



МОСКОВСКИЙ КЛИНИЧЕСКИЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР ИМЕНИ А.С. ЛОГИНОВА

Морфологическое исследование операционного материала с применением рентгенографии при раке молочной железы после неoadъювантной химиотерапии

Конференция «Рак молочной железы», сессия диагностика и лечение
Тележникова Инесса Михайловна



Московский
клинический
научный центр

Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86
Тел.: +7 495 304 30 35
www.mklnc.ru

Москва
29.11.2019

Роль патолога

- Предпринимаются многочисленные попытки выявить молекулярно-биологические маркеры, позволяющие предсказать ответ опухоли на лечение, тем не менее единственным доказательным способом определения эффекта от лекарственного препарата является морфологическая оценка регресса
- Не редкость, когда при сопоставлении клинических и рентгенологических данных отмечается полный или выраженный регресс опухоли в ответ на неoadъювантную химиотерапию, а в операционном материале при морфологическом исследовании, патолог регистрирует частичный или минимальный ответ

S.V. Sazonov, N.V. Kazantseva. JOURNAL OF URAL MEDICAL ACADEMIC SCIENCE No. 3, 2016. doi: 10.17116/pathol201678241-46

Schott A.F., Roubidoux M.A., Helvie M.A. et al. linical and radiologic assessments to predict breast cancer pathologic complete response to neoadjuvant chemotherapy. Breast Cancer Res. Treat., 2005. 92 (3): 231-238



Московский
клинический
научный центр

Роль патолога

- Клинические методы / методы визуализации
 - Ложно-негативный результат в 40-60%
 - Ложно-положительный результат в 20-30%
- Морфологическое исследование является золотым стандартом оценки ответа на проводимую неоадьювантную химиотерапию

THE UNIVERSITY OF TEXAS
MD Anderson
 Cancer Center
 Making Cancer History®

A.A. Sahin, M.D.
 Professor of Pathology
 The University of Texas MD Anderson Cancer Center



National
 Comprehensive
 Cancer
 Network®

NCCN Guidelines Version 2.2019 Invasive Breast Cancer

[NCCN Guidelines Index](#)
[Table of Contents](#)
[Discussion](#)

PRINCIPLES OF PREOPERATIVE SYSTEMIC THERAPY

- Randomized trials of chemotherapy demonstrate similar long-term outcomes when patients are given the same treatment preoperatively compared with postoperatively.¹
- Preoperative systemic therapy can render surgically inoperable tumors operable and offers potential benefits for patients with operable breast cancer. Importantly, preoperative systemic therapy can improve rates of breast conservation therapy eligibility, can minimize the extent of axillary surgery, and provides an opportunity to observe clinical and pathologic response to systemic therapy in an individual patient.
- Pathologic complete response (pCR) to preoperative systemic therapy is associated with an extremely favorable disease-free and overall survival, particularly in situations in which all treatment is given preoperatively. The correlation between pathologic response and long-term outcome is strongest for triple-negative breast cancer (TNBC), somewhat less so for HER2-positive disease, and least for ER-positive disease.^{2,3}
- A number of chemotherapy regimens have activity in the preoperative setting. In general, those chemotherapy regimens recommended in the adjuvant setting may be considered in the preoperative setting. [See Preoperative/Adjuvant Therapy Regimens \(B1N1-L\)](#).
- Preoperative endocrine therapy alone may be considered for patients with ER-positive disease based on comorbidities or low-risk luminal biology.

- Patients with HER2-positive tumors should be treated with preoperative systemic therapy incorporating trastuzumab for at least 9 weeks of preoperative therapy. A trastuzumab-containing

Полный морфологический ответ (pCR) ассоциирован с высокой безрецидивной и общей выживаемостью. Ассоциация наиболее выражена в группе тройного негативного рака, в меньшей степени – в HER2+ опухолях, менее всего – в группе ER+ карцином

complete standard regimen should be given prior to surgery. If all intended treatment was not completed prior to surgery, additional chemotherapy to complete the regimen may be given after surgery. Patients with operable breast cancer experiencing progression of disease during preoperative systemic therapy may be given an alternate systemic therapy or taken to surgery. Locoregional therapy principles should be applied in the same manner as in patients treated with adjuvant systemic therapy.



Московский
 клинический
 научный центр

Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86
 Тел. (495) 340 30 39
 www.mknc.ru

Lancet. 2014 Jul 12;384(9938):164-72. doi: 10.1016/S0140-6736(13)62422-8. Epub 2014 Feb 14.

Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis.

Cortazar P¹, Zhang L², Untch M³, Mehta K⁴, Costantino JP⁵, Wolmark N⁵, Bonnefoi H⁶, Cameron D⁷, Gianni L⁸, Valagussa P⁹, Swain SM¹⁰, Prowell T², Loibl S⁴, Wickerham DL⁵, Bogaerts J¹¹, Baselga J¹², Perou C¹³, Blumenthal G², Blohmer J¹⁴, Mamounas EP¹⁵, Bergh J¹⁶, Semiglazov V¹⁷, Justice R², Eidtmann H¹⁸, Paik S⁵, Piccart M¹⁹, Sridhara R², Fasching PA²⁰, Slaets L¹¹, Tang S², Gerber B²¹, Geyer CE Jr²², Pazdur R², Ditsch N²³, Rastogi P⁵, Eiermann W²³, von Minckwitz G⁴.

- Мета-анализ 12 крупномасштабных клинических исследований, **11955 пациентов**
- Частота pCR не показала выраженной зависимости от стадии заболевания и клинического статуса лимфатических узлов. Однако показала положительную корреляционную зависимость с агрессивными подтипами рака молочной железы высокой степени злокачественности (Grade 3)
- Отсутствие остаточного инвазивного рака в молочной железе и лимфатических узлах (ypT0/Tis ypN0) ассоциировалась с лучшей безрецидивной выживаемостью (EFS) и общей выживаемостью (OS), чем отсутствие остаточного инвазивного рака только в молочной железе (ypT0/Tis)
- Показатели EFS и OS были наиболее высокими у пациентов с тройным негативным раком и в меньшей степени с HER+, ER-



Московский клинический научный центр

Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86
Тел: (495) 340 30 39
www.mknc.ru

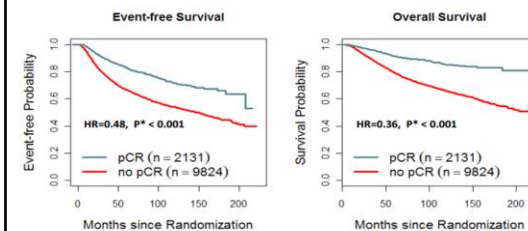
Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA)

- в 2014 г. FDA одобрило применение оценки Pathological Complete Response (полного патологического ответа опухоли, pCR) в качестве суррогатного маркера эффективности неoadъювантной химиотерапии, как имеющего существенное прогностическое значение для пациенток с РМЖ

Guidance for Industry Pathological Complete Response in Neoadjuvant Treatment of High-Risk Early-Stage Breast Cancer: Use as an Endpoint to Support Accelerated Approval

U.S. Department of Health and Human Services
Food and Drug Administration
Center for Drug Evaluation and Research (CDER)
October 2014
Clinical/Medical

