



Научно-практическая конференция «Рак молочной железы -2017»

Морфологические предикторы развития рака молочной железы



Кометова Влада Владимировна, к.м.н., старший научный сотрудник
ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

08 декабря 2017 г.

Нет конфликта интересов



Таргетные научные исследования

Eccles et al. *Breast Cancer Research* 2013, 15:R92
http://breast-cancer-research.com/content/15/5/R92

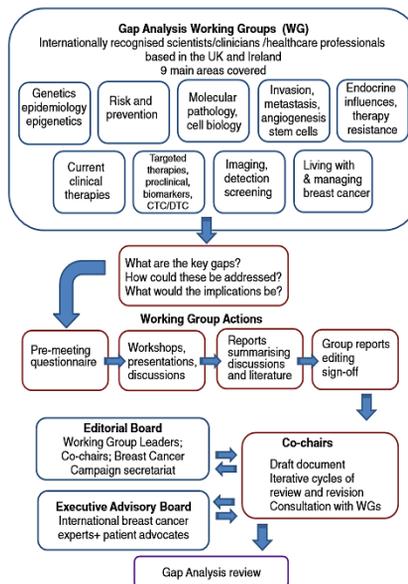


RESEARCH ARTICLE

Open Access

Critical research gaps and translational priorities for the successful prevention and treatment of breast cancer

Suzanne A Eccles¹⁷, Eric O Aboagye¹, Simak Ali¹, Annie S Anderson², Jo Armes⁷, Fedor Berditchevski⁴, Jeremy P Blaydes³, Keith Brennan⁸, Nicola J Brown⁹, Helen E Bryant⁶, Nigel J Bundred⁵, Joy M Burchell¹, Anna M Campbell¹, Jason S Carroll¹, Robert B Clarke⁵, Charlotte E Coles²⁴, Gary JR Cook⁷, Angela Cox², Nicola J Curtin¹⁰, Lodewijk V Dekker¹¹, Isabel dos Santos Silva¹², Stephen W Duffy¹³, Douglas F Easton², Diana M Eccles³, Dylan R Edwards¹⁴, Joanne Edwards¹⁴, D Gareth Evans⁵, Deborah F Fenlon¹, James M Flanagan¹, Claire Foster⁴, William M Gallagher¹⁶, Montserrat Garcia-Closas¹⁷, Julia M W Gee¹⁸, Andy J Gescher²⁸, Vicky Goh⁷, Ashley M Groves⁸, Amanda J Harvey²³, Michelle Harvie², Bryan T Hennessy²⁰, Stephen Hiscox¹⁹, Ingunn Holten⁸, Sacha J Howell², Anthony Howell²⁵, Gill Hubbard²¹, Nick Hulbert-Williams²², Myra S Hunter², Bharat Jasani¹⁸, Louise J Jones¹³, Timothy J Key²³, Cliona C Kirwan², Anthony Kong²³, Ian H Kunkler²⁴, Simon P Langdon²⁴, Martin O Leach¹⁷, David J Mann¹, John F Marshall¹³, Lesley Ann Martin¹⁷, Stewart G Martin¹¹, Jennifer E Maccoug²⁵, David W Miles⁷, William R Miller²⁴, Joanna R Morris⁴, Sue M Moss¹³, Paul Mullan²⁶, Rachel Natrajan¹⁷, James PB O'Connor²⁷, Rosemary O'Connor²⁷, Carlo Palmieri¹¹, Paul D P Pharoah⁹, Emad A Rakha¹¹, Elizabeth Reed²⁹, Simon P Robinson¹⁷, Erik Sahai³², John M Saxton¹⁵, Peter Schmid³⁰, Matthew J Smalley¹⁸, Valerie Speirs¹⁹, Robert Stein⁹, John Stingl⁹, Charles H Streuli⁹, Andrew N J Tutt⁷, Galina Velikova¹⁹, Rosemary A Walker²⁸, Christine J Watson⁹, Kaye J Williams², Leonie S Young²⁰ and Alastair M Thompson²²



Eccles et al. *Breast Cancer Research* 2013, 15:R92
http://breast-cancer-research.com/content/15/5/R92

Таргетные научные исследования в понимании развития и прогрессии рака молочной железы

- Понимание генетических и эпигенетических изменений в нормальной ткани молочной железы и в процессе её злокачественной трансформации
- Изучение влияния образа жизни (диета, физические упражнения и вес) на злокачественную трансформацию ткани молочной железы и разработка стратегии по изменению влияния социальных факторов на развитие опухоли
- Разработка скрининговых программ для выявления предикторов развития рака молочной железы, в том числе клинически апробированных тестов
- Повышение уровня знаний о молекулярных факторах, способствующих развитию разных подтипов рака молочной железы, о их прогрессии и метастазировании
- Понимание молекулярных механизмов опухолевой гетерогенности, раскрытие сигнальных путей этих динамических процессов
- Разработка предиктивных маркеров для химиочувствительности и лучевой чувствительности опухоли
- Разработка оптимальной продолжительности, последовательности и рациональных комбинаций лечения для улучшения персонализированной терапии
- Валидация биомаркеров для минимальной инвазивной диагностики и мониторинга ответа первичной опухоли и метастатической болезни
- Разработка профилактических мер для улучшения общей и безрецидивной выживаемости
- Разработка сохранения клинического материала для настоящих и будущих исследований, полученных из нормальной ткани молочной железы, крови, первичной опухоли, рецидива, метастазов; разработка базы данных с возможностью использования биоинформатики, чтобы получить максимум информации об опухоли.



Классификация доброкачественной патологии молочных желёз

Клинико-рентгенологическая классификация доброкачественной патологии молочной железы*

Диффузная фиброзно-кистозная мастопатия с преобладанием железистого компонента (аденоз)
Диффузная фиброзно-кистозная мастопатия с преобладанием фиброзного компонента
Диффузная фиброзно-кистозная мастопатия с преобладанием кистозного компонента
Смешанная форма диффузной фиброзно-кистозной мастопатии
Склерозирующий аденоз
Узловая фиброзно-кистозная мастопатия

*Рожкова Н. И. Рентгендиагностика заболеваний молочных желез. М., 1993

Болезни молочной железы (N60-N64)**

N60	ДДМЖ Включена: фиброзно-кистозная мастопатия
N60.0	Солитарная киста молочной железы
N60.1	Диффузная кистозная мастопатия
	Кистозная молочная железа Исключена: с пролиферацией эпителия
N60.2	Фиброаденоз молочной железы
	Исключена: фиброаденома молочной железы
N60.3	Фибросклероз молочной железы
	Кистозная мастопатия с пролиферацией эпителия
N60.4	Эктазия протоков молочной железы
N60.8	Другие ДДМЖ
N61	Воспалительные болезни молочной железы
N62	Гипертрофия молочной железы
N63	Образование молочной железы неуточненное
N64	Другие болезни молочной железы

**Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем (акушерство, гинекология и перинатология). 10-й пересмотр. ВОЗ. Женева, 2005



