

Современные возможности цитологической и иммуноцитохимической диагностики опухолей молочной железы

д.м.н. Волченко Н.Н.
к.м.н. Борисова О.В.

МНИОИ им. П.А. Герцена –
филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России

- Значительно возросла диагностика
 - рака МЖ на ранних стадиях;
 - атипической протоковой и дольковой гиперплазии;
 - протоковой и дольковой карциномы *in situ*;
 - аденоза и прочих.
- Все эти поражения связаны с повышенным риском РМЖ и значительно повышают риск нахождения рака в операционном материале.

- За последнее десятилетие CNB образований МЖ постепенно заменяет тонкоигольную аспирационную биопсию.
- Вместе с тем одновременное исследование мазков-отпечатков и CNB повышает эффективность морфологической диагностики.

**Основные показатели
цитологического исследования
мазков-отпечатков с
трепанобиоптатов образований
молочной железы**

■ Чувствительность	97,5%
■ Специфичность	98,5%
■ Ложноположительные	0,6%
■ Ложноотрицательные	1,5%
■ Достоверность	97,4%
■ Эффективность	96,3%
■ Неинформативный	1,6%

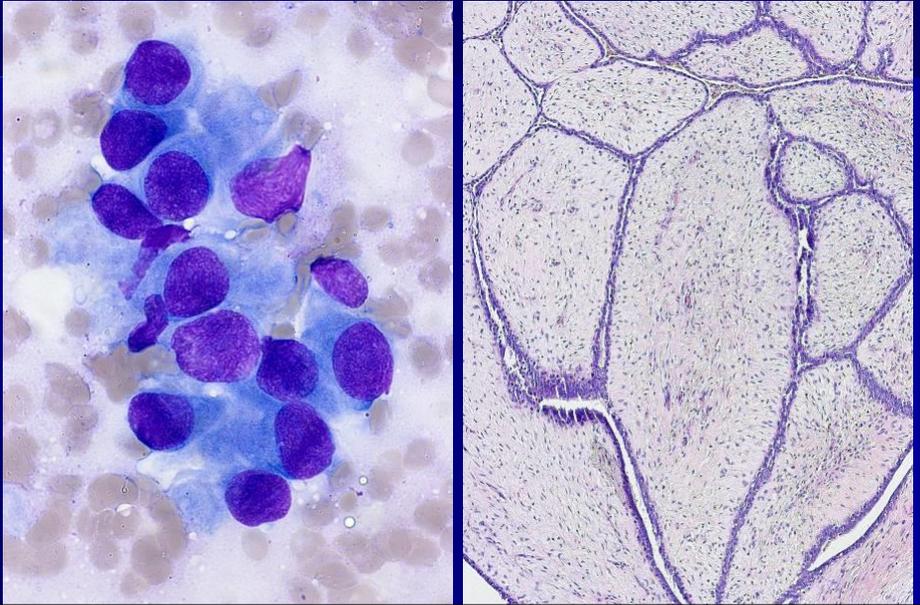
Сложные для цитологической диагностики поражения МЖ

- многокомпонентные образования (фиброаденома, филоидная опухоль и аденомиоэпителиома);
- пролиферативные поражения (склерозирующий аденоз, атипичная протоковая и дольковая гиперплазия, протоковая и дольковая carcinoma in situ);
- папиллярные (внутрипротоковая папиллома и папиллярная карцинома);
- муцинозные (ФА, мукоцеле, атипичной протоковой гиперплазии, DCIS и коллоидном раке);
- карциномы из клеток с невыраженной ядерной атипией (некоторые формы долькового РМЖ, тубулярный рак, высокодифференцированная карцинома неспецифического типа).

Цитологическая гипердиагностика

- фиброаденома с пролиферацией эпителия;
- склерозирующий аденоз.

Филлоидная фиброаденома. Атипичическая пролиферация эпителия

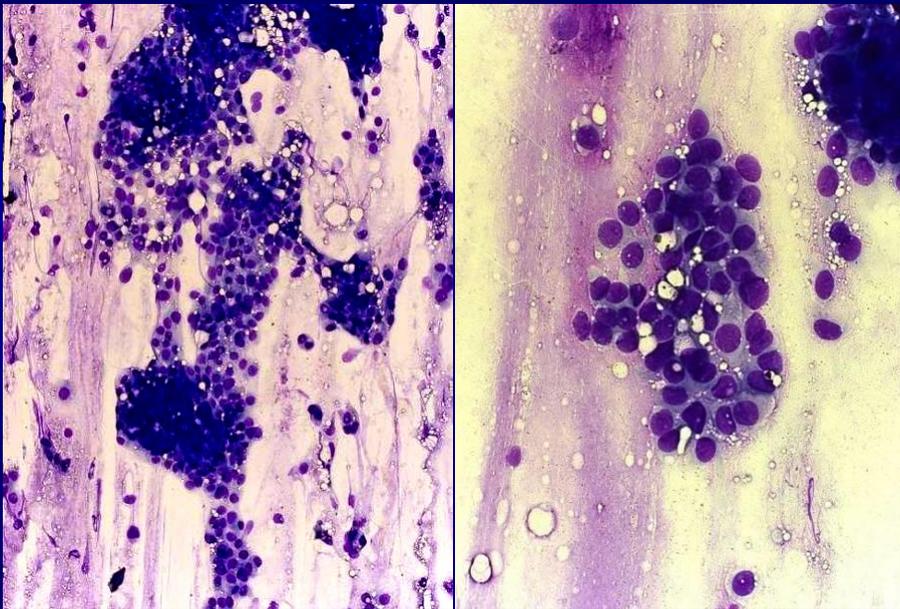


- CNB также имеет ограничения при двухфазных опухолях, особенно при диагностике филлоидных опухолей, которые характеризуются неоднородностью структуры.
- На разных участках может быть разная пролиферация эпителиального и стромального компонентов, на отдельных участках с озлокачествлением, что может быть диагностировано только при плановом гистологическом исследовании.

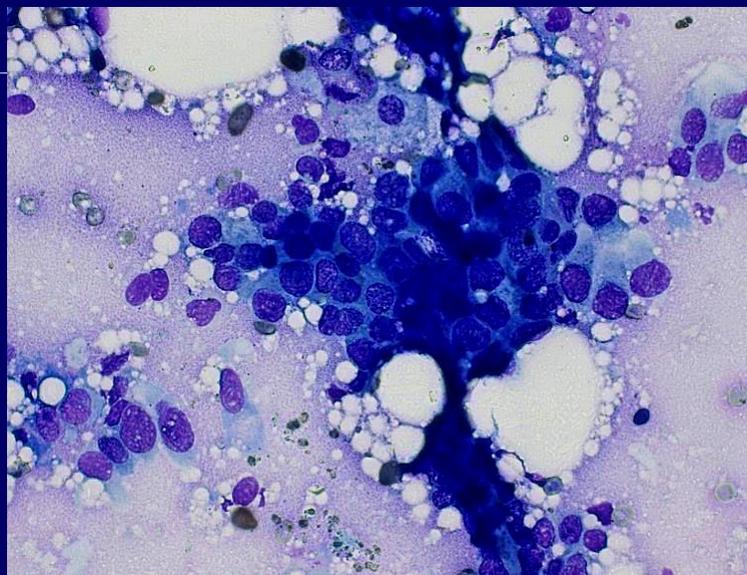
Склерозирующий аденоз и радиальный рубец

- Сочетание аномальной архитектоники и пролиферативных процессов клеток эпителия долек можно принять за инвазивный рак как цитологически, так и гистологически.
- РМЖ иногда сочетается со СА, который является предсказателем мультицентричного роста.