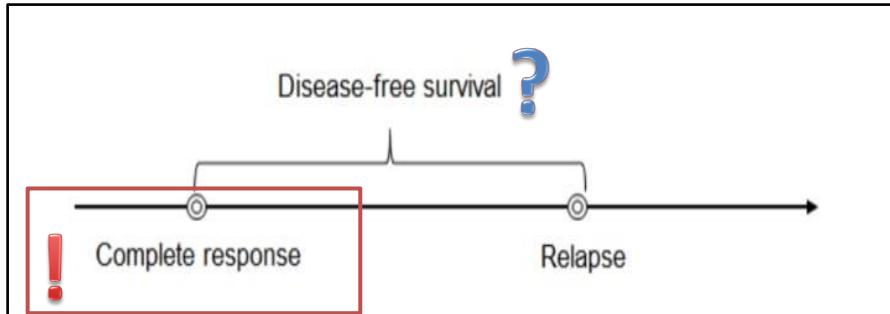
Association of pCR with EFS and OS



pCR=ypT0/is ypN0 * Nominal p-value

YU.YU. Andreeva et al. Arkhiv Patologii, 2016.
DOI: 10.22138/2500-0918-2016-15-3-85-96

Оценка лечебного регресса опухоли молочной железы



Точкой отсчёта в случае оценки безрецидивной выживаемости выступает дата, когда была установлена полная ремиссия

YU.YU. Andreeva et al. Arkhiv Patologii, 2016. DOI: 10.22138/2500-0918-2016-15-3-85-96



Московский
клинический
научный центр

Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86
Тел. (495) 340 30 39
www.mknsc.ru

S.V. Sazonov, N.V. Kazantseva. JOURNAL OF URAL MEDICAL ACADEMIC SCIENCE No. 3, 2016. doi: 10.17116/pathol201678241-46

Системы оценки морфологического регресса рака молочной железы

Название системы	Параметры	Оценка лимфатических узлов	Количество степеней и критерии оценки
Лавникова Г.А.	Некроз, фиброз, клеточность	нет	Четыре степени
Лушников Е.Ф.	Некроз, фиброз, клеточность	да	Четыре степени
MNPI (Modified Nottingham Prognostic Index)	Размер остаточной опухоли, степень дифференцировки и по MSBR	да, число лимфоузлов с метастазами	MNPI = 0.2 x размер опухоли + статус лимфатических узлов + степень MSBR Статус лимфатических узлов: 1 – лимфоузлы без метастазов, 2 – метастазы в 1-3 лимфоузлах, 3 – метастазы в 4-х и более лимфатических узлах; MSBR – от 1 до 5 степеней
Pinder	Наличие инвазивной карциномы, наличие эффекта от лечения	да, наличие эффекта от лечения	Четыре степени патоморфоза: 1 - полный морфологический регресс (pCR) 2 - минимальная остаточная опухоль, менее 10% опухолевых клеток 3 - 10-50% клеток опухоли 4 - более 50% клеток опухоли

Системы оценки морфологического регресса рака молочной железы

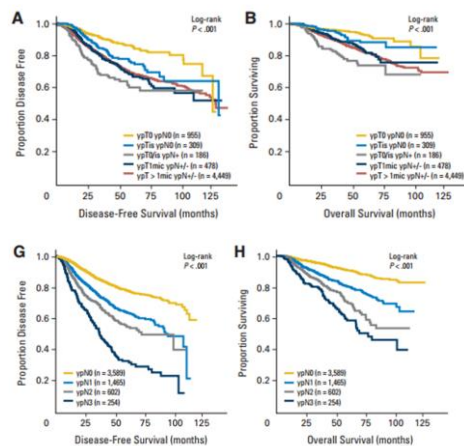
Название системы	Параметры	Оценка лимфатических узлов	Количество степеней и критерии оценки
NSABP	Наличие какого-либо эффекта от лечения	да, размер наибольшего лимфоузла с метастазом	Две степени: Частичный морфологический регресс (pPR) Полный морфологический регресс (pCR)
Chevallier	Инвазивная карцинома со склерозом/фиброзом	да	Две степени: Частичный морфологический регресс (pPR) Полный морфологический регресс (pCR)
Sataloff	Инвазивная карцинома + эффект от лечения	да, наличие эффекта от лечения	Три степени: 1. Регресс менее 50% опухоли 2. Регресс более 50% опухоли, но не тотально 3. Почти тотальный регресс
Miller-Payne	Инвазивная карцинома, клеточность	нет	Пять степеней
RCB (residual cancer burden)	Размер ложа опухоли в двух измерениях, клеточность остаточной опухоли, доля CIS	да, число пораженных лимфатических узлов и наибольший размер метастаза	Четыре степени: RBC-0 (pCR) – значение индекса 0; RBC-I (минимальная остаточная опухоль) < 1,36 RBC-II (умеренная остаточная опухоль) 1,36-3,28 RBC – III (выраженная остаточная опухоль) >3,28
AJCC yTNM	Размер опухоли по системе TNM (ypT)	да, число лимфатических узлов с метастазами (ypN)	Четыре степени: 0 (pCR) – ypT0/is ypN0 или ypT0 ypN0 I – ypT1ypN0 II – ypT0-1ypN1; ypT2ypN0; ypT2ypN1; ypT3ypN0 III – ypT0-yp3N2; ypT3ypN1; любое T4; любое N3



www.mknk.ru

Прогностическая значимость pCR по разным шкалам

В разных группах pCR различная выживаемость, наибольший вклад вносит статус лимфатических узлов



von Minckwitz G. et al. Definition and impact of pathologic complete response on prognosis after neoadjuvant chemotherapy in various intrinsic breast cancer subtypes. J Clin Oncol. 2012 May 20;30(15):1796-804

Прогностическая значимость остаточных изолированных опухолевых клеток (ITCs) и микрометастазов

TABLE 1 Survival outcomes by pathologic nodal group following neoadjuvant chemotherapy, DFBWCC 2004–2012 (*n* = 967)

Pathologic nodal status	Total no. of patients	5-Year locoregional recurrence-free survival (LRRFS)			5-Year disease-free survival (DFS)		5-Year overall survival (OS)	
		No. events/no. at risk at 5 years	LRRFS	(95% CI)	No. events at risk at 5 years	DFS	OS	(95% CI)
ypN0	524	19/286	95.7	(93.2–97.2)	55/286	69.5	41/111	78.7 (72.1–83.9)
ypN0[i+]	27	1/13	95.2	(70.7–99.3)	6/13	57.4	36/69	70.0 (60.8–77.4)
ypN1mi	61	2/30	96.6	(87.0–99.1)	13/30			
ypN1	221	16/90	90.8	(85.3–94.3)	60/90			
ypN2–3	134	17/50	84.3	(75.6–90.0)	52/50			

967 пациентов, 27 (2.8%) имели ITCs, 61 (6.8%) имели микрометастазы

DANA-FARBER/BRIGHAM AND WOMEN'S CANCER CENTER



TABLE 3 Overall survival outcomes by pathologic nodal group, NCDB 2005–2015 (*n* = 35,536)

