

# RAPORT SYNOPTYCZNY AMERYKAŃSKIEGO KOLEGIUM PATOLOGÓW I POLSKIEGO TOWARZYSTWA PATOLOGÓW – WERSJA 2014

WOJCIECH OLSZEWSKI<sup>1</sup>, EWA CHMIELIK<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Zakład Patomorfologii Nowotworów, Centrum Onkologii – Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie w Warszawie

<sup>2</sup>Zakład Patologii Nowotworów, Centrum Onkologii – Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie, Oddział w Gliwicach

## 1. Wstęp

Potrzeba stworzenia jednorodnego raportu patomorfologicznego w Polsce, w tym dotyczącego raka piersi, wynika w pierwszym rzędzie z konieczności czytelnego i jednoznacznego przekazania istotnych w leczeniu informacji patomorfologicznych dla onkologa (chirurga onkologicznego i onkologa klinicznego). Nie bez znaczenia jest również potrzeba przekazania pacjentowi informacji dotyczących jego choroby w formie, która pozwoli mu ocenić jakość i kompletność diagnostyki patomorfologicznej. Dostępność informacji na ten temat, przede wszystkim dzięki internetowi, ale również dzięki stowarzyszeniom pacjentów, powoduje, że wśród chorych świadomość dotycząca wymagań stawianych diagnostyce patomorfologicznej jest coraz większa. Dodatkową trudnością w przypadku postępowania diagnostycznego w raku piersi jest najczęściej wieloletni przebieg choroby, wieloetapowość leczenia i tym samym – diagnostyki prowadzonej niejednokrotnie w różnych ośrodkach. Powoduje to, że do onkologa docierają niekiedy informacje, które są sprzeczne (np. poprzez różne sposoby oceny czynników predykcyjnych, niespójne określenie zakresu i radykalności wcześniejszych zabiegów, stosowanie odmiennego nazewnictwa). Specyfiką niektórych zakładów patologii jest rozdzielanie wyniku histopatologicznego na poszczególne „badania”, z opisami przyporządkowanymi niekiedy poszczególnym blozkom (kostkom) parafinowym. Tak sformułowane wyniki, choć prawidłowe pod względem merytorycznym, utrudniają ich interpretację onkologom i opóźniają wdrożenie optymalnego leczenia. Pomimo zaleceń Polskiego Towarzystwa Patologów w sprawie formy raportów patomorfologicznych wiele zakładów patologii w dalszym ciągu stosuje własne raporty patomorfologiczne, które często są związane ze stosowanym w danym szpitalu systemem informatycznym.

Polskie Towarzystwo Patologów przyjęło formę raportów patomorfologicznych zalecaną przez Amerykańskie Kolegium Patologów (*College of American Pathologists – CAP*) i otrzymało od tej organizacji licencję na jej stosowanie. Forma raportów została również zaakceptowana przez Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej oraz Polskie Towarzystwo Chirurgii Onkologicznej.

Opublikowano także polskie zalecenia w sprawie raportów patomorfologicznych dla nowotworów z poszczególnych narządów oparte na zaleceniach CAP.

Oryginalne zalecenia CAP dotyczące diagnostyki patomorfologicznej raka piersi zamieszczone są na stronie internetowej CAP. Składają się z 4 dokumentów liczących łącznie 66 stron i są znacznie obszerniejsze od dostępnych w wydanych dotychczas zaleceniach w języku polskim. Na zalecenia CAP dla raka piersi składają się następujące dokumenty:

- dotyczący diagnostyki raka piersi *in situ*: *Protocol for the Examination of Specimens From Patients With Ductal Carcinoma In Situ (DCIS) of the Breast*,
- dotyczący diagnostyki naciekającego raka piersi: *Protocol for the Examination of Specimens From Patients With Invasive Carcinoma of the Breast*,
- dotyczący oceny czynników predykcyjnych w raku piersi: *Template for Reporting Results of Biomarker Testing of Specimens From Patients With Carcinoma of the Breast*,
- szablon ogólnego (synoptycznego) raportu patomorfologicznego: *Invasive Breast Cancer Work Aid*.

Wszystkie one zostały zaaktualizowane 18 grudnia 2013 r. (stan na listopad 2014 r.).

Poniżej przedstawiono istotne elementy wymienionych powyżej dokumentów. Dotyczące diagnostyki raka piersi *in situ* w tabeli I, dotyczące diagnostyki naciekającego raka piersi w tabelach II–IV, dotyczące oceny czynników predykcyjnych w raku piersi w tabelach V–XI, a w przypadku *Invasive Breast Cancer Work Aid* – jego pełne tłumaczenie z uwzględnieniem podtypów biologicznych stosowanych w Europie.

Tabela I. Raport synoptyczny gruczołu piersiowego

RAK <i>IN SITU</i> (RAK PRZEWODOWY <i>IN SITU</i> )		
Rodzaj badanego materiału operacyjnego	a) część gruczołu piersiowego b) cały gruczoł piersiowy c) inne	
Inne otrzymane narządy: węzły chłonne	a) brak węzłów chłonnych b) węzły dołu pachowego c) węzeł wartowniczy/węzły wartownicze d) węzły chłonne wewnątrzsutkowe e) inne	
Procedura chirurgiczna	a) wycięcie bez lokalizacji (bez kotwiczki) b) wycięcie z lokalizacją (kotwiczka) c) całkowita mastektomia d) inne	
Badanie makroskopowe	lokalizacja guza	<ul style="list-style-type: none"> <li>• kwadrant górny zewnętrzny</li> <li>• kwadrant dolny zewnętrzny</li> <li>• kwadrant górny wewnętrzny</li> <li>• kwadrant dolny wewnętrzny</li> <li>• centralnie</li> <li>• brodawka sutkowa</li> <li>• opcjonalnie lokalizacja godzinowa</li> <li>• inne</li> </ul>
	wielkość materiału (cm) wielkość (rozległość) DCIS	<ul style="list-style-type: none"> <li>• rozległość makroskopowa co najmniej (cm)</li> <li>• dodatkowe wymiary (cm)</li> <li>• liczba blozków z DCIS</li> <li>• liczba blozków badanych</li> </ul>
Badanie mikroskopowe	a) typ histologiczny:	<ul style="list-style-type: none"> <li>• rak przewodowy <i>in situ</i> (DCIS)</li> <li>• DCIS z niskim stopniem jądrowym</li> <li>• DCIS z pośrednim stopniem jądrowym</li> <li>• DCIS z wysokim stopniem jądrowym</li> <li>• wariant DCIS: <ul style="list-style-type: none"> <li>– czopiasty (<i>comedo</i>)</li> <li>– choroba Pageta (<i>Paget disease</i>)</li> <li>– sitowaty (<i>cribriform</i>)</li> <li>– drobnobrodawkowy (<i>micropapillary</i>)</li> <li>– brodawkowy (<i>papillary</i>)</li> <li>– lity (<i>solid</i>)</li> <li>– inny</li> </ul> </li> </ul>
	b) cechy mikroskopowe DCIS:	<ul style="list-style-type: none"> <li>• pleomorfizm jądrowy, NG: <ul style="list-style-type: none"> <li>– 1, 2, 3</li> </ul> </li> <li>• martwica: <ul style="list-style-type: none"> <li>– nieobecna</li> <li>– obecna, ogniskowa</li> <li>– obecna, typu centralnego (<i>comedo</i>)</li> </ul> </li> <li>• mikrozwapnienia: <ul style="list-style-type: none"> <li>– nieobecne</li> <li>– obecne w DCIS</li> <li>– obecne poza DCIS</li> </ul> </li> </ul>

