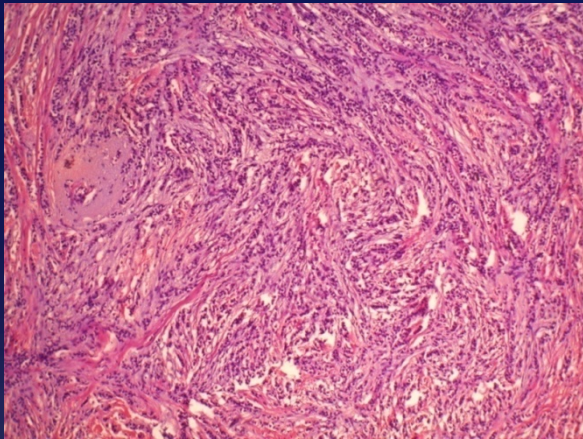


Новые морфологические критерии прогноза у больных раком молочной железы

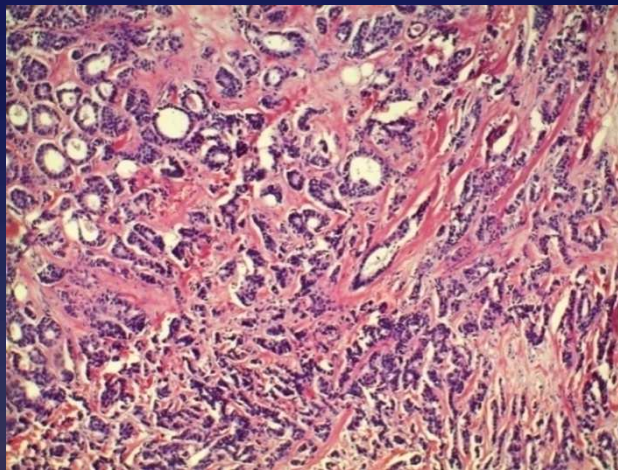
Коменова Влада Владимировна
к.м.н., врач-патологоанатом

*патологоанатомическое отделение,
ГУЗ Областной клинический онкологический диспансер ,
г. Ульяновск (зав. отд. - врач высшей категории В. В. Занкин)*

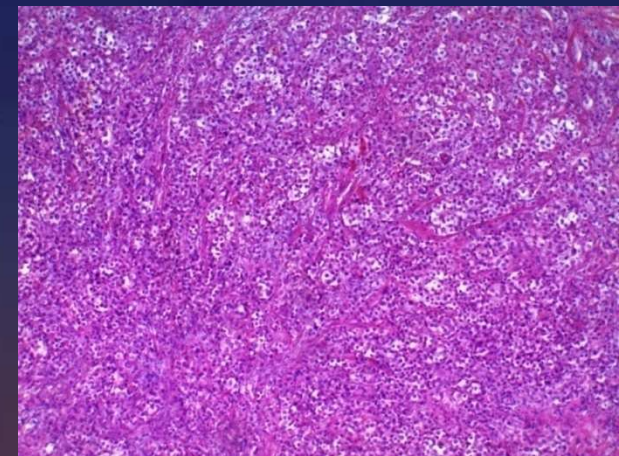
Микрофотопрепараты инфильтрирующего долькового рака молочной железы



Микрофото 1.
Инфильтрирующий
дольковый рак молочной
железы больной А., 54 лет.
Окр. гематоксилином и
эозином, X100

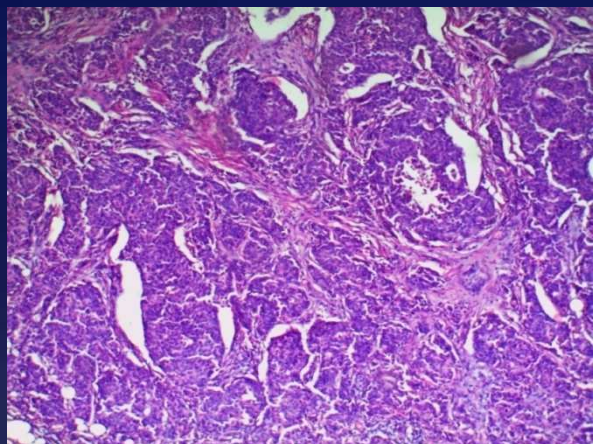


Микрофото 2.
Инфильтрирующий
дольковый рак молочной
железы больной Г., 48 лет.
Окр. гематоксилином и
эозином, X100