Pathologic nodal status	Total no. of patients	5-Year overall survival (all patients)			5-Year overall survival (cN0)		5-Year overall survival (cN1)	
		No. events/no. at risk at 5 years	OS	(95% CI)	No. events at risk at 5 years	OS	(95% CI)	OS
ypN0	20,657	1246/4817	88.9	(88.3–89.6)	783/322	78.3	952/1806	77.3 (76.0–78.7)
ypN0[i+]	543	47/115	82.8	(77.3–87.1)	24/78	65.9	1023/864	60.6 (58.6–62.6)
ypN1mi	1132	122/210	79.5	(75.1–82.4)	54/100			
ypN1	8776	1277/2456	77.6	(76.4–78.7)	325/658			
ypN2–3	4428	1212/1089	61.6	(59.8–63.4)	189/228			

35,536 пациентов, 543 (1.5%) имели ITCs, 1132 (3.2%) имели микрометастазы



yp, yp clinically node negative, cN1 clinically node positive, NCDB National Cancer Database, OS overall survival

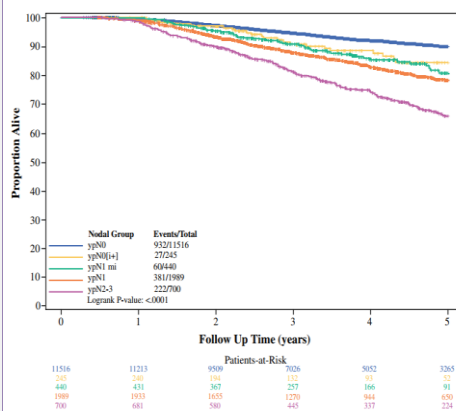
www.mkncc.ru

Wong SM et al. Ann Surg Oncol. 2019; 26:3502-3509

Прогностическая значимость остаточных изолированных опухолевых клеток (ITCs) и микрометастазов

- Пятилетние показатели OS были значительно хуже при увеличении остаточной опухолевой нагрузки в лимфатических узлах: ypN0, 88,9%; ypN0 [i +], 82,8%; ypN1mi, 79,5%; ypN1, 77,6% ($p < 0,001$)
- По сравнению с ypN0 пациенты с ITCs и микрометастазами имели риск смерти в 1,9 и 2,2 раза выше ($p < 0,001$).

A Clinically Node Negative (cN0)



Московский клинический научный центр

Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86
Тел. (495) 340 30 39
www.mkncc.ru

Wong SM et al. Ann Surg Oncol. 2019; 26:3502-3509

Необходимость точного определения pCR и стандартизация конечных результатов исследований

- Мета-анализ семи рандомизированных контролируемых клинических исследований с участием 6377 пациентов
- bpCR - отсутствие остаточного инвазивного рака в молочной железе / tpCR - отсутствие остаточного инвазивного рака в молочной железе и лимфатических узлах
- Точное определение pCR варьировалось в разных исследованиях

Комментарий эксперта:

Для того чтобы оценить эффективность неоадъювантной системной терапии единообразным способом, необходима стандартизация конечных результатов испытаний. Будущие исследования HER2-положительного рака молочной железы должны включать полную морфологическую оценку состояния молочной железы и лимфатических узлов до и после неоадъювантной системной терапии



Московский
клинический
научный центр

Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86
Тел. (495) 340 30 39
www.mknc.ru

Имеющиеся рекомендации

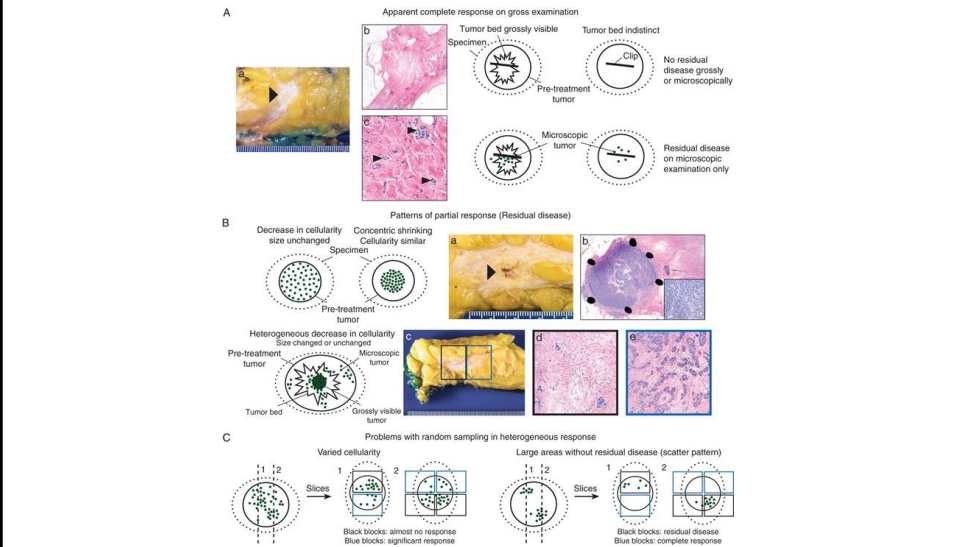
- В 2015 г. изданы методические рекомендации международного экспертного сообщества по РМЖ BIG-NABCG (Breast International Group-North American Breast Cancer Group), содержащие основные принципы стандартизации оценки pCR на проведенную неоадъювантную химиотерапию
- В клинических рекомендациях 2015 г. Европейского общества онкологов (ESMO) для определения выраженности лечебного эффекта неоадъювантной химиотерапии при раке молочной железы рекомендуется использовать систему оценки ложа остаточной опухоли, *Residual Cancer Burden* – RCB, и *ypTNM*
- Клинические рекомендации по патологоанатомической диагностике рака молочной железы 2018 г. / Г. А. Франк и др.



Московский
клинический
научный центр

Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86
Тел. (495) 340 30 39
www.mknc.ru

Figure 1. Patterns of response in the breast and problems related to sampling for histologic evaluation: schematic ...



Annals of Oncology, Volume 26, Issue 7, July 2015, Pages 1280–1291, <https://doi.org/10.1093/annonc/mdv161>
 The content of this slide may be subject to copyright: please see the slide notes for details.



ПОРЯДОК ПАТОЛОГО-АНАТОМИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ БИОПСИЙНОГО И ОПЕРАЦИОННОГО МАТЕРИАЛА ПРИ НОВООБРАЗОВАНИЯХ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Клинические рекомендации

Москва, Челябинск, 2018

ЦЕНТР ОНКОЛОГИИ И ЯДЕРНОЙ МЕДИЦИНЫ

IV Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Современные подходы к морфологической диагностике новообразований человека» Челябинск, 11-12 октября 2019 г.

