

ОБЩЕРОССИЙСКАЯ ОБЩЕСТВЕННАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ
«РОССИЙСКОЕ ОБЩЕСТВО ОНКОПАТОЛОГОВ» (РООП)

**Результаты программы РООМ по воспроизводимости
ИГХ**

Петров Семен Венедиктович
д.м.н., проф. зав. лабораторией ИГХ РКОД МЗ РТ, Казань

20 апреля 2018, г. Казань



Modern Kazan



Kazan Cancer Center - The Volga District Federal Cancer Center



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



BenchMark ULTRA



В последние годы иммуногистохимическая диагностика опухолей активно внедряется во многих городах России и СНГ и стала одной из актуальных и быстро развивающихся технологий в практической онкологии.

Ключевыми факторами, определяющими успешную, качественную ИГХ диагностику являются:

- *наличие подготовленного персонала*
- *достаточная оснащённость лаборатории*
- *оптимальная организация работы*

ИГХ диагностика в Казани- с 1996 г.

2005 год

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

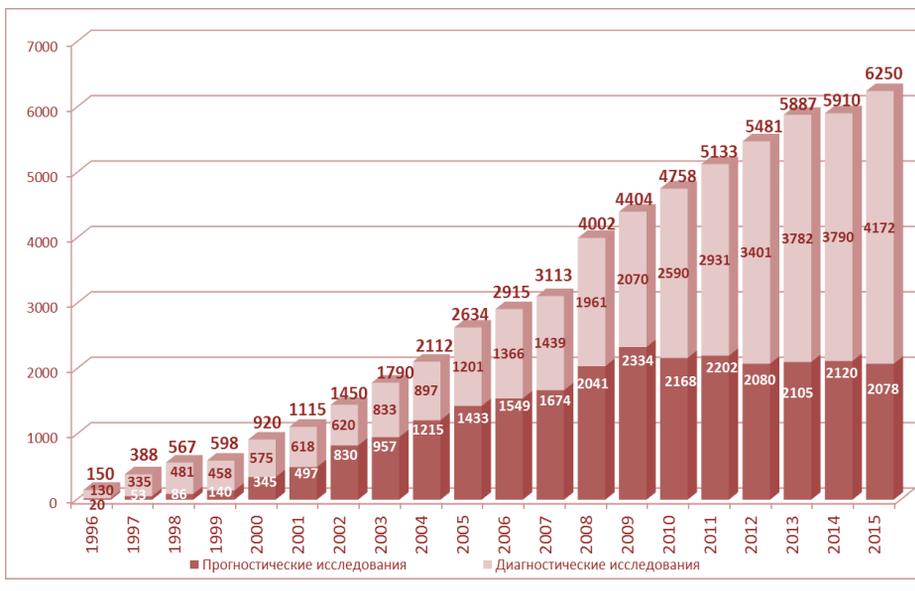
• 2006 год

- В Российской Федерации и в Поволжском ФО инициирован проект по внешнему контролю качества иммуногистохимической диагностики 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 в 2017 году 2210 случаев РМЖ.

Материал нашей лаборатории за 20 лет (число больных). В 2016 г. – 6450, в 2017 г. - 6350 больных



