

Нино Тамазовна Талахадзе¹, Стефано Зуррига²,
Игорь Константинович Воротников³, Нино Валерьяновна Чхиквадзе⁴,
Михаил Иванович Нечушкин⁵, Александр Валерьевич Петровский⁶,
Паоло Арноне⁷, Джэрмана Лиссигини⁸, Джузеппе Виале⁹, Умберто Веронези¹⁰

КЛАССИФИКАЦИЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПО СИСТЕМЕ TNM: НЕОБХОДИМОСТЬ ПЕРЕМЕН

¹ К. м. н., врач, отделение опухолей молочной железы,

Европейский институт онкологии (Via Ripamonti, 435, 20141, Милан, Италия)

² Д. м. н., профессор, руководитель, отделение диагностики и хирургии заболеваний молочной железы,

Европейский институт онкологии (Via Ripamonti, 435, 20141, Милан, Италия)

³ Д. м. н., профессор, заведующий, отделение опухолей молочной железы НИИ клинической онкологии

ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» РАМН (115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, г. 24)

⁴ К. м. н., врач, отделение опухолей молочной железы НИИ клинической онкологии

ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» РАМН (115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, г. 24)

⁵ Д. м. н., профессор, заведующий, отделение радиохимики НИИ клинической онкологии

ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» РАМН (115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, г. 24)

⁶ К. м. н., научный сотрудник, отделение радиохимики НИИ клинической онкологии

ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» РАМН (115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, г. 24)

⁷ Старший ассистент, отделение опухолей молочной железы,

Европейский институт онкологии (Via Ripamonti, 435, 20141, Милан, Италия)

⁸ Ассистент, отделение опухолей молочной железы,

Европейский институт онкологии (Via Ripamonti, 435, 20141, Милан, Италия)

⁹ Д. м. н., профессор, руководитель, отделение патологической анатомии,

Европейский институт онкологии (Via Ripamonti, 435, 20141, Милан, Италия)

¹⁰ Д. м. н., профессор, научный директор, Европейский институт онкологии

(Via Ripamonti, 435, 20141, Милан, Италия)

Адрес для переписки: Виа Рипамонти, 435, 20141, Милан, Италия,

Европейский институт онкологии, Нино Тамазовна Талахадзе;

e-mail: nina.talakhadze@ieo.it

Описаны предложенные изменения к классификации рака молочной железы TNM, при которой сохраняется структура прежней классификации, но вводятся новые параметры для более точной оценки особенностей опухоли. Данный вариант классификации предполагает также более простое введение дополнительных характеристик, появляющихся в результате открытий. Авторы предлагают изменить критерий T с указанием конкретного размера опухоли (новообразование диаметром 1,7 см будет описываться символом pT1,7); при этом критерий N должен указывать конкретное число пораженных лимфатических узлов из общего числа удаленных (например, pN5/21). К критерию M предлагается добавить суффиксы, указывающие конкретный пораженный орган. Целесообразным представляется удаление из классификации рака *in situ* (поскольку такие опухоли не могут метастазировать), а также терминов «инфильтрирующий» и «инвазивный», поскольку они не несут дополнительной смысловой нагрузки. Не менее важным представляется включение рецепторного статуса опухоли, уровня экспрессии HER-2/neu и других прогностически значимых маркеров, поскольку именно они определяют тактику лечения и перспективу течения заболевания. Таким образом, данные предложения ведут к смещению акцента с «количества» опухоли на качественные особенности рака молочной железы.

Ключевые слова: рак молочной железы, классификация TNM.

К первой половине XX века назрела необходимость создания единой международной системы классификации стадий злокачественных опухолей, и в 50-х годах Международный противораковый союз (UICC) [1] опубликовал первую классификацию злокачественных опу-

холей по стадиям заболевания. Затем последовали классификация Международной федерации акушерства и гинекологии (FIGO) [2] и классификация Американского объединенного онкологического комитета (AJCC), первое издание которой вышло в свет в 1977 г. [3].

Эти документы, в основе которых лежат клинические и патологоанатомические данные, позволяют определить стадию заболевания, обозначить степень злокачественности опухоли, а также дают представление о прогнозе заболевания и позволяют выбрать необходимое лечение. Классификация по системе TNM Международного противоракового союза (TNM UICC) в качестве основных характеристик заболевания предполагает определение размера опухоли (Т), поражения регионарных лимфатических узлов (N) и наличия отдаленных метастазов (M).

Несмотря на то что с момента выхода первого издания в 1977 г. классификация по системе TNM регулярно обновляется (последнее, 7-е издание опубликовано в декабре 2009 г.), классификация опухолей молочной железы TNM UICC, по нашему мнению, устарела и нуждается в радикальном пересмотре. Необходимо введение новой информации для создания современной и удобной системы классификации опухолей молочной железы.

По итогам работы междисциплинарной группы ученых, которые за последние 10 лет наблюдали более 30 000 пациенток с опухолями молочной железы, разработаны предложения по пересмотру классификации опухолей молочной железы по системе TNM.

