



**Клинические рекомендации
Российского общества
онкомаммологов по патологоанатомическому
исследованию рака молочной железы**

**Авторы: проф. К.М. Пожарийский, к.м.н. А.Г. Куйдабергенова, Н.А. Савелов,
В.Н. Гриневич, проф. С.В. Сазонов, Совет Экспертов ROOM**

© Общероссийская общественная организация «Российское общество онкомаммологов».

Все права защищены. Никакая часть данной книги не может быть воспроизведена в какой бы то ни было форме и какими бы то ни было средствами без письменного разрешения правообладателя.

Патологоанатомическое исследование инвазивного рака молочной железы

**Казимир Марианович Пожарисский**

Д.м.н., проф., академик РАЕН, научный руководитель лаборатории иммуногистохимии ФГБУ РНЦРХТ Минздрава России, врач-патологоанатом высшей категории. Член Международной академии патологии. Член президиума Российского общества патологоанатомов и член правления Санкт-Петербургской ассоциации патологоанатомов. Член правления Российского общества онкомаммологов

**Асель Галимовна Кудайбергенова**

К.м.н., врач-патологоанатом лаборатории иммуногистохимии ФГБУ РНЦРХТ Минздрава России. Член Российского общества онкомаммологов

**Никита Александрович Савёлов**

Врач-патологоанатом, ведущий специалист по ИГХ и ISH (SISH, FISH, CISH) диагностике опухолей патологоанатомического отделения МТОБ № 62. Член Российского общества онкомаммологов и RUSSCO

**Вячеслав Николаевич Гриневич**

К.м.н., заведующий патологоанатомическим отделением МТОБ № 62. Член правления Московского регионального отделения Российского общества онкомаммологов, действительный член Восточно-Европейской группы по изучению сарком костей, мягких тканей и опухолей кожи (EESG)

**Сергей Владимирович Сазонов**

Д.м.н., проф., заместитель главного врача по науке, заведующий лабораторией патоморфологии ГБУЗ СО «Институт медицинских клеточных технологий», Екатеринбург, врач высшей категории

Совет Экспертов ROOM



Семиглазов Владимир Федорович

Президент ROOM

Академик РАЕН, член-корр. РАМН, заслуженный деятель науки РФ, д.м.н., проф., руководитель хирургического отделения опухолей молочной железы ФГБУ «НИИ онкологии им. проф. Н.Н. Петрова» Минздрава России,



Манихас Георгий Моисеевич

Вице-Президент ROOM

Академик РАЕН, д.м.н., проф. заслуженный врач РФ, член правления Ассоциации онкологов России, Санкт-Петербурга и Ленинградской области, Совета главных врачей, правления Санкт-Петербургского отделения Российской медицинской ассоциации, главный врач СПб ГУЗ «Городской клинический онкологический диспансер», заведующий кафедрой онкологии факультета последипломного образования ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России



Артамонова Елена Владимировна

Д.м.н., ведущий научный сотрудник отделения изучения новых противоопухолевых лекарств ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН



Бесова Наталия Сергеевна

К.м.н., старший научный сотрудник отделения химиотерапии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН



Божок Алла Александровна

Д.м.н., онколог высшей квалификационной категории, пластический хирург



Владимиров Владимир Иванович

Д.м.н., проф., заместитель главного врача по высокотехнологичным видам медицинской помощи ГБУЗ Ставропольского края «Пятигорский онкологический диспансер»



Возный Эдуард Кузьмич

Д.м.н., проф., зав. отделением химиотерапии ГКБ № 57 г. Москвы



Горбунова Вера Андреевна

Д.м.н., проф., зав. отделением химиотерапии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН

**Дашян Гарик Альбертович**

Д.м.н., ведущий научный сотрудник отделения опухолей молочной железы ФГБУ «НИИ онкологии им. проф. Н.Н. Петрова» Минздрава России

**Демидов Сергей Михайлович**

Д.м.н., проф., заслуженный врач РФ, зав. отделением онкомаммологии ГКБ № 40 г. Екатеринбурга, зав. кафедрой онкологии и медицинской радиологии ГБОУ ВПО «Уральский ГМУ»

**Захарова Наталья Александровна**

Д.м.н., доцент кафедры онкологии и хирургии, лучевой диагностики и лучевой терапии ГБОУ ВПО ХМАО-Югры «Ханты-Мансийская ГМА», врач-онколог (маммолог) Онкологического центра Окружной больницы г. Ханты-Мансийска

**Зикиряходжаев Азиз Дильшодович**

Д.м.н., исполняющий обязанности руководителя отделения онкологии и реконструктивно-пластической хирургии молочной железы и кожи в ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздрава России

**Исмагилов Артур Халитович**

Д.м.н., проф., ведущий реконструктивный хирург Приволжского филиала ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН, врач онколог-маммолог отделения маммологии ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер МЗ РТ», президент Международной ассоциации пластических хирургов и онкологов

**Константинова Мария Михайловна**

Д.м.н., проф., заместитель директора по лечебной работе, главный врач ФГБУ «Институт хирургии имени А.В. Вишневского»

**Корытова Луиза Ибрагимовна**

Д.м.н., проф., заслуженный деятель науки, руководитель отделения гарантии качества лучевой терапии ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий» Минздрава России

