

Российский опыт участия в программах контроля качества на примере Приволжского федерального округа.

Референсная лаборатория иммуногистохимической диагностики опухолей по ПФО Республиканского клинического онкологического диспансера Министерства здравоохранения Республики Татарстан, Казань

Петров Семен Венедиктович

Москва, 22 апреля 2016 г.





Kazan (Old part)

Modern Kazan



Kazan Cancer Center - The Volga District Federal Cancer Center



Population - 30 mln people (20,7%)
14 regions of Russian federation

Республиканский клинический онкологический диспансер МЗ РТ - Kazan Cancer Center



Year of foundation **1946**
2 Outpatient clinics (polyclinics) in Kazan
1 Outpatient clinic in Almetyevsk
Branch of Cancer Center in Naberezhnye Chelny

НАПРАВЛЕНИЯ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ

Abdominal surgery

Thoracic surgery

Head and neck (Maxillofacial) surgery

Gynecology and urology

Endoprosthesis for patients with bone cancer

Prostate brachytherapy (I-125)

Pathology

Radiotherapy (including Radionuclide therapy with I -131 and Sr – 89)

Chemotherapy

Beds: 1072

No of visits in polyclinic per year: **300 000**
No of patients treated in in-patient departments: **30 000**
Operations per year: **15 000**

4 reference centers

10 scientific departments of Kazan State Medical University and Kazan State Medical Academy



Республиканский клинический онкологический диспансер МЗ РТ
www.oncopt.ru

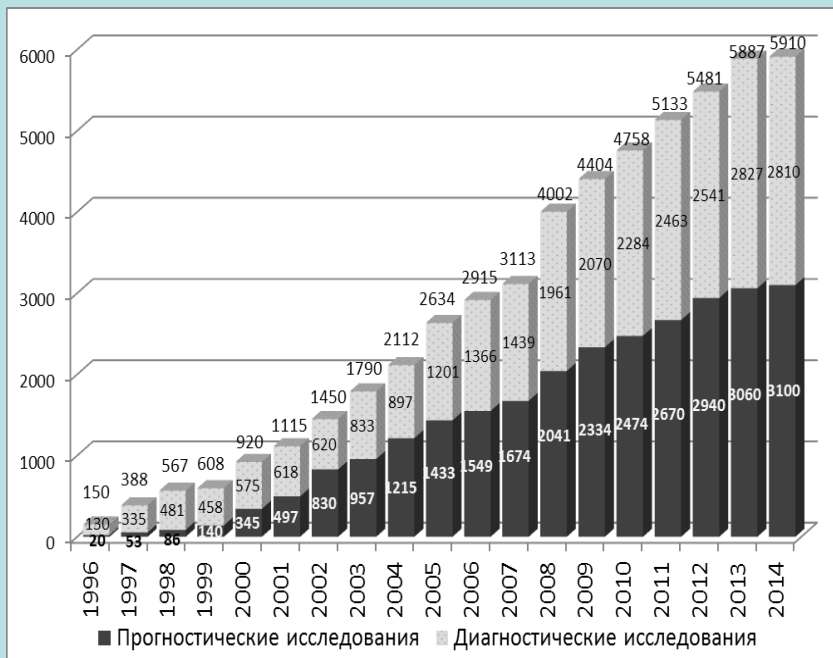
Kazan Cancer Center



Our laboratory – IHC and Molecular cytogenetic diagnostic of tumors

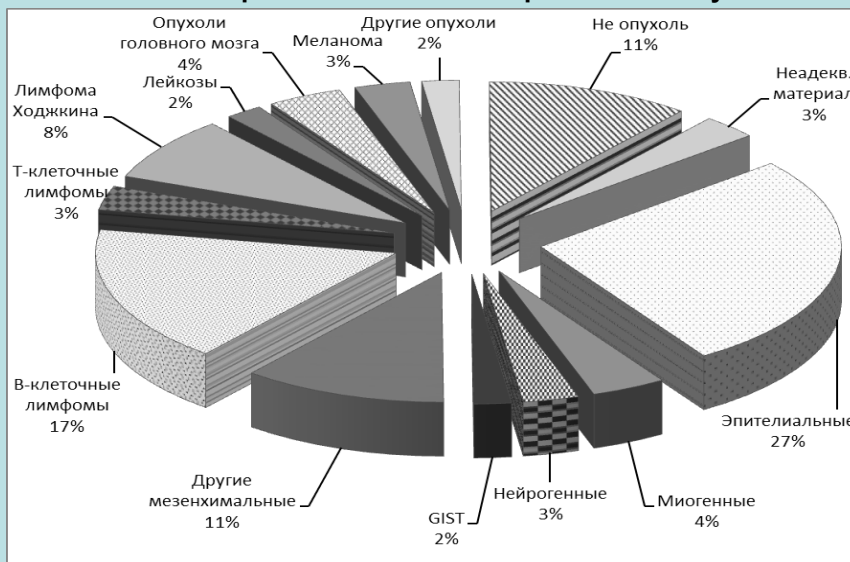


Материал нашей лаборатории за 19 лет



Структура диагностических ответов по результатам иммуногистохимического исследования в РКОД в 2013 году (всего 2827 случаев).