Отчет о конференции и новые клинические рекомендации Г.А.Франка и соавторов по патологоанатомической диагностике рака молочной железы

Московский клинический научный центр

Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86
 Тел. (495) 340 30 39
www.mknc.ru

<http://www.patolog.ru/>, 31 октября 2019



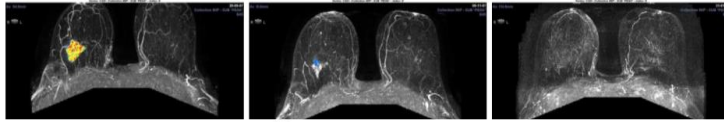
Макроскопическое исследование опухолевого ложа при выраженном или полном клиническом ответе

- Отмечается, что в случае полного или почти полного морфологического регресса бывает крайне сложно определить ложе опухоли
- Надлежащая выборка фрагментов из опухолевого ложа при полном клиническом ответе является критически важным аспектом достоверной регистрации полного морфологического ответа (pCR)

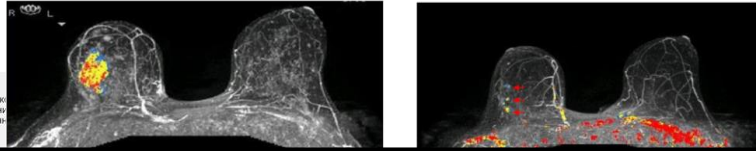
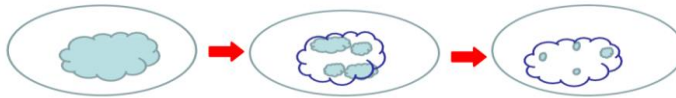


Примеры регрессии опухоли

Концентрическое уменьшение размеров опухоли



Рассеивание



Московский
клинический
научный центр

Макроскопическое исследование опухолевого ложа с применением цифровой рентгенографии (ЦРГ)



Московский
клинический
научный центр

Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86
Тел. (495) 340 30 39
www.mknc.ru

Регламентация использования цифровой рентгенографии в онкопатологии при исследовании операционного материала МЖ

reviews

Annals of Oncology 26: 1288–1291, 2015
doi:10.1093/annonc/mdv161
Published online 27 May 2015

Recommendations for standardized pathological characterization of residual disease for neoadjuvant clinical trials of breast cancer by the BIG-NABCG collaboration

V. Bossuyt^{1*}, E. Provenzano², W. F. Symmans³, J. C. Boughey⁴, C. Coles⁵, G. Curigliano⁶, J. M. Dixon⁷, L. J. Esserman⁸, G. Fastner⁹, T. Kuehn¹⁰, F. Peintinger^{11,12}, G. von Minckwitz¹³, J. White¹⁴, W. Yang¹⁵, S. Badve¹⁶, C. Denkert¹⁷, G. MacGrogan¹⁸, F. Penault-Llorca¹⁹, G. Viale²⁰ & D. Cameron²¹ of the Breast International Group-North American Breast Cancer Group (BIG-NABCG) collaboration

¹Department of Pathology, Yale University, New Haven, USA; ²Department of Oncology, University of Cambridge, Addenbrooke's Hospital, Cambridge, UK; ³Department of Pathology, The University of Texas M.D. Anderson Cancer Center, Houston; ⁴Division of Subspecialty General Surgery, Mayo Clinic, Rochester, USA; ⁵Oncology Centre, Cambridge University Hospitals National Health Service Foundation Trust, Cambridge, UK; ⁶Division of Early Drug Development for Innovative Therapies, European Institute of Oncology, Milan, Italy; ⁷Edinburgh Breast Unit, Western General Hospital, Edinburgh, UK; ⁸Carol Franc Buck Breast Care Center, University of California, San Francisco, USA; ⁹Department of Radiotherapy and Radiation Oncology, Landeskrankenhaus, Paracelsus Medical University, Salzburg, Austria; ¹⁰Department of Gynecology and Obstetrics, Interdisciplinary Breast Center, Klinikum Esslingen, Esslingen, Germany; ¹¹Institute of Pathology, Medical University of Graz, Graz; ¹²Breast Center Salzburg, Paracelsus Medical University, University Hospital Salzburg, Salzburg, Austria; ¹³German Breast Group, Niu-Berburg, and University Women's Hospital, Frankfurt, Germany; ¹⁴Department of Radiation Oncology, Ohio State University Comprehensive Cancer Center, Columbus; ¹⁵Department of Diagnostic Radiology, The University of Texas M.D. Anderson Cancer Center, Houston; ¹⁶Department of Pathology and Laboratory Medicine, Indiana University School of Medicine, Indianapolis, USA; ¹⁷Institute of Pathology, Charité Hospital, Campus Mitte, Berlin, Germany; ¹⁸Department of Biopathology, Institut Gustave Roussin, Villejuif, France; ¹⁹Centre Jean Perrin, Clermont-Ferrand, and University of Auvergne, France; ²⁰Department of Pathology, European Institute of Oncology and University of Milan, Milan, Italy; ²¹Edinburgh Cancer Research UK Centre, The University of Edinburgh, Edinburgh, UK

Received 12 March 2015; accepted 28 March 2015

Neoadjuvant systemic therapy (NAST) provides the unique opportunity to assess response to treatment after months rather than years of follow-up. However, significant variability exists in methods of pathologic assessment of response to NAST, and thus its interpretation for subsequent clinical decisions. Our international multidisciplinary working group was convened by the Breast International Group-North American Breast Cancer Group (BIG-NABCG) collaboration and tasked to recommend practical methods for standardized evaluation of the post-NAST surgical breast cancer specimen for clinical trials that promote accurate and reliable designation of pathologic complete response (pCR) and meaningful characterization of residual disease. Recommendations include multidisciplinary communication; clinical marking of the tumor site (edip); and radiologic, photographic, or pictorial imaging of the sliced specimen, to map the tissue sections and reconcile macroscopic and microscopic findings. The information required to define pCR (ypT0a ypN0 or ypT0 ypN0), residual ypT and ypN stage using the current AJCC/AJCC system, and the Residual Cancer Burden system were recommended for the stratification of trials of disease in clinical trials.

Методические рекомендации международного экспертного сообщества по РМЖ BIG-NABCG (Breast International Group-North American Breast Cancer Group)

Регламентация использования цифровой рентгенографии в онкопатологии при исследовании операционного материала МЖ

Method 1. Serial slicing perpendicular to the medial-lateral plane, or nipple-periphery axis

This method is commonly used for examination of non-operatively diagnosed DCIS or microcalcification suspicious for DCIS, as it enables evaluation of the distribution and extent of the lesion towards the nipple (when sliced in the medial-lateral plane), or towards the remaining breast tissue (when sliced in the nipple-periphery axis) and provides a high level of confidence that the lesion has been accurately and adequately sampled and excised.

All specimens benefit from specimen slice X-ray examination, but this may not be absolutely essential for all samples e.g. mass lesions. Where microcalcification is the principle feature by which the lesion was detected, slicing and re-X-raying of the specimen slices is mandatory to enable blocks to be taken most accurately from the areas corresponding to the mammographic abnormality, as well as any other suspicious areas identified. **The site of sampling can be marked on the specimen X-ray for radiological-pathological discussion in difficult cases.** Slice specimen X-rays may be performed after fixation; care should be taken to blot the slices free of moisture to obtain high quality radiographs. It is essential that a laboratory has the facility to perform slice specimen radiography either in the mammography department or using a dedicated X-ray cabinet. If the excision has been undertaken for calcification or for known DCIS, blocks should be taken to include areas of fibrous breast tissue proximal and distal to the calcification. DCIS, especially the low-grade type, may be much more extensive than the radiologically apparent calcification¹. In the case of DCIS, blocks of the complete area of microcalcification should be taken to exclude invasive growth and to evaluate the size and distribution of the lesion. This may be best achieved by large block examination.

Altogether blocks should be taken from the main area of calcification but also from proximal (towards the nipple) and distal to the calcification as DCIS extends most frequently in this plane². Measurement can be made in this way from the most distal involved duct across the main area of calcification to the most proximal involved duct (see section on Tumour Size: in situ carcinoma).

