



Russian Association of Oncological Mammology

<http://www.breastcancersociety.ru/>

<http://breastcancergroup.net/>

<http://www.bcguidelines.ru/>



Клинические рекомендации РООМ по неоадъювантной и адъювантной терапии РМЖ. (электронная версия).

<http://www.abcguidelines.ru/> Клинические рекомендации РООМ по лечению метастатического РМЖ. (электронная версия).

Перевод рекомендаций CAP

Протокол исследования инвазивного рака молочной железы

Автор перевода и права на публикацию
Асель Кудайбергенова под редакцией
проф. К.М. Пожарисского.

From: Lester SC, Bose S, Chen Y, et al.

© Общероссийская общественная организация
«Российское общество онкомаммологов».

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

COLLEGE of AMERICAN
PATHOLOGISTS

Протокол исследования инвазивного рака молочной железы

Данный протокол используется для всех инвазивных карцином молочной железы, включая протоковую карциному in situ с микроинвазией.

Основано на 7 издании TNMAJCC\UICC.

Протокол опубликован в декабре 2013.

Типы вмешательств:

- полная эксцизия (объем операции меньше чем тотальная мастэктомия, включает препарат ориентированную биопсию, туморэктомию, квадрантэктомию, частичную мастэктомию) с или без подмышечной лимфаденэктомии.

- Мастэктомия (тотальная с или без подмышечной диссекции, модифицированная радикальная, радикальная)

Авторы.

Перевод рекомендаций CAP. Автор перевода и права на публикацию Асель Кудайбергенова под редакцией проф. К.М. Пожарисского. From: Lester SC, Bose S, Chen Y, et al. Protocol for the examination of specimens from patients with invasive carcinoma of the breast. In: Washington K, ed. Reporting on Cancer Specimens: Case Summaries and Background Documentation. Copyright 2013 College of American Pathologists. Translated and modified with permission.

Susan C. Lester, MD, PhD, FCAP*

Department of Pathology, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts

Shikha Bose, MD, FCAP

Department of Pathology and Laboratory Medicine, Cedars-Sinai Medical Center, Los Angeles, California

Yunn-Yi Chen, MD, PhD, FCAP

Department of Pathology, UCSF Medical Center, San Francisco, California

James L. Connolly, MD, FCAP

Department of Pathology, Beth Israel Deaconess Medical Center,
Boston, Massachusetts

Monica E. de Baca, MD, FCAP, FASCP

Pathology Associates of Kitsap County, Bremerton, Washington

Patrick L. Fitzgibbons, MD, FCAP

Department of Pathology, St. Jude Medical Center, Fullerton, California

Daniel F. Hayes, MD,

Department of Medical Oncology, University of Michigan Medical
Center, Ann Arbor, Michigan

Kalisha A. Hill, MD, FCAP, FASCP

Department of Pathology and Clinical Laboratory, St. James
Hospital – Olympia Fields, Olympia Fields, Illinois

Celina Kleer, MD, FCAP

Department of Pathology, University of Michigan Medical Center,
Ann Arbor, Michigan

Frances P. O'Malley, MD, FCAP

Department of Laboratory Medicine, St. Michael's Hospital and
University of Toronto, Toronto, Ontario

David L. Page, MD, FCAP

Department of Pathology, Vanderbilt University Medical Center,
Nashville, Tennessee

Barbara L. Smith, MD, PhD

Department of Surgical Oncology, Massachusetts General
Hospital, Boston, Massachusetts

Lee K. Tan, MD

Department of Pathology, Memorial Sloan-Kettering Cancer
Center, New York, New York

Donald L. Weaver, MD, FCAP

Department of Pathology, College of Medicine and Vermont
Cancer Center, University of Vermont, Burlington, Vermont

Eric Winer, MD

Department of Medical Oncology, Dana-Farber Cancer Institute,
Boston, Massachusetts

Jean F. Simpson, MD, FCAP†

Department of Pathology, Vanderbilt University Medical Center,
Nashville, Tennessee

Для членов ракового комитета колледжа американских патологов

* отмечен первый автор. † отмечен старший автор. Все
остальные авторы расположены в алфавитном порядке.

Участники предыдущего выпуска рекомендаций: Donald E.
Henson, MD; Harold A. Oberman, MD; Robert V. P. Hutter, MD

© 2013 College of American Pathologists (CAP). Allrightsreserved.

Колледж запрещает воспроизведение любой части данного протокола без его письменной авторизации. Вместе с тем Колледж уполномочивает использование этого протокола врачами и другим медицинским администраторами для отчетности по хирургическому материалу, в преподавании, и в проведении медицинских исследований для некоммерческих целей. Это разрешение не распространяется на воспроизведение или другое использование любой части этих протоколов в коммерческих целях без письменного согласия колледжа.

CAP уполномочивает врачей и других практиков здравоохранения произвести необходимые изменения исключительно для индивидуального использования при составлении отчетности по хирургическим образцам при исследовании материала отдельных пациентов, для целей преподавания или проведения медицинских исследований в некоммерческих целях.

Далее CAP уполномочивает следующие цели применения данного протокола для врачей и других специалистов здравоохранения такие как ведение отчетности по хирургическим образцам для отдельных пациентов, преподавание, и в проведение медицинских исследований с некоммерческими целями в виде: (1) надиктовывание оригинального или модифицированного теста протокола для создания текстового отчета или текстового документа в медицинской карте индивидуального пациента; (2) Копирование оригинального или измененного протокола в текстовом отчете или текстовом документе в медицинской карте индивидуального пациента; (3) использование данного протокола при создании компьютерной системы для элементов (1) и (2), при условии, что данные протокола хранятся неизмененными в виде одного текстового документа, а не хранятся в виде нескольких отдельных полей данных.

Использование данного протокола при других видах деятельности, кроме упомянутых выше (1), (2), (3) такие как использование данного протокола в медицинских электронных системах записи, лабораторных информационных системах, компьютерных системах для создания канцер-регистра или других компьютерных систем баз данных, картирование кодовых слов

или другие информационных систем запрещены без письменного согласия CAP.

Любой публичное распространение оригинального или модифицированного протокола запрещено без письменного согласия CAP.

Колледж американских патологов предлагает патологам данный протокол для адекватного обеспечения клиницистов при изложении результатов исследования операционного материала. Колледж рекомендует элементы, отмеченные в '«SurgicalPathologyCancerCaseSummary»' как необходимые и обязательные элементы отчета патолога. При этом манера изложения этих элементов у каждого конкретного патолога в зависимости от клинической практики, требований института и индивидуальных предпочтений может изменяться.

Колледж разрабатывал данный протокол также и в образовательных целях для того, чтобы помочь патологам в изложении важной информации. Колледж не издает данный протокол для использования в судебных тяжбах или компенсациях или других контекстах. Тем не менее, Колледж понимает, что данный протокол могут использовать в госпиталях, юристы, плательщики и другие. Более того, действующая с 1 января 2004 года Комиссия по Раку Колледжа американских патологов поручила использовать перечень элементов данного протокола как часть Программы Стандартизации для улучшения изучения Рака. Поэтому становится ясно, что патологам необходимо быть больше, чем просто ознакомленными с этим документом. В тоже самое время Колледж предупреждает, что использование данного протокола в иных, чем обозначенные образовательные цели, могут привести к другим обсуждениям, которые находятся вдали или вне поря данного документа

Резюме изменений в протоколе CAP

Код версии

Полное описание кода версии по адресу: www.cap.org/cancerprotocols.

Версия: Invasive Breast 3.2.0.0

Резюме изменений

С июня 2012 года в протокол были внесены следующие изменения.

Полная эксцизия и мастэктомия

Процедуры

Были добавлены следующие изменения:

___ локализация с помощью радиоактивной метки

Лимфатические узлы (требуется, только если лимфоузлы представлены в образце)

Были добавлены следующие подпункты.

Вовлечение лимфатических узлов (необходимо отметить, если поражен один или более ЛУ)

Количество узлов с макromетастазами (>2 мм) ___:

Количество узлов с микрометастазами (>0,2 мм до 2 мм и/или >200 клеток): ___

Количество узлов с изолированными опухолевыми клетками (=0,2 мм и =200 клеток) #: ___

+ размер наибольшего метастатического депозита.

Описание количества ЛУ с изолированными опухолевыми клетками требуется только в случае отсутствия макromетастазов или микрометастазов в других лимфатических узлах.

Регионарные лимфатические узлы (pN)

Были добавлены следующие примечания в градации pN1, pN2a, ipN3a:

Лимфатические узлы, содержащие только изолированные опухолевые клетки исключены из подсчета общего количества пораженных ЛУ для целей классификации в категории N, но должны быть включены в подсчет общего количества лимфатических узлов.

Дополнительные исследования.

Заключение о дополнительных исследованиях исключено из протокола исследования инвазивного рака молочной железы, при этом добавлены следующие замечания.

Для исследования рецепторов эстрогенов, прогестерона, HER2 и Ki67 необходимо использовать шаблон заключения исследования биомаркеров, рекомендованный CAP. Незаконченные исследования по биомаркерам должны быть описаны в комментарии к гистологическому заключению

Поясняющие комментарии

Градация M в системе градирования по TNM

Патологическая T (pT): было добавлено следующее предложение:

В редких случаях, когда размер опухоли определяется по предшествовавшей операции игольной биопсии, размер опухоли может быть больше размера опухоли в биоптате.

О. дополнительные исследования

Этот раздел изъят из протокола и также были изъят соответствующие замечания.

Список литературы.

Изъят ссылки с #28 по #51.

Резюме исследования операционного материала

Protocol web posting date: December 2013

СЛУЧАЙ ИНВАЗИВНОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

ПРИ: полном удалении, (менее, чем тотальная мастэктомия), а также при исследовании материала ориентированной биопсии, люмпэктомии (туморэктомии), квадрантэктомии, и частичной мастэктомии с или без подмышечного содержимого и мастэктомии (тотальной, модифицированной радикальной, радикальной с или без подмышечного содержимого)

выбрать один ответ, если не указано иное.

Идентификация материала: в материале могут быть идентифицированы следующие 4 элемента отдельно или все вместе.

Процедура (примечание A)

- Эксцизия без проводниковой локализации
- Эксцизия с проводниковой локализацией
- Тотальная мастэктомия (включая сосок и кожу)
- Локализация по радиоактивной метке
- Другая
- Не определено.

Материал лимфоузлов (выбрать необходимое, необходимо заполнять, если материал ЛУ представлен) (примечание В)

- Сигнальные лимфоузлы
- Подмышечная диссекция (частичная или полная диссекция)
- Лимфоузлы представлены в материале молочной железы (интрамаммарные лимфоузлы)
- Другие лимфатические узлы (например, подключичные или неопределяемые) в этом случае обозначить локализацию

Определить локализацию, если возможно

Латерализация материала

- правая
- левая
- не определена

***Расположение опухоли: инвазивная карцинома (выбрать все, если распространённая) (примечание С)**

- + верхний наружный квадрант
- + нижний наружный квадрант
- + верхний внутренний квадрант
- + нижний внутренний квадрант
- + центральное
- + сосок
- позиция: по циферблату часов
- + другое (определить):
- + не определено

Гистологический тип инвазивной карциномы (примечание D)

- ☐ протоковая карцинома in situ с микроинвазией
- ☐ дольковая карцинома in situ с микроинвазией
- ☐ протоковая карцинома in situ с вовлечением кожи соска (болезнь Педжета) с микроинвазией
- ☐ инвазивная протоковая карцинома (неспецифизированного типа)
- ☐ инвазивная дольковая карцинома
- ☐ инвазивная карцинома с протоковыми и дольковыми чертами (карцинома смешенного типа)
- ☐ инвазивная муцинозная карцинома

- ___ инвазивная медуллярная карцинома
- ___ инвазивная папиллярная карцинома
- ___ инвазивная микропапиллярная карцинома
- ___ инвазивная тубулярная карцинома
- ___ инвазивная крибриформная карцинома
- ___ инвазивная карцинома, тип не может быть определен
- ___ нет остаточной опухоли после дохирургической (неoadьювантной терапии)
- ___ другие (определить): _____

Примечание: гистологический тип определяется в наибольшей по размеру опухоли, если имеется опухоль меньшего размера другого гистологического типа, эта информация должна быть отражена в примечаниях.

Воспалительная карцинома требует наличия клинических изменений (эритема и отек) в не менее чем одной трети кожи молочной железы (расширенные пояснения в разделе «морфологическое стадирование»)

Размер опухоли: размер наибольшей инвазивной карциномы (примечание E)

- только микроинвазия ($\leq 0,1$ см)
- наибольший размер наиболее крупного фокуса инвазии, превышающий 1 мм, необходимо определить в миллиметрах
+ дополнительные размеры: ___ мм
- нет остаточной опухоли после дохирургической неoadьювантной терапии.
- невозможно определить (см. комментарий)

Примечание: размер инвазивной карциномы определяется макроскопически и корректируется при микроскопическом исследовании. В некоторых случаях для уточнения размера опухоли может помочь информация, полученная при исследовании анализа визуализирующих радиографических исследований. При наличии множественных фокусов инвазии указывается протяженность наибольшего фокуса инвазии. Размеры множественных фокусов инвазии не должны суммироваться, также размер опухоли не включает размер прилежащей карциномы *in situ*.

