολογοανατομική Έκθεση.
- Βάση η μορφολογία του ιστού.
- Συσχετισμός με κλινικά, υπόλοιπα εργαστηριακά και μοριακά δεδομένα.

## Βήματα για την Παθολογοανατομική Διάγνωση

- Παραλαβή, μονιμοποίηση και μακροσκοπικός χειρισμός του βιοπτικού ή χειρουργικού δείγματος.
- Κατάλληλη δειγματοληψία του όγκου.
- Ορθή και ασφαλής παρασκευαστική επεξεργασία του υλικού.
- Λήψη αρτίων ιστολογικών τομών.

## Βήματα για την Παθολογοανατομική Διάγνωση

- Μικροσκόπηση ιστολογικών τομών αιματοξυλίνης/ηωσίνης.
- Περαιτέρω ιστοχημική και ανοσοϊστοχημική μελέτη.
- Ερμηνεία των χρώσεων.
- Σύνταξη Ιστολογικής Έκθεσης.

## Ιστολογική Έκθεση

- Συνοπτική ή αναλυτική.
- Μορφολογικά χαρακτηριστικά.
- Ανοσοϊστοχημικά ευρήματα.  
Προγνωστικοί και προβλεπτικοί δείκτες π.χ Estrogen Rec,  
Progesteron Rec, C-erb-B2 (HER2), Ki67.
- Συμπέρασμα (τύπος νεοπλασματος, βαθμός κακοηθείας, στάδιο νόσου).  
Απαραίτητη η συσχέτιση με τα υπόλοιπα κλινικά και εργαστηριακά δεδομένα και το ιστορικό του ασθενούς.

# Ιστολογική διάγνωση και σύγχρονα μοριακά δεδομένα προγνωστικών-προβλεπτικών δεικτών των νεοπλασμάτων

Brain neoplasms

*IDH1/IDH2* mutations; 1p/19q co-deletion;  
*MGMT* promoter methylation

Lung non-squamous non-small cell lung cancer  
(NSCLC)

*EGFR* (exons 18-21 mutations/deletions and acquired T790M mutation);  
*ALK* and *ROS1* fusions,  
*MET* amplifications and mutations;  
*KRAS* mutations;  
*ERBB2* mutations and amplifications;  
*RET* fusions; *BRAF* mutations; *NTRK* fusions; PD-L1 expression

Colorectal adenocarcinoma

*KRAS*, *NRAS* and *BRAF* mutations;  
Microsatellite instability/defective mismatch repair (*MSI/dMMR*)

Breast cancer

*ERBB2* amplifications; *PIK3CA* mutations; ER/PR expression; *BRCA1/BRCA2* germline mutations; PD-L1 expression;  
Oncotype Dx

## Σχέση Παθολογοανατόμου με μοριακές μεθόδους

- Αρχικά οι μοριακές μελέτες αφορούσαν αποκλειστικά στην διάγνωση του όγκου.
- Σήμερα οι μοριακοί δείκτες αυξάνονται συνεχώς σε αριθμό και έχουν προγνωστική-προβλεπτική αξία.
- Συνεπώς, η αλληλεπίδραση Παθολογοανατόμου-Ογκολόγου είναι εντελώς απαραίτητη.

Μοριακό Ογκολογικό Συμβούλιο (Molecular Tumor Board)  
[πολυεπιστημονική συμμετοχή].

## Ιστολογική διάγνωση και σύγχρονα μοριακά δεδομένα προγνωστικών-προβλεπτικών δεικτών των νεοπλασμάτων

- Ενοποίηση αποτελεσμάτων μοριακών μελετών με τα ιστοπαθολογικά χαρακτηριστικά του όγκου [*Ενοποιημένη Ιστολογική Έκθεση (integrated pathologic report)*].
- Ιδιαιτερότητες ογκογένεσης ανάλογα με την ιστική προέλευση και τον τύπο του νεοπλάσματος (π.χ BRAF mutations).
- Η ανταπόκριση σε αντικαρκινικά φάρμακα που στοχεύουν συγκεκριμένες μεταλλάξεις εξαρτάται από την ιστική προέλευση και τον τύπο του νεοπλάσματος.
- Η ερμηνεία των παρατηρούμενων μεταλλάξεων απαιτείται να πραγματοποιείται στα πλαίσια ενός Παθολογοανατομικού Τμήματος.
- Τα σύγχρονα Παθολογοανατομικά Τμήματα οφείλουν να στελεχώνονται και από επιστήμονες με εξειδικευμένη γνώση στις μοριακές μελέτες (Βιοχημικοί, Μοριακοί Βιολόγοι).