Морфологическая классификация* «доброкачественной» эпителиальной патологии молочной железы (диспластические и предраковые процессы)

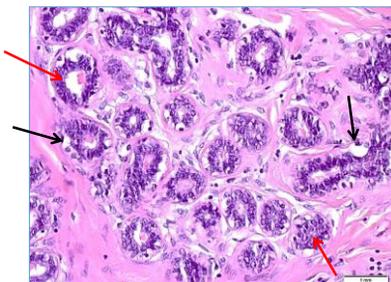


Группы диспатологий протоково-долькового эпителия ткани молочной железы	Типы очагов
Непролиферативные участки	Кисты (эктазия протоков)
	Кисты с апокринной метаплазией эпителия
	Кисты с плоскоклеточной метаплазией эпителия
Доброкачественная дольковая пролиферация (мастопатия с типичной пролиферацией)	Склерозирующий аденоз (и атипичный склерозирующий аденоз)
	Апокринный аденоз
	Микрогландулярный аденоз
	Радиальный рубец/сложный склерозирующий очаг
	Аденомы: тубулярная, лактирующая, апокринная, протоковая
Внутрипротоковые пролиферативные очаги (мастопатия с типичной пролиферацией)	Типичная протоковая гиперплазия
	Очаги из столбчатых клеток (columnar cell lesions)
	Внутрипротоковая (внутрикистозная) папиллома
	Атипичная протоковая гиперплазия
Пролиферативные очаги с атипичской гиперплазией	Плоскоэпителиальная атипия
	Внутрипротоковая папиллома с атипичской гиперплазией
	Атипичская дольковая гиперплазия
Carcinoma in situ (?)	DCIS, LCIS

*Рак молочной железы. Клинические рекомендации / Жукова Л.Г, Зикиряходжаев А.Д., Королева И.А., Назаренко А.В., Параконная А.А., Петровский А.В., Семизлазова Т.Ю., Степанова А.М., Трофимова О.П., Тюляндин С.А., Фролова М.А. – М., 2017. Информация приведена справочно



Гистологическое строения ткани молочной железы взрослой женщины или что есть норма?



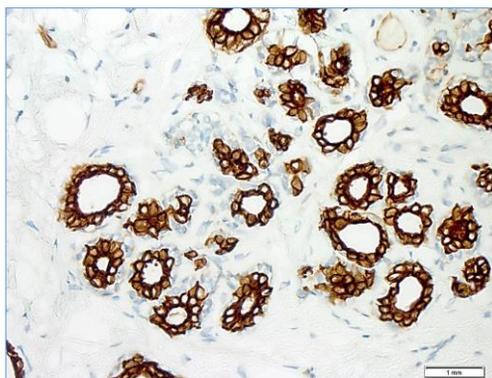
Протоково-дольковая единица (terminal ductal-lobular unit)

- Эпителиальные (люминальные) клетки (внутренний слой)
- Миоэпителиальные клетки (наружный слой)
 - ✓ Тип 1 – «рудиментарный» (11 ацинусов, у девушек до первых родов)
 - ✓ Тип 2 – зрелый тип (47 ацинусов)
 - ✓ Тип 3 – зрелый тип (80 ацинусов)
 - ✓ Тип 4 – во время беременности и лактации**

**Russo J et al.// *Breast Cancer Res Treat.* 1992;23(3):211-218

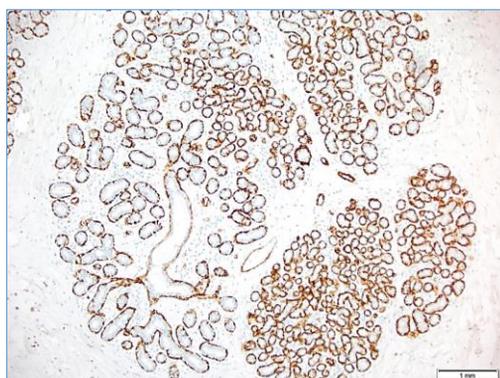
**Baer HJ et al.// *Cancer.*2009; 115(7):1404-1411.

Экспрессия иммуногистохимических маркёров в нормальной ткани молочной железы взрослой женщины



Люминальные клетки экспрессируют
низкомолекулярные цитокератины:

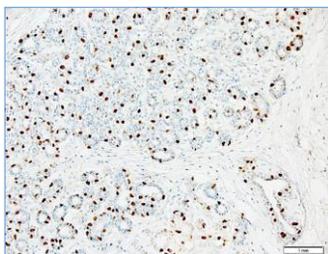
- Цитокератин 7
- Цитокератин 8
- Цитокератин 18
- Цитокератин 19



Миоэпителиальные клетки экспрессируют:

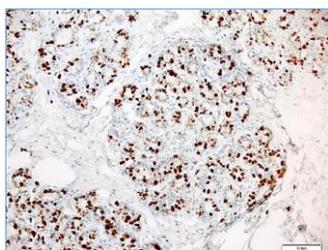
- p63
- P40
- Myosin, Smooth muscle
- Actin, Smooth muscle
- Calponin
- CD10
- S100

Экспрессия иммуногистохимических маркёров в нормальной ткани молочной железы взрослой женщины



ERα-экспрессия в нормальной дольке молочной железы, x200.

- Экспрессия ERα как в клетках долек, так и в клетках протоков (дольки>протоки)
- Соотношение ERα-позитивные клетки/ ERα –негативные клетки < 1*
- ERα-позитивные клетки – Ki-67 негативны, и наоборот, Ki-67-позитивные клетки являются ERα-негативными клетками
- С увеличением возраста количество ERα-позитивных клеток ↑, в постменопаузе – не меняется*
- Экспрессия ERα в клетках зависит от фазы менструального цикла - выше в фазу пролиферации*
- Миоэпителиальные клетки не экспрессируют ERα



Высокая экспрессия Ki-67 в нормальной дольке молочной железы у женщины в пролиферативную фазу МЦ, x200.

- Экспрессия ERβ выявлена не только в люминальных клетках, но и в миоэпителиальных и в стромальных клетках **
- Экспрессия ERβ не меняется в зависимости от фазы менструального цикла*
- Чем выше соотношение ERβ/ERα, тем ниже риск развития РМЖ***
- Экспрессия PgR, как и экспрессия ERα, в эпителиальных клетках долек и протоков, но не зависит от фазы менструального цикла

*Shoker BS et al.//J Pathol. 1999;188(3):237-244.
 **Younes M, Honma N.//Arch Pathol Lab Med. 2011;135(1):63-66.
 ***Shaaban AM et al.//Am J Surg Pathol. 2003;27(12):1502-1512.

