A Beneficência
Portuguesa
de São Paulo

# Programa *Team Up* da Oncologia BP



Parceria: AstraZeneca

# Diagnóstico Histopatológico e Molecular

## Como otimizar a biópsia pulmonar

**Felipe D'Almeida Costa**

Médico Patologista

Laboratório Bacchi

Beneficência Portuguesa de São Paulo

# Declaração de conflitos de interesse

De acordo com a Norma 1595/2000 do Conselho Federal de Medicina e com a RDC 96/2008 da ANVISA, declaro que participo das seguintes atividades:

- Apresentações: como palestrante convidado, participo dos eventos de: **Roche, MSD, BMS, Astra Zeneca, Pfizer, Bayer e Novartis.**
- Consultoria: como membro de advisory boards, participo de reuniões com: **MSD, BMS e Novartis.**

Não possuo ações de quaisquer destas companhias farmacêuticas.

Os meus pré-requisitos para participar destas atividades são a autonomia do pensamento científico, a independência de opiniões e a liberdade de expressão.

# Objetivos

1. Como manejar a biópsia pulmonar
2. Ressaltar as recomendações da OMS para a terminologia dos laudos de biópsia
3. Testes moleculares a serem solicitados

# Pauta

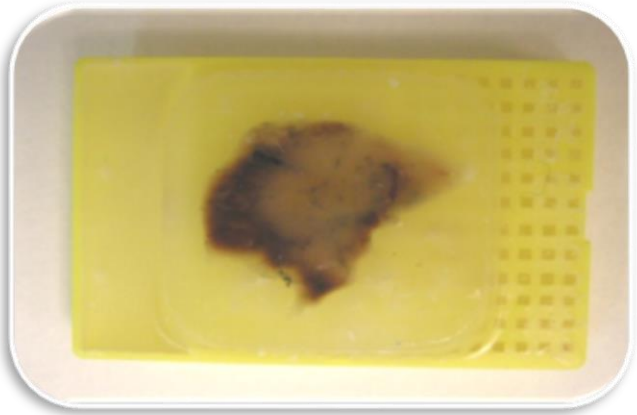
1. Objetivos da biópsia
2. Tipos de amostra
3. Cuidados pré-analíticos
4. Como reportar um carcinoma pulmonar
5. Como direcionar para testes moleculares

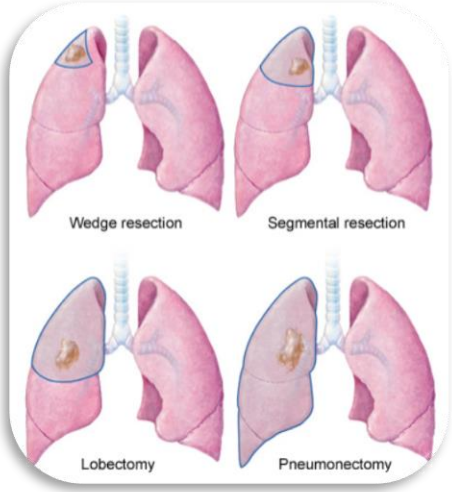
# Objetivos da Biópsia

- Diagnóstico histopatológico
  - Neoplasia x Infeccção
  - Primário x Metástase
- Classificação histopatológica
  - Adenocarcinoma x Escamoso x Neuroendócrino x Pequenas células
- Marcadores prognósticos e preditivos
  - EGFR, ALK, ROS, BRAF, PD-L1 e outros