Если эксцизии предшествовала игольная биопсия или инцизионная биопсия, в которой размер инвазии был больше, чем в материале эксцизионной биопсии, для определения за-

ключительной стадии Т необходимо указывать размер инвазивной карциномы по наибольшему размеру, т.е. по предыдущему материалу.

Если операции предшествовала неоадьювантная дооперационная терапия и в исследуемом материале нет инвазивной карциномы, карцинома классифицируется как Tis при наличии резидуальной карциномы in situ или как T0 при отсутствии остаточной карциномы.

Гистологическая степень злокачественности: НОТТИНГЕМСКАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ (ПРИМЕЧАНИЕ F)

Железистая (ацинарная)/Тубулярная дифференцировка

___ балл 1: >75% площади опухоли образуют железистые/тубулярные структуры

___ балл 2: 10% – 75% площади опухоли образуют железистые/тубулярные структуры

___ балл 3: <10% площади опухоли образуют железистые/тубулярные структуры

___ присутствует только микроинвазия (не градируется)

___ остаточная опухоль отсутствует после дохирургической (неоадьювантной) терапии

___ не может быть оценено

Ядерный полиморфизм

___ балл 1: маленькие ядра с небольшим увеличением размеров по сравнению с нормальными эпителиальными клетками, правильным контуром, равномерным распределением ядерного хроматина и небольшими колебаниями размеров ядер

___ балл 2: клетки крупнее, чем нормальные, с рыхлыми, везикулярными ядрами, выраженными ядрышками и умеренным колебаниями размеров и формы ядер

___ балл 3: клетки с везикулярными ядрами, часто с выраженными ядрышками, присутствуют выраженные колебания размеров и формы ядер, нередко очень крупной и причудливой формы

___ присутствует только микроинвазия (не градируется)

___ остаточная опухоль отсутствует после дохирургической (неоадьювантной) терапии

___ не может быть оценено

Митозы

___ балл 1 (≤ 3 митоза в 1 мм^2) (см. табл. 1)

___ балл 2 (4–7 митозов в 1 мм^2) (см. табл. 1)

___ балл 3 (≥ 8 митозов в 1 мм^2) (см. табл. 1)

___ присутствует только микроинвазия (не градируется)

___ Остаточная опухоль отсутствует после дохирургической (неоадьювантной)

___ не может быть оценено

Число митозов в 10 полях зрения ___

Диаметр поля зрения микроскопа: ___ мм

Общая оценка степени злокачественности

___ низкая 1: сумма баллов 3, 4, или 5

___ умеренная 2: сумма баллов 6–7

___ высокая 3: сумма баллов 8–9

___ присутствует только микроинвазия (не градируется)

___ остаточная опухоль отсутствует после дохирургической (неоадьювантной) терапии

___ не может быть оценено

Примечание: Гистологическая степень злокачественности соответствует наибольшей зоне инвазии. Если имеются меньшие зоны инвазии другой степени злокачественности, эта информация должна быть указана в пункте «Другие морфологические находки».

Фокальность опухоли (примечание G) необходимо, если присутствует более одного фокуса опухоли

- Одиночный фокус инвазивной карциномы
- Множественные фокусы инвазивной карциномы
 - + Количество фокусов:
 - + Размеры индивидуальных фокусов:
- Отсутствие остаточной опухоли после дохирургической неоадьювантной терапии.
- Не может быть оценена

Примечание: при наличии множественной инвазивной карциномы размер, степень злокачественности, гистологический тип и результат исследования рецепторов эстрогенов, прогестерона и HER2/neu должен быть представлен по наибольшему фокусу инвазивной карциномы. Если мень-

шие по размерам фокусы карциномы различаются по одному из указанных параметров, информация должна быть представлена в разделе «комментарии»

Протоковая карцинома in situ (примечание Н)

- Протоковая карцинома in situ отсутствует
- Протоковая карцинома in situ присутствует
 - + Выраженный внутрипротоковый компонент отсутствует
 - + Выраженный внутрипротоковый компонент присутствует
 - + После дохирургической (неоадьювантной) терапии присутствует только протоковая карцинома in situ

*Размер (протяженность) протоковой карциномы in situ

- + приблизительный размер (протяженность) протоковой карциномы in situ (наибольший размер по совокупным размером макро- и микроскопического исследования) в мм
- + дополнительные размеры: _ мм
- + количество блоков с протоковой карциномой in situ
- + исследовано блоков:

Примечание размер (протяженность) протоковой карциномы in situ необходим для оценки объема молочной железы, занятой протоковой карциномой in situ. Эта информация может быть необходима в случаях с преобладающим компонентом протоковой карциномы in situ (например, протоковой карциномой in situ с микроинвазией) но может быть незначительной в случаях отсутствия выраженного внутрипротокового компонента инвазивной карциномы

+ Архитектурный паттерн

- + ___ комедо –
- + ___ болезнь Педжета (протоковая карцинома in situ с поражением соска)
- + ___ криброзный
- + ___ микропапиллярный

- + ____ папиллярный
- + ____ солидный
- + ____ другой (уточнить): _____

+ Степень ядерной атипии (таблица 2)

- + ____ степень I (низкая)
- + ____ степень II (умеренная)
- + ____ степень III (высокая)

+ Некрозы

- + ____ не обнаруживаются
- + ____ присутствуют фокальные (мелкие фокусы или некрозы единичных клеток)
- + ____ присутствуют, центральные (выраженные комедо-некрозы),

+ Дольковая карцинома in situ (дольковая карцинома in situ)

- + ____ не определяется
- + ____ присутствует

Макроскопическая и микроскопическая протяженность опухоли (выбрать все, если представлено) (примечание I)

Кожа

- Инвазивная карцинома прямо внедряется в дерму или эпидермис без изъязвления кожи (это не изменяет категорию T)
- Инвазивная карцинома прямо внедряется в кожу или эпидермис с изъязвлением кожи (классифицируется как T4b)
- Присутствуют сателлитные кожные фокусы инвазивной карциномы (не связанные с инвазивной карциномой в молочной железе) классифицируются как T4b).

Примечание: сателлитные кожные фокусы обычно связаны с кожной лимфо-васкулярной инвазией. Первоначальное

определение относится к макроскопически и клинически доказанным кожным сателлитным узлам. Клиническое значение сателлитных фокусов, обнаруженных при микроскопии неизвестно.

Сосок

- ☐ Протоковая карцинома in situ поражает эпидермис соска (болезнь Педжета соска)

Примечание данные находки не изменяют классификацию T.

Скелетные мышцы

- ☐ Карцинома инвазирует скелетные мышцы
- ☐ Карцинома инвазирует скелетные мышцы и грудную стенку (классифицируется как T4a)

Примечание: инвазия в грудную мышцу (*pectoralis muscle*) не считается инвазией в грудную стенку и карцинома не классифицируется как T4a если только инвазия расположена не глубже чем грудная мышца

Края резекции (выбрать все, если необходимо) (примечание J)

- ☐ Края не могут быть исследованы

Инвазивная карцинома

- ☐ края резекции без опухоли

Расстояние от опухоли до ближайшего края мм

+ Определить край:

- края, пораженные инвазивной карциномой (позитивный край)

+ Определить край:

- + **для позитивного края определить протяженность поражения**

+ (фокальная, минимальная/умеренная или выраженная):

+ передний:

+ задний:

+ верхний:

+ нижний:

+ медиальный:

+ латеральный:

+ другой (определить край: _____):

Примечание: Край резекции обозначенный как «позитивный» означает прямое окрашивание краской опухоли, т.е. расстояние между краем резекции и опухолью равно 0 мм. Если край резекции не позитивен, должно быть обозначено расстояние между опухолью и окрашенным краем резекции.

Протоковая карцинома in situ

- ____ протоковая карцинома in situ не представлена.
- ____ края непораженные протоковой карциномой in situ (если присутствуют)
- Расстояние до ближайшего края ____ мм
 - + Определить край: _____
- ____ края, позитивные с протоковой карциномой in situ
 - + Определить край: _____
- + **для позитивного края определить протяженность поражения**
 - + (фокальная, минимальная/умеренная или выраженная):
 - + передний: _____
 - + задний: _____
 - + верхний: _____
 - + нижний: _____
 - + медиальный: _____
 - + латеральный: _____
 - + другой (определить край: _____):

Примечание: Край резекции обозначенный как «позитивный» означает прямое окрашивание краской на опухоли, т.е. расстояние между краем резекции и опухолью равно 0 мм. Если край резекции не позитивен, должно быть обозначено расстояние между опухолью и окрашенным краем резекции.

Лимфатические узлы (требуется заполнение, если в материале присутствуют лимфатические узлы) (примечание В)

- Общее число исследованных лимфоузлов (сигнальных и несигнальных): ____
- Количество исследованных сигнальных лимфоузлов: ____
Поражение лимфатических узлов (необходимо заполнить если обнаруживается поражение хотя бы одного лимфоузла)
- Количество лимфоузлов с макromетастазами (>0.2 см): ____
- Количество лимфоузлов с микрометастазами (>0.2 мм до 0.2 см и/или >200 клеток): ____
- Количество лимфоузлов с изолированными опухолевыми клетками (≤ 0.2 мм и ≤ 200 клеток): ____
 - + Размер наибольшего депозита (если присутствует):

Описание количества ЛУ с изолированными опухолевыми клетками требуется только в случае отсутствия макromетастазов или микрометастазов в других лимфатических узлах.

Примечание: сигнальный лимфоузел обычно является первым пораженным метастазом лимфоузлом. Иногда бывает, что сигнальный лимфоузел не поражен опухолью, при наличии метастаза в несигнальном лимфатическом узле. Эта информация должна быть отражена в примечании.

- + **экстранодальное распространение**
 - + ____ присутствует
 - + ____ не определяется
 - + ____ промежуточное
- + **метод определения сигнального лимфоузла (выбрать один вариант)**
 - + ____ гематоксилин и эозин, один уровень
 - + ____ гематоксилин и эозин, серийные срезы
 - + ____ иммуногистохимия
 - + ____ биопсия сигнального лимфоузла не проводилась
 - + ____ другое(пояснить): _____

Лечебные эффекты (ответ на дооперационную (неoadьювантную) химиотерапию (примечание K)

+ **в молочной железе**

- + ☐ нет сведений о дооперационной терапии
- + ☐ ответ в инвазивной карциноме на дооперационную терапию не определяется
- + ☐ в инвазивной карциноме определяются изменения на дооперационную терапию
- + ☐ остаточная инвазивная карцинома отсутствует в молочной железе после дооперационной терапии

+ **в лимфатических узлах**

- + ☐ нет сведений о дооперационной терапии
- + ☐ нет удалённых лимфоузлов
- + ☐ ответ на дооперационную терапию в метастатической карциноме не определяется
- + ☐ в метастатической карциноме определяются эффекты на дооперационную терапию
- + ☐ нет метастазов в лимфоузлах. Фиброзный рубец возможно относится к первичному метастазу в лимфоузле при полном ответе на терапию
- + ☐ нет метастазов в лимфоузлах и нет фиброзного рубца

+ **Лимфоваскулярная инвазия (примечание L)**

- + ☐ не определяется
- + ☐ присутствует
- + ☐ промежуточная
- + **Дермальная лимфоваскулярная инвазия**
 - + ☐ кожа не определяется или отсутствует
 - + ☐ не определяется
 - + ☐ присутствует
 - + ☐ промежуточная

Патологическое стадирование (основано на информации, доступной патологу) (pTNM) (примечание M)

Категории T, N, и (если возможно, M) с префиксами и модификаторами могут быть расположены в одной строке. В заклю-

чении должна быть представлена только подходящая градация для каждой категории T, N, и M. Определение категории включать в заключение не нужно.

TNM префиксы

___ m (множественные фокусы инвазивной карциномы)

___ r (рецидив)

___ y (после терапии)

Первичная опухоль (инвазивная карцинома) (pT)

- ___pTX: первичная опухоль не может быть определена
- ___pT0: нет признаков наличия первичной опухоли #
- ___pTis: протоковая карцинома in situ#
- ___pTis: дольковая карцинома in situ#
- ___pTis (Рак Педжета): Болезнь Педжета соска не ассоциирована с инвазивной карциномой и/или карциномой in situ в подлежащей паренхиме молочной железы#

pT1: опухоли ≤20 мм в наибольшем измерении

- ___ pT1mi: опухоль ≤1 мм в наибольшем измерении (микроинвазия)
- ___ pT1a: опухоль >1 мм, но ≤5 мм в наибольшем измерении
- ___ pT1b: Tumor>5 мм, но ≤10 мм в наибольшем измерении
- ___ pT1c: Tumor>10 мм, но ≤20 мм в наибольшем измерении

pT2: Опухоль>20 мм, но ≤50 мм в наибольшем измерении

pT3: Опухоль>50 мм в наибольшем измерении

pT4: Опухоль любых размеров с прямым распространением в стенки груди и/или кожу (изъязвление или кожные узлы)

Примечание: инвазия только дермы не квалифицируется как pT4.

