



## TUMORE DEL POLMONE: dallo screening al trattamento

Venerdì 11 novembre 2022

SEDE: Sala Convegni "Fr. Francesco Perez"  
IRCCS Sacro Cuore - Don Calabria  
Via Don Angelo Sempredoni, 5  
37024 Negrar di Valpolicella - Verona



# Il ruolo dell'Anatomia Patologica

***Giuseppe Zamboni***

Università di Verona

IRCCS- Ospedale Sacro Cuore Don Calabria, Negrar

# Diverse prospettive del carcinoma polmonare

**1- Morfologia**

**2- Oncologia convenzionale**

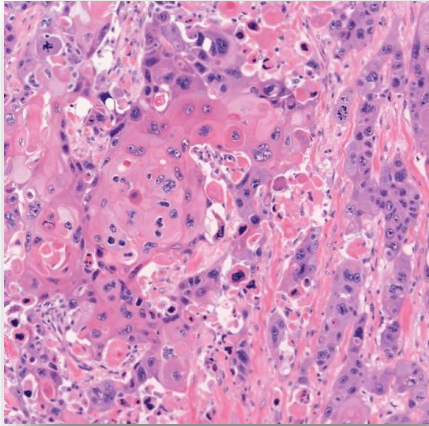
**3- Immunoistochimica**

**4- Molecolare**

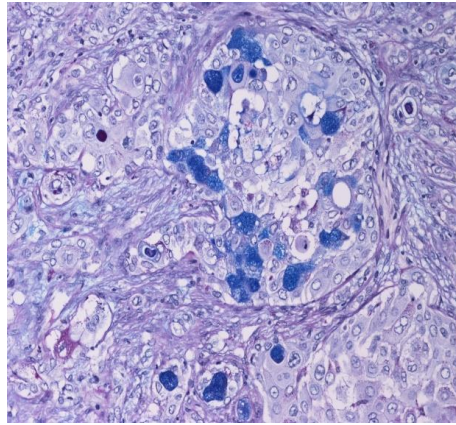
**5- Domani prossimo**

# 1- Morfologia

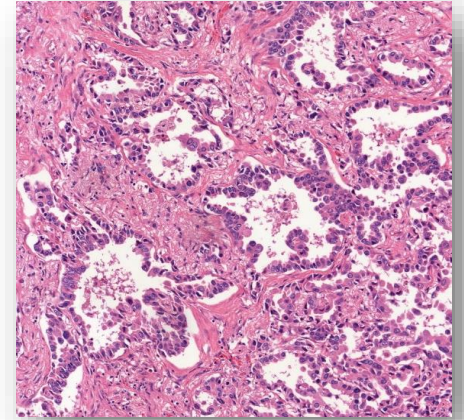
## Quello che abbiamo conosciuto



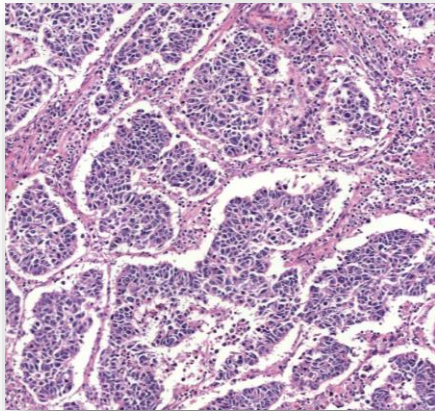
Carcinoma squamoso



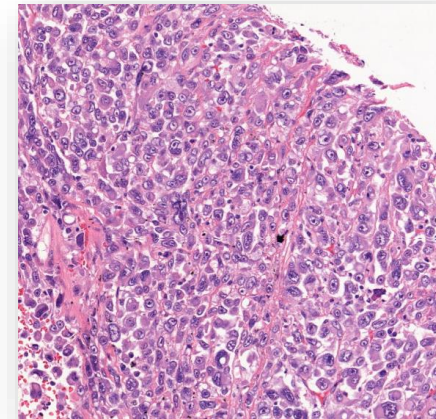
Carcinoma «misto»



Adenocarcinoma



Carcinoma a Piccole cellule



Carcinoma a Grandi cellule

# 1- Morfologia

## Quello che abbiamo conosciuto e classificato



1. Squamous cell carcinoma (epidermoid carcinoma)  
Variant:
  - a. Spindle cell (squamous carcinoma)
2. Small cell carcinoma
  - a. Oat cell carcinoma
  - b. Intermediate cell type
  - c. Combined oat cell carcinoma
3. Adenocarcinoma
  - a. Acinar adenocarcinoma
  - b. Papillary adenocarcinoma
  - c. Bronchioloalveolar carcinoma
  - d. Solid carcinoma with mucus formation
4. Large cell carcinoma  
Variants:
  - a. Giant cell carcinoma
  - b. Clear cell carcinoma
5. Adenosquamous carcinoma
6. Carcinoid
7. Bronchial gland carcinomas
  - a. Adenoid cystic
  - b. Mucoepidermoid carcinoma

