



ФГБУ НМИЦ онкологии
им. Н. Н. Блохина
МЗ России



Цитологическая диагностика рака молочной железы: вчера, сегодня, завтра

«Рак молочной железы – 2017»,
НМИЦ ГП им. академика В. И. Кулакова,
8–9 декабря 2017

Т. Т. Кондратьева
НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина МЗ России

1

«Пионеры» ТИАБ молочной железы

- ▶ 1930е гг – Memorial Hospital, New York (USA)
- ▶ 1950е гг – Lopez-Cardozo (Netherlands)
- ▶ 1960е гг – Zajicek & Lowhagen (Sweden)
- ▶ 1960е гг – Husain (France?)
- ▶ 1970е гг – Клара Александровна Агамова (им. Герцена), Александра Сергеевна Петрова (ВОНЦ РАМН)
- ▶ Подтвердить/отвергнуть диагноз рака в молочной железе, при метастазировании, при рецидивах
- ▶ Разработка метода

Цитология сегодня

- Дооперационная диагностика рака и его вариантов
- Диагностика метастазов и рецидивов
- Диагностика доброкачественных процессов (ФА, ФКБ, склерозирующий аденоз и др.)
- Определение прогностических и предиктивных критериев
- Интраоперационная диагностика
- Иммуноцитохимия

3

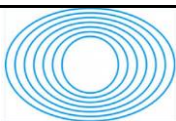






Цитология сегодня

- ▶ Дооперационная диагностика рака и его вариантов
- ▶ Диагностика метастазов и рецидивов
- ▶ Диагностика доброкачественных процессов (ФА, ФКБ, склерозирующий аденоз и др.)
- ▶ Определение прогностических и предиктивных критериев
- ▶ Интраоперационная диагностика
- ▶ Иммуноцитохимия



Дооперационная диагностика рака*

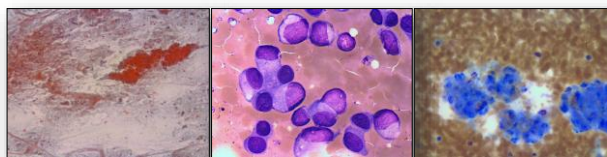
- Чувствительность 84% (61% - 98%)
- Специфичность 97% (56% - 100%)
- Точность 92,7% (50% - 98,5%)

Неадекватный материал – 0 – 50%

**The Art&Science of Cytopathology,
R.M.DeMay, 2012*

Эффективность метода зависит от:

- ▶ от правильного выбора способа получения материала
- ▶ его полноценности (адекватности)
- ▶ способов его обработки и окраски
- ▶ квалификации цитопатолога



Работа врача-цитолога проводится в тесном контакте с врачами-онкологами, эндоскопистами, хирургами, эндокринологами, рентгенологами и др.

Материал ТИАБ может быть приготовлен в виде:

- Мазок
- Жидкостная биопсия

Окраска

- Азур-эозиновые окраски (по Романовскому-Гимзе, Лейшману, Папенгейму)
- По Папаниколау (Pap-stain)
- Гематоксилин-эозин



- ▶ Клинические данные
- ▶ Маммография/УЗИ
- ▶ Цитологическая картина



При совместном анализе точность
диагностики опухолей молочной железы
приближается к 100%

¹⁾«Fine Needle Aspiration Cytology. Diagnostic Principles and Dilemmas» // Gabrijela Kocjan / Springer / 2006

²⁾«Золотой стандарт» диагностики и лечения рака молочной железы // Совет экспертов РООМ / Санкт-Петербург, 2016




Возможности и роль ТИАБ в диагностике гистологических вариантов РМЖ?



Needle biopsy:
A needle is used to draw
sample fluid and tissue
from a lump to be studied

13

2003



2012



14

Гистологическая классификация опухолей молочной железы (ВОЗ, 2012г.)

- ▶ **Epithelial tumors**
 - Microinvasive carcinoma
- ▶ **Invasive breast carcinoma**
 - Invasive carcinoma of no special type (NST)
 - Pleomorphic carcinoma
 - Carcinoma with osteoclast like stromal giant cells
 - Carcinoma with choriocarcinomatous features
 - Carcinoma with melanotic features
 - Invasive lobular carcinoma
 - Classic lobular carcinoma
 - Solid lobular carcinoma
 - Alveolar lobular carcinoma
 - Pleomorphic lobular carcinoma
 - Tubulolobular carcinoma
 - Mixed lobular carcinoma
 - Tubular carcinoma
 - Cribriform carcinoma
 - Mucinous carcinoma
 - Carcinoma with medullary features
 - Medullary carcinoma
 - Atypical medullary carcinoma
 - Invasive carcinoma NST with medullary features
 - Carcinoma with apocrine differentiation
 - Carcinoma with signet ring differentiation
 - Invasive micropapillary carcinoma
 - Metaplastic carcinoma of no special type
 - Low-grade adenosquamous carcinoma
 - Fibromatosis like metaplastic carcinoma
 - Squamous cells carcinoma
 - Spindle cell carcinoma
 - Metaplastic carcinoma
- mesenchymal differentiation
 - Chondroid differentiation
 - Osseous differentiation
 - Other types of mesenchymal differentiation
- Mixed metaplastic carcinoma
- Myoepithelial carcinoma
- Rare types
 - Carcinoma with neuroendocrine features
 - Neuroendocrine tumor, well differentiated
 - Neuroendocrine carcinoma, poorly differentiated (small cell carcinoma)
 - Carcinoma with neuroendocrine differentiation
 - Secretory carcinoma
 - Invasive papillary carcinoma
 - Acinic cell carcinoma
 - Mucoepidermoid carcinoma
 - Polymorphous carcinoma
 - Oncocytic carcinoma
 - Lipid rich carcinoma
 - Glycogen rich clear cell carcinoma
 - Sebaceous carcinoma
 - Salivary gland / skin adnexal type tumors
 - Cylindroma
 - Clear cell hidradenoma
- Adenoid cystic carcinoma
- ▶ **Precursor lesions**
 - Ductal carcinoma in situ
 - Lobular neoplasia
 - Lobular carcinoma in situ
 - Classic lobular carcinoma in situ
 - Pleomorphic lobular carcinoma in situ
 - Atypical lobular hyperplasia
- ▶ **Intraductal proliferative lesions**
 - Usual ductal hyperplasia
 - Columnar cell lesions including flat epithelial atypia
 - Atypical ductal hyperplasia
- ▶ **Papillary lesions**
 - Intraductal papilloma
 - Intraductal papilloma with atypical hyperplasia
 - Intraductal papilloma with ductal carcinoma in situ
 - Intraductal papilloma with lobular carcinoma in situ
 - Intraductal papillary carcinoma
 - Encapsulated papillary carcinoma
 - Encapsulated papillary carcinoma with invasion
 - Solid papillary carcinoma
 - In situ
 - Invasive
- ▶ **Epithelial-myoepithelial tumors**
 - Pleomorphic adenoma
 - Adenomyoepithelioma
 - Adenomyoepithelioma with carcinoma

15

Гистологическая классификация опухолей молочной железы (ВОЗ, 2012г.)

- ▶ **Benign epithelial proliferations**
 - Sclerosing adenosis
 - Apocrine adenosis
 - Microglandular adenosis
 - Radial scar / complex sclerosing lesion
 - Adenomas
 - Tubular adenoma
 - Lactating adenoma
 - Apocrine adenoma
 - Ductal adenoma
- ▶ **Mesenchymal tumors**
 - Nodular fasciitis
 - Myofibroblastoma
 - Desmoids type fibromatosis
 - Inflammatory myofibroblastic tumor
 - Benign vascular lesions
 - Haemangioma
 - Angiomatosis
 - Atypical vascular lesions
 - Pseudoangiomatous stromal hyperplasia
 - Granular cell tumor
 - Benign peripheral nerve sheath tumors
 - Neurofibroma
 - Schwannoma
 - Lipoma
 - Angiolipoma
 - Liposarcoma
 - Angiosarcoma
 - Rhabdomyosarcoma
 - Osteosarcoma
- Leiomyoma
- Leiomyosarcoma
- ▶ **Fibroepithelial tumors**
 - Fibroadenoma
 - Phyllodes tumor
 - Benign
 - Borderline
 - Malignant
 - Periductal stromal tumor, low grade
 - Hamartoma
- ▶ **Tumors of the nipple**
 - Nipple adenoma
 - Syringomatous adenoma
 - Paget disease of the nipple
- ▶ **Malignant lymphoma**
 - Diffuse large B cell lymphoma
 - Burkitt lymphoma
 - T cell lymphoma
 - Anaplastic large cell lymphoma, ALK negative
 - Extranodal marginal-zone B cell lymphoma of MALT-type
 - Follicular lymphoma
- ▶ **Metastatic tumors**
 - ▶ **Tumors of the male breast**
 - Gynaecomastia
 - Carcinoma
 - Invasive carcinoma
 - In situ carcinoma
- ▶ **Clinical patterns**
 - Inflammatory carcinoma
 - Bilateral breast carcinoma