Tabela I. Cd.

RAK <i>IN SITU</i> (RAK PRZEWODOWY <i>IN SITU</i> )		
	marginesy:	<ul style="list-style-type: none"> <li>• nie mogą być określone</li> <li>• niezajęte przez DCIS</li> <li>• odległość do najbliższego marginesu (mm)</li> <li>• rodzaj najbliższego marginesu:</li> <li>• odległość od marginesu górnego (mm)</li> <li>• odległość od marginesu dolnego (mm)</li> <li>• odległość od marginesu przyśrodkowego (mm)</li> <li>• odległość od marginesu bocznego (mm)</li> <li>• odległość od marginesu przedniego (mm)</li> <li>• odległość od marginesu tylnego (mm)</li> <li>• zajęte marginesy przez DCIS:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>– sprecyzować, który margines jest zajęty mikroskopowo</li> <li>– sprecyzować sposób zajęcia przez DCIS (ogniskowy, minimalny, rozległy)</li> </ul> </li> </ul>
	zasięg guza pierwotnego, cecha pT	<ul style="list-style-type: none"> <li>• pTis (DCIS) rak wewnątrzprzewodowy</li> <li>• pTis (Paget) rak Pageta z zajęciem brodawki przez DCIS lub LCIS bez raka inwazyjnego</li> </ul>
	stopień zaawansowania węzłów chłonnych, cecha pN	jeśli obecne w preparacie, oceniane jak w raku inwazyjnym.
Markery czynników predykcyjnych (wykonywane w szczególnych przypadkach klinicznych)	a) receptory estrogenowe (ER)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• nie wykonano</li> <li>• w trakcie</li> <li>• odsetek komórek z reakcją jądrową (%)</li> <li>• intensywność wybarwienia:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>a) brak</li> <li>b) silna</li> <li>c) słaba</li> <li>d) średnia</li> </ul> </li> <li>• ekspresja:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>a) obecna</li> <li>b) brak</li> <li>c) inna</li> </ul> </li> </ul>
	b) receptory progesteronowe (PR)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• nie wykonano</li> <li>• w trakcie</li> <li>• odsetek komórek z reakcją jądrową (%)</li> <li>• intensywność wybarwienia:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>a) brak</li> <li>b) silna</li> <li>c) słaba</li> <li>d) średnia</li> </ul> </li> <li>ekspresja:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>a) obecna</li> <li>b) brak</li> <li>c) inna</li> </ul> </li> </ul>

Tabela II. Raport synoptyczny gruczołu piersiowego

RAK NACIEKAJĄCY PIERSI	
<b>Rodzaj materiału operacyjnego</b>	a) część gruczołu piersiowego b) cały gruczoł piersiowy c) inne: węzły chłonne; brak węzłów chłonnych, węzły dołu pachowego, węzeł wartowniczy/węzły wartownicze, węzły chłonne wewnątrzsutkowe, inne
<b>Procedura chirurgiczna</b>	a) wycięcie bez lokalizacji (bez kotwiczkii) b) wycięcie z lokalizacją (kotwiczkii) c) całkowita mastektomia d) inne
<b>Badanie makroskopowe</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• lokalizacja guza</li> <li>• wielkość materiału (cm)</li> <li>• wielkość guza (cm)</li> <li>• liczba ognisk guza pierwotnego (dotyczy raka inwazyjnego): <ul style="list-style-type: none"> <li>– pojedyncze</li> <li>– liczne, liczba ognisk, wielkość największego ogniska</li> <li>– nieokreślona</li> </ul> </li> <li>• marginesy (oznaczenie tuszem i pobranie wycinków): <ul style="list-style-type: none"> <li>– przy wycięciu częściowym: marginesy przedni, tylny, górny, dolny, przyśrodkowy i boczny wolne/zajęte przez naciek nowotworowy</li> <li>– przy mastektomii: margines głęboki na powięzi wolny/zajęty przez naciek nowotworowy</li> </ul> </li> <li>• inne swoiste narządowo cechy makroskopowe (oceniane warunkowo): <ul style="list-style-type: none"> <li>– brak skóry</li> <li>– guzki satelitarne w skórze</li> <li>– naciek skóry bez owrzodzenia</li> <li>– owrzodzenie skóry</li> <li>– brak naciek nowotworowego skóry</li> <li>– brak mięśni szkieletowych</li> <li>– mięsień piersiowy obecny, bez inwazji nowotworowej</li> <li>– zajęcie mięśnia piersiowego naciekiem nowotworowym</li> <li>– inwazja ściany klatki piersiowej poza mięsień piersiowy</li> <li>– brodawka sutkowa wolna/zajęta przez naciek nowotworowy</li> </ul> </li> </ul>
<b>Badanie mikroskopowe (cechy oceniane obowiązkowo)</b>	<p>typ histologiczny raka wg klasyfikacji WHO z 2012 r.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• rak mikronaciekający</li> <li>• rak naciekający bez specjalnego typu (NST, dawny przewodowy)</li> <li>• rak naciekający zrazikowy <ul style="list-style-type: none"> <li>– klasyczny rak zrazikowy</li> <li>– lity rak zrazikowy</li> <li>– alweolarny rak zrazikowy</li> <li>– pleomorficzny rak zrazikowy</li> <li>– rak cewkowitzrazikowy</li> <li>– mieszany rak zrazikowy</li> </ul> </li> <li>• rak cewkowy</li> <li>• rak sitowaty</li> <li>• rak śluzowy</li> <li>• rak z cechami rdzeniastymi <ul style="list-style-type: none"> <li>– rak rdzeniasty</li> <li>– atypowy rak rdzeniasty</li> <li>– rak naciekający bez specjalnego typu z cechami rdzeniastymi</li> </ul> </li> <li>• rak z różnicowaniem apokrynowym</li> <li>• rak z różnicowaniem śluzowokomórkowym</li> <li>• naciekający rak mikrobrodawkowy</li> <li>• rak metaplastyczny bez specjalnego typu</li> <li>• mieszany rak metaplastyczny</li> <li>• rak mioepitelialny</li> <li>• rak z cechami neuroendokrynnymi</li> <li>• rak wydzielniczy</li> <li>• naciekający rak brodawkowy, lity</li> <li>• rak brodawkowy otorebkowany z inwazją</li> <li>• inny typ (sprecyzować jaki)</li> <li>• nie stwierdza się resztkowego raka inwazyjnego po przedoperacyjnej chemioterapii</li> </ul>

