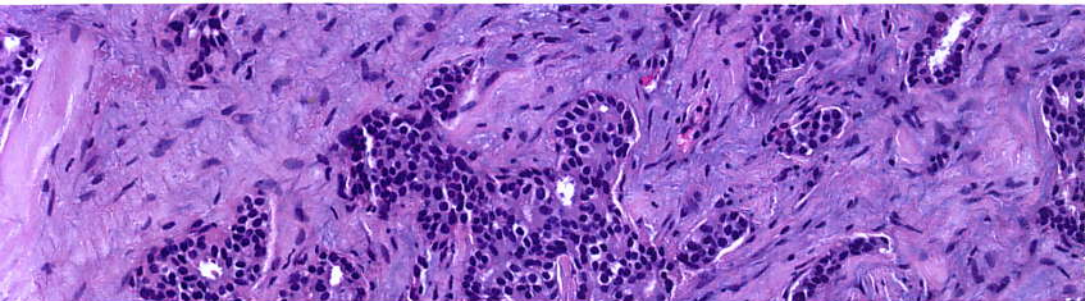


Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение  
дополнительного профессионального образования  
«Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования  
«Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

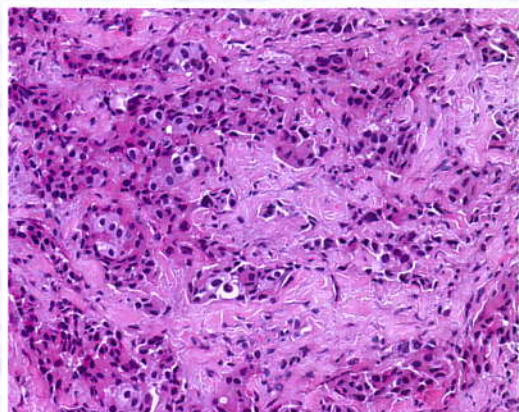
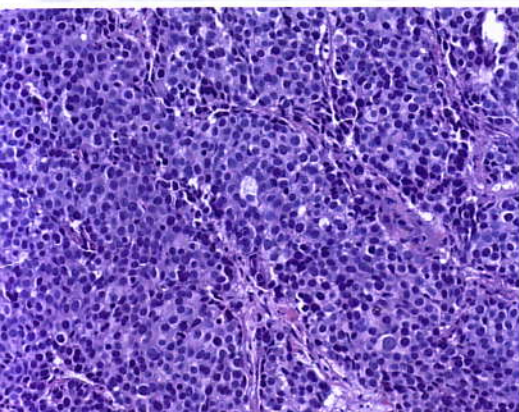
Государственное бюджетное учреждение здравоохранения  
«Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины»

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Челябинское областное патологоанатомическое бюро»



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

## Клинические рекомендации



Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение  
дополнительного профессионального образования  
«Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение  
высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения  
«Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины»

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения  
«Челябинское областное патологоанатомическое бюро»

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

### **Клинические рекомендации**

УДК 616-091.8-07:618.19-006  
ББК 52.5:57.1  
П159

Клинические рекомендации обсуждены и утверждены на пленарном заседании Челябинского отделения Российского общества патологоанатомов 27 июля 2018 г.

#### Разработчики:

Г. А. Франк, Ю. Ю. Андреева, Л. Э. Завалишина, Л. В. Москвина, А. Б. Семенова, Г. В. Сычугов, Е. Л. Казачков, В. Л. Коваленко, О. С. Терешин, А. В. Важенин, А. С. Доможирова, В. А. Семенов, О. И. Исаева, А. Ю. Шаманова

П159 **Порядок** патолого-анатомической диагностики биопсийного и операционного материала при новообразованиях молочной железы : клинические рекомендации / Г. А. Франк, Ю. Ю. Андреева, Л. Э. Завалишина, Л. В. Москвина, А. Б. Семенова, Г. В. Сычугов, Е. Л. Казачков, В. Л. Коваленко, О. С. Терешин, А. В. Важенин, А. С. Доможирова, В. А. Семенов, О. И. Исаева, А. Ю. Шаманова. — Москва ; Челябинск, 2018. — 40 с.

ISBN 978-5-6041824-1-3

Настоящий документ подготовлен Российским обществом патологоанатомов и представляет первое издание порядков патолого-анатомического исследования при опухолях молочной железы.

Клинические рекомендации включают следующие разделы: общие требования к организации исследования препаратов ткани молочной железы, основные подходы к исследованию препаратов ткани молочной железы, описание, обработка и фиксация препарата ткани молочной железы, исследование пункционных толстоигольных биопсий, открытая пожевая биопсия патологического очага [выявленного при маммографии (скрининге)], хирургические вмешательства по поводу клинически значимых опухолей, иммуногистохимическое исследование рака молочной железы, особенности микроописания операционного материала рака молочной железы, гистологический вариант опухоли, градация (степень дифференцировки) рака молочной железы, сосудистая инвазия, особенности исследования операционного материала молочной железы после неoadьювантной терапии, заключение, список литературы, приложение.

УДК 616-091.8-07:618.19-006  
ББК 52.5:57.1

© Франк Г. А., Андреева Ю. Ю.,  
Завалишина Л. Э., Москвина Л. В.,  
Семенова А. Б., Сычугов Г. В.,  
Казачков Е. Л., Коваленко В. Л.,  
Терешин О. С., Важенин А. В.,  
Доможирова А. С., Семенов В. А.,  
Исаева О. И., Шаманова А. Ю.,  
2018

ISBN 978-5-6041824-1-3

## Вступление

Современные подходы к лечению рака молочной железы требуют адекватной диагностики на дооперационном этапе и определенной схемы исследования хирургически удаленных препаратов. От полноты патолого-анатомического исследования материала зависят прогноз и дальнейшая тактика лечения пациентов. Настоящий документ подготовлен Российским обществом патологоанатомов и представляет первое издание порядков патолого-анатомического исследования при опухолях молочной железы.

При создании данных порядков авторы опирались на отраслевой приказ от 24 марта 2016 г. № 179н «О правилах проведения прижизненных патолого-анатомических исследований» (зарегистрирован Министерством юстиции Российской Федерации 14 апреля 2016 г., регистрационный номер № 41799) и приложения к нему. Нозологический профиль новообразований молочной железы оценивался по критериям гистологической классификации ВОЗ 2012 г. в модификации отечественных авторов последних лет, в том числе монографии Ю. Ю. Андреевой «Рак молочной железы» (практическое руководство для врачей под редакцией Г. А. Франка, Л. Э. Завалишиной, К. М. Пожарисского).

Клинические рекомендации включают следующие разделы: общие требования к организации исследования препаратов ткани молочной железы, основные подходы к исследованию препаратов ткани молочной железы, описание, обработка и фиксация препарата ткани молочной железы, исследование пункционных толстоигольных биопсий, открытая пожевая биопсия патологического очага [выявленного при маммографии (скрининге)], хирургические вмешательства по поводу клинически значимых опухолей, иммуногистохимическое исследование рака молочной железы, особенности микроописания операционного материала рака молочной железы, гистологический вариант опухоли, градация (степень дифференцировки) рака молочной железы, сосудистая инвазия, особенности исследования операционного материала молочной железы после неoadьювантной терапии, заключение, список литературы, приложение.

## Общие требования к организации исследования препаратов ткани молочной железы

Помимо световой микроскопии, по современным требованиям необходимо иметь доступ к иммуногистохимическим и молекулярно-биологическим исследованиям (это может быть внешняя центральная лаборатория). На каждом этапе работы с материалом врач-патологоанатом должен иметь сведения и учитывать результаты уже использованных методов исследования (световой микроскопии, иммуногистохимии и гибридизации *in situ*) для адекватной оценки материала.

## Основные подходы к исследованию препаратов ткани молочной железы

Объем диагностических и хирургических вмешательств при патологии молочной железы крайне широк. Можно выделить несколько групп: (1) пункционная толстоигольная биопсия и аспирационная вакуумная биопсия; (2) открытая (ножевая) биопсия патологического очага; (3) резекция молочной железы при симптоматическом патологическом очаге с лимфодиссекцией или без; (4) мастэктомия с лимфодиссекцией или без при злокачественных опухолях молочной железы; (5) пластические операции. Выбор хирургической тактики зависит от возможностей предоперационной диагностики, характера поражения (доброкачественное или злокачественное). При наличии симптоматических очаговых изменений широко применяют тактику толстоигольных пункционных биопсий, позволяющих получить достаточный объем материала для полноценной диагностики и выработки лечебной тактики. В тех случаях, когда это невозможно (независимо от причин), выполняется открытая биопсия патологического очага. По хирургическим канонам, эта процедура выполняется с минимальным косметическим дефектом, объем образца обычно не превышает 20 г. При нечетком патологическом очаге рекомендуется использовать металлические скрепки для маркировки поражения, выявляемого лучевыми методами.

При подтверждении доброкачественной природы заболевания возможно экономное иссечение очага с сохранением органа. При подтверждении злокачественной опухоли тактика лечения определяется множеством параметров (в том числе размером, локализацией, вариантом и клинической стадией опухоли, ее молекулярно-биологическими характеристиками, возрастом пациентки и коморбидной патологией). После удаления операционный материал должен быть доставлен в патолого-анатомическое отделение для исследования как можно скорее.

В направлении на патолого-анатомическое исследование должно быть указано следующее:

1. Паспортная часть с указанием возраста пациентки (год рождения).
2. Объект исследования — включает объем операции: трепанобиоптат, мастэктомия (тотальная или подкожная, радикальная резекция, секторальная резекция, удаление опухолевого узла / лампэктомия и др.); группы удаленных лимфатических узлов (под- и надключичные, подлопаточные, парастеральные, сигнальные лимфатические узлы маркируются отдельно).
3. Данные пальпации и лучевых методов исследования с указанием локализации, количества и размеров опухолевого узла/узлов.
4. Данные предыдущего гистологического исследования.
5. Указание вида, сроков и доз неoadьювантной лекарственной, лучевой или гормональной терапии.

6. Клинический диагноз, включающий стадию болезни по классификации TNM.

7. Дополнительные клинические данные (рак контрлатеральной молочной железы, предыдущие операции, опухоли других локализаций, беременность, кормление грудью и т. д.).

## Описание, обработка и фиксация препарата ткани молочной железы

Препараты молочной железы при возможности желательнее исследовать нефиксированными: при пальпации нефиксированной ткани легче выявить мелкие уплотнения, очаги зернистости, плохо различимые глазом. После фиксации ткань железы диффузно уплотняется, в некоторых случаях деформируется, что затрудняет исследование.