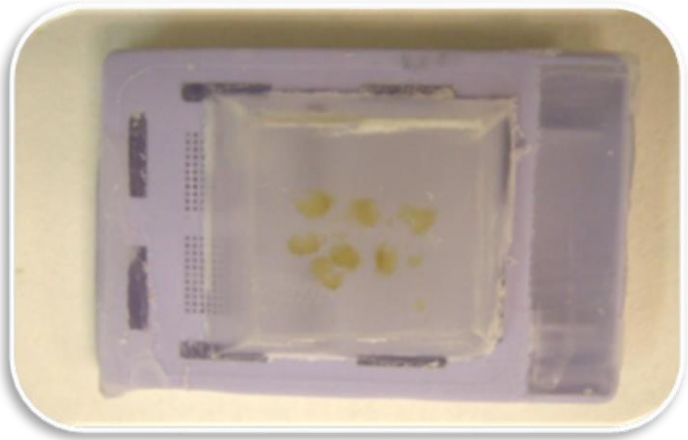
# Tipos de Amostra

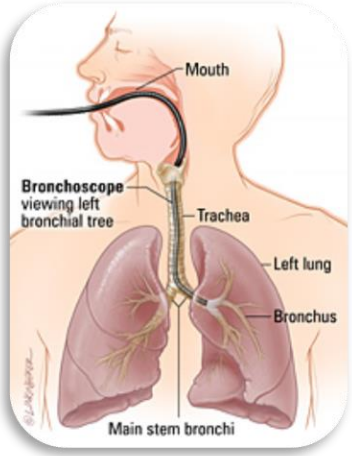
## Cirurgia



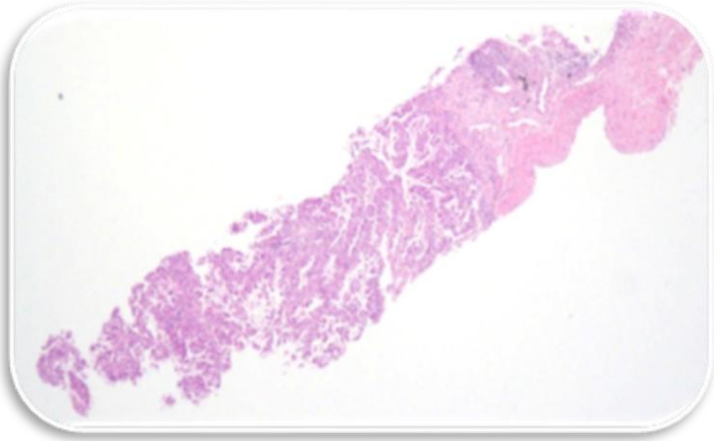


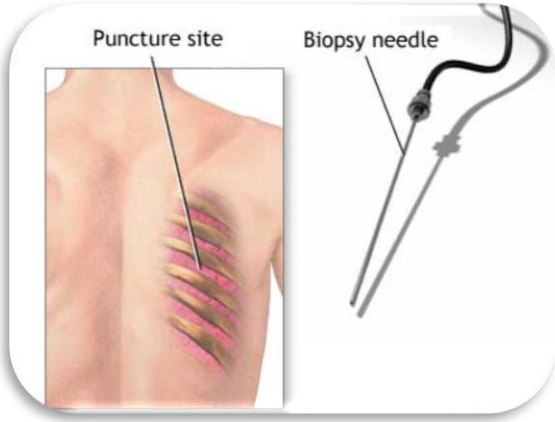

## Biópsia transbrônquica





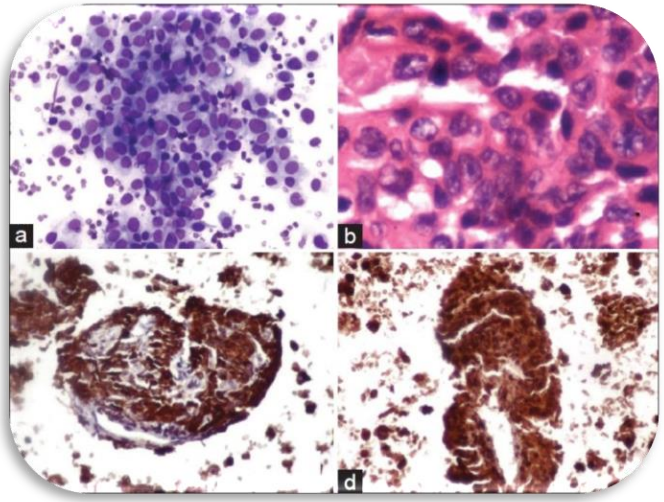