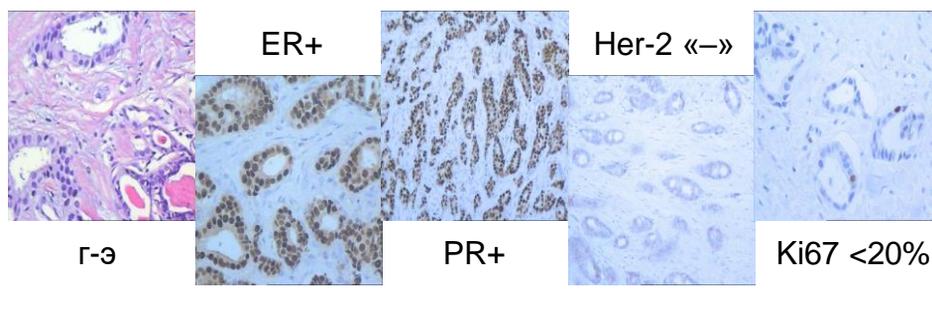
Люминальный А

St. Gallen 2011

- ER и/или PR – позитивный
- Her-2/neu – негативный (0, 1+)
- Ki67 < 14%

St. Gallen 2013, 2015

- ER позитивный, PR > 20%
- Her-2/neu – негативный (0, 1+)
- Ki67 < 20%



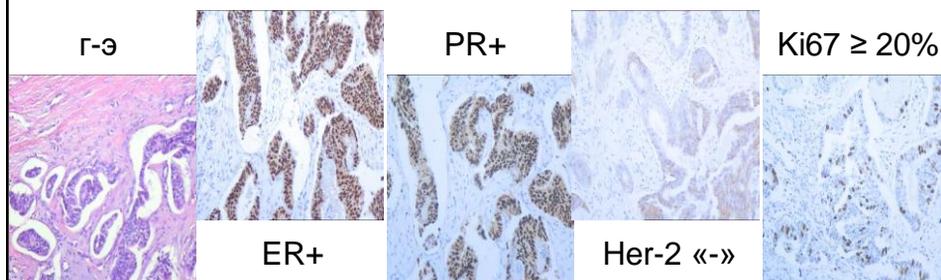
Люминальный В, Her-2/neu – негативный

St. Gallen 2011

- ER– позитивный
уровень экспрессии PR значения не имеет
- Her-2/neu – негативный (0, 1+, 2+ без амплификации)
- Ki67 ≥ 14%

St. Gallen 2013, 2015

- ER– позитивный
уровень экспрессии PR значения не имеет
- Her-2/neu – негативный (0, 1+, 2+ без амплификации)
- Ki67 ≥ 20%

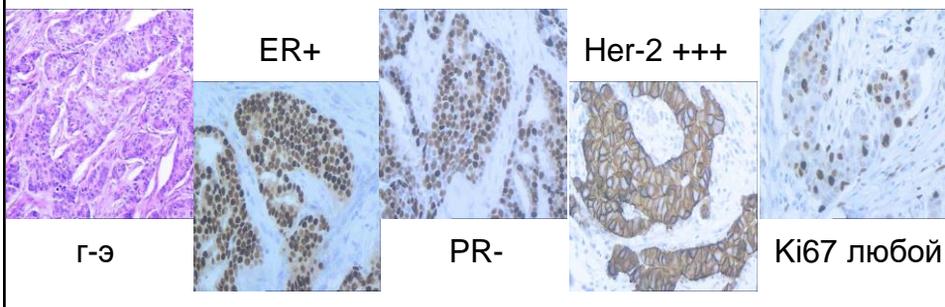


Люминальный В, Her-2/neu – позитивный

St. Gallen 2011

St. Gallen 2013, 2015

- | | |
|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • ER– позитивный • Her-2/neu – позитивный (3+, 2+ с амплификацией) • Ki67 - любой | <ul style="list-style-type: none"> • ER– позитивный • Her-2/neu – позитивный (3+, 2+ с амплификацией) • Ki67 - любой |
|---|---|

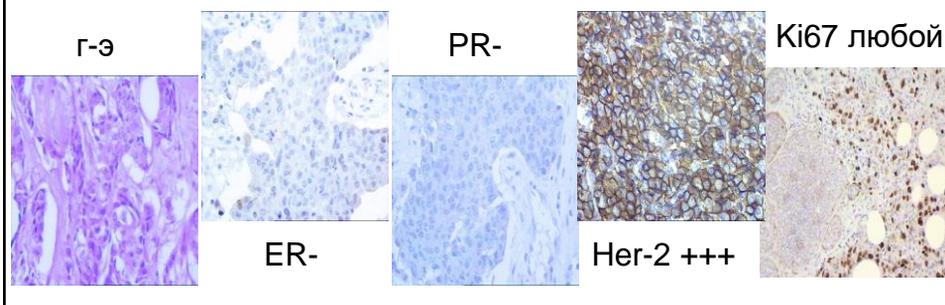


Her-2/neu – позитивный (не люминальный)

St. Gallen 2011

St. Gallen 2013, 2015

- | | |
|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • ER/PR – негативный • Her-2/neu – позитивный (3+, 2+ с амплификацией) • Ki67 - любой | <ul style="list-style-type: none"> • ER/PR – негативный • Her-2/neu – позитивный (3+, 2+ с амплификацией) • Ki67 - любой |
|---|---|



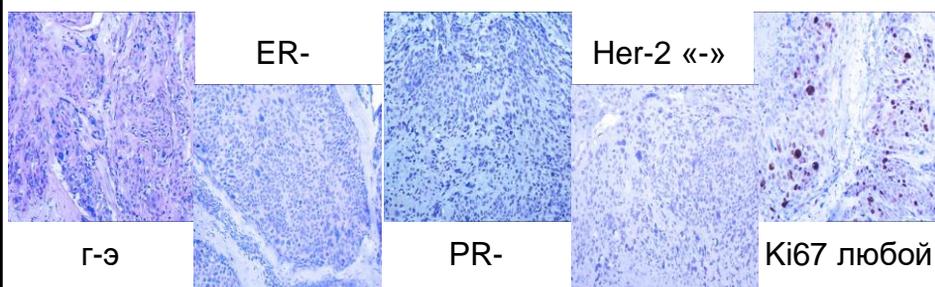
Тройной негативный (TNBC)