Все хирургически удаленные препараты ткани молочной железы необходимо правильно ориентировать. При отсутствии анатомических ориентиров препарат маркирует хирург, отмечая соответствующие края резекции (обычно достаточно двух) шовным материалом. Если края не маркированы, стоит проводить описание и вырезку только в присутствии хирурга.

Независимо от причины операции следует окрашивать края макропрепарата маркировочной краской. Перед нанесением красителя следует промокнуть поверхность насухо, после этого лучше отложить препарат на 10 минут до высыхания. Затем производятся параллельные разрезы препарата в сагиттальной плоскости на пластины толщиной 5–10 мм. Для окрашивания можно применять спиртовой раствор бриллиантового зеленого.

Описание препарата включает

- объем оперативного вмешательства (вся молочная железа или фрагмент ткани молочной железы с/без кожного лоскута, соска, жировой клетчатки регионарных зон);
- размеры в трех измерениях (для железы, клетчатки; двух — для кожного лоскута);
- состояние кожных покровов, соска и ареолы (цвет, плотность, образования, мацерация, изъязвление);
- наличие хирургических меток;
- характер и количество патологического очага/очагов (узел, уплотнение, зернистость, киста, прочее), вид, цвет, границы, консистенцию;
- локализацию (верхний наружный квадрант, нижний наружный квадрант, верхний внутренний квадрант, нижний внутренний квадрант, центральная зона, сосок или позиция по циферблату часов);
- размеры патологического очага/очагов (при нечетких границах указать максимальные). Если материал фрагментирован и опухоль обнаружи-

вается в нескольких фрагментах, определить размер образования невозможно, что затрудняет стадирование:

- связь с анатомическими структурами (кожей, соском, фасцией, скелетной мышцей);
- расстояние от краев резекции (всех) до патологического очага;
- изменения окружающей ткани железы;
- описание лимфатических узлов.

В связи с большим объемом жировой ткани препараты молочной железы требуют особенно тщательной фиксации. Время до начала фиксации не должно превышать 30 минут, фиксация материала проводится в 10% нейтральном формалине не дольше 72 часов (оптимально 24 часа) в соотношении 1:10. Для лучшей фиксации допустимо выделить необходимые участки препарата (например, наиболее информативные пластины с патологическим очагом и нормальной тканью) и фиксировать их отдельно, промаркировав и сохранив ориентацию.

Алгоритм:

1. Изучение сопроводительной документации.
2. Ориентация препарата.
3. Окрашивание краев. Просушка.
4. Исследование и описание материала.
5. Подготовка к фиксации.
6. Фиксация в 10% рН-нейтральном забуференном формалине в объеме 1:10.

### **Исследование пункционных толстоигольных биопсий**

Пункционные биоптаты доставляются в патолого-анатомическое отделение фиксированными в 10% рН-нейтральном забуференном формалине. Оптимальное время фиксации — 6–8 часов.

1. Макроскопическое описание должно отражать количество биоптатов, размер, цвет.
2. Материал запускается в проводку тотально.
3. При приготовлении микропрепаратов важно бережно относиться к материалу, помнить о возможной необходимости изготовления дополнительных срезов для иммуногистохимического исследования и гибридации.

При микроописании биопсий важно отразить факторы, насторожившие клиницистов. Например, если клинически описано узловое или кистозное образование, то по описанию должно быть понятно, соответствует ли морфологическая картина этим изменениям. В случае выявления рака следует указать гистологический вариант и степень дифференцировки, отметить неблагоприятные прогностические признаки (васкулярная и невральная инвазия,

некроз). Необходимо отмечать наличие микрокальцинатов, так как они хорошо выявляются при маммографии.

### **Открытая ножевая биопсия патологического очага [выявленного при маммографии (скрининге)]**

После ориентации, описания, маркировки краев и фиксации (при небольшом объеме образца его лучше фиксировать целиком) препарат разрезается параллельными разрезами на пластины толщиной 5–10 мм. При выявлении патологического очага он описывается, запускается в работу вместе с прилежащими тканями и краями резекции.

При отсутствии макроскопически выявляемых изменений количество блоков определяется размером образца, может исследоваться до 10 блоков. Препараты размером около 30 мм запускаются в проводку тотально. Наличие хирургической метки позволяет сориентироваться с зоной изменений, ее необходимо исследовать тотально. При плохо визуализируемых образованиях целесообразно маркировать блоки последовательно (например, «от латерального края к медиальному с шагом 5 мм: пластина I, пластина II с ближним краем резекции, пластина III с клипсой, пластина IV»), чтобы при необходимости можно было измерить очаг поражения. Важно исследовать ближний край резекции.

Выполнение срочного гистологического исследования для дифференциальной диагностики патологического очага, выявленного при маммографии, недопустимо.

При микроскопическом исследовании необходимо отразить характер выявленных изменений, их соответствие маммографическим находкам. При обнаружении очагов инвазивной или *in situ* карциномы или другой злокачественной опухоли необходимо указать ее вариант, степень дифференцировки, размер поражения и расстояние до краев резекции (как минимум до ближнего) соответственно анатомической маркировке.

### **Хирургические вмешательства по поводу клинически значимых опухолей**

#### ***Резекция по поводу макроскопически доброкачественной опухоли***

После стандартного описания, измерения и маркировки краев препарат рассекают продольными разрезами перпендикулярно коже и ближнему краю резекции. Описывают поверхность среза, размеры опухоли, расстояние от опухоли до краев резекции, выбирают репрезентативные блоки (не менее трех, не более 10), отражающие все выявляемые глазом патологические изменения, соотношение опухоли с окружающими тканями, краями резекции, кожей.

В микроописании необходимо указать тип опухоли, состояние краев резекции (радикальность выполненной операции).

Для дифференциального диагноза и определения гистогенеза опухоли целесообразно проводить иммуногистохимическое исследование с использованием 4–5 маркеров в зависимости от рекомендаций ВОЗ на данное время.

#### **Резекция по поводу макроскопически злокачественной опухоли**

После стандартного описания, измерения и маркировки краев препарат рассекают со стороны фасции продольными разрезами перпендикулярно коже и ближнему краю резекции. Описывают поверхность среза, точные размеры опухоли (до 1 мм), консистенцию, цвет, наличие включений, кровоизлияний, очагов некроза, измеряют расстояние до всех краев резекции.

Для микроскопического исследования выбирают 2–4 репрезентативных блока опухоли, включающие границу с нормальными тканями, кожей и скелетной мышцей, соском (если близко расположен), исследуют ближние (расположенные в 2,5 см от опухоли и менее) края резекции, ткань молочной железы в непосредственной близости от узла (в радиусе 1,5 см) и вдали от узла (при необходимости по усмотрению патологоанатома маркируя квадрант) — по одному репрезентативному блоку, включающему жировую ткань и фиброзные прослойки. Общее количество блоков зависит от объема поражения, но не менее трех (при крайне мелких очагах).

Для дифференциального диагноза и определения гистогенеза опухоли целесообразно проводить иммуногистохимическое исследование с использованием 4–5 маркеров в зависимости от рекомендаций ВОЗ на данное время.

#### **Дополнительно иссеченные края резекции**

В некоторых случаях выполняется дополнительное иссечение краев резекции (при позитивном крае по срочному интраоперационному исследованию или сомнениях хирурга при ревизии операционного поля). Материал обычно представлен пластиной ткани молочной железы, с одной стороны прошитой ниткой/клипсой для обозначения истинного края. В таком случае истинным краем резекции является поверхность досеченного фрагмента. Необходимо окрасить одну сторону фрагмента (истинный край резекции), сделать срезы, перпендикулярные этой поверхности, и полностью пустить материал в работу. При большом объеме фрагмента можно сделать параллельный срез, предварительно окрасив поверхность, чтобы ориентировать лаборанта, и проследить за заливкой материала в парафин.

#### **Повторная резекция**

Повторная резекция ткани железы чаще всего выполняется из-за радикальной первичной операции. Важно определить ложе первичной опухоли и оценить состояние краев резекции. Исследование более 10 блоков оправдано в крайне редких случаях.

#### **Мастэктомия**

Обычно нижняя поверхность препарата представлена фасцией с небольшими фрагментами грудной мышцы, передняя — кожным лоскутом с соском, латеральная — подмышечной клетчаткой, прилежащей к молочной железе, в большинстве случаев позволяющей правильно ориентировать препарат.

Необходимо тщательно измерить препарат, описать все изменения кожи, сосок. Целесообразно проведение осторожной пальпации для определения положения опухоли. Затем препарат разрезают на всем протяжении со стороны фасции, перпендикулярно коже с шагом 5–10 мм (рис. 1).

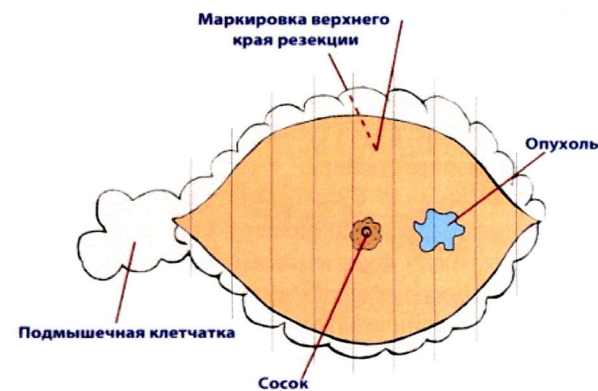


Рисунок 1. Вырезка материала

Опухолевый узел тщательно измеряется с точностью до 0,1 см (в случае нечетких границ опухолевого узла размеры указываются приблизительно). При описании опухоли необходимо отразить следующие параметры:

- количество узлов;
- локализация (квадрант или граница квадрантов, центральное расположение, сосок);

- размеры

*\* если материал фрагментирован и опухоль обнаруживается в нескольких фрагментах, определить размер образования невозможно, что затрудняет стадирование;*

- контуры (четкие, нечеткие, ровные, фестончатые, звездчатые и т. д.);
- цвет;
- консистенция;
- наличие кист и включений (кальцинаты и др.)

*\* если опухолевые узлы множественные, указываются локализация и размеры всех узлов и расстояние между ними;*

- расстояние до ближнего края резекции в мм;
- состояние окружающей ткани.

Вырезка опухолевого узла с непосредственно прилегающей тканью — не менее 4–5 фрагментов адекватно размеру узла (после проведенного неоадьювантного лечения число фрагментов может быть увеличено для более адекватной оценки лечебного эффекта; если опухолевый узел после неоадьювантной терапии макроскопически не определяется, зона локализации опухоли, указанная в направлении, берется на исследование тотально).