## Biópsia transtorácica

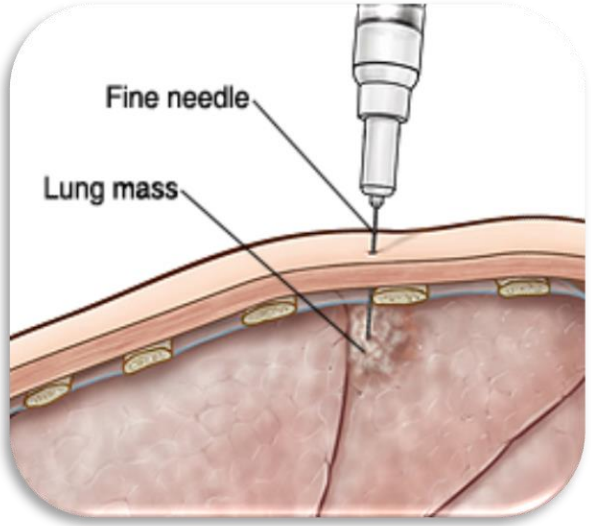




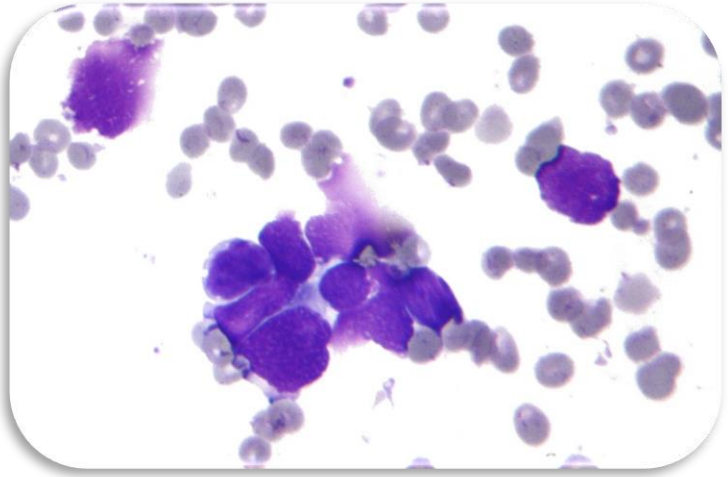
# Tipos de Amostra

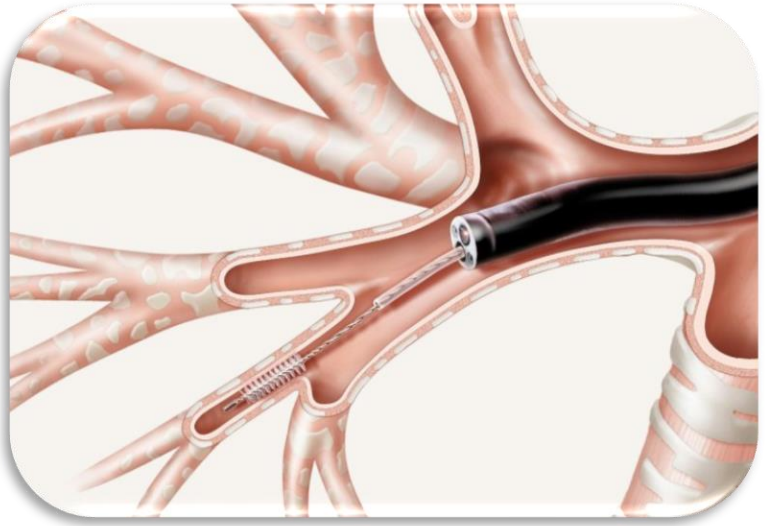
## Punção Aspirativa por Agulha Fina




## Escovado

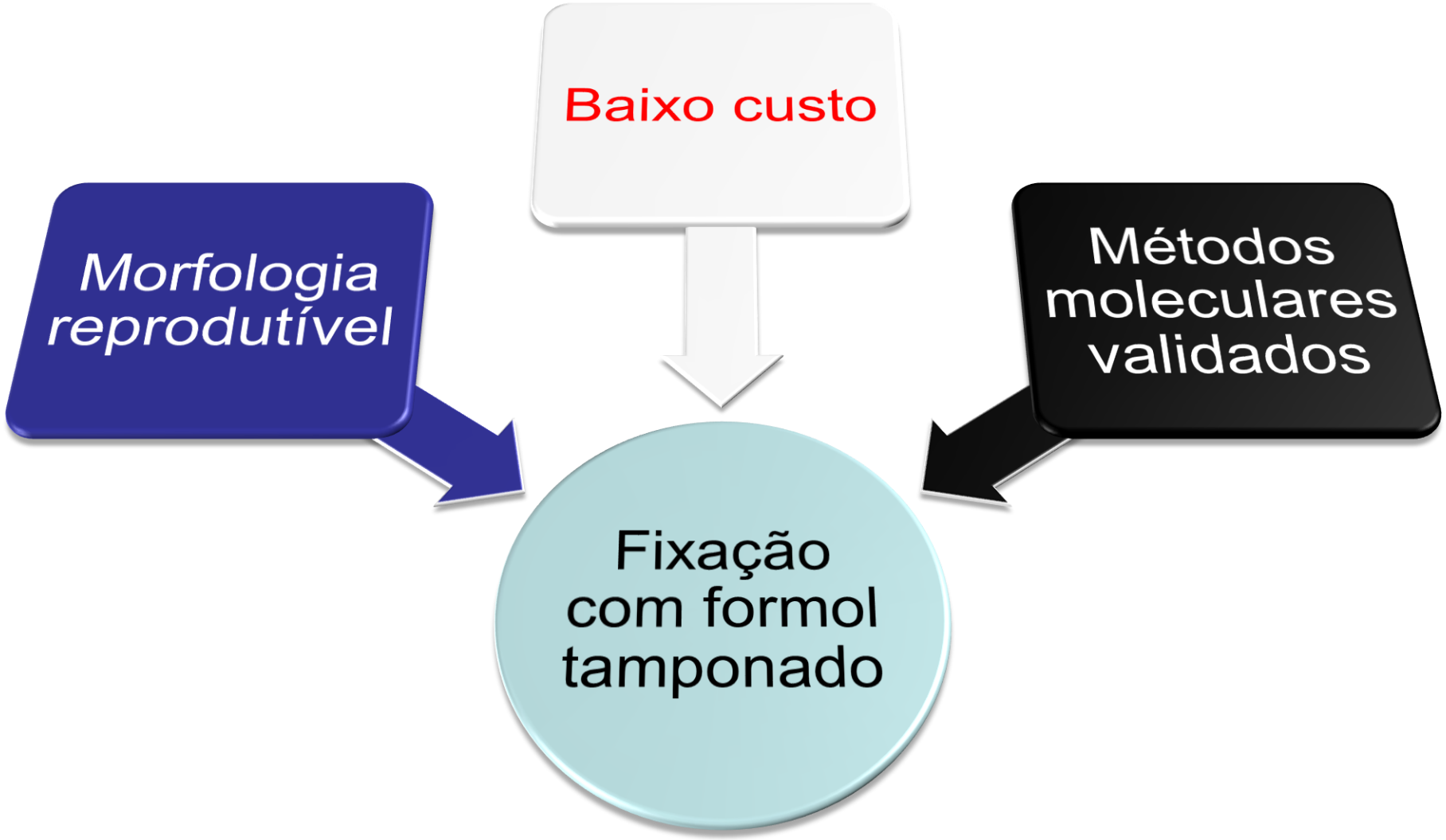




# Obtenção e Fixação do Material

- Biópsias endobrônquicas:
  - No mínimo 5 fragmentos (idealmente 10)
- Biópsia por agulha grossa:
  - No mínimo 2 fragmentos (idealmente 3-6)
- Punções aspirativas (EBUS/EUS):
  - No mínimo 4 passagens por alvo
- Formol tamponado a 10%
  - Tempo de fixação de 6h a 48h
  - Colocar o material no fixador o mais rápido possível