Tabela II. Cd.

RAK NACIEKAJĄCY PIERSI	
stopień dojrzałości histologicznej	G1 (3–5 pkt) – wysoki G2 (6–7 pkt) – pośredni G3 (8–9 pkt) – niski
stopień różnicowania histologicznego (SBR/Nottingham) G:	<ul style="list-style-type: none"> <li>• różnicowanie gruczołowe/cewkowe                             <ul style="list-style-type: none"> <li>1: 75% cewek</li> <li>2: 10–75% cewek</li> <li>3: &lt; 10% cewek</li> </ul> </li> <li>• pleomorfizm jądrowy NG                             <ul style="list-style-type: none"> <li>1, 2, 3</li> </ul> </li> <li>• liczba mitoz – ocena punktowa                             <ul style="list-style-type: none"> <li>1, 2, 3</li> </ul> </li> </ul>
swoiste narządowo cechy mikroskopowe istotne dla oceny pTNM określone wg 7. wydania AJCC/UICC z 2009 r.	<p><b>Cecha guza (pT) określana na podstawie wymiaru w największym wymiarze raka inwazyjnego:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>T – guz pierwotny</li> <li>pTX – wielkość guza pierwotnego nie może być określona</li> <li>pT0 – nie stwierdza się utkania raka</li> <li>pTis (DCIS) – rak przewodowy <i>in situ</i></li> <li>pTis (LCIS) – rak zrazikowy <i>in situ</i></li> <li>pTis (Paget) – choroba Pageta brodawki niezwiązana z rakiem inwazyjnym ani rakiem <i>in situ</i></li> <li>pT1 – rak inwazyjny o średnicy do 2 cm</li> <li>pT1mi – rak mikroinwazyjny o średnicy 0,1 cm lub mniej</li> <li>pT1a – rak inwazyjny większy niż 0,1 cm, ale nie większy niż 0,5 cm w największym wymiarze</li> <li>pT1b – rak inwazyjny większy niż 0,5 cm, ale nie większy niż 1 cm w największym wymiarze</li> <li>pT1c – rak inwazyjny większy niż 1 cm, ale nie większy niż 2 cm w największym wymiarze</li> <li>pT2 – rak inwazyjny większy niż 2 cm, ale nie większy niż 5 cm w największym wymiarze</li> <li>pT3 – rak inwazyjny większy niż 5 cm</li> <li>pT4 – rak inwazyjny w każdym wymiarze z naciekiem ściany klatki piersiowej i/lub skóry (owrzodzenie lub guzki skóry)</li> <li>pT4a – nacieki ściany klatki piersiowej</li> <li>pT4b – owrzodzenie, guzki satelitarne skóry lub obrzęk skóry</li> <li>pT4c – obejmuje zarówno nacieki skóry, jak i ściany klatki piersiowej</li> <li>pT4d – rak zapalny</li> </ul> <p>po leczeniu przedoperacyjnym: ypT</p> <p><b>Stan regionalnych węzłów chłonnych (pN)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>pNX – regionalne węzły chłonne nie mogą być ocenione (np. z powodu ich uprzedniego usunięcia)</li> <li>pN0 – nie stwierdza się przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych</li> <li>pN1mi – mikroprzerzuty raka (większe niż 0,2 mm i/lub 200 komórek, ale nie większe niż 2,0 mm)</li> <li>pN1a – przerzuty w 1–3 węzłach chłonnych, włączając co najmniej jeden większy niż 2 mm</li> <li>pN1b – przerzut do węzła wewnętrznego gruczołu piersiowego stwierdzony podczas biopsji węzła wartownika, ale klinicznie niebadalny</li> <li>pN1c – przerzuty w 1–3 węzłach pachowych i węzle wewnętrznym gruczołu piersiowego</li> <li>pN2</li> <li>pN2a – przerzuty w 4–9 węzłach chłonnych</li> <li>pN2b – przerzut w klinicznie badalnym węzle wewnętrznym gruczołu piersiowego przy nieobecności przerzutów w węzłach pachowych</li> <li>pN3</li> <li>pN3a – przerzuty w 10 lub więcej węzłach pachowych lub przerzut w węzle podobojczykowym</li> <li>pN3b – przerzuty w klinicznie badalnym węzle lub węzłach wewnętrznych gruczołu piersiowego przy obecności przerzutów w węzłach pachowych; lub przerzuty w więcej niż 3 węzłach pachowych i węzłach wewnętrznych klinicznie niebadalnych</li> <li>pN3c – przerzuty w węzłach nadobojczykowych po tej samej stronie po leczeniu przedoperacyjnym</li> </ul> <p>ypN</p>

Tabela II. Cd.