**Лазарев Александр Федорович**

Д.м.н., проф., заслуженный врач РФ, главный врач КГБУЗ «Алтайский краевой онкологический диспансер», директор Алтайского филиала ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН, зав. кафедрой онкологии ГОУ ВПО «Алтайский ГМА», главный внештатный онколог Алтайского края, председатель Комитета Алтайского краевого законодательного Собрания по здравоохранению и науке



Манихас Алексей Георгиевич

Вице-Президент ROOM

Д.м.н., врач первой категории, хирург, онколог, зав. онкохирургическим (маммологическим) отделением СПб ГУЗ «Городской клинический онкологический диспансер»



Манзюк Людмила Валентиновна

Д.м.н., проф., зав. отделением изучения новых противоопухолевых лекарств с дневным стационаром амбулаторной химиотерапии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН



Орлова Рашида Вахидовна

Д.м.н., проф., профессор медицинского факультета СПбГУ



Палтуев Руслан Маликович

Исполнительный Директор ROOM

К.м.н., заместитель главного врача по специализированной медицинской помощи НУЗ «Дорожная клиническая больница ОАО «РЖД»,



Переводчикова Наталия Иннокентьевна

Д.м.н., проф., ведущий научный сотрудник отделения химиотерапии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН



Пожарисский Казимир Марианович

Академик РАЕН, д.м.н., проф., научный руководитель лаборатории иммуногистохимии ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий» Минздрава России



Портной Сергей Михайлович

Д.м.н., проф., ведущий научный сотрудник ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН



Семиглазов Владислав Владимирович

Д.м.н., проф., зав. кафедрой онкологии ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский ГМУ им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, ведущий научный сотрудник отделения общей онкологии ФГБУ «НИИ онкологии им. проф. Н.Н. Петрова» Минздрава России



Семиглазова Татьяна Юрьевна

К.м.н., доцент кафедры онкологии ГБОУ ВПО «Северо-Западный ГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава России, старший научный сотрудник отдела терапевтической онкологии ФГБУ «НИИ онкологии им. проф. Н.Н. Петрова» Минздрава России



Слонимская Елена Михайловна

Д.м.н., проф., заслуженный врач РФ, руководитель отделения общей онкологии ФГБУ «НИИ онкологии» СО РАМН, профессор кафедры онкологии ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России



Строяковский Даниил Львович

К.м.н., зав. химиотерапевтическим отделением МГОБ № 62



Топузов Эльдар Эскендерович

Д.м.н., профессор кафедры онкологии ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России



Хайленко Виктор Алексеевич

Академик РАЕН, д.м.н., проф., зав. кафедрой онкологии Факультета усовершенствования врачей ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, ведущий научный сотрудник хирургического отделения № 2 НИИ клинической онкологии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН



Чагунава Олег Леонтьевич

К.м.н., врач-хирург, онколог-маммолог, главный врач ФГБУЗ «Санкт-Петербургская клиническая больница» РАН



Шинкарев Сергей Алексеевич

Д.м.н., врач онколог-хирург, главный врач ГУЗ «Липецкий областной онкологический диспансер»

Общие положения

Рекомендации по патологоанатомическому исследованию рака молочной железы (РМЖ) (далее — Рекомендации) необходимы для формирования стандартизированного подхода к исследованию био-псийного и операционного материала в патолого-анатомических отделениях лечебных учреждений. Для адекватной терапии РМЖ клиницисту необходимо четкое понимание биологических особенностей опухоли и распространенности поражения. Эти данные невозможно получить без корректно выполненного патологоанатомического исследования. Врач-патологоанатом должен предоставить исчерпывающую информацию об исследованном образце с описанием размера, локализации и гистологических особенностей опухоли, с указанием состояния краев удаленного препарата и зон регионарного метастазирования, а также оценить биологические свойства опухоли при исследовании рецепторного и HER-2-статуса.

Российское общество онкомаммологов (РООМ) предлагает Рекомендации врачам-патологоанатомам в целях обеспечения клиницистов адекватной информацией при изложении результатов рутинного патологоанатомического исследования операционного и биопсийного материала инвазивного РМЖ.

Порядок оформления направления на патологоанатомическое исследование

В направлении операционного и биопсийного материала на патологоанатомическое исследование должны быть указаны следующие данные:

- идентификационный номер пациента (номер истории болезни или амбулаторной карты);
- дата направления материала;
- дата и время медицинской манипуляции (операции или биопсии);
- фамилия, имя и отчество пациента;
- пол;
- возраст;
- краткие анамнестические сведения, включающие информацию о наличии и длительности симптомов заболевания (пальпируемое образование, выделения из соска, втяжение соска или кожи), о предшествующих манипуляциях на молочной железе (биопсия, пластика), о системных заболеваниях (сахарный диабет, васкулиты);
- сведения, полученные при неинвазивных методах исследования, включающие информацию о размере, количестве и локализации (по квадрантам или по циферблату часов) опухолевых узлов;
- сведения о наличии и виде предоперационного лечения (неоадьювантная гормональная или химиотерапия, лучевая терапия);

- наличие или отсутствие мутации генов *BRCA1/BRCA2/CHEK* (если исследовались);
- характер операции (первичная или по поводу рецидива);
- тип хирургического вмешательства (трепанобиопсия (core needle biopsy), открытая биопсия, секторальная резекция, радикальная резекция, подкожная мастэктомия, мастэктомия с включением или без регионарной клетчатки и мышцы);
- тип операционного материала с указанием стороны поражения (столбики ткани, сектор молочной железы, молочная железа с включением или без регионарной клетчатки и скелетной мышцы);
- если материал направляется не единым блоком, следует производить маркировку материала и отражать это в направлении;
- клинический диагноз;
- фамилия и подпись лица, направившего материал на исследование.