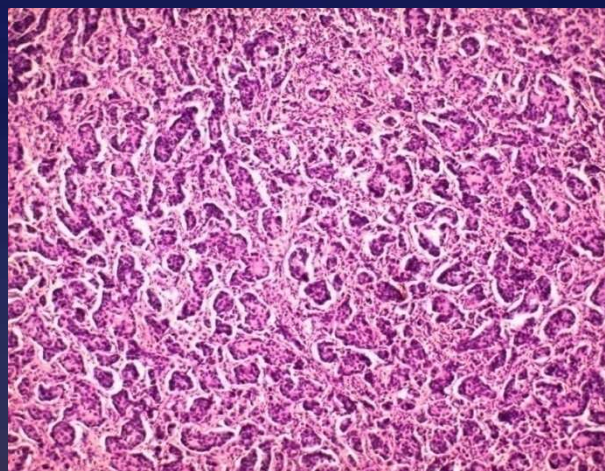


Микрофото 3.
Инфильтрирующий
дольковый рак молочной
железы больной Ф., 54 лет.
Окр. гематоксилином и
эозином, X100

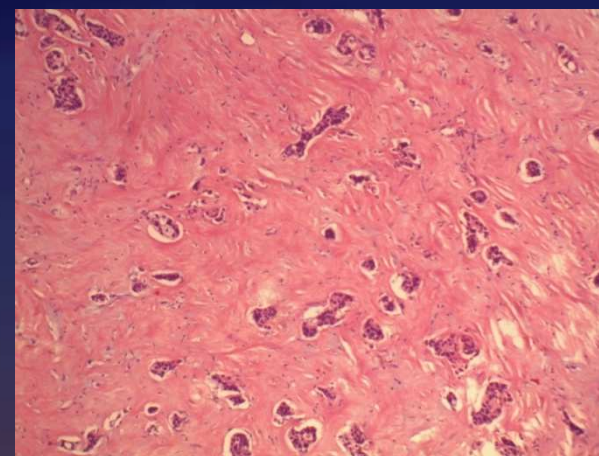
Микрофотопрепараты инфильтрирующего протокового рака молочной железы



Микрофото 4.
Инфильтрирующий
протоковый рак молочной
железы больной В., 64 лет.
Окр. гематоксилином и
эозином, X100



Микрофото 5.
Инфильтрирующий
протоковый рак молочной
железы больной Е., 55 лет.
Окр. гематоксилином и
эозином, X100



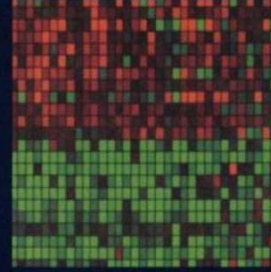
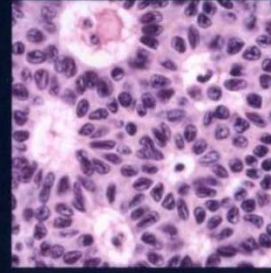
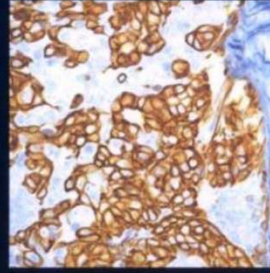
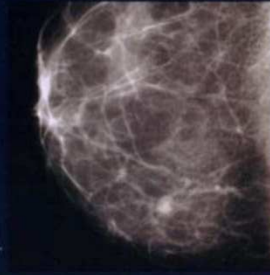
Микрофото 6.
Инфильтрирующий
протоковый рак молочной
железы больной К., 59 лет.
Окр. гематоксилином и
эозином, X100