Среди прочих причин создания новой системы классификации был язык существующей TNM UICC, часто оказывающий негативное психологическое влияние на пациенток. Такие термины, как «злокачественная опухоль», «карцинома» и «инфильтрирующая», представляются наиболее пугающими для пациенток. Психологические проблемы наблюдаются у 20—40% пациенток, которым ставится диагноз «рак» [4], а эмотивная терминология, применяемая врачами в устных беседах и в документации, вызывает ассоциации с болью, страданиями и смертью, что, скорее всего, только усугубляет имеющиеся проблемы.

Чувство страха и неопределенности, которое вызывает онкологический диагноз, может побудить пациентку как всецело довериться лечащему врачу, задавать вопросы о заболевании, так и спровоцировать поиск информации в интернете. Однако нередки и противоположные реакции [5], когда пациентка замыкается в себе и воспринимает диагноз как смертный приговор. То, как устно и письменно описывается диагноз, может в значительной степени повлиять на реакцию пациентки. Терминология TNM UICC может негативно повлиять на психологическое состояние и помешать пациентке смириться с диагнозом [6].

Услышав диагноз «карцинома in situ», пациентка станет очень волноваться и будет думать, что ее опухоль неизлечима. Представьте реакцию женщины с диагнозом «инфильтрирующая карцинома». Удручающий эффект слова «карцинома» усугубляется к тому же определением «инфильтрирующая». Пациентка считает, что, хотя заболевание и диагностировано на ранней стадии, оно уже «инфильтрировало», т. е. проникло в другие органы, и обязательно убьет ее. В результате у пациентки исче-

зает так необходимая для прохождения лечения надежда на выздоровление; женщина спрашивает, как долго ей осталось жить, и не находит себе места от мысли, что не увидит, как вырастут ее дети.

Однако после беседы с врачом пациентка с карциномой in situ успокаивается, узнав, что у нее протоковая или дольковая карцинома in situ, что этот тип очагов биологически отличается от инфильтрирующих опухолей и что, скорее всего, после лечения наступит полное выздоровление. Дополнительная информация о природе заболевания также положительно скажется на состоянии других пациенток.

Одним из наиболее важных новшеств, предлагаемых в классификации Европейского института онкологии по системе TNM (TNM IEO), является исключение терминов «карцинома in situ» и «инфильтрирующая» (именно они чаще всего неправильно толкуются пациентами) и замена их более логичными и точными терминами [7—9]. Новая терминология также предусматривает четкое разграничение очагов, которые могут метастазировать, и тех, что не могут.

Другое новшество в классификации TNM IEO — более точное определение Т и N, позволяющее достовернее и удобнее устанавливать «стадию заболевания», при этом совместимое с ранними категориями Т и N. Последнее позволит проводить статистические сравнения старых и новых данных.

Предыдущие классификации TNM UICC преследовали важную цель предоставления прогноза заболевания и, следовательно, определения тактики лечения. Протоковая карцинома in situ (ПКИС) и дольковая карцинома (ДКИС) рассматриваются в рамках параметра Т. Однако, как уже отмечалось, эти новообразования не являются инфильтрирующими по определению и не могут распространяться на отдаленные органы. Следовательно, они не должны считаться злокачественными образованиями или карциномами, их необходимо исключить из классификации TNM. Мы предлагаем принять классификацию Тавассоли [10], в которой термины ПКИС и ДКИС опускаются, а вместо них используются термины «внутрипротоковая интраэпителиальная неоплазия» (ВИН) и «дольковая интраэпителиальная неоплазия» (ДИН) (табл. 1), в дальнейшем подразделяемые в соответствии со степенью неоплазии.

Кроме того, поскольку термин «инфильтрирующая» в диагнозе «инфильтрирующая карцинома» является избыточным, так как карцинома инфильтрирующая (или инвазивная) по определению, мы предлагаем исключить термин «инфильтрирующая» из классификации TNM.

РАЗМЕР ОПУХОЛИ (Т)

В классификации TNM UICC злокачественные опухоли в зависимости от размера разделяются на категории (T1, T2 и т. д.), однако без существенной логики. При создании первой классификации TNM 60 лет назад такой подход был обоснован, поскольку тогда могли быть диагностированы только крупные опухоли, которые можно было пальпировать. В настоящее время отсутствие логики в разделении на категории Т очевидно.