___pT4a: Распространение на грудную стенку, исключены инвазия или адгезия в грудную мышцу

___pT4b: Изъязвление и/или ипсилатеральные сателлитные узлы и/или отек (включая peau d'orange) кожи, которая не удовлетворяет критериям воспалительной карциномы

___pT4c: оба T4a и T4b

___pT4d: воспалительная карцинома

для целей настоящего Протокола эти категории могут быть использованы только в случаях дооперационной (неоадью-

вантной) терапии, когда первично диагностированная опухоль отсутствует после неoadьювантной терапии

Региональные лимфатические узлы (pN)

(выбрать любую категорию, основанную на исследовании лимфатических узлов, полученных вместе с материалом, иммуногистохимическое исследование или молекулярное исследование не требуется)

Если в материале присутствуют внутримаммарные, надключичные или подключичные лимфатические узлы, необходимо свериться с *AJCC Cancer Staging Manual* [1] для категорий дополнительных лимфатических узлов

Модификация (используется, если можно применить)

___ (sn): Оцениваются только сигнальные лимфоузлы. Если удалены 6 или больше лимфоузлов и /или удалены сигнальные и несигнальные лимфоузлы, эта модификация не применяется

Категория (pN)

___ pNX: региональные лимфоузлы не могут быть оценены (например, удалены ранее, или не удалялись для определения патологической стадии)

___ pN0: нет гистологически идентифицированных метастазов в лимфатические узлы

___ pN0 (i-): Нет метастазов в региональные лимфатические узлы, негативные лимфоузлы, нет изолированных опухолевых клеток

___ pN0 (i+): опухолевые клетки в региональных лимфоузлах не превышают 0,2 мм и содержат не более 200 клеток (определяется по ГЭ или ИГХ)

___ pN0 (mol-): без метастазов в региональные лимфатические узлы гистологически, негативные при молекулярно-генетическом исследовании (РТ-ПЦР)

___ pN0 (mol+): Позитивные лимфоузлы при молекулярно-генетическом исследовании (RT-PCR), но гистологически или иммуногистохимически метастазы в региональные лимфоузлы не определяются

___ pN1mi: Микрометастазы (больше чем 0.2 mm и/или больше чем 200 клеток, но не превышают 2 мм).

___ pN1a: Метастазы в 1–3 подмышечных лимфоузла, по меньшей мере 1 метастаз больше 2 мм

___ pN2a: Метастазы в 4–9 подмышечных лимфоузла (по меньшей мере 1 опухолевый депозит больше 2 мм)

___ pN3a: Метастазы в 10 или более подмышечных лимфоузлов (по меньшей мере 1 опухолевый депозит больше 2 мм)

Примечание: Лимфоузлы, содержащие только ИОК должны быть исключены из общего подсчета позитивных лимфоузлов для определения классификации pN, но должны быть включены в общее число исследованных лимфоузлов

Отдаленные метастазы (M)

___ не применима

___ pM1: выявляемые отдаленные метастазы, гистологически доказанные >0.2 mm

Примечание: категория Mx изъята из классификации AJCC/UICC TNM. Определение было модифицировано для исключения клинической информации.

+ **Дополнительные морфологические находки (примечание N)**

+ подробное описание: _____

Дополнительные исследования

Примечание. Для написания заключения по статусу рецепторов эстрогенов (ER), прогестеронов (PgR), HER2 и Ki67 необходимо использовать шаблон исследования биомаркеров CAP, а в настоящем исследовании в разделе комментариев необходимо указать только статус – «направлено на исследование».

+ **Микрокальцификаты (выбрать все, если применимо) (примечание P)**

+ ___ не определяются

+ ___ присутствуют во внутрипротоковом раке

+ ___ присутствуют в инвазивной карциноме

+ ___ присутствуют в неопухолевой ткани

+ ___ присутствуют как в опухолевой, так и неопухолевой ткани

+ **Клиническая история (выбрать все, если применимо) (примечание Q)**

+ *хирургическая операция в данном случае была выполнена на основании

+ ___ пальпаторных находок

- + ☐ радиологические находки
 - + ☐ масс-эффект или архитектурные искажения
 - + ☐ кальцификаты
 - + ☐ другие(описать): _____
- + ☐ изменения соска
- + ☐ другие (описать): _____
- + ☐ первичная история рака молочной железы
 - + описать локализацию, диагноз, и первичную терапию _____
- + ☐ первичная дохирургическая (неоадьювантная) терапия для данного диагноза рака молочной железы
 - + описать тип: _____
- + **Комментарий**

Поясняющие примечания

А. Материал молочной железы и процедуры

Для морфологического заключения по операционному материалу могут быть с использованием данного протокола следующие типы материала молочной железы и процедуры:

Эксцизия: Это материал резецированной ткани молочной железы без удаления всего органа. В материале эксцизии сосок обычно не представлен. В понятие «эксцизии» включены такие термины, как «частичная мастэктомия», «lumpectomies», «квадрантэктомия.»

Проводниковая эксцизия: если опухоль непальпируема, но обнаруживается при маммографии, УЗИ или МРТ, для идентификации локализации опухоли используют проводник. Для документирования наличия опухоли в удаленном материале может быть использована радиография или УЗИ. Материал (экземпляр) радиографа (если был сделан) и результат радиологического исследования при необходимости должны быть доступны для патолога. Если опухоль была обнаружена только при МРТ, на изображениях материала при радиографии или УЗИ опухоль обычно не обнаруживается.

Эксцизия без проводниковой локализации. Этот тип эксцизии обычно используют при удалении пальпируемой

опухоли или для иссечения крупных протоков вблизи соска для оценки выделений из соска.

Тотальная мастэктомия: удаление всей молочной железы, включая сосок и ареолу

Простая мастэктомия: материал тотальной мастэктомии без удаления подмышечных лимфоузлов.

Подкожная мастэктомия: материал тотальной мастэктомии с удалением соска и только узкой полосы окружающей кожи

Мастэктомия с сохранением соска: материал тотальной мастэктомии без удаления кожи или соска. Морфологически исследуется субареолярная ткань, сосок удаляется позднее, если обнаруживается его поражение инвазивной карциномой.

Модифицированная радикальная мастэктомия. Материал тотальной мастэктомии с удалением подмышечных лимфоузлов. В заключении по операционному материалу молочная железа и лимфоузлы документируются отдельно. Иногда в материале может быть представлена небольшая часть грудной мышцы.

Радикальная мастэктомия: материал тотальной мастэктомии с удаленными большой и малой грудными мышцами. Этот тип материала документируется в заключении по операционному материалу как «другие»

Данные рекомендации (Протокол) предназначены для предоставления гистологического заключения по операционному материалу пациента с наибольшим фокусом инвазивной карциномы. Если в том же самом материале дополнительно были исследованы края резекции, заключение по этому материалу включается в графу «исследование краев резекции». Если в основном материале или краях резекции присутствует дополнительный небольшой фокус инвазивной опухоли, характеристики этой карциномы (размер, гистологический тип, степень злокачественности) должны быть изложены в графе «дополнительные морфологические находки». Если в материале обнаружен меньший фокус карциномы другого гистологического типа или степени злокачественности, рекомендованы дополнительные вспомогательные методы исследования и для этого объекта. В случаях, когда было предпринято дополнительное иссечение края резекции (например, на другой день), а наибольший

узел карциномы не представлен, данными рекомендациями можно не пользоваться.

Если у пациентки имеются две ипсилатеральные (на одной стороне) инвазивные карциномы, удаленные в две отдельные эксцизии в течение одной процедуры, данные Рекомендации (Протокол) используются только для наибольшей. Морфологическое исследование для меньшей карциномы может быть проведено без использования данных Рекомендаций. Если у пациентки имеются две ипсилатеральные опухоли, удаленные в две раздельные эксцизии в разные дни, Рекомендации (Протокол) должны быть использованы только для наибольшей и классификация в категории «Т» AJCC (Американского Ракового Комитета) будет относиться именно к этой карциноме. Если у пациентки имеется билатеральная опухоль, они должны быть указаны в другом заключении.

Если в заключении по операционному материалу представлена другая информация (например, результаты исследования гормональных рецепторов от предшествовавшей биопсии или наличия метастазов от предшествовавших биопсий лимфоузлов), она должна быть перемещена в раздел «Комментарий», а для нового случая должен быть задан новый номер.

Следующие типы материала исследуются без использования данного Протокола:

- Очень маленький материал инцизионной биопсии (включая игольную биопсию).
- Ре-эксцизия места биопсии после удаления большей части карциномы.

Отбор образцов инвазивной карциномы имеет следующие цели (2-6):

- Клинически или радиологически идентифицированные опухоли, для удаления которых была проведена хирургическая операция, должны быть исследованы микроскопически. Если опухоль непальпируема, для идентификации опухоли могут понадобиться радиографические визуальные находки, материал радиографа и/или другие радиологические исследования. С практической точки зрения на гистологическое исследование должна быть представлена вся опухоль или область визуальных находок, подозрительных на опухоль.

- Если материал содержит преимущественно протоковую карциному *in situ* с микроинвазией, необходимо полное гистологическое исследование всего материала или как минимум полностью макроскопически видимой пораженной области для идентификации дополнительных зон микроинвазии и/или лимфоваскулярной инвазии.
- Все крупные опухоли должны быть взяты на гистологическое исследование.
- Все обозначенные края резекции должны быть исследованы на предмет наличия инвазивной карциномы или протоковой карциномы *in situ*. Если материал доставлен иссеченным или фрагментированным, это должно быть отмечено, так как это обстоятельство может существенно ограничить возможность верного определения статуса краев резекции

Материал резекции может быть взят на научные исследования или другие тесты без гистологического исследования (например, RT-PCR) только если подобный забор не препятствует исследованию инвазивной карциномы и лимфатических узлов для определения прогностических факторов и статуса края резекции

Предпочтительно, чтобы зона, пораженная карциномой, была удалена одним интактным блоком. Если материал поврежден или фрагментирован исследование краев резекции будет затруднено или вряд ли возможно. Если инвазивная карцинома присутствует более чем в одном фрагменте, будет затруднительно, если возможно определить размер опухоли и количество фокусов инвазивной карциномы. В таких случаях возможно потребуется сравнение с другими визуализирующими средствами диагностики. В случаях, когда фрагментация материала ограничивает оценку размеров опухоли или краев резекции, эта информация должна быть отражена в разделе «дополнительные морфологические находки»

Размер материала должен быть измерен в трех плоскостях и записан в макроописании. Включать описание размера материала в заключение необязательно, но определение объема удаленной ткани необходимо при оценке протяженности опухоли и определении предпочтительного для удаления объема ткани с целью достижения негативных краев резекции.

Если иссеченные ориентированные края резекции доставлены отдельно, окончательный статус краев резекции может быть включен в пункт «края резекции» в заключении по операционному материалу, если края резекции не ориентированы, описание краев резекции включается в пункт «дополнительные морфологические находки»

В. образцы лимфатических узлов и заключение

Большинство пациенток с инвазивной карциномой для исследования имеют также и материал лимфатических узлов.

Типы лимфатических узлов

Сигнальные лимфоузлы определяются хирургом по потреблению радиоактивной метки или краски или обоих (пробы и краски). Также могут быть удалены и представлены прилежащие пальпируемые несигнальные лимфоузлы

Подмышечные лимфатические узлы удаляются блоком при резекции подмышечной области. Эти узлы разделяются на уровни: I (нижние подмышечные: боковые по боковому краю малой грудной мышцы); II (средние подмышечные: между медиальным и латеральным краем малой грудной мышцы и внутригрудными [Rotter's] лимфоузлами); и III (верхние апикальные или нижние подключичные узлы от середины до медиального края малой грудной мышцы и ниже ключицы). Хирург может выбрать для удаления один или более уровней лимфоузлов. Уровни 1 и 2 обычно удаляются при аксиллярной диссекции, тогда как лимфоузлы 3 уровня удаляются только в случае, если интраоперационно вызвали подозрение у хирурга. Лимфоузлы третьего уровня должны быть отмечены отдельно, поскольку AJCC включает их в отдельную категорию для стадирования в категории N

Внутримаммарные лимфоузлы присутствуют в ткани молочной железы и наиболее часто обнаруживаются в верхнем наружном квадранте. Внутримаммарные лимфоузлы довольно редко бывают сигнальными. Эти лимфоузлы включены наравне с подмышечными в AJCC классификацию для стадирования статуса N.

Внутренние маммарные лимфоузлы, надключичные лимфоузлы, подключичные лимфоузлы редко удаляют для стадирования рака молочной железы. Если в этих лимфоузлах имеются

метастазы, они градируются по специальной схеме для определения статуса категории N (см AJCC Cancer Staging Manual (1)).

Образцы лимфатических узлов

Макроскопически позитивные лимфоузлы. Размер таких лимфоузлов должен быть зафиксирован. Необходим один срез, включающий область предполагаемого экстранодального распространения. Опухолевые узлы в подмышечной клетчатке, прилежащей к молочной железе без гистологических признаков наличия остаточной ткани лимфатического узла классифицируются как метастазы в региональные лимфоузлы.

Макроскопически негативные лимфоузлы. Материал должен быть взят в достаточном количестве, чтобы определить макрометастазы, так как известно, что они являются прогностически важными (т.е. все метастатические депозиты >2 мм). Таким образом каждый лимфатический узел должен быть разрезан вдоль продольной оси толщиной 2 мм и каждый срез должен быть микроскопически исследован. По меньшей мере должен быть исследован 1 ГЭ срез. Дополнительные методы забора материала, также как и дополнительный срез с другого уровня на ГЭ или ИГХ исследование могут обнаружить дополнительные лимфоузлы с изолированными опухолевыми клетками или макрометастазами. Однако прогностическое значение таких макрометастазов минимальное (7).