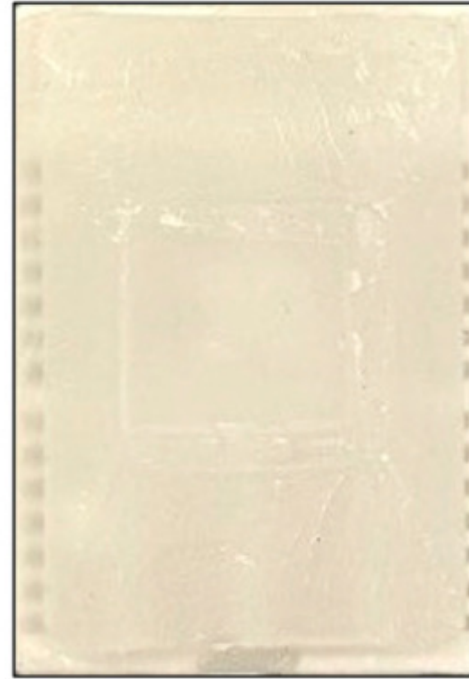
## Ιστολογικά δείγματα και σύγχρονες μοριακές μελέτες

- Ευθύνη του Παθολογοανατόμου να επιλέξει, σε άρρηκτη συνεργασία με τον Ογκολόγο, βάση των μορφολογικών χαρακτηριστικών του όγκου, τον κατάλληλο μοριακό δείκτη, την κατάλληλη μοριακή μέθοδο και να διασφαλίσει την, κατά το δυνατόν, διατήρηση του υλικού του όγκου (βιοπτικού ή χειρουργικού) και την ορθή χρήση αυτού.
- Ο σύγχρονος Παθολογοανατόμος δεν πρέπει να είναι απλός πάροχος ιστού (tissue provider).