Pathology & Genetics

Tumours of the Breast and Female Genital Organs

Edited by Fattaneh A. Tavassoli & Peter Devilee



WHO histological classification of tumours of the breast

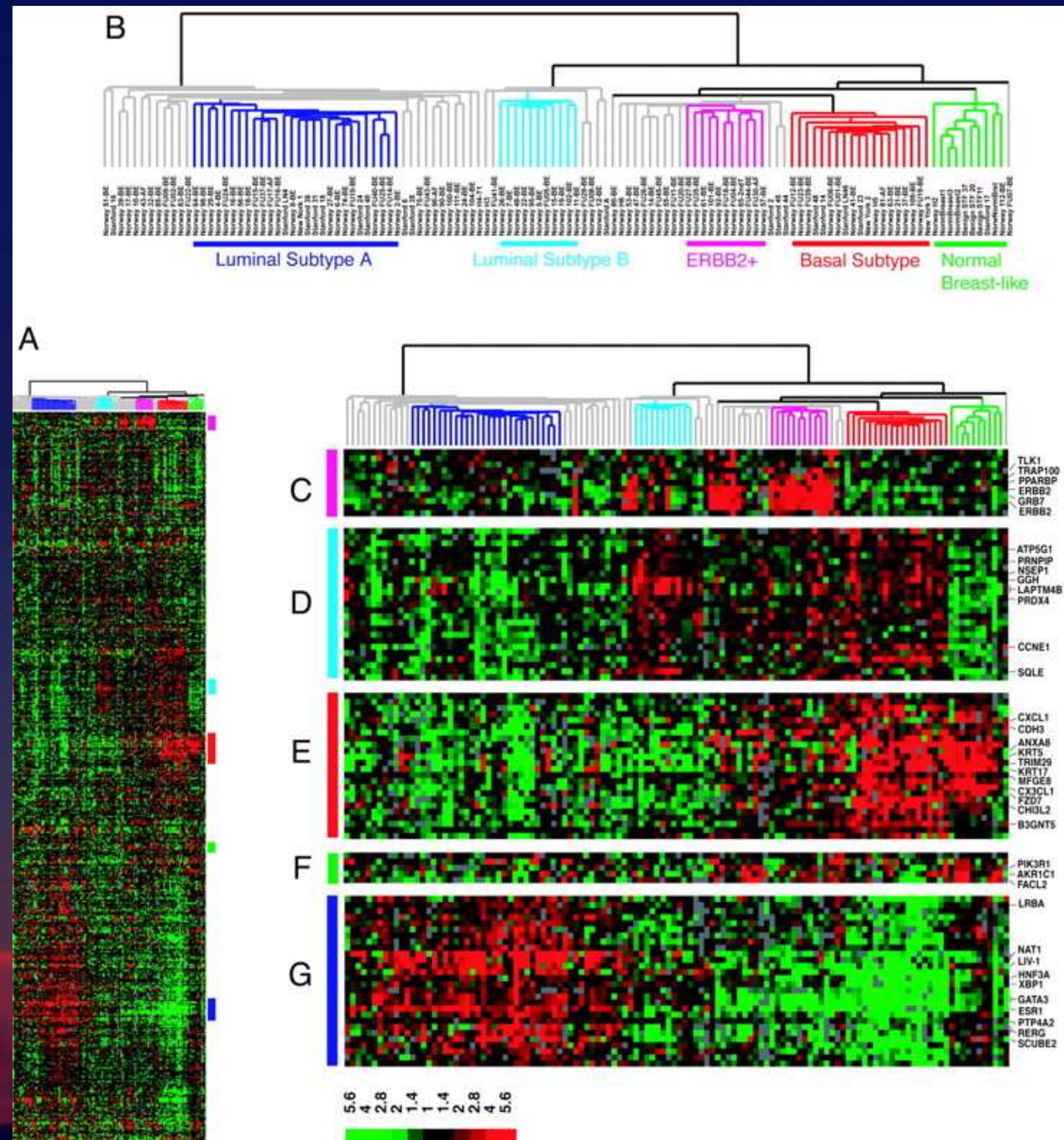
Epithelial tumours			
Invasive ductal carcinoma, not otherwise specified	8500/3	Adenomas	8211/0
Mixed type carcinoma		Tubular adenoma	8204/0
Phenomorphic carcinoma	8022/3	Lactating adenoma	9401/0
Carcinoma with osteoclastic giant cells	8035/3	Apocrine adenoma	8940/0
Carcinoma with choriocarcinomatous features		Phenomorphic adenoma	8503/0
Carcinoma with melanotic features		Ductal adenoma	
Invasive lobular carcinoma	8520/3		
Tubular carcinoma	8211/3	Myoepithelial lesions	
Invasive cribriform carcinoma	8201/3	Myoepitheliosis	8963/0
Medullary carcinoma	8510/3	Adenomyoepithelial adenosis	8962/3
Mucinous carcinoma and other tumours with abundant mucin		Adenomyoepithelioma	
Mucinous carcinoma	8480/3	Malignant myoepithelioma	
Cystadenocarcinoma and columnar cell mucinous carcinoma	8480/3		
Signet ring cell carcinoma	8480/3	Mesenchymal tumours	
Neuroendocrine tumours		Hemangioma	9120/0
Solid neuroendocrine carcinoma		Angiosarcoma	9150/1
Atypical carcinoid tumour	8249/3	Hemangiopericytoma	
Small cell / oat cell carcinoma	8041/3	Pseudoganglionic stromal hyperplasia	
Large cell neuroendocrine carcinoma	8013/3	Myofibroblastoma	8825/0
Invasive papillary carcinoma	8503/3	Fibromatosis (aggressive)	8821/1
Invasive micropapillary carcinoma	8507/3	Inflammatory myofibroblastic tumour	8825/1
Apocrine carcinoma	8401/3	Lipoma	8850/0
Metaplastic carcinomas		Angiolipoma	8861/0
Pure epithelial metaplastic carcinomas		Granular cell tumour	9580/0
Squamous cell carcinoma	8575/3	Neurofibroma	9540/0