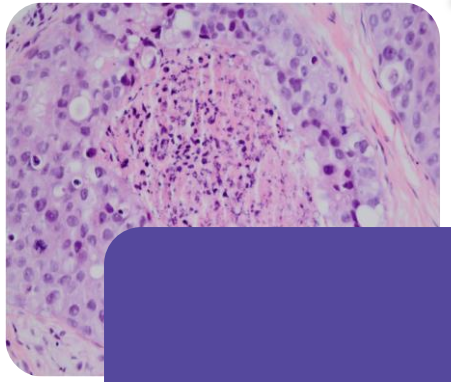
# Fixação do Material



# Manejo do Material

- Toda a informação necessária para o paciente virá de um bloco de parafina



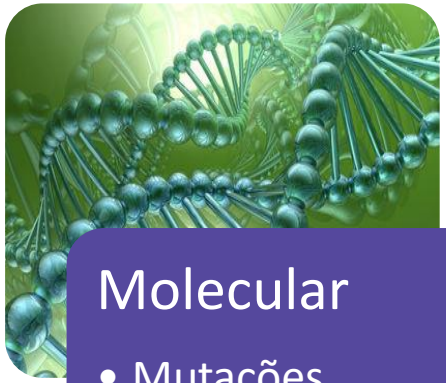


Histopatologia



Técnicas *in situ*

- IHQ
- ISH

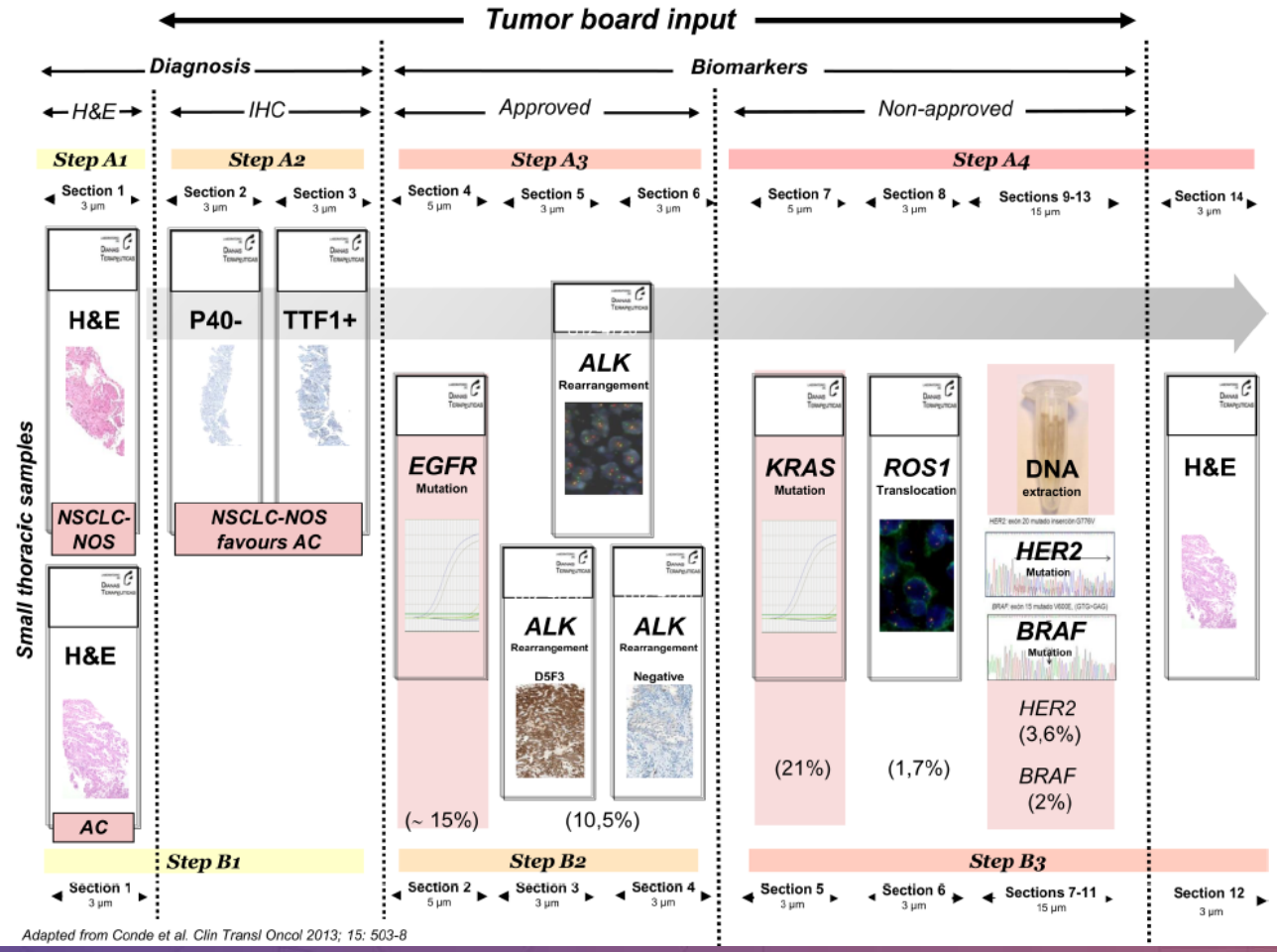


Molecular

- Mutações
- Fusões

# Manejo do Material

- A maioria dos guidelines recomenda a realização de cortes seriados do bloco de parafina para otimizar o tecido, já reservando lâminas para IHQ e molecular