Риск развития рака молочной железы в зависимости от экспрессии ERα в нормальной ткани молочной железы

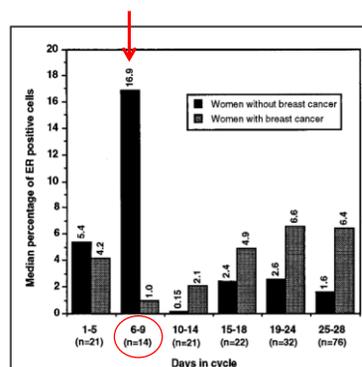
Estrogen Receptor Expression in Benign Breast Epithelium and Breast Cancer Risk

Seema A. Khan, Mary A. M. Rogers, Kamal K. Khurana, Michael M. Meguid, Patricia J. Numann
 Journal of the National Cancer Institute, Vol. 90, No. 1, January 7, 1998

ER LI	All women				Premenopausal				Postmenopausal			
	Case subjects	Control subjects	OR	95% CI	Case subjects	Control subjects	OR	95% CI	Case subjects	Control subjects	OR	95% CI
0-0.99	25	70	1.00	—	13	54	1.00	—	12	16	1.00	—
1.00-4.99	47	43	3.1	1.6-6.0	27	36	3.1	1.3-7.4	20	7	3.8	1.1-14.1
≥5.00	102	89	3.2	1.8-5.7	30	59	2.1	0.9-4.8	72	30	3.2	1.3-8.3
	<i>P trend < .001</i>				<i>P trend = .085</i>				<i>P trend = .018</i>			

- Высокий уровень экспрессии ERα – высокий риск РМЖ в постменопаузе
- Высокий уровень экспрессии ERα – в пролиферативную фазу менструального цикла в пременопаузе
- Cutoff = 5% в данном исследовании до 20-25% в ряде других исследований*

N=376 women
 - 174 with breast cancer
 - 202 normal tissue



*Ricketts D, Turnbull L, Ryall G, Bakhshi R, Rawson NS, Gazet JC, et al.//Cancer Res 1991;51:1817-22



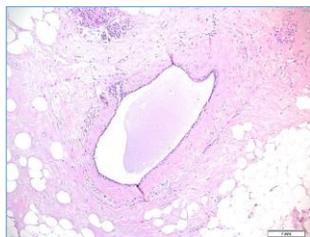
Морфологическая классификация* «доброкачественной» эпителиальной патологии молочной железы (диспластические и предраковые процессы)

Группы диспатологий протоково-долькового эпителия ткани молочной железы	Типы очагов
Непролиферативные участки	Кисты (эктазия протоков)
	Кисты с апокринной метаплазией эпителия
	Кисты с плоскоклеточной метаплазией эпителия
Доброкачественная дольковая пролиферация (мастопатия с типичной пролиферацией)	Склерозирующий аденоз
	Апокринный аденоз
	Микрогландулярный аденоз
	Радиальный рубец/сложный склерозирующий очаг
	Аденомы: тубулярная, лактирующая, апокринная, протоковая
Внутрипротоковые пролиферативные очаги (мастопатия с типичной пролиферацией)	Типичная протоковая гиперплазия
	Очаги из столбчатых клеток (columnar cell lesions)
	Внутрипротоковая (внутрикистозная) папиллома
Проллиферативные очаги с атипической гиперплазией	Атипическая протоковая гиперплазия
	Плоскоэпителиальная атипия
	Внутрипротоковая папиллома с атипической гиперплазией
	Атипическая дольковая гиперплазия
<i>Carcinoma in situ</i> (?)	DCIS, LCIS

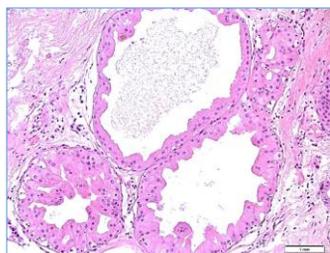
*Рак молочной железы. Клинические рекомендации / Жукова Л.Г, Зикиряходжаев А.Д., Королева И.А., Назаренко А.В., Параконная А.А., Петровский А.В., Семиглазова Т.Ю., Степанова А.М., Трофимова О.П., Тюляндин С.А., Фролова М.А. – М., 2017. Информация приведена справочно



Непролиферативная группа патологий молочной железы



Киста, выстлана однорядным плоским эпителием.
Окр. гематоксилин-эозин, увеличение x100



Киста с апокринной метаплазией эпителия.
Окр. гематоксилин-эозин, увеличение x100

- Непролиферативные процессы не увеличивают риск развития рака молочной железы
- Риск рака молочной железы в 2,7 раза выше при сочетании кистозно-фиброзной болезни и семейного анамнеза рака молочной железы*
- Апокринная метаплазия часто наблюдается в кистах:
 - ✓ ERα-негативная реакция
 - ✓ Bcl-2 – негативная реакция
 - ✓ Androgen receptor – позитивная реакция
 - ✓ Может отсутствовать миоэпителиальный слой клеток вокруг кист**
- Плоскоклеточная метаплазия редко наблюдается в кистах

*Dupont WD, Page DL//N Engl J Med. 1985;312(3):146-151
**Tramm T, Kim JY, Tavassoli FA./Am J Syrg Pathol. 2011;35(2):202-211

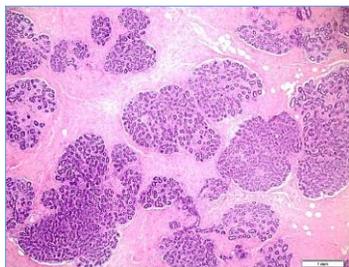


Морфологическая классификация* «доброкачественной» эпителиальной патологии молочной железы (диспластические и предраковые процессы)

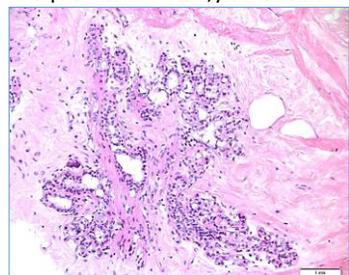
Группы диспатологий протоково-долькового эпителия ткани молочной железы	Типы очагов
Непролиферативные участки	Кисты (эктазия протоков)
	Кисты с апокринной метаплазией эпителия
	Кисты с плоскоклеточной метаплазией эпителия
Доброкачественная дольковая пролиферация (мастопатия с типичной пролиферацией)	Склерозирующий аденоз
	Апокринный аденоз
	Микрогландулярный аденоз
	Радиальный рубец/сложный склерозирующий очаг
	Аденомы: тубулярная, лактирующая, апокринная, протоковая
Внутрипротоковые пролиферативные очаги (мастопатия с типичной пролиферацией)	Типичная протоковая гиперплазия
	Очаги из столбчатых клеток (columnar cell lesions)
	Внутрипротоковая (внутрикистозная) папиллома
Проллиферативные очаги с атипической гиперплазией	Атипическая протоковая гиперплазия
	Плоскоэпителиальная атипия
	Внутрипротоковая папиллома с атипической гиперплазией
	Атипическая дольковая гиперплазия
<i>Carcinoma in situ</i> (?)	DCIS, LCIS