European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis Fourth edition

261

10.7 Breast Pathologist

The quality of the pathology service is crucial in order to provide the definitive diagnosis of a mammographically detected lesion and to give information on its prognostic and predictive significance. In addition, the pathology data, e.g. tumour size, grade and axillary node status, are essential indicators of screening performance. Each screening programme should have access to high quality pathology services provided by pathologists with special expertise in breast pathology. Pathologists involved in a screening programme should have undergone specialist training for at least one to two weeks in an approved training centre.

Such a training programme should include both theoretical and practical sections on the following subjects:

- Optimal handling of biopsy specimens, the use of specimen radiography and the extent of sampling of the specimen for histological examination

European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis Fourth edition

361



Health & Consumer Protection
Directorate-General

European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis Fourth Edition

Европейские рекомендации по обеспечению квалифицированного скрининга и диагностики рака МЖ

Регламентация использования цифровой рентгенографии в онкопатологии при исследовании операционного материала МЖ

Pathologic Evaluation of Residual Cancer Burden in Breast Specimens

Part I: Evaluation of the Primary Tumor Bed

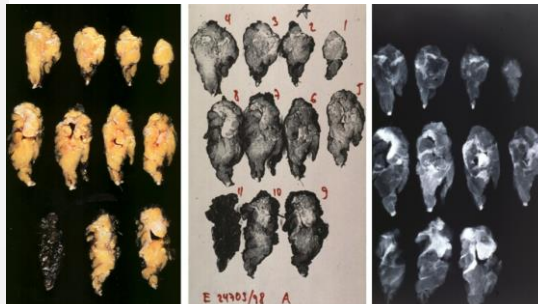
<http://www3.mdanderson.org/>

www.cap.org

The screenshot shows a video player interface. The main video frame displays a person in a lab coat and gloves handling a tray of breast specimens on a digital X-ray machine. A small cartoon character of a leprechaun is overlaid on the bottom right of the video frame. The video player controls are visible at the bottom.

Рентгеновская система визуализации (X-RAY)

- X-RAY 43805N by Hewlett Packard (1985 г.)
- В мировой практике цифровая рентгенография (ЦРГ) образцов МЖ в отдельных отделениях патологии используется в течении около 30 лет. Ведущие американские онкологические центры имеют по несколько систем X-RAY
- ЦРГ макропрепаратов является современной заменой аналоговой рентгенографии. Преимущество цифрового метода заключается в немедленном и регулярном доступе к изображениям с высоким разрешением



Московский
клинический
научный центр

Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86
Тел. (495) 340 30 39
www.mknc.ru

Современная модель ЦРГ

Преимуществами современного цифрового рентгеновского аппарата являются:

- небольшие габариты, позволяющие устанавливать его практически в любой патологической лаборатории
- большая камера, позволяющая исследовать крупные образцы после мастэктомии



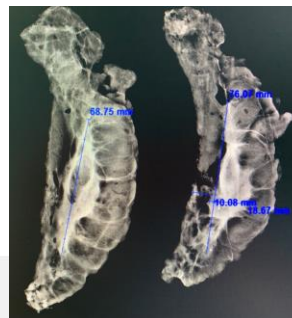
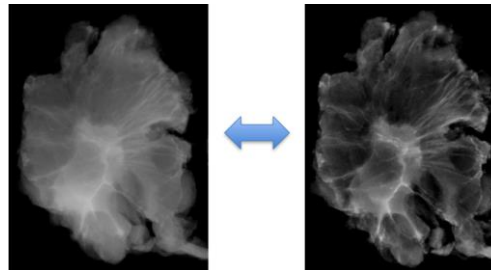
Московский
клинический
научный центр

Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86
Тел. (495) 340 30 39
www.mknc.ru

Современная модель ЦРГ

Преимуществами современного цифрового рентгеновского аппарата являются:

- улучшенная контрастность изображения
- возможность 10-кратного геометрического увеличения с точными измерениями на любом уровне



Московский
клинический
научный центр

Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86
Тел. (495) 340 30 39
www.mknc.ru

Международный опыт применения цифровой рентгенографии при макроскопическом исследовании образцов ткани при РМЖ

Применения цифровой рентгенографии (ЦРГ) позволяет уменьшить время ожидания гистологического ответа с 5 до 2 дней

- Эти данные подтверждаются анализом, проведенном в отделении патологии Henry Ford's Health system (США): в 2006 году, до введения обязательной ЦРГ препаратов, из 164 образцов для микроскопического исследования требовался 31% ткани (порядка 12 микропрепаратов на образец), в то время, как после начала цифрового сканирования в 2007 году для всех образцов (193 препарата), эта цифра снизилась до 10% от первоначальной (с пересмотром трех микропрепаратов на образец)



Московский
клинический
научный центр

Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86
Тел. (495) 340 30 39
www.mknc.ru

Niemeier L.A. и др. Lean redesign of digital X-ray of breast biopsies for calcifications - Reduction of turn around time and wasteful recuts in the Henry ford production system // Lab. Investig. 2008. Т. 88. № 1. С. 2007.

Международный опыт применения цифровой рентгенографии при макроскопическом исследовании образцов ткани при РМЖ

Наиболее частой сферой применения цифровой рентгенографии (ЦРГ) является интраоперационное сканирование образцов тканей при секторальной резекции молочной железы (МЖ), особенно для неопределяемых пальпаторно образований

- В нерандомизированном исследовании, проведенном группой ученых из Великобритании, оценивалось 299 образца МЖ. 172 с помощью ЦРГ, 127 с помощью обычной РГ. В этой работе было показано, что время операции меньше в группе с ЦРГ (34,7 мин), чем в группе с обычным вмешательством (42,7 мин), и при этом повторной резекции требовало 19,8% пациентов против 31,5% [Muttalib и др., 2004]
- В аналогичной работе по сравнению двух групп – ЦРГ и обычной РГ (ретроспективное когортное исследование), проведенное группой канадских ученых на 201 пациентках (105 ЦРГ, 96 обычная РГ) было показано, что при ЦРГ меньше положительных краёв резекции, нежели при обычной РГ, при этом время операции было одинаково [Kim и др., 2013]
- В ещё одной работе, проведенной на базе Edinburgh Breast Unit в Шотландии на 98 пациентках, было показано, что при применении всем больным ЦРГ показатели повторной резекции могут быть экстремально низкими: в этом исследовании повторная резекция потребовалась лишь 3 (3%) женщинам, причем лишь у одной из них (1%) был подтвержден остаточный патологический процесс в МЖ [Majdak-Paredes и др., 2015]



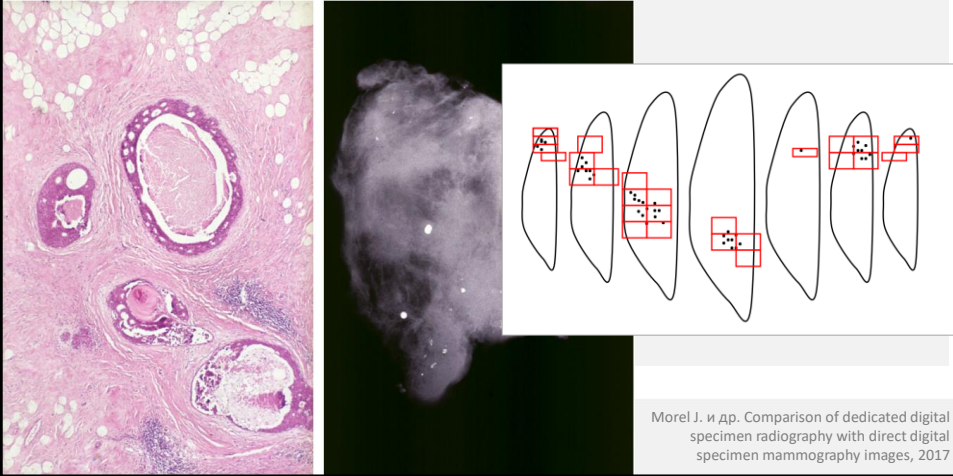
Московский
клинический
научный центр

Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86
Тел. (495) 340 30 39
www.mknc.ru