- Опухоль с ближним маркированным красителем краем (краями) резекции — 1–2 фрагмента (число фрагментов может быть увеличено при близком расположении узла к краю удаленного препарата и макроскопическом отсутствии роста опухоли в крае резекции, рис. 2).

- Опухоль с кожей, при близком расположении — 1–2 фрагмента. Из очагов изъязвления кожи — не менее одного фрагмента, из узелков и уплотнений в коже — не менее одного фрагмента. Выявление кожно-васкулярной инвазии без клинических признаков воспалительной карциномы не меняет стадию T, но является неблагоприятным прогностическим фактором. При воспалительной форме рака (диффузная эритема и отек, поражающие более одной трети молочной железы, соответствует стадии T4d, клинические проявления данного варианта рака указываются лечащим врачом в направлении) — 1–2 фрагмента кожи.

- Опухоль с прилегающей грудной мышцей — один фрагмент в случае макроскопически определяемой инвазии, два фрагмента — при отсутствии видимой инвазии.

- Окружающая ткань вблизи опухолевого узла (на расстоянии 1,5–2 см от видимой границы опухоли) — 2–3 фрагмента или более — при подозрении на внутрипротоковую карциному. Ткань вдали от опухоли берется для исследования при наличии подозрительных изменений.

- Сосок — один фрагмент. При болезни Педжета сосок должен быть взят для исследования тотально, при этом из ареолярной зоны исследуется не менее двух фрагментов. Из центральной зоны под соском необходимо исследовать участки, подозрительные по внутрипротоковой карциноме, а при отсутствии макроскопических изменений — не менее 2–3 фрагментов.

- При наличии двух и более опухолевых узлов материал берется из всех образований с соответствующей маркировкой (рис. 3).

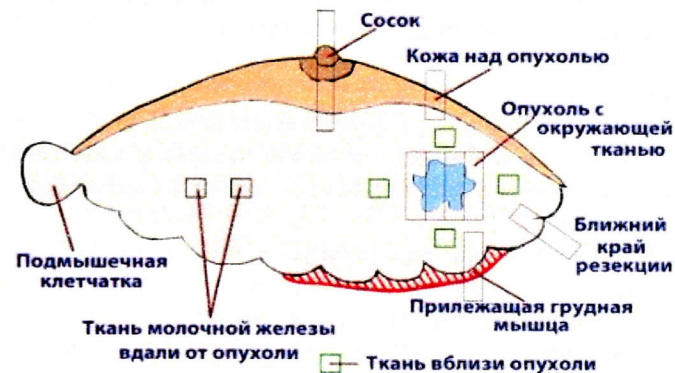


Рисунок 2. Маркировка при вырезке материала

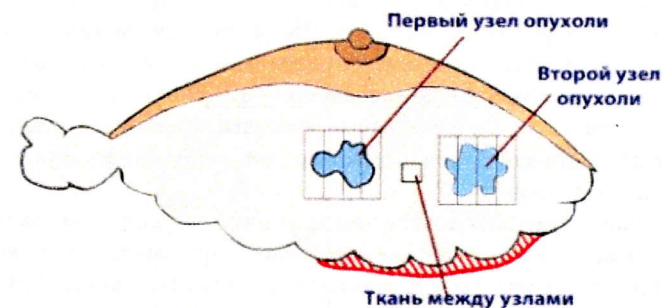


Рисунок 3. Маркировка при наличии двух опухолевых узлов

После исследования основного препарата можно отсечь подмышечную клетчатку и исследовать ее отдельно. Уровни лимфатических узлов и сигнальный узел обычно маркирует хирург, эту маркировку необходимо сохранить. Все лимфатические узлы разделяются на группы по уровням диссекции, измеряются и исследуются микроскопически.

*Типы лимфатических узлов:*

1. Сигнальные определяются хирургом по накоплению радиоактивной метки и/или краски.

2. Подмышечные лимфоузлы исследуются патологоанатомом тотально в подмышечной клетчатке.

По требованию хирурга и при соответствующей маркировке возможно исследование подмышечных лимфоузлов с разделением на уровни:

I — нижние подмышечные: по латеральному краю малой грудной мышцы;

II — средние подмышечные: между медиальным и латеральным краем малой грудной мышцы и внутригрудными лимфоузлами;

III — верхние апикальные или нижние подключичные узлы от медиального края малой грудной мышцы и ниже ключицы.

Хирург может выбрать для удаления один или более уровней лимфатических узлов.

3. Внутримаммарные присутствуют в ткани молочной железы и наиболее часто обнаруживаются в верхнем наружном квадранте. Они редко бывают сигнальными. Включены наравне с подмышечными в классификацию для определения статуса N.

4. Парастернальные или надключичные лимфатические узлы удаляют для стадирования рака молочной железы редко, по индивидуальным показаниям. Подключичные лимфоузлы должны быть удалены хирургом во всех случаях при подозрении на их поражение либо при значимом метастатическом поражении лимфоузлов I–II уровней.

Лимфатические узлы диаметром более 10 мм разрезают перпендикулярно продольной оси с шагом 3 мм (рис. 4). Сигнальный узел (узлы) маркируется отдельно. Размер макроскопически пораженных метастазами лимфатических узлов фиксируется в протоколе отдельно, зона экстранодального распространения опухоли обязательно исследуется (не менее одного фрагмента).

Макроскопически не измененные лимфатические узлы обязательно исследуются для выявления микрометастазов (не менее одного фрагмента из подозрительных участков).

Сигнальные лимфатические узлы маркируются хирургом после исследования с радиоактивной меткой или красителем. При выявлении макроскопически подозрительных участков используют ступенчатые или серийные срезы.

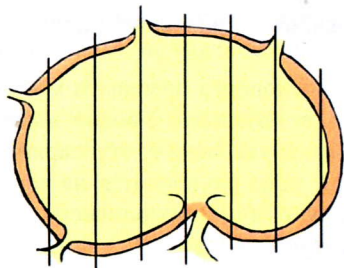


Рисунок 4. Схема вырезки лимфатического узла

Описание лимфатических узлов:

- количество;
- размеры (наибольший диаметр);
- консистенция (мягкая, эластическая, плотноэластическая, плотная);
- другие характеристики (спаенные узлы с образованием конгломерата, вид на разрезе).

В микроскопическом описании указывается количество исследованных лимфатических узлов каждой группы и количество узлов с метастазами. Целесообразно отметить размеры выявленных метастазов (макрометастазы, микрометастазы, изолированные опухолевые клетки или кластеры клеток). Важно отразить отсутствие или наличие инвазии метастаза за пределы капсулы лимфатического узла, опухолевые эмболы в сосудах капсулы и окружающей клетчатки. Опухолевые узлы в подмышечной клетчатке, прилежащей к молочной железе, даже без гистологических доказательств остаточной ткани лимфатического узла классифицируются как метастазы в регионарные лимфоузлы (рис. 5).

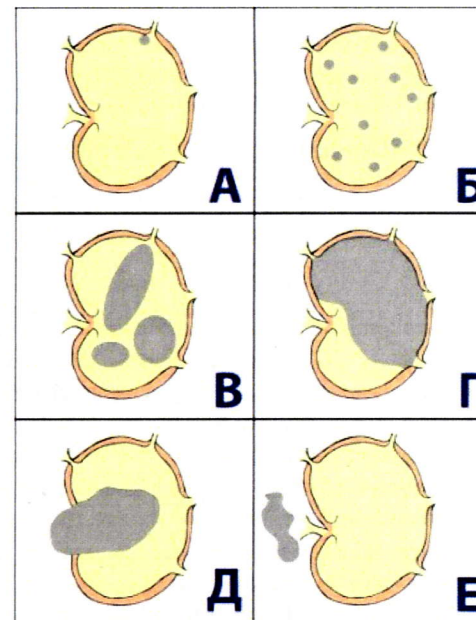


Рисунок 5. Варианты расположения метастазов в лимфатических узлах: А — одиночный микрометастаз; Б — множественные микрометастазы; В — макрометастазы; Г — одиночный макрометастаз со значительным замещением ткани лимфатического узла; Д — экстракапсулярная инвазия; Е — метастаз в клетчатке без сохранения предсуществующей ткани лимфатического узла



### Косметические операции на молочной железе

При отсутствии макроскопических изменений после стандартного описания и изучения препарата необходимо исследовать по одному блоку жировой ткани с фиброзными прослойками из каждого квадранта, сосок. При выявлении патологических изменений объем исследования может быть увеличен. При выявлении патологических очагов при микроскопии необходимо дополнительно исследовать «влажный архив» из зоны поражения.

### Иммуногистохимическое исследование рака молочной железы

Иммуногистохимическое (ИГХ) исследование проводят с целью определения молекулярно-генетического подтипа рака молочной железы и уточнения тактики медикаментозного лечения (табл. 1). При метастатической опухоли для назначения лечения необходимо исследовать ИГХ-статус метастазов.

При необходимости и для дифференциального диагноза и определения гистогенеза опухоли молочной железы целесообразно проводить иммуногистохимическое исследование с использованием 4–5 маркеров в зависимости от рекомендаций ВОЗ на данное время.

Таблица 1

Молекулярно-генетические подтипы рака молочной железы

Биологический подтип (по оценке мультигенной экспрессии)	ИГХ-характеристики
Люминальный А	ER — позитивный HER2/neu — негативный Ki-67 — низкий (< 20%) (Cheang M. C. et al., 2009) PgR — высокий (≥ 20%) (Prat A. et al., 2013)
Люминальный В	Люминальный В HER2-негативный ER — позитивный HER2/neu — негативный Ki-67 — высокий (≥ 20%) PgR — низкий (< 20%)
	Люминальный В HER2-позитивный ER — позитивный HER2/neu — гиперэкспрессия или амплификация Ki-67 — любой PgR — любой
HER2-позитивный	ER — негативный HER2/neu — гиперэкспрессия или амплификация Ki-67 — любой PgR — негативный

Окончание таблицы 1

Биологический подтип (по оценке мультигенной экспрессии)	ИГХ-характеристики
Тройной негативный	Тройной негативный небазальный ER — негативный HER2/neu — негативный Ki-67 — любой PgR — негативный CK 5/6 — негативный
	Тройной негативный базальный ER — негативный HER2/neu — негативный Ki-67 — любой PgR — негативный CK 5/6 — позитивный

Исследование проводится на биопсийном и операционном материале. Количество фрагментов биопсии должно соответствовать размеру опухоли в связи с наличием гетерогенности рака молочной железы.