Во-первых, категории не используют всю информацию, предоставляемую современными диагностически-

© Талахадзе Н. Т., Зуррида С., Воротников И. К., Чхиквадзе Н. В., Нечушкин М. И., Петровский А. В., Арноне П., Лиссидини Д., Виале Д., Веронези У., 2012
УДК 618.19-006.6.001.33

Таблица 1

Сравнительная характеристика классификации стадий опухолей молочной железы TNM: UICC (7-й пересмотр) и классификация Тавассоли: первичная опухоль (Т)

TNM UICC (7-й пересмотр, 2009)		Классификация Тавассоли
pTis	pTis (ПКИС) — протоковая карцинома in situ	
	ПКИС, стадия 1	Внутрипротоковая интраэпителиальная неоплазия, стадия 1с (ВИН1с)
	ПКИС, стадия 2	Внутрипротоковая интраэпителиальная неоплазия, стадия 2 (ВИН2)
	ПКИС, стадия 3	Внутрипротоковая интраэпителиальная неоплазия, стадия 3 (ВИН3)
	pTis (ДКИС) — дольковая карцинома in situ	
	ДКИС (классическая)	Дольковая интраэпителиальная неоплазия, стадия 2 (ДИН2)
	ДКИС (тяжелая плеоморфная)	Дольковая интраэпителиальная неоплазия, стадия 3 (ДИН3)

ми методами, которые позволяют определить даже очень небольшие опухоли. А это значит, что в категорию T1 попадают опухоли размером от нескольких миллиметров до 2 см, и разница в прогнозе при этом соответствующая. Эта разница частично покрывается подкатегориями T1 (T1a, 1—5 мм; T1b, 6—10 мм; T1c, 11—20 мм). Они, однако, по сути своей спорны и чрезмерно сложны.

Еще более заметна разница в прогнозе в рамках категории T2, куда входят опухоли размером от 2,1 до 5 см. Эта разница ярко демонстрирует спорность категорий T, которая в первую очередь рассматривает диаметр, а не объем опухолей. Таким образом, опухоль диаметром 2,1 см будет иметь объем 4,5 мл (при условии, что это шарообразная опухоль), а при диаметре 5 см объем опухоли составит около 60 мл. Разница в прогнозах для двух опухолей значительна.

Исходя из изложенного мы предлагаем отказаться от категорий T классификации TNM UICC и заменить их более точным описанием размера опухолей в сантиметрах (табл. 2). В результате получится более интуитивно понятная и информативно насыщенная классификация.

РЕГИОНАРНЫЕ ЛИМФАТИЧЕСКИЕ УЗЛЫ (N)

Классификация поражения регионарных лимфатических узлов по TNM IEO следует логике новой классификации категорий T: указывается точное число пораженных лимфатических узлов из всех рассмотренных и удаленных. Например, pN(5/21) означает, что из 21 рассмотренного лимфатического узла 5 оказались поражены метастазами. Удобным представляется следующее

обозначение: если, например, из 28 рассмотренных подмышечных лимфатических узлов 3 поражены метастазами, то по классификации TNM UICC N состояние будет обозначаться как N1b, а в классификации TNM IEO — pN + (3/28).

За последние 10 лет биопсия сигнальных лимфатических узлов кардинально изменила хирургический подход к вмешательствам на подмышечных лимфатических узлах [11]. Эти изменения нашли отражение в классификации TNM UICC, в классификации TNM IEO предлагается лишь добавлять индекс (sn) (табл. 3). При экстракапсулярной инвазии добавляется индекс ExCp.

При биопсии сигнального узла с интраоперационным обследованием серийных срезов в 50 мкм [12] часто обнаруживают микрометастазы (< 2 мм) или даже мелкие кластеры раковых клеток (изолированные опухолевые клетки). В связи с этим в классификацию TNM UICC были внесены изменения — добавлены категории Nmic и Nitc, применявшиеся, например, в исследовании 23/01 [13].

ОТДАЛЕННЫЕ МЕТАСТАЗЫ (M)

При наличии отдаленных метастазов в классификации TNM UICC применяется категория M1. Мы предлагаем уточнять место распространения метастазов, поскольку применение новых методов лечения, таких, как радиочастотная термоабляция [14], стереотаксическая радиохирurgia (гамма-нож) [15], терапия высокоинтенсивным фокусированным ультразвуком [16] и моноклональными антителами [17; 18], позволяют обсуждать вопрос о разных шансах на успех в лечении различных мест распространения метастазов. Для описания этих мест мы предлагаем использовать индексы. В табл. 4 представлены индексы M в классификации TNM IEO по сравнению с последней версией TNM UICC.

БИОЛОГИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ

С развитием знаний о молекулярной и генетической природе рака молочной железы (PMЖ) ученым стали известны новые биологические характеристики, используемые в качестве прогностических признаков, и были разработаны новые методы адьювантного лечения. В результате подход к лечению больных PMЖ стал более индивидуальным — в каждом случае принимаются во внимание биологические характеристики конкретной пациентки.

Примеры таких характеристик: экспрессия рецепторов эстрогенов (ER) и прогестерона (PR); экспрессия маркера пролиферации Ki-67 [19] в активной фазе клеточного цикла (G1, S, G2 и митоза) и ее отсутствие в покоящихся клетках (G0) [20]; в последнее время выделяют также экспрессию рецептора 2-го типа эпидермального фактора роста человека (HER-2).

Выявление экспрессии HER-2 (известного также как пеп, или erbB2) встречается в 20—30% случаев PMЖ. Обычно это происходит в результате амплификации гена в раковых клетках. Избыточная экспрессия HER-2 указывает на агрессивный тип злокачественного новообразования. Моноклональное антитело трастузумаб способно блокировать HER-2 и улучшать прогноз у больных с этим видом PMЖ.