St. Gallen 2011

- ER/PR – негативный
- Her-2/neu – негативный (0, 1+, 2+ без амплификации)
- Ki67 - любой

St. Gallen 2013, 2015

- ER/PR – негативный
- Her-2/neu – негативный (0, 1+, 2+ без амплификации)
- Ki67 - любой



РОССИЙСКОЕ ОБЩЕСТВО
ОНКОМАМОЛОГОВ

Объективизация морфологического исследования и воспроизводимость.

- До сих пор в представлении большинства пациентов и клиницистов патологоанатомическая лаборатория - это нечто вроде "черного ящика", в который закладывают материал, а на выходе "волшебным образом" получается диагноз. Srigley R. J. The pathologist as diagnostic oncologist//Pathology. – 2009. – Vol. 41, № 6, October. – P. 513–514
- Д.С. Головин: переоценка клиницистами возможностей морфологических методов приносит много вреда..(1969 г.)

На самом деле -

- «Лаборатории ИГХ и гибридизации in situ - это самые сложные и трудноуправляемые структуры, когда-либо созданные врачами. Онкоморфология ставит перед ними наиболее многообразные и комплексные медицинские, маркетинговые и другие задачи. Застенчивым здесь не место.
- *Проф. Селтман, клиника МЭЙО, 2016 г.*



воспроизводимость результатов измерений — отсутствие существенных различий между ними при измерениях, выполняемых в разных условиях (в различное время, в разных местах);

- **сходимость** результатов измерений (или внутрисерийная, то есть в одних и тех же условиях, воспроизводимость), т.е. отсутствие существенных различий между ними при измерениях, выполняемых в одинаковых условиях.

ФИКСАЦИЯ

Продолжительность фиксации для **мелких** образцов (биопсия) –
12–24 ч. при 20°C.

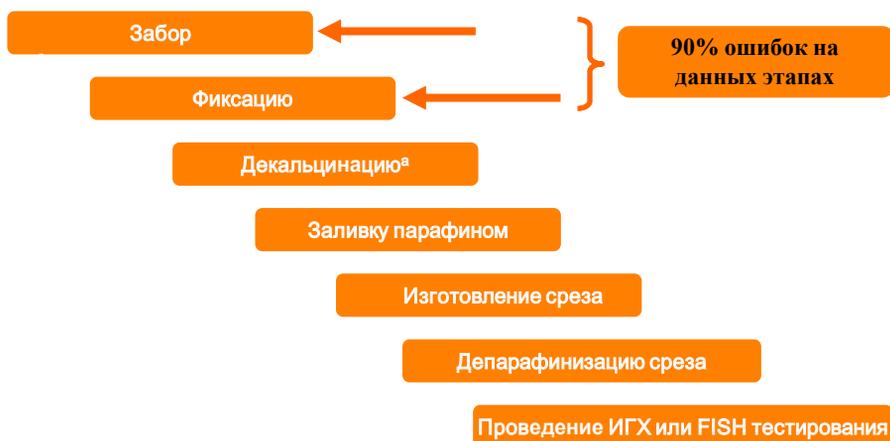
Если образец длительное время находился в состоянии
холодной ишемии или **время фиксации составило менее 6ч.**
либо **более 72ч.** – образец использовать

не рекомендуется

Нельзя брать биопсии опухолевых узлов молочной
железы в пятницу и перед праздничными днями.

ИГХ методика

- **Ключевые этапы подготовки ткани включают в себя:**



*Требуется только при костных метастазах или кальцинированных опухолях, несовместимо с ИГХ

Ошибки: случайные и систематические



- Частой причиной затруднений в диагностике или даже ошибочного заключения морфолога бывает скудный материал биопсий молочной железы, представленный хирургом

ИЗ-ЗА ЭТОГО МОРФОЛОГИЧЕСКИЙ ДИАГНОЗ ОПУХОЛИ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ НЕРЕДКО ВЫЗЫВАЕТ ЗНАЧИТЕЛЬНЫЕ ЗАТРУДНЕНИЯ

Внешность обманчива.....