**A**



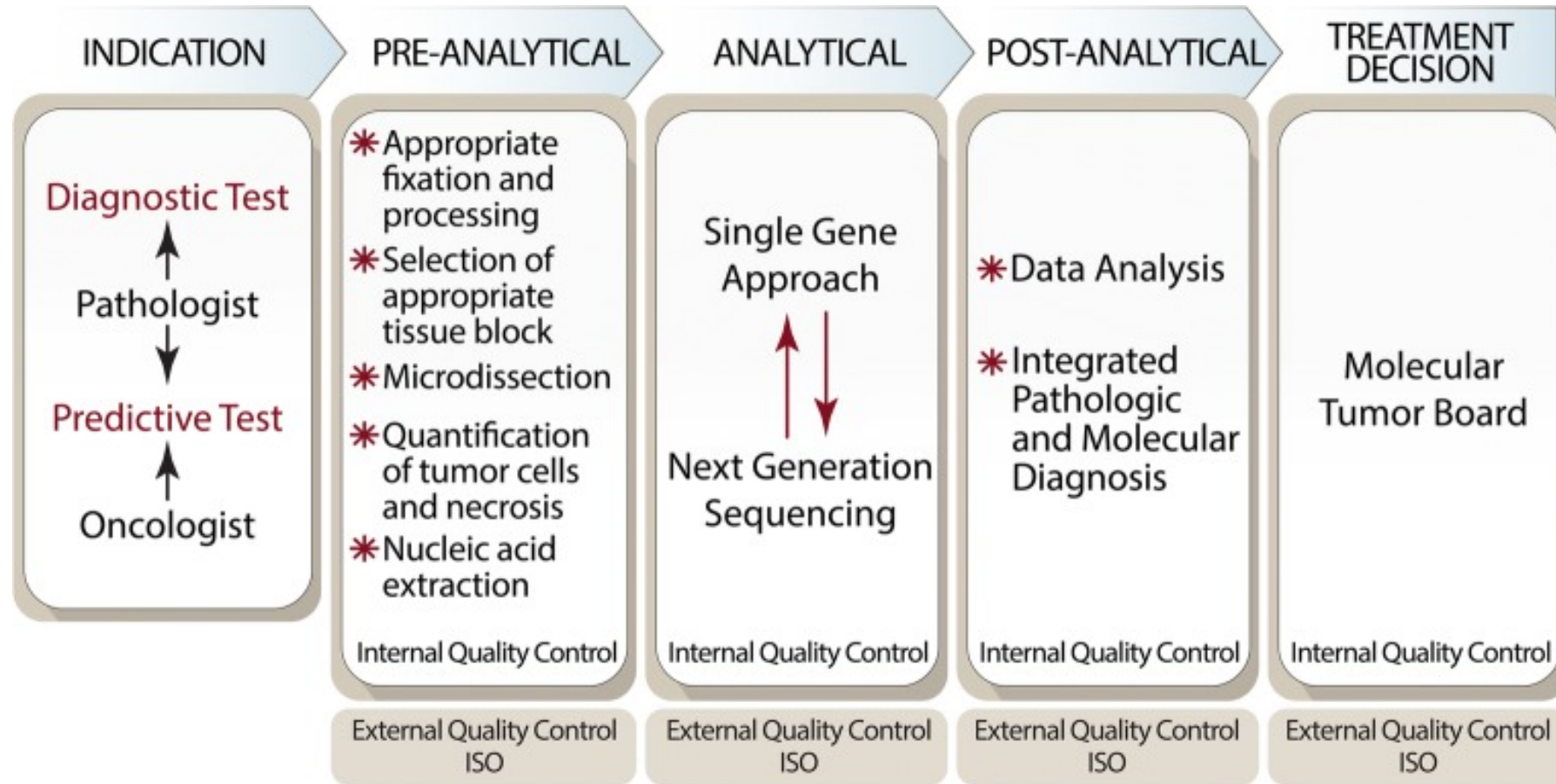
**B**



**C**



J Pers Med. 2022 May 5;12(5):750.