Материал лимфоузлов должен быть забран таким образом, чтобы каждый лимфатический узел мог быть исследован и учтен отдельно.

В качестве альтернативного метода исследования лимфатических узлов была предложена RT-PCR. (8, 9). Ткань, используемая для этого теста не может быть исследована гистологически. Все макрометастазы должны быть доказаны гистологически. Таким образом, ткань лимфатических узлов может быть использована для других исследований только в случае если все макрометастазы были идентифицированы при микроскопическом исследовании. При ПЦР исследовании могут быть ложно-позитивные и ложно-негативные результаты, а значимость позитивных результатов по ПЦР при гистологически негативных лимфоузлах неизвестна.

Заключение по исследованию лимфоузлов:

- Количество исследованных лимфоузлов. Это есть общее число лимфатических узлов в материале, включая сиг-

нальные лимфатические узлы, несигнальные, подмышечные и внутримаммарные узлы. Если количество сигнальных и несигнальных лимфоузлов меньше шести, используется модификация «sn» в категориях Перечня AJCC

- **Размер метастазов:** Метастазы разделяются на три группы:

- *изолированные опухолевые клетки (ИОК)* определяются как единичные клетки или мелкие кластеры не более 0.2 мм и не более 200 клеток в одном поперечном срезе, обычно без гистологических признаков злокачественной активности (например, пролиферация или стромальная реакция) (10). Если для определения ИОК используется морфологическая технология (ГЭ или ИГХ) региональные лимфоузлы должны быть обозначены как pN0 (i+) или pN0 (i-) соответственно. ИОК не включаются в общее число позитивных лимфоузлов в классификации в категории N.

- *Микрометастазы.* Размеры больше 0.2 мм, но не больше 2 мм, и/или состоят больше чем из 200 клеток в поперечном срезе. Если в случае представлены только микрометастазы, в классификации категории N они обозначаются N1mi. Если в случае представлен хотя бы один макрометастаз, лимфоузлы с микрометастазами включаются в общее число лимфоузлов для классификации категории N.

- *Макрометастазы.* Размер превышает 2 мм.

В большинстве случаев, если представлены макрометастазы, имеется и поражение сигнальных лимфоузлов. В редких случаях метастазы обнаруживаются только в несигнальных лимфоузлах. Такая ситуация может быть, в случае, когда истинный сигнальный ЛУ полностью замещен опухолью, (поэтому такой ЛУ не определяется с помощью радиоактивной метки или краски) т.к. в этом случае происходит необычный дренаж лимфы, либо ошибочное или неправильное распределение пробы или краски для идентификации сигнального лимфатического узла. Эти замечания должны быть включены в заключение.

В некоторых случаях правильно определить классификацию в категории N довольно затруднительно (рисунок 1):



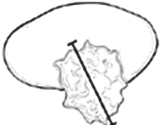

	<p>А. Множественные кластеры опухолевых клеток. Классификация основана на размере наибольшего по протяженности кластера опухолевых клеток. Расстояние между кластерами не учитывается при оценке размера. Однако, если общий объем опухоли сопоставим со следующей более высокой градацией категории N рекомендовано, чтобы морфолог определил категорию N согласно собственной оценке и пояснил в комментарии причины такой оценки.</p>
	<p>В. Разрозненный характер метастаза в ЛУ. Некоторые карциномы, в особенности, дольковые, метастазируют как одиночные клетки и не образуют компактных кластеров. В таких случаях сложно измерить размер метастаза. Если в ЛУ присутствует больше 200 опухолевых клеток в одном поперечном срезе, такой ЛУ не классифицируется в категории ИОК. Если случай сложен для интерпретации, необходимо указать это в комментариях</p>
	<p>С. Экстранодальная инвазия. Область инвазии за пределами капсулы ЛУ включается в общий размер метастаза. В размер метастаза включены как опухолевые клетки, так и десмопластический ответ (таким образом клетки не обязательно должны быть прилегающими друг к другу). Обнаружение экстранодального распространения должно быть отражено в заключении.</p>
	<p>Д. Опухолевые узлы в подмышечной клетчатке. Участки карциномы, инвазирующей строму в подмышечной жировой ткани без остаточной ткани лимфатического узла считаются позитивными лимфатическими узлами. Однако, если имеется окружающая ткань молочной железы или протоковая карцинома in situ или инвазивная карцинома, такие участки должны быть классифицированы как опухоли, а не как метастаз</p>

Рисунок 1. Классификация метастазов в ЛУ

Множественные кластеры опухолевых клеток в лимфатическом узле (рисунок 1, А): Размер метастатических депозитов для классификации в категории N основан на определении наибольшей протяженности наиболее крупного депозита. Однако, если общий объем опухоли сопоставим с объемом следующей более высокой категории (например, ЛУ с 9 кластерами опухолевых клеток каждый по 1 мм), морфолог должен определить категорию N согласно собственной оценке. Размер и количество клеток, рекомендованные в настоящем протоколе используются для классификации AJCC, но не являются абсолютными пороговыми значениями. Рекомендовано, чтобы причины и трудности оценки в таких случаях были прокомментированы в примечаниях

Разрозненный характер метастазирования (рисунок 1, В): некоторые карциномы, особенно инвазивные долько-вые карциномы метастазируют как индивидуальные клетки, а не связанными кластерами. Может быть довольно затруднительно оценить объём опухоли, присутствующей в лимфоузле для классификации в категории N. Чтобы избежать снижения классификационной категории для таких случаев установлен верхний лимит в 200 клеток в одном поперечном срезе 1 лимфоузла. Морфолог должен определить категорию N согласно собственной оценке

Экстранодальная (или экстракапсулярная) опухолевая инвазия (рисунок 1, С): метастатическая карцинома может проникать через капсулу лимфатического узла в подлежащую жировую ткань. Эти находки коррелируют с клиническим значением фиксированных лимфатических узлов как одного из факторов риска развития рецидива. Размер экстранодального распространения должен быть включен в размер лимфоузла при определении размера метастаза в лимфатический узел. В размер метастаза включены как опухолевые клетки, так и десмопластический ответ (таким образом клетки не обязательно должны быть прилежащими друг к другу). Опухоль в лимфатических щелях в подмышечной области без инвазии жировой ткани не считается экстранодальным распространением.

Опухолевые узлы в подмышечной жировой ткани (рисунок 1, D): Метастатическая карцинома может полностью за-

местить лимфатический узел. Фокусы инвазивной карциномы в подмышечной жировой ткани могут считаться позитивными лимфоузлами, но при микроскопии должны быть признаки стромальной инвазии и карцинома, ограниченная лимфатическими каналами не является позитивным лимфоузлом. Если в подмышечной жировой ткани присутствует ткань молочной железы или протоковая карцинома *in situ*, то области инвазии считаются карциномой, которая происходит из подмышечной ткани молочной железы (дополнительных долек) и не является метастатической карциномой в лимфатический узел.

Лимфатические узлы после неоадьювантной терапии:

Ответ метастатической карциномы в лимфатическом узле на терапию является важным прогностическим фактором. В дополнение к информации, которая была уже описана выше, доказательства наличия ответа на терапию (например, маленькие опухолевые депозиты в фиброзной ткани) должны быть описаны (см. примечание K).

C. Целостность материала и размер.

Локализацию инвазивной карциномы нужно документировать, в особенности, если визуализация производилась хирургом при операции или радиологом при диагностике опухоли или в предшествующем гистологическом исследовании (например, при игольной биопсии) для корреляции с настоящим исследованием или будущими (при рецидиве). Локализация опухоли может быть определена по квадрантам или по часовой позиции.

Приблизительная локализация опухоли может быть определена при мастэктомии. Однако иногда затруднительно скоррелировать локализацию опухоли в операционном материале с позицией опухоли, определенной *in vivo* из-за различий прикрепления к грудной стенке (например, кожный эллипс обычно направлен на подмышечную впадину). Таким образом, по возможности необходимо знать локализацию опухоли относительно клинических и радиологических исследований.

Если пациентка подвергалась дооперационной (неоадьювантной) терапии и нет остаточной опухоли, локализация опухоли относится к локализации первичной карциномы

D. Гистологический тип инвазивной карциномы.

Все инвазивные карциномы молочной железы исследуются по данному Протоколу. Необходимо определить гистологический тип инвазивной карциномы по классификации ВОЗ, представленной ниже, хотя Протокол не препятствует использованию других классификаций или гистологических типов. Карциномы могут быть классифицированы на основании окраски ГЭ без использования иммуногистохимических исследований.

ВОЗ классификация рака молочной железы. 11

Микроинвазивная карцинома

Инвазивная карцинома, неуточненная (NOS)

карцинома смешенного типа

плеоморфная карцинома

карцинома с остеокластическими гигантскими клетками

карцинома с признаками хорионкарциномы

карцинома с меланотическими признаками

Инвазивная дольковая карцинома

Тубулярная карцинома

Инвазивная крибриформная карцинома

Медуллярная карцинома

Муцинозная карцинома и другие опухоли с обильным муцином

муцинозная карцинома

цистаденокарцинома и колончатоклеточная муцинозная карцинома

перстневидноклеточный рак

Нейроэндокринный рак

солидная нейроэндокринная карцинома

атипическая карциноидная опухоль

мелкоклеточная/овсяноклеточная карцинома

крупноклеточная нейроэндокринная карцинома

Инвазивная папиллярная карцинома

Инвазивная микропапиллярная карцинома

Апокринная карцинома

Метапластическая карцинома

чистая эпителиальная метапластическая карцинома

плоскоклеточная карцинома

аденокарцинома с веретенкоклеточной метаплазией

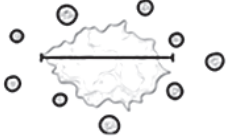
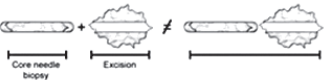
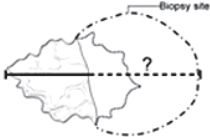
аденосквамозная карцинома
мукоэпидермоидная карцинома
смешанная эпителиальная /мезенхимальная мета-
пластическая карцинома
Богатая липидами карцинома
Секреторная карцинома
Онкоцитарная карцинома
Аденоидная кистозная карцинома
Acinic cell carcinoma
Богатая гликогеном светлоклеточная карцинома
Карцинома из сальных желез

Воспалительная карцинома: определяется клинически как увеличенная эритематозная молочная железа. Для диагностики этого вида карциномы необходима соответствующая клиническая картина, стадируется как T4d.

Е. Размер опухоли (Размер инвазивной карциномы)

Размер опухоли является важным прогностическим фактором. Для определения статуса опухоли в категории Т используется один наибольший размер опухоли наиболее крупного опухолевого узла (рис. 2, А до F). Для правильного определения размера опухоли в категории Т необходимо использовать данные радиологического, макро- и микроскопического исследования. Визуальное определение размера опухоли часто недостоверно, так как карциномы часто сливаются с окружающей фиброзной тканью. Размер опухоли, определяемый пальпаторно как выраженное уплотнение, лучше скоррелирован с десмопластическим ответом стро-
мы при инвазии опухолевыми клетками. В некоторых случаях размер опухоли сложно определить.

Размер опухоли должен быть измерен с точностью до миллиметра. AJCC рекомендует округлять размер до миллиметров к наиболее близкому пороговому значению, рекомендованного AJCC для градации в категории Т. Например, размер опухоли 1.1 мм должен быть представлен как 1 (T1mic) или размер 2.01 как 2.0 см (T1c).

	<p>А. Инвазивная карцинома с карциномой <i>in situ</i> по периферии. Размер определяется только размером инвазивной части опухоли и не включает прилежащую карциному <i>in situ</i>. Размер должен быть измерен с точностью до 1 мм</p>
	<p>В. Небольшой фокус инвазивной карциномы в первичной игольной биопсии. Размер опухоли в игольном биоптате не суммируется с размером опухоли при эксцизии, так как обычно этот размер превышает истинный размер опухоли. Выход из этого положения: сравнить и выбрать наибольший размер опухоли в биоптате или эксцизии, следует принять во внимание и размер опухоли, полученный при других визуализирующих методах исследования, которые предшествовали игольной биопсии.</p>
	<p>С. Небольшая инвазивная карцинома с прилежащими изменениями ложе биоптата. Иногда в материале эксцизии присутствует относительно небольшой объем инвазивной карциномы на фоне крупного фокуса постбиопсийных изменений. В таком случае истинный размер опухоли не может быть измерен достоверно. Необходимо сравнить размер опухоли в биоптате или эксцизии также следует принять во внимание и размер опухоли, полученный при других визуализирующих методах исследования, которые предшествовали игольной биопсии и выбрать наиболее удовлетворяющий размер опухоли.</p>

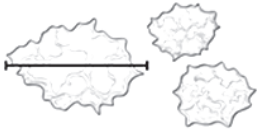

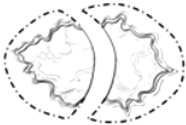
	<p>D. Множественные инвазивные карциномы. Для классификации опухоли в категории Т используется наибольшая по размерам опухоль. Для обозначения множественности опухоли следует использовать модификацию «m».</p>
	<p>E. Множественные инвазивные карциномы одинаковых размеров. Достаточно сложно выбрать между карциномами близких размеров наибольшую. Необходимо подробное исследование с изучением соединительной ткани между макроскопически видимыми узлами. В таких случаях может помочь изучение других визуализирующих методов исследования.</p>
	<p>F. Инвазивная карцинома, которая была пересечена. В случае, если инвазивная карцинома была пересечена и присутствует более чем в одном фрагменте, размер каждого отдельного фрагмента не должен быть суммирован, так как суммарный размер объектов будет превышать реальный размер опухоли. В большинстве случаев корреляция между визуализирующими исследованиями может помочь в установлении истинного размера опухоли, тем не менее морфолог должен руководствоваться собственными представлениями для наиболее правильной классификации градации Т.</p>

Рисунок 2. Определение размера инвазивной карциномы.