RAK NACIEKAJĄCY PIERSI	
Liczba węzłów chłonnych zbadanych i z przerzutami:	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• zbadanych węzłów wartowniczych</li> <li>• zbadanych wszystkich węzłów chłonnych</li> <li>• węzłów z makroprzerzutami</li> <li>• węzłów z mikroprzerzutami</li> <li>• węzłów z izolowanymi komórkami raka</li> <li>• wielkość największego depozytu przerzutowego (jeśli obecne)</li> </ul>	
W przypadku węzłów wartowniczych:	
(sn) – wskazuje, że mniej niż 6 węzłów chłonnych zostało przebadanych:	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• pN0(i–)(sn) – nie stwierdza się izolowanych komórek raka w węzłach wartowniczych</li> <li>• pN0(i+)(sn) – izolowane komórki raka w węzłach wartowniczych</li> <li>• pN1mi(sn) – mikroprzerzuty raka w węzłach wartowniczych</li> </ul>	

Tabela III. Podtypy biologiczne naciekającego raka piersi (dla raka naciekającego bez specjalnego typu i raka zrazikowego)

PODTYP BIOLOGICZNY	KRYTERIA KWALIFIKACJI			
	RECEPTORY STEROIDOWE	HER2	INDEKS MITOTYCZNY (Ki67)	
luminalny A	dodatnie*	ujemny	niski (< 14%)	*PgR > 20% (jeśli PgR ≤ 20%, to podtyp luminalny B)
luminalny B [HER2(–)]	dodatnie	ujemny	wysoki (14% lub więcej)*	*jeśli PgR ≤ 20%, to podtyp luminalny B przy indeksie Ki67 < 14%
luminalny B [HER2(+)]	dodatnie	dodatni	każdy	
HER2(+) (nieluminalny)	ujemne	dodatni	każdy	
trójujemny (przewodowy)	ujemne	ujemny	każdy	

Według zaleceń z St Gallen 2013 wartość graniczna indeksu Ki67 została zmieniona na 20%. Nie zostało to jednak powszechnie zaakceptowane i wg innych zaleceń została utrzymana zaproponowana wcześniej wartość graniczna indeksu wynosząca 14% (St Gallen 2011)

Tabela IV. Podtypy biologiczne naciekającego raka piersi (specjalne typy raka piersi)

SPECJALNE TYPY RAKA PIERSI	RECEPTORY STEROIDOWE	UWAGI
hormonozależne (sitowaty, cewkowy i śluzowy)	dodatnie	raki należące do grupy specjalnych typów raka są najczęściej HER2(–)
hormononiezależne (apokrynowy, rdzeniasty, <i>adenoid cystic carcinoma</i> , metaplastyczny)	ujemne	

## 2. Ocena czynników predykcyjnych

Ocena receptorów steroidowych: estrogenowego (*estrogen receptor* – ER) i progesteronowego (*progesterone receptor* – PR), i HER2 oraz indeksu mitotycznego Ki67 wykonywana jest technikami specjalnymi przy wykorzystaniu metody immunopatologicznej i – w wybranych przypadkach oceny HER2 – metod

biologii molekularnej, takich jak hybrydyzacja *in situ* (*in situ hybridization* – ISH).

Określenie stanu receptorów steroidowych, HER2 i Ki67, jest skierowane do lekarza onkologa i to przez niego wynik tego badania jest interpretowany w kontekście wyboru metody leczenia. Sposób przedstawienia wyników oceny tych parametrów w raporcie patomorfologicznym przedstawiono poniżej.

## 2.1. Określanie czynników predykcyjnych w raku piersi

### Ocena receptorów steroidowych

Ocena immunopatologiczna receptorów steroidowych ER i PR należy do rutynowego postępowania przy opracowaniu patomorfologicznym wszystkich przypadków naciekającego raka piersi i ma znaczenie predykcyjne. Zalecana jest również ponowna ocena tych parametrów w przypadkach wznowy i przerzutów, o ile dostępny jest materiał tkankowy z tych lokalizacji.

Immunopatologiczną ocenę receptorów steroidowych można przeprowadzić w każdym typie materiału diagnostycznego:

- biopsji aspiracyjnej cienkoigłowej,
- biopsji gruboigłowej,
- biopsji mammotomicznej,
- biopsji chirurgicznej,
- materiale pooperacyjnym.

Pierwszorazowa ocena stanu receptorów steroidowych powinna być przeprowadzona, o ile to możliwe, w materiale z guza pierwotnego i przed zastosowanym leczeniem systemowym (uszkodzenie po leczeniu w części przypadków utrudnia interpretację barwienia immunopatologicznego; w części przypadków dochodzi do całkowitej patomorfologicznej odpowiedzi). Ocena powinna być wykonana w komponencie naciekającym (lub mikronacieku – do 1 mm średnicy włącznie) raka. Wyjątek stanowią przypadki rozległego raka przewodowego *in situ*, w których rozważa się hormonoterapię. W tych przypadkach oceny dokonuje się w komponencie *in situ*. Rutynowo ocena czynników predykcyjnych wykonywana jest w materiale pochodzącym z biopsji gruboigłowej. Jeżeli materiał nie pozwala na wiarygodną ocenę tych parametrów (skąpy naciek, zgniecenie materiału, nieswoista reakcja barwna), wskazane jest również stosowanie kontrolnych tkanek w preparatach immunohistochemicznych.

Określenie stanu ER i PR (ujemnego bądź dodatniego) polega na interpretacji wyniku barwienia immunopatologicznego jąder komórek naciekającego raka piersi. Istnieje kilka systemów przedstawiania wyników reakcji barwnej. Według zaleceń z 13. Międzynarodowej Konferencji Raka Piersi w St Gallen (2013) wystarczająca jest ocena odsetka wybarwionych jąder komórek raka naciekającego. Każdy niezerowy odsetek jest uznawany za klinicznie dodatni. Innym systemem zalecanym przez CAP jest skala wg Allreda, stosowana również w Polsce, w której bierze się pod uwagę odsetek wybarwionych jąder komórkowych (*proportion score* – PS) oraz ich siłę wybarwienia (*intensity score* – IS). Wynik (*total score* – TS) jest przedstawiany jako suma PS i IS. Szczegółowe progi dla poszczególnych stopni PS i IS przedstawiono w tabeli V.

W raporcie patomorfologicznym zalecanym przez CAP w ocenie receptorów steroidowych powinny być rozdzielone dwie składowe:

- określenie reakcji barwnej w jądrach komórek raka (odsetka i siły wybarwienia),
- interpretacja kliniczna reakcji barwnej – określenie tzw. stanu receptorów steroidowych.

W praktyce klinicznej interpretacja wyniku oceny receptorów steroidowych opiera się na odsetku wybarwionych komórek. Stosowanym progiem dodatniego stanu jest wybarwienie 1% jąder komórek raka.