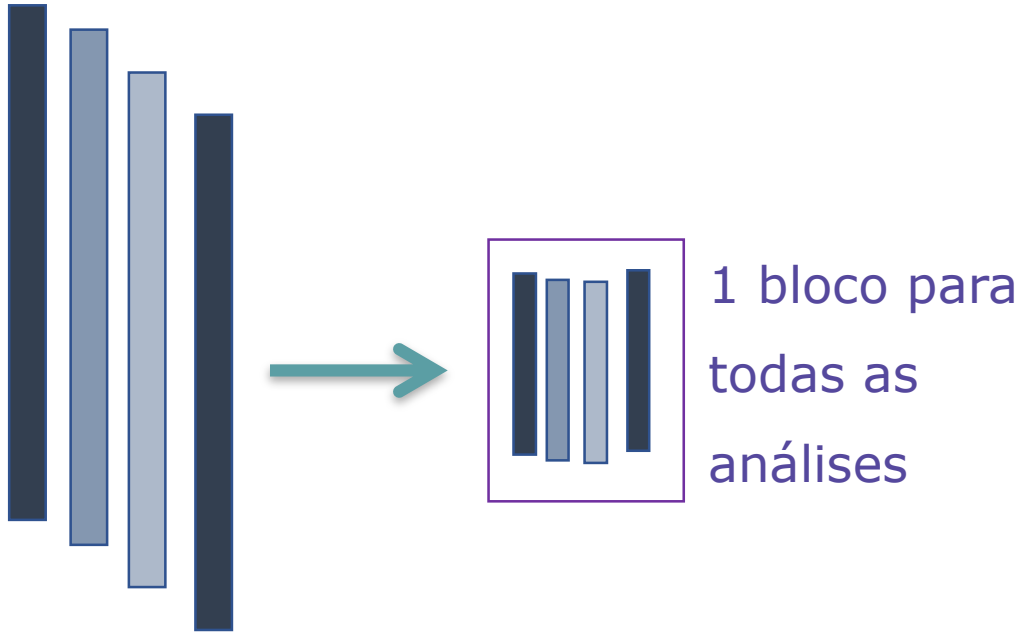



Adapted from Conde et al. Clin Transl Oncol 2013; 15: 503-8

# Manejo do Material

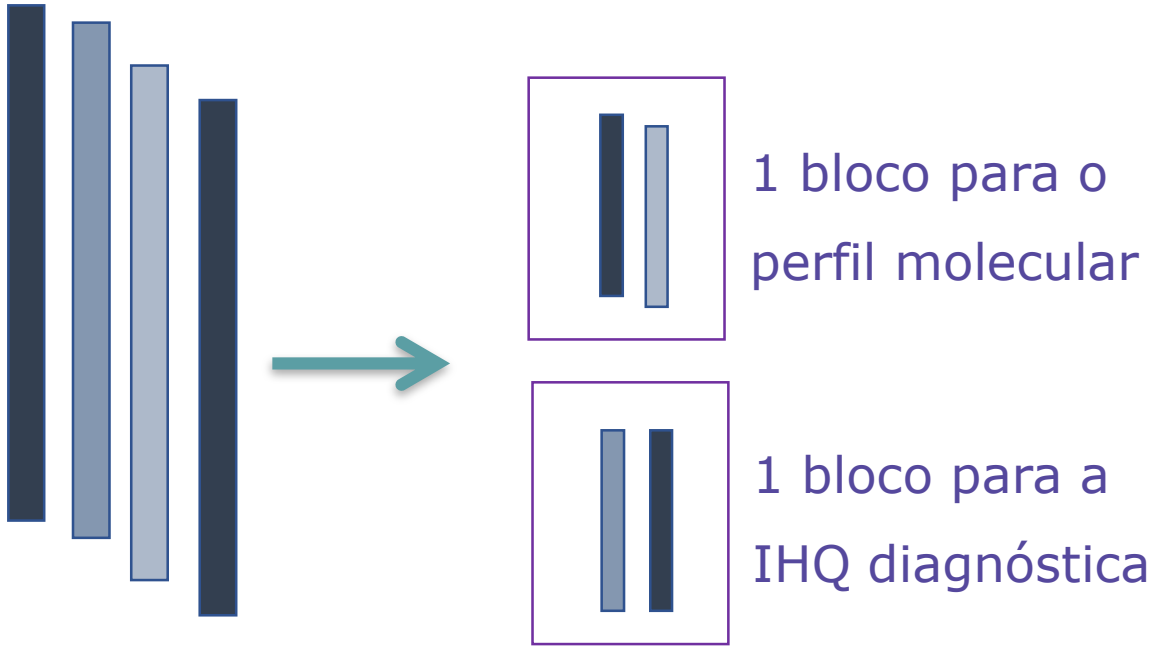
- Uma alternativa mais prática e menos dispendiosa é separar os fragmentos em pelo menos dois blocos durante a macroscopia:

Ao invés de:




4 fragmentos

Pode-se fazer:




4 fragmentos

# Como Reportar a Biópsia

- Em caso de padrão de adenocarcinoma claramente presente:
  - Lepídico, acinar, papilar e/ou micropapilar
  - Reportar como Adenocarcinoma e descrever os padrões

- Em caso de padrão escamoso claramente presente
  - Ceratinização e/ou pérolas córneas
  - Reportar como Carcinoma de células escamosas

# Como Reportar a Biópsia

- Em caso de morfologia neuroendócrina com células grandes:
  - Padrão insular, organoide, cromatina delicada
  - Marcadores NE positivos (cromogranina, sinaptofisina, CD56, INSM-1)
  - Reportar como Carcinoma neuroendócrino de grandes células
- Em caso de morfologia com células pequenas:
  - Alta atividade mitótica, apoptótica e/ou necrose
  - Citoceratinas +/focal+, marcadores NE+/focal +
  - Reportar como Carcinoma de pequenas células

# Como Reportar a Biópsia

- Em caso de morfologia sólida com células grandes, sem padrão claro NE ou de adenocarcinoma/escamoso:
  - Reportar laudo provisório sempre que necessário como “Carcinoma não pequenas células” e realizar/recomendar IHQ ou mucinas

- Realizar um painel de IHQ curto para preservar o material
  - Guidelines sugerem somente TTF-1 (adenocarcinoma) e p40 (CCE)
  - Alternativa: TTF-1 e Napsin A (adenocarcinoma), além de p40 (CCE)
  - Neoplasias TTF-1 + e Napsin A – podem ser investigadas para marcadores NE (carcinomas NE marcam TTF-1 em 50% dos casos e raramente Napsin A)

# Como Reportar a Biópsia

- Em casos TTF-1+/Napsin A+:
  - OMS recomenda “Carcinoma não pequenas células, favorecendo Adenocarcinoma”
- Em casos p40+:
  - OMS recomenda “Carcinoma não pequenas células, favorecendo Carcinoma de células escamosas”
- Na situação rara de TTF-1+ e p40+ (nas mesmas células), a recomendação é favorecer Adenocarcinoma
- Caso haja duas populações distintas, reportar “Carcinoma não pequenas células, com diferenciação escamosa e glandular” (o diagnóstico de adenoescamoso só deve ser realizado em peças cirúrgicas)