Инвазивная карцинома и протоковая карцинома in situ (рис. 2, A): размер опухоли определяется только в наибольшем измерении и включает области инвазии в подлежащую строму.

Небольшая инвазивная карцинома с прилежащими постбиопсийными изменениями (рис. 2, B и C): Если инвазивная

карцинома в препарате эксцизии мала (например, ≤ 10 мм) и прилежит к месту предшествовавшей биопсии, возможно, что исходный размер опухоли был больше. В таких случаях необходимо сравнить наибольший размер биоптата с размером опухоли при визуализации, например, рентгенографической для определения классификации T. Тем не менее, размер биоптата нельзя суммировать с размером опухоли в эксцизии, поскольку приведет к завышению размеров опухоли.

Множественные инвазивные карциномы (рис. 2, D): для классификации в категории T используется наибольший размер самого крупного узла опухоли. Размеры множественных карцином не должны быть суммированы вместе. Для индикации множественности поражения используется префикс «m».

Близкорасположенные множественные карциномы (рис. 2, E): иногда бывает затруднительно выделить одну инвазивную карциному во множестве близко расположенных карцином. В таких случаях необходима тщательная вырезка и макроскопическое исследование. Также можно сопоставить данные морфологического исследования с другими визуализирующими методами. В некоторых случаях, например, при инвазивной дольковой карциноме даже такое сопоставление макро- и радиографического исследования не помогает прояснить ситуацию. Тогда рекомендуется считать количество пораженных блоков и /или вовлечение противоположных краев резекции для установления протяженности инвазии. Иногда бывает необходимо, чтобы морфолог руководствовался собственными представлениями для наиболее правильной классификации градации T.

Инвазивная карцинома, которая была пересечена (рис. 2, F): В случае, когда инвазивная карцинома была пересечена и имеется более чем в одном фрагменте операционного материала, бывает трудно или невозможно определить размер или количество присутствующих опухолевых узлов. Если карцинома присутствует в крае резекции или по широкому краю резекции, карцинома должна кодироваться как pTX потому что размер опухоли не может быть определен. И наоборот, может быть определен минимальный размер опухоли с обязательной пометкой о том, что действительный размер опухоли больше. Размеры фрагментированной опухоли не должны быть суммированы. В та-

ких случаях лучше пользоваться данными радиографического исследования для определения классификации категории Т. Размер опухоли должен быть определён до начала забора материала на клинические или другие виды исследований.

Протоковая карцинома in situ с микроинвазией: Микроинвазия определяется AJCC как инвазия размерами 0.1 см или менее. Если в опухоли присутствует более одного фокуса в ответе должно быть описано количество фокусов микроинвазии, либо отметить в примечаниях, что присутствует большое количество фокусов микроинвазии. В некоторых случаях ИГХ окрашивание миоэпителиальных клеток может помочь документировать поля инвазии и определить размеры инвазивных фокусов.

F: Степень гистологической злокачественности.

Все инвазивные карциномы должны быть градируются (12). Необходимо пользоваться Ноттингемской комбинированной классификацией (система градирования Scarff-Bloom-Richardson в модификации Elston-Ellis). При группировании в каждой стадии имеется значимая связь между гистологической степенью злокачественности и исходом заболевания.

Ноттингемская комбинированная система определения степени гистологической злокачественности оценивает образование железистых структур, выраженность ядерного полиморфизма и число митозов. Каждый признак оценивается в баллах от 1 до 3. Сумма баллов определяет гистологическую степень злокачественности. Подсчет баллов для числа митозов определяется как количество фигур митозов, обнаруженных в 10 последовательных полях зрения в митотически наиболее активной части опухоли. Для подсчета пригодны только совершенно недвусмысленные, ясно определяемые фигуры митозов. Гиперхромные, кариоректичные или апоптотические ядра должны быть исключены из подсчета. Ввиду большой вариабельности диаметра поля зрения микроскопов необходимо определить размер поля зрения высокого разрешения для каждого конкретного микроскопа, и затем определить необходимое число митозов для оценки степени злокачественности. Рекомендуется определить диаметр поля зрения микроскопа с помощью микрометра. Тем не менее, диаметр поля зрения высокого разрешения микроскопа можно

определить используя метод, приведенный ниже.

Измерение размера поля зрения микроскопа с помощью линейки.

Использовать чистую линейку для измерения диаметра поля зрения малого разрешения микроскопа. Это число необходимо для вычисления константы, пользуясь этой формулой:

Увеличение окуляра * увеличение объектива * диаметр поля зрения микроскопа = A

Когда значение константы известно, можно вычислить диаметр поля зрения высокого разрешения микроскопа, пользуясь следующей формулой:

Диаметр поля зрения = A / (увеличение окуляра * увеличение объектива)

Половина размера диаметра является радиусом (r), что затем будет использовано для вычисления площади поля зрения высокого поля зрения микроскопа

$3.1415 \times r^2 = \text{площадь поля зрения микроскопа}$

Если диаметр поля зрения микроскопа известен, можно использовать таблицу 2 для определения количества митозов, соответствующих определенным значениям баллов для определения степени злокачественности (табл. 1)

диаметр поля зрения, мм	площадь поля зрения, мм	количество митозов в 10 полях зрения соответствует баллам		
		1	2	3
0,4	0,125	до 4	5–9	свыше 10
0,41	0,132	до 5	5–9	свыше 10
0,42	0,139	до 5	6–10	свыше 11
0,43	0,145	до 6	6–10	свыше 11
0,44	0,152	до 6	6–11	свыше 12
0,45	0,159	до 6	6–11	свыше 12
0,46	0,166	до 7	7–12	свыше 13
0,47	0,173	до 7	7–12	свыше 13
0,48	0,181	до 7	7–13	свыше 14
0,49	0,189	до 7	7–13	свыше 14
0,50	0,196	до 8	8–14	свыше 15
0,51	0,204	до 8	8–14	свыше 15

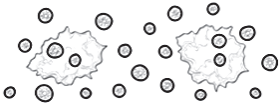

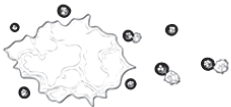
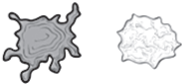
диаметр поля зре- ния, мм	площадь поля зре- ния, мм	количество митозов в 10 полях зре- ния соответствует баллам		
		1	2	3
0,52	0,212	до 8	8–15	свыше 16
0,53	0,221	до 9	9–16	свыше 17
0,54	0,229	до 9	9–16	свыше 17
0,55	0,238	до 9	9–17	свыше 18
0,56	0,246	до 9	9–17	свыше 18
0,57	0,255	до 10	10–18	свыше 19
0,58	0,264	до 10	10–19	свыше 20
0,59	0,273	до 10	10–19	свыше 20
0,60	0,283	до 11	11–20	свыше 21
0,61	0,292	до 11	11–21	свыше 22
0,62	0,302	до 12	12–22	свыше 23
0,63	0,312	до 12	12–22	свыше 23
0,64	0,322	до 12	12–23	свыше 24
0,65	0,332	до 13	13–24	свыше 25
0,66	0,342	до 13	13–24	свыше 25
0,67	0,353	до 13	13–25	свыше 26
0,68	0,363	до 14	14–26	свыше 27
0,69	0,374	до 14	14–27	свыше 27

From Pathology Reporting of Breast Disease. 13 Copyright 2005
National Health Service Cancer Screening

Programme and The Royal College of Pathologists. Adapted
with permission.

G. Фокальность опухоли (единичные или множественные фокусы инвазии)

Если имеется только одна опухоль, в заключении нет необ-
ходимости указывать на этот факт. Если же имеется несколько
полей инвазивной карциномы, необходимо отметить эти на-
ходки. Пациентки с множественными фокусами инвазии могут
быть разделены на 6 следующих групп (рис. 3).

	<p>A. Преобладающая карцинома in situ с выраженными фокусами микроинвазии. Инвазивная карцинома обычно имеет сходный гистологический и иммуногистохимический фенотип, в том время как протоковая карцинома in situ – выраженную гетерогенную структуру.</p>
	<p>B. Инвазивная карцинома с мелкими сателлитными фокусами. Мелкие фокусы карциномы расположенные обычно в 1–5мм от основного опухолевого узла чаще всего являются выростами основной опухоли, и, скорее всего, на других срезах можно будет увидеть соединение этих отростков с основным узлом опухоли. Такие опухоли имеют сходную гистологию и иммунофенотип</p>
	<p>C. Инвазивная карцинома с выраженной лимфо-васкулярной инвазией. Зоны лимфоваскулярной инвазии могут давать дополнительные фокусы инвазии (например, внутримаммарные метастазы). Такие фокусы множественной карциномы идентичны друг другу гистологически и иммуногистохимически.</p>
	<p>D. Множественные биологически независимые инвазивные карциномы. Такие карциномы обычно широко разделены и могут быть различны гистологически и иммуногистохимически.</p>

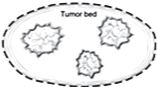
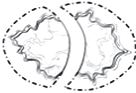
	<p><u>Е.</u> Инвазивная карцинома после дохирургической (неоадьювантной) терапии. Если терапия имела выраженный лечебный эффект, в фиброзной ткани опухолевого ложа могут быть обнаружены множественные разрозненные фокусы опухолевых клеток или их скоплений. Остаточная опухоль обычно имеет схожий гистологический и иммуногистохимический вид, что и первичная опухоль до лечения, иногда может присутствовать аalterация после лечения..</p>
	<p><u>Е.</u> Пересечение одной карциномы на множество фрагментов. Если карцинома пересечена в ходе экцизии, может быть затруднительно определить присутствуют ли одна или несколько карцином. Такие карциномы должны быть идентичны гистологически и иммуногистохимически</p>

Рис. 3. Множественные инвазивные карциномы.

Преобладающая карцинома *in situ* с выраженными фокусами микроинвазии (рис. 3, А). Выраженная протоковая карцинома *in situ* иногда может быть ассоциирована с множественными фокусами инвазии. Инвазивная карцинома обычно имеет сходный гистологический и иммуногистохимический фенотип, в том время как протоковая карцинома *in situ* – выраженную гетерогенную структуру. Такой тип карцином является наиболее частой причиной множественных инвазивных карцином

Инвазивная карцинома с мелкими сателлитными фокусами инвазии (рис. 3, В). Крупная карцинома иногда бывает окружена небольшими подлежащими фокусами инвазии. В таких случаях вид множественных фокусов может возникнуть из-за неправильных врастаний опухоли в строму, что в плоскостном срезе предает вид множественности фокусов карциномы. При этом обычно мелкие фокусы идентичны доминантному очагу гистологически и иммуногистохимически.

Инвазивная карцинома с выраженной лимфо-васкулярной инвазией. (рис. 3, С). Дополнительные фокусы инвазии могут

иметь происхождение из зон лимфоваскулярной инвазии (например, внутримаммарные метастазы). Фокусы множественной карциномы идентичны друг другу гистологически и иммуногистохимически. Сателлитные кожные узлы, классифицируемые, как T4b обычно происходят из зон инвазии рака при лимфоваскулярной инвазии в дерме..

Множественные биологически независимые инвазивные карциномы. (рис. 3, D). Иногда обнаруживаются синхронные биологически независимые опухоли. Пациентки с наследственными мутациями имеют более высокий риск развития множественных карцином. Эти опухоли могут быть схожими или различными как гистологически, так и иммунофенотипически.

Инвазивная карцинома после неоадьювантной терапии (рис. 3, E). Опухоли с выраженным ответом на химиотерапию обычно обнаруживаются как множественные резидуальные фокусы в фиброзной ткани. (смотри примечание K). Фокусы инвазии идентичны друг другу гистологически и иммуногистохимически.

Рассечение одиночной карциномы на множество фрагментов. (рис. 3, F). Если инвазивная карцинома присутствует во множестве фрагментов пересеченного материала, учитывается только одна опухоль. Необходимо сравнительное исследование с клиническими и другими визуализирующими исследованиями чтобы точно определить размер опухоли и классификацию категории T, а также наличие множественного поражения.

Детали, специфические для характеристики злокачественной опухоли (например, гистологический тип, степень злокачественности, размер и результаты исследования рецепторного статуса и HER2/neu) должны быть указаны для наиболее крупной опухоли. Если имеется карцинома меньшего размера, но другого гистологического типа, это должно быть указано в «дополнительных морфологических находках», для таких карцином также рекомендуется провести дополнительные тесты. Детали, относящиеся ко всем карциномам (края резекции, статус в лимфоузлах) должны быть указаны в основном заключении.

Пациентки с множественными, визуально определяемыми карциномами, имеют более высокий риск наличия метастазов в лимфатические узлы (14), но у пациенток со стадией N0 не показано увеличение риска наличия отдаленных метастазов.