**Edizioni: 1967-1981-1999**  
**Scritte da Patologi per i Patologi**

# 2- Oncologia convenzionale

## Classificazione «semplificata»

***NSCLC***  
***Non a piccole cellule***



***Cisplatino + Gencitabina***

***SCLC***  
***A piccole cellule***



***Cisplatino + Etoposide***

# 2- Oncologia convenzionale

Classificazione in 2 grandi categorie, con l'introduzione di informazioni genetiche e cliniche

2004

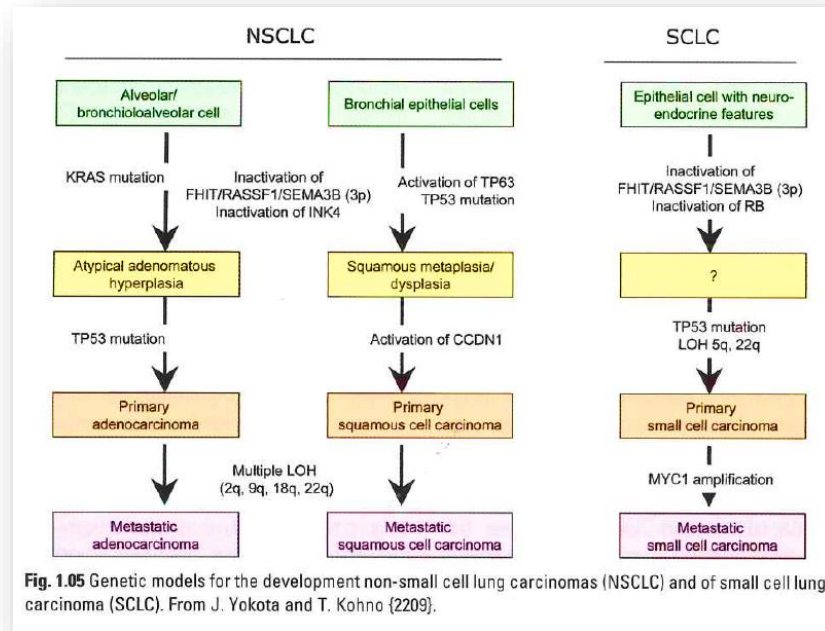
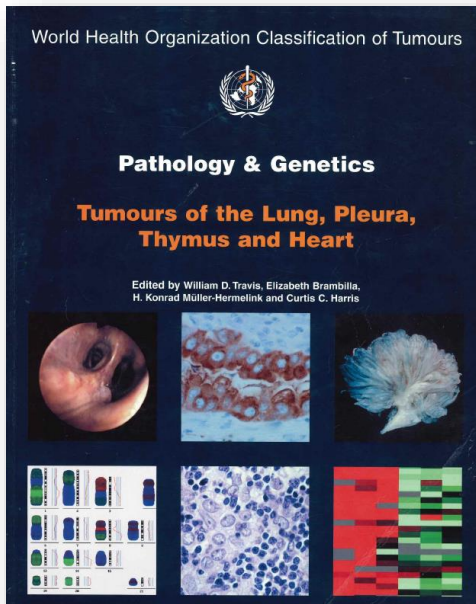
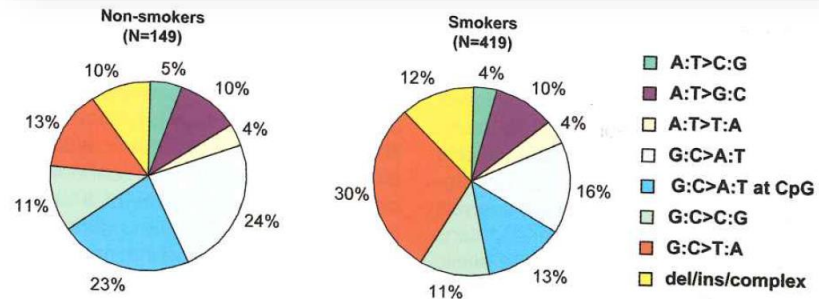


Fig. 1.05 Genetic models for the development non-small cell lung carcinomas (NSCLC) and of small cell lung carcinoma (SCLC). From J. Yokota and T. Kohno [2209].

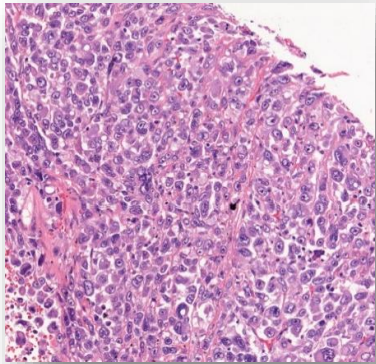


# 3- Immunoistochimica

Proteine alla ribalta

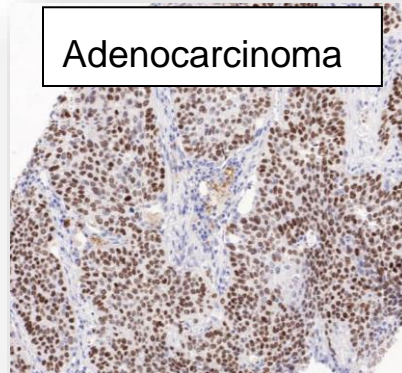
La rivalsa della morfologia «molecolare»