Таблица 2

Сравнительная характеристика классификации TNM стадий опухолей молочной железы: UICC (7-й пересмотр) и TNM IEO: первичная опухоль (Т)

TNM UICC (7-й пересмотр, 2009)		TNM IEO
Tx	Первичную опухоль невозможно оценить	То же
pT0	Первичной опухоли нет	То же
pTis	pTis — карцинома in situ pTis (ПКИС) — протоковая карцинома in situ pTis (ДКИС) — дольковая карцинома in situ pTis (болезнь Педжета) — болезнь Педжета соска без определяемой опухоли	Исключается (см. табл. 1. Классификация Тавассоли)
pT1	Опухоль 2 см или менее в наибольшем измерении	См. ниже
pT1mic	Микрометастазы менее 0,1 см в наибольшем измерении ^a	pTmic
pT1a	Опухоль более 0,1 см, но не более 0,5 см в наибольшем измерении	Т и размер в сантиметрах. Добавляются следующие индексы: m — многоочаговая (мультицентрическая) опухоль; eic — наличие распространенной ВИН (≥ 25% опухоли); rvi — перитуморальная сосудистая инвазия; infl — лимфангитная или воспалительная карцинома. Пример: pT 1,9 (m)
pT1b	Опухоль более 0,5 см, но не более 1,0 см в наибольшем измерении	
pT1c	Опухоль более 1,0 см, но не более 2,0 см в наибольшем измерении	
pT2	Опухоль более 2,0 см, но не более 5,0 см в наибольшем измерении	
pT3	Опухоль более 5,0 см в наибольшем измерении	
pT4	Опухоль любых размеров с прямым распространением на следующие структуры	
T4a	Грудную клетку (грудная клетка, в том числе ребра, межреберные мышцы и передняя зубчатая, но не большая или малая грудные мышцы)	
T4b	С отеком (в том числе «лимонная корка»), изъязвлением кожи молочной железы или дочерними узелками (сателлитами) на коже той же железы	
T4c	Сочетание вариантов T4a и T4b	
T4d	Воспалительная карцинома ^b	

^a T1 Mic определяется как инфильтрация менее 0,1 см в наибольшем измерении (микрометастаз). В скобках стоит отмечать наличие множественных очагов инфильтрации. Микрометастаз — распространение неопластических клеток за пределы базальной мембраны соседних тканей, при этом максимальный диаметр очагов не превышает 0,1 см. При наличии нескольких таких очагов во внимание принимается крупнейший по размеру очаг, а не сумма диаметров нескольких очагов. Необходимо отмечать наличие нескольких очагов, как и в случае с множественными карциномами более крупных размеров.

^b Воспалительная карцинома — клинико-патологическая единица, характеризующаяся диффузной бурой индурацией кожи с эризипеллоидным краем, обычно без подлежащей массы. Если биопсия кожи указывает на отсутствие вовлеченности в процесс и нет локализованного, с определяемыми размерами первичного рака, категория Т есть pTx при патогистологическом определении стадии воспалительной карциномы (T4d). Кожа, покрытая ямочками, втяжение соска или другие изменения кожи, за исключением тех, что бывают при T4b и T4d, могут оцениваться как T1, T2 или T3, не влияя при этом на классификацию. Это клиническая картина вызвана эмболией лимфатических капилляров с застоем в поверхностных капиллярах.

По некоторым данным, способ измерения экспрессии HER-2 в ткани опухоли влияет на показания к назначению трастузумаба [21]. Основным методом определения экспрессии HER-2 является результат ИГХИ, который оценивается по балльной шкале от 0 до +3 в зависимости от выраженности и объема мембранного окрашивания клеток опухоли [22; 23]. При нечетком результате ИГХИ

применяют флуоресцентную гибридизацию in situ (FISH) для определения амплификации гена *HER-2* в клетке опухоли. Ген расположен на длинном плече 17-й хромосомы [17q21—q22] [24], амплификация HER-2 определяется относительно этой хромосомы. К сожалению, несмотря на усилия по созданию стандартизированного и надежного метода измерения HER-2, результаты исследований

Таблица 3

Сравнительная характеристика классификации TNM стадий опухолей молочной железы: UICC (7-й пересмотр) и TNM IEO: регионарные лимфатические узлы (N)