Порядок оформления протокола патоморфологического исследования

РООМ рекомендует включать в протокол патоморфологического исследования биопсийного и операционного материала при РМЖ следующие разделы:

- макроописание присланного материала;
- микроописание взятых на исследование фрагментов ткани;
- заключение (патологоанатомический диагноз).

Исследование биопсийного материала (трепанобиопсии)

В настоящее время минимально инвазивные и экономически эффективные трепанобиопсии вытесняют открытые биопсии при диагностике поражений молочной железы. Также они более информативны, чем тонкоигольные биопсии, ибо позволяют оценить наличие инвазивного компонента и рака *in situ*, а также корректно исследовать рецепторный статус инвазивного компонента на дооперационном этапе.

Следует помнить о некоторых базовых принципах при исследовании биопсийного материала:

- необходимо бережно относиться к исследуемому материалу;
- при заливке в парафин все столбики ткани следует размещать в заливочной форме отдельно и в одной плоскости;
- не следует помещать более 5 столбиков ткани в один блок;
- окраска гематоксилином и эозином является обязательной при исследовании трепанобиоптата. Другие гистохимические способы окраски (Ван Гизон, метиленовый синий и пр.) при исследовании патологии молочной железы не нужны, а в условиях исследования биоптата являются излишними тратами био-

Таблица 1. Основные морфологические варианты инвазивного РМЖ с соответствующими кодами МКБ-О

Нозологическая форма рака	МКБ-О	Нозологическая форма рака	МКБ-О
Инвазивный неспецифицированный рак	8500/3	Метапластический рак с хрящевой дифференцировкой	8571/3
Плеоморфный рак	8022/3	Метапластический рак с костной дифференцировкой	8571/3
Рак с остеокластоподобными стромальными гигантскими клетками	8035/3	Смешанный метапластический рак	8575/3
Инвазивный неспецифицированный рак с преобладанием лимфоидной инфильтрации	8500/3	Миеоэпителиальный рак	8982/3
Инвазивный неспецифицированный рак с нейроэндокринной дифференцировкой	8574/3	Высокодифференцированная нейроэндокринная опухоль	8246/3
Инвазивный дольковый рак	8520/3	Низкодифференцированный нейроэндокринный рак/мелкоклеточный рак	8041/3
Тубулярный рак	8211/3	Секреторный рак	8502/3
Крибриформный рак	8201/3	Ацинарно-клеточный рак	8550/3
Муцинозный рак	8480/3	Мукоэпидермоидный рак	8430/3
Медулярный рак	8510/3	Онкоцитарный рак	8290/3
Инвазивный микропапиллярный рак	8507/3	Светлоклеточный рак, богатый гликогеном	8315/3
Метапластический рак		Рак сальных желез	8410/3
Метапластический неспецифицированный рак	8575/3	Аденокистозный рак	8200/3
Железисто-плоскоклеточный рак низкой степени злокачественности	8571/3	Отечно-воспалительный рак	8530/3
Фиброматозоподобный метапластический рак	8572/3	Богатый липидами рак	8314/3
Метапластический рак с плоскоклеточной метаплазией	8070/3	Богатый гликогеном рак	8315/3
Метапластический рак с веретенкоклеточной метаплазией	8032/3	Полиморфный рак низкой степени злокачественности	8525/3

логического материала для дальнейших, в том числе иммуногистохимических и других исследований.

В микроскопическом описании исследования биопсийного материала следует указывать:

- тип присланного образца;
- гистологическую форму инвазивного рака;
- степень злокачественности инвазивного рака по Ноттингемской системе;
- наличие рака *in situ*;
- наличие лимфоваскулярной инвазии.

Тип присланного образца: ткань молочной железы, опухолевая ткань, ткань лимфатического узла с метастазом рака.

Гистологическая форма рака

В соответствии с 4-м пересмотром классификации опухолей молочной железы (ВОЗ, 2012) выделяют основные морфологические варианты инвазивного РМЖ, которые представлены в табл. 1.

Степень злокачественности инвазивного рака

Во всех инвазивных карциномах должна быть определена степень злокачественности согласно критериям

Ноттингемской классификации (система градирувания Scarff-Bloom-Richardson в модификации Elston-Ellis). Ноттингемская система определения степени злокачественности оценивает 3 критерия: формирование железистых структур, выраженность ядерного полиморфизма и число митозов. Каждый признак оценивается в баллах от 1 до 3. Сумма баллов определяет гистологическую степень злокачественности (табл. 2).

Формирование железистых структур оценивается при малом увеличении микроскопа. Железы должны иметь отчетливый люминальный просвет, вокруг которого расположены клетки с радиально ориентированными ядрами.