16

Протоковый рак МЖ

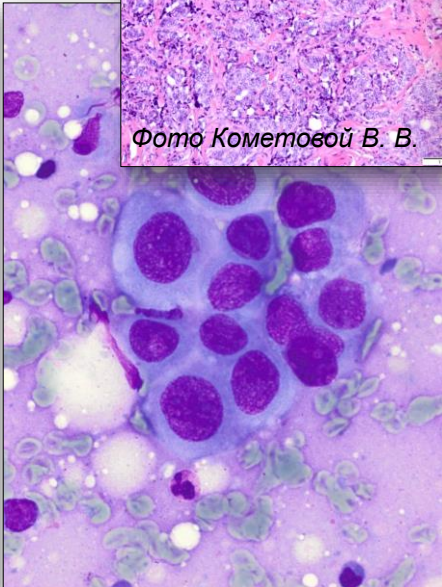
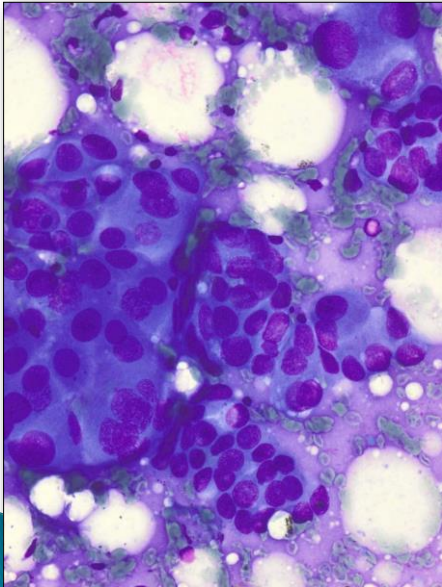
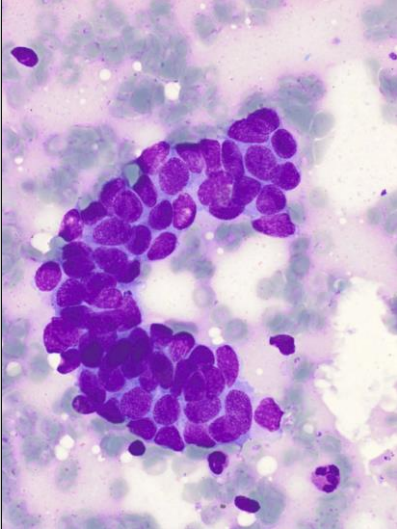
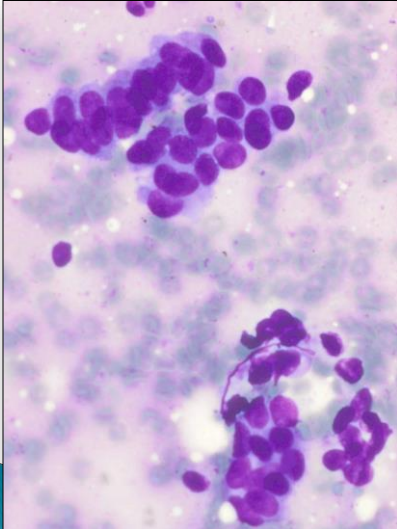
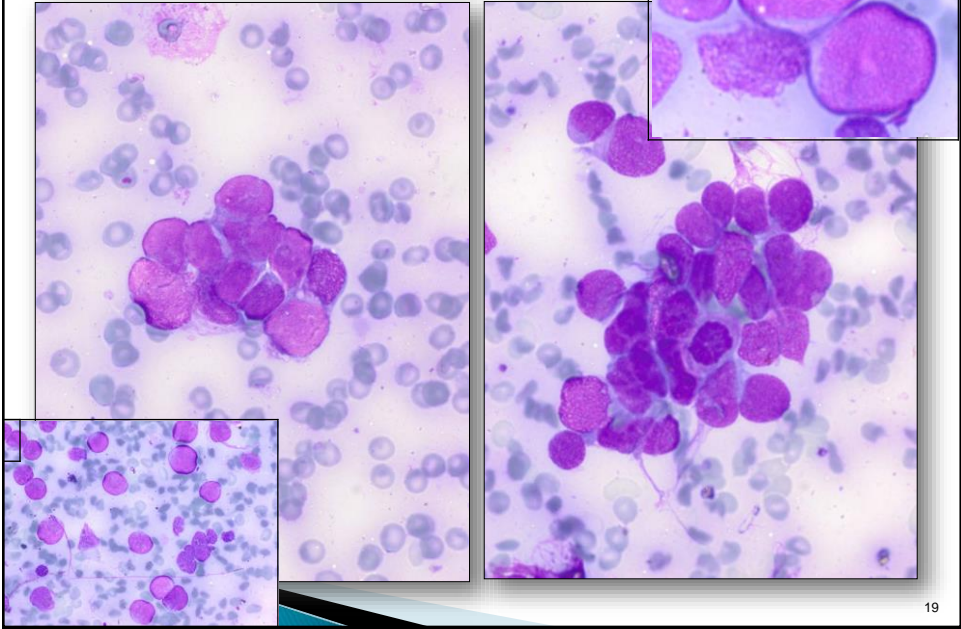


Фото Кометовой В. В.

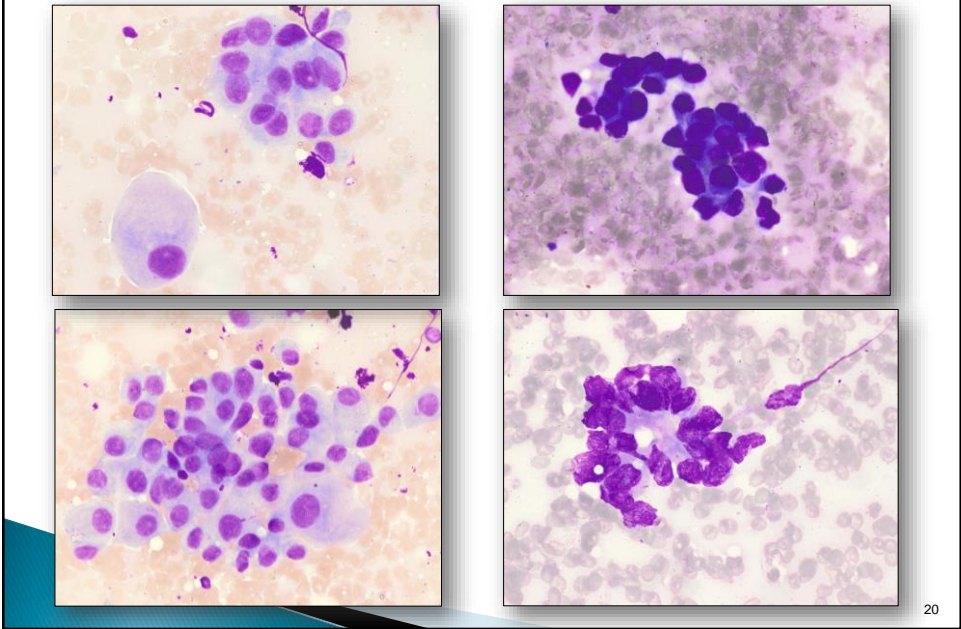
Протоковый рак Трабекулярного строения



Протоковый рак МЖ



Дольковый рак МЖ



Дольковый рак

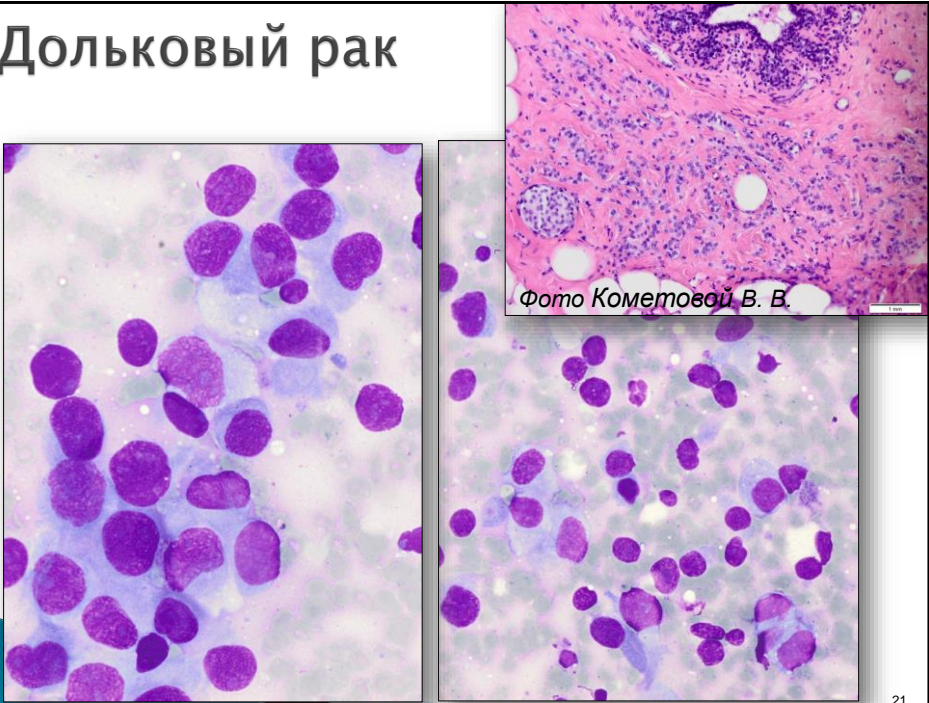
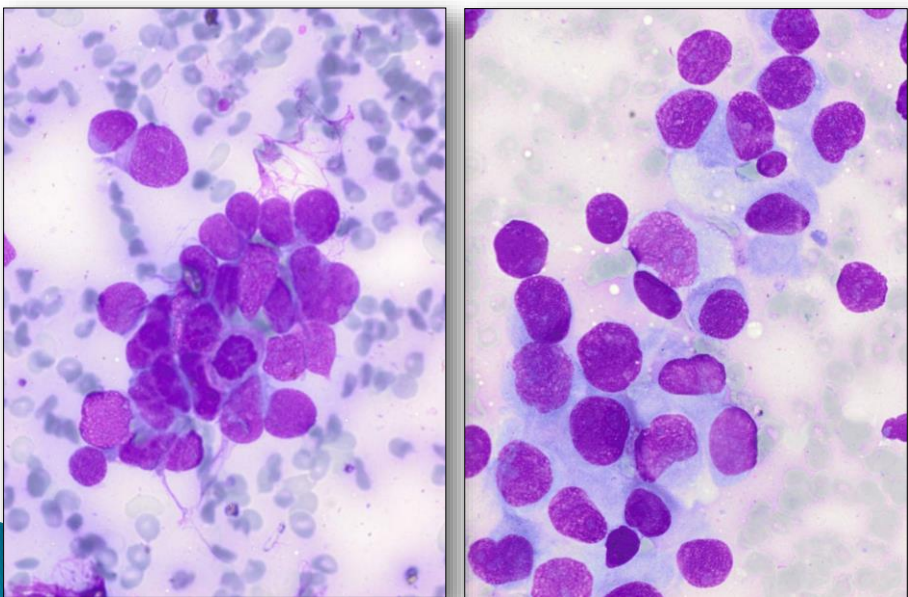


Фото Кошетовой В. В.