ER+PR+, HER2(-) Люминальный A под- тип G1,	Предпочтительный стандарт		Рекомендуемый стандарт	
	химиотерапия	эндокринотерапия	химиотерапия	эндокринотерапия
	Репродуктивный и перименопаузальный возраст	Не рекомендуется	TAM 5лет.	Не рекомендуется
Постменопауза	Не рекомендуется	TAM 5 лет.	Не рекомендуется	TAM 5лет.
Старше 70 лет	Не рекомендуется	TAM 5 лет.	Не рекомендуется	TAM 5лет.

Персонализация лечения заключается в том, чтобы точно спрогнозировать исход заболевания у каждого отдельного пациента и составить план лечения в зависимости от группы риска больного и наличия предсказывающих эффективность терапии маркеров.

Степень злокачественности инфильтративного РМЖ

Для оценки степени злокачественности в инвазивном раке NST и других гистологических вариантах инвазивного рака молочной железы используют 3 схемы:

- Patey&Scarff (1928)
- Bloom&Richardson (1957)
Scarff-Bloom-Richardson (SBR)
- Elston&Ellis(1991) - Nottingham grading system

Степень злокачественности инфильтративного РМЖ по Elston&Ellis(1991) - Nottingham grading system

1. Образование тубулярных структур:

– более 75%	-----	1 балл
– 10-75%	-----	2 балла
– менее 10%	-----	3 балла

2. Клеточный полиморфизм:

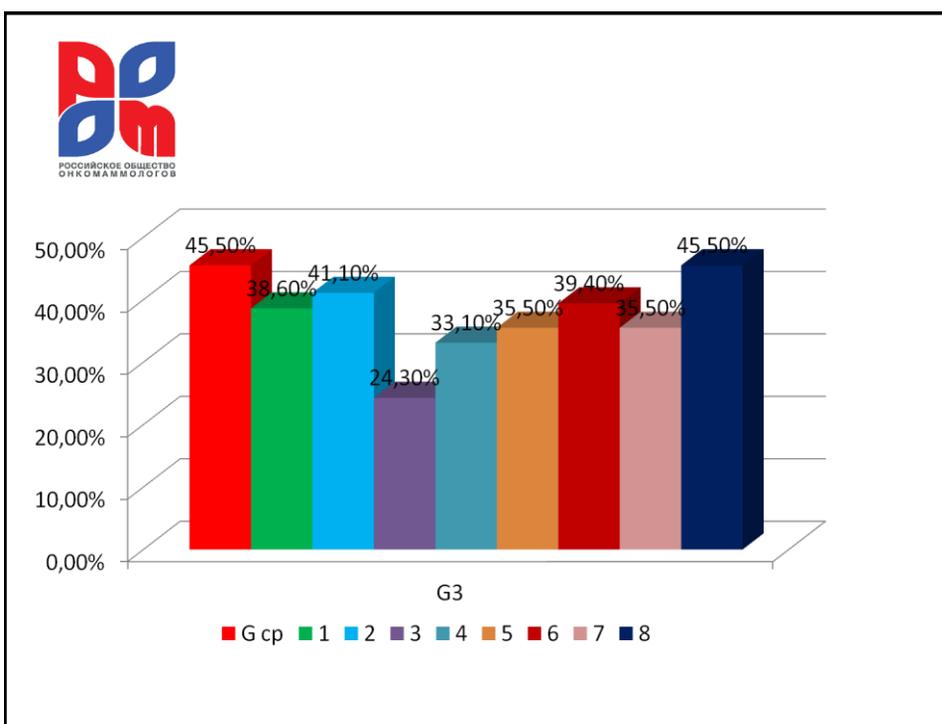
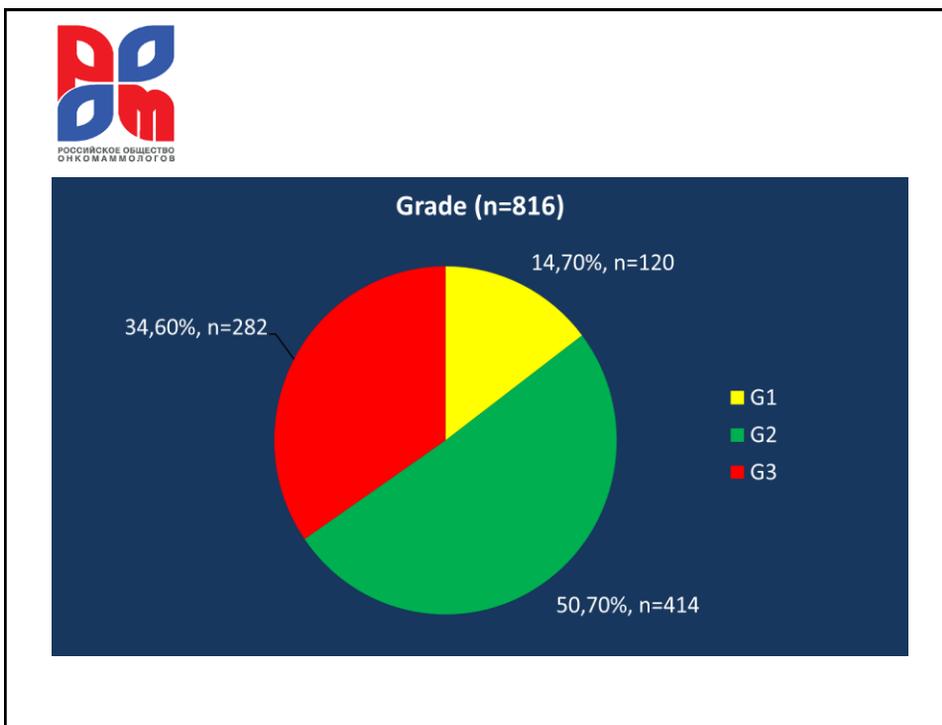
– мелкие клетки одного размера и формы с дисперсным распределением хроматина, без ядрышек или с наличием одиночного ядрышка в некоторых клетках	-----	1 балл
– небольшой полиморфизм ядер некоторое укрупнение клеток, наличие в некоторых клетках одного или нескольких ядрышек	-----	2 балла
– крупные ядра различной формы с одним или несколькими ядрышками, грубым хроматином, перстневидные клетки	-----	3 балла