TNM UICC (7-й пересмотр, 2009) ^{a,6}		TNM IEO ^a
pNx	Регионарные лимфатические узлы невозможно оценить (например, если они не были удалены для патогистологического исследования или были удалены ранее)	То же
pN0	Регионарные лимфатические узлы не поражены метастазами при гистологическом исследовании и при отсутствии дополнительного исследования на наличие изолированных опухолевых клеток (ITC) ^a	<p>pN (x/y), где x — число патологических лимфатических узлов; y — число исследованных лимфатических узлов. Добавляются следующие индексы: sn — сигнальный лимфатический узел; exср — экстракапсулярная инвазия; bln — «гроздь» лимфатических узлов; ITCs — изолированные опухолевые клетки. Примеры: pN(4/28)exр; pN (0/2)(sn-ITCs)</p>
pN0(i-)	Отсутствие метастазов в регионарных лимфатических узлах при гистологическом и иммуногистохимическом исследовании (ИГХИ)	
pN0(i+)	Отсутствие метастазов в регионарных лимфатических узлах при гистологическом исследовании, при ИГХИ размер кластера не превышает 0,2 мм ^a	
pN0(mol-)	Отсутствие метастазов в регионарных лимфатических узлах при гистологическом и молекулярном (ПЦР-ОТ) исследовании	
pN0(mol+)	Отсутствие метастазов в регионарных лимфатических узлах при гистологическом исследовании, положительный результат при молекулярном исследовании (ПЦР-ОТ)	
pN1	Метастазы в 1—3 подмышечных лимфатических узлах и/или внутригрудных лимфатических узлах с микроскопическим поражением, выявленным при исследовании сигнального лимфатического узла, но не определяемым клинически ^г	
pN1mii	Микрометастазы (размерами более 0,2 мм, но не более 2,0 мм)	
pN1a	Метастазы в 1—3 подмышечных лимфатических узлах	
pN1b	Метастазы во внутригрудных лимфатических узлах, выявленные при исследовании сигнального лимфатического узла, но не определяемые клинически ^г	
pN1c	Метастазы в 1—3 подмышечных и внутригрудных лимфатических узлах с микроскопическим поражением, выявленным при исследовании сигнального лимфатического узла, но не определяемые клинически ^{г,а}	
pN2	Метастазы в 4—9 подмышечных лимфатических узлах или клинически выявляемое ^e поражение внутригрудных лимфатических узлов в отсутствие метастазов в подмышечных лимфатических узлах	
pN2a	Метастазы в 4—9 подмышечных лимфатических узлах (при размере как минимум одного кластера более 2,0 мм)	
pN2b	Клинически выявляемое ^e поражение внутригрудных лимфатических узлов в отсутствие метастазов в подмышечных лимфатических узлах	
pN3	Метастазы в 10 подмышечных лимфатических узлах и более, или в подключичных лимфатических узлах, или в клинически выявляемых ^e ипсилатеральных внутригрудных лимфатических узлах при наличии одного или более пораженных метастазами подмышечных лимфатических узлов, или при наличии более 3 пораженных метастазами подмышечных лимфатических узлов при условии микроскопического метастатического поражения во внутригрудных лимфатических узлах или в ипсилатеральных надключичных лимфатических узлах	

Таблица 3 (Окончание)

TNM UICC (7-й пересмотр, 2009) ^{a,б}		TNM IEO ^а
pN3a	Метастазы в 10 подмышечных лимфатических узлах и более (при размере как минимум одного кластера более 2,0 мм) или метастазы в подключичных лимфатических узлах	
pN3b	Метастазы в клинически выявляемых ^в ипсилатеральных внутригрудных лимфатических узлах при наличии одного или более пораженных метастазами подмышечных лимфатических узлов; или при наличии более 3 пораженных метастазами подмышечных лимфатических узлов при условии микроскопического метастатического поражения (выявленного при исследовании сигнального лимфатического узла) во внутригрудных лимфатических узлах, не определяемых клинически ^г	
pN3c	Метастазы в ипсилатеральных надключичных лимфатических узлах	

ПЦР-ОТ — полимеразная цепная реакция с обратной транскрипцией.

^а Регионарные лимфатические узлы: (1) подмышечные (ипсилатеральные): межпекторальные (узлы Роттера) и лимфатические узлы вдоль подмышечной вены и ее притоков, эти узлы в свою очередь делятся на три уровня: уровень 1 (нижняя часть подмышечной ямки): лимфатические узлы, расположенные латерально по отношению к латеральной границе малой грудной мышцы; уровень 2 (средняя часть подмышечной ямки): лимфатические узлы, расположенные между медиальной и латеральной границами малой грудной мышцы и межгрудные лимфатические узлы (Роттера); уровень 3 (верхушечная часть подмышечной ямки): лимфатические узлы, расположенные медиально по отношению к медиальной границе малой грудной мышцы, в т. ч. и узлы, известные как подключичные и апикальные. Примечание: внутригрудные лимфатические узлы считаются подмышечными. (2) ипсилатеральные подключичные; (3) внутригрудные (ипсилатеральные): лимфатические узлы в межреберных областях по краю грудины в эндоторакальной фасции; (4) надключичные (ипсилатеральные).

^б Классификация основана на удалении подмышечных лимфатических узлов с биопсией сигнального узла или без таковой. Классификация, основанная исключительно на биопсии сигнального лимфатического узла без последующего удаления подмышечных узлов, рассчитана для (sn) «сигнального лимфатического узла», например, pN0 (i+)(sn).