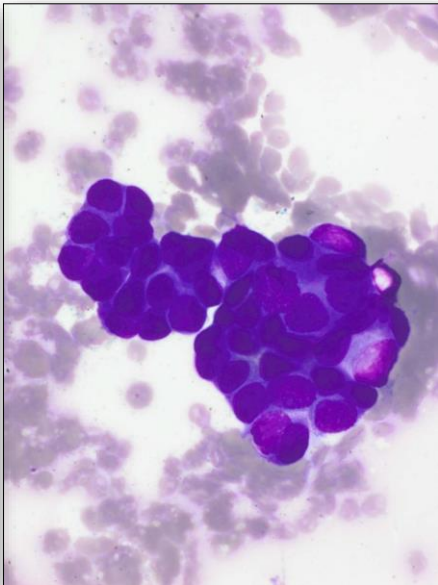
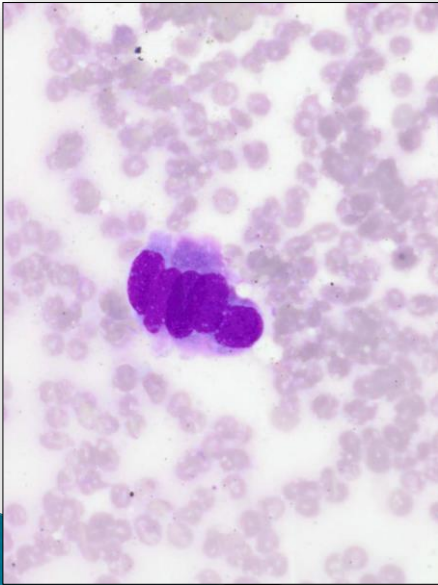
21

Протоковый vs дольковый



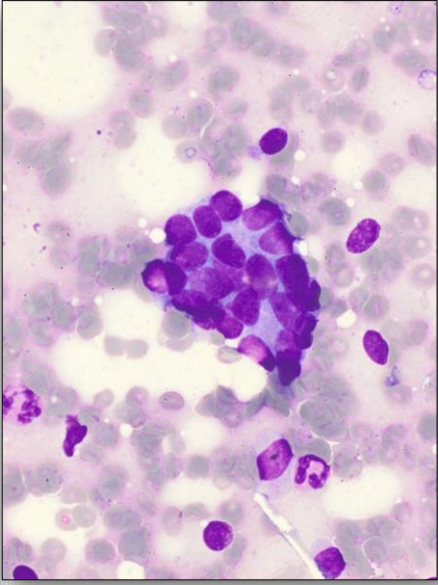
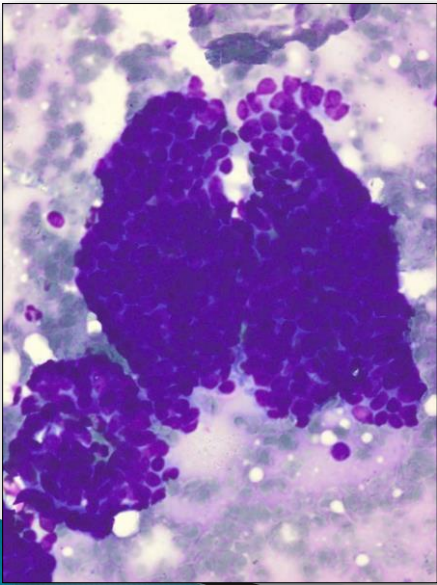
22

Протоковый vs дольковый



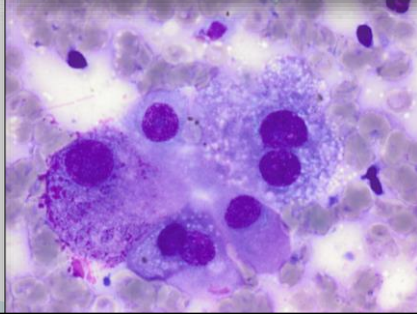
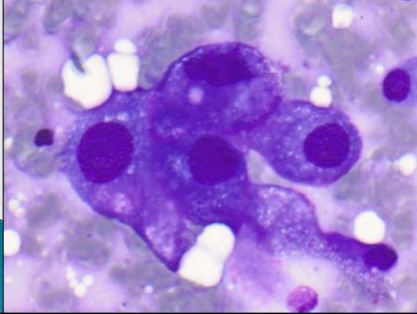
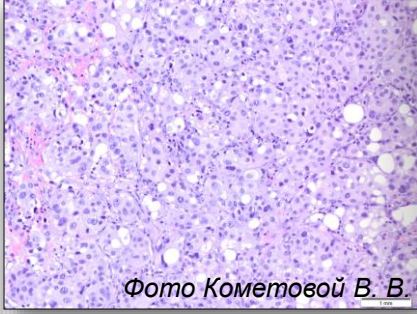
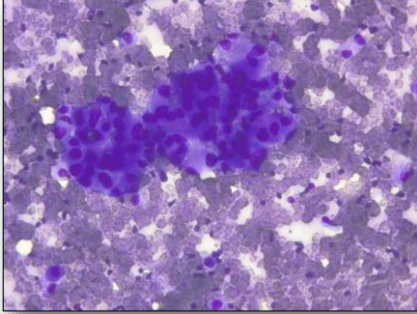
23

Протоковый vs дольковый



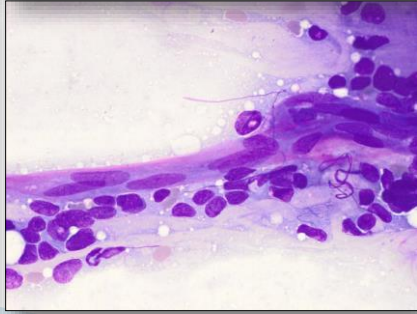
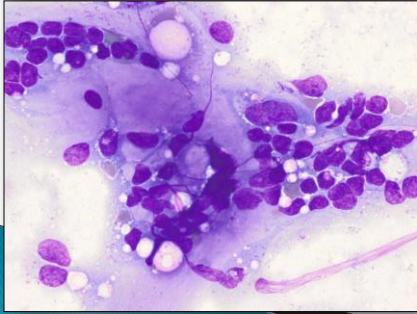
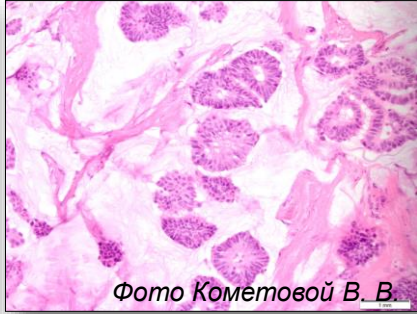
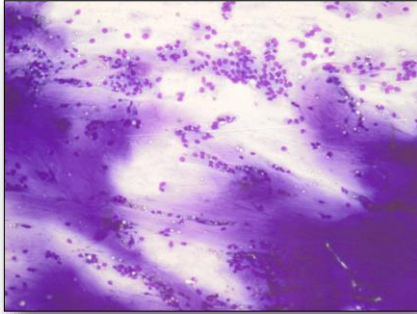
24