Определение категории Т по классификации AJCC основано на определении размера наибольшей опухоли. Если имеется билатеральная карцинома, категория Т основывается на карциноме, которая крупнее. Случаи с множественными фокусами инвазивной карциномы отмечаются префиксом «m» в AJCC классификации для отделения их от случаев с единичным фокусом инвазии.

Н. Протоковая карцинома in situ.

Протоковая карцинома in situ, ассоциированная с инвазивной карциномой, увеличивает риск местного рецидива. Поэтому очень важно в заключении указать наличие компонента in situ, особенно, если он является доминирующим (например, случаи с протоковой карциномой in situ с микроинвазией или выраженной протоковой карциномой, ассоциированной с карциномой T1a). Если протоковая карцинома in situ представлена в минимальном количестве, то это имеет небольшое клиническое значение, в этом случае описание элементов протоковой карциномы не является обязательным, и зависит от выбора патолога. Гистологическое заключение должно включать описание наличия протоковой карциномы in situ. Карциномы с выраженным интрадуктальным компонентом разделяются на две подгруппы. (рис 5, A-D) (15):

	А. Карциномы с ВИК удовлетворяют следующим критериям: (1) ≥25% площади инвазивной карциномы представлено протоковой карциномой in situ и (2) протоковая карцинома in situ также представлена в участках за пределами инвазивной карциномы.
	В. К карциномам с ВИК также относятся протоковые карциномы in situ, ассоциированные с небольшими (приблизительно 1 см или меньше) инвазивной карциномой или карциномами.

	<p>С. К карциномам с ВИК не относятся карциномы, которые не удовлетворяют критериям А и В.</p>
	<p>Д. Некоторые карциномы не полностью удовлетворяют критериям ВИК, но ассоциированы с выраженной интрадуктальной карциномой в окружающей ткани. В таких случаях необходимо измерить протяженность интрадуктального компонента в препарате.</p>

Рисунок 4. Выраженный интрадуктальный компонент (ВИК).

1. протоковая карцинома *in situ* является наиболее крупным компонентом в области инвазивной карциномы (приблизительно 25%) а также присутствует в окружающей ткани молочной железы

2. выраженная протоковая карцинома *in situ*, ассоциирована с небольшим (~1 см или менее) фокусом инвазивной карциномы (т.е. инвазивная карцинома мала по сравнению с размерами интрадуктальной карциномы, которая составляет более 25% площади опухоли).

Карциномы с выраженным интрадуктальным компонентом ассоциированы с высоким риском местного рецидива в случае, если края резекции не были исследованы или имеется их фокальное поражение. Обнаружение ВИК имеет меньшее клиническое значение, когда интрадуктальная карцинома не прилежит близко к краю резекции.

В некоторых случаях ВИК (выраженная интрадуктальная карцинома) может находиться за пределами области инвазивной карциномы, в таких случаях ВИК не соответствует формальным признакам и необходим количественный анализ присутствующих в препарате инвазивных и внутрипротоковых карцином.

Протяженность интрадуктальной карциномы является наиболее важным признаком для интрадуктальных карцином с микроинвазией или менее важным признаком для инвазивных карцином без ВИК. Метод оценки протяженности интрадуктальной карциномы включает как прямое измерение

опухоли на гистологическом препарате, определение размеров, представленных на последовательных блоках с учетом толщины блоков и учета количества позитивных блоков (содержащих ВИК). В протоколе исследования интрадуктальной карциномы имеется дополнительная информация для определения протяженности интрадуктальной карциномы. 16

Архитектурные паттерны интрадуктальной карциномы.

Для интрадуктальной карциномы традиционно принято выделять архитектурные паттерны, хотя более значимым для предсказания клинического исхода является определение ядерной атипии и наличия некрозов.

Интрадуктальная карцинома: ядерная атипия

Определение ядерной атипии в интрадуктальной карциноме основано на шести морфологических признаках. (табл 2).17

Таблица 2. Ядерная степень злокачественности в интрадуктальной карциноме in situ

признак	степень I (низкая)	степень II (промежуточная)	степень III (высокая)
полиморфизм	монотонный (мономорфный)	промежуточный	Выраженный полиморфизм
размер	Увеличение размеров ядер в 1.5–2 раза по сравнению с размером эритроцитов или ядер нор- мальных прото- ковых эпители- альных клеток	промежуточная	Превышение >2.5 раза по сравнению с размером эритроцитов или ядер нор- мальных прото- ковых эпители- альных клеток
хроматин	Обычно диф- фузный, тонко диспергирован- ный, (равномер- но распреде- ленный)	промежуточный	Обычно везику- лярный, грубо или неравно- мерно распре- делен
ядрышки	редко	Промежуточное количество	Выраженные, часто множест- венные
митозы	редко	Промежуточное количество	Могут быть ча- стыми

признак	степень I (низкая)	степень II (промежуточ- ная)	степень III (высокая)
ориентация	Поляризован- ная, по на- правлению к люминальной поверхности	Промежуточное	Обычно поляри- зация отсутст- вует

Некрозы.

Присутствие некрозов обычно коррелирует с обнаружением кальцификатов на маммограмме (т.к. большинство некрозов обычно кальфицируются). Протоковая карцинома *in situ*, которая представлена как маммографический кальцификат, обычно является кальцификатом и в гистологическом срезе. Некрозы могут быть классифицированы следующим образом:

- Центральные («комедо»): центральная часть пораженного протока замещена обширным некрозом, который легко определяется на малом увеличении. Обычно присутствуют клетки-призраки и остатки ядер (кариоректический дебрис). Хотя возникновение центральных некрозов обычно связано с высокой степенью злокачественности ядер, (например, внутрипротоковая карцинома комедо-типа), центральные некрозы можно обнаружить и в умеренной и даже при низкой степени злокачественности ядер.
- Фокальные: мелкие фокусы, неопределимые на малом увеличении или некрозы единичных клеток. Некрозы необходимо отличать от секреторного материала, который также может быть ассоциирован с кальцификатами но не содержит ядерных остатков.


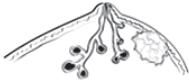
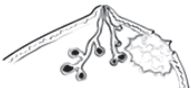
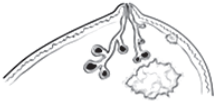
I. Макроскопическая и микроскопическая протяженность опухоли.

Карцинома молочной железы может поражать вышележащую кожу или грудную стенку в зависимости от размеров опухоли и ее локализации. Протяженность опухоли в кожу и мышцу – понятия, используемые в классификации AJCC. Эти сведения могут быть использованы для решения вопроса о локальной терапии. Исключительно важно оценить протяженность опухоли, ассоциированную с карциномой *in situ*, поскольку это-

го необходимо для определения непораженного края резекции

Кожа

Существует несколько путей, по которым карцинома молочной железы может поражать кожу

	<p><u>A. протоковая карцинома in situ (DCIS) с поражением кожи соска (болезнь Педжета соска) ассоциирована с инвазивной карциномой. Протоковая карцинома in situ может проникать по млечным синусам в эпидермис без пересечения базальной мембраны. Такие находки не изменяют классификацию T подлежащей карциномы.</u></p>
	<p><u>B. Инвазивная карцинома поражает дерму или эпидермис без изъязвления. (рис 4, B): Такая ситуация не изменяет градацию T инвазивной карциномы.</u></p>
	<p><u>C. Инвазивная карцинома с поражением кожи и изъязвлением. (рис. 4, C): Карциномы с изъязвлением кожи градируются как T4b, несмотря на другие признаки, позволяющие отнести опухоль к категории T4c (инвазия грудной стенки) или T4d (воспалительная карцинома).</u></p>
	<p><u>D. Ипсилатеральные (односторонние) сателлитные кожные узлы. (рис, D): участки инвазивной карциномы в дерме, расположенные отдельно от основного опухолевого узла. Такая ситуация обычно связана с лимфо-васкулярной инвазией. Обнаружение таких находок градируется как T4b несмотря на другие признаки, позволяющие отнести опухоль к категории T4c (инвазия грудной стенки) или T4d (воспалительная карцинома).</u></p>

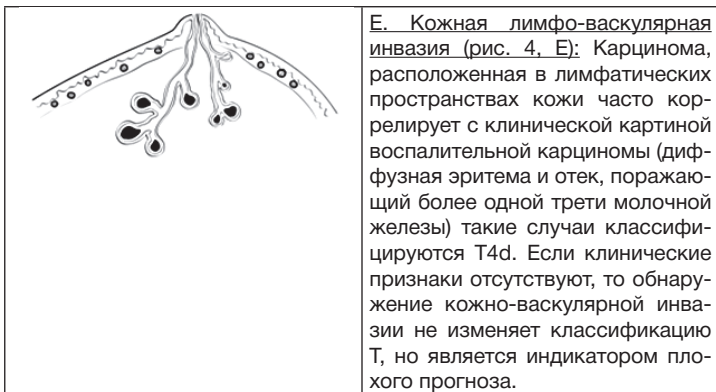


Рис. 5. Инвазивная карцинома: поражение кожи.

- Протоковая карцинома in situ с поражением соска (болезнь Педжета соска) (рис 5, А): Протоковая карцинома in situ может распространяться по млечным синусам в прилегающую кожу без пересечения базальной мембраны. Такая ситуация не изменяет градацию T инвазивной карциномы
- Инвазивная карцинома поражает дерму или эпидермис без изъязвления. (рис 5, В): Инвазия кожи коррелирует с клинически определяемой фиксацией опухоли на коже и может быть связана с втягиванием соска. Такая ситуация не изменяет градацию T инвазивной карциномы
- Инвазивная карцинома с поражением кожи и изъязвлением. (рис. 5, С): В прошлом считалось, что изъязвленная опухолью кожа ассоциирована с очень крупной, местно-распространенной карциномой. Однако изъязвление кожи может происходить и при довольно небольших, но поверхностно расположенных опухолях. Незвестно, связано ли изъязвление кожи с ухудшением прогноза по сравнению с опухолями такого же размера, но без изъязвления. Карциномы с изъязвлением кожи градируются как T4b.
- Ипсилатеральные (односторонние) сателлитные кожные узлы. (рис 5, D): участки инвазивной карциномы в дерме, отдельно расположенные от основного опухолевого узла обычно связаны с лимфо-васкулярной инвазией. Обнаружение таких находок градируются как T4b.

- Кожная лимфо-вазкулярная инвазия (рис. 5, Е): Карцинома, расположенная в лимфатических пространствах кожи часто коррелирует с клинической картиной воспалительной карциномы (диффузная эритема и отек, поражающий более одной трети молочной железы) такие случаи классифицируются T4d. В отсутствие клинической картины воспалительной карциномы такие находки как правило остаютсяотячающим прогностическим фактором, но не являются достаточными для изменения классификации до T4d. Эти находки описываются отдельно в графе «лимфоваскулярная инвазия»

Мышцы

Скелетные мышцы обычно присутствуют в материале как задний или глубокий край резекции. Присутствие мышц в материале документирует эксцизию до глубокой фасции. Инвазия скелетных мышц должна быть отражена в заключении, поскольку эта информация используется в лучевой терапии после мастэктомии.

Если в материале мастэктомии присутствует мышечная ткань, то обычно это большая грудная мышца. Инвазия опухолью этой мышцы не включена в градацию T4a. Инвазия должна продолжаться через эту мышцу в грудную стенку, чтобы классифицировать опухоль как T4a, однако, грудную стенку редко удаляют при мастэктомии. Поэтому T4a градация устанавливается обычно только по результатам визуализирующих методов при местно-распространенном раке.

J. Края резекции

По возможности материал должен быть ориентирован для морфолога таким образом, чтобы было возможно определить специфический край резекции. Это особенно важно для эксцизий, в которых объем удаленной молочной железы меньше, чем тотальная мастэктомия. Эта информация может быть необходима хирургу при иссечении остатков опухоли у специфического края резекции (верхний, нижний, медиальный, латеральный, или глубокий). Определение края резекции также необходимо для измерения расстояния от опухоли до специфического края. Все определяемые края должны быть исследованы на предмет поражения карциномой как макростик и микроскопически.

Ориентация может быть осуществлена с помощью шовного материала или клипс, расположенных на поверхности материала или по договоренности морфолога с хирургом и должна быть отражена в заключении морфолога. Края могут быть отмечены разными путями, включая многоцветную окраску тушью, расположение материала с краем резекции в специальные кассеты, или края резекции могут быть промаркированы хирургом и каждый край резекции в таком случае должен быть проведен как отдельный материал. Тушь должна быть нанесена осторожно для предотвращения проникновения красящего материала вглубь материала.

Обнаружение макроскопического или микроскопического поражения хирургического края резекции инвазивной карциномой или протоковой карциномой *in situ* должно быть отражено в заключении. Если при этом материал был ориентирован, должен быть отмечен специфический край поражения и расстояние от опухоли до ближайшего края резекции.

Если края резекции были взяты в перпендикулярных срезах морфолог, если это возможно, в заключении должен отметить расстояние от опухоли до ближайшего края резекции. Поскольку распространение протоковой карциномы *in situ* идет по протоковой системе, наличие негативного края резекции, или близкое расположение опухоли к краю резекции не гарантирует отсутствия протоковой карциномы *insitu* в подлежащей ткани.

Позитивный край резекции – это прямое окрашивание опухоли тушью. Если материал был ориентирован, в заключении должен быть отмечен специфический край, который поражен опухолью (например, верхний).