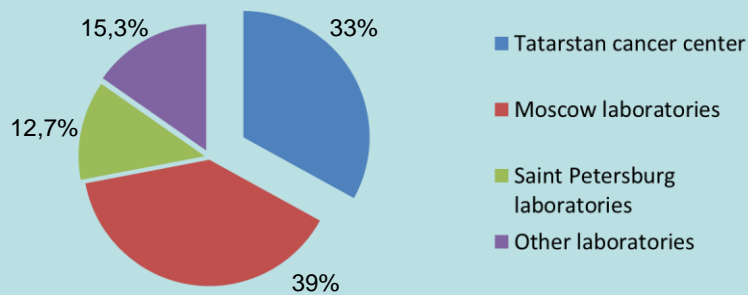
* GIST – гастроинтестинальная стромальная опухоль



Molecular genetic laboratory

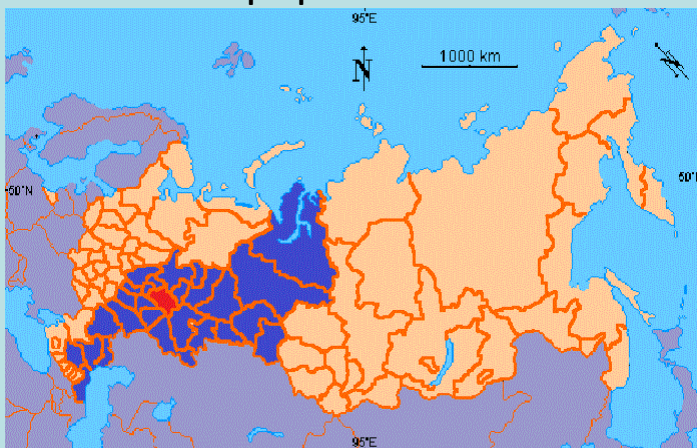
3722 genetic analyses are performed in Kazan cancer center since 2012

Structure of genetic analyses performed in Russian Federation in 2013



Molecular genetic laboratory

Reference center of the Volga Federal District (14 regions) and part of South Federal District and Southern-Caucasian Federal District. Population of the territory under the responsibility is more than 35 bln people



Республиканский клинический
онкологический диспансер МЗ РТ
www.oncort.ru

С 2006 г. по 2015 г. работала эпидемиологическая программа скрининга
HER2-статуса опухоли у больных раком молочной железы
Структурное деление

Центральная референтная лаборатория: Кафедра патологической анатомии РМАПО.
125284, г.Москва, ул.Поликарпова д.10/12.

Завалишина Лариса Эдуардовна тел.+7-495-946-00-58

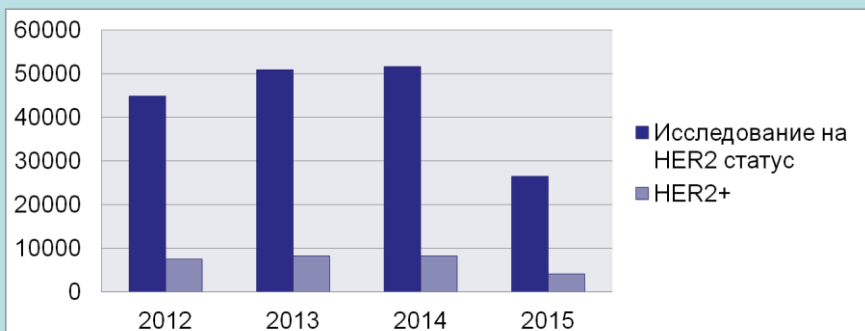
Референтная лаборатория	
Москва	г. Москва, ПАО МГОб №62
Центр	г. Рязань, ПАО ОКОД
Северо-Запад	г. Санкт-Петербург, ПАО ФГУ РНЦРХТ
Волга	г. Казань, ПАО РКод МЗ РТ
Юг	г. Ростов-на Дону, РО ПАБ
Урал	г. Екатеринбург, ПАО, Институт МКТ
Сибирь	г. Омск, ПАО КОД
Дальний Восток	г. Владивосток, ПКПБ