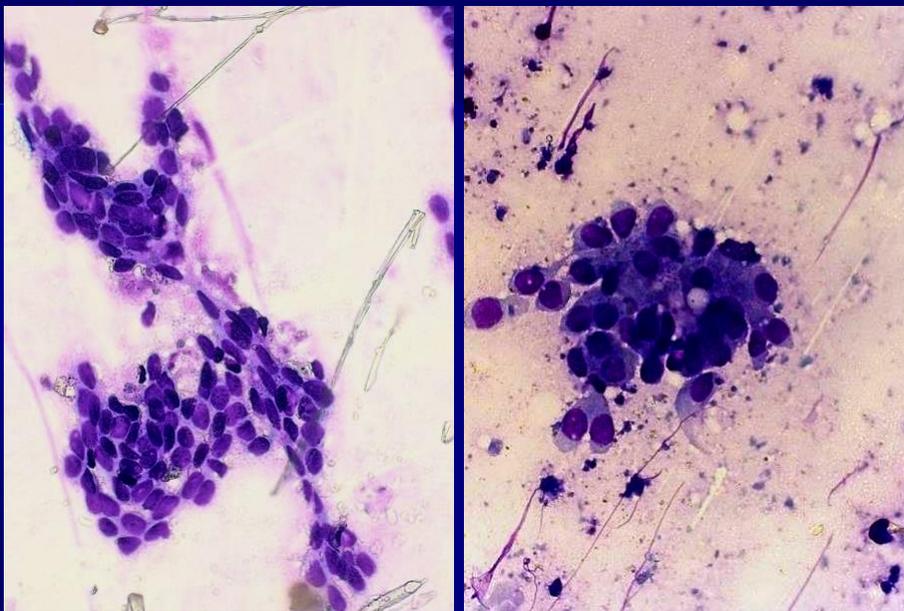
Склерозирующий аденоз



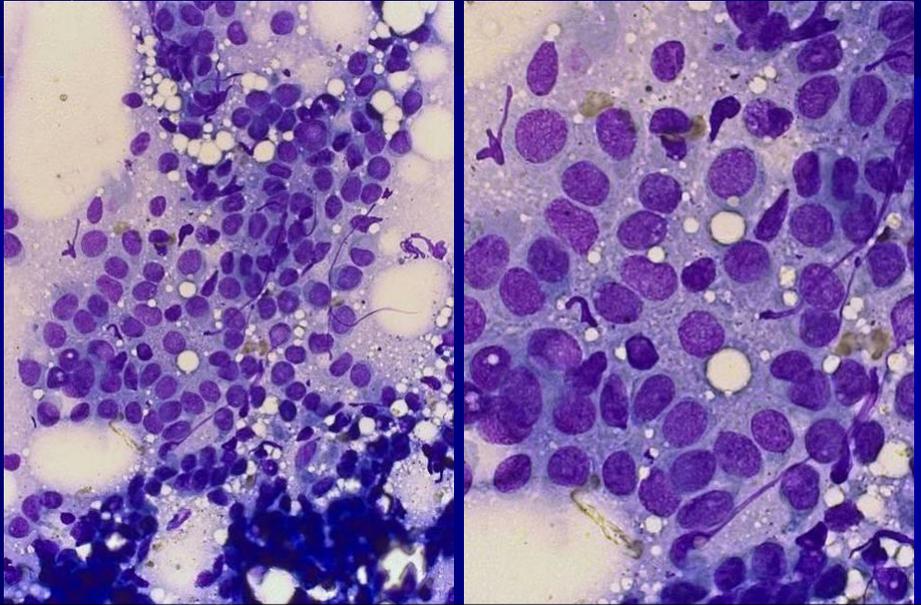
Радиальный рубец



Высокодифференцированный DCIS



Умеренно дифференцированный внутрипротоковый и внутридольковый РМЖ



DCIS

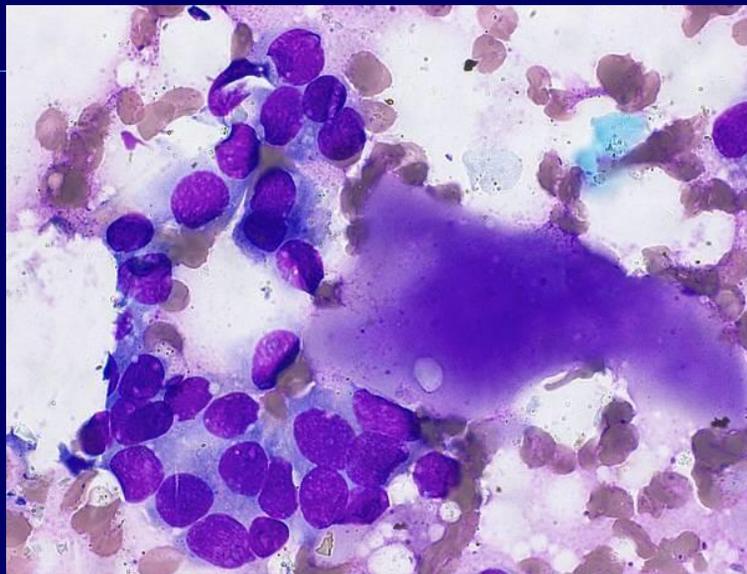
Дифференциальная диагностика между высокодифференцированной инвазивной карциномой и DCIS на цитологическом материале невозможна.

- Можно использовать термин «атипическое внутрипротоковое пролиферативное поражение» и окончательный диагноз может быть выставлен только после оценки хирургического образца.
- При умеренно- и низкодифференцированной DCIS цитологически дается заключение о наличии РМЖ неспецифического типа.
- Около 20% пациентов с диагнозом DCIS на материале CNB в операционном материале оказываются инвазивными раками.