Глубоким краем резекции может быть и мышечная фасция. Если это так, то вероятность наличия дополнительной ткани молочной железы, прилежащей к этому краю (и поэтому возможность распространения протоковой карциномы *in situ*) чрезвычайно мала. Позитивный край резекции с протоковой карциномой *in situ*, представленный глубокой мышечной фасцией (например, в материале мастэктомии) маловероятен и вряд ли имеет клиническое значение. Однако тот же глубокий край резекции при инвазивной карциноме, особенно ассоциированный с мышечной инвазией, часто требует назначения послеоперационного облучения.

Поверхностный (обычно передний) край резекции может быть расположен непосредственно под кожей и здесь, под этим краем, может отсутствовать дополнительная ткань молочной железы. Однако некоторое количество ткани молочной железы может быть оставлено на кожном лоскуте, вероятность наличия остаточной ткани молочной железы относится к толщине этого лоскута. 18

Радиография материала – важный способ оценки адекватности эксцизии. Компрессия материала должна быть минимизирована, так как это может очень серьезно осложнить возможность оценки расстояния протоковой карциномы *in situ* до края резекции. Механические компрессионные устройства должны использоваться с осторожностью или по возможности не использоваться для непальпируемых опухолей, которые требуют использования подобной техники визуализации (например, микрокальцификаты).

В заключении можно использовать приблизительную протяженность поражения края резекции

- фокальное поражение: один фокус карциномы в крае резекции, <0.4 см
- минимальное или умеренное поражение: 2 и более фокусов опухоли в крае резекции
- выраженное поражение: карцинома присутствует в крае резекции широким фронтом (более чем на протяжении >0.5 см)

К. Лечебные эффекты (патоморфоз).

Пациентки могут получать гормональную или химиотерапию до хирургической резекции (дохирургическая или неoadъювантная терапия). Ответ инвазивной карциномы такую терапию является прогностическим фактором, определяющим безрецидивную и общую выживаемость. Для исследования такого материала необходим тщательный осмотр для обнаружения и оценки опухолевого ложа 19, 21

Было предложено несколько классификаций для оценки терапевтического ответа. 19, 20 Учреждение или лечебный протокол могут требовать оценки по одной из этих систем. Стадирование AJCC после терапии также ассоциировано с прогнозом. Категории T и N оцениваемые после терапии помечаются префиксом «ур.»

Инвазивная карцинома с минимальным ответом может не измениться в размерах, с увеличением степени ответа на терапию в карциноме снижается степень клеточной плотности, а также могут присутствовать множественные фокусы инвазии, разделенные опухолевым ложем. Категория T AJCC по наибольшему фокусу инвазивной карциномы. Для указания на наличие множественных фокусов инвазивной карциномы «используется модификатор «m». В оценку размеров опухоли нельзя включать бесклеточные поля или поля фиброза опухолевого ложа. Для оценки остаточной опухоли возможно включение дополнительной информации, такой как расстояние между имеющимися фокусами инвазивной карциномы, количество фокусов инвазивной карциномы. Количество препаратов или блоков с инвазивной карциномой также используется для оценки остаточной опухоли. Если в молочной железе фокусы резидуальной инвазивной карциномы отсутствуют, данный протокол можно использовать для заключения по резидуальной протоковой карциноме *in situ* или метастатическим лимфоузлам. Если же в материале (в молочной железе и лимфатических узлах) нет признаков остаточной опухоли, CAP не рекомендует использовать данный Протокол для формирования заключения.

После терапии большинство карцином имеют ту же степень гистологической злокачественности, что и до начала терапии, в некоторых случаях степень злокачественности может быть выше за счет выраженного ядерного полиморфизма. В очень редких случаях карцинома может уменьшить степень злокачественности. Прогностическое значение изменения степени злокачественности не определено.

Если результат исследования до начала терапии был отрицательным, рекомендуется повторить исследование статуса ER, PR и HER2/*neu* в инвазивной карциноме после терапии, так как в субпопуляции карциномы могут произойти существенные изменения иногда обусловленные опухолевой гетерогенностью и ограниченным материалом (биопсия) при исследовании до начала терапии.

Л. Лимфо – васкулярная инвазия

Лимфо-васкулярная инвазия ассоциирована с локальным рецидивом и снижением показателей выживаемости. 22–24

Необходимо различать лимфатические каналы от кровеносных сосудов. Документирование присутствия дермальной лимфо-вазкулярной инвазии особенно важно из-за четкой связи этого признака с клиническими проявлениями воспалительной карциномы. Для диагностики лимфо-вазкулярной инвазии были предложены строгие критерии 25 (таблица 3). Лимфо-вазкулярная инвазия может быть в строме между непораженными дольками и иногда может быть ошибочно принята за протоковую карциному *insitu* если клетки полностью заполняют лимфатическое пространство.

Рекомендации, выпущенные St. Gallen конференцией экспертов (26) и National Comprehensive CancerNetwork NCCN (27) включили рекомендации, основанные на наличии «выраженной» лимфо-вазкулярной инвазии, однако не определили само понятие выраженности. Существуют разные представления о значимости, выраженности и количестве фокусов лимфо-вазкулярной инвазии. (23,24) Морфолог может отражать в заключении количество фокусов или блоков с лимфо-вазкулярной инвазией, а также измерять и указывать протяженность.

Таблица 3. критерии лимфо-вазкулярной инвазии (LVI)

1.	лимфо-вазкулярная инвазия диагностируется за пределами опухолевого узла. Наиболее частое место обнаружения лимфо-вазкулярной инвазии на расстоянии одного мм от края карциномы
2.	опухолевые эмболы не повторяют в точности контуры пространства, в которых они находятся. В противоположность инвазивной карциноме, когда артефакты сдавления могут имитировать наличие лимфо-вазкулярной инвазии, но в точности повторяют форму пространства.
3.	необходимо наличие эндотелиальных клеток по периметру пространства
4.	лимфатические сосуды часто прилежат к кровеносным сосудам и окружают их.

(данные получены Rosen, 25)

M. TNM и группировка по стадиям.

Рекомендовано стадирование по системе TNM, одобренное совместным комитетом American Joint Committee on Cancer (AJCC) и International Union Against Cancer (UICC).1

Морфологическое стадирование.

Морфологическое стадирование опухоли основано на информации, полученной до начала терапии, дополненной и модифицированной дополнительными исследованиями, полученными в течение и после хирургической операции, в особенности после вырезки операционного материала. Морфологическое стадирование обеспечивает дополнительные точные и объективные данные. Классификация в категориях T, N, и M оцененная патологом, обозначается маленьким префиксом «p» (pT, pN, pM)

Патологическая T (pT)

Морфологическая оценка первичной опухоли (pT) обычно основана на резекции первичной опухоли обычно в одном материале. Резекция опухоли с несколькими частичными фрагментами во время одной операции или осуществленная в несколько операций неизбежно влечет за собой лишь попытку оценки размеров и протяженности опухоли для определения правильной или большей категории pT. В редких случаях размер опухоли может быть определен по предшествовавшему игольному биоптату, так как размер опухоли в биоптате больше, чем в материале эксцизии.

AJCC/UICC определение воспалительной карциномы (T4d): Воспалительная карцинома – клиничко-морфологическое понятие, которое характеризуется диффузной эритемой и отеком (reaud»orange) поражающим треть или больше кожи молочной железы. Кожные изменения происходят из-за лимфэдемы, обусловленной опухолевыми эмболами в дермальных лимфатических сосудах, которые могут быть или могут не быть представлены в маленьких кожных биоптатах. Однако гистологический диагноз все же необходим для доказательства наличия инвазивной карциномы в подлежащей паренхиме молочной железы или по меньшей мере в дермальных лимфатических сосудах для определения биологических маркеров, таких как ER, PR, и HER2 статус. Опухолевые эмболы в дермальных лимфатических сосудах без клинических признаков поражения кожи, описанных выше, не квалифицируются как воспалительная карцинома. Местно-распространенный рак молочной железы с прямой инвазией дермы или изъязвлением кожи без клинических изменений кожи и эмболов в дермальных

лимфатических сосудах также не квалифицируется как воспалительная карцинома. Таким образом, термин воспалительная карцинома не применяется к запущенным формам местно-распространенного рака молочной железы, наблюдаемым в поздних стадиях заболевания. Те редкие случаи, в которых имеются все необходимые диагностические признаки воспалительной карциномы, но поражено менее трети кожи молочной железы должны классифицироваться согласно размерам и распространенности подлежащей карциномы.

Патологическая N (pN)

Патологическая оценка региональных лимфатических узлов (pN) в идеале требует резекции минимального достаточного количества лимфатических узлов. Рекомендованное количество в целом не относится к случаям, где были исследованы сигнальные лимфоузлы для уточненной диагностики поражения региональных лимфатических узлов. Для градирования патологической стадии N требуется документированное исследование с указанием наличия или отсутствия метастатического поражения как минимум одного лимфоузла.

Прямое распространение первичной опухоли на лимфатический узел классифицируется как поражение лимфоузла. Опухолевый узел с гладким контуром регионального лимфоузла (полное замещение опухолью) классифицируется как поражение лимфоузла. для классификации в категории N используется размер метастаза, а не размер лимфоузла.

Специализированные морфологические технологии, такие как иммуногистохимическое исследование или молекулярно-биологические тесты могут идентифицировать ограниченное метастатическое поражение лимфоузлов, которые могут быть незамеченными без использования этих специфических диагностических тестов. Единичные опухолевые клетки или небольшие кластеры классифицируются как изолированные опухолевые клетки. Стандарт определяет изолированные опухолевые клетки как скопления не более 0.2 мм в наибольшем измерении. Случаи только с ИОК в лимфоузле классифицируются как pN0. Это правило также относится к случаям, где опухолевые клетки или их компоненты были обнаружены с помощью таких неморфологических методик как проточная цитометрия или анализ ДНК.

AJCC/UICC определение кластеров изолированных опухолевых клеток – кластеры изолированных опухолевых клеток определяются как небольшие скопления опухолевых клеток не превышающие 0,2мм или единичные опухолевые клетки или скопления менее 200 опухолевых клеток в одном гистологическом срезе. ИОК могут быть определены на рутинном гистологическом срезе или с использованием ИГХ метода. Лимфоузлы, содержащие только ИОК должны быть исключены из общего подсчета позитивных лимфоузлов для определения классификации N, но должны быть включены в общее число исследованных лимфоузлов.

В объеме (3D) 0,2мм кластера содержится приблизительно 1000 опухолевых клеток. Таким образом, если определяется более 200 индивидуальных опухолевых клеток как единичных опухолевых клеток или как сливающихся эллиптических или сферических фокусов в одном гистологическом срезе лимфатического узла, высока вероятность того, что в самом лимфатическом узле присутствует более 1000 опухолевых клеток. В этой ситуации лимфатический узел необходимо классифицировать как содержащий микрометастаз (pN1mi).

Опухолевые клетки из разных поперечных или продольных срезов, или уровней блока не суммируются вместе, 200 клеток должно быть в одном срезе лимфатического узла, даже если срез достаточно тонкий и сделан серийно. Очевидно, что соблюдение данного требования частично перекрывается верхними ограничениями, принятыми для ИОК и нижними ограничениями, допустимыми для категорий микрометастазов, потому что существуют неотъемлемые лимиты гистологического исследования лимфоузлов и определения минимального количества опухоли в лимфатическом узле. Таким образом, порог в 200 клеток в единичном поперечном срезе лимфатического узла является величиной, позволяющей разделить эти две категории.

Патолог должен использовать данную оценку при решении вопроса о наличии ИОК или микрометастазов.

Патологическая M (pM)

Морфологическая диагностика наличия метастазов (pM1) требует биопсии метастатического узла и подтверждения наличия опухоли. Таким образом, патологическая стадия M0 яв-

ляется неопределяемым понятием и может не использоваться. Патологическая классификация отсутствия отдаленных метастазов может быть установлена только на аутопсии. Однако, оценка метастазов для группировки пациенток может быть проведена как по клиническим признакам (сM0 or cM1), так и морфологическим (pM1) и возможны такие сочетания: pTNM = pT; pN; cM или pM. Случаи с биопсией возможного места метастазирования, которые демонстрируют наличие лишь ОИК, например, циркулирующие опухолевые клетки или диссеминированные опухолевые клетки или костномозговые микрометастазы, определяемые по ИГХ или молекулярно-биологическими методами, классифицируются как cM0 (i+) для демонстрации неясного прогностического значения таких находок для классификации стадии и группы по категориям T, N и M0.

Посттерапевтическая или постнеoadьювантная классификация (yTNM)

Случаи, в которых системная или лучевая терапия была предпринята до хирургии («неoadьювантная») или в которых не проводилась операция могут иметь длительную историю заболевания и требовать оценки по клиническим или морфологическим признакам (если была проведена резекция). Эта классификация может иметь значение для клиницистов, поскольку выраженность ответа на терапию может иметь важное прогностическое значение и может помочь при определении объема операции или последующей химио – или лучевой терапии. Категории T и N классифицируются используя те же категории, что и при определении категории для морфологического стадирования без неoadьювантной терапии, но с добавлением префикса «y» (например, ycT; ycN; ypT; ypN). Префикс «yc» используется для маркировки клинической стадии после терапии, префикс «yp» для маркировки патологической стадии материала хирургической резекции после неoadьювантной терапии. Компонент M должен быть обозначен таким, каким он был определен клинически или морфологически до начала терапии.