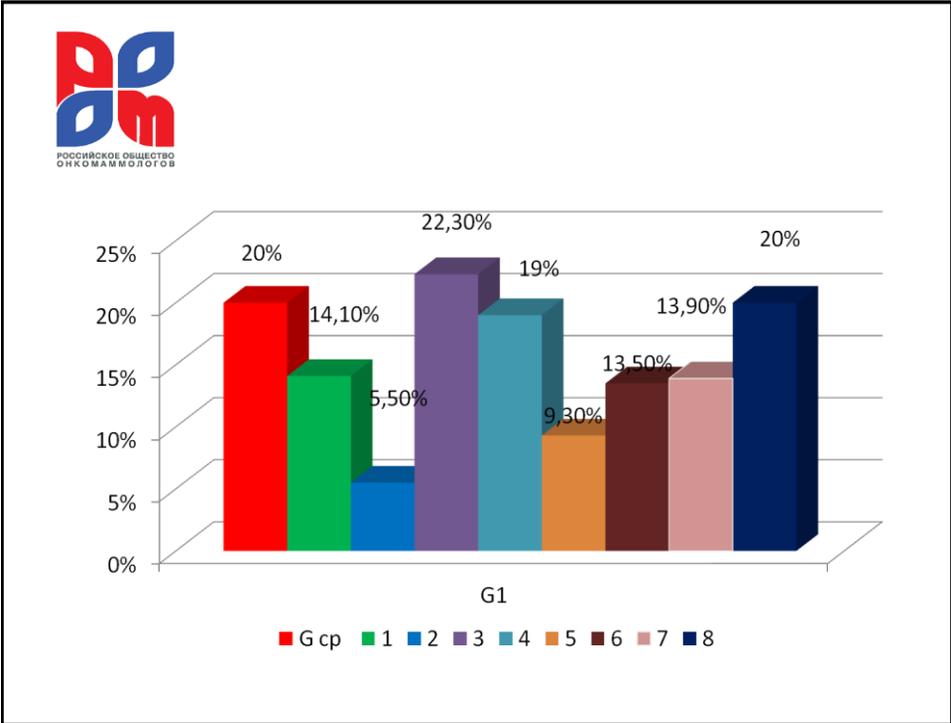
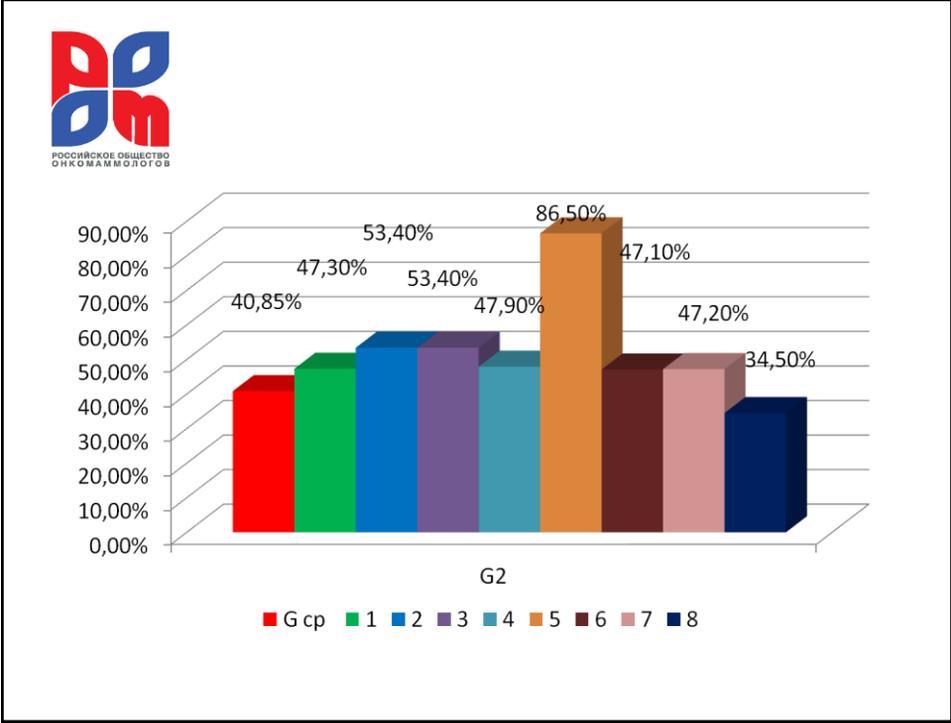
3. Число митозов в 10 полях зрения (увел. 40x):