80 лабораторий участников (2015)
(42 лаборатории оснащены аппаратурой Roche-Ventana)

Г.А.Франк, И.В.Поддубная, Р.И.Ягудина, Д.А.Борисов «Результаты «Эпидемиологической программы скрининга HER2-статуса у больных раком молочной железы в РФ» - Современная Онкология, Том 15, №3, 2013

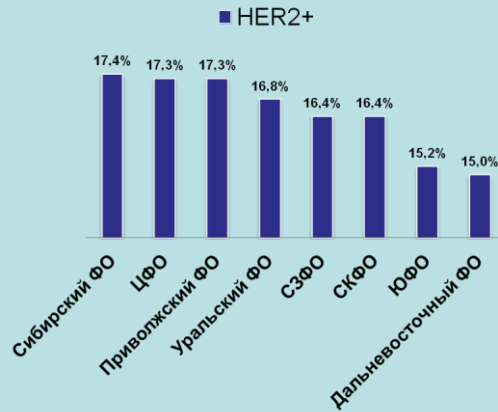
Рак молочной железы Тестирование на HER2 статус по России Протокол ML 19870 (анализ за 2012 – 2015 гг.)

	2012	2013	2014	2015	2012-2015
HER2-статус (первичное исследование)	44888	50873	51516	26476	173753
HER2+	7577	8255	8304	4198	28334
HER2+ (%)	16,9%	16,2%	16,1%	15,9%	16,3%



Сравнительные показатели тестирования на HER2-статус и выявления HER2-положительных результатов в регионах РФ на примере 2013 года (опубликованные данные¹)

Округ	HER2+ статус
Сибирский ФО	17,4%
ЦФО	17,3%
Приволжский ФО	17,3%
Уральский ФО	16,8%
СЗФО	16,4%
СКФО	16,4%
ЮФО	15,2%
Дальневосточный ФО	15,0%



1. Франк Г.А. с соавт. Современная онкология. 2014, №2.

ИТОГ 2015 г

	Позитивные HER-2 ++, FISH+, HER-2+++	Негативные HER-2-0, HER-2+, FISH-
Всего	358	1720
%	17,2 %	82,8 %

Соответствие результатов ИГХ при скрининговом обследовании

Локальная лаборатория (ИГХ)	Соответствие результатов Her2 статуса (ИГХ) в локальных и референсной лабораториях					Соответствие результатов (%)
	Референсная лаборатория (ИГХ)					
	0	1+	2+	3+	всего	
0	76	106	36	6	224	34
1+	33	101	46	8	188	54
2+	15	70	48	51	184	26
3+	9	32	46	290	377	77
Всего	133	309	176	355	973	-

Reddy JC, et al. Clin Breast Cancer. 2006 Jun;7(2):153-7.
Concordance between central and local laboratory HER2 testing from a community-based clinical study.

Обеспеченность иммуногистохимической диагностикой опухолей в ПФО РФ

Регион	Количество лабораторий	Расположение лабораторий
Республика Татарстан	2	РКОД МЗ РТ
Ульяновская область	1	ОКОД
Республика Мари Эл	1	РКБ
Оренбургская область	1	ОКОД
Пензенская область	1	ПООД
Республика Мордовия	1	РОД
Саратовская область	1	Ж/д больница
Пермский край	1	ПКОД
Удмуртская Республика	1	РОД МЗ УР
Кировская область	1	ООД
Чувашская Республика	1	РОД МЗ УР
Самарская область	2	СОКОД, ГКБ №5
Республика Башкортостан	2	РОД, РКБ МЗ РБ
Нижегородская область	3	НООД, ДОКБ, ОКБ им. Семашко
ПФО	19	

ИГХ диагностика

2005 год

- Создана кооперированная рабочая группа Ассоциации онкологических учреждений Приволжского округа по развитию иммуногистохимической диагностики при злокачественных новообразованиях.
Руководитель – заведующий лабораторией иммунодиагностики опухолей РКОД МЗ РТ, профессор Петров Семен Венедиктович.

- 2006 год
- Инициирован проект по внешнему контролю качества иммунодиагностики опухолей на модели определения рецептора эпидермального фактора роста 2-го типа (HER-2)

2007 год

- Решением 2-ой конференции патологоанатомов России лаборатория ИДО РКОД МЗ РТ г. Казань определена как референсная по ПФО.
- 2015 год. Решением 2-го Всероссийского форума по РМЖ для лаборатории ИДО РКОД МЗ РТ г. Казань ВНОВЬ подтверждён статус референсной по ПФО. Исследовано 2068 случаев РМЖ.