^в Случаи с наличием только изолированных опухолевых клеток (ИТС) в регионарных лимфатических узлах классифицируются как pN0. Изолированные опухолевые клетки представляют собой единичную опухолевую клетку или кластер клеток размерами не более 0,2 мм, выявляемый только на основании ИГХИ или молекулярных методов, которые можно проверить методом окрашивания гематоксилином и эозином. ИТС не обнаруживает признаков злокачественности, т. е. пролиферации или стромальной реакции.

^г Клинически не выявляемое поражение означает не диагностируемое с помощью осмотра или инструментальных методов исследования (за исключением лимфосцинтиграфии).

^а При метастатическом поражении более трех подмышечных лимфатических узлов, для отражения прогрессирования заболевания, поражение внутригрудных лимфатических узлов классифицируется как pN3b.

^в Клинически выявляемое поражение — диагностируемое с помощью осмотра или инструментальных методов исследования (за исключением лимфосцинтиграфии).

могут быть неточными, что затрудняет назначение трастузумаба.

Мы предлагаем использовать параметр HER-2 в классификации TNM IEO, указывая при этом не только результат ИГХИ (при котором определяется процент опухолевых клеток с ярко выраженным окрашиванием), но и данные флуоресцентной гибридизации *in situ*, если таковая проводилась, отмечая при этом амплификацию/ее отсутствие/полисомию 17-й хромосомы. Абсолютное и относительное количество копий гена *HER-2* также будет указываться.

Важную роль в распространении опухоли играют и раковые стволовые клетки. Согласно теории раковых стволовых клеток, их малое количество содержится в большинстве опухолей. Эти клетки растут относительно медленно, а путем асимметричного деления производят самоподдерживающиеся клетки, в основном быстро делящиеся клетки, формирующие опухоль. И хотя клетки последнего типа являются более дифференцированными, они не обладают метастатическим потенциалом. Согласно этой точке зрения клетки в опухоли организованы в иерархическом порядке, как и в обычной ткани, а образование опухоли считается органогенезом, происходящим по другому сценарию. Количество стволовых кле-

ток и их свойства в большинстве случаев различаются в зависимости от опухоли, в результате чего различается и динамика распространения. К примеру, было выдвинуто предположение о том, что в «базальноподобной» опухоли молочной железы содержится повышенное количество раковых стволовых клеток [25; 26].

Опухоль с высоким содержанием раковых стволовых клеток имеет больший метастатический потенциал, поскольку клетки, распространяющиеся от первичной опухоли, скорее всего, являются стволовыми.

Из перечисленного следует, что размер опухоли является весьма грубым параметром, в то время как усовершенствованное определение молекулярных характеристик опухоли, вероятнее всего, дает более точный прогноз развития заболевания.

Таким образом, мы предлагаем ввести в классификацию категории T новые прогностически значимые индексы: EIC (распространенный внутрипротоковый компонент), PVI (перитуморальная сосудистая инвазия), M (многоочаговость) и INF (воспалительная опухоль). Эта информация будет ясна и для пациента, и для врача (например, pT1.5EIC; pT0.7PVI).

Мы считаем, что удобная классификация TNM должна быть достаточно гибкой, чтобы принимать новую ин-

Таблица 4

Сравнительная характеристика классификации TNM стадий опухолей молочной железы: UICC (7-й пересмотр) и TNM IEO: отдаленные метастазы (M)

TNM UICC (7-й пересмотр, 2009)		TNM IEO	
pMx	Недостаточно данных для оценки отдаленных метастазов	То же	
pM0	Отдаленные метастазы отсутствуют	То же	
pM1	Отдаленные метастазы (место распространения можно уточнить)	pM1 PUL	Легкие
		pM1 OSS	Кости
		pM1 HEP	Печень
		pM1 BRA	Мозг
		pM1 LYM	Экстрарегионарные лимфатические узлы
		pM1 PLE	Плевра
		pM1 PER	Брюшная полость
		pM1 ADR	Надпочечники
		pM1 SKI	Кожа
		pM1 OTH	Прочие органы
pM1sus	Подозрение на метастазы (требуется подтверждение)		

формацию о прогностических факторах при РМЖ, в том числе данные об экспрессии генов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Denoix P. F., Schwartz D. General rules for classification of cancers and presentation of the therapeutic results // Mem. Acad. Chir. — 1959. — Vol. 85, N 15—16. — P. 415—424.
2. History of the FIGO cancer staging system / Odicino F., Pecorelli S., Zigliani L., Creasman W. T. // Int. J. Gynaecol. Obstet. — 2008. — Vol. 101, N 2. — P. 205—210.

3. AJCC cancer staging manual. — 6th ed. / Edge S. B., Byrd D. R., Compton C. C., Fritz A. G., Greene F. L., Trotti A. — New York: Springer, 2010. — 646 p.

4. The prevalence of psychiatric disorders among cancer patients / Derogatis L. R., Morrow G. R., Fetting J., Penman D., Piasetsky S., Schmale A. M., Henrichs M., Carnicke C. L. // JAMA. — 1983. — Vol. 249, N 6. — P. 751—757.