В диагнозе необходимо отображать наиболее агрессивный подтип вне зависимости от того, какую долю он составляет от общего объема опухоли.

В связи со значительным влиянием условий преаналитического этапа на результаты ИГХ-исследования требуется постоянный контроль за их соблюдением. Современные стандарты диагностики требуют использовать только 10% нейтральный забуференный формалин. Объем фиксатора должен превышать объем образца не менее чем в 10 раз. Время фиксации для биопсийного образца — от 6 до 8 часов (допустимо до 12 часов), для операционного — от 18 до 72 часов. Декальцинацию необходимо проводить с помощью щадящих методов без использования сильных кислот в связи с разрушением антигенных детерминант в кислой среде.

Необходимыми маркерами для исследования рака молочной железы являются HER2, ER, PgR, Ki-67. Для подтверждения базального подтипа целесообразно расширить панель с применением маркеров — 4–5 маркеров, рекомендованных для исследования ВОЗ на дату исследования.

Ложнонегативные и ложнопозитивные результаты могут возникнуть:

- при длительной холодовой ишемии в результате деградации антигенов;
- при длительной фиксации в формалине, более 48 часов;
- при использовании других фиксирующих жидкостей, кроме нейтрального забуференного формалина, а также при уровне pH формалина меньше 7,0 и более 7,4;
- в результате декальцинации с использованием кислотосодержащих растворов;
- при использовании не валидированных реагентов и т. д.

При получении в результате исследований негативной экспрессии для исключения ложнонегативной реакции или при подозрении на ложнопозитивную реакцию исследуемого маркера целесообразно повторить исследование с того же блока. В случае двойной негативной реакции целесообразно повторить исследование с другого блока.

### ИГХ-определение ER- и PgR-статуса

При обнаружении инвазивной опухоли и карциномы *in situ* ER- и PgR-статус определяют только в инвазивном компоненте. Статус ER считают негативным при окрашивании менее 1% ядер. Аналитическая значимость негативного результата тестирования должна быть подтверждена наличием позитивного контроля. Позитивный статус ER в настоящее время в ответе уточняют с использованием балльной шкалы (H-score, Allred и др., табл. 2, рис. 6). При определении статуса PgR прогностическое значение имеет порог в 20% окрашенных ядер опухоли. Экспрессия PgR менее чем в 20% ядер свидетельствует в пользу люминального В подтипа. При экспрессии PgR более чем в 20% ядер опухоль относят к люминальному А подтипу. При позитивном статусе PgR и негативном статусе ER рекомендуется провести повторное исследование на другом блоке опухоли.

При отсутствии инвазивной карциномы целесообразно определять ER- и PgR-статус карциномы *in situ* при планировании гормонотерапии.

Таблица 2

Шкала оценки экспрессии ER/PgR (Allred D. C. et al.)

Доля клеток с окрашенными ядрами	PS (proportion score)
0	0
0...1/100	1
1/100...1/10	2
1/10...1/3	3
1/3...2/3	4
> 2/3	5
Интенсивность окрашивания ядер	IS (intensity score)
Нет (негативное окр.)	0
Слабое	1
Умеренное	2
Сильное	3

Примечания:

TS = PS + IS;

TS = 0–2 — негативный результат; TS ≥ 3 — позитивный результат.

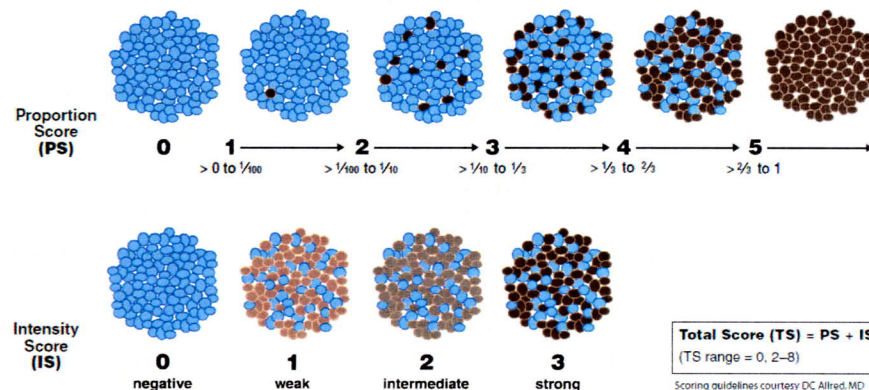


Рисунок 6. Визуально-аналоговая шкала оценки экспрессии рецепторов гормонов в раке молочной железы

### ИГХ-определение индекса Ki-67

Оценка индекса Ki-67 возможна в инвазивной карциноме для уточнения прогноза среди люминальных раков. Оценке подлежит ядерное окрашивание любой, даже очень слабой, интенсивности, при этом предварительно на небольшом увеличении проводится поиск участков с наиболее высоким индексом Ki-67 («горячих точек»). Особое внимание следует уделить инвазивному краю опухоли, так как именно там часто наблюдают наибольшую экспрессию Ki-67. Подсчет проводят не менее чем в трех полях зрения на увеличении ×400. Для оценки индекса Ki-67 определяют долю окрашенных ядер на 500–1000 клеток. Рекомендуется комплексное использование статуса PgR и индекса Ki-67 для уточнения подтипа.

### ИГХ-определение HER2-статуса

HER2-статус всегда определяют только в инвазивном раке. Оценку в очагах карциномы *in situ* не проводят. В настоящее время определение HER2-статуса РМЖ проводится в соответствии с последними рекомендациями ASCO/CAP 2013 г. (Wolff A. C. et al., 2013).

1. Статус HER2 положительный, если более 10% клеток опухоли имеет равномерное яркое мембранное окрашивание.

2. При недостаточной выраженности одного из этих параметров (полнота мембраны, яркость, 10% доля окрашенных клеток) результат считают неопределенным, и требуется исследование методом гибридизации *in situ* (ISH).

3. При наличии амплификации HER2 более чем в 10% опухоли статус HER2 — положительный.

Статус HER2 отрицательный, если более 10% клеток опухоли имеет неполное слабое мембранное окрашивание или менее 10% клеток имеет рав-

номерное, но слабое мембранное окрашивание, а также если не обнаружена амплификация HER2 методом ISH. Правомерно использовать любые варианты метода гибридизации in situ (FISH, CISH, SISH) и оценивать результаты исследования согласно существующим в настоящее время критериям (табл. 3).

Таблица 3

Шкала оценки результатов определения амплификации HER2 методом ISH

Результат	Критерий
Негативный	HER2/CEP17 уровень < 2,0 Количество копий HER2 < 4,0 сигнала в клетке
Неопределенный	HER2/CEP17 уровень < 2,0 Количество копий HER2 ≥ 4,0, но < 6,0 сигнала в клетке
Позитивный	HER2/CEP17 уровень ≥ 2,0 Количество копий HER2 ≥ 6,0 сигнала в клетке

### Особенности микроописания операционного материала рака молочной железы

Микроскопическое описание должно содержать целый ряд важных параметров, определяющих стадию заболевания, прогноз, влияющих на дальнейшую тактику лечения пациентки:

- характер поражения: инвазивный или in situ, соотношение компонентов, распространение карциномы in situ за пределы основного очага;
- гистологический вариант инвазивного компонента и степень его злокачественности. Преобладающее строение карциномы in situ и степень ее злокачественности:
  - соответствие микроскопических размеров инвазивного компонента опухоли макроскопическим, если нет, необходимо уточнить их;
  - наличие васкулярной инвазии, некроза, микрокальцинатов;
  - вовлечение соска, кожи, грудной мышцы, грудной стенки (вовлечение грудной мышцы не считается поражением грудной стенки);
  - состояние краев резекции с указанием фокального, мультифокального или диффузного поражения и его протяженности, указывается расстояние от опухоли до линии резекции, если узел располагается ближе чем в 10 мм от края;
  - количество пораженных лимфатических узлов из числа исследованных: макро-, микрометастазы, изолированные опухолевые клетки (макрометастаз — более 0,2 см, микрометастаз — до 0,2 см, изолированные опухолевые клетки — единичные клетки или их скопления, максимальный размер которых менее 0,2 мм или не более 200 клеток), размер максимального метастаза, наличие экстракапсулярного распространения, сосудистой инвазии.

В заключении необходимо отразить гистологический вариант с кодом по МКБ-О, степень дифференцировки (G), патолого-анатомическую стадию рака pTNM.

При исследовании рака молочной железы без предшествующего лечения и отсутствии метастазов как регионарных, так и отдаленных целесообразно указывать в заключении тип рака по суррогатной молекулярной классификации.

### Гистологический вариант опухоли

Вариант рака молочной железы необходимо отмечать при гистологическом исследовании, так как он является одним из факторов прогноза. В настоящее время используют классификацию ВОЗ 2012 г. (табл. 4).

Таблица 4

Классификация рака молочной железы (WHO Blue books)

Микроинвазивная карцинома	
Инвазивный рак молочной железы	
Инвазивная карцинома неспецифического типа	8500/3
Плеоморфная карцинома	8022/3
Карцинома с гигантскими остеокластоподобными стромальными клетками	8035/3
Карцинома с трофобластической дифференцировкой	
Карцинома с меланомоподобными участками (carcinoma with melanotic features)	
Инвазивная дольковая карцинома	8520/3
Классическая дольковая карцинома	
Солитарная дольковая карцинома	
Альвеолярная дольковая карцинома	
Плеоморфная дольковая карцинома	
Тубулярная дольковая карцинома	
Смешанная дольковая карцинома	
Тубулярная карцинома	8211/3
Крибриформная карцинома	8201/3
Муцинозная карцинома	8480/3
Карцинома с медуллярными признаками	
Медуллярная карцинома	8510/3
Атипичная медуллярная карцинома	8513/3
Инвазивная карцинома неспецифического типа с медуллярными признаками	8500/3