### Ocena receptora HER2

Określenie stanu receptora HER2 należy do rutynowego postępowania przy opracowaniu patomorfologicznym naciekającego raka piersi i ma znaczenie predykcyjne, podobnie jak receptory steroidowe. Praktyka postępowania przy określaniu stanu HER2 jest, zgodnie z wytycznymi (CAP, St Gallen), bardziej złożona niż w przypadku oceny receptorów steroidowych i uwzględnia ocenę immunopatologiczną we wszystkich przypadkach naciekającego raka piersi oraz ocenę przy wykorzystaniu metod hybrydyzacji *in situ*

Tabela V. Skala oceny barwienia immunopatologicznego receptorów steroidowych wg Allreda

PS	ODSETEK WYBARWIONYCH JĄDER KOMÓRKOWYCH	IS	SIŁA WYBARWIENIA JĄDER KOMÓRKOWYCH
PS0	0%	IS0	brak
PS1	> 0% do 1%	IS1	słaba
PS2	1–10%	IS2	średnia
PS3	11–33%	IS3	silna
PS4	34–66%	<b>Interpretacja wyniku – total score</b>	
PS5	67–100%	TS	PS + IS
			status ujemny TS = 0, 2, 3
			status dodatni TS = 4, 5, 6, 7, 8, 9

PS – odsetek wybarwionych jąder komórkowych (*proportion score*); IS – siła wybarwienia jąder komórkowych (*intensity score*), TS – total score

**Tabela VI.** Interpretacja statusu receptorów steroidowych (ER i PR) wg zaleceń z 13. Międzynarodowej Konferencji Raka Piersi w St Gallen (2013)

<b>Stan ujemny</b>	brak (0%) wybarwionych jąder komórek raka naciekającego
<b>Stan dodatni</b>	1% lub więcej wybarwionych jąder komórek raka naciekającego (niezależnie od siły wybarwienia)

(np. fluorescencyjnej hybrydyzacji *in situ* – FISH lub chromogenicznej hybrydyzacji *in situ* – CISH) w wyselekcjonowanych immunopatologicznie przypadkach (ok. 15–20% wszystkich raków naciekających).

Immunopatologiczną ocenę receptora HER2 przeprowadzić można w każdym typie materiału diagnostycznego:

- biopsji gruboigłowej,
- biopsji mammotomicznej,
- biopsji chirurgicznej,
- materiale pooperacyjnym.

Mniejszą wartość ma ocena immunopatologiczna receptora HER2 w materiale cytologicznym. Reakcja barwna występuje w błonie komórkowej, która w materiale cytologicznym ulega łatwemu uszkodzeniu, co utrudnia interpretację mikroskopową.

Powszechnie stosowana jest czterostopniowa skala oceny reakcji barwnej przedstawiona w tabeli VII. Interpretację wyników przedstawiono w tabeli VIII.

### 3. Dalsze postępowanie diagnostyczne w przypadkach stanu granicznego HER2

W przypadkach o stanie niejednoznacznym (granicznym) receptora HER2 zalecana jest ocena metodą hybrydyzacji *in situ* (np. FISH) w celu rozstrzygnięcia stanu receptora. Około 15–20% przypadków naciekającego raka piersi wykazuje stan graniczny HER2 oceniany metodą immunohistochemiczną. Z tej grupy w badaniu metodą hybrydyzacji *in situ* ok. 10% przypadków wykazuje amplifikację, co jest interpretowane, jako stan pozytywny receptora HER2. Pozostałe ok. 90% przypadków nie wykazuje amplifikacji genu *HER2*, co jest interpretowane jako stan negatywny receptora HER2.

Istotą oceny amplifikacji jest policzenie kopii genu *HER2* (sonda pojedyncza) lub kopii genu *HER2* i liczby centromerów chromosomu 17, na którym gen *HER2* jest położony (sonda podwójna). Średnia liczba kopii genu *HER2* na komórkę lub proporcja pomiędzy tymi liczbami, z ang. *ratio* – wskaźnik, decyduje o wykazaniu obecności amplifikacji genu *HER2* lub jej braku (tabela IX i X).

Nie do końca rozstrzygniętą kwestią jest sytuacja, w której wynik niejednoznaczny pozostaje ostatecznym po wykonaniu zalecanych dodatkowych testów. Według autorów zmodyfikowanych kryteriów należy dokonać indywidualnej decyzji podczas konsylium, w którym biorą udział lekarz patolog, chirurg i onkolog. W warunkach polskich sytuacja taka nie jest uwzględniona przez Narodowy Fundusz Zdrowia (listopad 2014 r.).

**Tabela VII.** Skala oceny barwienia immunopatologicznego receptora HER2 i kryteria oceny wg ASCO (2013)

WYNIK (SCORE)	KRYTERIA OCENY
0	brak odczynu lub delikatne wybarwienie błonowe o charakterze nieciągłym (punktowe i odcinkowe) w 10% lub mniej komórek raka naciekającego
1+	delikatne wybarwienie błonowe o charakterze nieciągłym (punktowe i odcinkowe) w powyżej 10% komórek raka naciekającego
2+	wybarwienie błonowe o charakterze nieciągłym (punktowe i odcinkowe) i/lub słabe bądź średnie całkowite wybarwienie błonowe w powyżej 10% komórek raka naciekającego lub silne całkowite wybarwienie błonowe w 10% lub mniej komórek raka naciekającego
3+	silne całkowite wybarwienie błonowe w ponad 10% komórek raka naciekającego

**Tabela VIII.** Skala oceny barwienia immunopatologicznego receptora HER2 i interpretacja wg ASCO (2013)

WYNIK (SCORE)	INTERPRETACJA (STAN RECEPTORA HER2)
0	stan negatywny
1+	
2+	stan niejednoznaczny (graniczny; wymaga dalszego postępowania diagnostycznego – ocena metodą ISH z tego samego materiału lub ponownej oceny immunohistochemicznej lub ISH z innego materiału z badanego nowotworu)
3+	stan pozytywny



**Tabela IX.** Raportowanie wyników oceny HER2 wykonywanej metodą hybrydyzacji *in situ* (ISH) wg ASCO 2013 (dla pojedynczej sondy)

WYNIK	KRYTERIA
negatywny (bez amplifikacji)	średnia liczba kopii genu <i>HER2</i> < 4,0 sygnałów/komórkę
niejednoznaczny*	średnia liczba kopii genu <i>HER2</i> ≥ 4,0 i < 6,0 sygnałów/komórkę**
pozytywny (z amplifikacją)	średnia liczba kopii genu <i>HER2</i> ≥ 6,0 sygnałów/komórkę**