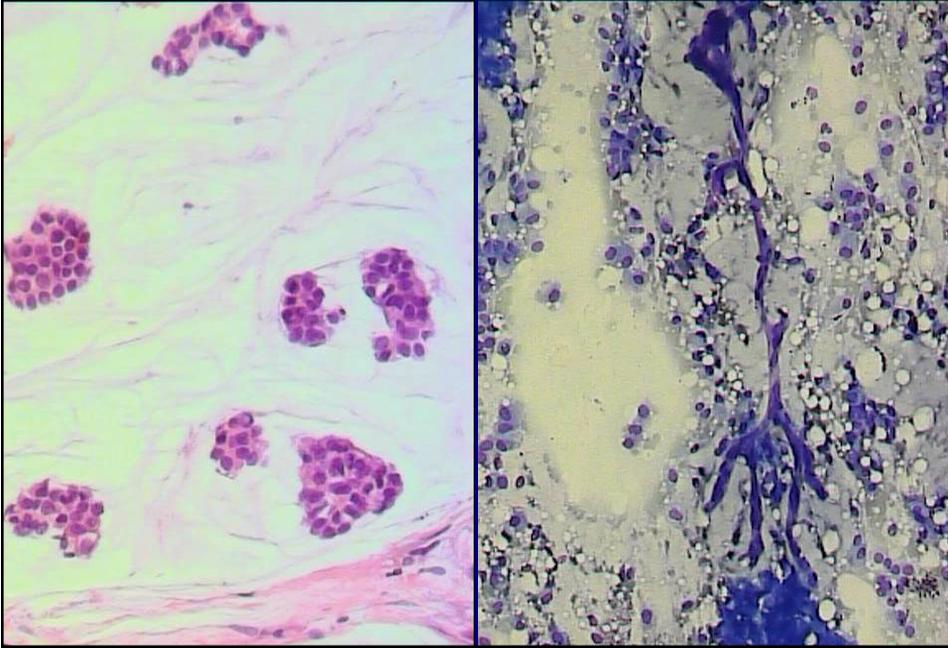
Муцинозные опухоли и поражения

- Мазки с наличием муцинозных масс могут присутствовать как при доброкачественных, так и в злокачественных поражениях МЖ.
- Муцин присутствует при ФА, мукоцеле, атипичной протоковой гиперплазии, DCIS и коллоидном раке.

Фиброаденома



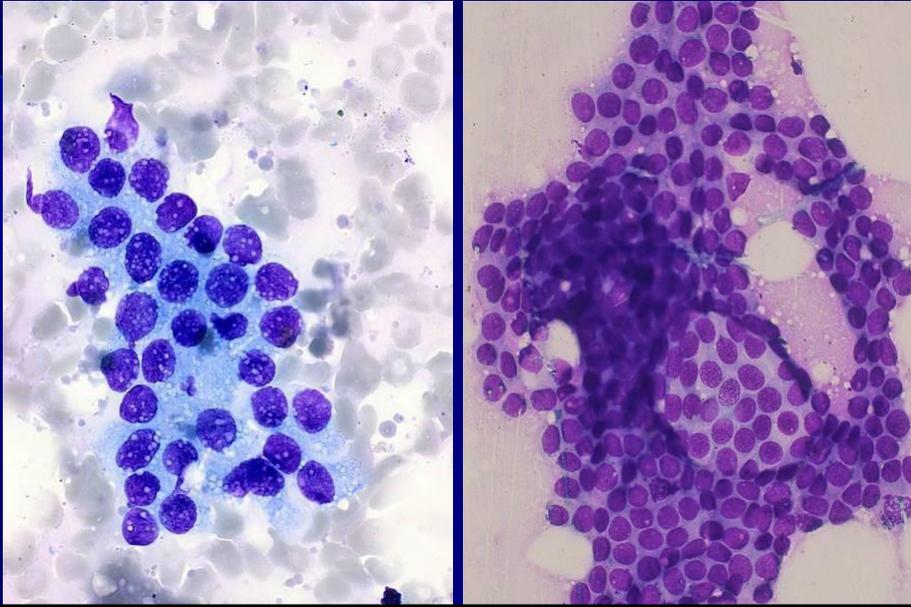
Коллоидный рак молочной железы



Цитологическая гиподиагностика

- некоторые варианты долькового РМЖ;
- тубулярный РМЖ;
- папиллярный РМЖ;
- высокодифференцированная инвазивная карцинома неспецифического типа.

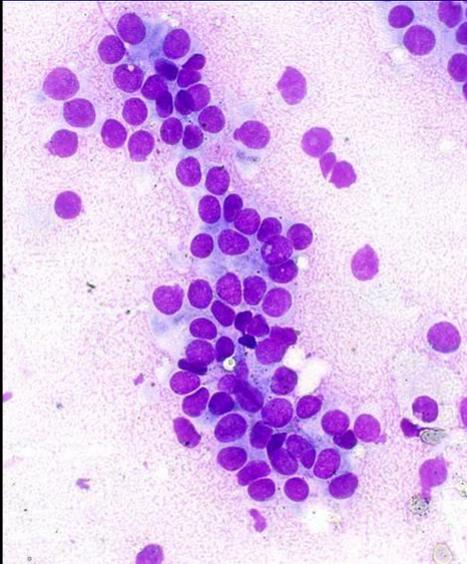
Дольковый РМЖ



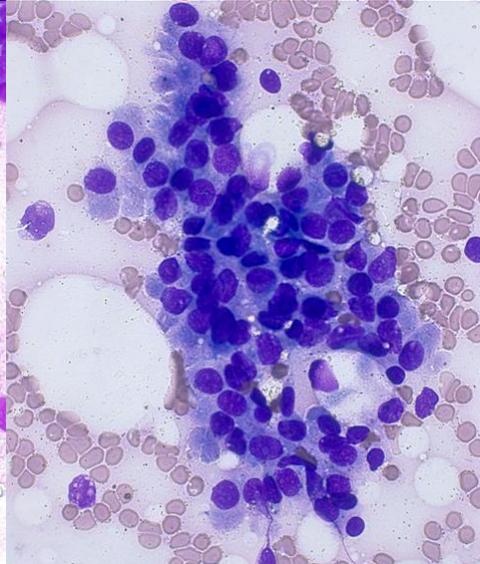
Дольковый РМЖ. Внутриклеточный муцин.



Тубулярный РМЖ



Фиброаденома



Папиллярные поражения

- К папиллярным поражениям МЖ относятся внутрипротоковая папиллома и папиллярная карцинома.
- Папиллярные новообразования составляют менее 3% всех поражений молочной железы.