Апокриновый рак МЖ



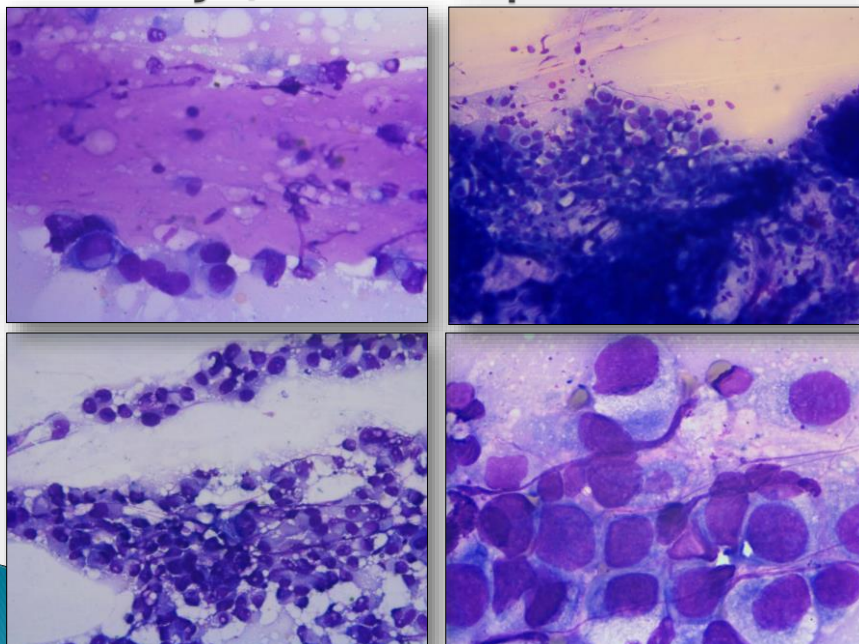
25

Муцинозный рак МЖ

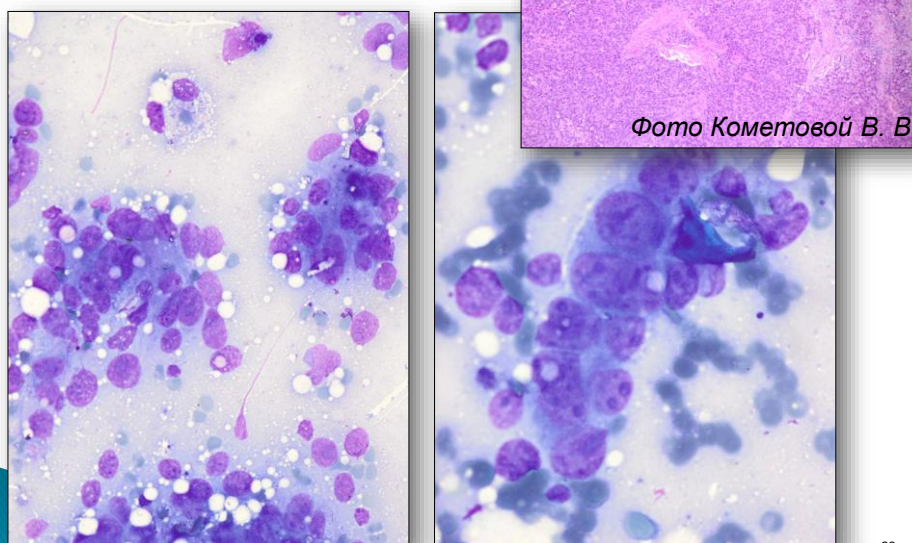


26

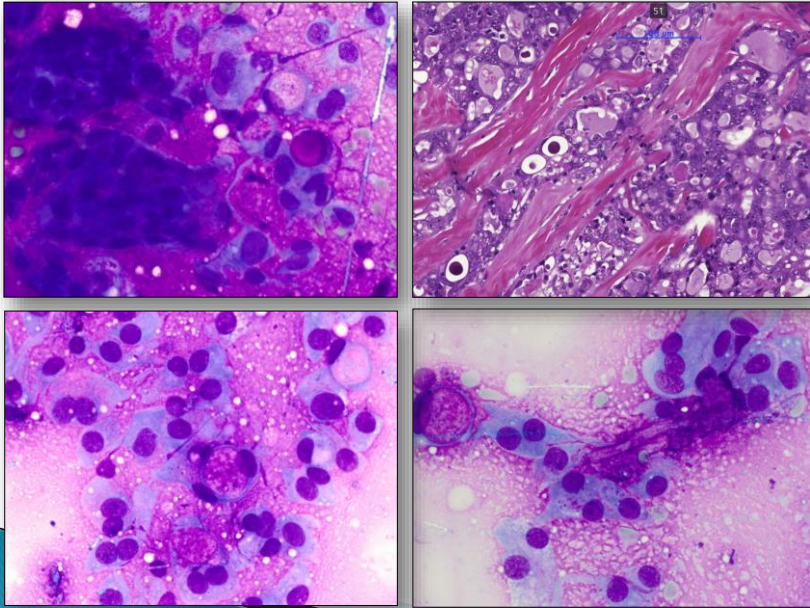
Муцинозный рак МЖ



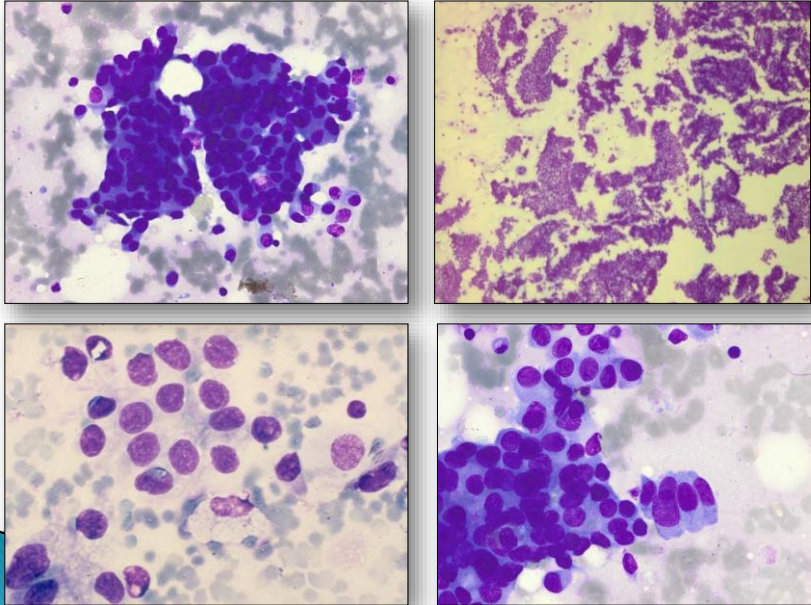
Медуллярный рак МЖ



Секреторный рак МЖ



Папиллярный рак МЖ



Тубулярный рак МЖ

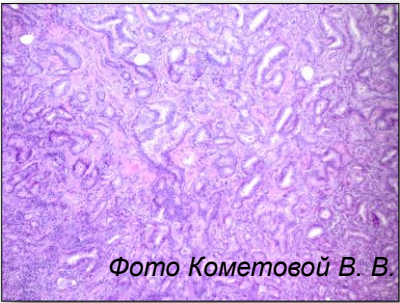
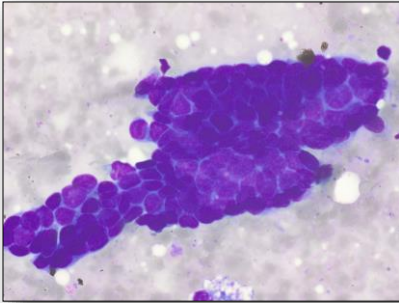
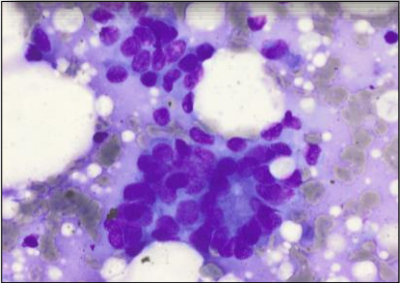
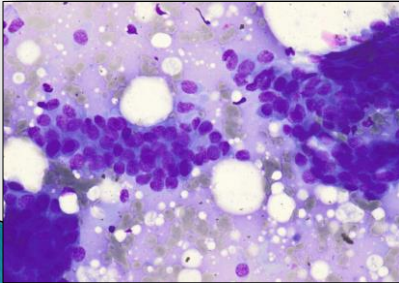
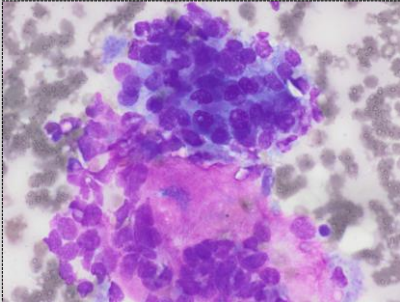
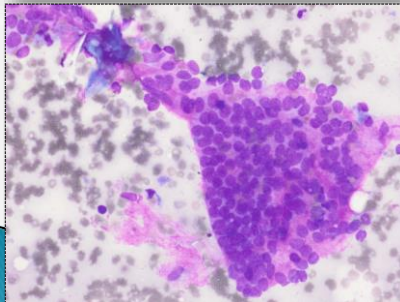
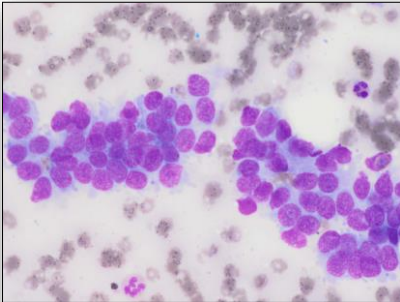
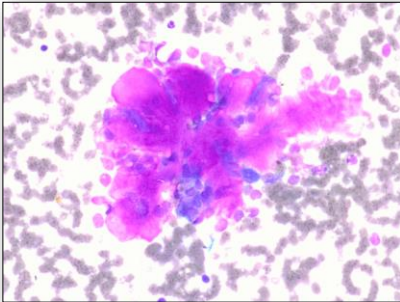


Фото Кометовой В. В.