Международный опыт применения цифровой рентгенографии при макроскопическом исследовании образцов ткани при РМЖ

Исследователями из Великобритании было показано, что статистически значимо больше микрокальцификатов различимы с помощью ЦРГ, нежели прямой РГ

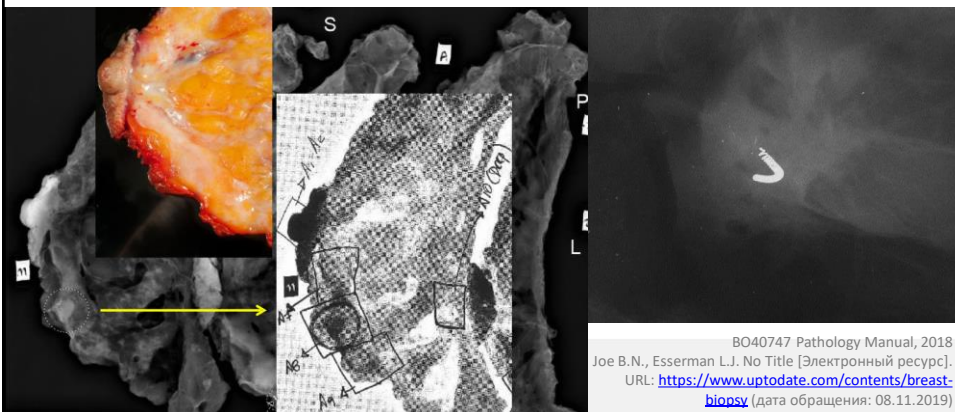
В исследование вошли 97 образцов, 67 из которых имели микрокальцификаты



Международный опыт применения цифровой рентгенографии при макроскопическом исследовании опухолевого ложа после неоадьювантной химиотерапии

Цифровая рентгенография образцов помогает патологу идентифицировать размещенные в ложе опухоли металлические маркеры и микрокальцинаты.

Существенно улучшается и субъективная видимость опухолевого ложа, что позволяет с большей уверенностью говорить о репрезентативности образца и что в свою очередь, позволяет уменьшить количество исследованных фрагментов





Опыт МКНЦ им. А.С. Логинова



Команда специалистов международного уровня

Сочетание традиционных подходов в лечении с внедрением самых современных инновационных технологий

Директор Центра: д.м.н., профессор **Хатьков Игорь Евгеньевич**
Заведующий ПАО: к.м.н., **Гриневиц Вячеслав Николаевич**



Московский
клинический
научный центр

Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86
Тел.: +7 495 304 30 35
www.mknc.ru

Макроскопическое исследование ложа опухоли

- Образец доставляется в отделение патологии в течение часа после операции
- Сопроводительное направление на морфологическое исследование включает: дозы и сроки неоадьювантной терапии, сведения о признаках клинического регресса опухоли, размеры и локализацию первичной опухоли по данным пальпации и лучевых методов до начала лечения и после, данные о вовлечении лимфатических узлов до лечения
- Размещение металлического маркера перед началом неоадьювантной химиотерапии



Московский
клинический
научный центр

ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ ГОРОДА МОСКВЫ
«МОСКОВСКИЙ КЛИНИЧЕСКИЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЦЕНТР ИМЕНИ А.С. ЛОГИНОВА
ДЕПАРТАМЕНТА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ ГОРОДА МОСКВЫ» (ГБУЗ МКНЦ ИМЕНИ А.С. ЛОГИНОВА ДЗМ)
111123, г. Москва, ш. Энтузиастов д. 86, тел.: 8 495 304 30 39, 8 495 304 3040, info@mknc.ru, сайт: www.mknc.ru

Протокол прижизненного патологоанатомического исследования биопсийного (операционного) материала

Дополнительная информация о случае

C50.4 Рак правой молочной железы уcT4bN3M0, III C ст. Классический, her2 позитивный. Состояние после неоадьювантной химиотерапии по схеме: 4 AC + 12 еженедельных введений Паклитаксела. В процессе таргетной терапии (Трастузумаб + Пертузумаб).

Маммография от 15.08.2019: в верхних квадрантах определяется участок асимметрии за счет более плотной ткани без четких контуров, размером ~2,1 x 3,5 см (железистая доля?). В верхне-наружном квадранте в средней трети молочной железы определяется тень металлического маркера, узловое образование в этой зоне отчетливо не визуализируется. Аксиллярные лимфатические узлы определяются размером до 0,8 x 1,0 см., в зоне ранее определяемого конгломерата лимфоузлов с кальцинатами в структуре определяется скопление кальцинатов и лимфоузел с кальцинатами в структуре частично в край снимка.

Макроскопическое исследование ложа опухоли

Количество блоков опухолевого ложа для микроскопического исследования

- При невыраженном регрессе опухоли достаточно одной плоскости максимального размера опухолевого ложа
- В случаях с макроскопическим полным откликом на терапию, требуется в среднем от 10-15 блоков, чтобы микроскопически исключить остаточную опухоль
- Если ложе опухоли не превышает 3 см, то оно берется тотально
- При больших размерах, превышающих 3 см, берется не менее 15 блоков или не менее 1 блока на 10 мм ложа опухоли



Московский
клинический
научный центр

ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ ГОРОДА МОСКВЫ
«МОСКОВСКИЙ КЛИНИЧЕСКИЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЦЕНТР ИМЕНИ А.С. ЛОГИНОВА»
ДЕПАРТАМЕНТА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ ГОРОДА МОСКВЫ» (ГБУЗ МКНЦ ИМЕНИ А.С. ЛОГИНОВА ДЗМ)
111123, г. Москва, ш. Энтузиастов д. 86, тел.: 8 495 304 30 39, 8 495 304 3040, info@mknc.ru, сайт: www.mknc.ru

Маркировка:

1.1 (1 блок): Сосок

1.2 (1 блок): Ближний край резекции фасция

1.3-1.19 (17 блоков): Плоскость максимального размера опухолевого ложа с клипсой (картирована в соответствии с цифровым изображением выбранного слайса слева-направо, сверху-вниз) тотально. Распечатка картированного рентгеновского изображения сохранена в архиве.