\*Należy dokonać ponownej oceny metodą ISH w tym samym materiale lub wykonać nowe badanie immunohistochemiczne lub ISH w innym materiale z badanego nowotworu (o ile jest dostępny)  
 \*\*Ocenione w homogennej i ciągłej populacji w 10% lub więcej komórek raka naciekającego

**Tabela X.** Raportowanie wyników oceny HER2 wykonywanej metodą hybrydyzacji *in situ* (ISH) wg ASCO 2013 (dla podwójnej sondy) – metoda stosowana najczęściej w Polsce

WYNIK	KRYTERIA
negatywny (bez amplifikacji)	wskaźnik ( <i>ratio</i> ) HER2/CEP 17 < 2,0 i średnia liczba kopii genu <i>HER2</i> < 4,0 sygnałów/komórkę
niejednoznaczny*	wskaźnik ( <i>ratio</i> ) HER2/CEP 17 < 2,0 i średnia liczba kopii genu <i>HER2</i> ≥ 4,0 sygnałów/komórkę ale < 6,0 sygnałów/komórkę**
pozytywny (z amplifikacją)	wskaźnik ( <i>ratio</i> ) HER2/CEP 17 ≥ 2,0** (bez względu na średnią liczbę kopii genu <i>HER2</i> ) lub średnia liczba kopii genu <i>HER2</i> ≥ 6,0 sygnałów/komórkę [bez względu na wskaźnik ( <i>ratio</i> )]

\*Należy dokonać ponownej oceny metodą immunohistochemiczną w tym samym materiale, wykonać nowe badanie ISH inną sondą CEP17 w tym samym materiale lub wykonać ponowne badanie ISH lub immunohistochemiczne w innym materiale z badanego nowotworu (o ile jest dostępny)  
 \*\*Ocenione w homogennej i ciągłej populacji w 10% lub więcej komórek raka naciekającego i liczono co najmniej w 20 komórkach w tym obszarze

#### 4. Ocena proliferacji raka piersi za pomocą indeksu Ki67 ocenianego immunohistochemicznie

We wszystkich przypadkach naciekającego raka piersi zalecana jest ocena immunohistochemiczna proliferacji indeksu Ki67. Wynik oceny przedstawiany jest w raporcie patomorfologicznym w postaci odsetka wybarwionych jąder komórek raka. W praktyce odsetek ten kształtuje się od poniżej 1% do 100%. Przyjęta w zaleceniach ekspertów z 13. Międzynarodowej Konferencji Raka Piersi w St Gallen granica niskiego i wysokiego indeksu proliferacyjnego Ki67 to 14% (tab. XI).

#### 5. Problemy dotyczące oceny czynników predykcyjnych w raku piersi

W kilku procentach przypadków ocena immunopatologiczna lub metodami ISH nie pozwala na wiarygodną interpretację ze względów technicznych. Przyczyną może być brak tkanki nowotworowej w bloku parafinowym – każde kolejne skrojenie zmniejsza jej zawartość. Również różnice w przygotowaniu i opracowaniu materiału tkankowego, np. czas jego przechowywania, niekiedy uniemożliwiają wiarygodną ocenę. Warto podkreślić, że przypadki, w których wynik badania jest określony jako niejed-

**Tabela XI.** Ocena proliferacji raka piersi za pomocą indeksu Ki67 ocenianego immunohistochemicznie według zaleceń 13. Międzynarodowej Konferencji Raka Piersi w St Gallen

niska proliferacja	do 14%
wysoka proliferacja	15% i więcej

noznaczny wg kryteriów z 2013 r., nie oznacza, że ocena jest niemożliwa ze względów technicznych.

Różnice w technice wykonania badań immunopatologicznych i ISH, a także użycie różnych przeciwciał, sond lub filtrów barwnych w mikroskopach fluorescencyjnych, a w końcu – subiektywny aspekt końcowej interpretacji przez diagnostę mogą być przyczyną rozbieżnych wyników w tym samym przypadku.

Z tych m.in. przyczyn w raporcie, ewentualnie w dokumentacji pracowni, wskazane jest uwzględnienie informacji o typie przeciwciała lub sondy, która została użyta w każdym przypadku.

Istotnym źródłem błędnej oceny stanu czynników predykcyjnych jest rezygnacja ze stosowania kontroli w barwieniach immunopatologicznych. Jednoczesne wykonywanie barwień w tkance (skrawkach) o znanym dodatnim stanie receptora pozwala zmniejszyć liczbę błędnie ujemnych wyników. W zaleceniach

wskazywana jest również okresowa rola kontroli jakości badań IHC i ISH oraz odpowiednio duża liczba wykonywanych takich badań (co najmniej 200–300 rocznie dla każdego z czynników predykcyjnych) w laboratorium, a także wykonywanych przez patologa lub diagnostę ocen receptora rocznie (co najmniej 100–200). Dodatkowym elementem zwiększającym

wiarygodność raportu z oceny czynników predykcyjnych, przede wszystkim HER2, jest krytyczne podejście do uzyskanych wyników, które precyzują wytyczne CAP i ASCO w tym względzie.