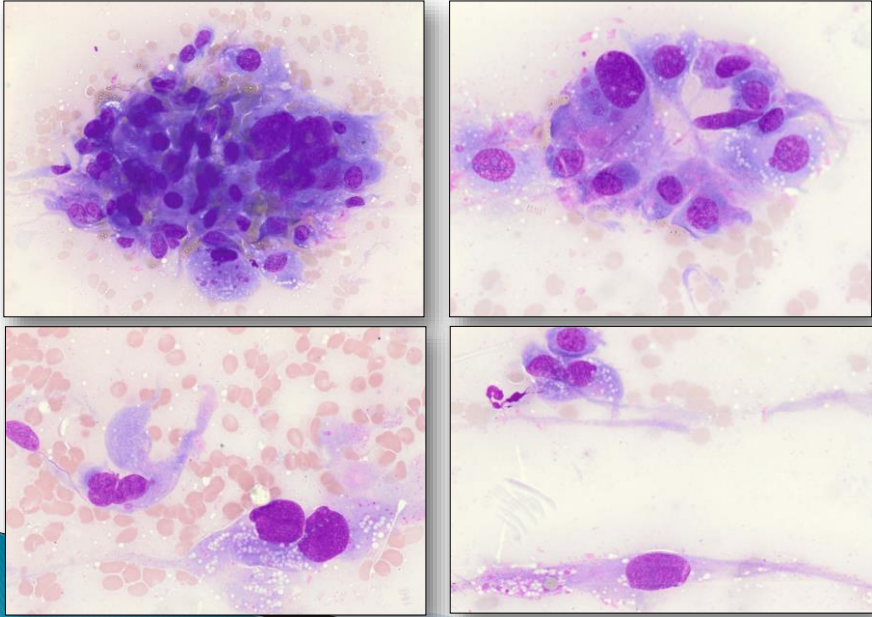
31

Аденокистозный рак МЖ

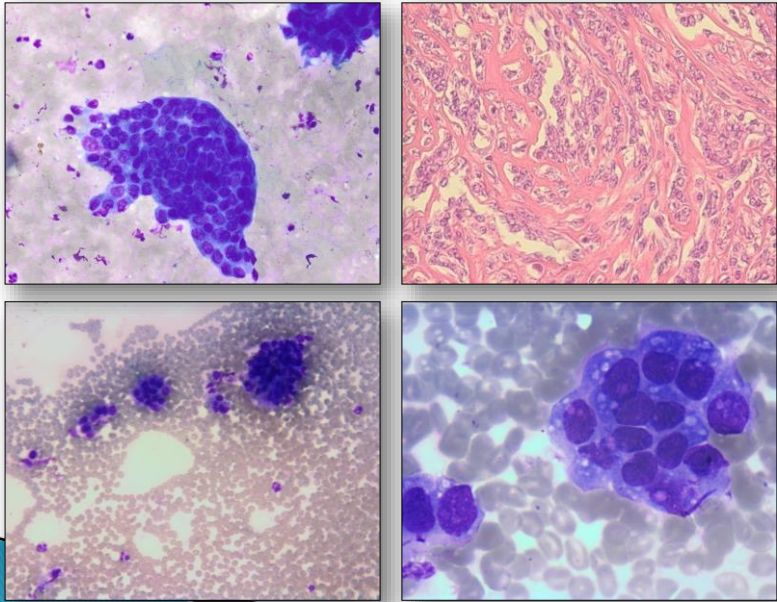


32

Метапластический рак МЖ



Рак МЖ, микропапиллярный вариант



РМЖ с признаками нейроэндокринной дифференцировки

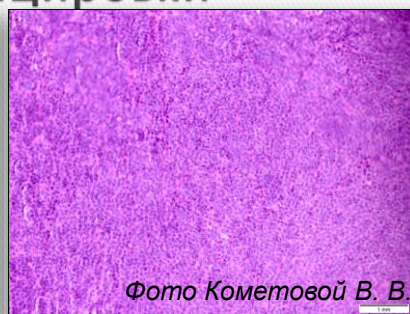
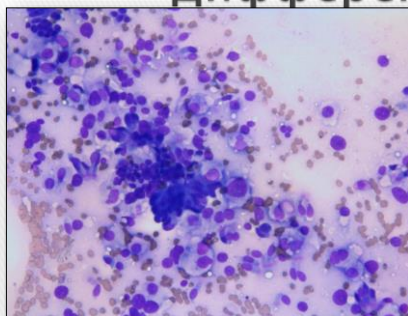
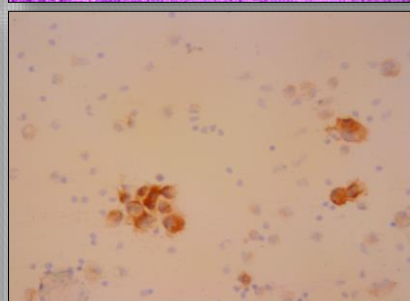
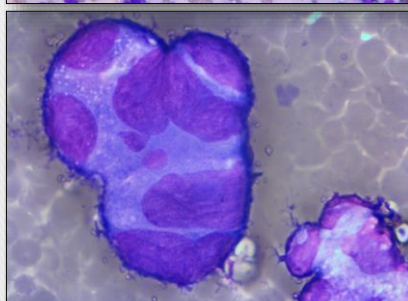
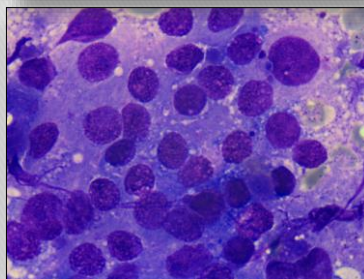
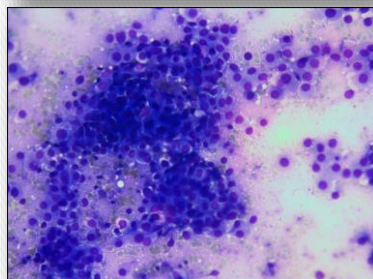
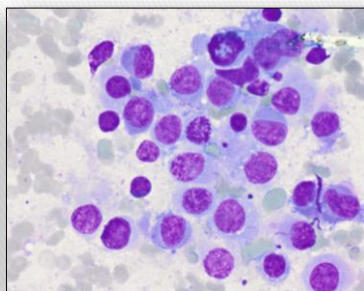
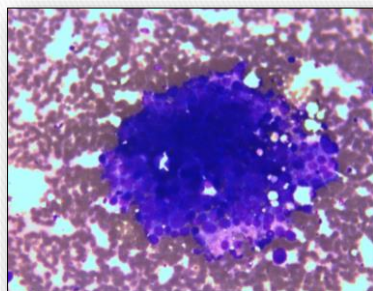


Фото Кометовой В. В.



35

Трижды негативный базалоидного типа РМЖ



36

Molecular Oncology

Open Access

Review

Histological types vs molecular subtypes

Britta Weigelt, Felipe

First published: 18 April
DOI: 10.1016/j.molonc.2017.03.001
Cited by (CrossRef): 81

Special types vs molecular subtypes

June 2010

View issue TOC
Volume 4, Thematic Issue: Molecular Biology of Breast Cancer
Pages 192-208

37

Гистологический вариант, **морфология** и степень дифференцировки опухолевых клеток являются основополагающими факторами прогноза



По данным литературы, в 70–80% случаев РМЖ не имеет признаков специфичности и описывается как инвазивный протоковый рак

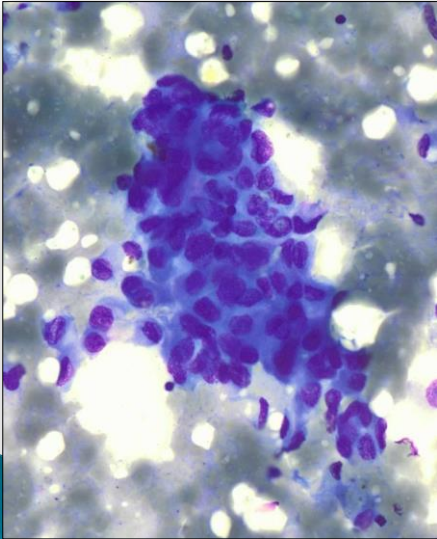
39

Цитология сегодня

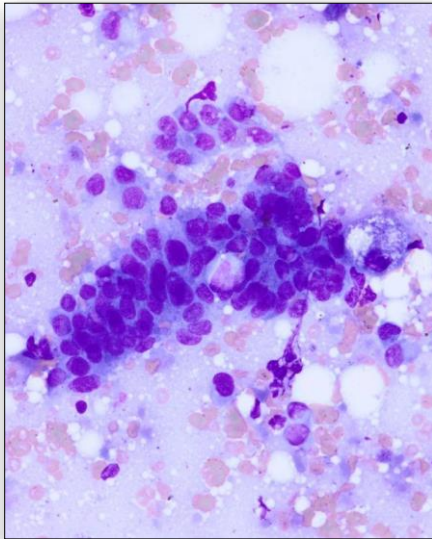
- ▶ Дооперационная диагностика рака*
- ▶ **Диагностика метастазов и рецидивов**
- ▶ Диагностика доброкачественных процессов (ФА, ФКБ, склерозирующий аденоз и др.)
- ▶ Определение прогностических и предиктивных критериев
- ▶ Интраоперационная диагностика
- ▶ Иммуноцитохимия