1.20-24 (5 блоков): Из соседних слайсов опухолевого ложа наиболее плотные контрастные участки

1.25 (1 блок): ткань м/ж вне ложа из внутренних квадрантов

Тотально взятые участки уплотнения регионарной клетчатки (лимфатические узлы), 1узел = 1 блок:

п/у 1.26-36 (11)

п/у в виде 2 фрагментов №11.37-38(2)

п/у в виде 2 фрагментов №2 1.39-40(2)

40 блоков

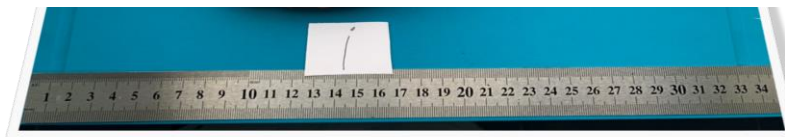
Макроскопическое исследование ложа опухоли

- Макроскопическое описание, пальпация, размеры удаленного образца



Дополнительная информация о случае

C50.8 Рак левой молочной железы уcT4bN1M0 IIIb ст. Нелюминальный тип. Her2 позитивный иммунофенотип. Состояние после неоадьювантной полихимиотерапии 4 курса по схеме AC в режиме dose-dense+12 еженедельных введений паклитаксела +/- исследуемый препарат, последнее введение 15.08.2019г. Клинически отмечена положительная динамика в виде уменьшения размеров опухоли и лимфатического узла слева.



Московский
клинический
научный центр

Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86
Тел. (495) 340 30 39
www.mknc.ru

Случай №1

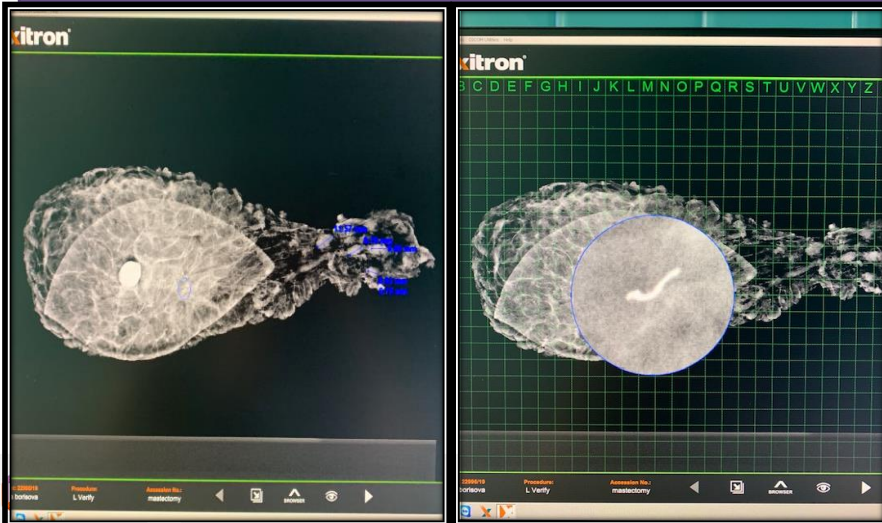
Макроскопическое исследование ложа опухоли

- Оценка краев резекции



Макроскопическое исследование ложа опухоли

- Радиографическая оценка образца

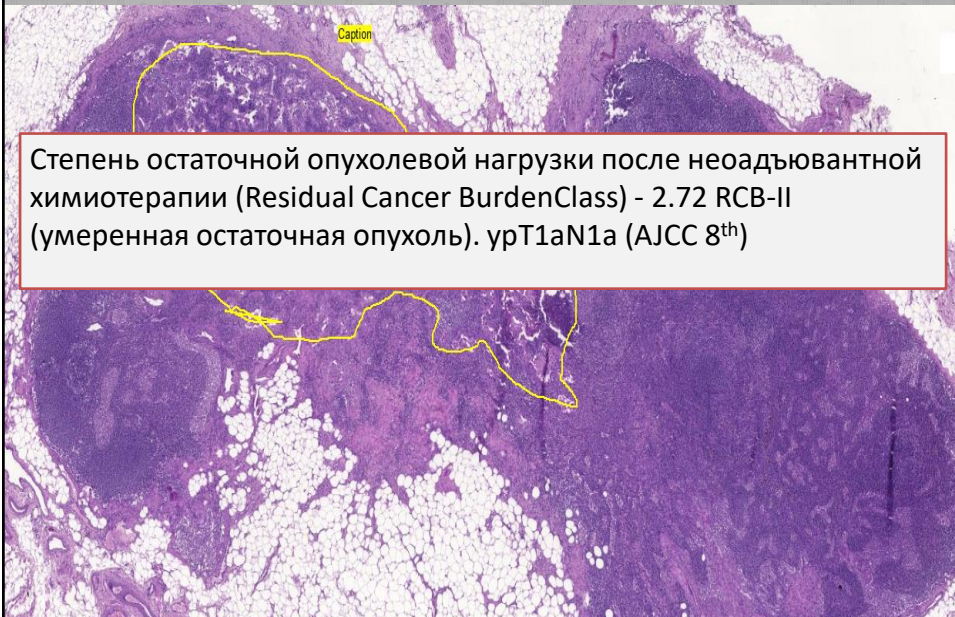


Макроскопическое исследование ложа опухоли

- Радиографическая оценка образца



Макроскопическое исследование ложа опухоли



Изменение рецепторного статуса после неoadъювантной химиотерапии

Changes in tumor expression of HER2 and hormone receptors status after neoadjuvant chemotherapy in 21 755 patients from the Japanese breast cancer registry

N. Niikura^{1*}, A. Tomotaki², H. Miyata², T. Iwamoto³, M. Kawai⁴, K. Anan⁵, N. Hayashi⁶, K. Aogi⁷, T. Ishida⁸, H. Masuoka⁹, K. Iijima¹⁰, S. Masuda¹¹, K. Tsugawa¹², T. Kinoshita¹³, S. Nakamura¹⁴ & Y. Tokuda¹

- 21755 пациентов с диагнозом рак МЖ получивших НАХТ за период с 2004 по 2013 г.
- HER2-статус: стал негативным (21.4%), стал позитивным (3.4%)
- ER: стал негативным (4.5%), стал позитивным (9.3%)
- PR: стал негативным (18.7%), стал позитивным (9.3%)

Причины дискордантности:

- Гетерогенность опухоли
- Изменения индуцированные химиотерапией
- Технические ошибки метода

Table 3. Change in ER and PgR status of the primary tumor after neoadjuvant therapy

Primary tumor		Residual tumor	
ER status	n	ER status	n
Positive	10 973	Positive	10 474 (95.5%)
		Negative	499 (4.5%)
Negative	5607	Positive	519 (9.3%)
		Negative	5088 (90.7%)
PgR status			
Positive	8280	Positive	6735 (81.3%)
		Negative	1545 (18.7%)
Negative	8235	Positive	766 (9.3%)
		Negative	7469 (90.7%)

Table 2. Change in HER2 status of the primary tumor after neoadjuvant therapy

Primary tumor		Residual tumor	
HER2 status	n	HER2 status	n
Positive	2811	Positive	2210 (78.6%)
		Negative	601 (21.4%)
Negative	9947	Positive	340 (3.4%)
		Negative	9607 (96.6%)
Immunohistochemical analysis			
HER2 3+	2447	HER2 3+	1948 (79.6%)
		HER2 2+	203 (8.3%)
		HER2 1+	163 (6.6%)
		HER2 0	133 (5.4%)
		HER2 3+	128 (6.2%)
HER2 2+	2077	HER2 3+	1949 (93.8%)
		HER2 0, 1+, 2+	68 (1.8%)
		HER2 3+	3673 (98.2%)
HER2 1+	3741	HER2 3+	45 (1.1%)
		HER2 0, 1+, 2+	4151 (98.9%)
		HER2 3+	45 (1.1%)
HER2 0	4196	HER2 3+	45 (1.1%)
		HER2 0, 1+, 2+	4151 (98.9%)
		HER2 3+	45 (1.1%)
FISH analysis			
Positive	203	Positive	186 (91.6%)
		Negative	17 (8.4%)
Negative	572	Positive	28 (4.9%)
		Negative	544 (95.1%)