Классификация повторного лечения (rTNM)

Эта классификация применяется, когда планируется лечение опухоли после определенного интервала без заболевания. Оригинальное стадирование, осуществленное в момент ини-

циальной диагностики не изменяется, если имеется рецидив или прогрессия опухоли. При использовании этого вида стадирования в повторной терапии или рецидиве обозначается префиксом «r» (rTNM). При определении стадии rTNM должна быть использована вся доступная информация

Множественные опухоли

Если имеется множественные одновременные опухоли сходного гистологического строения в одном органе, для стадирования выбирается опухоль с наибольшей категорией T и множественность или количество опухолей обозначается в скобках, например, T2 (m) или T2 (5). Для одновременных билатеральных опухолей в парных органах опухоль классифицируется отдельно для каждого органа как независимые опухоли в разных органах.

Метахронные первичные опухоли.

Вторичные или последующие опухоли, происходящие в одном органе или разных органах по TNM стадированы как новая опухоль. Вторичная опухоль не стадирована с префиксом «у», несмотря на то, что у пациентки имелаась предшествовавшая терапия первичной опухоли.

Остаточная (резидуальная) опухоль и края резекции.

Отсутствие или присутствие остаточной опухоли после терапии описывается символом «r.» cTNM и pTNM описывают протяженность опухоли в целом без анализа проводимой терапии. cTNM и pTNM может быть дополнена классификацией r, которая имеет дело со статусом опухоли после терапии. В некоторых случаях после хирургического лечения и/или неоадьювантной терапии остаются резидуальные опухоли в месте первичной опухоли после иссечения из-за неполной резекции или локального или распространенного регионарного поражения, что существенно ограничивает возможности резекции

По присутствию резидуального заболевания может судить об эффекте терапии, влиянии дополнительной терапии и оно может быть значимым предиктором прогноза. В дополнение присутствие или отсутствие опухоли в крае резекции может быть предиктором риска рецидива. Присутствие резидуальной опухоли или позитивных краев резекции чаще наблюдается в продвинутых стадиях T или N. Категория R не входит в систему стадирования TNM. Однако, отсутствие или присутствие

резидуальной опухоли и статус краев резекции может быть обозначен как в заключении, так и в канцер-регистре

Категория R места первичной опухоли:

- R0 нет резидуальной опухоли
- R1 микроскопическая резидуальная опухоль
- R2 макроскопическая резидуальная опухоль
- RX наличие резидуальной опухоли не может быть оценено

Статус краев резекции может быть оценен по категориям:

- Негативные края (опухоль отсутствует в крае резекции)
- Микроскопически позитивный край резекции (опухоль не определялась при макроскопическом исследовании, но присутствует при микроскопии)
- Макроскопически позитивные край резекции (опухоль определялась в крае резекции при вырезке)
- Края резекции не исследовались

Анатомическая стадия/ Прогностическая группа.

Стадия 0	Tis	N0	M0
Стадия IA	T1 [#]	N0	M0
Стадия IB	T0	N1mi	M0
	T1 [#]	N1mi	M0
Стадия IIA	T0	N1 ^{##}	M0
	T1 [#]	N1 ^{##}	M0
	T2	N0	M0
Стадия IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Стадия IIIA	T0	N2	M0
	T1 [#]	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T3	N2	M0
Стадия IIIB	T4	N0, N1, N2	M0
Стадия IIIC	Any T	N3	M0
Стадия IV	Any T	Any N	M1

[#] T1 включает T1mi.

^{##} не включает N1mi

N. Дополнительные морфологические находки.

В некоторых случаях дополнительные морфологические находки могут иметь значение для клинического ведения пациен-

тки. Если биопсия выполнялась по поводу доброкачественного заболевания и инвазивная карцинома являлась дополнительной находкой, это должно быть документировано. Например, такой находкой может быть обнаружение протоковой карциномы *in situ* при эксцизии крупной пальпируемой фибroadеномы.

Если имелась предшествующая (первичная) игольная биопсия или эксцизионная биопсия место (локализация) биопсии должно быть указано в заключении. Если удаление в ходе биопсии было полным, в гистологическом заключении материала реэксцизии места первичной биопсии должны быть указаны постбиопсийные изменения и состояние краев резекции, которые могут быть позитивными и указывать на неполную резекцию. Данный Протокол не следует использовать для заключения по материалу в случаях, когда основной опухолевый узел был удален первоначально, а в текущем материале имеется только зона реэксцизии и края резекции.

В случае наличия множественной инвазивной карциномы в данном разделе документируются только те находки, которые были отличны от основного опухолевого узла (другой гистологический тип, степень злокачественности, рецепторный статус или HER2).

О. Микрокальцификаты

Карцинома, обнаруженная в биопсии, предпринятой по поводу обнаружения микрокальцификатов почти всегда обнаруживается в месте кальцификатов или в непосредственной близости от них. Наличие «таргетных» кальцификатов всегда должно быть указано и продемонстрировано с помощью средств визуализации. Морфолог, исследующий материал, должен быть полностью уверен в том, что он исследует именно материал «таргетного» кальцификата. В заключении должно быть отражены взаимоотношения между обнаруженными фокусами инвазивной карциномы и радиологическими находками микрокальцификатов.

В случаях, когда кальцификаты обнаруживаются при радиологической визуализации, но не подтверждаются при гистологическом исследовании, должен быть исследован более глубокий уровень. При необходимости может потребоваться радиологическое исследование парафинового блока (блоков)

для подтверждения наличия кальцификатов. Если микрокальцификаты не обнаруживаются при обычном микроскопическом исследовании, можно использовать поляризованный свет, так как кристаллы оксалата кальция отражают и поляризуются обычно светлым или светло-желтым светом на ГЭ срезах. Инородные материалы иногда могут имитировать кальциноз (металлические фрагменты после хирургии или травмы).

Р. Клиническая информация

Общая комиссия (The Joint Commission (www.jointcommission.org)) требует, чтобы направление на морфологическое исследование содержало необходимую клиническую информацию. Эта информация необходима для правильного и тщательного исследования рака молочной железы. К необходимым пунктам относятся:

Информация о пациентке:

- семейная история рака молочной железы или яичников и/или наличие мутации BRCA1 или BRCA2
- текущая беременность или лактация
- предшествовавшая биопсия или хирургия (включая имплантацию)
- предшествовавший диагноз рака (тип, локализация в молочной железе, дата диагностики)
- предшествовавшее лечение, которое может задействовать молочную железу:
 - облучение
 - химиотерапия (неoadъювантная или адъювантная)
 - гормональная терапия (тамоксифен, ингибиторы ароматазы или контрацептивы)
 - системные заболевания, которые могут поражать молочную железу (коллагеновые сосудистые заболевания, саркоидоз, гранулематоз Вегенера)
- Информация о материале
 - тип поражения (может включать более одного пункта):
 - пальпируемая опухоль
 - изменения соска
 - опухоль соска (трещина, экзема)
 - радиологические находки

- маммографические или ультразвуковые опухолевые массы: форма (правильность границ, округлость, кисты, солидные массы и пр.)
- маммографические кальцификаты
- маммографические архитектурные изменения
- место первичной игольной биопсии с или без клипирования, с или без остаточных радиографических или клинических изменений
- МРТ – определяемая опухоль

тип материала:

- эксцизия без проводниковой локализации
- эксцизия с проводниковой локализацией для материала с радиографическими метками, отмеченными так образом, чтобы быть понятными и доступными для морфологического исследования.
- эксцизия соска
- тотальная мастэктомия
- материал лимфатических узлов (сигнальный лимфоузел, несигнальный узел, ограниченная подмышечная лимфаденэктомия, полная подмышечная лимфаденэктомия)

Список литературы.

1. Edge SB, Byrd DR, Carducci MA, Compton CC, eds. AJCC Cancer Staging Manual. 7th ed. New York, NY: Springer; 2009.
2. Association of Directors of Anatomic and Surgical Pathology. Immediate management of mammographically detected breast lesions. *Hum Pathol*. 1993;24:689–690.
3. Connolly JL, Schnitt SJ. Evaluation of breast biopsy specimens in patients considered for treatment by conservative surgery and radiation therapy for early breast cancer. *PatholAnnu*. 1988;23 (pt 1):123.
4. Schnitt SJ, Wang HH. Histologic sampling of grossly benign breast biopsies: how much is enough? *Am J Surg Pathol*. 1989;13:505–512.
5. Schnitt SJ, Connolly JL. Processing and evaluation of breast excision specimens: a clinically oriented approach. *Am J Clin-Pathol*. 1992;98:125–137.
6. Lester SC. Manual of Surgical Pathology. 3rd ed. New York, NY: Elsevier; 2010.
7. Weaver DL, Ashikaga T, Krag DN, et al. Effect of occult metastases on survival in node-negative breast cancer. *N Engl J Med*. 2011;364:412–421.
8. Viale G, Dell'Orto P, Biasi MO, et al. Comparative evaluation of an extensive histopathologic examination and a real-time reverse-transcription-polymerase chain reaction assay for mamoglobin and cytokeratin 19 on axillary sentinel lymph nodes of breast carcinoma patients. *Ann Surg*. 2008;247:136–142.
9. Julian TB, Blumencranz P, Deck K, et al. Novel intraoperative molecular test for sentinel lymph node metastases in patients with early-stage breast cancer. *J ClinOncol*. 2008;26:3338–3345.
10. Singletary SE, Greene FL, Sobin LH. Classification of isolated tumor cells: clarification of the 6th edition of the American Joint Committee on Cancer Staging Manual. *Cancer*. 2003;90:2740–2741.
11. Tavassoli FA, Devilee P, eds. World Health Organization Classification of Tumours: Pathology and Genetics of Tumours of the Breast and Female Genital Organs. Lyon, France: IARC Press; 2003.
12. Ellis IO, Elston CW. Histologic grade. In: O'Malley FP, Pinder SE, eds. *Breast Pathology*. Philadelphia, PA: Elsevier; 2006:225–233.

13. Pathology Reporting of Breast Disease. A Joint Document Incorporating the Third Edition of the NHS Breast Screening Programme's Guidelines for Pathology Reporting in Breast Cancer Screening and the Second Edition of The Royal College of Pathologists» Minimum Dataset for Breast Cancer Histopathology Published by the NHS Cancer Screening Programmes jointly with The Royal College of Pathologists. NHSBSP Publication No 58. January 2005. <http://www.cancerscreening.nhs.uk/breastscreen/publications/nhsbsp58.html>. Accessed April 8, 2009.

14. Andea AA, Wallis T, Newman LA, Bouwman D, Dey J, Visscher DW. Pathologic analysis of tumor size and lymph node status in multifocal/multicentric breast carcinoma. *Cancer*. 2002;94:1383–1390.

15. Morrow M, Harris JR. Local management of invasive breast cancer (chapter 33). In: Harris JR, Lippman ME, Morrow M, Osborne KE, eds. *Diseases of the Breast*. 2nd ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2000:522–523.

16. Lester SC, Bose S, Chen Y-Y, et al. Protocol for the examination of specimens from patients with ductal carcinoma in situ of the breast. *Arch Pathol Lab Med*. 2009;133:15–25.

17. Schwartz GF, Lagios MD, Carter D, et al. Consensus conference on the classification of ductal carcinoma in situ. *Cancer*. 1997;80:1798–1802.

18. Torresan RZ, dos Santos CC, Okamura H, Alvarenga M. Evaluation of residual glandular tissue after skin-sparing mastectomies. *Ann Surg Oncol*. 2005;12 (12):1037–1044.

19. Sahoo S, Lester SC. Pathology of breast carcinomas after neoadjuvant chemotherapy. An overview with recommendations on specimen processing and reporting. *Arch Pathol Lab Med*. 2009;133:633642.

20. Kuroi K, Toi M, Tsuda H, Kurosumi M, Akiyama F. Issues in the assessment of the pathologic effect of primary systemic therapy for breast cancer. *Breast Cancer*. 2006;13:38–48.

21. Pinder SE, Provenzano E, Earl H, Ellis IO. Laboratory handling and histology reporting of breast specimens from patients who have received neoadjuvant chemotherapy. *Histopathology*. 2007;50:409–417.

22. Gonzalez MA, Pinder SE. Invasive carcinoma: other histologic prognostic factors – size, vascular invasion and prognostic index.

In: O'Malley FP, Pinder SE, eds. Breast Pathology. Philadelphia, PA: Elsevier; 2006: 235–240.

23. Colleoni M, Rotmensz N, Maisonneuve P, et al. Prognostic role of the extent of peritumoral vascular invasion in operable breast cancer. *Ann Oncol.* 2007;18:1632–1640.

24. Mohammed RA, Martin SG, Mahmmod AM, et al. Objective assessment of lymphatic and blood vessel invasion in lymph node-negative breast carcinoma: findings from a large case series with long-term follow-up. *J Pathol.* 2011;223:358–365.

25. Rosen PP. Tumor emboli in intramammary lymphatics in breast carcinoma: pathologic criteria for diagnosis and clinical significance. *PatholAnnu.* 1983;18Pt 2:215–232.

26. Goldhirsch A, Wood WC, Coates AS, et al. Strategies for subtypes-dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St. Gallen International Expert Consensus on the primary therapy of early breast cancer 2011. *Ann Oncol.* 2011;22:1736–1747.

27. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Practice Guideline in Oncology, v. 1.2009. www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/breast.pdf. Accessed April 8, 2009.