**NSCLC**



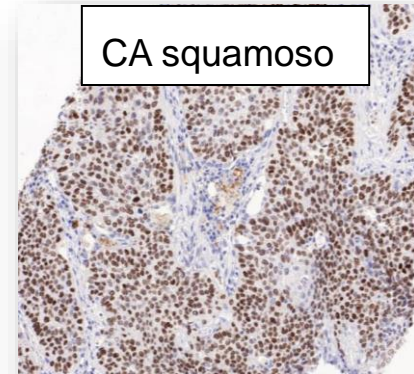
**TTF1 +**

Adenocarcinoma



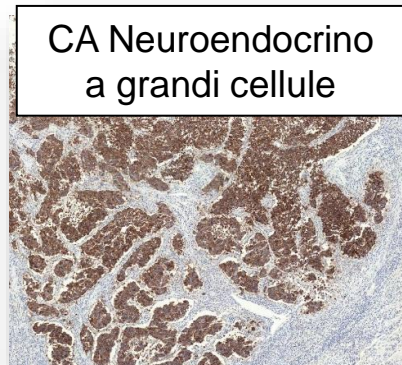
**P40 +**

CA squamoso



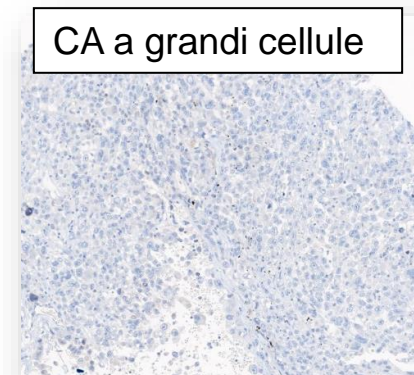
**Synaptofisina +**

CA Neuroendocrino  
a grandi cellule



**TTF1/P40/Syn: -**

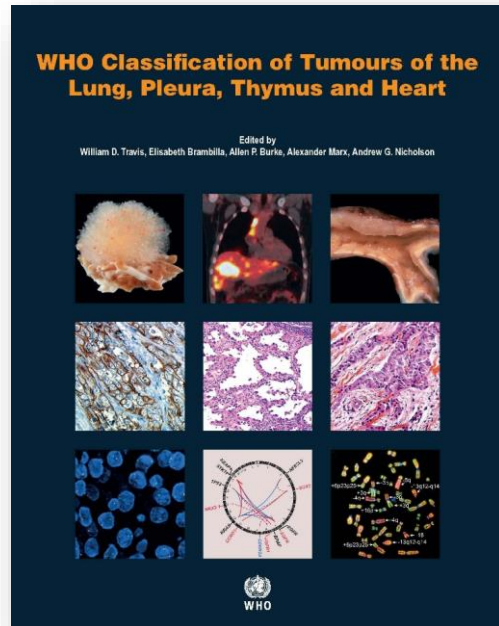
CA a grandi cellule



# 3- Immunoistochimica

Importanza della caratterizzazione immunofenotipica anche su materiale bioptico/citologico

2015



Carcinoma a piccole cellule  
vs  
Carcinoma non a piccole cellule

p40/TTF-1

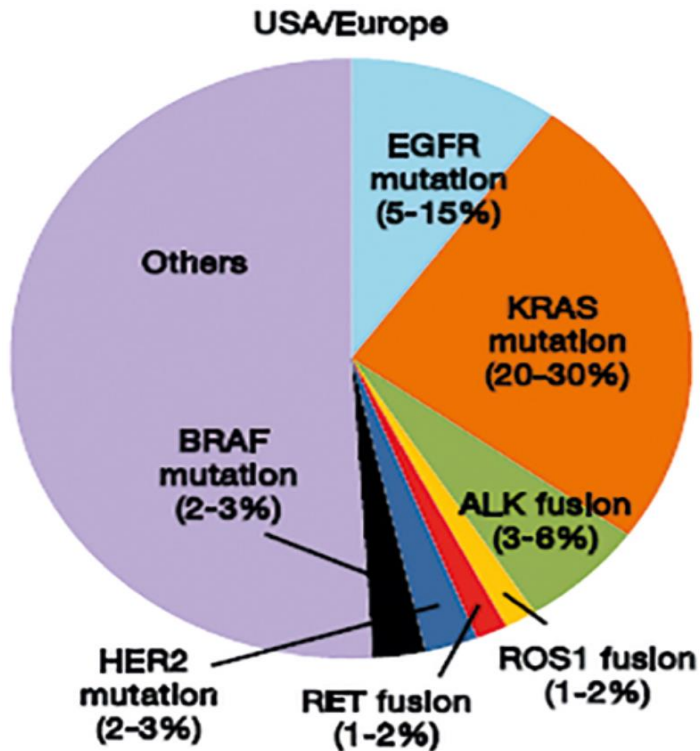
Carcinoma a piccole cellule  
Carcinoma squamoso  
Adenocarcinoma