Ядерный полиморфизм опухолевых клеток оценивается при большом увеличении ($\times 40$). Ядра опухолевых клеток сравнивают с ядрами люминального эпителия протоков, расположенными в окружающей ткани молочной железы. Наличие и размер ядрышка, а также неровность контуров являются дополнительными критериями:

- 1 балл — диаметр ядер опухолевых клеток не превышает по размеру диаметр ядер нормальных прото-

Таблица 2. Определение степени злокачественности инвазивного РМЖ по Ноттингемской системе

Признак	Балл
Формирование железистых структур	
> 75 % от площади опухоли	1
10–75 % от площади опухоли	2
< 10 % от площади опухоли	3
Ядерный полиморфизм	
Мелкие однотипные ядра	1
Умеренное увеличение размера	2
Выраженный полиморфизм	3
Митотическая активность	
Зависит от диаметра/площади поля зрения	См. табл. 3
Степень злокачественности	
1	Сумма баллов 3–5
2	Сумма баллов 6 или 7
3	Сумма баллов 8 или 9

ков или превышает менее чем в 1,5 раза, ядрышки отчетливо не визуализируются, контуры ядер ровные;

- 2 балла — диаметр ядер опухолевых клеток в 1,5–2 раза превышает диаметр ядер люминальных клеток нормальных протоков, неровность контуров умеренная, визуализируются мелкие ядрышки;

- 3 балла — диаметр ядер опухолевых клеток в 2 раза и более превышает диаметр ядер эпителия протоков, ядра значительно варьируют по форме и размеру, ядрышки крупные.

Митотическая активность опухоли определяется как количество фигур митоза, обнаруженных в 10 последовательных полях зрения в наиболее пролиферативно активной части опухоли. Для подсчета пригодны только совершенно недвусмысленные, четко определяемые фигуры митоза. Гиперхромные, карио-ректичные или апоптотические ядра должны быть исключены из подсчета. Подсчет производится при большом увеличении ($\times 40$). Пороговые значения приведены в табл. 3.

Наличие рака *in situ* — указывается наличие или отсутствие протокового рака *in situ* и долькового рака *in situ*.

Наличие лимфоваскулярной инвазии — указывается ее наличие или отсутствие.

Исследование операционного материала

Все опухоли, выявленные при клиническом или радиологическом исследовании, для удаления

Таблица 3. Подсчет баллов для митотической активности опухоли в зависимости от диаметра поля зрения микроскопа

Диаметр поля зрения (мм)*	Количество митозов в 10 полях зрения		
	1 балл	2 балла	3 балла
0,40	≤ 4	5–9	≥ 10
0,41	≤ 4	5–9	≥ 10
0,42	≤ 5	6–10	≥ 11
0,43	≤ 5	6–10	≥ 11
0,44	≤ 5	6–11	≥ 12
0,45	≤ 5	6–11	≥ 12
0,46	≤ 6	7–12	≥ 13
0,47	≤ 6	7–12	≥ 13
0,48	≤ 6	7–13	≥ 14
0,49	≤ 6	7–13	≥ 14
0,50	≤ 7	8–14	≥ 15
0,51	≤ 7	8–14	≥ 15
0,52	≤ 7	8–15	≥ 16
0,53	≤ 8	9–16	≥ 17
0,54	≤ 8	9–16	≥ 17
0,55	≤ 8	9–17	≥ 18
0,56	≤ 8	9–17	≥ 18
0,57	≤ 9	10–18	≥ 19
0,58	≤ 9	10–19	≥ 20
0,59	≤ 9	10–19	≥ 20
0,60	≤ 10	11–20	≥ 21
0,61	≤ 10	11–21	≥ 22
0,62	≤ 11	12–22	≥ 23
0,63	≤ 11	12–22	≥ 23
0,64	≤ 11	12–23	≥ 24
0,65	≤ 12	13–24	≥ 25
0,66	≤ 12	13–24	≥ 25
0,67	≤ 12	13–25	≥ 26
0,68	≤ 13	14–26	≥ 27
0,69	≤ 13	14–27	≥ 28

Примечание. * — диаметр поля зрения вычисляется как отношение поля зрения окуляра к увеличению объектива. Поле зрения окуляра нанесено на его корпус окуляра рядом с его увеличением. Например, поле зрения окуляра 23, а увеличение объектива $\times 40$. Диаметр поля зрения микроскопа составляет $23/40 = 0,575$ мм.

которых была проведена хирургическая операция, должны быть исследованы микроскопически. В макрорисунке должно быть отмечено наличие или отсутствие всех анатомических структур, вовлечение которых важно для стадирования опухоли (собственно ткань молочной железы, кожа, сосок, регионарная клетчатка с лимфатическими узлами, мышца). С практической точки зрения опухолевый узел диаметром до 2,0 см берется для микроскопического исследования целиком. Из узла диаметром 2,0–4,0 см в наибольшем измерении для исследования следует брать не менее 4 фрагментов. Из узлов диаметром > 4,0 см следует брать не менее 1 фрагмента на 1 см диаметра. Если при предоперационном исследовании были обнаружены только фокусы микроинвазии на фоне протокового рака *in situ*, то необходимо полное гистологическое исследование всего узла и всех макроскопически подозрительных участков вне узла в целях поиска других зон инвазии или участков лимфоваскулярной инвазии. При мультифокальном или мультицентрическом росте опухоли на исследование необходимо брать фрагменты всех макроскопически идентифицируемых опухолевых узлов. Если опухолевый узел отчетливо не определяется, то следует брать не менее 2 фрагментов ткани из каждой области визуальных находок, подозрительных на опухоль.