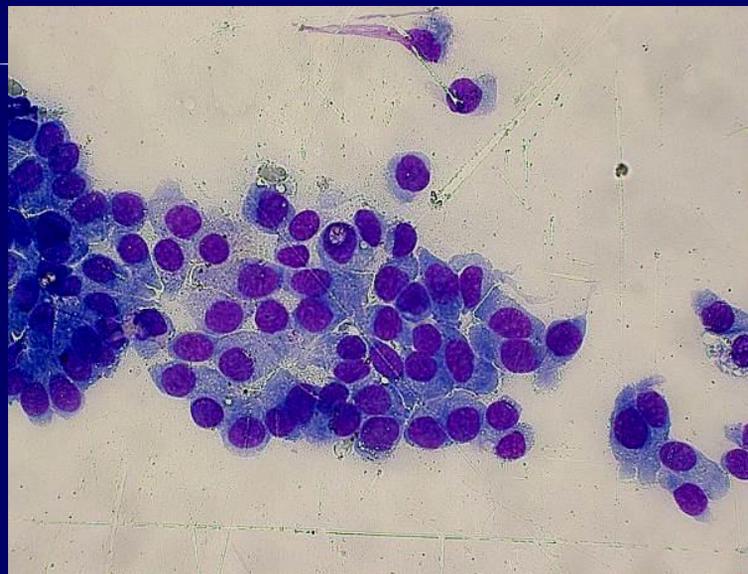
Папиллярные поражения

- К папиллярным поражениям МЖ относятся внутрипротоковая папиллома и папиллярная карцинома.
- Папиллярные новообразования составляют менее 3% всех поражений молочной железы.

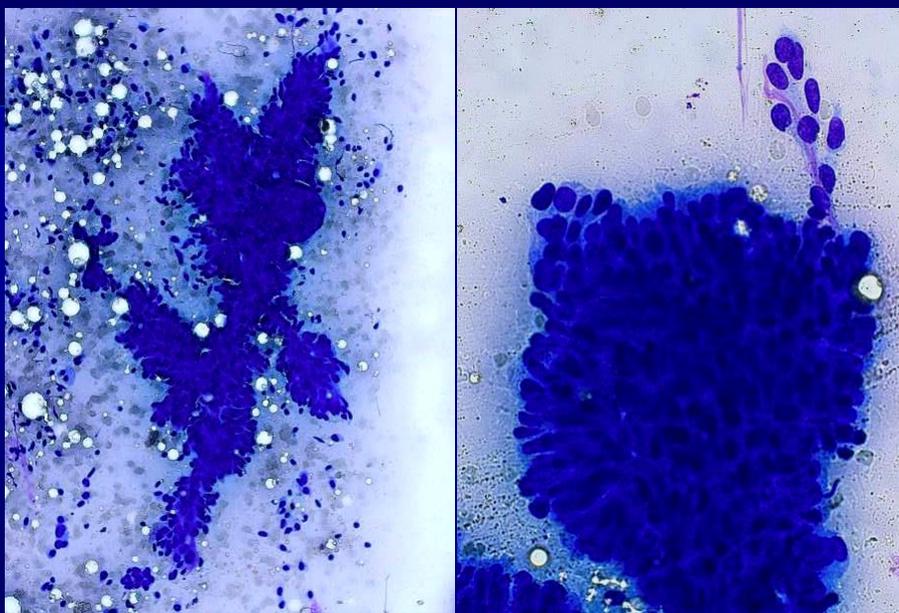
Папиллярные поражения

- Сложно дифференцировать между папиллярной карциномой *in situ* и папилломой, особенно если последняя характеризуется выраженной гиперплазией.
- Можно использовать термин внутрипротоковая папиллома с атипической пролиферацией, включающий в себя атипические эпителиальные разрастания и протоковую карциному *in situ*, особенно при периферическом расположении внутрипротоковой папилломы.
- Гистологически внутрипротоковые пролиферативные поражения и DCIS различаются размерами: атипические эпителиальные пролиферации менее 3 мм относят к внутрипротоковым папилломам, в то время как более крупные атипические эпителиальные разрастания в пределах папилломы отвечают критериям в внутрипротоковой высокодифференцированной DCIS.