*Рак молочной железы. Клинические рекомендации / Жукова Л.Г, Зикиряходжаев А.Д., Королева И.А., Назаренко А.В., Параконная А.А., Петровский А.В., Семиглазова Т.Ю., Степанова А.М., Трофимова О.П., Тюляндин С.А., Фролова М.А. – М., 2017. Информация приведена справочно

Аденоз и склероз ткани молочной железы



Простой аденоз
Окр. гематоксилин-эозин, увеличение x40

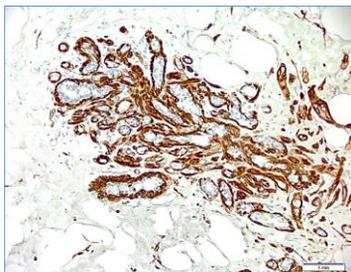


Склерозирующий аденоз
Окр. гематоксилин-эозин, увеличение x100

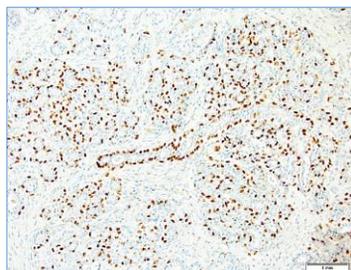
- Простой аденоз → увеличение количества долек без их деформации
- Склерозирующий аденоз → увеличение количества долек, сопровождающееся стромальной пролиферацией с компрессией и деформацией долек:
 - ✓ Самая частая доброкачественная пролиферативная патология молочной железы
 - ✓ Часто морфологически симулирует ранний инвазивный рак (макро- и микроскопически)
 - ✓ Может быть мультифокальным
 - ✓ Часто сопровождается микрокальцинозом
 - ✓ Нодулярный аденоз – выраженная форма склерозирующего аденоза
 - ✓ Риск развития РМЖ при наличии только очагов склерозирующего аденоза возрастает в 1,7 раза*
 - ✓ Риск развития атипической дольковой гиперплазии – в 2,7 раза выше*
 - ✓ Риск развития РМЖ при сочетании склерозирующего аденоза и атипической гиперплазии (ALH) – в 6,7 раза выше*

*Jensen RA, Page DL, Dupont WD, Rogers LW// Cancer. 1989;64(10):1977-1983

Аденоз и склероз ткани молочной железы



Позитивная реакция с миоэпителиальным маркером
Myosin, Smooth muscle
ИГХ-реакция с антителом SMMS-1

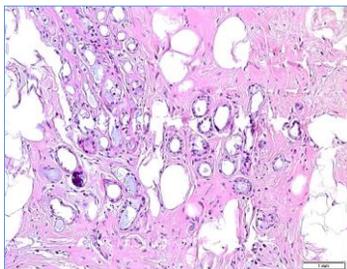


Позитивная реакция с миоэпителиальным маркером p63
ИГХ-реакция с антителом p63 (клон 4A4, VENTANA)

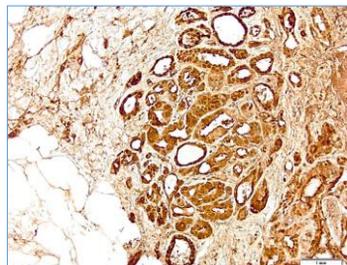
- Простой аденоз → увеличение количества долек без их деформации
- Склерозирующий аденоз → увеличение количества долек, сопровождающееся стромальной пролиферацией с компрессией и деформацией долек:
 - ✓ Самая частая доброкачественная пролиферативная патология молочной железы
 - ✓ Часто морфологически симулирует ранний инвазивный рак (макро- и микроскопически)
 - ✓ Может быть мультифокальным
 - ✓ Часто сопровождается микрокальцинозом
 - ✓ Нодулярный аденоз – выраженная форма склерозирующего аденоза
 - ✓ Риск развития РМЖ при наличии только очагов склерозирующего аденоза возрастает в **1,7 раза***
 - ✓ Риск развития атипичной дольковой гиперплазии – в **2,7 раза выше***
 - ✓ Риск развития РМЖ при сочетании склерозирующего аденоза и атипичной гиперплазии (ALH) – в **6,7 раза выше***

*Jensen RA, Page DL, Dupont WD, Rogers LW// *Cancer*. 1989;64(10):1977-1983

Апокриновый аденоз и атипичный апокриновый аденоз



Апокриновый аденоз
Окр. гематоксилин-эозин, увеличение x200



Позитивная реакция с маркером GCDFFP-15
(клон EP1582Y, VENTANA)

- Апокриновый аденоз → склерозирующий аденоз из клеток с апокриновой дифференцировкой (цитологическая характеристика)
- Редкая форма склерозирующего аденоза (частота < 1%)
- Чаще у женщин в пременопаузе
- Атипичный апокриновый аденоз → апокриновый аденоз с полиморфизмом клеточных ядер и их увеличением
- Наличие атипичного апокринового аденоза в краях резекции сектора требует ре-эксцизии краев, так как часто сопровождается апокриновым DCIS
- При наличии апокринового аденоза требуется иммуногистохимическая реакция с миоэпителиальными маркерами для исключения инвазивного рака.
- Риск развития РМЖ при наличии апокринового аденоза и атипичного апокринового аденоза выше в **3,5 раза** (по данным 2 исследований)**

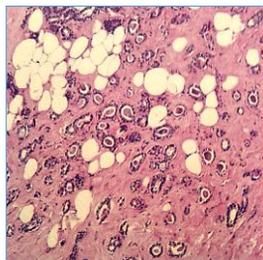
*Jensen RA, Page DL, Dupont WD, Rogers LW// *Cancer*. 1989;64(10):1977-1983

**Fuehrer N et al.//*Arch Pathol Lab Med*.2012;136(2):179-182

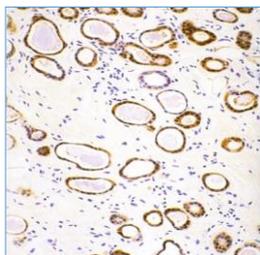
**Seidman JD, Ashton M, Lefkowitz M.//*Cancer*.1996;77(12):2529-2537



Микроглангулярный аденоз (MGA)



Микроглангулярный аденоз
Окр. гематоксилин-эозин, увеличение x100



Позитивная реакция с S100
ИГХ-реакция с антителом S100 (клон 4C4.9, VENTANA)

- Редкая форма аденоза, которая имеет ряд специфических черт:
 - ✓ Состоит из мелкоацинарных структур, «разбросанных» в жировой или в стромальной ткани, что может вызвать подозрение у морфолога наличие тубулярного рака*
 - ✓ На маммограмме часто выглядит очагом уплотнения с кальцинатами
 - ✓ Отсутствует деформация желез стромой
 - ✓ Железы состоят из единственного слоя люминальных клеток (миоэпителий отсутствует, но есть базальная мембрана)**
 - ✓ Негативные иммуногистохимические реакции с миоэпителиальными маркерами
 - ✓ Позитивная реакция на базальную мембрану (коллаген IV типа и ламинин)**
 - ✓ Позитивная ШИК-реакция (наличие внутриклеточного кислого муцина)
 - ✓ ERα и PgR – негативная реакция***
 - ✓ S100 и cathepsin D – позитивная реакция***