# Como Reportar a Biópsia



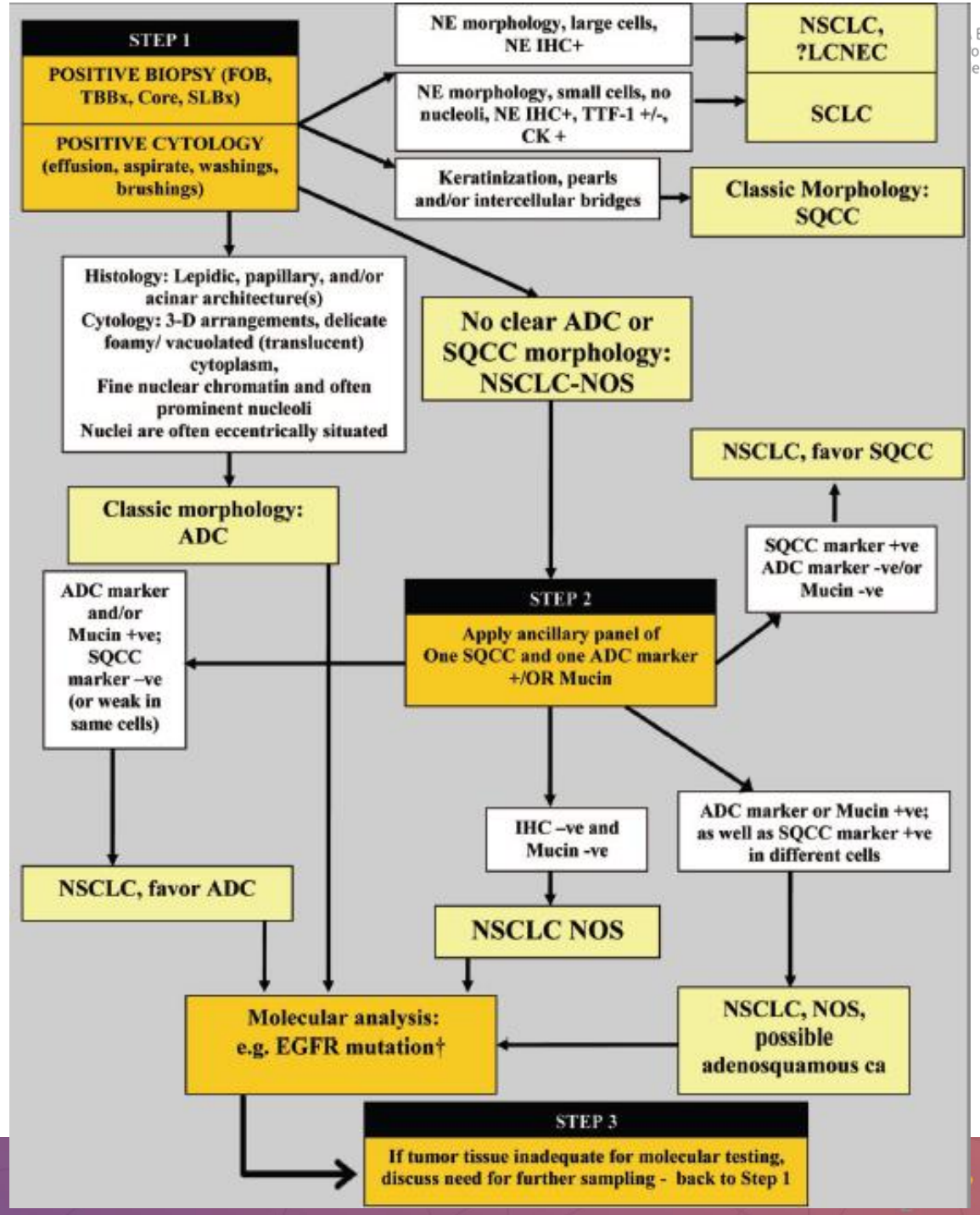
- Em casos TTF-1-/Napsin A-/p40-:
  - OMS recomenda “Carcinoma não pequenas células, sem outra especificação”
  - Idealmente este diagnóstico deve estar limitado a no máximo 10% dos casos de cada serviço
  - A obtenção da amostra e fatores pré-analíticos podem afetar estes resultados
- “Pitfall”: casos com padrão mucinoso e entérico:
  - Somente 15% dos ADC mucinosos expressam TTF-1 e Napsin A
  - Juntamente com os entéricos, podem expressar CDX2
  - A correlação com a apresentação clínica e radiológica é mandatória para determinar o pulmão como sítio primário

# Como Reportar a Biópsia

- Tumores com morfologia mucinosa, no contexto clínico-radiológico adequado:
  - Adenocarcinoma mucinoso (descrever os padrões presentes)

- Tumores com morfologia entérica:
  - Adenocarcinoma de padrão entérico (redigir um comentário sobre a necessidade de investigação do trato GI)
  - Não se deve interpretar automaticamente todo ADC entérico como metastático!