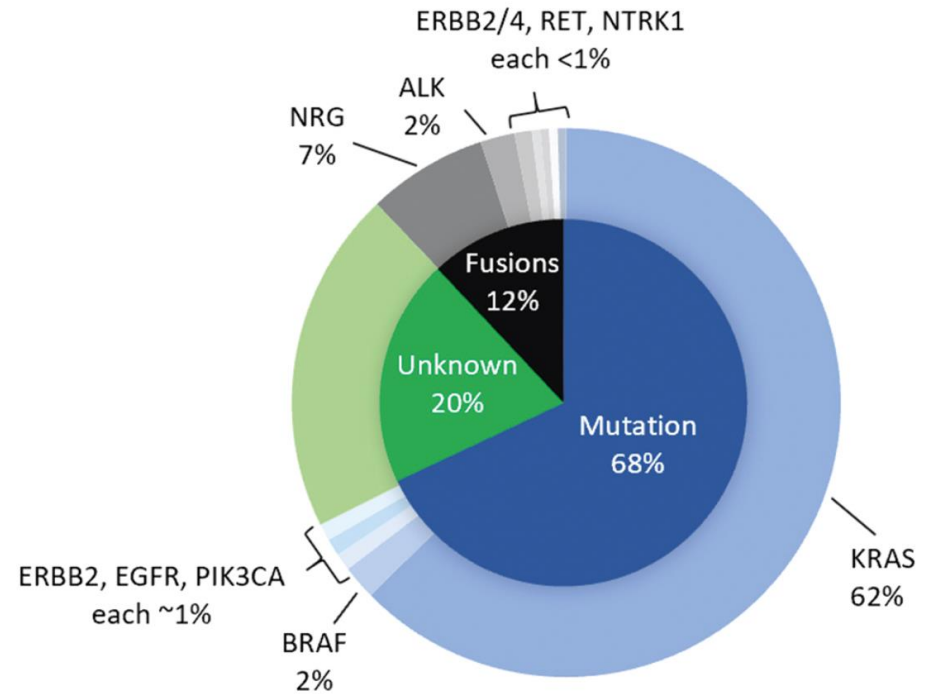
# 4- Molecolare

Importanza della caratterizzazione immunofenotipica e molecolare

## Adenocarcinoma non-mucinoso



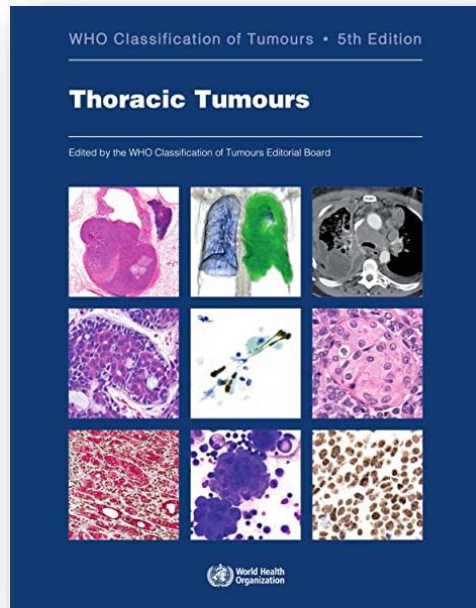
## Adenocarcinoma mucinoso



# 4- Molecolare

2021

## Classificazione «integrata»



### Epithelial tumours

#### *Papillomas*

Bronchial papillomas

#### *Adenomas*

Sclerosing pneumocytoma

Alveolar adenoma

Papillary adenoma of the lung

Bronchiolar adenoma / ciliated muconodular papillary tumour

Mucinous cystadenoma of the lung

Mucous gland adenoma of the lung

#### *Precursor glandular lesions*

Atypical adenomatous hyperplasia of the lung

Adenocarcinoma in situ of the lung

#### *Adenocarcinomas*

Minimally invasive adenocarcinoma of the lung

Invasive non-mucinous adenocarcinoma of the lung

Invasive mucinous adenocarcinoma of the lung

Colloid adenocarcinoma of the lung

Fetal adenocarcinoma of the lung

Enteric-type adenocarcinoma of the lung

#### *Squamous precursor lesions*

Squamous dysplasia and carcinoma in situ of the lung

#### *Squamous cell carcinomas*

Squamous cell carcinoma of the lung

Lymphoepithelial carcinoma of the lung

#### *Large cell carcinomas*

Large cell carcinoma of the lung

### Lung neuroendocrine neoplasms

Lung neuroendocrine neoplasms: Introduction

#### *Precursor lesion*

Diffuse idiopathic pulmonary neuroendocrine cell hyperplasia

#### *Neuroendocrine tumours*

Carcinoid/neuroendocrine tumour of the lung

#### *Neuroendocrine carcinomas*

Small cell lung carcinoma

Large cell neuroendocrine carcinoma of the lung

# Cosa dobbiamo dire 2022

## **DESCRIZIONE MACROSCOPICA:**

4 frammenti della lunghezza complessiva di cm 5

## **DIAGNOSI:**

Adenocarcinoma morfologicamente ed immunofenotipicamente compatibile con l'origine polmonare.