Продолжение таблицы 4

Карцинома с апокриновой дифференцировкой	
Карцинома с пертневидноклеточной дифференцировкой	
Инвазивная микропапиллярная карцинома	8507/3 *
Метапластическая карцинома неспецифического типа	8575/3
Аденолюскоклеточная карцинома низкой степени злокачественности	8570/3
Фиброматозоподобная метапластическая карцинома	8572/3
Плоскоклеточная карцинома	8070/3
Веретенчатая карцинома	8032/3
Метапластическая карцинома с мезенхимальной дифференцировкой	
С хондральной дифференцировкой	8571/3
С остеонной дифференцировкой	8571/3
С другими видами мезенхимальной дифференцировки	8575/3
Смешанная метапластическая карцинома	8575/3
Множественная карцинома	8982/3
Редкие типы	
Карцинома с нейроэндокринной дифференцировкой	
Высокодифференцированная нейроэндокринная опухоль	8246/3
Нейроэндокринная карцинома, низкодифференцированная (мелкоклеточный рак)	8041/3
Карцинома с нейроэндокринной дифференцировкой	8574/3
Секреторная карцинома	8502/3
Инвазивная папиллярная карцинома	8503/3
Актиническая карцинома	8550/3
Мукоэпидермоидная карцинома	8430/3
Полиморфная карцинома	8525/3
Онкоцитарная карцинома	8290/3
Липидодеждающая (lipid-rich) карцинома	8314/3
Гликогеносодержащая светлоклеточная карцинома	8315/3
Себацеальная (sebaceous) карцинома	8410/3
Эпителально-миоэпителиальные опухоли	

Окончание таблицы 4

Аденомиоэпителиома с карциномой	8983/3 *
Аденокистозная карцинома	8200/3
Предраковые поражения	
Протоковая карцинома in situ	8500/2
Дольковая неоплазия	
Дольковая карцинома in situ	
Классическая дольковая карцинома in situ	8520/2
Плеоморфная дольковая карцинома in situ	8519/2 *
Атипичная дольковая гиперплазия	
Внутрипротоковые пролиферативные поражения	
Типичная протоковая гиперплазия	
Поражения из столбчатых клеток, включая плоскую атипичную эпителию	
Атипичная протоковая гиперплазия	
Сосочковые поражения	
Внутрипротоковая папиллома с протоковой карциномой in situ	8503/2
Внутрипротоковая папиллома с дольковой карциномой in situ	8520/2
Внутрипротоковая папиллярная карцинома	8503/2
Инкапсулированная папиллярная карцинома	8504/2
Инкапсулированная папиллярная карцинома с инвазией	8504/3
Солитарная папиллярная карцинома	
In situ	8509/2
Инвазивная	8509/3
ОПУХОЛИ СОСКА	
Болезнь Педжета соска	8540/3
ОПУХОЛИ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У МУЖЧИН	
Инвазивная карцинома	8500/3
Карцинома in situ	8500/2
КЛИНИЧЕСКИЕ ТИПЫ	
Воспалительная карцинома	8530/3
Билатеральная карцинома молочной железы	

Примечание: \* — новые коды были приняты IARC/WHO комитетом для ICD-0.

### Градация (степень дифференцировки) рака молочной железы

Градация опухоли является важным прогностически значимым фактором. Если перед операцией не проводилась терапия, патолог обязан оценить степень дифференцировки рака. Выделяют три степени злокачественности инвазивной карциномы неспецифического типа: низкая (высокодифференцированная, G1), умеренная (умеренно дифференцированная, G2), высокая (низкодифференцированная, G3). Оценка степени злокачественности учитывает способность опухоли к структурообразованию (формированию железистых и тубулярных структур), ядерный полиморфизм и митотическую активность (табл. 5, 6). В настоящее время применяется классификация Elston & Ellis, рекомендованная ВОЗ.

Градация дольковой карциномы является предметом споров, поскольку она не формирует тубул (за исключением тубулярно-долькового варианта), характеризуется относительно слабым полиморфизмом (за исключением плеоморфного варианта) и небольшим количеством митозов. Более двух третей классических дольковых карцином относится ко второй степени злокачественности, в то время как большинство неклассических вариантов — к третьей степени. Из трех критериев градации наиболее ценным прогностическим признаком является митотический индекс: высокий митотический индекс сочетается с худшим прогнозом.

Таблица 5

#### Гистологическая градация рака молочной железы

Критерий	Оценка в баллах	
<b>Структурообразование</b>		
Железистые/тубулярные структуры (учитываются только четко оформленные просветы желез, окруженные клетками опухоли) занимают	более 75% опухоли	1 балл
	10–75% опухоли	2 балла
	менее 10% опухоли	3 балла
<b>Ядерный полиморфизм</b>		
Монормфные мелкие ядра с четким контуром, равномерным хроматином, сходные с ядрами нормальных эпителиальных клеток	1 балл	
Увеличенные умеренно полиморфные везикулярные ядра с заметными ядрышками	2 балла	
Полиморфные переменные по размеру везикулярные ядра с заметными ядрышками, нередко причудливой формы	3 балла	
<b>Митозы *</b>	<b>1–3 балла (табл. 5) *</b>	

Окончание таблицы 5

Сумма баллов	Градация
3–5 баллов	G1
6–7 баллов	G2
8–9 баллов	G3

Таблица 6

#### Пороговые значения для подсчета митозов

Диаметр поля зрения (мм)	Количество баллов в зависимости от числа митозов		
	1	2	3
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

Диаметр поля зрения (мм)	Количество баллов в зависимости от числа митозов		
	1	2	3
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

Для некоторых вариантов рака молочной железы (например, медулярного) целесообразно использовать ядерную градацию, основанную на размерах, полиморфизме ядер, характеристиках хроматина, наличии ядрышек и митотической активности (табл. 7). Микроинвазивная карцинома не градируется.

Таблица 7

## Ядерная градация рака молочной железы

Критерий	G1	G2	G3
Полиморфизм	Не выражен	Умеренный	Выраженный
Размеры	Незначительное увеличение по сравнению с нормальными ядрами протокового эпителия	Умеренное увеличение размеров ядер	Значительное увеличение (более 2,5 раза) по сравнению с нормальными ядрами протокового эпителия
Хроматин	Диффузный, равномерно распределенный	Диффузный, частью глыбчатый	Везикулярный, глыбчатый, неравномерно распределенный
Ядрышки	Обычно не определяются	Присутствуют в части ядер	Заметные в большинстве ядер
Ориентация	Расположены вблизи базальной мембраны	Частичное нарушение ориентации	Расположены на разных уровнях по отношению к базальной мембране
Митозы	Единичные	Умеренное количество	Большое количество, патологические формы

## Сосудистая инвазия

Большое значение для прогноза имеют сосудистая инвазия и наличие опухолевых эмболов в кровеносных и лимфатических сосудах, это напрямую связано с регионарным и отдаленным метастазированием, рецидивами, выживаемостью и должно учитываться при выборе тактики лечения. Лимфоваскулярная инвазия должна быть диагностирована за пределами инвазивной карциномы. Наиболее часто ее обнаруживают в пределах 0,1 см от края карциномы. Опухолевые эмболы обычно не соответствуют контурам просвета сосуда, при этом ядра эндотелиальных клеток должны четко визуализироваться.

## Особенности исследования операционного материала молочной железы после неoadъювантной терапии

После неoadъювантной терапии необходимо оценить выраженность лечебного воздействия или констатировать полный морфологический регресс опухоли. В разное время были предложены различные системы оценки материала (Chevallier, Sataloff, Miller — Payne, Pinder, AJCC, RCB). Все они включают стандартный набор параметров: определение размеров ложа опухоли (в мм), остаточного размера опухоли, клеточности, выраженность инвазивного и неинвазивного компонента, количество метастатически пораженных лимфатических узлов из числа исследованных и размер наибольшего метастаза. Отразив в заключении все перечисленные данные, его можно будет использовать для определения лечебного эффекта по любой существующей шкале, что позволит анализировать отдаленные результаты лечения. При формулировании заключения необходимо указывать шкалу, по которой оценивается лечебное воздействие, и в скобках текстом указывать значения степени выраженности изменений.

Рекомендовано использовать систему RCB.

Исследование начинается с ориентации, стандартного описания и измерения препарата, маркировки краев. Далее производятся стандартные разрезы ткани железы со стороны фасции перпендикулярно коже. Наиболее сложной задачей является определение размеров ложа опухоли. При неполном лечебном регрессе и наличии остаточного опухолевого узла можно отметить нечеткий фиброз вокруг поражения, неравномерную зернистость, нарушение структурности ткани железы, соответствующие размерам первичного очага.

При выраженном лечебном эффекте необходимо не только внимательно осмотреть материал, но и тщательно его пропальпировать для выявления мелких уплотнений, при обнаружении подозрительных участков в препарате необходимо свериться с клиническими данными о первичной локализации опухоли.

После измерения размеров ложа опухоли, измерения расстояния до краев резекции необходимо выбрать самую репрезентативную пластину. При вырезке кусков для блоков важно сохранить соотношение фрагментов, промаркировав их последовательно, чтобы по микропрепаратам можно было реконструировать макроскопическую картину. На этом этапе удобно сделать фотографию выбранной пластины, нарисовать схему от руки или сделать ксерокопию макропрепарата, расположив его в канцелярском файле, и нанести соответствующие пометки (рис. 7).

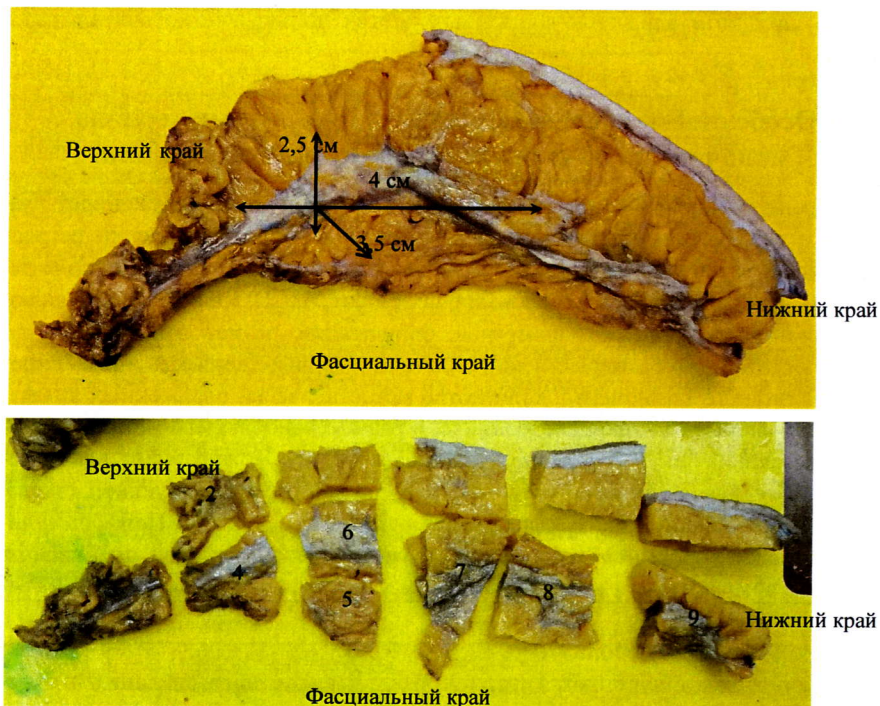


Рисунок 7. Выбор наиболее репрезентативной зоны рака молочной железы после неoadьювантной химиотерапии и схема формирования блоков (макроскопическая карта препарата)

#### **Особенности микроописания операционного материала рака молочной железы после неoadьювантной терапии**

Микроскопические размеры опухоли (необходимо сопоставить препараты с макроскопической схемой вырезки).