Все маркированные края резекции должны быть исследованы на предмет наличия инвазивного рака или рака *in situ*. Если края резекции не маркированы, то следует исследовать микроскопически как минимум ближний к опухоли край резекции.

Предпочтительно, чтобы опухолевый узел был удален и доставлен на морфологическое исследование единым интактным блоком. Если материал доставлен фрагментированным, это должно быть отмечено в макроскопическом описании, так как это обстоятельство может существенно ограничить возможность верного определения статуса краев резекции и размера опухоли, а также количества опухолевых узлов.

Материал может быть взят для научных исследований или молекулярного тестирования (например, полимеразной цепной реакции (ПЦР)), если только подобный забор не препятствует исследованию инвазивного рака и лимфатических узлов для определения прогностических факторов и состояния края резекции.

При макро- и микроскопическом исследовании операционного материала должны быть документированы:

- тип материала;
- количество обнаруженных опухолевых узлов;
- расположение опухолевого узла в квадрантах или по циферблату;
- размер наибольшего опухолевого узла;
- гистологическая форма инвазивного рака;

- степень злокачественности инвазивного рака по Ноттингемской системе;
- наличие рака *in situ*;
- наличие инвазии кожи и скелетной мышцы;
- расстояние до ближайшего края препарата (края резекции);
- поражение лимфатических узлов;
- лечебный патоморфоз.

Тип материала

Сектор молочной железы (с регионарной клетчаткой или без) или молочная железа (с регионарной клетчаткой или без). Также при описании необходимо отметить наличие фрагмента скелетной мышцы и маркеров (проводников), если есть.

Количество обнаруженных опухолевых узлов

В исследуемом материале может быть обнаружено более 1 опухолевого узла, содержащего участки инвазивного рака. Это может наблюдаться при мультифокальном и мультицентрическом росте. Наличие мультифокального или мультицентрического рака является неблагоприятным прогностическим фактором. С практической точки зрения мультифокальным ростом опухоли следует считать очаги инвазивного рака, расположенные на расстоянии < 5 см друг от друга, а мультицентрическим — расположенные на расстоянии > 5 см. При мультифокальном росте все участки инвазивного роста часто имеют схожие биологические характеристики (гистологическое строение, степень злокачественности, рецепторный статус), а при мультицентрическом — различные. Однако в обеих ситуациях определение категории pT производится только для большего узла инвазивного рака независимо от его биологических характеристик. Для множественного характера роста используется дополнительный символ «m» в категории pT (например, pT3m) или указывается количество обнаруженных узлов инвазивного рака (например, pT2 (5)). В категории N учитывается общее количество лимфатических узлов с метастазами независимо от их типа гистологического строения.

Расположение опухолевого узла

Расположение опухолевого узла по квадрантам: верхний наружный, нижний наружный, верхний внутренний, нижний внутренний, центральная зона, сосок. Также расположение опухолевого узла может быть маркировано относительно циферблата часов.

Размер наибольшего опухолевого узла

Размер опухоли является важным прогностическим фактором, он должен быть определен макроскопически при вырезке и скорректирован при микроскопии, так как визуальное определение размера часто

недостаточно. Необходимо указывать наибольший размер большего опухолевого узла. В целях сопоставления с данными неинвазивных методов исследования можно указать и 2 дополнительных размера. Размеры нескольких расположенных рядом опухолевых узлов не суммируются. Если в составе опухолевого узла присутствует значительная доля рака *in situ*, то при стадировании учитывается только размер инвазивного компонента. В случае полного лечебного патоморфоза при неoadъювантной химиотерапии размер опухолевого узла не указывается, а стадия указывается как pT0 (при отсутствии резидуальной опухоли) или pTis (при наличии резидуального рака *in situ*).

Размер опухолевого узла стоит указывать с точностью до 1 мм. Следует округлять размер до наиболее близкого порогового значения, рекомендованного для категории T. Например, размер опухоли 1,1 мм должен быть представлен как 1 мм (pT1mic) или размер 2,01 см как 2,0 см (pT1c).

Если опухоль прислана на исследование фрагментированной и корректно определить размер узла не представляется возможным, то категория pT обозначается как pTX.

Гистологическая форма инвазивного рака

Выше были описаны основные гистологические формы инвазивного рака. В диагнозе указывается гистологическая форма наибольшего опухолевого узла. Если обнаружены опухолевые узлы меньшего размера с иным гистологическим строением, то в заключении указывается мультицентрическая форма РМЖ: 1) форма № 1; 2) форма № 2.

При исследовании операционного материала принципиальным является выявление протокового и долькового рака *in situ* с микроинвазией. Микроинвазивный рак характеризуется наличием одного или нескольких фокусов инвазивного роста, каждый из которых ≤ 1 мм в наибольшем измерении. Также важно отмечать распространение рака *in situ* в кожу соска (болезнь Педжета).