Макроскопическое исследование ложа опухоли

- Макроскопическое описание, пальпация, оценка краев резекции

Дополнительная информация о случае

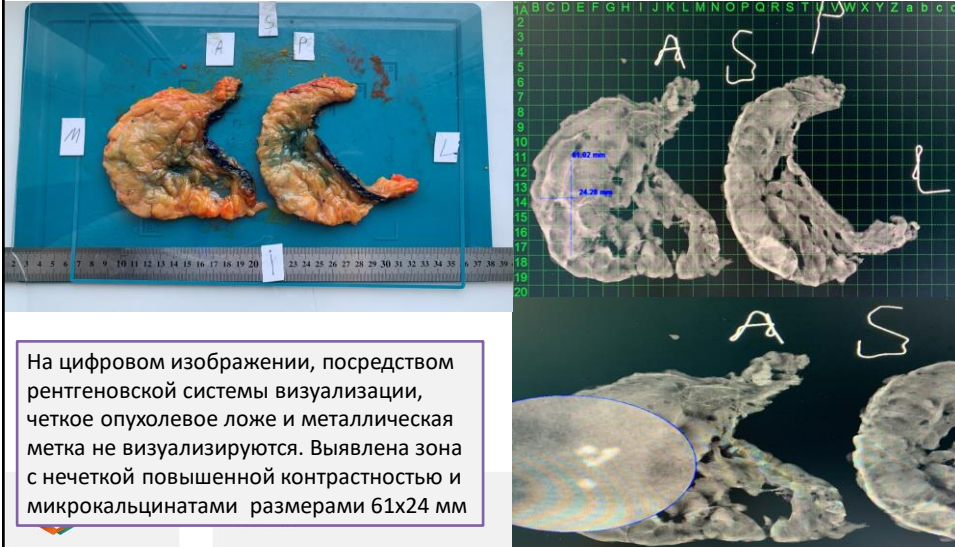
Молочные железы симметричны D=S. При визуализации молочные железы без особенностей. Сосково-ареолярный комплекс визуально не изменен. Кожа над всей поверхности нормальной температуры. При глубокой пальпации левой молочной железы узловых образований не определяется. по результатам КТ на границе верхних квадрантов левой молочной железы ближе к ретроареолярной зоне определяется образование неправильной формы, размерами 21x11x10 мм. При пальпации аксиллярных областей без особенностей. C50.4 Рак левой молочной железы IIBст., уcT2N1fM0G2 Люминальный тип B Her-2-неу-позитивный. Состояние после неoadъювантной химиотерапии в режиме 4 курсов Доксорубин + циклофосфамид. Положительная динамика. Атезолизумаб+пертозумаб+ герцептин+ Трастузумаб. Положительная динамика. +12 введений паклитаксел.

Пациентка после НАПХТ



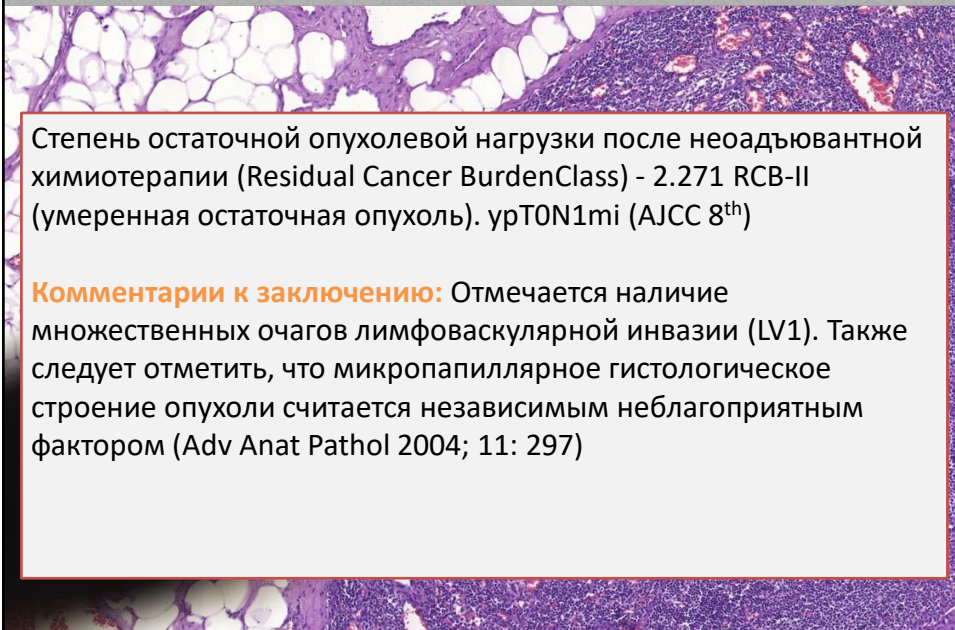
Макроскопическое исследование ложа опухоли

- Радиографическая оценка образца



На цифровом изображении, посредством рентгеновской системы визуализации, четкое опухолевое ложе и металлическая метка не визуализируются. Выявлена зона с нечеткой повышенной контрастностью и микрокальцинатами размерами 61x24 мм

Макроскопическое исследование ложа опухоли



Степень остаточной опухолевой нагрузки после неоадьювантной химиотерапии (Residual Cancer BurdenClass) - 2.271 RCB-II (умеренная остаточная опухоль). ypT0N1mi (AJCC 8th)

Комментарии к заключению: Отмечается наличие множественных очагов лимфоваскулярной инвазии (LV1). Также следует отметить, что микропапиллярное гистологическое строение опухоли считается независимым неблагоприятным фактором (Adv Anat Pathol 2004; 11: 297)

Резюме

- ❖ Единственным доказательным методом определения эффекта от лекарственного препарата является морфологическая оценка регресса опухоли
- ❖ Полный морфологический ответ опухоли (pCR), является важным предиктором выживаемости
- ❖ Для того чтобы оценить эффективность неоадьювантной системной терапии (НАХ) единообразным способом, необходима стандартизация конечных результатов испытаний
- ❖ Одним из наиболее важных шагов в точной оценке реакции опухоли на НАХ является макроскопическое исследование опухолевого ложа
- ❖ Мультидисциплинарный подход с клинической/рентгенологической корреляцией для точного определения местоположения опухолевого ложа предпочтительнее утомительного слепого отбора
- ❖ Цифровая рентгенография образцов является важнейшим инструментом, помогающим патологу идентифицировать ложе опухоли и повысить репрезентативность морфологического исследования

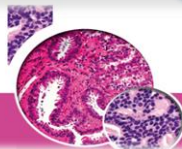


Московский
клинический
научный центр

Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86
Тел. (495) 340 30 39
www.mknc.ru



Спасибо за внимание



**Update
in Breast Pathology**

A practical approach
October 3-5, 2019 • Warsaw, Poland



Московский
клинический
научный центр