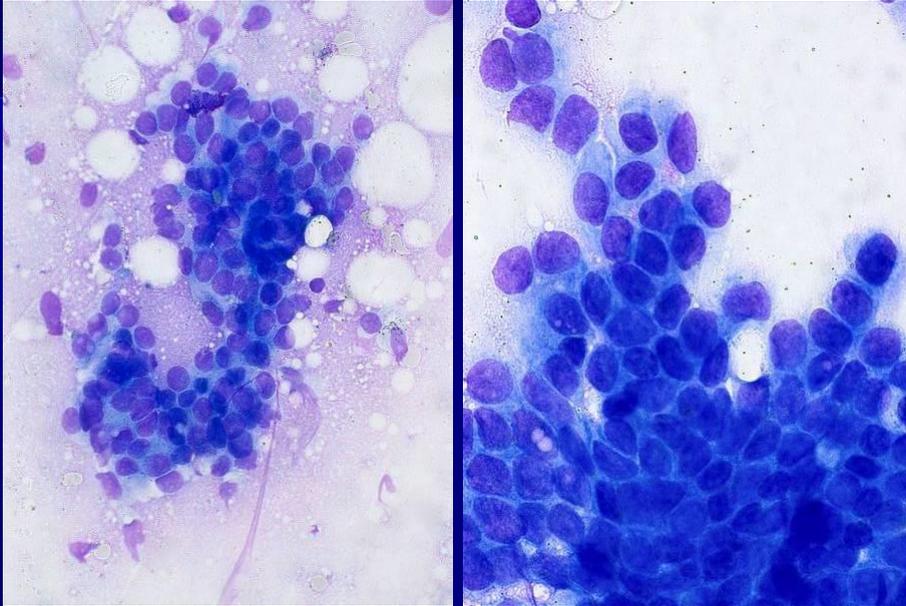
Внутрипротоковая папиллома



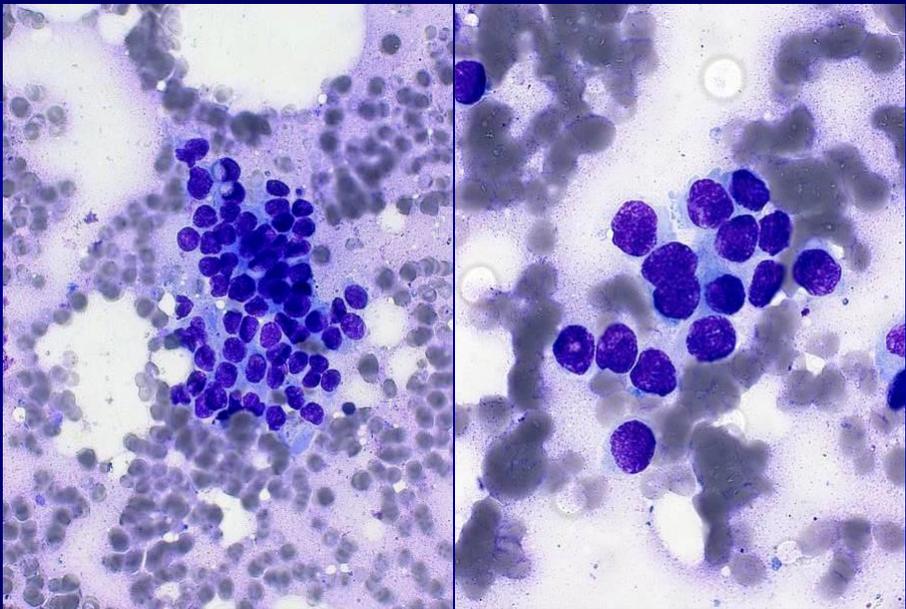
Папиллярный РМЖ



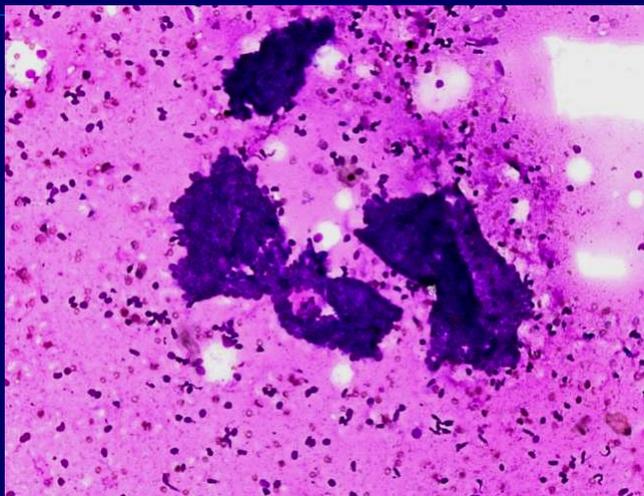
РМЖ неспецифического типа G1



РМЖ неспецифического типа G1



**Высокодифференцированный РМЖ.
Цитологически невозможно
дифференцировать с фиброаденомой.**



- Необходимо отметить, :
 - 0,7% наблюдений цитологически диагностирован рак, а на материале CNB рак диагностирован не был.
- При пересмотре гистологических препаратов CNB в некоторых наблюдения поставлен диагноз DCIS, в остальных РМЖ установлен при повторных CNB или при срочном интраоперационном гистологическом исследовании.

Задачи ИЦХ исследования при РМЖ

- определения чувствительности опухоли к лекарственной терапии (определение рецепторного статуса, Her2/neu статуса);
- уточнение гистогенеза опухоли (определение вероятного источника метастазирования);
- определение некоторых факторов прогноза (EGFR, p53 и т.д.).

Определение рецепторного и HER-2 статуса на цитологическом материале при РМЖ

- наши данные подтверждают возможность применения ИЦХ и FISH анализа
 - в первичной опухоли;
 - рецидивной опухоли;
 - метастазе.
- ТАБ является единственным диагностическим средством при подозрении на метастатический выпот (плевральный или перитонеальный).

- Руководство ASCO/CAP рекомендует определение рецепторного и HER-2 статуса при каждом новом случае рецидива заболевания (рецепторный и HER-2 статус может меняться в рецидиве и метастазе опухоли).
- Многие из этих поражений возможно получить только ТАБ, и поэтому использование образцов ТАБ является клинически важным.

Условия проведения ИЦХ исследования

- опухолевых клеток должно быть в препарате на менее 500;
- использование препаратов приготовленных методиками жидкостной цитологии для улучшения качества препаратов или клеточных блоков;
- строгое соблюдение протокола ИЦХ исследования;
- оценка результатов опытным морфологом.

Сравнение результатов ИЦХ и ИГХ исследования на первичной опухоли

A/т	% совпадений
ER	96,2
PR	94,3
Ki-67	83
Her2	96,7

Оценка HER-2 статуса на цитологическом материале

- основным ограничением является невозможность дифференцировать инвазивный и неинвазивный компоненты;
- статус HER2 в DCIS не считается клинически значимым для лечения герцептином;

Оценка HER-2 статуса на цитологическом материале

- в инвазивной карциноме материала трепанобиопсий компонент DCIS <25% от всего поражения;
- компонент DCIS > 25% всей опухоли может быть в 8%.

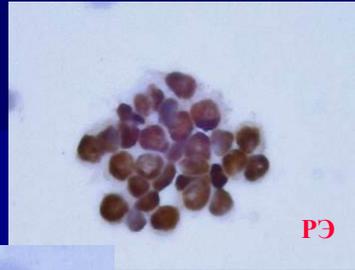
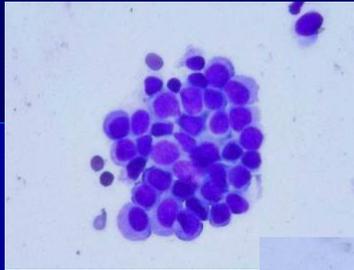
Zhonghua Zhong Liu Za Zhi. 2014 Mar;36(3):183-7.
HER-2 overexpression and gene amplification of advanced breast cancers determined by fluorescence in situ hybridization in fine needle aspiration specimens].
Zhang Z1, Zhao L1, Guo H1, Guo L1, Ling Y1, Xu X1, Zhao H1, Pan Q2.

Оценка HER-2 статуса на цитологическом материале

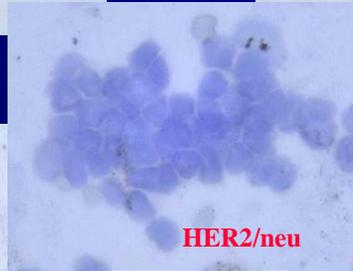
- Большинство случаев выявлено с опухолями, имеющими размер > 2 сантиметра (76,9%);
- В 45,9% случаев имеются метастазы в лимфатических узлах.
- Таким образом, материал, как правило, получают из середине опухолевого узла, избегая периферической области с DCIS.

Cancer Cytopathol. 2016 Nov;124(11):828-835.
Estrogen receptor, progesterone receptor, and human epidermal growth factor receptor 2 expression in breast cancer FNA cell blocks and paired histologic specimens: A large retrospective study.
Vohra P1, Buelow B1, Chen YY1, Serrano M2, Vohra MS3, Berry A4, Ljung BM1

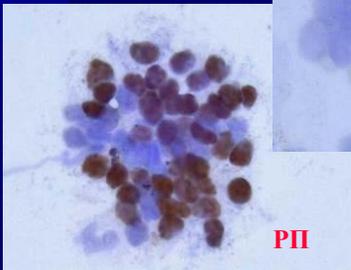
Люминальный тип А



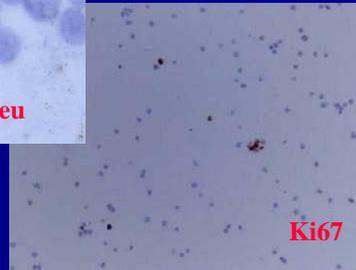
РЭ



HER2/neu

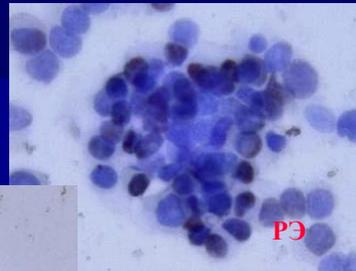
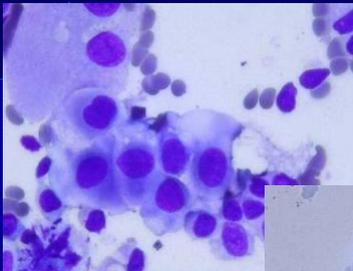