## **ANALISI IMMUNOISTOCHEMICA:**

NEOPLASIA:

TTF1: positiva

p40: negativa

## **ANALISI IMMUNOISTOCHEMICA:**

ALK: negativo

Anticorpo monoclonale IVD ANTI-ALK (clone D5F3) con sviluppo in coloratore automatico Ventana.

ROS1: positività debole nel 30% delle cellule neoplastiche

Anticorpo monoclonale ANTI-ROS1 (clone SP384) con sviluppo in coloratore automatico Ventana.

PD-L1: positivo ←

TPS: 2%

Anticorpo monoclonale IVD ANTI PD-L1 (clone SP263) con sviluppo in coloratore automatico Ventana.



## **RACCOMANDAZIONE:**

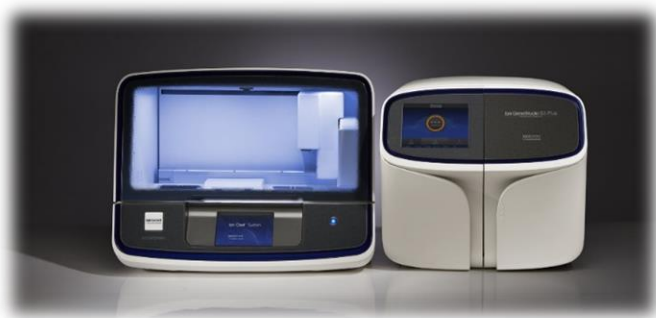
Nei pazienti con NSCLC metastatico, senza mutazioni di *EGFR* o riarrangiamenti di *ALK*, con espressione di PD-L1  $\geq 50\%$ , il trattamento di prima linea con pembrolizumab dovrebbe essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima scelta rispetto alla chemioterapia

# NOSTRA ANALISI MUTAZIONALE

## Evoluzione NGS in ANATOMIA PATOLOGICA



2016: Ion Torrent PGM-DX (NGS) - Pannelli di geni medio-piccoli.



2019 Ion Torrent S5 PRIME (NGS). Pannelli di geni medio-grandi fino ad analisi di esomi. Presenza di un server dedicato per analisi dati In-house.

NSCLC	Colon	Melanoma	Ovarian	Gastric	All genes included in the OncoPrint Dx Target Test				
AKT1	ALK	ALK	AKT1	ALK	DNA panel, hotspot genes	AKT1	FGFR2	MAP2K1	
ALK	BRAF	BRAF	BRAF	EGFR		ALK	FGFR3	MAP2K2	
BRAF	EGFR	GNA11	FGFR3	ERBB2		AR	GNA11	MET	
DDR2	ERBB2	GNAQ	GNA11	ERBB3		BRAF	GNAQ	MTOR	
EGFR	ERBB3	HRAS	GNAQ	FGFR2		CDK4	HRAS	NRAS	
ERBB2	HRAS	KIT	HRAS	FGFR3		CTNNB1	IDH1	PDGFRA	
ERBB3	IDH1	KRAS	KRAS	MET		DDR2	IDH2	PIK3CA	
FGFR2	KRAS	MAP2K1	MAP2K1	NTRK1		EGFR	JAK1	RAF1	
FGFR3	NRAS	NRAS	NRAS	NTRK2		ERBB2	JAK2	RET	
GNA11	NTRK1	NTRK1	NTRK1	NTRK3		ERBB3	JAK3	ROS1	
GNAQ	NTRK2	NTRK2	NTRK2	PIK3CA		ERBB4	KIT	SMO	
HRAS	NTRK3	NTRK3	NTRK3			ESR1	KRAS		
KIT	PIK3CA	RAF1				RNA panel, fusion drivers	ABL1	ETV4	NTRK2
KRAS	ROS1	ROS1					ALK	ETV5	NTRK3
MAP2K1							AXL	FGFR1	PDGFRA
MET							BRAF	FGFR2	PPARG
MTOR							ERBB2	FGFR3	RAF1
NRAS					ERG		MET	RET	
NTRK1					ETV1		NTRK1	ROS1	
NTRK2									
NTRK3									
PDGFRA									
PIK3CA									
RAF1									
RET									
ROS1									

Figure 2. Examples of genes with cancer driver variants associated with different tumor types.

Figure 3. All genes covered by the OncoPrint Dx Target Test.