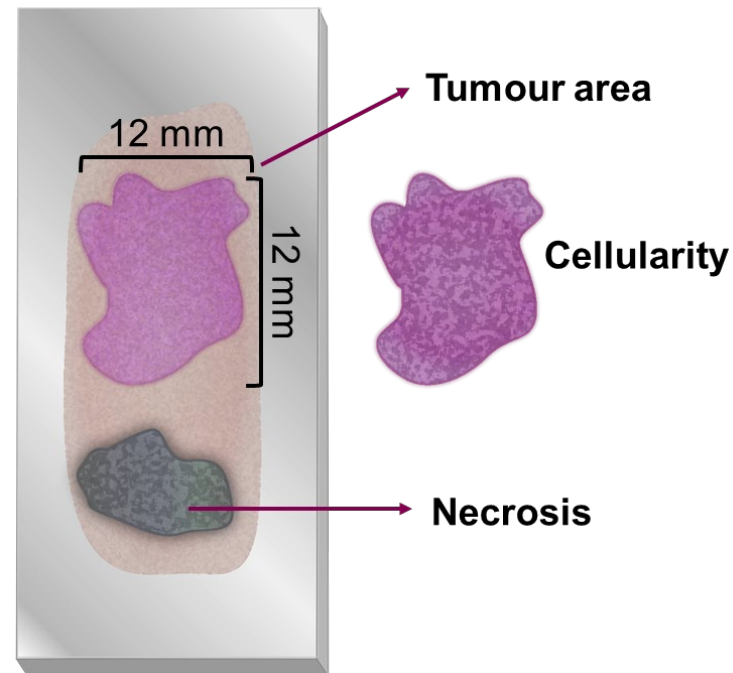


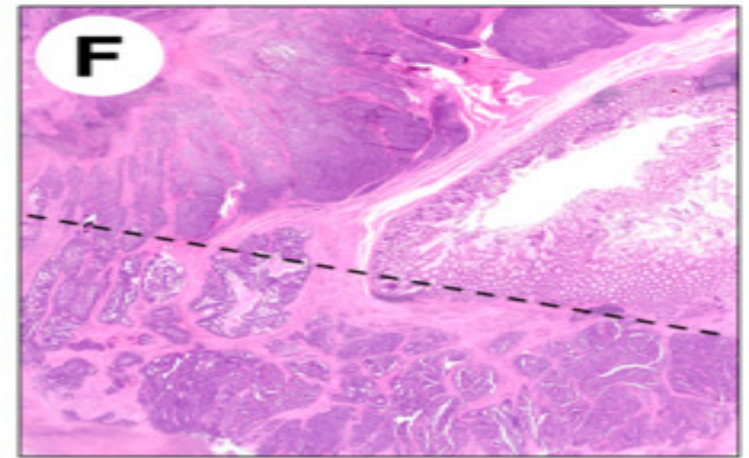
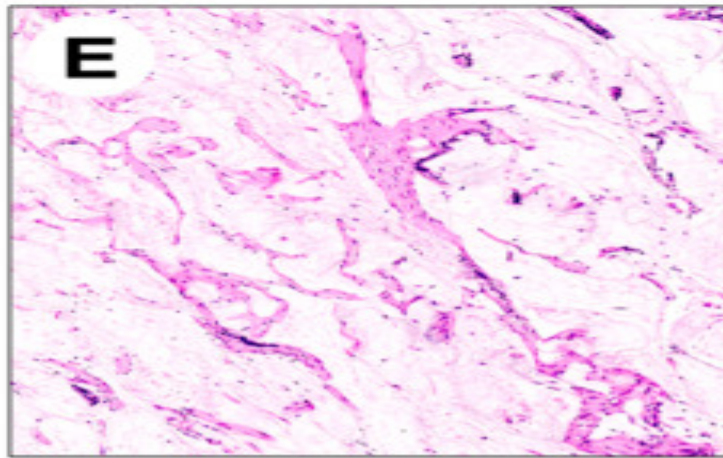
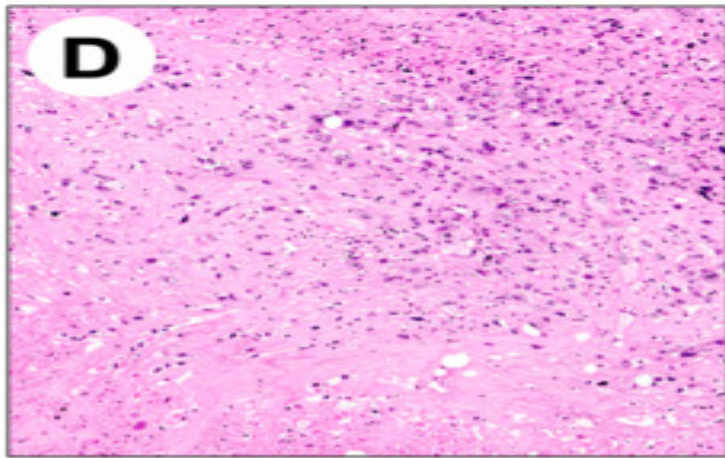
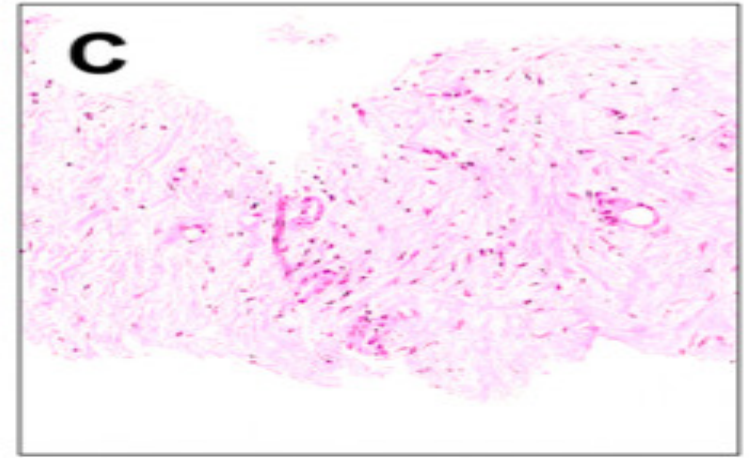
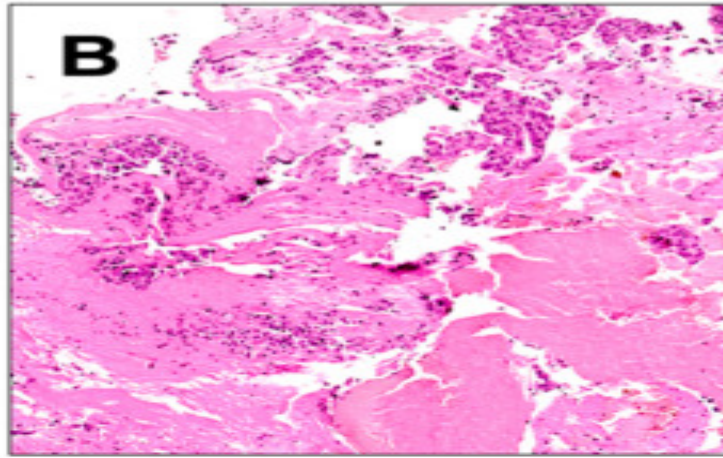
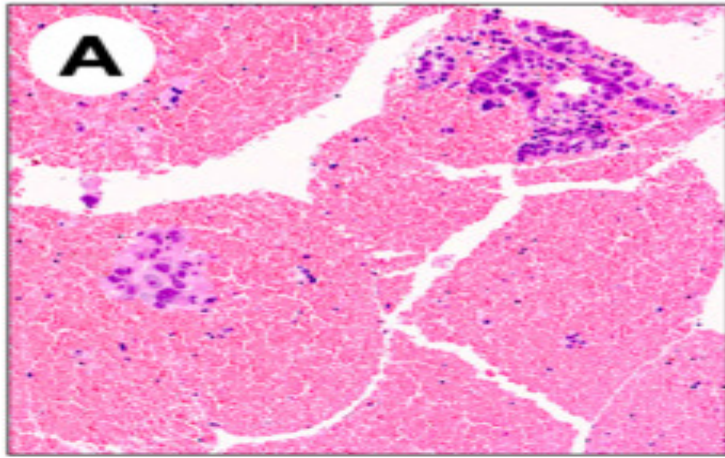
## Ειδικά πρακτικά θέματα επιλογής του κατάλληλου υλικού (μονιμοποιημένο σε φορμόλη και εγκλεισμένο σε κύβο παραφίνης) για μοριακή μελέτη