PII

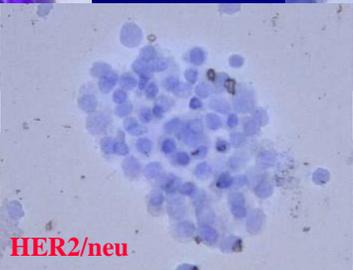


Ki67

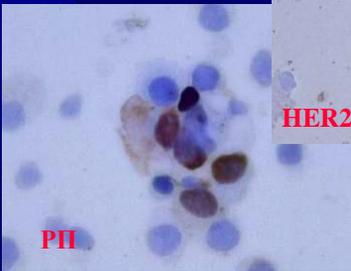
Люминальный тип В, Her2- негативный



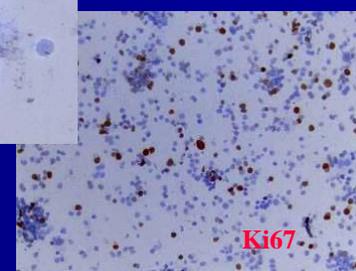
РЭ



HER2/neu

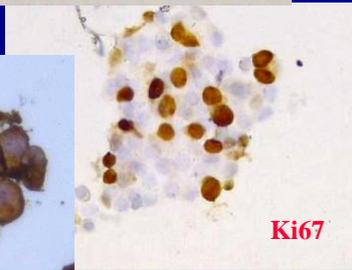
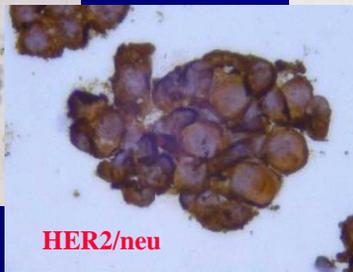
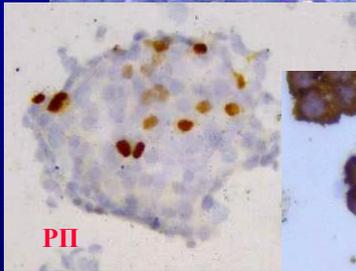
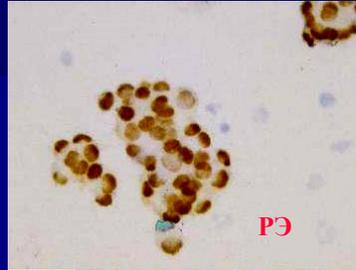
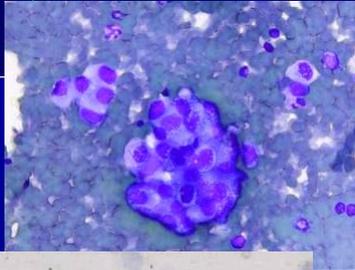


PII



Ki67

Люминальный тип В, Her2- ПОЗИТИВНЫЙ

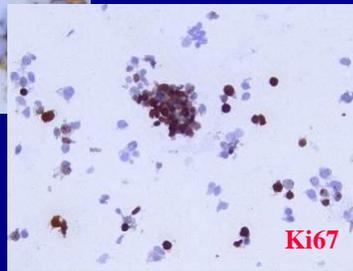
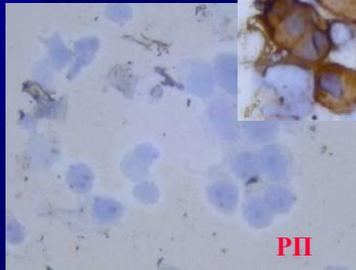
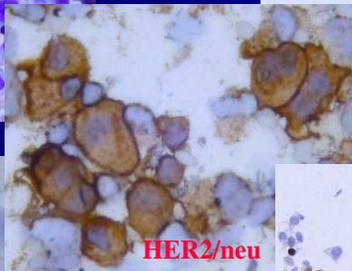
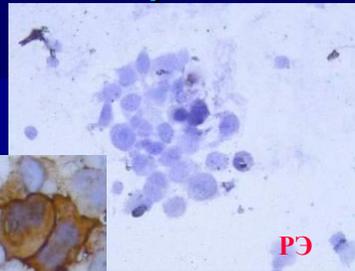
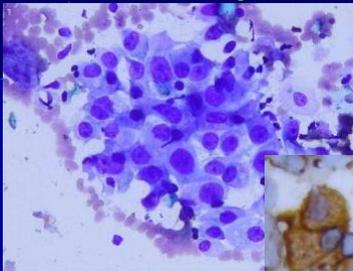


PR

HER2/neu

Ki67

Her2-позитивный тип (не люминальный)



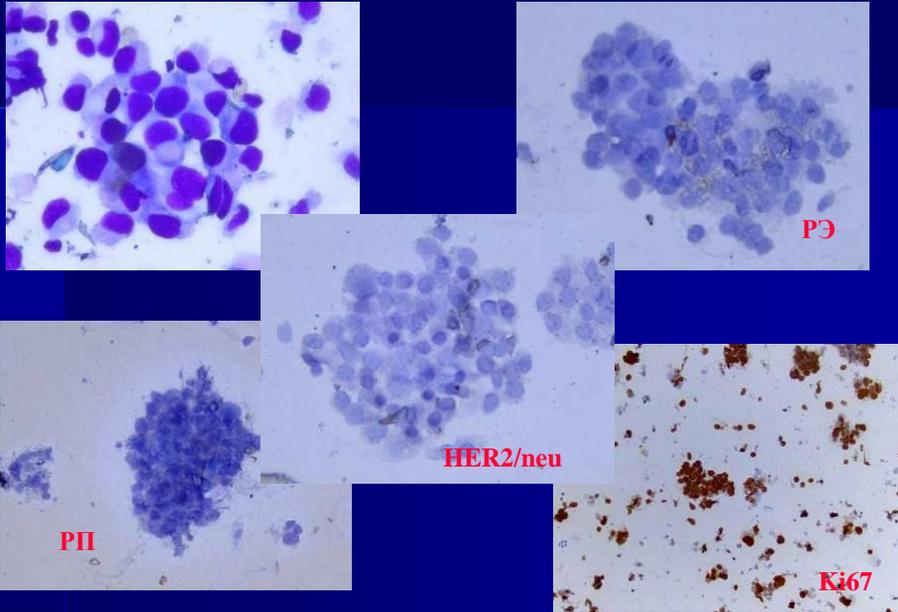
PR

HER2/neu

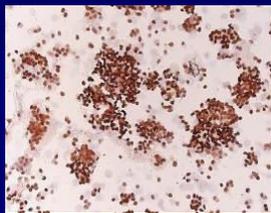
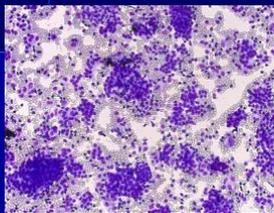
PR