*Clement PB, Azzopardi JG. //Histopathology.1983;7(2):169-180

**Millis RR. //Adv Anat Pathol.1995;2:10

***Khalifeh IM et al. //Am J Surg Pathol.2008;32(4):544-552

Микроглангулярный аденоз (MGA)



Дифференциальная диагностика	MGA	Тубулярный рак
Распределение желез	Чёткое	Звёздчатое
Строение железистой структуры	Округлая	Угловатая
Апикальные выросты	Нет	Да
Внутриклеточный секрет	Да	Нет
Наличие базальной мембраны	Да	Нет
Десмоплазия стромы	Нет	Да
Ассоциация с DCIS	Нет	Да
Экспрессия S100	Да	Нет
Экспрессия ER/PgR	Нет	Да

- Риск развития РМЖ очень высокий, микроглангулярный аденоз – необлигатный предиктор инвазивного рака, в особенности карцином с базальным и трижды-негативным фенотипом*
- Атипичный микроглангулярный аденоз ассоциирован с развитием особых форм инвазивного рака молочной железы**:

- ✓ Аденокистозный рак
- ✓ Секреторный рак
- ✓ Метастатический рак (с плоскоклеточной, с хрящевидной дифференцировкой)

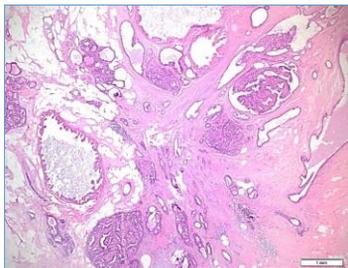
*Geyer FC et al. //Histopathology.2009;55(6):732-743

**Shin SJ et al. //Am J Surg Pathol.2009;33(4):496-505

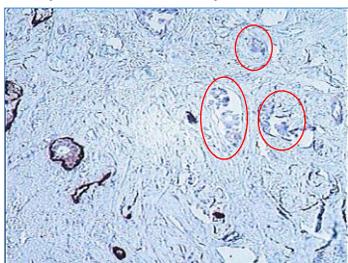
***Salarieh A, Sneige N. //Arch Pathol Lab Med.2007;131(9):1397-1399



Радиальный рубец



Радиальный рубец
Окр. гематоксилин-эозин, увеличение x40



Отсутствие позитивной реакции
с высокомолекулярными кератинами в части комплексов
ИГХ-реакция с антителом СК HMW (клон 34βE12, VENTANA)

- Радиальный рубец → комплексный (сложный) склерозирующий аденоз, который включает в себя микроскопически:
 - ✓ Аденоз
 - ✓ Типичную эпителиальную гиперплазию
 - ✓ Кисты
 - ✓ Десмоплазия стромы
- Часто мультифокальный и билатеральный
- На маммограмме выглядит узлом без четких границ, макроскопически – звёздчатая форма – мимикрия карциномы
- В некоторых структурах может отсутствовать экспрессия миоэпителиальных маркеров*
- Риск развития РМЖ в 2 раза выше по сравнению с другими доброкачественными диспластическими очагами**
- Высокий риск развития рака молочной железы в течение 10 лет у женщин в постменопаузе***

*Hilson JB, Schnitt SJ, Collins LC.//Am J Surg Pathol.2010;34(6):896-900

**Jacobs TW et al.//N Engl J Med.1999;340(6):430-436

***Colins LC et al.//Mod Pathol.2011;24:34A

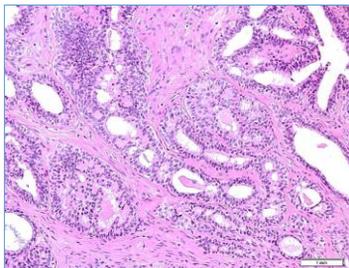
Морфологическая классификация* «доброкачественной» эпителиальной патологии молочной железы (диспластические и предраковые процессы)



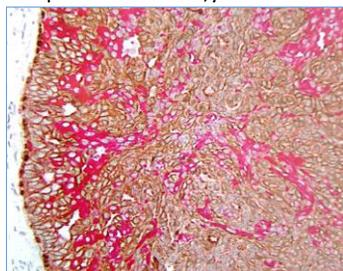
Группы диспатологий протоково-долькового эпителия ткани молочной железы	Типы очагов
Непролиферативные участки	Кисты (эктазия протоков)
	Кисты с апокринной метаплазией эпителия
	Кисты с плоскоклеточной метаплазией эпителия
Доброкачественная дольковая пролиферация (мастопатия с типичной пролиферацией)	Склерозирующий аденоз
	Апокринный аденоз
	Микрогландулярный аденоз
	Радиальный рубец/ложный склерозирующий очаг
	Аденомы: тубулярная, лактирующая, апокринная, протоковая
Внутрипротоковые пролиферативные очаги (мастопатия с типичной пролиферацией)	Типичная протоковая гиперплазия
	Очаги из столбчатых клеток (columnar cell lesions)
	Внутрипротоковая (внутрикистозная) папиллома
Пролиферативные очаги с атипической гиперплазией	Атипическая протоковая гиперплазия
	Плоскоэпителиальная атипия
	Внутрипротоковая папиллома с атипической гиперплазией
	Атипическая дольковая гиперплазия
Carcinoma in situ (?)	DCIS, LCIS

*Рак молочной железы. Клинические рекомендации / Жукова Л.Г, Зикирходжаев А.Д., Королева И.А., Назаренко А.В., Параконная А.А., Петровский А.В., Семизлазова Т.Ю., Степанова А.М., Трофимова О.П., Тюляндин С.А., Фролова М.А. – М., 2017. Информация приведена справочно

Типичная протоковая гиперплазия (НУТ)



Типичная протоковая гиперплазия
Окр. гематоксилин-эозин, увеличение x200

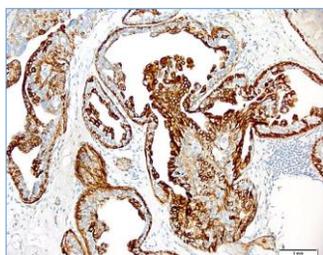


Мозаичная позитивная реакция с
СК LMW (red staining), СК HMW (brown staining)
ИГХ-реакция с СК 7/18 и с СК 5/6