Референсная лаборатория РКОД МЗ РТ

- 3 врача:
профессор -20 лет стажа в ИГХ,
и 2 врача высшей категории -15 лет и 10 лет стажа в ИГХ
- 4 лаборанта:
стаж их работы в ИГХ – 14, 9 и 5, 5 лет
- Более 6 тыс. в год больных получают в нашей лаборатории иммуногистохимическое заключение
-
- График отправки на референс ежегодно: конец февраля, конец июня, конец октября.
- От каждой лаборатории анализировалось разное число (от 15 до 50) случаев РМЖ с различным (!) статусом (0, +, ++, +++) по онкогену HER2/neu.

Результаты контроля качества тестирования HER2 лабораторий ПФО

- За 2010-2014 гг. внешний контроль качества проведен на биоматериалах 2157 пациентов из 12 лабораторий.
 - **Совпадение результатов в референсной лаборатории:**
 - 2010 г. средний результат - 63% (худший - 49%) всего 6 лабораторий
 - 2011 г. средний результат - 65% (худший - 47%) всего 11 лабораторий
 - 2012 г. средний результат - 71% (худший - 55%) всего 11 лабораторий
 - 2013 г. средний результат - 74% (худший - 57%) всего 12 лабораторий
 - 2014 г. средний результат - 77% (худший - 54%) всего 12 лабораторий
- Разброс данных по лабораториям от 47% до 100%

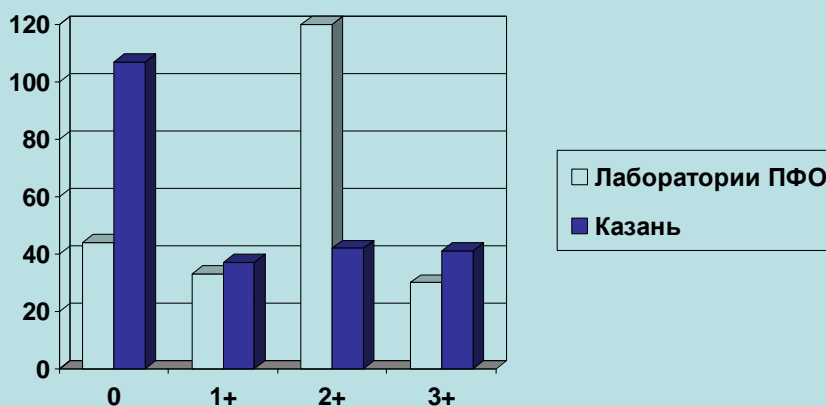
Результаты контроля качества (2014 г.)

- Совпадение результатов (0,1+,2+,3+) по региону «Волга» - 77 %
- (Контроль качества тестирования HER-2 в РМЖ, регион Ломбардия, (в целом: -,+,++,+++, Миланский институт онкологии)- 29/143 (20,8%) ошибочных заключений из местных лабораторий)
- Количество HER-2 +++ случаев, полученных из лабораторий региона «Волга» – 45. Из них подтверждено в референсной лаборатории – 35. Совпадение результатов 78%. В 2012 г. – совпадение отмечено в 75% случаев.

Результаты контроля качества

- Из 120 случаев, присланных из лабораторий региона и оцененных на местах как HER-2 (++), в референсной лаборатории подтверждено как HER-2 (++) лишь 40 наблюдений, а 30 случаев получили статус (+++). Остальные получили статусы (0) и (+)

Общая сводка тестирования РМЖ на HER 2 по региону «Волга»



- Аудит в UK по HER2-тестированию выявил разброс (9-35%) позитивных (++ и +++) случаев в 70 лабораториях (K. Miller et al., 2008)

Тестирование рака молочной железы на HER2 без системы контроля качества влечёт за собой неадекватное лечение

- В нашем материале:
- 23% - гипердиагностика
- 21% - гиподиагностика

Экономические потери от неназначения таргетной терапии трастузумабом при ложноотрицательном Her2 статусе

- В США, диагноз РМЖ на ранних стадиях диагностирован у **226,870** женщин (2012 год)
- Расчетный показатель **ложноотрицательных результатов** Her2 статуса - **2.18%** (n = 4,955)
- Учитывались:
 - ✓ дополнительная стоимость лечения рецидивов
 - +**
 - ✓ стоимость года жизни, скорректированного на ее качество – QALY (QUALITY-ADJUSTED LIFE YEARS) - включает затраты, связанные с потерей трудоспособности и/или инвалидностью на основании оценок медицинских обследований, информации о выписке из больниц и т.д.
 -
 - ✓ стоимость трастузумаба, если бы он был назначен
- Экономический ущерб от неназначения трастузумаба в 2012 году в США составил **\$575** миллионов

Garrison LP Jr, et al. Value Health. 2015 Jun;18(4):541-6.