Ki67

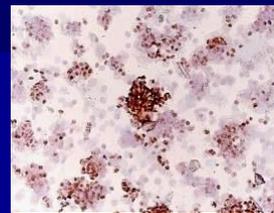
Тройной негативный тип



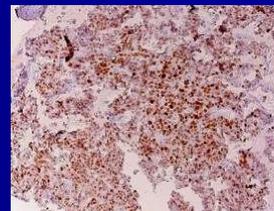
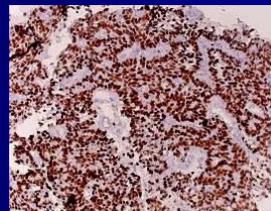
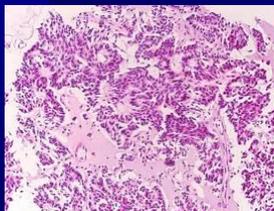
Клеточный блок. Люминальный тип В Her2-позитивный.



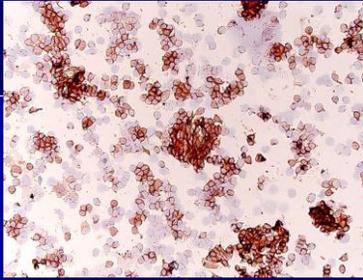
Рецепторы эстрогенов



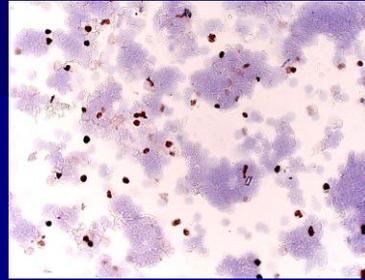
Рецепторы прогестерона



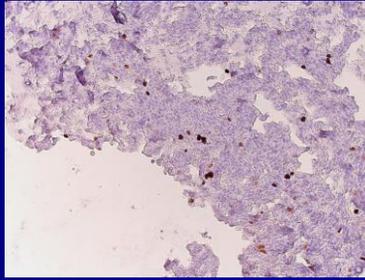
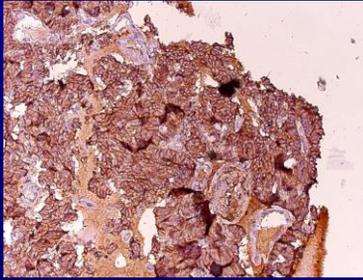
Клеточный блок. Люминальный тип В Her2-позитивный.



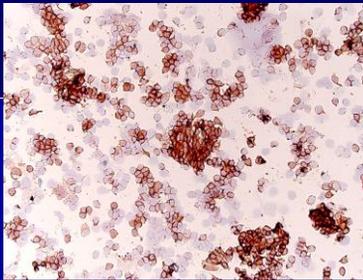
Her2/neu



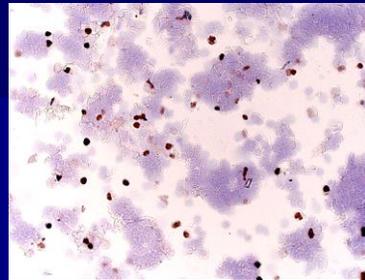
Ki 67



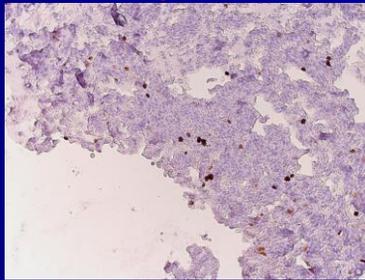
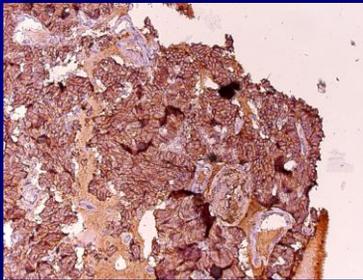
Клеточный блок. Люминальный тип В Her2-позитивный.



Her2/neu



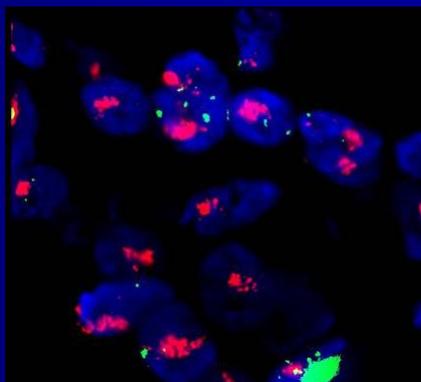
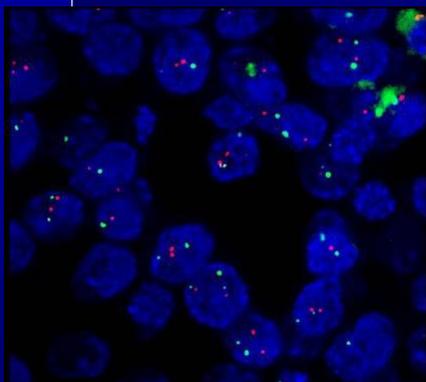
Ki 67



FISH исследование на цитологическом материале

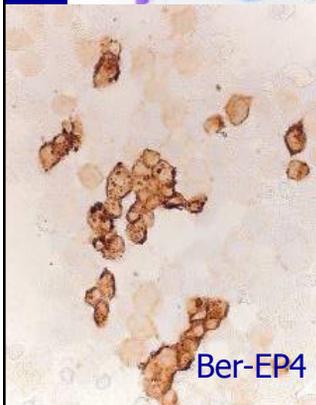
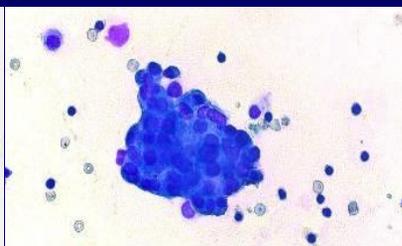
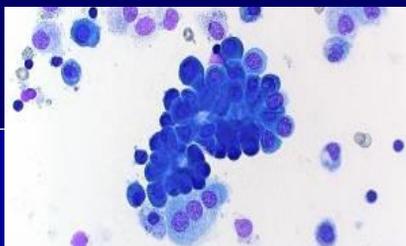
Отсутствие амплификации гена HER-2