Определение средней клеточности опухоли: среднее арифметическое по всем очагам опухоли. Определяется соотношение количества опухоле-

вых клеток (отдельных или кластеров) и стромы. Фокусы некроза, кровоизлияния, регенерации ткани не являются остаточной опухолью и не учитываются. Существуют компьютерные модели для оценки этого параметра (рис. 8).

Определение процента инвазивного и неинвазивного компонента опухоли (среднее арифметическое всех исследованных фрагментов опухоли).

Количество метастазов в лимфатических узлах (учитывать метастаз любого размера, даже наличие единичных опухолевых клеток; несколько небольших участков поражения, расположенных в одной плоскости и разделенных фиброзированной или гиалинизированной стромой, расцениваются как один непрерывный метастаз, и фиксируется общий размер), размер максимального метастаза.

Система RCB — математическая модель, предложенная W. F. Symmans et al. в 2007 г. на основании оценки некоторых характеристик остаточной опухоли и кривых безрецидивной выживаемости больных. В результате проведенного исследования авторами была предложена формула:

$$RCB = 1,4 (f_{inv}d_{prim})^{0,17} + [4 (1 - 0,75^{LN})d_{met}]^{0,17},$$

- где  $d_{prim} = \hat{a}d1d2$ , где  $d1, d2$  — микроскопические размеры ложа опухоли;
- $f_{inv} = (1 - (\%CIS/100)) \times (\%CA/100)$  — выраженность инвазивного компонента, рассчитанная на основании процента карциномы in situ (CIS) и инвазивного рака (CA) в опухоли;
- LN — число лимфатических узлов с метастазами;
- $d_{met}$  — наибольший диаметр метастаза в лимфатическом узле.

Результатом вычислений является класс остаточной опухоли (остаточная опухолевая нагрузка), ранжированный от 0 до III:

- RCB — 0 (pCR, полный патоморфологический ответ) — значение индекса 0;
- RCB — I (минимальная остаточная опухоль) — менее 1,36, низкий риск прогрессирования заболевания;
- RCB — II (умеренная остаточная опухоль) — 1,36–3,28, промежуточный риск прогрессирования заболевания;
- RCB — III (выраженная остаточная опухоль) — более 3,28, высокий риск прогрессирования заболевания.

Для расчета критерия RCB можно использовать бесплатный онлайн-калькулятор, доступный на сайте [www.mdanderson.org/breastcancer\\_RCB](http://www.mdanderson.org/breastcancer_RCB).

В заключении обязательно отображать значение каждой степени.

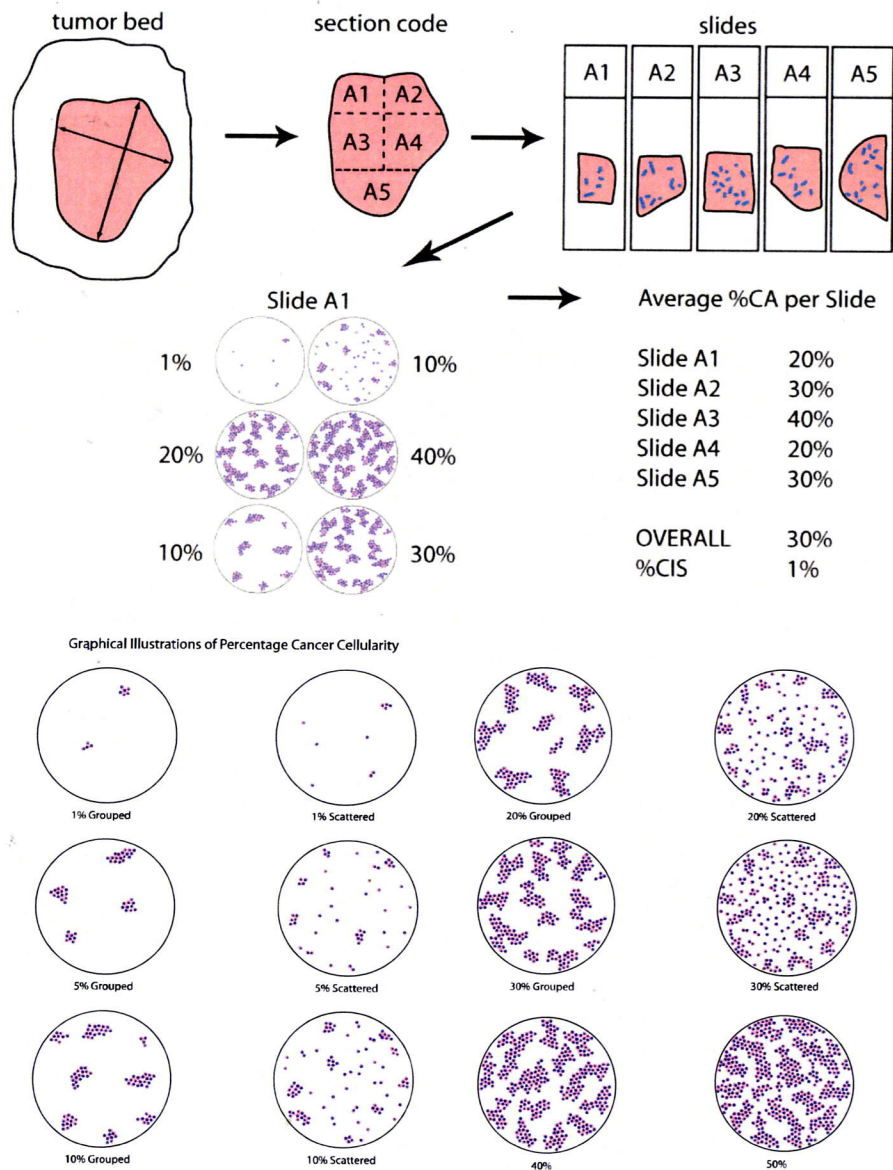


Рисунок 8. Примеры компьютерных моделей для оценки клеточности остаточного рака молочной железы. Доступно на сайте: <http://www.mdanderson.org/education-and-research/resources-for-professionals/clinical-tools-and-resources/clinical-calculators/calculators-cellularity-guide.pdf>

## Заключение

Таким образом, исходя из вышесказанного протокол завершается заключением патологоанатома и врача-консультанта с кратким изложением гистологического варианта опухоли, степени дифференцировки, распространения на кожу и мышцу, статуса лимфатических узлов, края резекции и критериев pTNM. Образцы протоколов приведены в приложении 1.



## Список литературы

1. Мальков П. Г., Франк Г. А., Пальцев М. А. Стандартные технологические процедуры при проведении патолого-анатомических исследований : клинические рекомендации : RPS1.1 (2016) / Российское общество патолого-анатомов. М. : Практическая медицина, 2017. 136 с.
2. О правилах проведения патолого-анатомических исследований : приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 24 марта 2016 г. № 179н (зарегистрирован Министерством юстиции Российской Федерации 14 апреля 2016 г., регистрационный № 41799).
3. О порядке проведения патолого-анатомических вскрытий : приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 6 июня 2013 г. № 354н (зарегистрирован Министерством юстиции Российской Федерации 16 декабря 2013 г., регистрационный № 30612).
4. Патолого-анатомические исследования : нормативные документы / под ред. Г. А. Франка, П. Г. Малькова ; Минздрав России. М. : Практическая медицина, 2016. 136 с.
5. Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации : Федеральный закон Российской Федерации от 21 декабря 2011 г. № 323-ФЗ (с изменениями, вступившими в силу с 1 января 2016 г.).
6. Лилли Р. Д. Патогистологическая техника и практическая гистохимия / пер. с англ. ; под ред. В. В. Португалова. М. : Мир, 1969. 645 с. (Lillie R. D. Histopathologic technic and practical histochemistry / Dep. of Pathology Louisiana State University. McGraw-Hill Book Company, 1965).
7. Шор Г. В. О смерти человека. Основы танатологии. Л., 1925.
8. Головин Д. И. Вскрытие трупов. Метод полной эвисцерации : методические рекомендации. Кишинев : Государственное издательство Молдавии, 1957.
9. Автандилов Г. Г. Основы патолого-анатомической практики. М., 1994.
10. Франк Г. А., Илатовская М. Е., Андреева Ю. Ю., Завалишина Л. Э. Роль и критерии оценки морфологического регресса рака молочной железы после неoadъювантной терапии. Современная онкология. 2015;17(2):30–4.
11. Senkus E., Kyriakides S., Ohno S., Penault-Llorca F., Poortmans P., Rutgers E., Zackrisson S., Cardoso F. ; ESMO Guidelines Committee. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice. Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2015;26(Suppl 5):v8–30. PMID: 26314782. doi:10.1093/annonc/mdv298.
12. Provenzano E., Bossuyt V., Viale G., Cameron D., Badve S., Denkert C., MacGrogan G., Penault-Llorca F., Boughey J., Curigliano G., Dixon J. M., Esserman L., Fastner G., Kuehn T., Peintinger F., von Minckwitz G., White J., Yang W., Symmans W. F. ; Residual Disease Characterization Working Group of the Breast International Group-North American Breast Cancer Group Collaboration. Standardization of pathologic evaluation and reporting of postneoadjuvant

specimens in clinical trials of breast cancer: recommendations from an international working group. Mod Pathol. 2015;28(9):1185–201. PMID: 26205180. doi:10.1038/modpathol.2015.74.

13. Peintinger F., Sinn B., Hatzis C., Albarracin C., Downs-Kelly E., Morkowski J., Gould R., Symmans W. F. Reproducibility of residual cancer burden for prognostic assessment of breast cancer after neoadjuvant chemotherapy. Mod Pathol. 2015;28(7):913–20. doi:10.1038/modpathol.2015.53.

14. Symmans W. F., Peintinger F., Hatzis C., Rajan R., Kuerer H., Valero V., Assad L., Poniecka A., Hennessy B., Green M., Buzdar A. U., Singletary S. E., Hortobagyi G. N., Pusztai L. Measurement of residual breast cancer burden to predict survival after neoadjuvant chemotherapy. J Clin Oncol. 2007;25(28):4414–22. PMID: 17785706.