**56 GENI**  
**35 Hotspot**  
**21 Riarrangiamenti**

# ANALISI MUTAZIONALE

---

## REFERTO DI BIOLOGIA MOLECOLARE

### **MATERIALE INVIATO:**

A: Richieste indagini molecolari pannello polmone su esame istologico 2218226A e 2218384A

### **MATERIALE ESAMINATO:**

Analisi molecolare svolta mediante sequenziamento di nuova generazione (NGS) con sistema Ion Torrent S5 (Thermo Fisher Scientific). Sono state analizzate le regioni ad alta frequenza di mutazione di 35 geni (AKT1, ALK, AR, BRAF, CDK4, CTNNB1, DDR2, EGFR, ERBB2, ERBB3, ERBB4, ESR1, FGFR2, FGFR3, GNA11, GNAQ, HRAS, IDH1, IDH2, JAK1, JAK2, JAK3, KIT, KRAS, MAP2K1, MAP2K2, MET, MTOR, NRAS, PDGFRA, PIK3CA, RAF1, RET, ROS1, SMO) ed è stata valutata su RNA la presenza dei riarrangiamenti noti di 21 geni (ABL1, ALK, AXL, BRAF, ERBB2, ERBB3, ERBB4, ERG, ETV1, ETV4, ETV5, FGFR1, FGFR2, FGFR3, MET, NTRK1, NTRK2, NTRK3, PDGFRA, PPARG, RAF1, RET, ROS1) inclusi nel pannello "Oncomine DX TARGET TEST CE-IVD" (Thermo Fisher Scientific). Analisi dati ed annotazione delle varianti eseguita mediante Ion Torrent Suite v5.12, IonReporter v5.12 (Thermo Fisher Scientific). Allineamento su genoma di riferimento GRCh37/hg19. Visualizzazione delle reads tramite IGV 2.8 (Broad Institute). Il limite di sensibilità della metodica è fissato al 5%.

La cellularità neoplastica vitale ottenuta con procedura di microdissezione è pari a: 60%.

### **RISULTATO:**

Si rileva la presenza di un riarrangiamento genico a livello del gene ALK [EML4(13) - ALK(20)]

Non si rilevano mutazioni nei 35 geni analizzati.

# PROSSIMA IMPLEMENTAZIONE

## Pannello multigenico

### OncoPrint Comprehensive Assay v3

Empower your oncology research with proven Ion Torrent technology



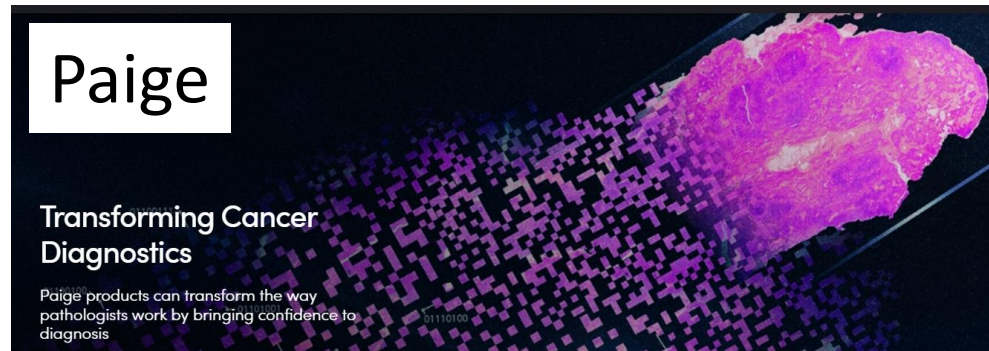
Hotspot genes				Full-length genes			Copy number genes		Gene fusions (inter- and intragenic)		
AKT1	ESR1	KIT	PDGFRB	ARID1A	FBXW7	PTEN	AKT1	FGFR4	AKT2	FGFR2	NUTM1
AKT2	EZH2	KNSTRN	PIK3CB	ATM	MLH1	RAD50	AKT2	FLT3	ALK	FGFR3	PDGFRA
AKT3	FGFR1	KRAS	PIK3CA	ATR	MRE11	RAD51	AKT3	IGF1R	AR	FGR	PDGFRB
ALK	FGFR2	MAGOH	PPP2R1A	ATRX	MSH6	RAD51B	ALK	KIT	AXL	FLT3	PIK3CA
AR	FGFR3	MAP2K1	PTPN11	BAP1	MSH2	RAD51C	AXL	KRAS	BRCA1	JAK2	PRKACA
ARAF	FGFR4	MAP2K2	RAC1	BRC1A	NBN	RAD51D	AR	MDM2	BRCA2	KRAS	PRKACB
AXL	FLT3	MAP2K4	RAF1	BRC1A2	NF1	RNF43	BRAF	MDM4	BRAF	MDM4	PTEN
BRAF	FOXL2	MAPK1	RET	CDK12	NF2	RB1	CCND1	MET	CDKN2A	MET	PPARG
BTK	GATA2	MAX	RHEB	CDKN1B	NOTCH1	SETD2	CCND2	MYC	EGFR	MYB	RAD51B
CBL	GNA11	MDM4	RHOA	CDKN2A	NOTCH2	SLX4	CCND3	MYCL	ERBB2	MYBL1	RAF1
CCND1	GNAQ	MED12	ROS1	CDKN2B	NOTCH3	SMARCA4	CCNE1	MYCN	ERBB4	NF1	RB1
CDK4	GNAS	MET	SF3B1	CHEK1	PALB2	SMARCB1	CDK2	NTRK1	ERG	NOTCH1	RELA
CDK6	H3F3A	MTOR	SMAD4	CREBBP	PIK3R1	STK11	CDK4	NTRK2	ESR1	NOTCH4	RET
CHEK2	HIST1H3B	MYC	SMO	FANCA	PMS2	TP53	CDK6	NTRK3	ETV1	NRG1	ROS1
CSF1R	HNF1A	MYCN	SPOP	FANCD2	POLE	TSC1	EGFR	PDGFRA	ETV4	NTRK1	RSPO2
CTNNB1	HRAS	MYD88	SRC	FANCI	PTCH1	TSC2	ERBB2	PDGFRB	ETV5	NTRK2	RSPO3
DDR2	IDH1	NFE2L2	STAT3				ESR1	PIK3CB	FGFR1	NTRK3	TERT
EGFR	IDH2	NRAS	TERT				FGF19	PIK3CA			
ERBB2	JAK1	NTRK1	TOP1				FGF3	PPARG			
ERBB3	JAK2	NTRK2	U2AF1				FGFR1	RICTOR			
ERBB4	JAK3	NTRK3	XPO1				FGFR2	TERT			
ERCC2	KDR	PDGFRA					FGFR3				