5. Cancer Patients' information needs and information seeking behaviour: in depth interview study / Leydon G. M., Boulton M., Moynihan C., Alison J., Mossman J., Markella B., McPherson K. // Br. Med. J. — 2000. — Vol. 320. — P. 909—913.

6. Costelloe M., Nelson L. The needs of recently diagnosed cancer patients // Nurs. Stand. — 2004. — Vol. 19, N 13. — P. 42—44.

7. Rethinking TNM: breast cancer TNM classification for treatment decisionmaking and research / Veronesi U., Viale G., Rotmensz N., Goldhirsch A. // Breast. — 2006. — Vol. 15, N 1. — P. 3—8.

8. Rethinking TNM: a breast cancer classification to guide to treatment and facilitate research / Veronesi U., Zurrada S., Viale G., Galimberti V., Arnone P., Nole F. // Breast. — 2009. — Vol. 3. — P. 291—295.

9. Breast cancer classification: time for a change / Veronesi U., Zurrada S., Goldhirsch A., Rotmensz N., Viale G. // J. Clin. Oncol. — 2009. — Vol. 27, N 15. — P. 2427—2428.

10. Tavassoli F. A. Ductal carcinoma in situ: introduction of the concept of ductal intraepithelial neoplasia // Mod. Pathol. — 1998. — Vol. 11. — P. 140—154.

11. A randomized comparison of sentinel-node biopsy with routine axillary dissection in breast cancer / Veronesi U., Paganelli G., Viale G., Luini A., Zurrada S., Galimberti V., Intra M., Veronesi P., Robertson C., Maisonneuve P., Renne G., De Cicco C., De Lucia F., Gennari R. // N. Engl. J. Med. — 2003. — Vol. 349. — P. 546—553.

12. Extensive frozen section examination of axillary sentinel nodes to determine selective axillary dissection / Veronesi U., Zurrada S., Mazzarol G., Viale G. // World J. Surg. — 2000. — Vol. 25, N 6. — P. 806—808.

13. Galimberti V. International breast cancer study group trial of sentinel node biopsy // J. Clin. Oncol. — 2006. — Vol. 24, N 1. — P. 210—211.

14. Fernando H. C. Radiofrequency ablation to treat non-small cell lung cancer and pulmonary metastases // Ann. Thorac. Surg. — 2008. — Vol. 85. — P. 780—784.

15. Ranjan T., Abrey L. E. Current management of metastatic brain disease // Neurotherapeutics. — 2009. — Vol. 6, N 3. — P. 598—603.

16. Kennedy J. E. High-intensity focused ultrasound in the treatment of solid tumours // Nat. Rev. Cancer. — 2005. — Vol. 5, N 4. — P. 321—327.

17. The management of colorectal liver metastases: expanding the role of hepatic resection in the age of multimodal therapy / Chiappa A., Makuuchi M., Lygidakis N. J., Zbar A. P., Chong G., Bertani E., Sitzler P. J., Biffi R., Pace U., Bianchi P. P., Contino G., Misitano P., Orsi F., Travaini L., Trifiro' G., Zampino M. G., Fazio N., Goldhirsch A., Andreoni B. // Crit. Rev. Oncol. Hematol. — 2009. — Vol. 72, N 1. — P. 65—75.

18. Paganelli G., Chinol M. Radioimmunotherapy: is avidinbiotin pretargeting the preferred choice among pretargeting methods // Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging. — 2003. — Vol. 30, N 5. — P. 773—776.

19. Cell kinetics as a predictive factor in node-positive breast cancer treated with adjuvant hormone therapy / Silvestrini R., Daidone M. G., Mastore M., Di Fronzo G., Coradini D., Boracchi P., Squicciarini P., Salvadori B., Veronesi U. // J. Clin. Oncol. — 2003. — Vol. 6. — P. 1150—1155.

20. Progress and promise: highlights of the international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer / Goldhirsch A., Wood W. C., Gelber R. D., Coates A. S., Thurlimann B., Senn H. J. // Ann. Oncol. — 2007. — Vol. 18, N 7. — P. 1133—1144.

21. Clinical Relevance of HER-2 Overexpression/amplification in patients with small tumor size and node-negative breast cancer / Curigliano G., Viale G., Bagnardi P. V., Fumagalli L., Locatelli M., Rotmensz N., Ghisini R., Zurrada S., Veronesi P., Goldhirsch A. // J. Clin. Oncol. — 2009. — Vol. 27. — P. 5693—5699.

22. Specificity of HercepTest in determining HER-2/neu status of breast cancers using the United States Food and Drug Administration-approved scoring system / Jacobs T. W., Gown A. M., Yaziji H., Barnes M. J., Schnitt S. J. // J. Clin. Oncol. — 1999. — Vol. 17. — P. 1983—1987.