- Всегда приемлемое качество в Самаре, Пензе, Ижевске, Тольятти, Ульяновск, Перми.
- Имеется тенденция к улучшению качества присылаемого первичного материала (парафиновые блоки) в некоторых лабораториях: г. Чебоксары, Киров, Оренбург.
- Неудовлетворительное качество блоков остаётся в г.г. Саранск, Саратов, Орск.
- Неоднозначные результаты получаются в ряде лабораторий Нижнего Новгорода.

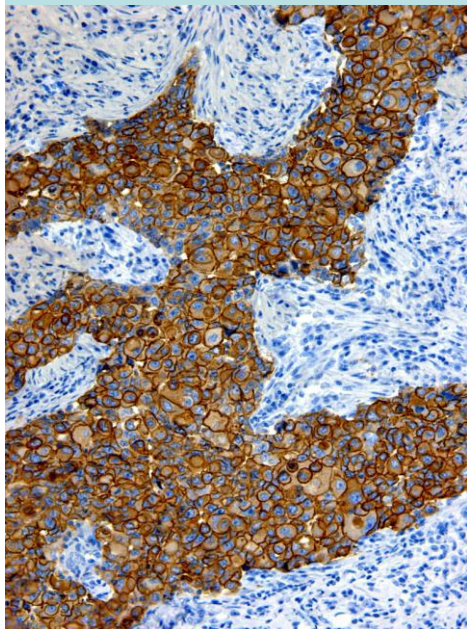
Существующие проблемы:

- нарушения технологии начинаются с фиксации материала:
 - а)поздняя,
 - б)неадекватная по времени
 - в)неадекватная по составу фиксатора.
- проводка по спиртам и заливка в парафин.

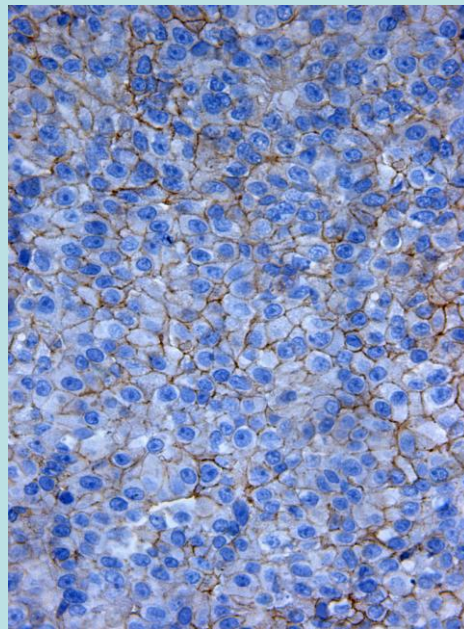
На этих этапах происходят ГЛАВНЫЕ нарушения тех молекул, которые мы выявляем иммунодиагностики опухолей.

- Типичные технические ошибки: местные лаборатории при ИГХ перекрашивают клетки гематоксилином, ДАБ-ом.
- В ряде случаев имеется повреждение гистоструктуры во время демаскировки.
- Трепанобиоптаты зачастую перефиксируют, что затрудняет проведение ИГХ реакций и приводит к появлению фона.

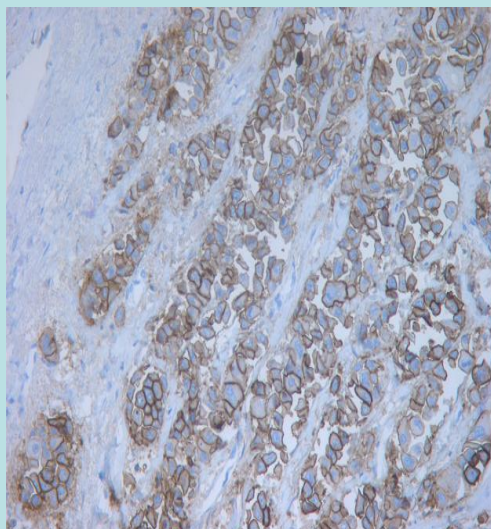
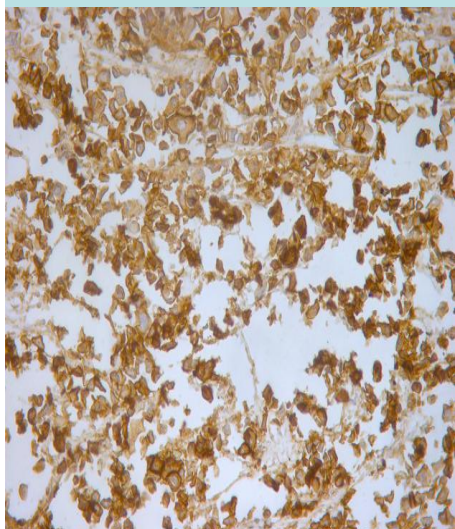
HER2 «+++»