List of gene targets in the OncoPrint Comprehensive Assay v3.

**161 GENI**  
 87 Hotspot  
 48 Full Length  
 43 CNVs  
 51 Riarrangiamenti

# 5- Domani prossimo

## 1- PATOLOGIA DIGITALE con AI: Un affare da patologi



## Built by Pathologists for Pathologists

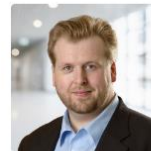
### Meet our founders



**David S. Klimstra, MD**

Founder, Chief Scientist

*"At Memorial Sloan Kettering, we began the process of digitizing pathology slides in 2008, using the resulting digital images to develop a research program in computation pathology. These resulting AI algorithms demonstrated*



**Thomas Fuchs, Dr. Sc.** [in](#)

Founder, Chief Scientist

*"This is a critical time for Pathology, as pathologists are carrying a heavier workload than ever before. Paige was founded to help address their needs through cutting-edge technologies. Paige represents the future of*



**Advisory Council**

**Volkan Adsay**

**Ralph Hruban**

**David Klimstra**

**Günter Klöppel**

**Giuseppe Zamboni**





# 5- Domani prossimo

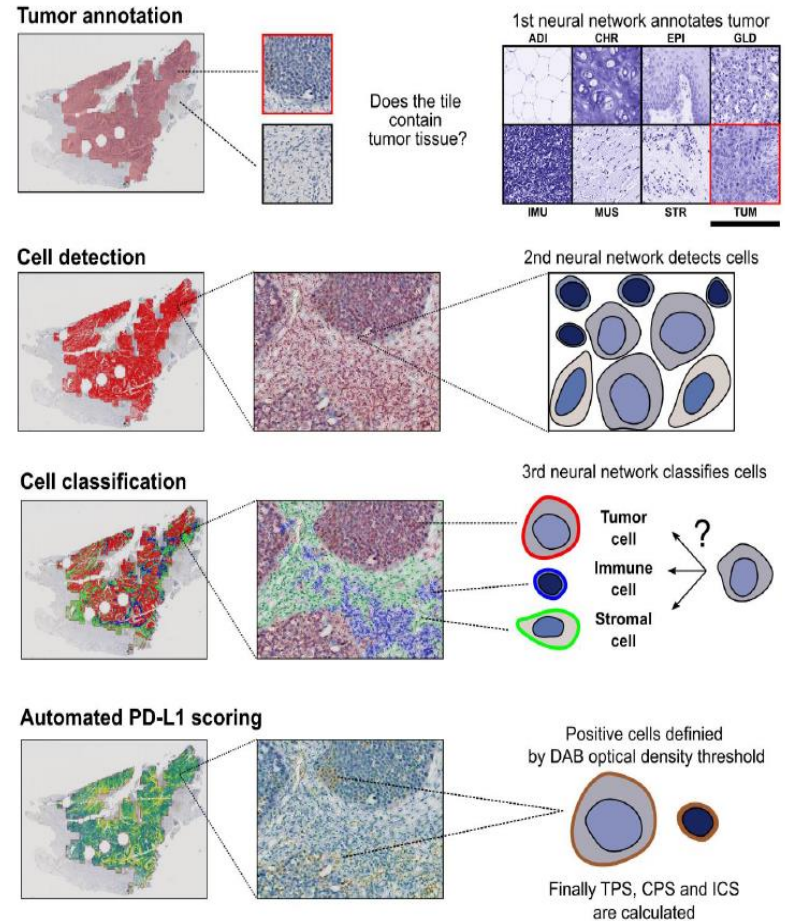
## 1- PATOLOGIA DIGITALE con AI



### REVIEW

## Development and applications of computer image analysis algorithms for scoring of PD-L1 immunohistochemistry

L. J. Inge\* & E. Dennis



Automated PD-L1 Scoring Using Artificial Intelligence in Head and Neck Squamous Cell Carcinoma