## 6. Szablon ogólnego (synoptycznego) raportu patomorfologicznego



# RAK NACIEKAJĄCY PIERSI SZABLON RAPORTU

NAZWISKO I IMIĘ:		NUMER IDENTYFIKACJI #:		NUMER BADANIA #:	
<b>Rozpoznanie:</b>					
<b>Strona:</b>		<input type="checkbox"/> prawa <input type="checkbox"/> lewa <input type="checkbox"/> Niewyszczególniona			
<b>Procedura:</b>					
<input type="checkbox"/> Wycięcie bez lokalizacji <input type="checkbox"/> Mastektomia <input type="checkbox"/> Wycięcie z lokalizacją <input type="checkbox"/> Inna: _____					
<b>Pobranie węzłów chłonnych (o ile wykonano):</b>					
<input type="checkbox"/> Brak węzłów <input type="checkbox"/> Limfadenektomia <input type="checkbox"/> Węzeł/węzły <input type="checkbox"/> Węzeł/węzły wewnątrz-wartowniczy/wartownicze <input type="checkbox"/> Inne: _____					
<b>Wymiar raka naciekającego:</b>		_____ mm <input type="checkbox"/> Nie można ocenić			
<b>Wielogniskowość:</b>					
<input type="checkbox"/> Nie <input type="checkbox"/> Nieokreślona <input type="checkbox"/> Liczba guzów _____    *wymiar największego guza: _____					
<b>Rozległość naciekania (o ile wymienione struktury są obecne i zajęte):</b>					
<input type="checkbox"/> Nacieki skóry bez owrzodzenia <input type="checkbox"/> Owrzodzenie skóry <input type="checkbox"/> Guzki satelitarne w skórze <input type="checkbox"/> Nacieki mięśnia piersiowego <input type="checkbox"/> Nacieki ściany klatki piersiowej <input type="checkbox"/> Choroba Pageta					
<b>Komponent in situ:</b>					
<input type="checkbox"/> Nieobecny <input type="checkbox"/> DCIS (rak przewodowy in situ)					
<b>Typ histologiczny:</b>		<input type="checkbox"/> NST (bez specjalnego typu; d. przewodowy) <input type="checkbox"/> Zrazikiowy <input type="checkbox"/> Mikronaciekający <input type="checkbox"/> Mieszany <input type="checkbox"/> Inny(): _____			
<b>Stopień złośliwości histologicznej:</b>					
<input type="checkbox"/> G1 <input type="checkbox"/> G2 <input type="checkbox"/> G3 <input type="checkbox"/> Tylko mikroinwazja <input type="checkbox"/> Bez utkania raka po leczeniu <input type="checkbox"/> Wynik nie może być określony					
<b>Różnicowanie gruczołowe/cewkowe:</b>					
<input type="checkbox"/> 1 (> 75% cewek) <input type="checkbox"/> 2 (10–75% cewek) <input type="checkbox"/> 3 (< 10% cewek) <input type="checkbox"/> Tylko mikroinwazja <input type="checkbox"/> Bez utkania raka po leczeniu <input type="checkbox"/> Wynik nie może być określony					
<b>Pleomorfizm jądrocy:</b>		<b>Indeks mitotyczny:</b>			
<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> Tylko mikroinwazja <input type="checkbox"/> Bez utkania raka po leczeniu <input type="checkbox"/> Wynik nie może być określony		<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3			
<b>Marginesy chirurgiczne:</b>					
<input type="checkbox"/> Marginesy nie mogą być ocenione <input type="checkbox"/> Marginesy wolne od nacieku nowotworowego Szerokość najwęższego z marginesu: _____ mm					
		* Dane z gwiazdką nie są obowiązkowe			
		*Określenie marginesu			
		<input type="checkbox"/> Marginesy zajęte przez raka naciekającego (*określenie marginesu i rozległości) <input type="checkbox"/> *Górny _____ <input type="checkbox"/> *Przyśrodkowy _____ <input type="checkbox"/> *Przedni _____ <input type="checkbox"/> *Dolny _____ <input type="checkbox"/> *Boczny _____ <input type="checkbox"/> *Tylny _____			
		<input type="checkbox"/> Marginesy wolne od utkania DCIS Szerokość najwęższego z marginesów: _____ mm *Określenie marginesu _____			
		<input type="checkbox"/> Marginesy zajęte przez DCIS (*określenie marginesu i rozległości) <input type="checkbox"/> *Górny _____ <input type="checkbox"/> *Przyśrodkowy _____ <input type="checkbox"/> *Przedni _____ <input type="checkbox"/> *Dolny _____ <input type="checkbox"/> *Boczny _____ <input type="checkbox"/> *Tylny _____			
		<b>Węzły chłonne (o ile obecne):</b>			
		Liczba ocenionych w/w _____		Liczba w.ch. z mikroprzerzutami _____	
		Liczba ocenionych w.ch. _____		Liczba w.ch. z ITC _____	
		Liczba w.ch. z makroprzerzutami _____		Liczba w.ch. bez kom. raka _____ Rozmiar największego przerzutu w w.ch. _____	
		<b>Stopień zaawansowania (oznaczenia: m – mnogi, r – wznowa, y – po leczeniu):</b>			
		<input type="checkbox"/> m <input type="checkbox"/> r <input type="checkbox"/> y    pT _____    pN _____    pM (o ile obecne) _____			
		<b>Badania dodatkowe (wymagane, o ile dostępne w momencie sporządzania raportu):</b>			
		<b>Receptor estrogenowy (ER):</b> <input type="checkbox"/> Nie wykonano <input type="checkbox"/> Zlecono			
		<input type="checkbox"/> Odsetek komórek z dodatnią reakcją jądrową: _____ %			
		<b>Intensywność:</b> <input type="checkbox"/> Brak <input type="checkbox"/> Słaba <input type="checkbox"/> Średnia <input type="checkbox"/> Silna			
		<input type="checkbox"/> Dodatni <input type="checkbox"/> Ujemny <input type="checkbox"/> Inny: _____			
		<b>Receptor progesteronowy (PR):</b> <input type="checkbox"/> Nie wykonano <input type="checkbox"/> Zlecono			
		<input type="checkbox"/> Odsetek komórek z dodatnią reakcją jądrową: _____ %			
		<b>Intensywność:</b> <input type="checkbox"/> Brak <input type="checkbox"/> Słaba <input type="checkbox"/> Średnia <input type="checkbox"/> Silna			
		<input type="checkbox"/> Dodatni <input type="checkbox"/> Ujemny <input type="checkbox"/> Inne: _____			
		<b>HER2/Neu IHC:</b> <input type="checkbox"/> Nie wykonano <input type="checkbox"/> Zlecono			
		<input type="checkbox"/> Ujemny (0) <input type="checkbox"/> Ujemny (1+) <input type="checkbox"/> Niejednoznaczny (2+) <input type="checkbox"/> Dodatni (Score 3+) <input type="checkbox"/> Inny: _____ <input type="checkbox"/> Nieznany			
		<b>HER2/Neu FISH:</b> <input type="checkbox"/> Nie wykonano <input type="checkbox"/> Zlecono			
		<input type="checkbox"/> Bez amplifikacji <input type="checkbox"/> Niejednoznaczny <input type="checkbox"/> Amplifikacja *Średnia liczba kopii genu <i>HER2</i> na komórkę: _____ *Średnia liczba chromosomów 17 na komórkę: _____ *Wskaźnik ( <i>ratio</i> ): _____			
		<input type="checkbox"/> Nieznany <input type="checkbox"/> Inny: _____			
		<b>Ki67:</b> <input type="checkbox"/> Nie wykonano <input type="checkbox"/> Zlecono    _____ %			
		<b>Podtyp biologiczny:</b> <input type="checkbox"/> Luminalny A <input type="checkbox"/> Trójjemny (przewodowy) <input type="checkbox"/> Luminalny B [HER2(-)] <input type="checkbox"/> Luminalny B [HER2(+)] <input type="checkbox"/> STR hormonozależny <input type="checkbox"/> HER2(+) (nie-luminalny) <input type="checkbox"/> STR hormononiezależny			