Adenocarcinoma with spindle cell metaplasia	8070/3	Schwannoma	9560/0
Mucosquamous carcinoma	8572/3	Angiosarcoma	9120/3
Mixed epithelial/mesenchymal metaplastic carcinomas		Liposarcoma	8850/3
Lipid-rich carcinoma	8430/3	Rhabdomyosarcoma	8900/3
Secretory carcinoma	8575/3	Osteosarcoma	9180/3
Oncocytic carcinoma	8314/3	Leiomyoma	8890/0
Adenoid cystic carcinoma	8502/3	Leiomyosarcoma	8890/3
Acinic cell carcinoma	8200/3		
Glycogen-rich clear cell carcinoma	8550/3	Fibroepithelial tumours	
Sebaceous carcinoma	8410/3	Fibroadenoma	9010/0
Lobular neoplasia	8500/3	Phyllodes tumour	9020/1
Lobular carcinoma in situ		Benign	9020/1
Intraductal proliferative lesions		Borderline	9020/3
Usual ductal hyperplasia		Malignant	9020/3
Atypical ductal hyperplasia		Periductal stromal sarcoma, low grade	9020/3
Ductal carcinoma in situ		Mammary hamartoma	9020/3
Microinvasive carcinoma	8520/2		
Intraductal papillary neoplasms		Tumours of the nipple	
Central papilloma		Nipple adenoma	8506/0
Peripheral papilloma		Syringomatous adenoma	8407/0
Atypical papilloma		Paget disease of the nipple	8540/3
Intraductal papillary carcinoma	8503/0		
Intraepithelial papillary carcinoma	8503/0	Malignant lymphoma	
Benign epithelial proliferations		Diffuse large B-cell lymphoma	9680/3
Adenosis including variants		Burkitt lymphoma	9687/3
Sclerosing adenosis	8503/2	Extranodal marginal-zone B-cell lymphoma of MALT type	9689/3
Apocrine adenosis	8504/2	Follicular lymphoma	9690/3
Blunt duct adenosis			
Microglandular adenosis		Metastatic tumours	
Adenomyoepithelial adenosis			
Radial scar / complex sclerosing lesion		Tumours of the male breast	
		Gynecomastia	9500/3
		Carcinoma	9500/2
		Invasive	
		In situ	