– 0 – 9 митозов в 10 полях зрения	-----	1 балл
– 10 – 19 митозов в 10 полях зрения	-----	2 балла
– более 20 митозов в 10 полях зрения	-----	3 балла

Степень злокачественности определяется по сумме баллов:

– I (низкая степень)	-----	3 – 5 баллов
– II (умеренная степень)	-----	6 – 7 баллов
– III (высокая степень)	-----	8 – 9 баллов







РОССИЙСКОЕ ОБЩЕСТВО
ОНКОМАМОЛОГОВ

Воспроизводимость степени гистологической злокачественности

Номер блока	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Лаб А		2	2	1	2	2	2	3	3	3	3	3	3
Лаб В	2	3	2	1	2	2	2	3	3	3	3	3	3
Лаб С	2	3					3		3			3	3
Лаб D	2	3	2	1	2	2	2	3	3	3	2	3	2

Оценка по степени гист злокачественности из 13 в 2 случаях не совпадают определение G2-G3

100% - совпадение в оценке G1.

Ошибок которые могли повлиять на лечебную тактику исходя из рекомендаций ROOM – нет.

<http://www.nottinhamgs.ru>



РОССИЙСКОЕ ОБЩЕСТВО
ОНКОМАМОЛОГОВ

Воспроизводимость ИГХ маркеров. К1 67

Номер блока	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Лаб А	9.58	15.51	15	5	10	12	19.49		40.51	31.04	28.75		61.84
Лаб В	11	16	34	7	18	10	14	22	25	24	28	27	80
Лаб С	17		44	39					63		58	67	90
Лаб D	12	30	22	3	30	20	25	50	65	55	65	40	70
Расхождение данных суррогат Люминальный РМЖ К1 выше 13%	9.58-17			5-39 G1	10-30	12-20							
Расхождение данных суррогат Люминальный РМЖ К1 выше 19 %		15-30	15-44	5-39 G1	10-30	12-20	19.49-25	22-60					
Расхождение данных суррогат Люминальный РМЖ выше К1 29 %			15-44	5-39 G1	10-30			22-60	25-63	24-55	28-70%	27-67	

1. Расхождение данных которые могли повлиять на лечебную тактику при разделении К1 67 на уровне выше 13%- 4.
2. Расхождение данных которые могли повлиять на лечебную тактику при разделении К1 67 на уровне выше 19% = 7
3. Расхождение данных которые могли повлиять на лечебную тактику при разделении К1 67 на уровне выше 19% = 8

<http://www.nottinhamgs.ru>



Воспроизводимость ИГХ маркеров. Рецепторы эстрогенов и прогестерона.