Степень злокачественности инвазивного рака по Ноттингемской системе

В табл. 2 было описано определение степени злокачественности опухоли по Ноттингемской системе. Если опухолевых узлов несколько, то в микроописании указывается степень злокачественности для всех различающихся по этому параметру опухолевых узлов. В заключении (патологоанатомическом диагнозе) указывается только степень злокачественности большего опухолевого узла.

Наличие рака *in situ* — указывается наличие или отсутствие протокового рака *in situ* и долькового рака *in situ*. Если протоковый рак *in situ* не сопровождается инвазивным компонентом, то указывается его размер.

Степень злокачественности протокового рака *in situ* основана преимущественно на ядерных характеристиках:

- низкая степень — ядра однотипные по размеру и форме, с ровными контурами, неразличимыми ядрышками и единичными фигурами митоза. Размер ядра в 1,5 раза больше размера эритроцита. Определяется отчетливая базальная поляризация ядер;
- промежуточная степень — ядра опухолевых клеток слабо/умеренно варьируют по размеру и форме, ядрышки отчетливо определяются. Размер ядра в 2 раза больше размера эритроцита;
- высокая степень — ядра полиморфные, с неровными контурами, грубодисперсным хроматином, крупными ядрышками, нарушением поляризации, обилием фигур митоза. Размер ядра в 2,5 раза больше размера эритроцита. Часто отмечается наличие комедонекроза.

Следует помнить, что протоковый рак *in situ* ухудшает прогноз течения РМЖ при секторальной резекции. Поэтому при исследовании сектора молочной железы следует тщательно описывать характеристики рака *in situ*, особенно в случае его преобладания. Если площадь протокового рака *in situ* составляет более 25 % площади препарата, то края сектора молочной железы необходимо исследовать тотально, поскольку позитивные края препарата ассоциированы с высоким риском местного рецидива.

При радикальной резекции и радикальной мастэктомии характеристики рака *in situ*, сопровождающего инвазивный рак, указывать не обязательно.

Следует отмечать распространение протокового рака *in situ* в эпидермис соска (болезнь Педжета).

Наличие инвазии кожи и скелетной мышцы

В микроописании следует отражать распространение первичной опухоли на кожу:

- опухоль врастает в дерму и эпидермис без изъязвления кожи (не влияет на pT). При этом может наблюдаться ретракция кожи и соска;
- опухоль врастает в эпидермис с изъязвлением кожи (pT4b), если нет прорастания опухоли в грудную клетку (pT4c) или отечно-воспалительной формы рака (pT4d);
- при мультифокальном росте один из фокусов инвазивного рака врастает в кожу (pT4b). Данный очаг инвазивного рака должен быть виден макроскопически и подтвержден микроскопически;
- опухолевые эмболы в лимфатических сосудах дермы. Если данные микроскопические изменения сопровождаются клиническими признаками отечно-воспалительного РМЖ (диффузное покраснение и отек, распространяющиеся как минимум на треть площади кожи молочной железы), то категория T

классифицируется как pT4d. Если клинические признаки отсутствуют, то данные морфологические изменения говорят о плохом прогнозе, но не изменяют категорию pT.

Врастание в скелетную мышцу следует отмечать в микроописании. Врастание в большую и малую грудные мышцы не изменяет стадию. Врастание в межреберные мышцы классифицируется как pT4a. Важно помнить, что скелетная мышца может являться краем резекции. Если в мышце, являющейся фасциальным краем резекции, обнаружены структуры протокового рака *in situ*, это не имеет клинического значения, так как он способен распространяться только по протокам, которых нет в более глубоких тканях. Если в мышце в фасциальном крае резекции обнаружены очаги инвазивного рака, то это может являться показанием к послеоперационной лучевой терапии.

Расстояние до ближайшего края препарата (края резекции)

Исследование краев препарата является обязательным при любом типе операции. При радикальной резекции или радикальной мастэктомии следует исследовать ближний к опухоли край препарата (чаще всего это фасциальный край препарата).

Корректная идентификация специфических краев препарата может оказаться полезной для хирурга в случае повторного вмешательства по поводу остаточной опухоли при нерадикальной первичной операции. При секторальной резекции молочной железы патологоанатом в большинстве случаев не может корректно маркировать края резекции. Поэтому, если возможно, фрагменты ткани молочной железы должны быть ориентированы клиницистом таким образом, чтобы было возможно определить специфические края (верхний, нижний, медиальный, латеральный и глубокий). Края препарата должны быть исследованы на предмет поражения инвазивным раком или раком *in situ* как макро-, так и микроскопически.

Клиницист может маркировать края резекции с помощью шовного материала или клипс, расположенных на поверхности фрагмента молочной железы, а также иным способом по договоренности с патологоанатомом. Любая маркировка должна быть отражена в макроописании присланного материала. При вырезке операционного материала патологоанатом может маркировать края препарата разными способами, включая многоцветную окраску специальными красителями или помещением материала с разными краями препарата в отдельные кассеты. Если клиницист не маркировал специфические края, то все края препарата могут быть маркированы красителем одного цвета. Краситель следует наносить с осторожностью

для предотвращения проникновения красящего вещества вглубь фрагмента молочной железы. Также хирург может сам прислать края резекции в виде отдельных кусочков.