40

Трансторакальная
пункция легкого

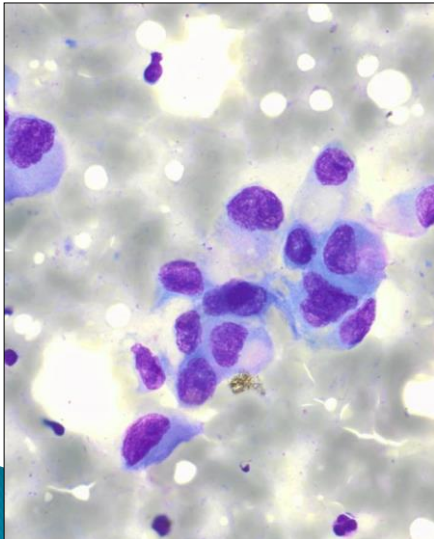


Пункция
молочной железы

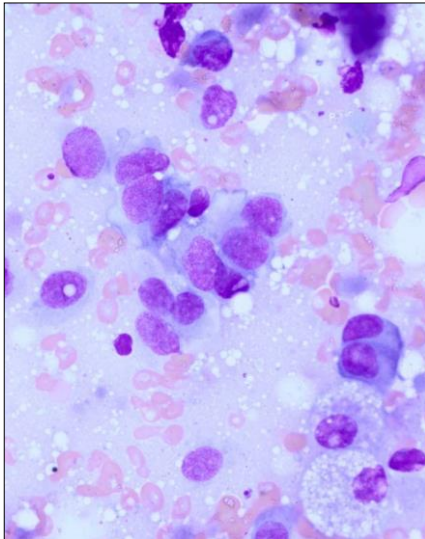


4
1

Трансторакальная
пункция легкого

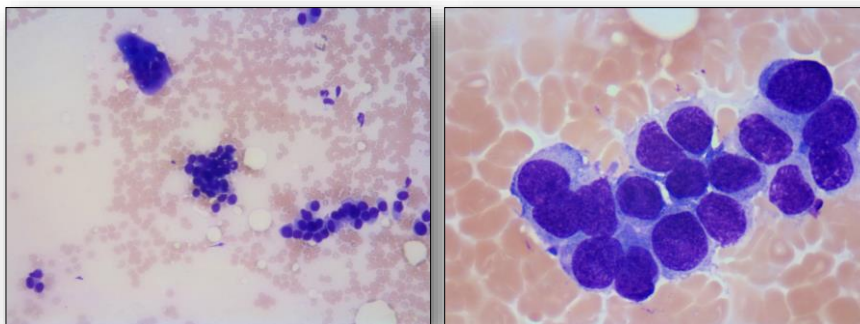


Пункция
молочной железы



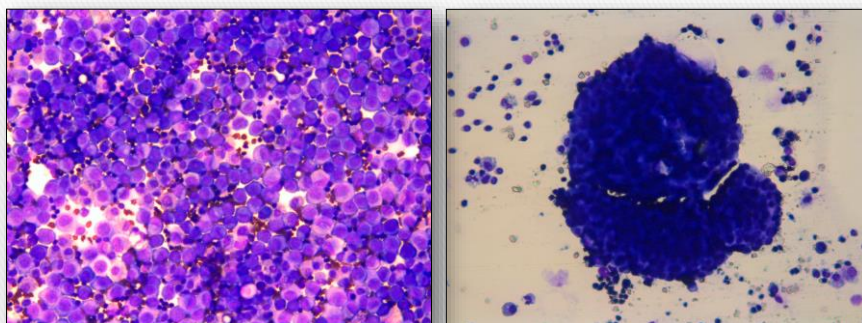
4
2

Больная У, 56 лет Метастаз в Th12 при НПО



43

Метастазы РМЖ в экссудатах

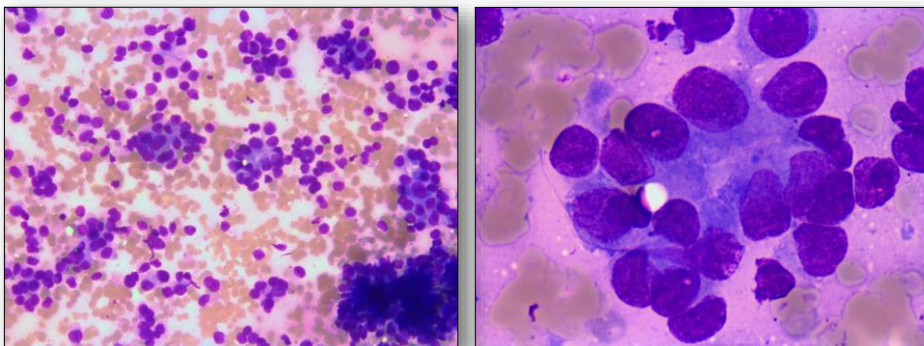


Асцит

Плеврит

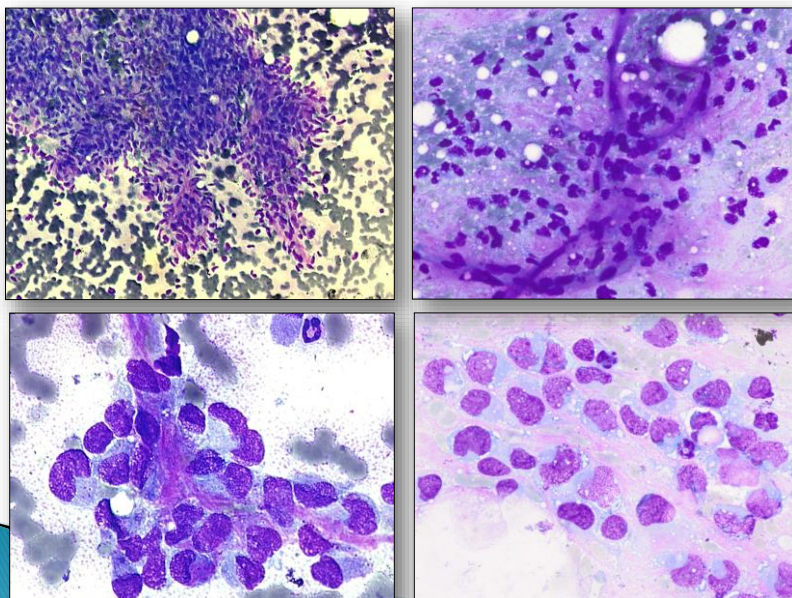
44

**Больная Б., 68 лет.
Узловое образование в орбите**



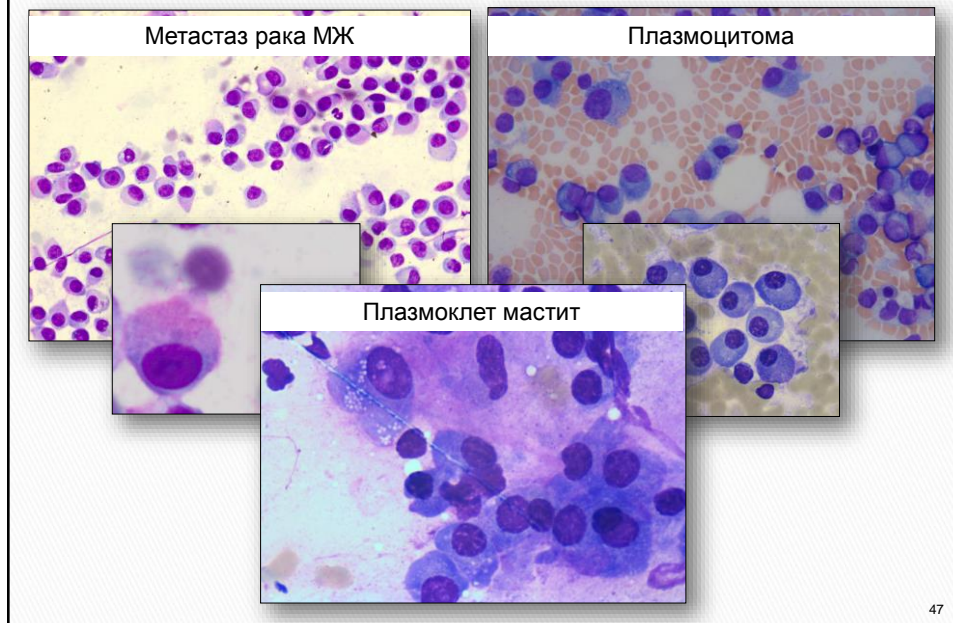
45

**Больная У., 56 лет
Клинический диагноз: РМЖ**



46

Проблемы диагностики



Цитология сегодня

- ▶ Дооперационная диагностика рака*
- ▶ Диагностика метастазов и рецидивов
- ▶ **Диагностика доброкачественных процессов (ФА, ФКБ, склерозирующий аденоз и др.)**
- ▶ Определение прогностических и предиктивных критериев
- ▶ Интраоперационная диагностика
- ▶ Иммуноцитохимия

ЦИТОЛОГИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ И НЕОПУХОЛЕВЫХ ПРОЦЕССОВ

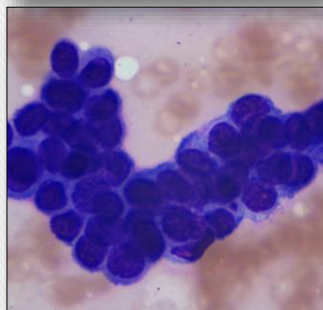
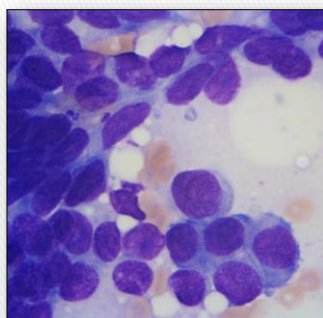
Точность цитологического метода 42–85%

Использование ТИАБ позволяет избежать ненужного или уменьшить объем хирургического вмешательства (около 40% случаев узловых образований МЖ не требуют оперативного вмешательства)

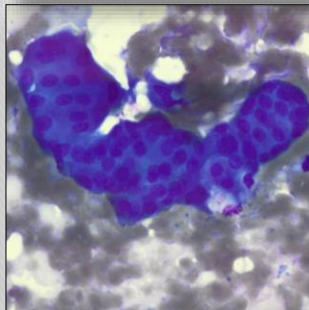
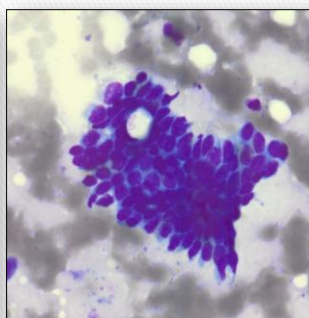
*«Fine Needle Aspiration Cytology. Diagnostic Principles and Dilemmas» Gabrijela Kocjan / Springer / 2006