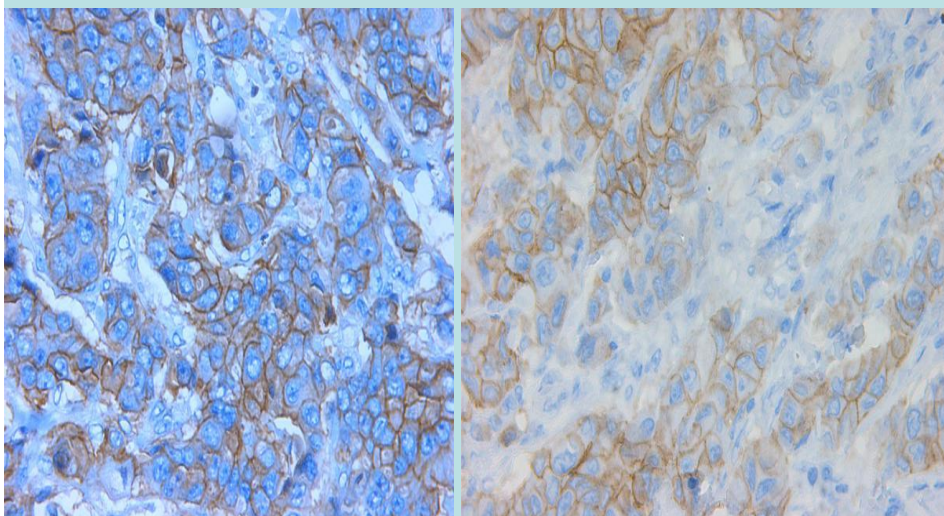
HER2 «+++»



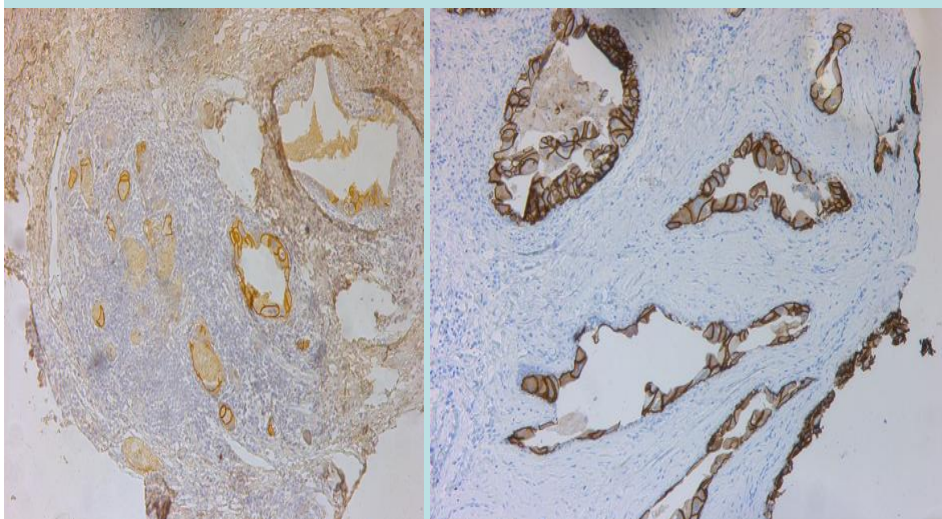
ИГХ на HER2: повреждение среза (слева), этот же блок окрашен у нас (справа, ++)



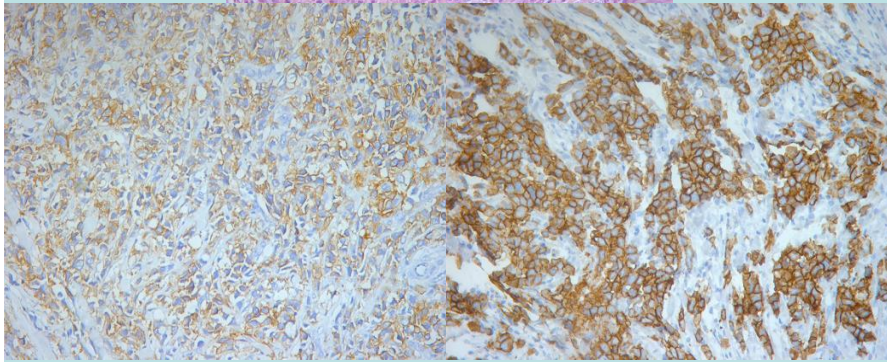
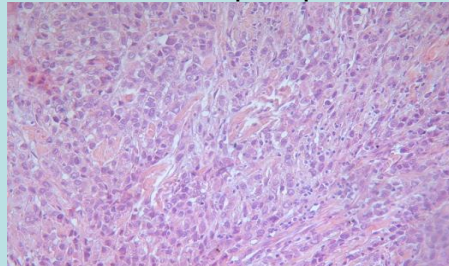
Перекрашивание гематоксилином (слева)-другая техническая проблема. Справа-ИГХ реакция ++ в нашей лаборатории.