Позитивный край препарата — это окрашивание красителем опухоли или наличие опухоли в фрагменте ткани, маркированном хирургом или патологоанатомом как край резекции. Поражение края препарата инвазивным раком или протоковым раком *in situ* должно быть отражено в патологоанатомическом заключении. Если при этом хирург специфицировал край резекции (верхний, нижний, медиальный, латеральный или глубокий), то это также следует отмечать как в микроописании, так и в заключении (диагнозе).

Если удалось получить перпендикулярные срезы по отношению к поверхности края препарата, то в заключении (диагнозе) необходимо указывать расстояние от опухоли до ближайшего края препарата, а в микроописании — до всех исследованных специфицированных краев. Важно помнить, что распространение протокового рака *in situ* происходит по протоковой системе. Поэтому при близком расположении опухоли к негативному краю препарата существует вероятность наличия протокового рака *in situ* в неудаленной ткани молочной железы.

В микроописании следует указать объем поражения в случае позитивного края препарата:

- очаговое — 1 очаг рака < 5 мм в наибольшем измерении;
- минимальное поражение — 2 или несколько очагов поражения, каждый из которых < 5 мм в наибольшем измерении;
- обширное поражение — наибольшее измерение очага рака > 5 мм.

Поражение лимфатических узлов

Указывается количество исследованных и пораженных лимфатических узлов. Для определения категории N используется размер метастаза, а не размер лимфатического узла.

Поражение лимфатических узлов следует подразделять на следующие типы:

- макрометастазы — размер очага поражения > 2 мм;
- микрометастазы — размер очага поражения 0,2–2,0 мм или > 200 клеток при дискретном расположении опухолевых клеток в ткани лимфатического узла. Если в лимфатических узлах обнаружены только микрометастазы, то в категории N они обозначаются как pN1mi. Если обнаружен хотя бы один лимфатический узел с макрометастазом, то лимфатические узлы с микрометастазами включаются в общее число пораженных лимфатических узлов. При наличии нескольких крупных микрометастазов в лимфатическом узле (например, 7 фокусов по 1 мм в наибольшем измере-

нии) патологоанатом имеет право увеличить категорию типа метастаза по своему усмотрению, указав на это в комментариях к патоморфологическому заключению;

- изолированные опухолевые клетки (размер очага поражения $< 0,2$ мм или < 200 клеток). Часто изолированные опухолевые клетки располагаются мелкими кластерами в краевом синусе лимфатического узла, не содержат фигур митоза и не вызывают стромальную реакцию. Количество лимфатических узлов с изолированными опухолевыми клетками указывается только в микроописании и не изменяет категорию pN. Однако для ряда опухолей, преимущественно для долькового рака, характерен тип метастазирования в виде множества дискретно расположенных опухолевых клеток в строме лимфатического узла. В таком случае в качестве порогового значения следует использовать 200 клеток, и если количество опухолевых клеток в продольном срезе лимфатического узла > 200 , то такую ситуацию нецелесообразно расценивать как изолированные опухолевые клетки. Лимфатические узлы с изолированными опухолевыми клетками не учитываются в качестве позитивных при определении категории N.

В микроописании количество лимфатических узлов с поражением каждого типа указывается отдельно. В том случае, если не обнаружены лимфатические узлы с макromетастазами или микromетастазами, при стадировании учитывается наличие или отсутствие изолированных опухолевых клеток как pN0(i+) или pN0(i-) соответственно. Отдельно указывается количество лимфатических узлов с распространением поражения за пределы капсулы лимфатического узла в окружающую клетчатку. Для этого необходим один срез, включающий область предполагаемого экстранодального распространения. Опухолевые узлы в подмышечной клетчатке без гистологических доказательств остаточной ткани лимфатического узла классифицируются как метастазы в региональных лимфатических узлах. Опухолевые эмболы в лимфатических сосудах жировой клетчатки вокруг лимфатических узлов не расцениваются как прорастание за пределы капсулы и не влияют на категорию pN. Прямое прорастание первичной опухоли в лимфатический узел классифицируется как поражение лимфатического узла.

Материал должен быть взят в достаточном количестве, чтобы обнаружить все макromетастазы, так как их наличие имеет важное прогностическое значение. Для того чтобы избежать ложноотрицательных результатов при исследовании лимфатических узлов, необходимо каждый лимфатический узел без макроскопически видимых изменений разрезать вдоль длинной оси на пластинки толщиной 3–4 мм и каждую пластинку исследовать микроскопически, делая из нее не менее 2 срезов с шагом 1 мм.

Материал лимфоузлов должен быть забран таким образом, чтобы каждый лимфатический узел мог быть исследован и учтен отдельно. В случае, если в кассете располагается более одного лимфоузла, все лимфатические узлы должны быть окрашены в разные цвета для корректной идентификации.

Лечебный патоморфоз

Ряд пациентов может подвергаться гормональной терапии или химиотерапии на предоперационном этапе (неoadъювантная терапия). Ответ инвазивного рака на такую терапию является важным прогностическим фактором с точки зрения безрецидивной и общей выживаемости. Для морфологической оценки лечебного патоморфоза было предложено несколько классификаций. С практической точки зрения лечебный патоморфоз в первичной опухоли и в метастазах в лимфатических узлах следует подразделять на полный и неполный либо его отсутствие.