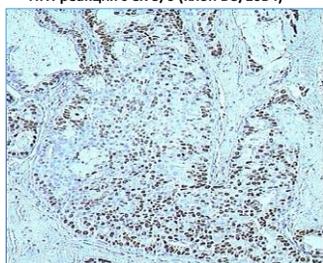
- Доброкачественная пролиферация эпителия протоков, характеризующаяся увеличением количества слоёв клеток, заполняющий просвет протока вплоть до полной его облитерации.
 - ✓ Слабая (папиллярная), умеренная (криброзная, фестончатая), выраженная (солидная) варианты типичной пролиферации
 - ✓ Просветы в фестончатых структурах разного размера и формы, сливаются между собой и располагаются на периферии протока, без поляризации клеток внутрь просвета
 - ✓ Гетерогенная клеточная популяция:
 - Клетки разного размера и формы, беспорядочно ориентированы по отношению друг к другу
 - CKs HMW - позитивная реакция вокруг и внутри протоковых комплексов (базальные клетки)
 - CKs LMW - позитивная реакция (люминальные клетки)
 - Мозаичная позитивная реакция с ER и PgR
- Риск развития РМЖ в 2 раза выше по сравнению с другими доброкачественными диспластическими очагами*

**Lopez-Garcia MA, Geyer FC, Lacroix-Triki M, Marchio C, Reis-Filho JS.//Histopathology.2010;57(2):171-192.*

Типичная протоковая гиперплазия (НУТ)



Мозаичная позитивная реакция
с CKs HMW внутри комплексов
ИГХ-реакция с СК 5/6 (клон D5/16B4)

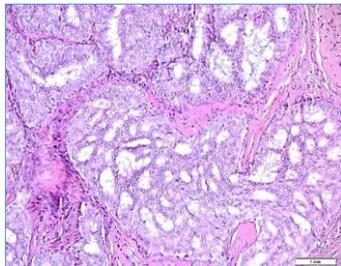


Мозаичная позитивная реакция
с эстрогеновыми рецепторами
ИГХ-реакция с ERα (клон SP1)

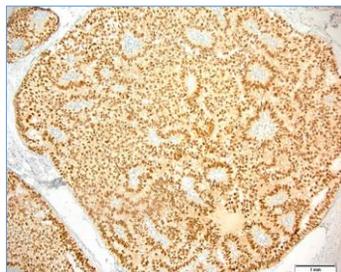
- Доброкачественная пролиферация эпителия протоков, характеризующаяся увеличением количества слоёв клеток, заполняющий просвет протока вплоть до полной его облитерации.
 - ✓ Слабая (папиллярная), умеренная (криброзная, фестончатая), выраженная (солидная) варианты типичной пролиферации
 - ✓ Просветы в фестончатых структурах разного размера и формы, сливаются между собой и располагаются на периферии протока, без поляризации клеток внутрь просвета
 - ✓ Гетерогенная клеточная популяция:
 - Клетки разного размера и формы, беспорядочно ориентированы по отношению друг к другу
 - CKs HMW - позитивная реакция вокруг и внутри протоковых комплексов (базальные клетки)
 - CKs LMW - позитивная реакция (люминальные клетки)
 - Мозаичная позитивная реакция с ER и PgR
- Риск развития РМЖ в 2 раза выше по сравнению с другими доброкачественными диспластическими очагами*

**Lopez-Garcia MA, Geyer FC, Lacroix-Triki M, Marchio C, Reis-Filho JS.//Histopathology.2010;57(2):171-192.*

Атипичическая протоковая гиперплазия (ADH)



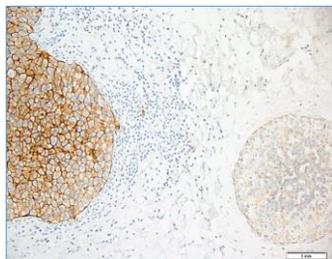
Атипическая протоковая гиперплазия
Окр. гематоксилин-эозин, увеличение x200



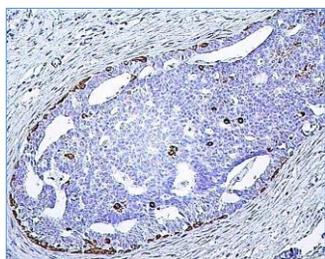
Диффузная позитивная реакция с эстрогеновыми рецепторами
ИГХ-реакция с ER α (клон SP1)

- Пролиферация эпителия протоков, характеризующаяся увеличением количества слоёв клеток, отличающихся цитологической атипией.
 - ✓ Слабая (папиллярная), умеренная (криброзная, фестончатая), выраженная (солидная) варианты атипической пролиферации.
 - ✓ Просветы в фестончатых структурах одинакового размера и округлой формы, не сливаются между собой и располагаются равномерно в просвете протока, характерна поляризация клеток внутрь просвета
 - ✓ Мономорфная клеточная популяция:
 - Клетки одинакового размера и формы, с округлыми ядрами, с чёткими границами (атипические люминальные клетки)
 - CKs HMW- позитивная реакция только вокруг протоковых комплексов (базальные клетки)
 - CKs LMW - позитивная реакция внутри протоковых комплексов (люминальные клетки)
 - Диффузная позитивная реакция с ER и PgR
 - Экспрессия белка Her2/neu- 0 или 1+

Атипическая протоковая гиперплазия



Гиперэкспрессия Her2/neu в комплексе протокового рака in situ (слева) и отсутствие экспрессии Her2/neu в протоковом комплексе ADH (справа)



Позитивная реакция с CKs HMW вокруг комплекса ADH, но негативная реакция внутри комплекса
ИГХ-реакция с CK 5/6 (клон D5/16B4)

- Дифференциальная диагностика ADH и DCIS:
 - ✓ 1-2 протока → ADH; >2 протоков → DCIS*
 - ✓ Размер очага <2 мм → ADH; ≥2 мм → DCIS**
- Риск развития РМЖ в **3-5 раз выше******
- В 50% случаев отмечается билатеральное поражение молочных желез****
- При наличии атипической протоковой гиперплазии в трепан-биоптате необходимо хирургическое иссечение очага***. В 15% случаев в операционном иссеченном очаге диагностируется DCIS и инвазивный рак*****

*Page DL et al.//Cancer.1985;55(11):2698-2708.

**Tavassoli FA, Norris HJ.//Cancer.1990;65(3):518-529.

***Simpsons J et al.// WHO Classification of Tumors of the Breast. Lyon: IARC Press 2012;88-89.

****Fitzgibbons PL, Henson DE, Hutter RV.//Arch Pathol Lab Med.1998;122(12):1053-1055.

*****Schnitt SJ.//Am J Surg Pathol.2003;27(6):836-841.

*****Reynolds HE.//AJR Am J Roentgenol.2000;174(5):1245-1250.



Морфологическая классификация* «доброкачественной» эпителиальной патологии молочной железы (диспластические и предраковые процессы)

Группы диспатологий протоково-долькового эпителия ткани молочной железы	Типы очагов
Непролиферативные участки	Кисты (эктазия протоков)
	Кисты с апокринной метаплазией эпителия
	Кисты с плоскоклеточной метаплазией эпителия
Доброкачественная дольковая пролиферация (мастопатия с типичной пролиферацией)	Склерозирующий аденоз
	Апокринный аденоз
	Микрогландулярный аденоз
	Радиальный рубцово-фиброзный склерозирующий очаг
	Аденомы: тубулярная, лактирующая, апокринная, протоковая
	Типичная протоковая гиперплазия
Внутрипротоковые пролиферативные очаги (мастопатия с типичной пролиферацией)	Очаги из столбчатых клеток (columnar cell lesions)
	Внутрипротоковая (внутрикистозная) папиллома
	Атипичная протоковая гиперплазия
Проллиферативные очаги с атипичной гиперплазией	Плоская атипия эпителия
	Внутрипротоковая папиллома с атипичной гиперплазией
	Атипичная дольковая гиперплазия
<i>Carcinoma in situ</i> (?)	DCIS, LCIS