15. Residual Cancer Burden Calculator. <http://www3.mdanderson.org/app/medcalc/index.cfm?pagename=jsonconvert3>.

16. Cohen D. A., Dabbs D. J., Cooper K. L., Amin M., Jones T. E., Jones M. W., Chivukula M., Trucco G. A., Bhargava R. Interobserver agreement among pathologists for semiquantitative hormone receptor scoring in breast carcinoma. Am J Clin Pathol. 2012;138(6):796–802. PMID: 23161712. doi:10.1309/ajcp6dkrmd5ckvdd.

17. Lakhani S. R., Ellis I. O., Schnitt S. J., Tan P. H., van de Vijver M. J. (eds.). WHO Classification of Tumours of the Breast. IARC / World health organization classification of tumours. Lyon : WHO Press, 2012.

18. Consensus Conference on the classification of ductal carcinoma in situ. The Consensus Conference Committee. Cancer 1997;80(9):1798–802.

19. Green I., McCormick B., Cranor M., Rosen P. P. A comparative study of pure tubular and tubulolobular carcinoma of the breast. Am J Surg Pathol. 1997;21(6):653–7.

20. Javid S. H., Smith B. L., Mayer E. et al. Tubular carcinoma of the breast: results of a large contemporary series. Am J Surg. 2009;197(5):674–7.

21. Liu G. F., Yang Q., Haffty B. G., Moran M. S. Clinical-pathologic features and long-term outcomes of tubular carcinoma of the breast compared with invasive ductal carcinoma treated with breast conservation therapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2009;75(5):1304–8.

22. Elston C. W., Ellis I. O. Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. Histopathology. 1991;19(5):403–10.

23. Sinha P. S., Bendall S., Bates T. Does routine grading of invasive lobular cancer of the breast have the same prognostic significance as for ductal cancers? Eur J Surg Oncol. 2000;26(8):733–7.

24. Talman M. L., Jensen M. B., Rank F. Invasive lobular breast cancer. Prognostic significance of histological malignancy grading. Acta Oncol. 2007;46(6):803–9.

25. Rakha E. A., El-Sayed M. E., Menon S. et al. Histologic grading is an independent prognostic factor in invasive lobular carcinoma of the breast. *Breast Cancer Res Treat.* 2008;111(1):121–7.

26. Лавникова Г. А. Некоторые закономерности лучевого патоморфоза опухолей человека и их практическое значение. *Вестн АМН СССР.* 1976;6:13–9.

27. Лавникова Г. А. Индекс поражения как количественный критерий лучевого патоморфоза. *Мед радиол.* 1979;2:14–8.

28. Fisher E. R., Wang J., Bryant J. et al. Pathobiology of preoperative chemotherapy: findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel (NSABP) protocol B-18. *Cancer.* 2002;95(4):681–95.

29. Chevallier B., Roche H., Olivier J. P., Chollet P., Hurteloup P. Inflammatory breast cancer. Pilot study of intensive induction chemotherapy (FEC-HD) results in a high histologic response rate. *Am J Clin Oncol.* 1993;16(3):223–8.

30. Sataloff D. M., Mason B. A., Prestipino A. J. et al. Pathologic response to induction chemotherapy in locally advanced carcinoma of the breast: a determinant of outcome. *J Am Coll Surg.* 1995;180(3):297–306.

31. Ogston K. N., Miller I. D., Payne S. et al. A new histological grading system to assess response of breast cancers to primary chemotherapy: prognostic significance and survival. *Breast.* 2003;12(5):320–7.

32. Symmans W. F., Peintinger F., Hatzis C. et al. Measurement of residual breast cancer burden to predict survival after neoadjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2007;25(28):4414–22.

33. Carey L. A., Metzger R., Dees E. C. et al. American Joint Committee on Cancer tumor-node-metastasis stage after neoadjuvant chemotherapy and breast cancer outcome. *J Natl Cancer Inst.* 2005;97(15):1137–42.

34. Greene F. L., Page D. L., Fleming I. D. (eds.). *AJCC cancer staging manual.* New York : Springer, 2002.

35. Abrial S. C., Penault-Llorca F., Delva R. et al. High prognostic significance of residual disease after neoadjuvant chemotherapy: a retrospective study in 710 patients with operable breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2005;94(3):255–63.

36. Le Doussal V., Tubiana-Hulin M., Friedman S. et al. Prognostic value of histologic grade nuclear components of Scarff-Bloom-Richardson (SBR). An improved score modification based on a multivariate analysis of 1262 invasive ductal breast carcinomas. *Cancer.* 1989;64(9):1914–21.

37. Pinder S. E., Provenzano E., Earl H., Ellis I. O. Laboratory handling and histology reporting of breast specimens from patients who have received neoadjuvant chemotherapy. *Histopathology.* 2007;50(4):409–17.

38. Moll R., Franke W. W., Schiller D. L., Geiger B., Krepler R. The catalog of human cytokeratins: patterns of expression in normal epithelia, tumors and cultured cells. *Cell.* 1982;31(1):11–24.

39. Dairkee S. H., Puett L., Hackett A. J. Expression of basal and luminal epithelium-specific keratins in normal, benign, and malignant breast tissue. *J Natl Cancer Inst.* 1988;80(9):691–5.

40. Malzahn K., Mitze M., Thoenes M., Moll R. Biological and prognostic significance of stratified epithelial cytokeratins in infiltrating ductal breast carcinomas. *Virch Arch.* 1998;433(2):119–29.

41. Perou C. M., Sorlie T., Eisen M. B. et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature.* 2000;406(6797):747–52.

42. Bidard F. C., Conforti R., Boulet T. et al. Does triple-negative phenotype accurately identify basal-like tumour? An immunohistochemical analysis based on 143 'triple-negative' breast cancers. *Ann Oncol.* 2007;18(7):1285–6.

43. Keam B., Im S. A., Kim H. J. et al. Prognostic impact of clinicopathologic parameters in stage II/III breast cancer treated with neoadjuvant docetaxel and doxorubicin chemotherapy: paradoxical features of the triple negative breast cancer. *BMC Cancer.* 2007;7:203.

44. Bauer K. R., Brown M., Cress R. D., Parise C. A., Caggiano V. Descriptive analysis of estrogen receptor (ER)-negative, progesterone receptor (PR)-negative, and HER2-negative invasive breast cancer, the so-called triple-negative phenotype: a population-based study from the California cancer registry. *Cancer.* 2007;109(9):1721–8.

45. Kreike B., van Kouwenhove M., Horlings H. et al. Gene expression profiling and histopathological characterization of triple-negative/basal-like breast carcinomas. *Breast Cancer Res.* 2007;9(5):R65.

46. Cheang M. C., Chia S. K., Voduc D. et al. Ki67 index, HER2 status, and prognosis of patients with luminal B breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2009;101(10):736–50.

47. Prat A., Cheang M. C., Martin M. et al. Prognostic significance of progesterone receptor-positive tumor cells within immunohistochemically defined luminal A breast cancer. *J Clin Oncol.* 2013;31(2):203–9.

48. Calza S., Hall P., Auer G. et al. Intrinsic molecular signature of breast cancer in a population-based cohort of 412 patients. *Breast Cancer Res.* 2006;8(4):R34.

49. Hu Z., Fan C., Oh D. S. et al. The molecular portraits of breast tumors are conserved across microarray platforms. *BMC Genomics.* 2006;7:96.

50. Sorlie T., Tibshirani R., Parker J. et al. Repeated observation of breast tumor subtypes in independent gene expression data sets. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2003;100(14):8418–23.

51. Щепотин И. Б., Зотов А. С., Любота Р. В., Аникусько Н. Ф., Любота И. И. Молекулярные типы рака молочной железы, определенные на основе иммуногистохимических маркеров: клинико-биологические особенности и прогноз лечения. *Клин онкол.* 2012;8(4):1–4.

52. Carey L. A., Perou C. M., Livasy C. A. et al. Race, breast cancer subtypes, and survival in the Carolina Breast Cancer Study. *JAMA*. 2006;295(21):2492–502.

53. Parker J. S., Mullins M., Cheang M. C. et al. Supervised risk predictor of breast cancer based on intrinsic subtypes. *J Clin Oncol*. 2009;27(8):1160–7.

54. Cheang M. C., Voduc D., Bajdik C. et al. Basal-like breast cancer defined by five biomarkers has superior prognostic value than triple-negative phenotype. *Clinto Cancer Resio*. 2008;14(5):1368–76.

55. Dent R., Hanna W. M., Trudeau M. et al. Pattern of metastatic spread in triple-negative breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2009;115(2):423–8.

56. Hines S. L., Vallow L. A., Tan W. W. et al. Clinical outcomes after a diagnosis of brain metastases in patients with estrogen- and/or human epidermal growth factor receptor 2-positive versus triple-negative breast cancer. *Ann Oncol*. 2008;19(9):1561–5.

57. Nishimura R., Arima N. Is triple negative a prognostic factor in breast cancer? *Breast cancer*. 2008;15(4):303–8.

58. Поддубная И. В., Карселадзе Д. А. «Тройной негативный» рак молочной железы. *Вестн РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН*. 2009;20(3):12–20.

59. Cleator S., Heller W., Coombos R. C. Triple negative breast cancer: therapeutic options. *Lancet Oncol*. 2007;8(3):235–44.

60. Morris G. J., Naidu S., Topham A. K. et al. Differences in breast carcinoma characteristics in newly diagnosed African-American and Caucasian patients: a single-institution compilation compared with the National Cancer Institute's Surveillance, Epidemiology, and End Results database. *Cancer*. 2007;110(4):876–84.

61. Rody A., Karri T., Solbach C. et al. The erbB2+ cluster of the intrinsic gene set predicts tumor response of breast cancer patients receiving neoadjuvant chemotherapy with docetaxel, doxorubicin and cyclophosphamide within the GEPARTRIO trial. *Breast*. 2007;16(3):235–40.

62. Livasy C. A., Karaca G., Nanda R. et al. Phenotypic evaluation of the basal-like subtype of invasive breast carcinoma. *Mod Pathol*. 2006;19(2):264–71.

63. Livasy C. A., Perou C. M., Karaca G. et al. Identification of a basal-like subtype of breast ductal carcinoma in situ. *Hum Pathol*. 2007;38(2):197–204.