Стадия после неoadъювантной терапии также имеет важное прогностическое значение. Категории T и N в этом случае маркируются добавлением префикса «у» (урT и урN).

Инвазивный рак с минимальным ответом на терапию может не измениться в размерах. С увеличением степени ответа на терапию в опухоли снижается количество клеток инвазивного компонента и увеличивается объем фиброзированной стромы. Категория T оценивается по наибольшему фокусу инвазивного рака. Префикс «m» используется в случае обнаружения множественных фокусов инвазивного рака. При оценке размеров опухоли нельзя учитывать бесклеточные зоны фиброзированного ложа опухоли. Если после проведенного лечения участки инвазивного рака не обнаружены, но остались структуры протокового рака *in situ* и/или метастазы в регионарных лимфатических узлах, то это отражается в патолого-анатомическом заключении без указания стадии.

После терапии большинство опухолей имеют ту же степень злокачественности по Ноттингемской системе, что и до начала лечения. В некоторых случаях степень злокачественности может быть выше за счет более выраженного ядерного полиморфизма. В редких случаях степень злокачественности может стать ниже из-за снижения митотической активности опухоли.

Если перед началом терапии инвазивный компонент опухоли был негативен по экспрессии рецепторов эстрогенов, прогестерона и/или HER-2, рекомендуется повторить исследование рецепторного статуса опухоли после терапии, так как в ряде случаев может быть обнаружено существенное изменение рецепторного статуса из-за внутриопухолевой гетерогенности и ограниченности материала, получаемого для первичной диагностики.

Стадия pTNM

В патологоанатомическом заключении важно указать стадию по TNM (pTNM). Стадия pTNM основана на информации, полученной в результате макро- и микроскопического исследования операционного материала. Патологическое стадирование опухолей представляет дополнительные точные и объективные данные. Классификация по категориям T, N и M, произведенная врачом-патологоанатомом, обозначается префиксом «р» (pT, pN, pM). Возможная комбинация префиксов, например, ypT.

Префиксы для категорий TNM:

- m (множественные опухолевые узлы инвазивного рака);

- r (рецидив);
- y (после неoadъювантной терапии);
- sn (сторожевой лимфатический узел).

Первичная опухоль (pT):

- pTx — первичная опухоль не может быть оценена;
- pT0* — первичная опухоль не определяется;
- pTis* — протоковый или дольковый рак *in situ*, а также болезнь Педжета, не сопровождающаяся инвазивным раком;
- pT1 — опухоль ≤ 20 мм в наибольшем измерении:
 - pT1mi — микроинвазивный рак;
 - pT1a — опухоль более 1 мм, но не более 5 мм в наибольшем измерении;
 - pT1b — опухоль более 5 мм, но не более 10 мм в наибольшем измерении;
 - pT1c — опухоль более 10 мм, но не более 20 мм в наибольшем измерении;
- pT2 — опухоль более 20 мм, но не более 50 мм в наибольшем измерении;
- pT3 — опухоль более 50 мм в наибольшем измерении;
- pT4 — опухоль любого размера, прорастающая в грудную стенку и/или кожу:
 - pT4a — опухоль прорастает в грудную стенку, за исключением инвазии грудной мышцы;
 - pT4b — изъязвление кожи и/или сателлитный узел в коже и/или отек кожи;
 - pT4c — комбинация признаков pT4a и pT4b;
 - pT4d — отечно-воспалительная форма РМЖ.

Примечание. * — эти категории используются и в тех случаях, если при биопсии был диагностирован инвазивный рак, который подвергся полному лечебному патоморфозу в результате неoadъювантной терапии.

Регионарные лимфатические узлы (pN):

- pNX — регионарные лимфатические узлы невозможно оценить (были удалены ранее или не предоставлены для патоморфологического исследования);

- pN0 — при гистологическом исследовании метастазы в регионарных лимфатических узлах не обнаружены:

- pN0(i—) — в лимфатических узлах не обнаружены метастазы ни при гистологическом, ни при иммуногистохимическом исследовании;

- pN0(i+) — при гистологическом или иммуногистохимическом исследовании в лимфатических узлах обнаружены изолированные опухолевые клетки;

- pN0(mol—) — в лимфатических узлах метастазы не обнаружены ни морфологически, ни при проведении молекулярно-биологического исследования (ПЦР в реальном времени);

- pN0(mol+) — в ткани лимфатического узла обнаружена маркерная РНК опухолевых клеток, однако метастазы не выявлены при рутинном гистологическом или иммуногистохимическом исследовании;

- pN1mi — микрометастазы;

- pN1a — метастазы в 1–3 подмышечных лимфатических узлах, один из которых макрометастаз;

- pN2a — метастазы в 4–9 подмышечных лимфатических узлах, один из которых макрометастаз;

- pN3a — метастазы в ≥ 10 подмышечных лимфатических узлах, один из которых макрометастаз.

Морфологическая диагностика наличия метастазов (pM1) требует биопсии метастатического узла и подтверждения наличия опухоли. Таким образом, категория pM0 является неопределяемым понятием и может не использоваться. Она может быть установлена только на аутопсии.