- Ικανοποιητική μονιμοποίηση του ιστού (12-24ώρες).
- Αφαλατωσική επεξεργασία του δείγματος (νιτρικό οξύ, φορμικό οξύ, EDTA κ.τ.λ).
- Μειωμένη αποτελεσματικότητα μοριακών μεθόδων σε υλικό μακροχρόνια αποθηκευμένο (άνω της εξαετίας).
- Θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η ετερογένεια των νεοπλασμάτων με τους υποπληθυσμούς που απαρτίζουν ένα νεόπλασμα.
- Η άρτια μορφολογική εκτίμηση των χαρακτηριστικών του νεοπλασματος οδηγεί στην επιλογή του καταλληλότερου κύβου παραφίνης του υλικού για μοριακή μελέτη.

## Ειδικά πρακτικά θέματα επιλογής του κατάλληλου υλικού (μονιμοποιημένο σε φορμόλη και εγκλεισμένο σε κύβο παραφίνης) για μοριακή μελέτη

- Αποφυγή θέσεων ισχαιμίας, νέκρωσης, εκφυλιστικών-αυτολυτικού τύπου αλλοιώσεων.
- Ικανοποιητικό, κατά το δυνατόν, ποσοστό βιώσιμου νεοπλάσματος [επιλογή από τον Παθολογοανατόμο της περιοχής του υλικού που είναι καταλληλότερη].

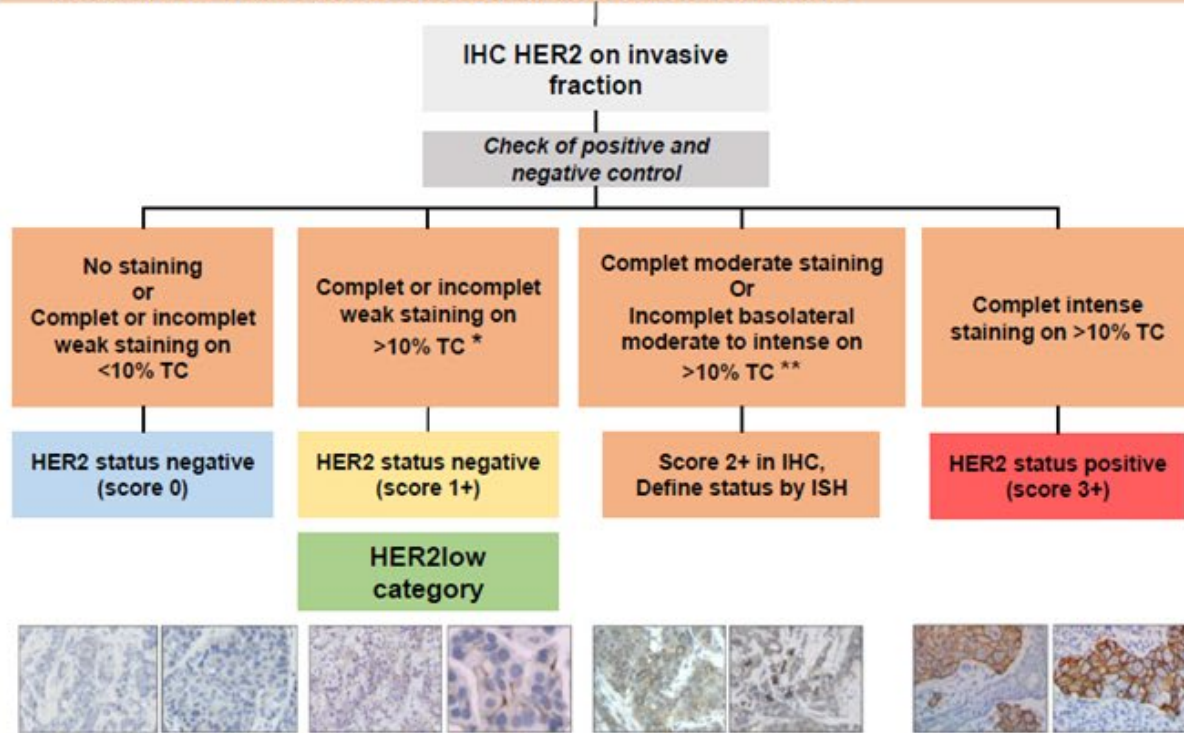




Representative images of potential pitfalls in NGS analysis of FFPE bioptic and surgical specimens. (A,B) Hematic material enclosing few adenocarcinoma glands; (C) biopsy specimen composed of fibrotic tissue enclosing rare adenocarcinoma glands; (D) scattered tumor cells surrounded by necrosis and fibrosis in a metastatic surgical resection specimen; (E) mucinous adenocarcinoma characterized by low cellularity and mucinous acellular component; (F) intratumor heterogeneity may hamper NGS analysis if both components are not considered (a morphologically heterogeneous colorectal adenocarcinoma composed by glandular and solid areas is shown). *J Pers Med.* 2022 May 5;12(5):750.