64. Rodriguez-Pinilla S. M., Rodriguez-Gil Y., Moreno-Bueno G. et al. Sporadic invasive breast carcinomas with medullary features display a basal-like phenotype: an immunohistochemical and gene amplification study. *Am J Surg Pathol*. 2007;31(4):501–8.

65. Rodriguez-Pinilla S. M., Sarrío D., Honrado E. et al. Vimentin and laminin expression is associated with basal-like phenotype in both sporadic and BRCA1-associated breast carcinomas. *J Clin Pathol*. 2007;60(9):1006–12.

66. Rodriguez-Pinilla S. M., Sarrío D., Moreno-Bueno G. et al. Sox2: a possible driver of the basal-like phenotype in sporadic breast cancer. *Mod Pathol*. 2007;20(4):474–81.

67. Reis-Filho J. S., Tutt A. N. Triple negative tumours: a critical review. *Histopathology*. 2008;52(1):108–18.

68. Jones C., Ford E., Gillett C. et al. Molecular cytogenetic identification of subgroups of grade III invasive ductal breast carcinomas with different clinical outcomes. *Clin Cancer Res*. 2004;10(18 Pt 1):5988–97.

69. Kim M. J., Ro J. Y., Ahn S. H. et al. Clinicopathologic significance of the basal-like subtype of breast cancer: a comparison with hormone receptor and Her2/neu-overexpressing phenotypes. *Hum Pathol*. 2006;37(9):1217–26.

70. Potemski P., Kusinska R., Watala C. et al. Prognostic relevance of basal cytokeratin expression in operable breast cancer. *Oncology*. 2005;69(6):478–85.

71. Fadare O., Tavassoli F. A. The phenotypic spectrum of basal-like breast cancers: a critical appraisal. *Adv Anat Pathol*. 2007;14(5):358–73.

72. Hasegawa M., Moritani S., Murakumo Y. et al. CD109 expression in basal-like breast carcinoma. *Pathol Int*. 2008;58(5):288–94.

73. Collett K., Stefansson I. M., Eide J. et al. A basal epithelial phenotype is more frequent in interval breast cancers compared with screen detected tumors. *Cancer Epidemiol Biomark Prev*. 2005;14(5):1108–12.

74. Seewaldt V. L., Scott V. Images in clinical medicine. Rapid progression of basal-type breast cancer. *N Engl J Med*. 2007;356(13):e12.

75. Sortie T., Wang Y., Xiao C. et al. Distinct molecular mechanisms underlying clinically relevant sub-types of breast cancer: gene expression analyses across three different platforms. *BMC Genomics*. 2006;7:127.

76. Wetzels R. H., Holland R., van Haelst U. J. et al. Detection of basement membrane components and basal cell keratin 14 in noninvasive and invasive carcinomas of the breast. *Am J Pathol*. 1989;134(3):571–9.

77. Стенина М., Фролова М., Скрыпникова М. Базальноподобный (тройной негативный) рак молочной железы: молекулярные особенности, течение и возможные терапевтические подходы. *Врач*. 2010;3:24–8.

78. Bergamaschi A., Kim Y. H., Wang P. et al. Distinct patterns of DNA copy number alteration are associated with different clinicopathological features and gene expression subtypes of breast cancer. *Genes Chromos Cancer*. 2006;45(11):1033–40.

79. Chin K., DeVries S., Fridlyand J. et al. Genomic and transcriptional aberrations linked to breast cancer pathophysiologies. *Cancer Cell*. 2006;10(6):529–41.

80. Sotiriou C., Neo S. Y., McShane L. M. et al. Breast cancer classification and prognosis based on gene expression profiles from a population-based study. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2003;100(18):10393–8.

81. Nielsen T. O., Hsu F. D., Jensen K. et al. Immunohistochemical and clinical characterization of the basal-like subtype of invasive breast carcinoma. *Clin Cancer Res*. 2004;10(16):5367–74.

82. Rouzier R., Perou C. M., Symmans W. F. et al. Breast cancer molecular subtypes respond differently to preoperative chemotherapy. *Clin Cancer Res*. 2005;11(16):5678–85.

83. Sortie T., Perou C. M., Tibshirani R. et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2001;98(19):10869–74.

84. Prat A., Parker J. S., Karginova O. et al. Phenotypic and molecular characterization of the claudin-low intrinsic subtype of breast cancer. *Breast Cancer Res*. 2010;12(5):R68.

85. Fan C., Oh D. S., Wessels L. et al. Concordance among gene-expression-based predictors for breast cancer. *N Engl J Med*. 2006;355(6):560–9.

86. Lehmann B. D., Bauer J. A., Chen X. et al. Identification of human triple-negative breast cancer subtypes and preclinical models for selection of targeted therapies. *J Clin Invest*. 2011;121(7):2750–67.

87. Diaz L. K., Sneige N. Estrogen receptor analysis for breast cancer: current issues and keys to increasing testing accuracy. *Adv Anat Pathol*. 2005;12(1):10–9.

88. Gown A. M. Unmasking the mysteries of antigen or epitope retrieval and formalin fixation. *Am J Clin Pathol*. 2004;121(2):172–4.

89. Nenci I., Beccati M. D., Piffanelli A., Lanza G. Detection and dynamic localisation of estradiol-receptor complexes in intact target cells by immunofluorescence technique. *J Steroid Biochem*. 1976;7(6–7):505–10.

90. Wolff A. C., Hammond M. E., Schwartz J. N. et al. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer. *Arch Pathol Lab Med*. 2007;131(1):18–43.

91. Macrinici V., Romond E. Clinical updates on EGFR/HER targeted agents in early-stage breast cancer. *Clin Breast Cancer*. 2010;10(Suppl 1):E38–46.

92. Anders C. K., Carey L. A. Biology, metastatic patterns, and treatment of patients with triple-negative breast cancer. *Clin Breast Cancer*. 2009;9(Suppl 2):S73–81.

93. Fitzgibbons P. L., Murphy D. A., Hammond M. E., Allred D. C., Valenstein P. N. Recommendations for validating estrogen and progesterone receptor immunohistochemistry assays. *Arch Pathol Lab Med*. 2010;134(6):930–5.

94. Nahleh Z. A., Lin N. U., Wolff A. C., Cardoso F. Perceptions and needs of women with metastatic breast cancer: a focus on clinical trials. *Breast*. 2013;22(3):370–3.

95. Завалишина Л. Э., Петров А. В., Павленко И. А., Горелик М. З. Исследование методом FISH за один день. Опыт оценки статуса гена HER2 с помощью нового набора HER2 IQFISH pharmDx. *Арх патол*. 2013;1:52–4.

96. Kumar G. L., Rudbeck L. Иммуногистохимические методы : руководство : пер. с англ. под ред. Г. А. Франка, П. Г. Малькова. М. : Изд-во «Университетских ворот», 2011.

97. Grogan T. M., McElhinny A. S., Loftin I. R., Warren S. L. Руководство по интерпретации результатов исследования с использованием Ventana

inform HER2 DUAL ISH DNA Probe cocktail : пер. с англ. под ред. Л. Э. Завалишиной, Г. А. Франка. М., 2010.

98. Hammond M. E., Hayes D. F., Dowsett M. et al. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer (unabridged version). *Arch Pathol Lab Med*. 2010;134(7):e48–72.

99. Barnes D. M., Harris W. H., Smith P., Millis R. R., Rubens R. D. Immunohistochemical determination of oestrogen receptor: comparison of different methods of assessment of staining and correlation with clinical outcome of breast cancer patients. *Br J Cancer*. 1996;74(9):1445–51.

100. Cowen P. N., Teasdale J., Jackson P., Reid B. J. Oestrogen receptor in breast cancer: prognostic studies using a new immunohistochemical assay. *Histopathology*. 1990;17(4):319–25.

101. Dowsett M., Allred C., Knox J. et al. Relationship between quantitative estrogen and progesterone receptor expression and human epidermal growth factor receptor 2 (HER-2) status with recurrence in the Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination trial. *J Clin Oncol*. 2008;26(7):1059–65.

102. Elledge R. M., Green S., Pugh R. et al. Estrogen receptor (ER) and progesterone receptor (PgR), by ligand-binding assay compared with ER, PgR and pS2, by immune-histochemistry in predicting response to tamoxifen in metastatic breast cancer: a Southwest Oncology Group Study. *Int J Cancer*. 2000;89(2):111–7.

103. Esteban J. M., Ahn C., Battifora H., Felder B. Quantitative immunohistochemical assay for hormonal receptors: technical aspects and biological significance. *J Cell Biochem Suppl*. 1994;19:138–45.

104. Lockwood C. A., Ricciardelli C., Raymond W. A. et al. A simple index using video image analysis to predict disease outcome in primary breast cancer. *Int J Cancer*. 1999;84(3):203–8.

105. Stendahl M., Ryden L., Nordenskjold B. et al. High progesterone receptor expression correlates to the effect of adjuvant tamoxifen in premenopausal breast cancer patients. *Clin Cancer Res*. 2006;12(15):4614–8.

106. Yamashita H., Yando Y., Nishio M. et al. Immunohistochemical evaluation of hormone receptor status for predicting response to endocrine therapy in metastatic breast cancer. *Breast Cancer*. 2006;13(1):74–83.

107. Viale G., Regan M. M., Maiorano E. et al. Prognostic and predictive value of centrally reviewed expression of estrogen and progesterone receptors in a randomized trial comparing letrozole and tamoxifen adjuvant therapy for postmenopausal early breast cancer: BIG 1-98. *J Clin Oncol*. 2007;25(25):3846–52.

108. Ogawa Y., Moriya T., Kato Y. et al. Immunohistochemical assessment for estrogen receptor and progesterone receptor status in breast cancer: analysis for a cut-off point as the predictor for endocrine therapy. *Breast Cancer*. 2004;11(3):267–75.

*Нормативное производственно-практическое издание*

**Франк**

Георгий Авраамович,

**Андреева**

Юлия Юрьевна,

**Завалишина**

Лариса Эдуардовна

и др.

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

ISBN 978-5-6041824-1-3

Написано в печать 01.10.2018.

Формат 60 × 84 <sup>1</sup>/<sub>16</sub>. Усл. печ. л. 2,33.

Бумага офсетная. Гарнитура Times New Roman сур.

Печать лазерная. Тираж 400 экз. Заказ № 2567/18.

Подготовлено к печати в издательском центре «Титул74»

Тел. +7 351 215-04-15; e-mail: titul74@inbox.ru

Отпечатано в ИЦ «ПРИНТМЕД»

454080, г. Челябинск, ул. Энтузиастов, 25а

Тел. +7 351 230-67-37; e-mail: printmed@inbox.ru