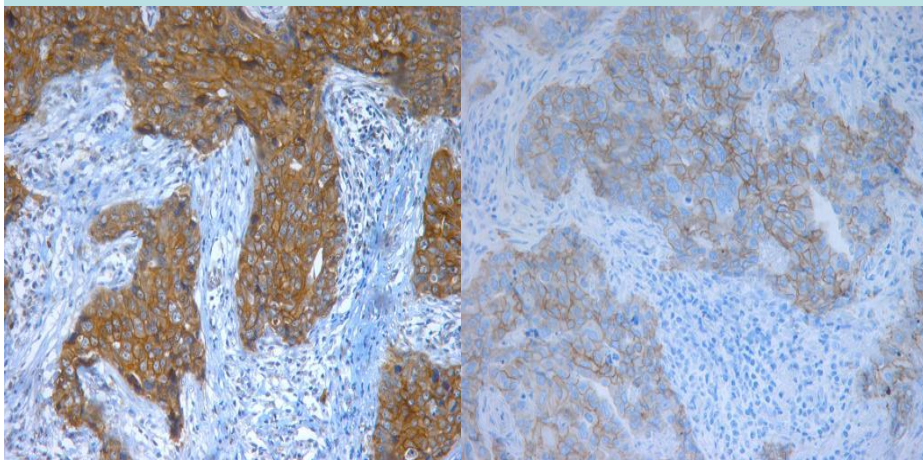
Фон в строме (слева) из-за передержки в DAB. Справа- тот же блок, реакция (+++) в нашей лаборатории.



Гиподиагностика I: слева ++, справа +++ в нашей лаборатории



Гипердиагностика: цитоплазматическая и мембранная окраска на HER2 (слева) и только мембранная реакция в нашей лаборатории (++) ,справа



Ошибки: случайные и систематические



Трудности в работе:

Министерство здравоохранения Ленинград, улица Ф. № 123
Управление Минздрава
Ленинградская область
190193 г.

НАПРАВЛЕНИЕ
на патологогистологическое исследование
(биопсия, операционного материала)

В патологическую лабораторию больницы

из _____ отделения больницы

№ истории болезни _____

Фамилия, и. о. больного Климова Г.В.

Возраст _____ Пол Муж

Материал биопсированный, операционный (подчеркнуть)

взят _____ г. _____ ч. _____ м.

отправлен _____ г. _____ ч. _____ м.

Характер материала (указать орган, ткань, сколько кусочков и откуда взят материал).

Клинический диагноз:

Дополнительные замечания:

Фамилия лечащего врача _____

Товарно-транспортная накладная на перевозку
пассажирского коровьего молока

заполняется ПРИ ОТГУЗКЕ МОЛОКА-СЫРЬЯ

№ накладной 5227-36

Дата составления 20.04.43

Принят 10.5244 Шифр 5227-36

Дата и время отгрузки « 20 » 200 г.

Поставщик (Грузоотправитель) Министерство здравоохранения Ленинград

Грузоотправитель Климов Г.В.

Содержание груза: молоко коровье 10 л.

Объем нетто (дм³) или масса нетто (кг) 10,4

Результаты измерения (заполняется аттестованной лабораторией)

Кислотность, Т° _____ Массовая доля жира, % _____

Температура, °С _____ Массовая доля белка, % _____

Плотность, кг/л³ (при +20°С) _____ Грудка чистым _____

Сорт по ГОСТ Р 52054-2003 1-я категория

Отпуск разрешен грузоотправителем _____ (подпись, печать, Ф. И. О.)

Продукцию к перевозке принял экспедитор _____ (подпись, печать, Ф. И. О.)

Заполняется после передачи молока-сырья получателю

Время начала приемки _____ Время окончания приемки _____

Принято получателем: _____

Сорт молока-сырья _____

Факт, замечание массы нетто (кг) _____

Масса нетто по базисной норме и. д. жира, кг _____

Масса нетто по базисной норме и. д. белка, кг _____ (Ф. И. О.)