**Reading rule for staining intensity:**

- Intense: visible at x4-x5
- Moderate: perceptible at x4-x5, visible at x10-x20
- Weak: imperceptible at x4-x5, perceptible at x10-x20, visible at x40

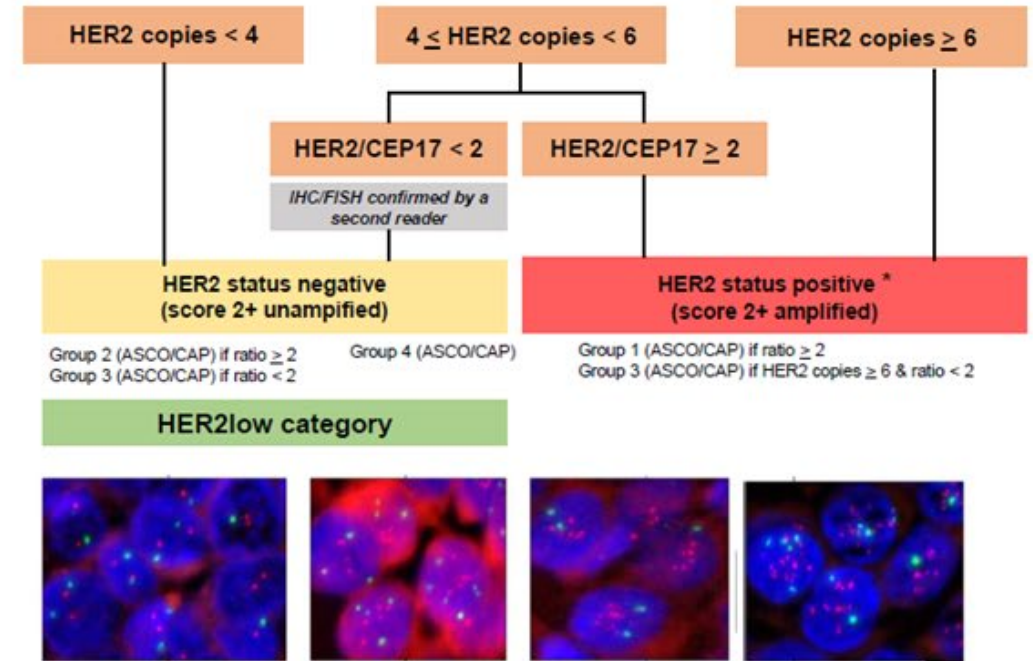


\* Include the complet or incomplete basolateral moderate staining of <10% TC and incomplet (non-basolateral) moderate to intense staining.

\*\* Include the complet or incomplet basolateral intense of <10% TC.

**HER2 and CEP17 copy quantification is performed:**

- In the IHC-positive area or in amplified area
- In a contiguous cell population
- In  $\geq 40$  tumor cells



\* For population amplified ≤ 10% : test metastatic tissue if available, discuss in MDT with all clinicopathologic parameters.

# NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology - Breast Cancer Version 3.2023-March 3, 2023

Paragraph BINV-A: Principles of Biomarker testing, HER2 testing was updated to add footnote d:

**<sup>d</sup> The distinction between HER2 IHC 0 and 1+ is currently clinically relevant in the metastatic setting since patients with HER2 1+ or 2+/ISH negative results (on primary or metastatic samples) may be eligible for treatment targeting non-amplified levels of HER2 expression.**