Амплификации гена HER-2

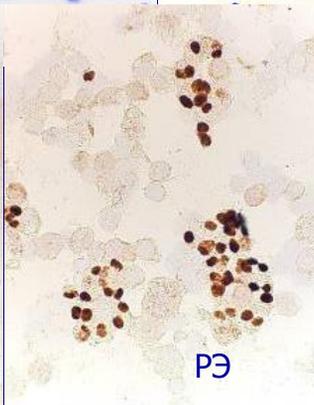


•Chr17 •HER2

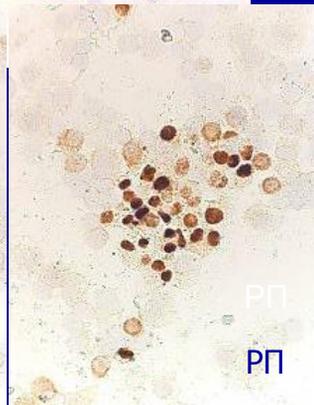
ПЛЕВРАЛЬНАЯ ЖИДКОСТЬ ДИССЕМИНАЦИЯ ДОЛЬКОВОГО РМЖ



Ber-EP4



P9

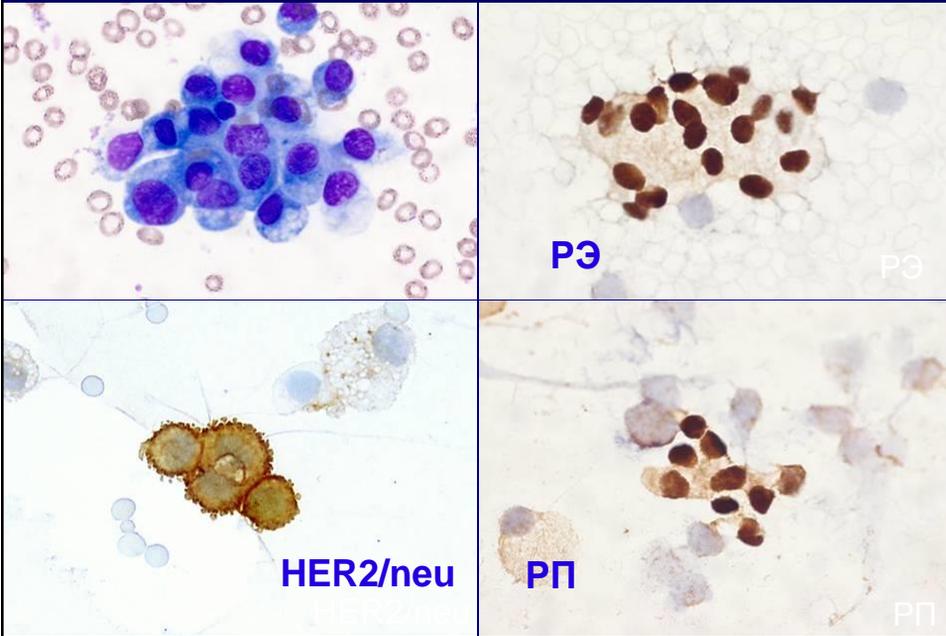


P1

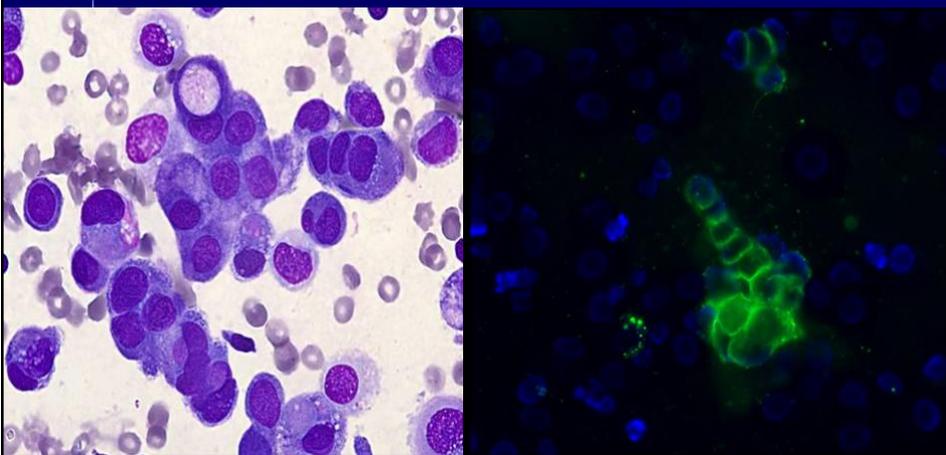
P1

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ГОРМОНАЛЬНОГО И HER2/NEU СТАТУСА.

Плевральная жидкость

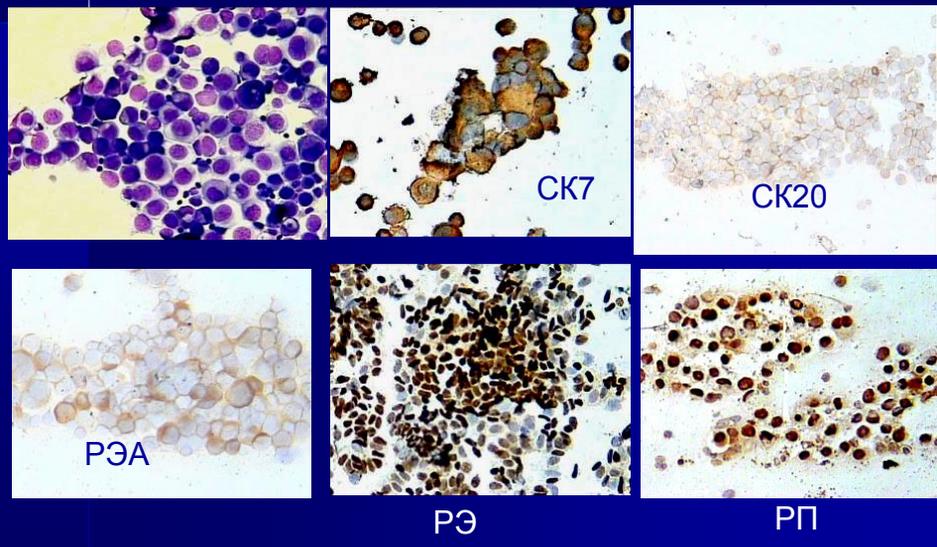


**Иммунофлуоресцентное исследование
плевральной жидкости. Диссеминация
долькового РМЖ**



**Эпителиальный
антиген Her-EP4**

Асцитическая жидкость. Диссеминация дольчатого РМЖ.



- GATA3
 - инвазивный дольчатый РМЖ 100%
 - инвазивный РМЖ неспецифического типа 67-91%
- GCDFP-15
- Mammoglobin

Благодарю за внимание