23. HER-2 fluorescence in situ hybridization: Results from the survey program of the College of American Pathologists / Persons D. L.,

Tubbs R. R., Cooley L. D., Dewald G. W., Dowling P. K., Du E., Mascarello J. T., Rao K. W., Wilson K. S., Wolff D. J., Habegger-Vance G. // Arch. Pathol. Lab. Med. — 2006. — Vol. 130. — P. 325—331.

24. Correction for chromosome 17 is critical for determination of true Her-2/neu gene amplification status in breast cancer / Dal Lago L., Durbecq V., Desmedt C., Salgado R., Verjat T., Lespagnard L., Ma Y., Veys I., Di Leo A., Sotiriou C., Piccart M., Larsimont D. // Mol. Cancer Ther. — 2006. — Vol. 5. — P 572—579.

25. Molecular portraits of human breast tumours / Perou C. M., Sorlie T., Eisen M. B., van de Rijn M., Jeffrey S. S., Rees C. A., Pollack J. R., Ross D. T., Johnsen H., Akslen L. A., Fluge O. R., Pergamenschikov A.,

Williams C., Zhu S. X., Lønning P. E., Børresen-Dale A. L., Brown P. O., Botstein D. // Nature. — 2000. — Vol. 406. — P. 747—752.

26. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumour subclasses with clinical implications / Sorlie T., Perou C. M., Tibshirani R., Aas T., Geisler S., Johnsen H., Hastie T., Eisen M. B., van de Rijn M., Jeffrey S. S., Thorsen T., Quist H., Matese J. C., Brown P. O., Botstein D., Eystein Lønning P., Børresen-Dale A. L. // Proc. Natl. Acad. Sci. — 2001. — Vol. 98. — P. 10 869—10 874.

Поступила 11.09.2011

*Nino Tamazovna Talakhadze¹, Stefano Zurrada², Igor Konstantinovich Vorotnikov³,
Nino Valerianovna Chkhikvadze⁴, Mikhail Ivanovich Nechushkin⁵,
Alexander Valerievich Petrovsky⁶, Paolo Arnone⁷, Germana Lissidini⁸,
Giuseppe Viale⁹, Umberto Veronesi¹⁰*

TNM CLASSIFICATION OF BREAST CANCER: TIME FOR A CHANGE

¹ MD, PhD, Physician, Breast Tumor Department, European Institute of Oncology (Via Ripamonti, 435, 20141, Milan, Italy)

² MD, PhD, Professor, Head, Breast Tumor Diagnosis and Surgery,
European Institute of Oncology (Via Ripamonti, 435, 20141, Milan, Italy)

³ MD, PhD, Professor, Head, Breast Tumor Department, Clinical Oncology Research Institute,
N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center, RAMS (24, Kashirskoye sh., Moscow, RF, 115478)

⁴ MD, PhD, Physician, Breast Tumor Department, Clinical Oncology Research Institute,
N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center, RAMS (24, Kashirskoye sh., Moscow, RF, 115478)

⁵ MD, PhD, DSc, Professor, Head, Radiosurgery Department, Clinical Oncology Research Institute,
N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center, RAMS (24, Kashirskoye sh., Moscow, RF, 115478)

⁶ MD, PhD, Researcher, Radiosurgery Department, Clinical Oncology Research Institute,
N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center, RAMS (24, Kashirskoye sh., Moscow, RF, 115478)

⁷ Senior Assistant, Breast Tumor Department, European Institute of Oncology (Via Ripamonti, 435, 20141, Milan, Italy)

⁸ Assistant, Breast Tumor Department, European Institute of Oncology (Via Ripamonti, 435, 20141, Milan, Italy)

⁹ MD, PhD, Professor, Head, Pathology Department, European Institute of Oncology (Via Ripamonti, 435, 20141, Milan, Italy)

¹⁰ MD, PhD, Professor, Scientific Director, European Institute of Oncology (Via Ripamonti, 435, 20141, Milan, Italy)

Address for correspondence: Talakhadze Nina Tamazovna, European Institute of Oncology,
Via Ripamonti, 435, 20141, Milan, Italy; e-mail: nina.talakhadze@ieo.it

Changes are proposed to TNM classification of breast cancer which preserve structure of the existing classification while introducing new parameters for a more accurate specification of tumors. This classification version also involves a simpler addition of other characteristics as resulting from new discoveries. The authors propose that indication of specific tumor size should be added to the T parameter (a tumor 1.7 cm in diameter will be described as pT1.7); the N criterion should also indicate the number of positive nodes with respect to the total number of those removed (e. g. pN5/21). The M criterion should be supplemented with suffixes indicating the involved site. It seems reasonable to remove *in situ* cancer from the system because such tumors do not metastasize, as well as terms 'infiltrating' and 'invasive', since they do not carry additional meaningful information. It also seems important to introduce tumor receptor status, level of expression of HER-2neu and other prognostically important markers since they influence choice of treatment strategy and are predictors of disease course. Our proposals therefore lead to a shift from assessment of tumor 'burden' to specific characteristics of breast cancer.

Key words: breast cancer, TNM classification.