# Algoritmo da OMS/IASLC para o manejo diagnóstico de biópsias



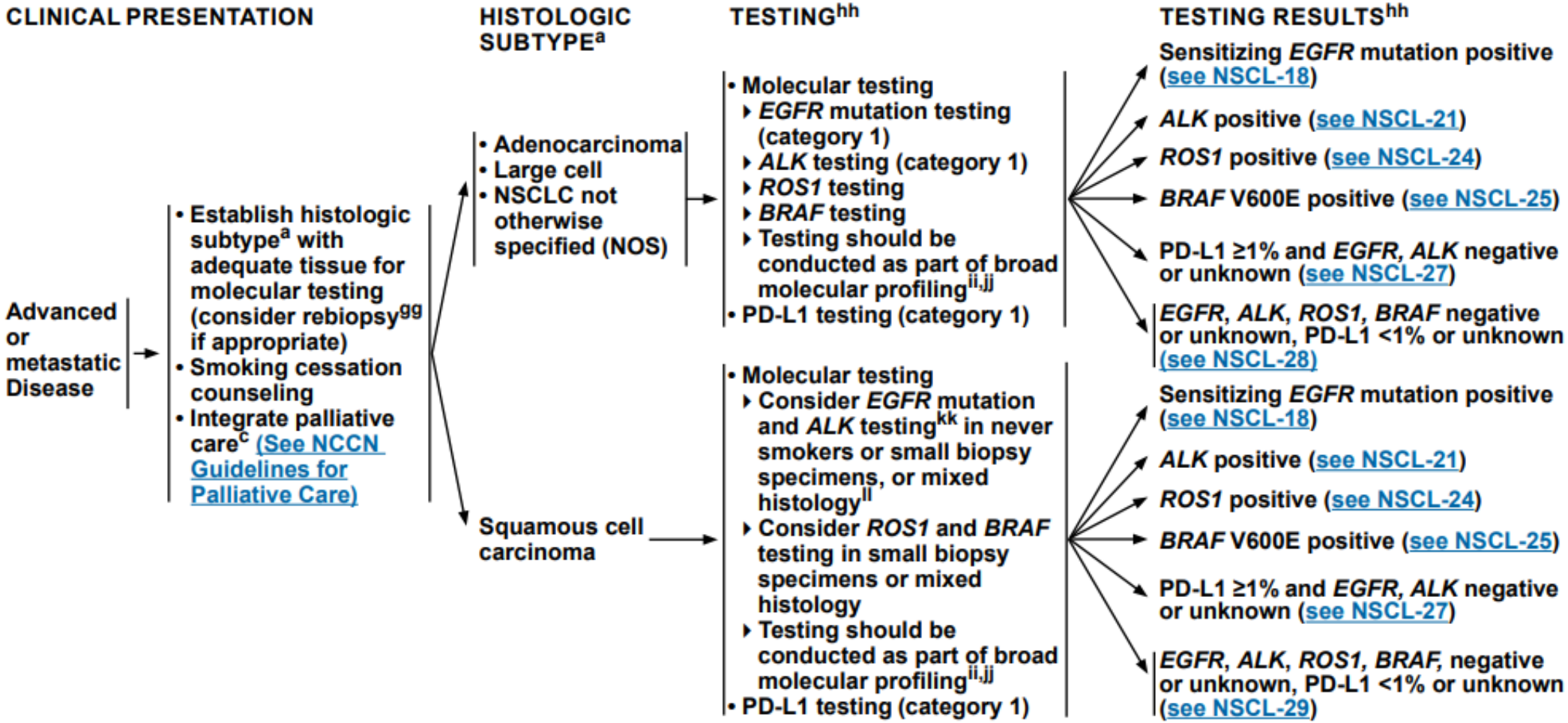
# Direcionamento para Testes Moleculares



National Comprehensive Cancer Network®

## NCCN Guidelines Version 5.2019
## Non-Small Cell Lung Cancer

NCCN Guidelines Index
Table of Contents
Discussion



# Testes Moleculares em Adenocarcinomas e CPCNP, SOE



- Com drogas aprovadas no Brasil (e com programas disponíveis):
  - EGFR
  - ALK
  - ROS1
  - BRAF
  - PD-L1
- Na possibilidade de realizar um painel de NGS, pode-se incluir:
  - KRAS, MET, RET, HER2, NTRK, etc.
- É necessário coordenar o "gatilho" para a execução dos testes (fazer reflexo em todos os casos X por demanda do oncologista)

# Carcinomas de Células Escamosas



- Testes preditivos em carcinomas de células escamosas (doença avançada ou metastática)
  - Expressão de PD-L1: sempre
  - Testes moleculares: em geral não testar (*)

* Exceções:

- ❑ Pacientes não fumantes;
- ❑ Biópsias muito pequenas;
- ❑ Histologia mista (adenoescamoso).

# Conclusões

1. Cuidado desde a obtenção da amostra
2. Fixação na solução e tempo adequados
3. Diagnóstico morfológico sempre que possível
4. Uso racional da IHQ para não desperdiçar material
5. Alinhar fluxo interno para encaminhamento molecular

# Bibliografia


1. Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, et al. International Association for the Study of Lung Cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society: international multidisciplinary classification of lung adenocarcinoma: executive summary. Proc Am Thorac Soc 2011;8:381–5
2. Manfred Dietel, Lukas Bubendorf, et al. Diagnostic procedures for non-small-cell lung cancer (NSCLC): recommendations of the European Expert Group. Thorax 2016;71:177–184. doi:10.1136/thoraxjnl-2014-206677.
3. Travis WD, Brambilla E, Nicholson AG, et al. The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors: impact of genetic, clinical and radiologic advances since the 2004 classification. J Thorac Oncol. 2015;10:1243–1260.
4. WHO Classification of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart. In: Travis WD, Brambilla E, Burke A, Marx A, Nicholson AG, eds. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2015.
5. Yatabe Y, Dacic S, et al. Best Practices Recommendations for Diagnostic Immunohistochemistry in Lung Cancer. J Thorac Oncol. 2019 Mar;14(3):377-407. doi: 10.1016/j.jtho.2018.12.005. Epub 2018 Dec 18.

A Beneficência
Portuguesa
de São Paulo

Parceria:

AstraZeneca