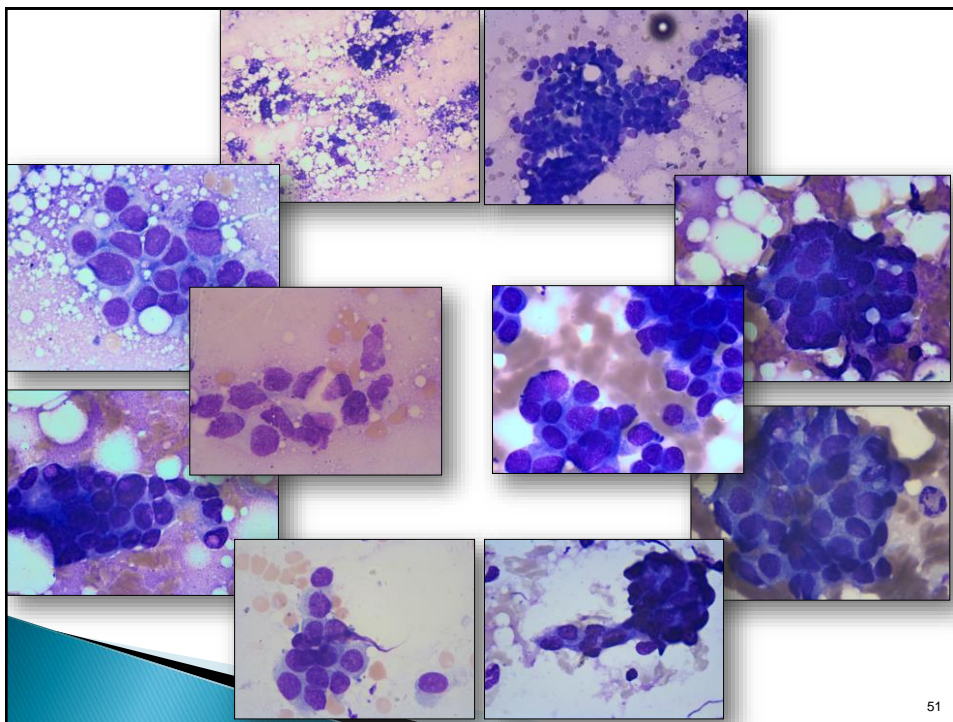
*Diagnostic Breast Pathology / Linz / 2017

Фиброаденома



ФКБ

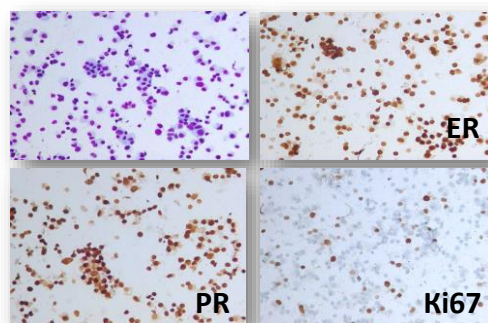
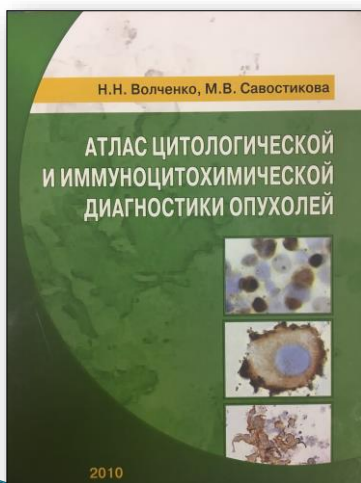




Цитология сегодня

- ▶ Дооперационная диагностика рака*
- ▶ Диагностика метастазов и рецидивов
- ▶ Диагностика доброкачественных процессов (ФА, ФКБ, склерозирующий аденоз и др.)
- ▶ Определение прогностических и предиктивных критериев
- ▶ Интраоперационная диагностика
- ▶ **Иммуноцитохимия**

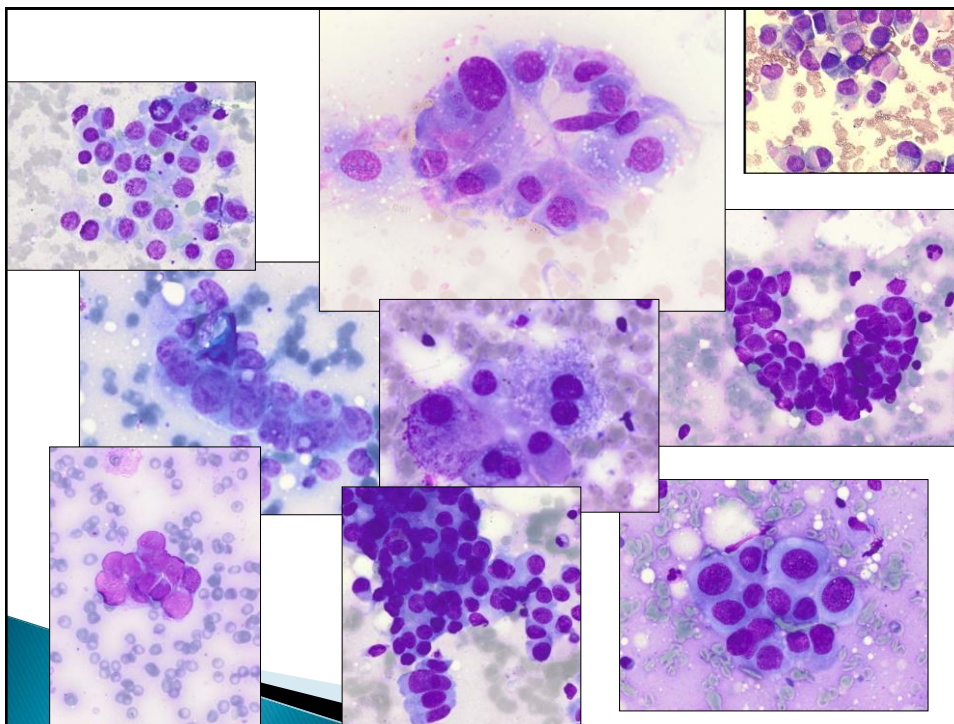
Иммуноцитохимическое исследование при РМЖ



Одним из важных прогностических факторов при РМЖ является морфологическая структура опухоли

НО! Многофакторные анализы не показывают статистически значимой разницы в выживаемости больных РМЖ в зависимости от гистологического варианта опухоли





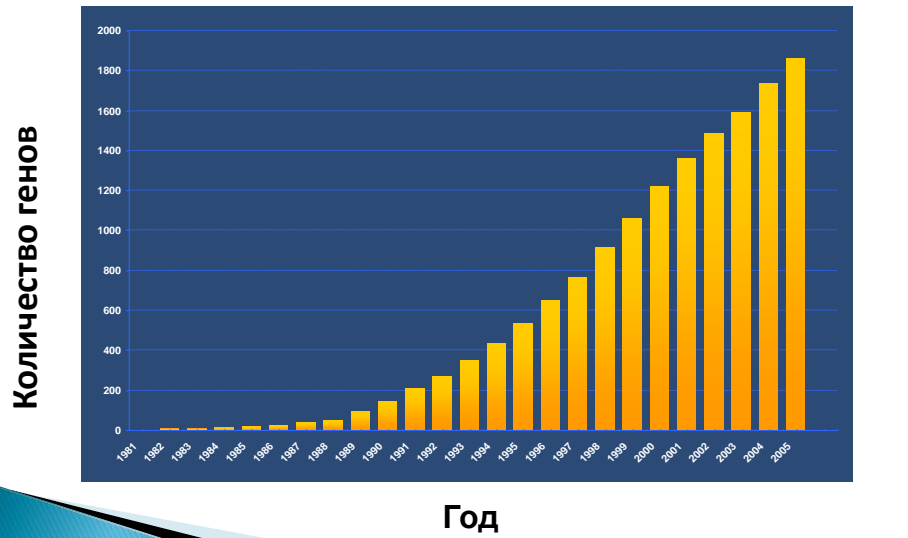
Молекулярно-генетические изменения в опухолях

- ▶ Активирующие мутации в онкогенах
- ▶ Инактивирующие мутации в антионкогенах
- ▶ Геномная нестабильность
- ▶ Эпигенетические механизмы

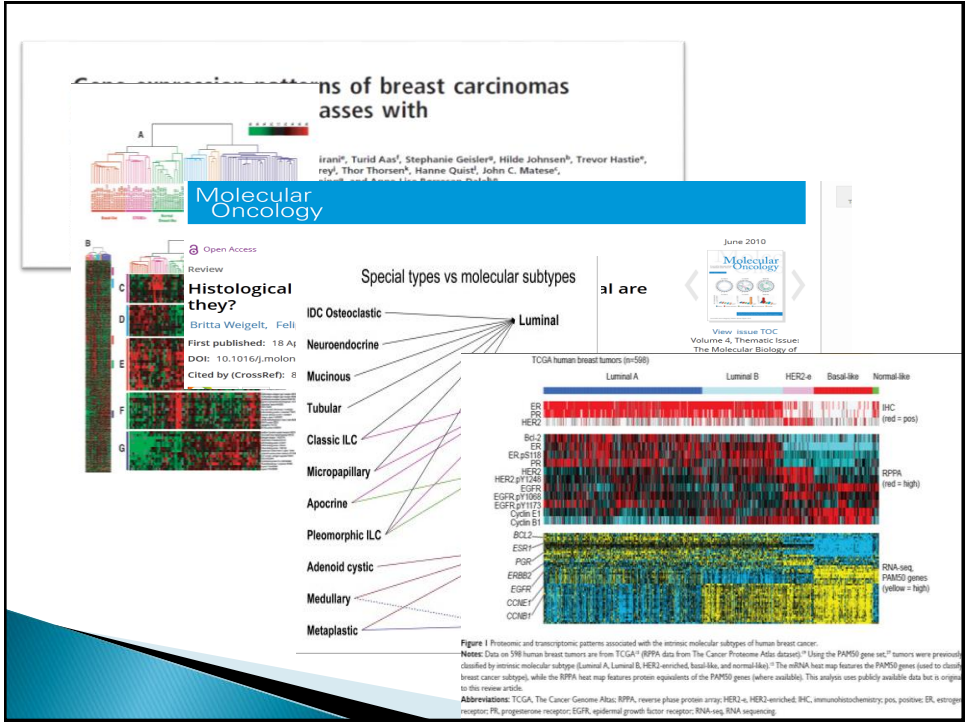
(аномальное метилирование, мРНК и др.)