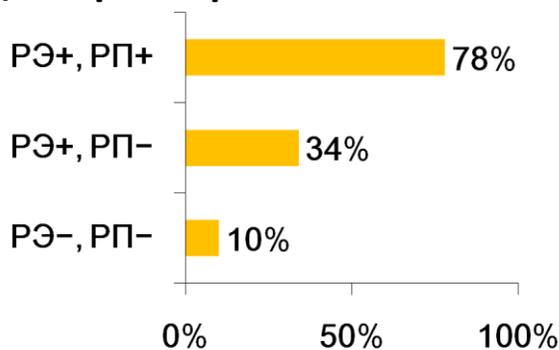
Номер блока	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Данные не экспертных заключений	пол	отр	пол	пол	пол		пол	пол	пол	пол	отр	отр	
Лаб А	пол	пол	отр	пол	пол		пол	пол	пол	пол	отр	отр	отр
Лаб В	пол	пол	отр	пол	отр	отр	отр						
Лаб С	пол	пол	пол	пол	пол		пол				отр	отр	отр
Лаб D	пол	пол	отр	пол	отр	отр	отр						
	😊	👉	👉	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊

1. Расхождение данных которые могли повлиять на лечебную тактику по данным не экспертных заключений - 2.
2. Расхождение данных которые могли повлиять на лечебную тактику по экспертным заключениям - 1.

<http://www.nottinhamgs.ru>

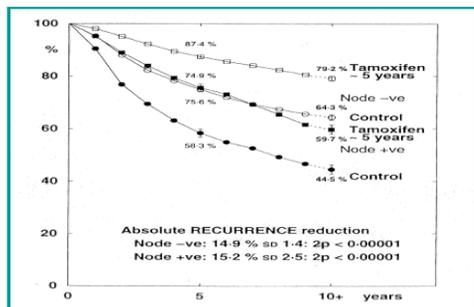


Частота объективных ответов на эндокринную терапию в зависимости от рецепторов гормонов



Wittiff JL. Specific receptors of the steroid hormones in breast cancer. Semin Oncol 1974;1:109-118.
Wittiff JL. Steroid-hormone receptors in breast cancer. Cancer 1984;53:630-643.

ER/PgR: цена ошибки



Гормоночувствительными считаются опухоли с любой определяемой (т.е. >1% клеток) экспрессией ER



РАК ЭНДОМЕТРИЯ - 0,4%, Lancet 2005;365:1687-717



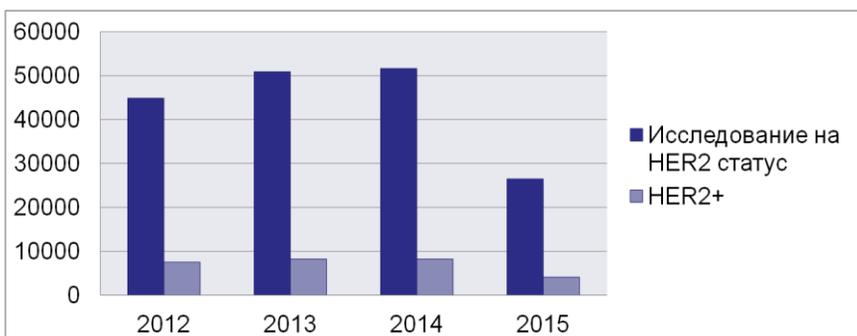
Воспроизводимость ИГХ маркеров HER 2 neu

Номер блока	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Первоначальные данные	пол	отр		пол	пол		пол	пол	пол	отр	пол	пол	
Лаб А	отр	отр	отр	отр	пол	отр	отр	пол	пол	отр	пол	пол	отр
Лаб В	отр	отр	отр	отр	пол	отр	отр	пол	пол	отр	пол	пол	отр
Лаб С	отр	отр	пол	пол	пол	отр	отр	пол	пол	отр	пол	пол	отр
Лаб D	отр	отр	пол	отр	пол	отр	отр	пол	пол	отр	пол	пол	отр
		😊	👍		😊	😊		😊	😊	😊	😊	😊	😊

1. Расхождение данных которые могли повлиять на лечебную тактику по данным не экспертных заключений - 3.
2. Расхождение данных которые могли повлиять на лечебную тактику по экспертным заключениям - 1.

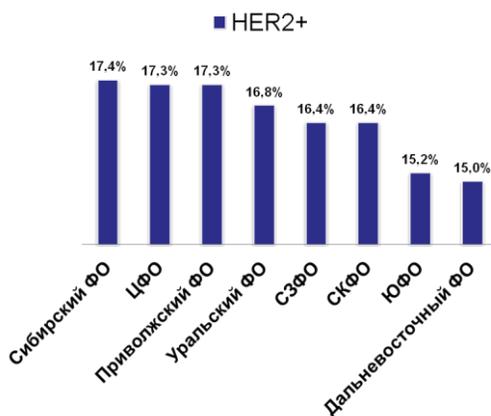
Рак молочной железы
Тестирование на HER2 статус по России
Протокол ML 19870 (анализ за 2012 – 2015 гг.)

	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.