* Morphology code of the International Classification of Diseases for Oncology (ICD-O) (821) and the Systematized Nomenclature of Medicine (http://nomsed.org). Behaviour is coded /0 for benign tumours, /1 for in situ carcinoma and grade 1 intrapapillary neoplasia, /2 for in situ carcinoma and grade 2 intrapapillary neoplasia, /3 for malignant tumours, and /4 for borderline or uncertain behaviour.

Therese Sorlie,
Rob. Tibshirani,
Joel Parker, Trev.
Hastie, et al.

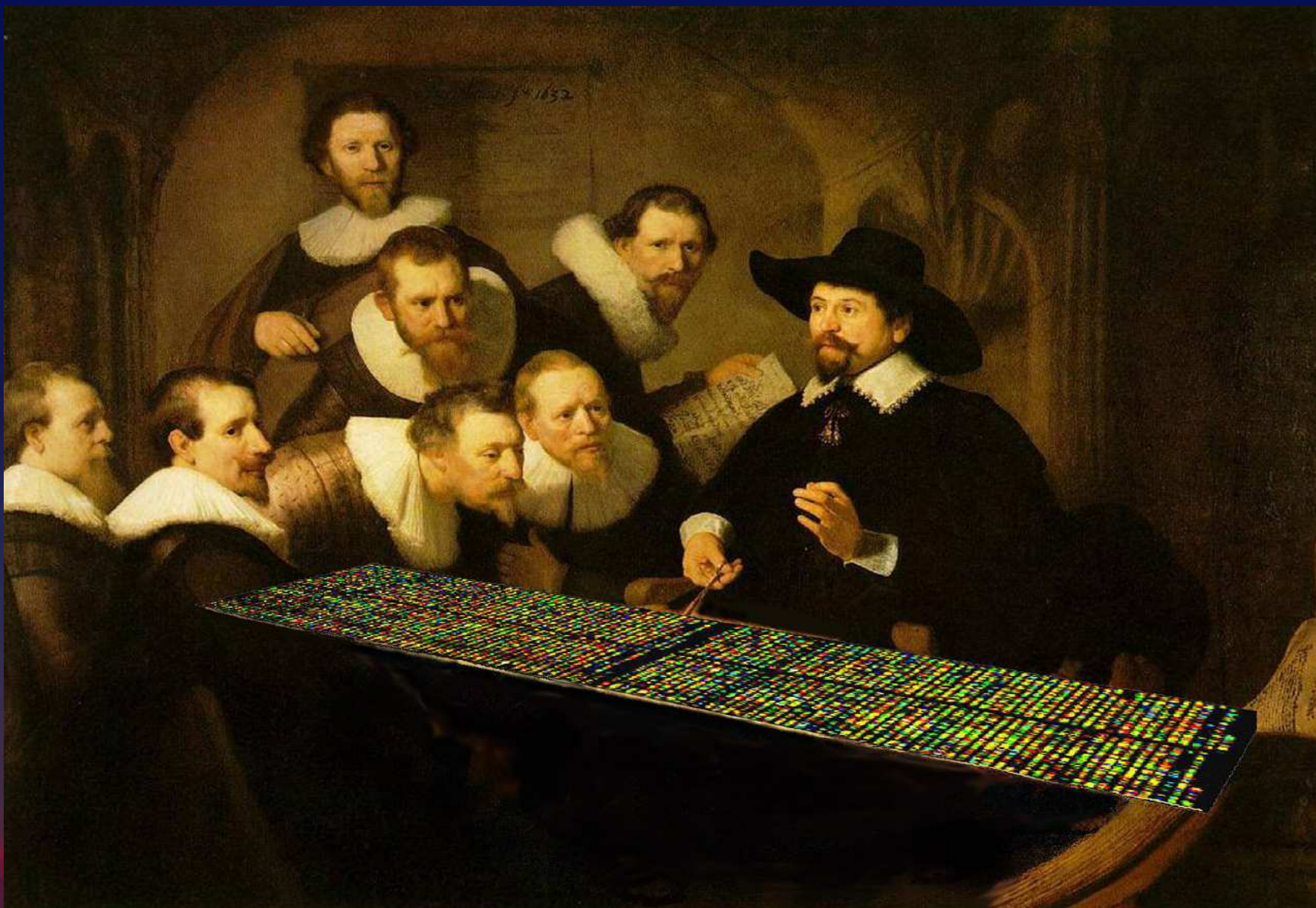
Repeated
observation of
**breast tumor
subtypes** in
independent gene
expression data
sets.

PNAS July 8, 2003
vol. 100 no. 14 8418-
8423





«Урок анатомии доктора Николаса Тюльпа» Рембрант, 1632



«Урок анатомии доктора Николаса Тюльпа» Рембрант, 1632

Для чего нужно морфологическое исследование?

Для определения:

- стратегии лечения
- прогноза

данной конкретной пациентки

ПРИМЕР МОРФОЛОГИЧЕСКОГО ЗАКЛЮЧЕНИЯ:

Инфильтрирующий протоковый рак молочной железы II степени злокачественности (G2), солидно-мелкоальвеолярного типа строения, с умеренным полиморфизмом и митотической активностью опухолевых клеток, с инвазией в строму мелкими солидными комплексами, без лимфоидной инфильтрации в строме, с большим количеством опухолевых эмболов в лимфатических сосудах стромы. В 3-х из 10-ти подмышечных лимфатических узлов – макрометастазы рака. В 2-х подключичных лимфатических узлах – метастазов рака не обнаружено.

Сложный вопрос для клинициста

Какое значение для выбора
персонализированного лечения
больной имеют приведенные
конкретные морфологические
параметры опухоли?

Интегральные прогностические индексы

Это полуколичественные методы оценки прогноза заболевания, выраженные в виде суммы баллов статистически наиболее значимых качественных и количественных морфологических параметров опухоли



- Ноттингемский прогностический индекс



- Суммарный балл злокачественности

Ноттингемский прогностический индекс

Haybittle JL, Blamey RW, Elston CW et al (1982)

Nottingham Tenovus Primary Breast Cancer Study (386 patients)

$$NPI = G + L + (S \times 0,2),$$

где G - это степень злокачественности (1-3),

L - количество пораженных метастазами
лимфатических узлов (1-3),

S - максимальный размер опухолевого
узла с точностью до миллиметра

**Шкала оценки пятилетней выживаемости
больных раком молочной железы
в зависимости от значения
Ноттингемского прогностического индекса**