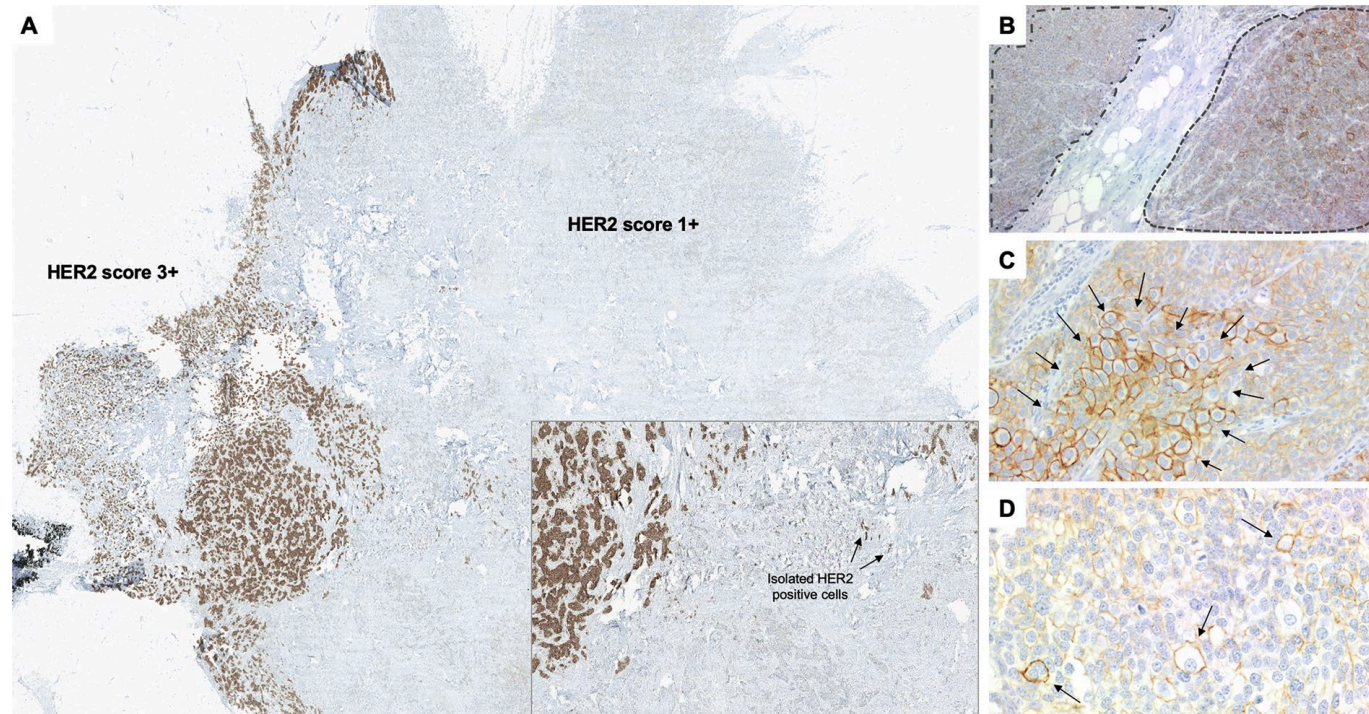


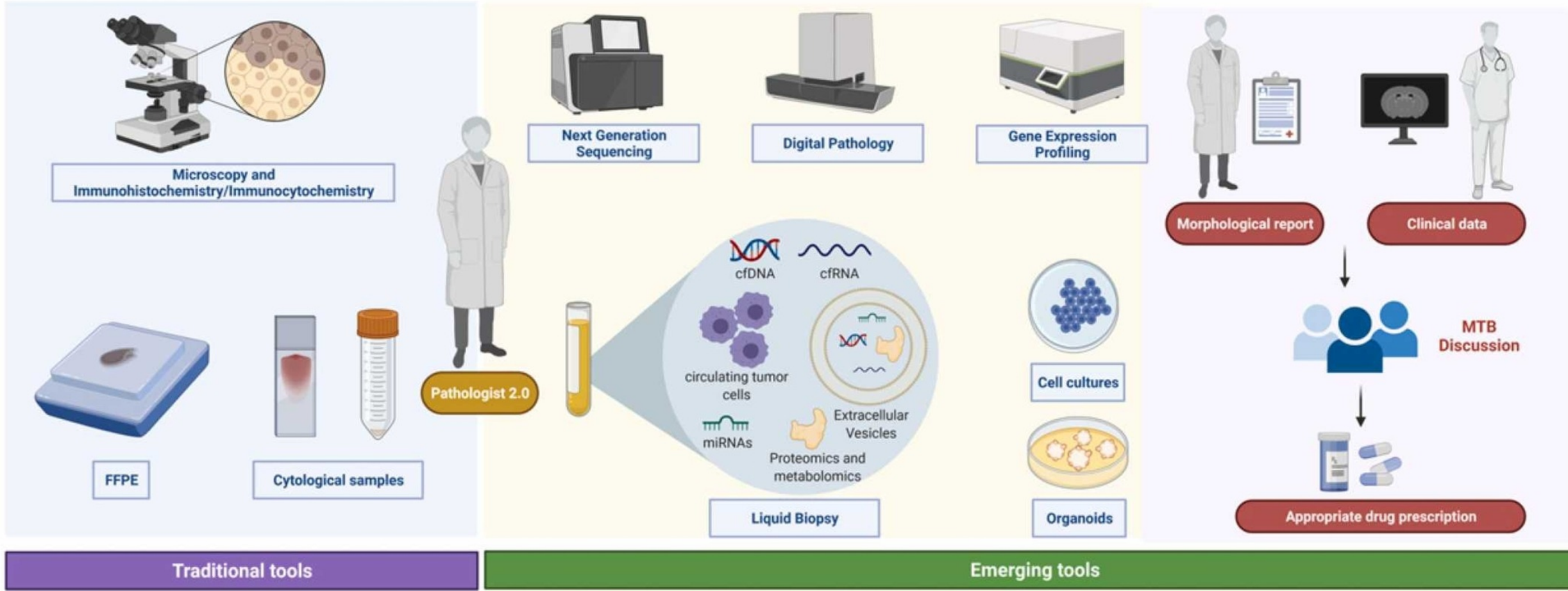
Image adapted from Marchiò C, et al. *Semin Cancer Biol.* 2021;72:123-135.