HER-2: цена ошибки

Ложный HER-2(+++)

- адъювантная терапия герцептином/или аналогом - 1 год
- 17 введений 6 мг/кг
- разовая доза при весе 75 кг – ~440 мг
- 1 флакон – 2370 \$.
- 17 флаконов – 40 290 \$, на которые не будут куплены другие нужные лекарства!!!

• **Токсичность !!!**

Ложный HER-2(-)

Менее эффективное лечение!!!

39

- Адъювантная терапия транстусумабом в течение только 1 года предусматривает 17 введений препарата по 6 мг/кг веса (разовая доза при весе 75 кг – ~440 мг). Стоимость 1 флакона препарата около 2370\$. Следовательно, только на один год потребуется 17 флаконов, то есть около 40 тысяч 290\$.

- Себестоимость одного исследования HER2 статуса иммуногистохимическим методом, составляет чуть более 1500 рублей.
- При потребности в России в таких исследованиях порядка 52000 случаев в год, объём затрат составил бы 78 млн. рублей

- Морфологическое исследование, стоимостью менее 3000 рублей, может предотвратить ошибку при назначении препарата только на один год и не допустить государственных убытков на сумму свыше 1,2 миллионов рублей.
- Эффективность метода составляет 80 000%.
- Не существует сегодня в мире более эффективных производств, чем правильная, стандартизированная, своевременная морфологическая диагностика! (А.Э. Мационис, 2015)

Заключение

1. Оценка степени гистологической злокачественности.

В 2 из 13 случаях не совпадают определение G2-G3. 100% - совпадение в оценке G1.

Ошибок которые могли повлиять на лечебную тактику исходя из рекомендаций ROOM – 0.

2. Оценка KI67.

Расхождение данных которые могли повлиять на лечебную тактику при разделении KI 67 на уровне выше 13% - 4. Расхождение данных которые могли повлиять на лечебную тактику при разделении KI 67 на уровне выше 19% = 7. Расхождение данных которые могли повлиять на лечебную тактику при разделении KI 67 на уровне выше 29% = 8

3. Оценка рецепторного статуса.

Расхождение данных которые могли повлиять на лечебную тактику по данным не экспертных заключений - 2. Расхождение данных которые могли повлиять на лечебную тактику по экспертным заключениям - 1 (7,6%).

4. Оценка Her2 статуса.

Расхождение данных которые могли повлиять на лечебную тактику по данным не экспертных заключений - 3.

Расхождение данных которые могли повлиять на лечебную тактику по экспертным заключениям - 1 (7,6%).

РОО
РОССИЙСКОЕ ОБЩЕСТВО
ОНКОМАММОЛОГОВ

Nottinham grade system

Главная | Информация | Контакты

Nottinham grade system

Март 29, 2016 | admin | Leave a comment

Российское общество онкомаммологов приглашает патологов принять участие в уникальной программе Nottinham grade system, которая пройдет (указать даты) в форме интерактивного диагностического конкурса. Главной задачей проекта является анализ воспроизводимости индивидуальных компонентов, составляющих Nottinham grade system, а также анализ воспроизводимости оценки иммуногистохимических маркеров, определяющих биологические характеристики опухоли.

Одним из бесспорных достижений современной медицины является возможность контроля онкологического заболевания в течение многих лет или десятилетий.

Это утверждение в полной мере относится к раку молочной железы – самому частому и распространенному онкологическому заболеванию. Лечение рака молочной железы основано не только на опыте врача, но и на выработанных в результате анализа многих клинических исследований рекомендациях, которые очень быстро внедряются в клиническую практику.

Согласно этим рекомендациям, одним из принципиальных моментов, определяющих тип лечения и необходимость назначения тех или иных препаратов, является определение степени гистологической злокачественности рака молочной железы, а также характеристика биологических маркеров (рецепторы эстрогена, прогестерона, HER2, Ki67).

Степень гистологической злокачественности рака молочной железы определяется при микроскопическом исследовании опухоли на основании гистологических критериев, однако этот критерий, как и многие другие, в известной степени является субъективным.

Высокая воспроизводимость гистологического заключения и каждого из компонентов, определяющих выбор тактики лечения пациенток, является залогом правильной терапии и повышения эффективности лечения.

Uncategorized

Search

Ф.И.О.
 Телефон:
 Организация:
 Email
 Стаж лет:
 Кол-во диагностируемых случаев в месяц:

Конкурс Nottinham grade system проводится в системе DPathology

Digital PATHOLOG

Скудный материал !?

ТОНК.игольн. биопсия



Эксцизион.
биопсия



Р
е
р
е
к
ц
и
я