## Przykład raportu RAK PIERSI

Strona:	prawa
Materiał:	tumorektomia bez lokalizacji
Pobranie węzłów chłonnych:	limfadektomia
Wymiar raka naciekającego:	1,5 mm
Wielogniskowość:	nie
Rozległość naciekania	
Skóra:	bez naciekania skóry
Ściana klatki piersiowej:	bez naciekania mięśni szkieletowych
Komponent <i>in situ</i> :	nieobecny
Typ histologiczny:	apokrynowy
Stopień złośliwości histologicznej:	G2
Stopień jądrowy:	2
Stopień gruczołowy:	2
Stopień mitotyczny:	2
Marginesy	
Rak naciekający:	marginesy wolne od nacieku nowotworowego szerokość najwęższego marginesu: 4 mm
Węzły chłonne	
Liczba węzłów chłonnych wartowniczych:	4
Liczba wszystkich węzłów chłonnych:	9
Liczba węzłów chłonnych z makroprzerzutami:	3
Liczba węzłów chłonnych z mikroprzerzutami:	1
Liczba węzłów chłonnych z izolowanymi komórkami raka (ITC):	1
Wymiar największego z przerzutów	8 mm
Klasyfikacja TNM:	pT1c pN2a
Receptory steroidowe immunopatologicznie:	
ER	Procent wybarwionych jąder komórek: 30%
	Intensywność barwienia: średnia
	Interpretacja: dodatni
PR	Procent wybarwionych jąder komórek: 30%
	Intensywność barwienia: średnia
	Interpretacja: dodatni
HER2/neu	
	Wynik barwienia immunopatologicznego: niejednoznaczny (2+)
	HER2/neu Wynik FISH: brak amplifikacji

### Klucz do określenia stopnia zaawansowania patomorfologicznego [7. edycja systemu zaawansowania patomorfologicznego TNM wg AJCC]:

**Nowotwór pierwotny (rak naciekający) (pT)**

pTX: nowotwór pierwotny nie może być oceniony; pT0: bez cech nowotworu pierwotnego; pTis (DCIS): rak przewodowy *in situ* pTis (LCIS): rak zrazikowy *in situ*; pTis (Paget): choroba Pageta brodawki piersiowej niezwiązana z rakiem naciekającym i/lub rakiem *in situ* (DCIS i/lub LCIS) w leżącym pod nią mięszem piersi; pT1: nowotwór ≤ 20 mm w największym wymiarze; pT1mi: nowotwór ≤ 1 mm w największym wymiarze (mikronaciekanie); pT1a: nowotwór > 1 mm, ale ≤ 5 mm w największym wymiarze; pT1b: nowotwór > 5 mm, ale ≤ 10 mm w największym wymiarze; pT1c: nowotwór > 10 mm, ale ≤ 20 mm w największym wymiarze; pT2: nowotwór > 20 mm, ale ≤ 50 mm w największym wymiarze; pT3: nowotwór > 50 w największym wymiarze; pT4: nowotwór każdego wymiaru z bezpośrednim zajęciem ściany klatki piersiowej i/lub skóry (owrodzenie lub satelitarne guzki skóry). **Uwaga:** Wyłącznie naciekanie skóry właściwej nie kwalifikuje się jako pT4. pT4a: zajęcie ściany klatki piersiowej, nie włączając zajęcia (zrostu lub naciekania) jedynie mięśnia piersiowego; pT4b: owrodzenie i/lub leżące po tej samej stronie guzki satelitarne i/lub obrzęk (w tym objaw skórki pomarańczowej) skóry, który nie spełnia kryteriów raka zapalnego; pT4c: zarówno T4a, jak i T4b; pT4d: rak zapalny.

**Regionalne węzły chłonne (pN)**

pNX: regionalne węzły chłonne nie mogą być ocenione (np.: uprzednio usunięte lub nieopbrane do badania histopatologicznego); pN0: bez stwierdzonych histopatologicznie przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych; pN0 (-): bez stwierdzonych histopatologicznie przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych, negatywnie IHC; pN0 (+): komórki nowotworu złośliwego w regionalnych węzłach chłonnych na obszarze nie większym niż 0,2 mm lub nie więcej niż 200 komórek (wykrytych w HE lub IHC, w tym ITC (izolowane komórki nowotworowe)); pN0 (mol-): bez stwierdzonych histopatologicznie przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych, negatywnie w badaniu molekularnym (reakcja łańcuchowa polimerazy odwrotnej transkryptazy [RT-PCR]); pN0 (mol+): pozytywne w badaniu molekularnym (RT-PCR), ale bez stwierdzonych histopatologicznie ani IHC przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych; pN1mi: mikroprzerzuty (większe niż 0,2 mm i/lub więcej niż 200 komórek, ale nie większe niż 2,0 mm); pN1a: przerzuty w 1 do 3 węzłów chłonnych dołu pachowego, co najmniej 1 przerzut większy niż 2,0 mm; pN2a: przerzuty w 4–9 węzłów chłonnych dołu pachowego (co najmniej 1 depozyt nowotworu większy niż 2,0 mm); pN3a: przerzuty w 10 lub więcej węzłów chłonnych dołu pachowego (co najmniej 1 depozyt nowotworu większy niż 2,0 mm).

**Przerzuty odległe (M)**

cM0(+): bez klinicznych ani radiologicznych cech przerzutów, ale z depozytami wykrytymi molekularnie lub mikroskopowo stwierdzonymi komórkami nowotworowymi w krwi, szpiku lub w tkance węzłowej pozaregionalnych węzłów chłonnych, które są ≤ 0,2 mm u pacjentów bez objawów ani cech przerzutów; pM1: odległe wykrywalne przerzuty określone klasycznymi klinicznymi i radiologicznymi środkami i/lub histologicznie potwierdzone b > 0,2 mm.