# Pathologists 2.0: From microscopy to the "digital revolution" and molecular tumor board (MTB)

Techniques

Samples used



## Ειδικά θέματα προβληματισμού-συζήτησης

- Νέες στοχευμένες θεραπείες-μοριακοί δείκτες-συμμετοχή Παθολογοανατόμων στον σχεδιασμό κλινικών δοκιμών φαρμάκων - και στα πλαίσια δράσης φαρμακευτικών εταιρειών - όσον αφορά, κυρίως, στην εκτίμηση και ανάλυση παραμέτρων και κριτηρίων ανταπόκρισης στη θεραπεία.
- Επιλογή Θεραπείας με βάση τα βιολογικά χαρακτηριστικά του όγκου και όχι τον ιστολογικό τύπο αυτού [tumor-agnostic therapies / microsatellite instability, high tumor mutational burden for immuno-oncological therapies, TRK inhibitors].

# Μηνύματα

- Η «παραδοσιακή» Παθολογική Ανατομική είναι αναντικατάστατη, μέχρι νεωτέρας.
- Ο σύγχρονος Παθολογοανατόμος δεν είναι απλός πάροχος ιστού (tissue provider) στην ογκολογική θεραπευτική διαδικασία.
- Ο Παθολογοανατόμος εγγυάται την ποιότητα των αποτελεσμάτων των εξειδικευμένων μοριακών εξετάσεων.
- Οι μοριακές εξετάσεις των προγνωστικών-προβλεπτικών δεικτών απαιτείται να πραγματοποιούνται εντός οργανωμένου Παθολογοανατομικού Εργαστηρίου.

Σας ευχαριστώ για την προσοχή σας!

ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ

31<sup>ο</sup> Έτος

# Ημέρες Παθολογίας 2023

"Διλήμματα στην Κλινική Παθολογία"



30 Μαρτίου έως

01 Απριλίου

2023

- Βιβλιογραφικές πηγές:
- [FFPE-Based NGS Approaches into Clinical Practice: The Limits of Glory from a Pathologist Viewpoint.](#) Cappello F, Angerilli V, Munari G, Ceccon C, Sabbadin M, Pagni F, Fusco N, Malapelle U, Fassan M. *J Pers Med.* 2022 May 5;12(5):750. doi: 10.3390/jpm12050750. PMID: 35629172 **Free PMC article.** Review.
- [The evolving landscape of anatomic pathology.](#) Pisapia P, L'Imperio V, Galuppini F, Sajjadi E, Russo A, Cerbelli B, Fraggetta F, d'Amati G, Troncone G, Fassan M, Fusco N, Pagni F, Malapelle U. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2022 Oct;178:103776. doi: 10.1016/j.critrevonc.2022.103776. Epub 2022 Aug 5. PMID: 35934262 Review.
- [The leading role of pathology in assessing the somatic molecular alterations of cancer: Position Paper of the European Society of Pathology.](#) Matias-Guiu X, Stanta G, Carneiro F, Ryska A, Hoefler G, Moch H; European Society of Pathology (ESP). *Virchows Arch.* 2020 Apr;476(4):491-497. doi: 10.1007/s00428-020-02757-0. Epub 2020 Mar 2. PMID: 32124002 **Free PMC article.** Review.
- [The Role of Pathology in the Era of Personalized \(Precision\) Medicine: A Brief Review.](#) Vranic S, Gatalica Z. *Acta Med Acad.* 2021 Apr;50(1):47-57. doi: 10.5644/ama2006-124.325. PMID: 34075763 **Free article.** Review.
- [The Role of the Pathologist in the Next-Generation Era of Tumor Molecular Characterization.](#) Angerilli V, Galuppini F, Pagni F, Fusco N, Malapelle U, Fassan M. *Diagnostics (Basel).* 2021 Feb 18;11(2):339. doi: 10.3390/diagnostics11020339. PMID: 33670699 **Free PMC article.** Review.
- [Tissue management in precision medicine: What the pathologist needs to know in the molecular era.](#) Souza da Silva R, Pinto R, Cirnes L, Schmitt F. *Front Mol Biosci.* 2022 Oct 26;9:983102. doi: 10.3389/fmolb.2022.983102. eCollection 2022. PMID: 36387281 **Free PMC article.** Review.