Сдал водитель-экспедитор _____ (Ф. И. О.)

Принял приемщик сырья _____ (Ф. И. О.)

ОАО «Областная конная ферма», тел. 46-84-17, факс 46214-1-8000

Трудности в работе:

- Некоторые случаи, отправленные на референс-анализ, не содержали опухоли.
- Часть трепанобиоптатов была неправильно обработана на пре-аналитической стадии, что вызывало затруднения при референс-оценке.
- Мы получали блоки трепанобиоптатов, в которых почти не было опухолевой ткани (блок был ранее «срезан»).
- Ряд трепанобиоптатов удалось подвергнуть ИГХ, но для гибридизации *in situ* материала не хватило.

Что изменилось за последнее время?

- Стабилизировалось количество лабораторий, участвующих в контроле качества ИДО
 - 2007 – 6 лабораторий,
 - 2008 – 11 лабораторий,
 - 2009 – 11 лабораторий.
 - 2011 - 14 лабораторий
 - 2013 - 16 лабораторий
 - 1015 -18 лабораторий
- Имеется тенденция к улучшению качества диагностики в некоторых лабораториях.

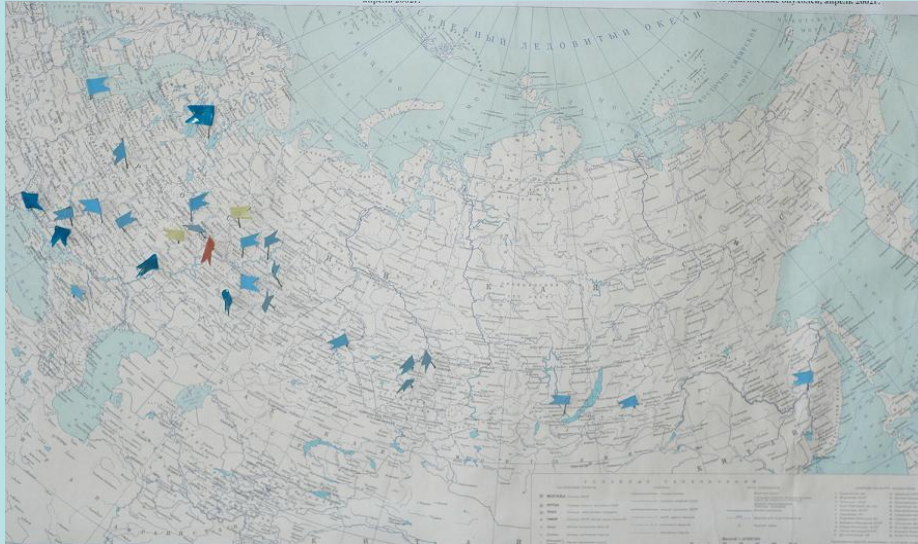
Что нужно для улучшения качества тестирования?

- Необходимо строгое соблюдение стандарта приготовления парафиновых блоков и ИГХ
- Необходимо все HER-2 (++) случаи направлять в референсную лабораторию на ИГХ контроль и гибридизацию in situ
- Продолжить программу внешнего контроля качества ИДО
- Регулярный тренинг патологов по вопросам тестирования HER-2



IV All-Russian workshop
«Immunohistochemical diagnostics of tumors», 2002

IHC laboratories of our fellows (blue flags) in the cities of Russian Federation



3 издания «Руководства по ИДО»,
1998, 2000, 2004 гг



Перспективные и нерешенные задачи:

- 1. Улучшить качество результатов нашей работы за счёт стандартизации всех этапов морфологической диагностики
- 2. Поддерживать и расширять наши возможности морфологической верификации опухоли за счёт достойного оснащения лабораторий и новых технологий
- 3. Готовить из молодых наиболее грамотных патологов новых сотрудников лабораторий ИГХ

Перспективы

- -использование технологии тканевых матриц (TMA - tissue microarray) при большом количестве тестируемых на HER2 случаев
- - сочетанное использование методов ИГХ, FISH, CISH в референс - лаборатории
- -дальнейшая отработка методик для создания индивидуального «молекулярного портрета» опухоли



Триумф познающего опухоль патолога заключается в том, что наша действительность оставила далеко позади возможности нашего воображения, и ум онкоморфолога сегодня свободно работает там, где воображение человека уже бессильно.

- *Triumph of pathologist uncovering the tumors is in the fact that reality has left the abilities of our imagination far beyond, and mind of oncomorphologist works in areas where imagination is helpless nowadays.*