*Hanahan, Weinberg, 2000

Количество генов, ассоциированных с РМЖ (эволюция взглядов в 1981–2005гг.)



Источник: Online Baechner Penaul Llorca lecture





mammaprint

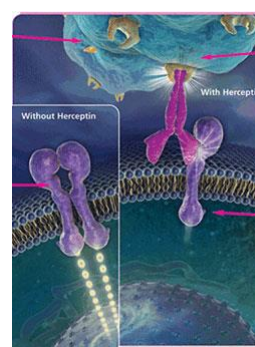
oncotype DX[®]
Breast Cancer Assay
Uncover the Unexpected™

prosigna[®] Breast cancer
gene signature assay

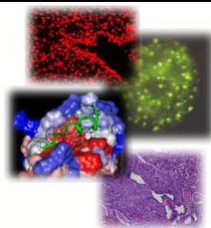
EndoPredict[®]

Современная терапия РМЖ

Эмпирический подход в терапии рака постепенно замещается научно-обоснованным поиском лекарственных средств, направленных на ключевые молекулярные механизмы опухолевой трансформации

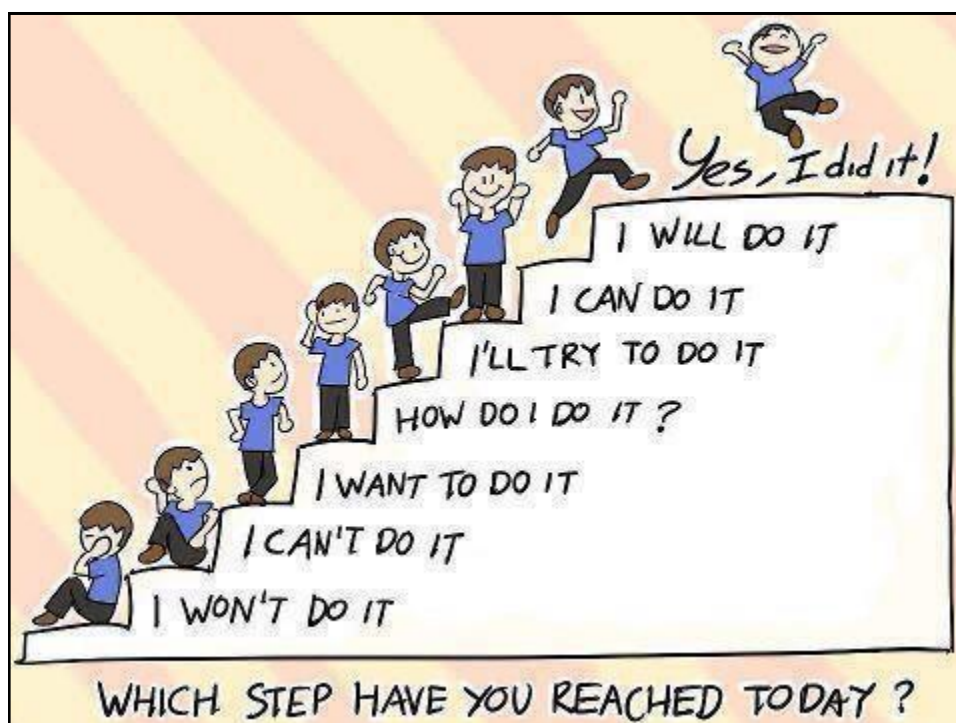


*Е.Н. Имянитов, К.П. Хансон 2000



Необходим поиск принципиально новых подходов в изучении биологии опухолевой клетки, и как следствие, разработка профилактических и лечебных программ рака молочной железы

63



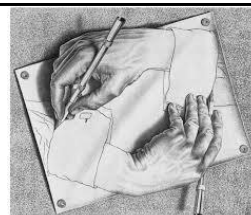
Вопросы на сегодня–завтра

- ▶ Кор-биопсия vs ТИАБ
- ▶ Жидкостная vs Традиционная
- ▶ Молекулярно-генетическое тестирование – дополнение или замена морфологическому диагнозу?
- ▶ TNM-классификация vs Биология опухоли (что определяет течение болезни и назначение адъювантной терапии)
- ▶ Инвазивная карцинома, NST
- ▶ Эпигенетика?
Иммунология?

65



**Цитологическое исследование -
экономичный, малоинвазивный,
информативный метод
морфологической диагностики**



Сочетанное использование двух самостоятельных морфологических методов исследования (цитологического и гистологического) уменьшает вероятность ошибочного диагноза



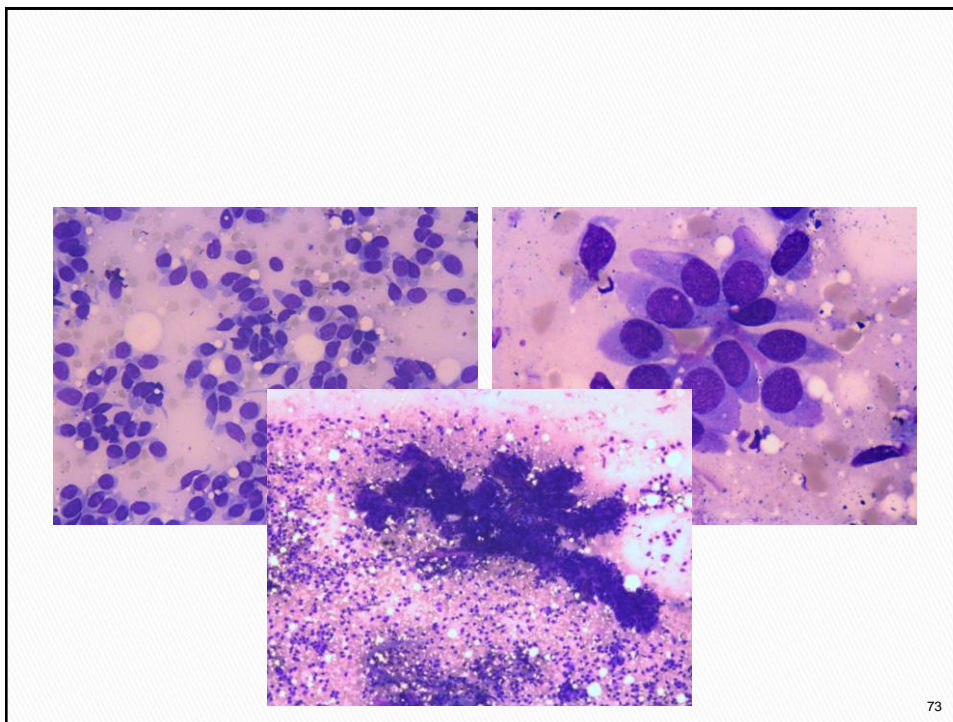
Цитологическое исследование оказывает существенную помощь в уточнении не только клинического диагноза, но и может способствовать совершенствованию и изучению морфо-, гистогенеза и биологии опухолей молочной железы



Проведение молекулярно-генетических исследований на цитологическом материале предоставляет новые и дополнительные возможности выявления прогностических и предиктивных характеристик опухоли с целью выбора адекватной терапии

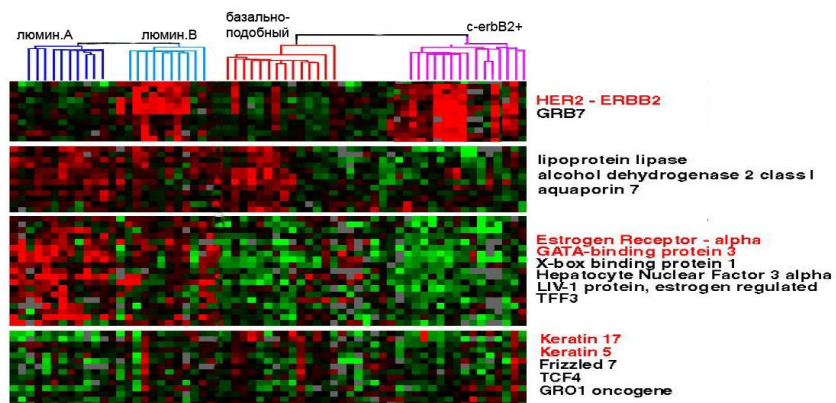






73

Различные «паттерны» экспрессии в молекулярно-генетических подгруппах РМЖ



Источник: Perou et al. 2000, Sørlie et al. 2003, Hu et al. 2006