Bekiray Palad<sup>1,2,3,4</sup>, Mark Ooms<sup>1</sup>, Svetlana Kistler<sup>2</sup>, Khosrow Siamak Houshyar<sup>4</sup>, Florian Stri<sup>3</sup>, Ali Modabbir<sup>1,5</sup>, Frank Hilde<sup>1</sup>, Ruth Knitsch-Clarke<sup>2,6</sup> and Till Brunschwig<sup>2,6</sup>

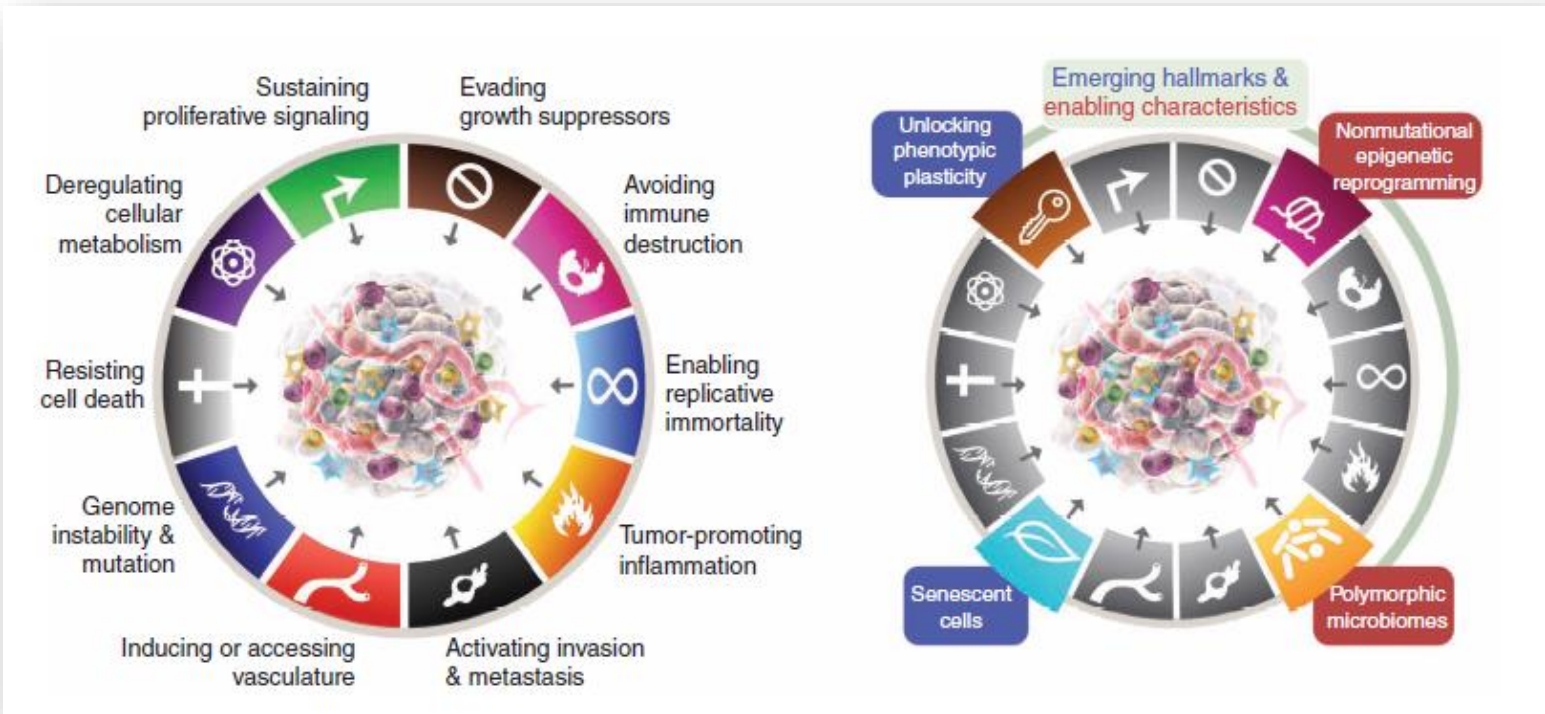
# 4- Domani prossimo

2- BIG DATA: Affare da molecolari/bioinformatici

## REVIEW

### Hallmarks of Cancer: New Dimensions

Douglas Hanahan



# Come avere paura del domani con la nostra squadra?



**Come avere paura del domani con la nostra squadra?**



**1- Morfologia**

**Come avere paura del domani con la nostra squadra?**



**3- Immunoistochimica**

**Come avere paura del domani con la nostra squadra?**



**4- Molecolare**

# Come avere paura del domani con la nostra squadra?



## 5- Patologia digitale

**... appartenendo alla Scuola di Luciano  
Fiore Donati**