НПИ	Прогноз	5-летняя выживаемость, %
2,02-2,4	Отличный	93
2,41-3,4	Хороший	85
3,41-5,4	Умеренный	70
Более 5,41	Плохой	50

Шкала оценки десятилетней выживаемости больных
раком молочной железы в зависимости от значения
Ноттингемского прогностического индекса
Danish Breast Cancer Cooperative Group (1994)
South East Swedish Breast Cancer Study Group (1999)
9,149 patients

Прогноз	НПИ	1980-1986		1990-1999	
		Доля пациенток, %	10-летняя выживаемость, %	Доля пациенток, %	10-летняя выживаемость, %
Отличный	2,02 - 2,4	12	88	15	96
Хороший	2,41 – 3,4	19	72	21	93
Сомнительный 1	3,41 – 4,4	29	61	28	81
Сомнительный 2	4,41 – 5,4	24	42	22	74
Плохой	5,41 – 6,4	11	15	10	55
Очень плохой	6,41 – 6,8	5	12	4	38

Возможность модификации НПИ?

Blamey RW, Mitchell MJ, Ball GR et al (2007)



Суммарный балл злокачественности

В.В. Занкин, В.В. Родионов, Р.М. Хайруллин, В.В. Кометова, М.М. Лазаревский (2009)*

$$\text{СБЗ} = \text{НСБ (СД+П+М)} + \text{ЛИ} + \text{ИК} + \text{Э}$$

- Степень дифференцировки опухоли (наличие в опухолевой ткани структур с отчётливым просветом) (1-3 балла);
- Полиморфизм опухолевых клеток (1-3 балла);
- Митотическая активность опухолевых клеток (1-3 балла);
- Инфильтративный компонент (1-5 баллов);
- Лимфоидная инфильтрация стромы опухолевого узла (0-3 баллов);
- Опухолевые эмболы в сосудах стромы (0-3 баллов).

*Материалы VI Российской научно-практической конференции «Модниковские чтения» по теме: «Высокотехнологичные методы диагностики и лечения в онкологии». – Ульяновск, 2009. – с. 48-50.

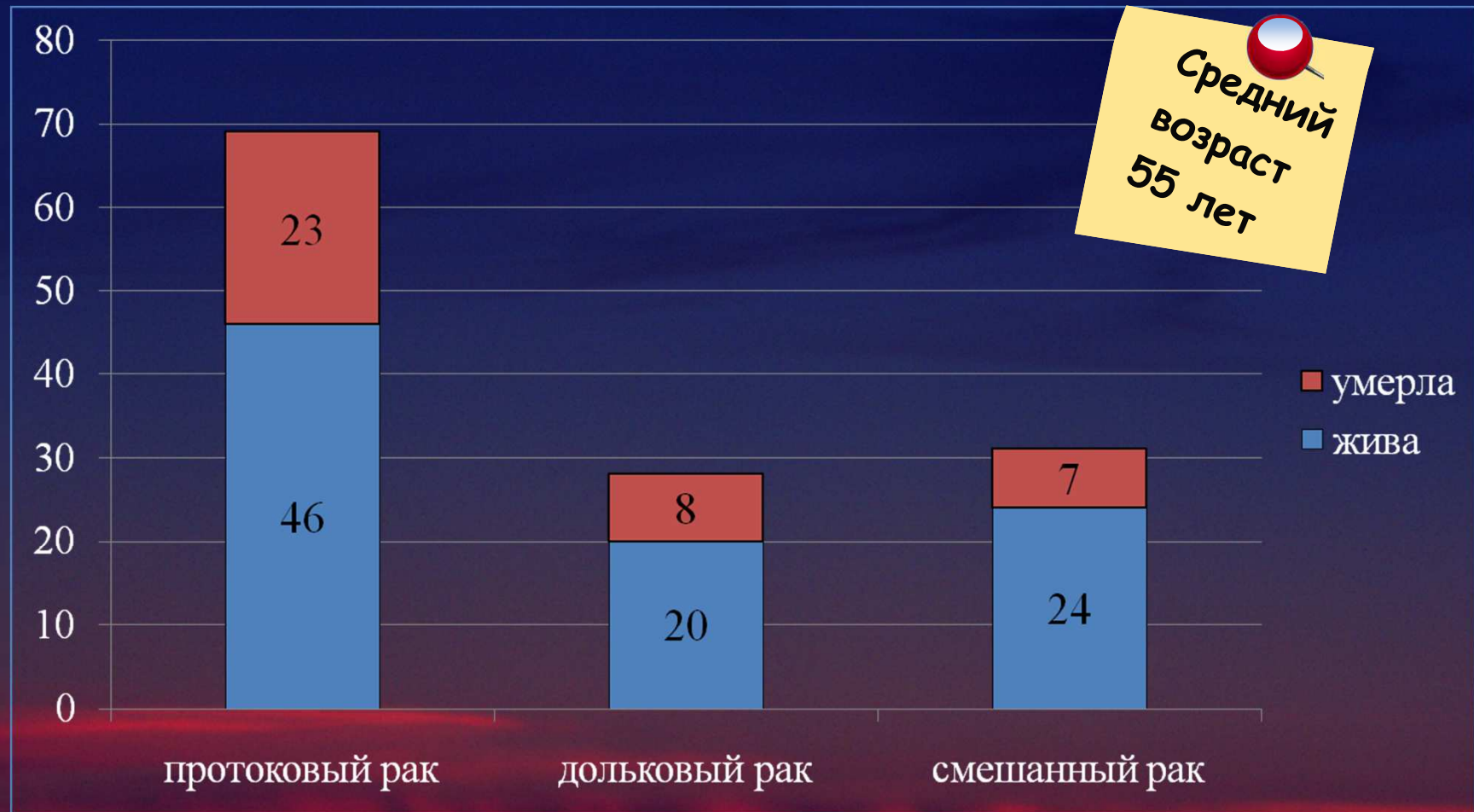
Суммарный балл злокачественности варьирует от 4 до 20 баллов