*Рак молочной железы. Клинические рекомендации / Жукова Л.Г, Зикиряходжаев А.Д., Королева И.А., Назаренко А.В., Параконная А.А., Петровский А.В., Семиглазова Т.Ю., Степанова А.М., Трофимова О.П., Тюляндин С.А., Фролова М.А. – М., 2017. Информация приведена справочно

Очаги из столбчатых клеток и плоскоэпителиальная атипия (FEA)

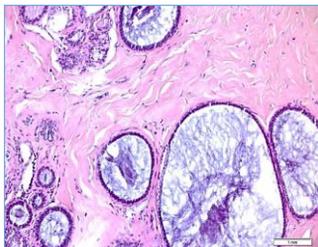


Синонимы flat epithelial atypia
Атипические очаги из столбчатых клеток
Атипические кистозные протоки
Атипические кистозные дольки
Атипические дольки типа А
“Clinging” (цепляющаяся) карцинома мономорфного типа
Гиперпластические изменения с атипией столбчатых клеток
Столбчатая гиперплазия с атипией
Протоковая интраэпителиальная неоплазия плоскоэпителиального типа
Гиперсекреторная гиперплазия с атипией
Претубулярная гиперплазия
Эктазия малых протоков, высланных атипичными клетками с апокринной секрецией

- Проллиферация эпителия терминальных протоков протоково-дольковой единицы
- Классификация, принятая в настоящее время*:
 - ✓ Типичные очаги из столбчатых клеток (columnar cell lesions)
 - ✓ Гиперпластические очаги из столбчатых клеток (columnar cell hyperplasia)
 - ✓ Плоскоэпителиальная атипия (flat epithelial atypia)
 - Округлые расширенные терминальные протоки
 - Эпителиальные клетки мономорфны или со слабой цитологической атипией (low-grade atypia)
 - Иногда симулирует микроочаг тубулярной карциномы
- Часто содержат микрокальцинаты (псаммоматозные тельца)

*Schnitt SJ, Collins LC.//Semin Breast Dis.2005;8:100-111.

Очаги из столбчатых клеток и плоскоэпителиальная атипия (FEA)



Плоскоэпителиальная атипия
Окр. гематоксилин-эозин, увеличение x200



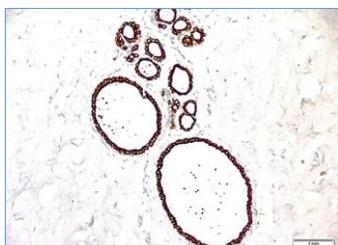
Плоскоэпителиальная атипия
Окр. гематоксилин-эозин, увеличение x400

- Пролиферация эпителия терминальных протоков протоково-дольковой единицы
- Классификация, принятая в настоящее время*:
 - ✓ Типичные очаги из столбчатых клеток (columnar cell lesions)
 - ✓ Гиперпластические очаги из столбчатых клеток (columnar cell hyperplasia)
 - ✓ Плоскоэпителиальная атипия (flat epithelial atypia)
 - Округлые расширенные терминальные протоки
 - Эпителиальные клетки мономорфны или со слабой цитологической атипией (low-grade atypia)
 - Иногда симулирует микроочаг тубулярной карциномы
- Часто содержат микрокальцинаты (псаммоматозные тельца)

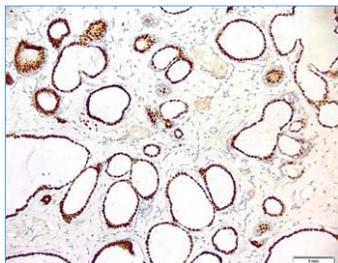
*Schnitt SJ, Collins LC.//Semin Breast Dis.2005;8:100-111.

**Lopez-Garcia MA, Geyer FC, Lacroix-Triki M, Marchio C, Reis-Filho JS.//Histopathology.2010;57(2):171-192.

Имунофенотипический и генетический профиль плоскоэпителиальной атипии (FEA)



Позитивная реакция с CKs LMW
ИГХ-реакция с CK 7 (клон SP52)



Диффузная позитивная реакция
с эстрогеновыми рецепторами
ИГХ-реакция с ERα (клон SP1)

- CK LMW – яркая диффузная позитивная реакция
- CK HMW – очаговая (прерывистая) позитивная реакция вокруг комплексов (не является дифференциально диагностическим маркером отличия цилиндроклеточной гиперплазии от FEA)*
- ERα и PgR – яркая диффузная позитивная экспрессия**
- Vcl-2 – яркая диффузная позитивная реакция***
- Ki-67 – низкая пролиферативная активность, но выше, чем в неизмененных терминальных протоках***
- Генетически FEA – это клональные очаги, схожие по генетическим абберациям с low-grade DCIS и тубулярной карциномой (losses at chromosome 16q).**** Отмечалась потеря аллелей в локусах 9q, 10q, 17p and 17q хромосом (в фокусах типичной цилиндроклеточной гиперплазии генетических мутаций не было обнаружено)*****

*Carlo V et al.//Mod Pathol.2003;16:24A.

**Lee S et al.//Breast Cancer Res.2006;8(1):R6.

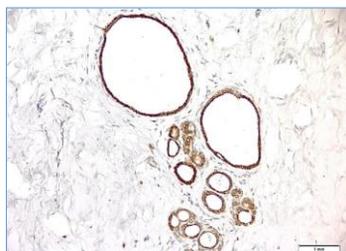
***Fraser J.//Lab Invest.2000;80:21A.

****Moinfar F et al.//Cancer.2000;88(9):2072-2081.

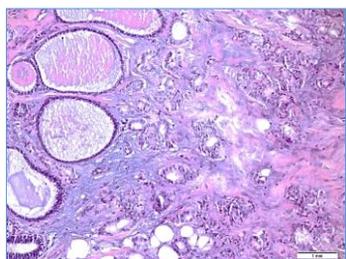
*****Aulmann et al.//Am J Surg Pathol.2009;33(11):1646-1653.

*****Dabbs DJ et al.//Mod Pathol.2006;19(3):344-349.

Очаги из столбчатых клеток и плоскоэпителиальная атипия (FEA)



Позитивная экспрессия bcl-2
ИГХ-реакция с антителом bcl-2 (клон SP66)



Плоскоэпителиальная атипия (расширенные комплексы слева) сопутствует инвазивному тубулярному раку (тубулярные комплексы справа)

- Риск развития РМЖ в **1,5 раза выше** при наличии только FEA*
- FEA сопутствует ADH, low-grade DCIS, тубулярному раку → предиктор инвазивного протокового рака, особенно тубулярной карциномы**
- FEA сопутствует ALH, DLIS → предиктор развития долькового рака***

*Schnitt SJ, Collins LC.//*Semin Breast Dis.*2005;8:100-111.