Группы опухолей в зависимости от значения суммарного балла злокачественности

- Опухоли с очень низким злокачественным потенциалом (4 - 9 баллов)
- Опухоли с низким злокачественным потенциалом (10 - 13 баллов)
- Опухоли с умеренным злокачественным потенциалом (14 - 16 баллов)
- Опухоли с высоким злокачественным потенциалом (17 - 20 баллов)

Распределение 128 операционных биоптатов в зависимости от гистологического варианта инфильтрирующего рака молочной железы



Зависимость пятилетней выживаемости больных в зависимости от значения Ноттингемского прогностического индекса

Данные нашего исследования
(128 пациенток)

НПИ	Прогноз	5-летняя выживаемость, %
2,02-2,4	Отличный	100
2,41-3,4	Хороший	90
3,41-5,4	Умеренный	72
Более 5,41	Плохой	39

Nottingham Tenovus Primary
Breast Cancer Study (386 patients)

НПИ	Прогноз	5-летняя выживаемость, %
2,02-2,4	Отличный	93
2,41-3,4	Хороший	85
3,41-5,4	Умеренный	70
Более 5,41	Плохой	50

Зависимость пятилетней выживаемости больных с инфильтрирующим раком молочной железы от суммарного балла злокачественности

СБЗ	Прогноз	5-летняя выживаемос ть, %
4 - 9	отличный	100
10 - 13	хороший	87
14 - 17	умеренный	74
18 - 20	плохой	23

НПИ	Прогноз	5-летняя выживаем ость, %
2,02-2,4	отличный	100
2,41-3,4	хороший	90
3,41-5,4	умеренный	72
$\geq 5,41$	плохой	39

Средние значения и доверительные интервалы индивидуальных показателей variability суммарного балла злокачественности при различных вариантах инфильтрирующего рака молочной железы в двух группах больных (проживших более 5 лет и умерших в течение 5 лет с момента постановки диагноза)

Вариант инфильтрирующего рака молочной железы	Прогностическая группа	$M \pm m$	95% доверительный интервал	Уровень значимости различий
протоковый рак	Выживаемость свыше 5 лет n=46	13,9±0,33	13,2 - 14,3	p<0,0005
	Выживаемость менее 5 лет n=23	15,8±0,34	15,1 - 16,5	
дольковый рак	Выживаемость свыше 5 лет n=20	13,85±0,49	12,8 - 14,3	p<0,0019
	Выживаемость менее 5 лет n=8	16,88±0,64	15,3 - 18,4	
смешанный рак	Выживаемость свыше 5 лет n=24	13,75±0,40	12,9 - 14,5	p<0,042
	Выживаемость менее 5 лет n=7	15,43±0,48	14,4 - 16,5	

Примеры морфологического заключения:

1). *Макроскопически: размер опухолевого узла 25x22 мм. Микроскопически: инфильтрирующий протоковый рак молочной железы II степени злокачественности (G2). В 3-х из 10-ти подмышечных лимфатических узлов – макрометастазы рака.*

НПИ = $2+2+(2,5 \times 0,2) = 4,5$ – умеренный прогноз.