**Lopez-Garcia MA, Geyer FC, Lacroix-Triki M, Marchio C, Reis-Filho JS.//*Histopathology.*2010;57(2):171-192.

***Sahoo S, Recant WM.//*Breast J.*2005;11(2):140-142.

Очаги из столбчатых клеток и плоскоэпителиальная атипия (FEA)



Риск развития РМЖ при наличии очагов плоскоэпителиальной атипии

Исследование	Eusebi et al.*	EORTC 10853*	de Mascarel et al.***
Количество пациентов	25	59	115
Вид исследования	Ретроспективный (пересмотр препаратов, считавшихся нормой)	Проспективное рандомизированное клиническое исследование	Ретроспективный анализ препаратов с "clinging" карциномой мономорфного типа
Лечение	Диагностическая биопсия	Секторальная резекция с/без последующей лучевой терапии	Хирургическое иссечение (n=70) Хирургическое иссечение с лучевой терапией (n=45)
Медиана наблюдения (лет)	19.2	5.4	13.3
Наличие местного рецидива (%)	1 (4%)	0	3 (2,6%)
Количество выявленного инвазивного рака в последующем	0	0	3 (2,6%)

*Eusebi V.//*Semin Diagn Pathol.*1994;11(3):223-235.

**Bijker N et al.//*J Clin Oncol.*2001;19(8):2263-2271.

***de Mascarel I et al.//*Lab Invest.*2006;86(suppl 1):25A.



Риск развития рака молочной железы и пролиферативные очаги ткани молочной железы*. Какой итог?

Lesion	Clinical implication	Relative risk of invasive breast cancer	ER	PR	HER2	HMWCK in epithelial layer
Apocrine metaplasia	Risk indicator precursor lesion*	NA	Negative	Negative	Negative	Negative
Sclerosing adenosis	Risk indicator	1.5-2	Mixed population	Mixed population	Negative	Negative
Radial scar	Risk indicator	1.5-2.2	Mixed population	Mixed population	Negative	Negative
CCL/FEA†	Risk indicator precursor lesion	1.5-2	Positive	Positive	Negative	Negative
HUT	Risk indicator precursor lesion*	1.2-2	Mixed population	Mixed population	Negative	Mixed population
ADH	Risk indicator precursor lesion	3-5	Positive	Positive	Negative	Negative
ALH	Risk indicator precursor lesion	4-5	Positive	Positive	Negative	Negative
LCIS	Risk indicator precursor lesion	8-10	Positive	Positive	Negative	Negative or positive
PLCIS	Risk indicator precursor lesion	NA	Low to negative expression	Low to negative expression	Negative or positive	Negative or positive
Low-grade DCIS	Risk indicator precursor lesion	8-10‡	Positive	Positive	Negative	Negative
High-grade DCIS	Risk indicator precursor lesion	8-10‡	Positive or negative	Positive or negative	Positive or negative	Positive or negative
Microglandular adenosis	Risk indicator precursor lesion*	NA	Negative	Negative	Negative	Positive

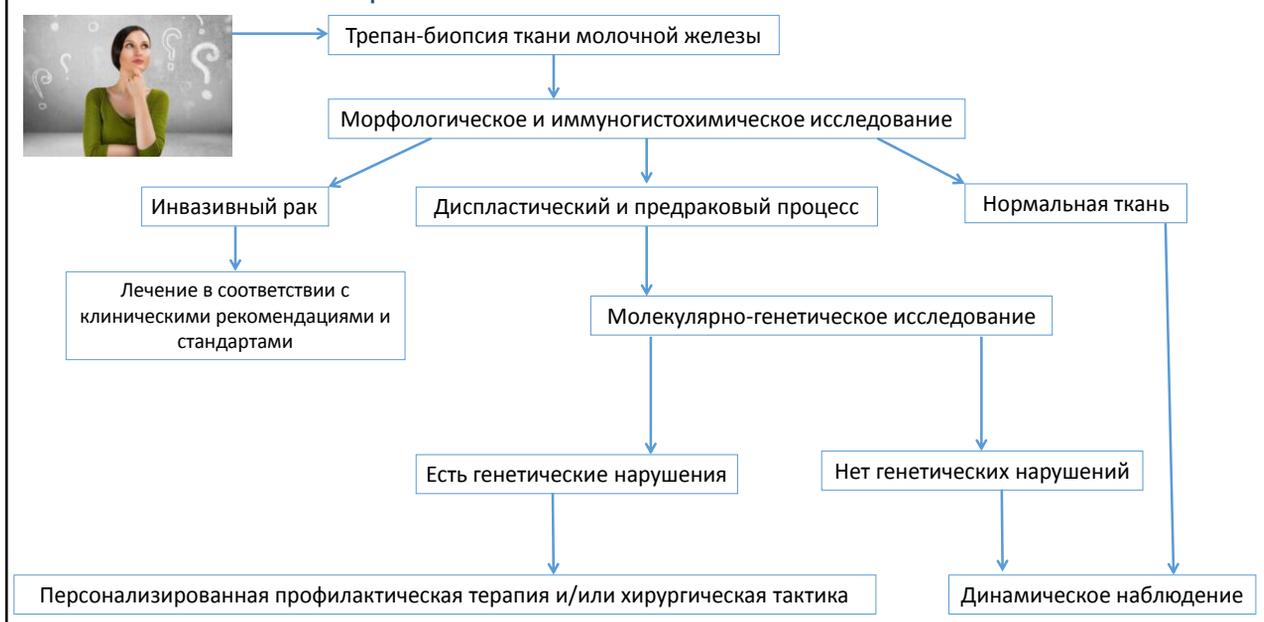
*Lopez-Garcia MA, Geyer FC, Lacroix-Triki M, Marchio C, Reis-Filho JS. //Histopathology.2010;57(2):171-192.

TAKE HOME MESSAGE



- ✓ В патологоанатомическом ответе может/должно присутствовать заключение «ткань молочной железы нормального гистологического строения»
- ✓ Под маской ФКБ и/или N60 скрывается множество морфологических форм дисплазий молочной железы от «безобидных» кист до облигатных предикторов риска развития рака молочной железы
- ✓ Иммуногистохимическое исследование почти всегда может помочь в дифференциальной диагностике образований молочной железы
- ✓ Инвазивный рак молочной железы негативен в отношении экспрессии миоэпителиальных маркеров: p63, SMA, SMMS, p40, Calponin, S100, CD10
- ✓ При наличии любого патологического очага, даже доброкачественного, риск развития рака молочной железы возрастает в 1,5-5 раз

Алгоритм диагностики факторов риска развития рака молочной железы



Благодарю за внимание!