СБЗ = $6(НСБ) + 4(ИК) + 3(ЛИ) + 3(Э) = 16$ – умеренный прогноз.

С 95% вероятностью прогноз пятилетней выживаемости НЕБЛАГОПРИЯТНЫЙ.

2). *Макроскопически: размер опухолевого узла 18x15 мм.*

Микроскопически: инфильтрирующий дольковый рак молочной железы I степени злокачественности (G1). В 10-ти подмышечных лимфатических узлах метастазов рака не обнаружено.

НПИ = $1+1+(1,8 \times 0,2) = 2,36$ – отличный прогноз.

СБЗ = $5(НСБ) + 5(ИК) + 2(ЛИ) + 0(Э) = 12$ – хороший прогноз.

С 95% вероятностью прогноз пятилетней выживаемости БЛАГОПРИЯТНЫЙ.

Вывод:

Для улучшения качества патоморфологической диагностики инфильтрирующего рака молочной железы рекомендуется использовать интегральные прогностические морфологические индексы, которые тесно связаны с качественными морфологическими характеристиками опухолевой ткани и могут эффективно прогнозировать пятилетнюю выживаемость пациенток.

[illegible]

График зависимости наличия метастазов в подмышечных лимфатических узлах от значений СБЗ



наличие метастазов в лимфатических узлах
(1 группа -нет метастазов, 2 группа - есть метастазы)

Analysis of Variance (Таблица статист. ста)									
Marked effects are significant at p < ,05000									
Variable	SS	df	MS	SS	df	MS	Error	F	p
Vozrast abs.	103,7792	1	103,7792	59801,2	524	114,1244		0,90935	0,340726
Vozrast grup.	2,4847	1	2,4847	551,8	468	1,1792		2,10715	0,147282
Razmer uzla abs.	24,3736	1	24,3736	698,6	494	1,4142		17,23517	0,000039
Razmer uzla grup.	6,6709	1	6,6709	368,2	468	0,7868		8,47853	0,003765
Kvadrant	562,2260	1	562,2260	92041,1	485	189,7755		2,96258	0,085849
Gist. variant	11,6893	1	11,6893	491010,8	522	940,6337		0,01243	0,911281
Stepen. zlokach	2,3239	1	2,3239	152,8	522	0,2928		7,93658	0,005028
SBZ abs.	311,4640	1	311,4640	2660,4	522	5,0966		61,11237	0,000000
SBZ grup.	13,8554	1	13,8554	147,7	522	0,2829		48,97542	0,000000
Estrogen abs.	4,4544	1	4,4544	5957,1	523	11,3903		0,39107	0,532011
Estrogen grup.	0,0641	1	0,0641	111,5	518	0,2152		0,29789	0,585441
Progester abs.	1,9830	1	1,9830	5608,6	523	10,7239		0,18492	0,667360
Progester grup.	0,0043	1	0,0043	123,9	518	0,2391		0,01812	0,892969
Her2neu	3,5261	1	3,5261	322,6	522	0,6180		5,70536	0,017268

Бреаст Кансер Номограмм то Предикт Аддиционал Позитив Нон-СЛН, without Neoadjuvant Chemotherapy

This software calculates the probability of finding additional positive non-sentinel lymph nodes in breast cancer patients found to have disease on sentinel lymph node biopsy without completion of neoadjuvant chemotherapy. This nomogram was developed at the University of Texas M. D. Anderson Cancer Center and has been externally validated.

Enter SLN metastasis size as a categorical variable (ITC, micrometastasis or macrometastasis).

Histology:

Choose the histologic type of the tumor. The "Other" category includes mucinous, tubular, papillary and medullary tumors.

Select

Tumor Size:

Size of the primary tumor, in centimeters, on surgical pathology.

(cm)

of lymph nodes removed:

Total number of lymph nodes removed, either SLN or non-SLN, during SLN dissection. Enter a number from 1-13.

Select

of Positive SLNs

Total number of SLNs found to contain cancer. Enter a number from 1-6.

Select

SLN max. size of metastasis

Indicate the size of the largest focus of metastasis found in the SLN by pathologic examination, in millimeters. If the exact size is not known, enter the size of the metastasis by category (macrometastasis, micrometastasis, ITC) by clicking on the link above.

(mm)

Extranodal extension

Indicate whether any extranodal extension was identified in the positive lymph node(s).

Select

Lymphovascular invasion (LVI)

Indicate whether tumor cells were present in blood vessels or lymphatic structures.

Select

СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ !

