

# Az emlőrák patológiai diagnosztikája, feldolgozása és kórszövetteni leletezése. Szakmai útmutatás a III. Emlőrák Konszenzus Konferencia alapján

CSERNI GÁBOR<sup>1,2</sup>, KULKA JANINA<sup>3</sup>, FRAN CZ MONIKA<sup>4</sup>, JÁRAY BALÁZS<sup>3</sup>, KÁLMÁN ENDRE<sup>5</sup>, KOVÁCS ILONA<sup>6</sup>, KRENÁCS TIBOR<sup>7</sup>, UDVARHELYI NÓRA<sup>8</sup>, VASS LÁSZLÓ<sup>9</sup>

<sup>1</sup>Bács-Kiskun Megyei Önkormányzat Kórháza, Patológiai Osztály, Kecskemét, <sup>2</sup>Szegedi Tudományegyetem, Patológiai Intézet, Szeged, <sup>3</sup>Semmelweis Egyetem, II. Sz. Patológiai Intézet, <sup>4</sup>Szabolcs-Szatmár-Bereg Megyei Kórházak és Egyetemi Oktatókórház, Jósa András Oktatókórház, Patológiai Osztály, Nyíregyháza, <sup>5</sup>Pécsi Tudományegyetem, Patológiai Intézet, 2. sz. Diagnosztikus Labor, Pécs, <sup>6</sup>Kenézy Gyula Kórház, Patológiai Osztály, Debrecen, <sup>7</sup>Semmelweis Egyetem, I. Sz. Patológiai és Kísérleti Rákkutatási Intézet, Budapest, <sup>8</sup>Országos Onkológiai Intézet, Budapest, <sup>9</sup>Flór Ferenc Kórház, Patológiai Osztály, Kistarcsa

## Levelezési cím:

Cserni Gábor, Bács-Kiskun Megyei Kórház, Patológiai Osztály, 6000 Kecskemét, Nyíri út 38. Tel./fax: 76-516-768; Szegedi Tudományegyetem, Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ, Patológiai Intézet, 6720 Szeged, Állomás u. 1. E-mail: cserni@freemail.hu

## Közlésre érkezett:

2016. június 12.

## Elfogadva:

2016. június 20.

A 2009. évben megtartott II. Emlőrák Konszenzus Konferencia óta a betegség diagnosztikájában és kezelésében is történtek olyan változások, amelyek indokoltá tették a 2010. évben megjelent szakmai ajánlások megújítását. Széles körű szakmaközi szakértői egyeztetést követően, a jelen útmutatás a III. Emlőrák Konszenzus Konferencia résztvevőinek nyilvánossága előtti vitát követően került véglegesítésre. A szakmai ajánlás külön érinti a non-operatív diagnosztikát, az intraoperatív diagnosztikát, a műtéti anyagok feldolgozását, a prognosztikai és prediktív faktorok meghatározását, a citológiai, illetve szövettani lelet tartalmi elemeit és egyes speciális kérdéseket, mint a multigénes molekuláris vizsgálatok jelen hazai helyzetét, a patológusok klinikai vizsgálatokban vállalt szerepét és ennek feltételeit, valamint néhány, a jövő szempontjából irányadó pontot. Magyar Onkológia 60:209–228, 2016

**Kulcsszavak:** emlőrák, konszenzus konferencia, patológia, szakmai ajánlás, diagnosztika

*There have been relevant changes in the diagnosis and treatment of breast cancer to implement the updating of the 2010 recommendations made during the 2nd national consensus conference on the disease. Following a wide interdisciplinary consultation, the present recommendations have been finalized after their public discussion at the 3rd Hungarian Consensus Conference on Breast Cancer. The recommendations cover non-operative and intraoperative diagnostics, the work-up of operative specimens, the determination of prognostic and predictive markers and the content of the cytology and histology reports. Furthermore, it touches some special issues such as the current status of multigene molecular markers, the role of pathologists in clinical trials and prerequisites for their involvement, some relevant points about the future.*

*Cserni G, Kulka J, Francz M, Járay B, Kálmán E, Kovács I, Krenács T, Udvarhelyi N, Vass L. Pathological diagnosis, work-up and reporting of breast cancer. Recommendations of the 3rd Hungarian Consensus Conference on Breast Cancer. Hungarian Oncology 60:209–228, 2016*

**Keywords:** breast cancer, consensus conference, pathology, recommendations, diagnostics

A 2009-ben Kecskeméten tartott II. Emlőrák Konszenzus Konferencia során kialakított irányelveket (1) a szerzők alkotta szakértői munkacsoport a III. Emlőrák Konszenzus Konferenciára készülve felülvizsgálta, és ahol az eltelt idő alatt változtatást tartott szükségesnek, a szakmai közvéleményt bevonva, a társszakmák jogos igényeit figyelembe véve módosította, elsősorban más ajánlásokat és újabb keletű evidenciákat felhasználva [2–18]. A jelen dokumentumban megfogalmazott ajánlások egy olyan lehetséges diagnosztikus, feldolgozási és leletezési útmutatást tartalmaznak, amely segíthet az emlőbetegségek optimális felismerésében, ellátásában. Személyi és tárgyi feltételek megléte esetén a szakmai panel követendőnek tartja útmutatását. Az ajánlások háttérében álló evidenciák, eltekintve a külön megjelöltéktől, többnyire a legalacsonyabb szintűek, szakértői konszenzust tükröznek, mivel általában klinikai vizsgálatokkal nem vagy csak korlátozottan validált diagnosztikus közegről van szó. Az ajánlást a Szakmai Kollégium Patológiai Tagozata is megfelelőként elfogadta. A továbbiakban javasolt az anyag rendszeres frissítése.

Az emlőbetegségek diagnosztikájában a nem operatív/preoperatív diagnosztika napjainkban a betegek kezelésének kulcsfontosságú kiindulópontjává vált. Az intraoperatív nyert diagnózis elveszítette korábbi jelentőségét; ma már elfogadott az az álláspont, hogy minden esetben történjen diagnosztikus lépés a kórisme műtét előtti megállapítására.

### NEM OPERATÍV (PREOPERATÍV VAGY ONKOLÓGIAI KEZELÉS ELŐTTI) DIAGNOSZTIKA

A nem operatív/preoperatív patológiai diagnosztika a „diagnosztikus triász” (klinikum, radiológia, patológia) része. Fontos, hogy a patológus ismerje az egyéb vizsgálatok eredményét, és azokat is figyelembe véve fogalmazza meg vé-

leményét az adott esetről. Súlyos tévedések, hibák forrása lehet, ha „légüres térben” történik a patológiai diagnosztika. Minimális elvárás, hogy a patológiai mintákkal kapcsolatosan az elváltozás lokalizációja, fizikális lelete, radiomorfológiája, a radiológus elváltozásról alkotott véleménye, a mintavétel módja és a vonatkozó, illetve releváns kórtörténeti adatok (pl. egyéb szerv malignus tumora az anamnézisben) szerepeljenek a beküldő lapon. Optimális helyzetben a patológiai lelet az egyéb vizsgálati eredményekkel együtt, multidiszciplináris kereteken belül kerül megfelelő diagnosztikus/terápiás kontextusba. Összhang esetén a megfelelő terápiás döntés meghozható, míg összhang hiányában további diagnosztikus lépésekről kell dönteni.

Tudomásul kell venni, hogy mint minden diagnosztikus tesztnak, a nem operatív diagnosztikának is vannak korlátai. E korlátokat tükrözik az európai irányelvekben is megfogalmazott hamis negativitás, hamis pozitivitás, értékelhetetlen kategóriába sorolt és „gyanúsnak” minősített esetek „elfogadható” arányai (1. táblázat) (6).

A radiológiai vagy klinikailag észlelt, malignitás minimális gyanúját is keltő elváltozások patológiai (citológiai vagy szövettani) véleményezése – nagyon ritka kivételektől eltekintve – mindig indokolt a malignitás kizárása vagy megerősítése céljából. Jóindulatúnak vélt elváltozások esetén a benignitás megerősítése is cél lehet. A nem operatív diagnosztika történhet vezérelt vékonytű-aspirációval vagy automata pisztolyos hengerbiopsziával (core-biopszia), esetleg vákuumasszisztált biopsziás eszközzel nyert mintából. Előbbi esetben a C1–C5, utóbbi esetekben a B1–B5 kategorikus besorolás elvárás (2. táblázat), de törekedni kell ezen túlmenő információk megadására is, pl. diagnózis, limitált prognosztikai információ, rákok esetén szövettani típus, nukleáris vagy becsült szövettani grade, tervezett primer szisztémás kezelés (PST) esetén a prognosztikai és prediktív faktorok – lásd alább.

Tapintható képletek esetén is javasolt (elsősorban ultrahang-) vezérelve végezni a mintavételt, a tapintási/valós méret eltérése, a lehetséges nekrozis miatt, illetve azért, mert képalkotókkal nagyobb valószínűséggel megállapítható, hogy a tapintási lelet háttérében nincs valódi körülírt elváltozás (pl. zsírlobulus), vagy, hogy a tapintási lelet nem a képalkotó által jelzett elváltozással esik egybe.

Malignitásra gyanús meszesedéseket elsődlegesen henger- (core) vagy vákuumasszisztált core-biopsziával kell tisztázni. Amennyiben valamilyen ok miatt ilyen meszesedéseknél mégis vékonytű-aspiráció történik, a negatív eredményű aspirációs citológiát nem lehet a malignitás kizárására elfogadni; csak a malignitási gyanút megerősítő pozitivitás esetén fogadható el az aspirációs citológiai vizsgálat eredménye.

Tekintettel arra, hogy az atípusos duktális hámproliferációk és a DCIS (ductalis carcinoma *in situ*) térben változó spektrumot alkotva lehetnek jelen, a mikrokalifikáció területéből származó hengerbiopsziás minta sem lesz feltétlenül

**1. TÁBLÁZAT.** Egyes minőségi jellemzők ajánlott minimális értékei az európai irányelvek alapján (6)

CITOLÓGIA	MINIMUM	AJÁNLOTT
Pozitív prediktív érték (PPÉ)	>98%	>99%
Fals negatív arány (FNA)	<6%	<4%
Fals pozitív arány (FPA)	<1%	<0,5%
Inadekvát arány (INAD)	<25%	<15
Inadekvát arány rákoknál	<10%	<5%
Gyanús arány	<20%	<15%
HENGERBIOPSZIA (CORE-BIOPSZIA)	MINIMUM	AJÁNLOTT
Pozitív prediktív érték (PPÉ)	>99%	>99,5%
Fals negatív arány (FNA)	<0,5%	<0,1%
(B1+B2) arány rákoknál	<15%	<10%
Gyanús arány	<10%	<5%

reprezentatív. Hasonló lehet a helyzet a B3 kategóriába sorolt papilláris és szklerotizáló léziók esetén is. Emiatt ezen elváltozások biztos diagnosztikájához excízió is szükséges lehet. Újabban a B3 kategóriába sorolt léziók közül a papilláris és sugaras, szklerotizáló elváltozások esetén a diagnosztikus excízió el is kerülhet. Ha vákuumasszisztált biopszia történik, és kellően nagy volumenű a minta, akkor a papilláris lézió papillómaként is véleményezhető (B2), és ez a fajta biopszia olykor alkalmas a lézió egészének az eltávolítására, amikor is felesleges műtétnek követnie.

Primer szisztémás (neoadjuváns) kezelés tervezéséhez jó minőségű szövethenger-biopsziás anyag részesítendő előnyben, és ebből minden esetben szükséges a prediktív faktorok meghatározása is (minimálisan ösztrogén- és

progeszteronreceptor-, valamint a HER2-státusz, igény esetén a proliferáció jellemzésére alkalmas marker, általában a Ki67-jelölődési index).

Általánosságban elfogadott nézet, hogy citológiai véleményre alapozva masztektómia nem végezhető, de megbízható, összeszokott teamek esetében ez alól lehet kivétel, valamint szisztémás kezelés is végezhető citológiai mintán végzett prognosztikai marker meghatározásra alapozva, ha ennek megbízható laborháttére rendelkezésre áll. Ha a citológiai vélemény markánsan eltér a radiológiai feltételezéstől (C2/R4-5 vagy U4/5, illetve C4-5/R1-2 és U1-2), ismételt mintavétel, core-biopszia végzése mérlegelendő.

Törekedni kell arra, hogy mind a szövettani, mind a citológiai minták értékelése megbízható, minőségbiztosított laboratóriumokban történjen. Az emlőminták patológiai leletezése (is) kellő jártasságot igényel, aminek Magyarországon nincsenek előírt kritériumai, de nemzetközi ajánlás (EUSOMA: European Society of Breast Cancer Specialists) évi 150 eset körül határozza meg a jártassághoz szükséges minimális anyagforgalmat (19), és a citológiai ráépített szakvizsga is egy, a jártasságot elismerő minősítés a hazai rendszerben.

**A core-biopsziák feldolgozása.** Lényeges, hogy a szövethengerek a hossz tengelyükkel párhuzamosan kerüljenek a blokkba. Általában 2-3 db 1 mm vastag, 10 mm hosszú hengert kapunk vizsgálatra. Ezeket a kis biopsziákra érvényes szabályokat betartva, és szükség szerint több rétegben vizsgáljuk. Célszerű lehet a sorozatmetszeteket rögtön előkezelt tárgylemezre felvenni, mert a kérdéses terület elfaragódhat, mielőtt immunhisztokémiai vizsgálatot végeznénk. A kezelt lemezre húzott, hematoxin-eozin (HE) festett metszetek alkalmasak második lépésben immunhisztokémiai reakciók elvégzésére is. A neoadjuváns kezelés előtt végzett core-biopsziás mintából a tumorok kezelést befolyásoló sajátosságait meg kell határozni, és le kell írni a prediktív faktorokon kívül lehetőleg az alábbiakat is: vaszkuláris invázió és *in situ* komponens esetleges jelenléte.

Vákuumasszisztált mintavétel esetén nagyobb volumenű minták kerülnek feldolgozásra, az eszköz függvényében szövethengerek vagy kisebb fragmentumok formájában. Amennyiben a meszesedést tartalmazó hengereket a mintavető elkülönítette, ezeket célszerű elkülönítetten feldolgozni a szövettani vizsgálat során is. Szükség esetén, elsősorban EDTA (etilén-diamin-tetraacetát) dekalcinálás javasolt; az erős savak alkalmazását kerülni kell (20).

Mikromeszesedés miatt vett sztereotaxiás core-biopsziák esetén, a mikroszkópos vizsgálat során a meszesedések hozzávetőleges méretének megadása azért célszerű, mert kisméretű meszesedés (50 mikrométer alatt) nagy valószínűséggel nem detektálható mamográfiaival, csak ha sok hasonló góc egybevetül, és ezért a radiopatológiai korreláció megfelelő értékelését a méret közlése elősegíti.

Kivételesen a preoperatív diagnosztika minimális invazív sebészi beavatkozás is lehet (incíziós biopszia).

## 2. TÁBLÁZAT. Nem operatív diagnosztikus kategóriák meghatározása

### Citológia

- C1: Elégtelen (mennyiségileg és/vagy minőségileg)
- C2: Benignus
- C3: Atípusos, valószínűleg benignus
- C4: Malignitásra gyanús
- C5: Malignus (*in situ* és invazív egyaránt)

### Hengerbiopszia (core-biopszia)

- B1: Normális emlőszövet/Értékelhetetlen
- B2: Benignus
- B3: Bizonytalan malignitási potenciállal bíró elváltozás (a csoport egészére vonatkozóan az esetek <25%-ában társulhat malignitás)
  - Típusosan ebben a kategóriába sorolják:
    - a szklerotizáló elváltozások közül a sugaras heget, komplex szklerotizáló léziót, szklerotizáló papillómákat;
    - a teljes egészében el nem távolított nem malignus papilláris léziókat;
    - a lobuláris (intraepiteliális) neopláziát (atípusos lobuláris hiperplázia, klasszikus LCIS);
    - az atípusos hámproliferáció duktális típusát (ezt a nevet ajánlott használni hengerbiopsziák esetén az „atypical epithelial proliferation of ductal type” fordításaként, mivel az atípusos duktális hiperplázia mennyiségi kritériumai core-biopsziában nem ítélték meg, így az atípusos duktális hiperplázia hengerbiopsziából nem diagnosztizálható);
    - a mucocèle-szerű elváltozásokat;
    - a celluláris fibroepiteliális léziókat; és
    - az olyan orsósejtes elváltozásokat, amelyeknek egyéb besorolása a mintából nem lehetséges.
- B4: Malignitásra gyanús
- B5: Malignus
  - B5a: *in situ* karcinóma
  - B5b: invazív emlőkarcinóma
  - B5c: nem dönthető el, hogy *in situ* vagy invazív karcinóma
  - B5d: egyéb malignus folyamat

Definitív diagnózisnak tekinthető a C2, B2 (benignus) és C5, B5 (malignus) kategória, de ezeket is csak multidiszciplináris közegben, a képzett és klinikai kép hármas diagnosztikai egységében szabad értelmezni.

A diagnosztikus kategóriákat nem szabad szóveges vélemény nélkül alkalmazni. A kategóriák elsősorban statisztikai értékelés célját szolgálják, és a betegirányítást segítik.

## INTRAOPERATÍV VIZSGÁLATOK

- Az intraoperatív vizsgálatok lehetnek makroszkópos, szabad szemmel végzett vizsgálatok, vagy mikroszkópos (lenyomat- vagy kaparékcitológiai minták, illetve fagyasztott metszetek elemzésével végzett) vizsgálatok. Ezek mindegyike rendelkezik korlátokkal a beágyazásos szövettannal szemben, legfontosabb azt kiemelni, hogy a fagyasztott metszetek minősége és értékelhetősége elmarad a hagyományos metszetekétől. Hazánkban intraoperatív molekuláris vizsgálatokat nem végeznek.

- Nagy kiterjedésű, radiológiailag intraduktális karcinómának diagnosztizált elváltozások és a kizárólagosan mikrokalcifikáció formájában észlelt elváltozások esetében a fagyasztás értelmetlen, mert nem segíti a diagnózis pontosítását, és a vizsgálati anyagot alkalmatlanná teheti a valódi kórisme felállítására. Emiatt ilyen mintákból fagyasztásos vizsgálatot nem végzünk.

- Fagyasztott metszet készítése 10 mm-es vagy annál kisebb elváltozásból tilos, mert ha nem jut az elváltozásból kellő mennyiségű és minőségű minta a beágyazáshoz, az a definitív diagnózist veszélyezteti. Felesleges fagyasztani definitív preoperatív diagnózis esetén.

- A fagyasztásos vizsgálat indikációja jelentősen beszűkült. Kivételesen, amennyiben a preoperatív diagnosztika eredménytelen maradt, multidiszciplináris döntés született fagyasztott metszetek vizsgálatáról, és hasonlóképpen ritkán indokolttá teheti ezt a preoperatív leletek elégtelen vagy bizonytalan volta is.

- Az intraoperatív vizsgálat irányulhat a sebészi reszekciós szél tumormentességének vizsgálatára vagy a tumor és az ép szél távolságának meghatározására is. Ezeket a vizsgálatokat lenyomati kenetek és makroszkópos mérések formájában végezhetjük el. (Ez utóbbi esetben rámetzés előtt az eredeti reszekciós felszínt festékkel jelölni kell!) Az intraoperatív vizsgálatok az őrszemnyirokcsomó-státusz meghatározására is irányulhatnak.

- Az intraoperatív vizsgálat mibenlétéről, elvégezhetőségéről véglegesen a patológus dönt.

- Molekuláris vizsgálatok, szövetszövetbank: Amennyiben rendelkezésre áll olyan infrastruktúra, amely lehetővé teszi szövetszövetek lefagyasztását és  $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ -on történő tárolását, a frissen (intraoperatív) kapott reszekátum kellő orientálása és sebészi felszíneinek jelölése (lásd később) után ajánlott a tumorszövet egy részének ilyen módon történő tárolása – természetesen anélkül, hogy ez a diagnosztikus lehetőségeket a legcsekélyebb mértékben is rontaná.

## POSZTOPERATÍV DIAGNOSZTIKA – FELDOLGOZÁS, EGYÜTTMŰKÖDÉSI ELVEK

- A műtéti preparátumot az eltávolítás után azonnal (maximum 30–60 percen belül), fixálás és rámetzés nélkül a patológiai osztály/patológus rendelkezésére kell bocsátani. Ha ez nem lehetséges, a „Prognosztikai és prediktív faktorok vizsgálata” részben a mintarögzítésre leírtak az irányadók.

A korrekt feldolgozás feltétele, hogy a preparátummal egy időben, a radiológus által annotált preoperatív mammo- gráfias és specimenmammo- gráfias felvétel és lelet álljon a patológus rendelkezésére. A legtöbb emlőmegtartó műtét, multifokális daganatok, kiterjedt DCIS és primer kezelést követő műtéti preparátumok esetében ez elengedhetetlen! Ajánlott – különösen kisebb méretű elváltozásoknál – a szeletekről makrofotó és/vagy egyszerű rajz és – főként a mikrokalcifikációval járó léziók esetében – a szeletekről is specimenmammo- gráfias felvétel készítése.

- Az elváltozás többgócúságát elsősorban a radiológus, másodsorban a patológus állapítja meg. A többgócú tumorok hagyományos felosztása (multifokális vagy multicentrikus) helyett meghatározott számú gócról vagy multiplex/többgócú tumorokról célszerű nyilatkozni. A pT-besorolást a legnagyobb góc alapján adjuk meg, jelezve a többgócúság tényét, mivel az rosszabb prognózissal társul [21–23].

- Mint minden mérés eredménye, a tumorméret makro- és mikroszkópos meghatározása is megközelítő érték, de rögzítése elengedhetetlen. Minimálisan a legnagyobb tumorméretet kell megadni. (Ez eshet más síkba is, mint a szeletelés síkja, ami miatt a tér mindhárom irányában meg kell ítélni a tumor nagyságát.) Ha a makroszkópos és a mikroszkópos mérés között eltérés van, akkor az utóbbi az irányadó – kivéve, ha a tumor olyan nagy, hogy nem lehet vagy értelmetlen mikroszkóposan mérni.

- A tumor méretétől függetlenül a daganatot reprezentatív módon kell feldolgozni, ami ideálisan a teljes metszéspap több síkban történő vizsgálatával érhető el. Nagy tumorok esetén minimumként ajánlható az 1 blokk/1 cm.

- A műtéti preparátumot még a műtőben (pl. sebészi öltésekkel) jelölni kell (legalább három egyértelmű, ideálisan sugárfogó jelzéssel, pl. mediális, laterális, szuperior pólus, vagy centrális/mamilláris, perifériás és óráirányú, vagy két behelyezett öltéssel és az oldal megadásával) a megfelelő orientációhoz. Az orientáció tényét a patológusnak is rögzíteni kell. Javasolt, hogy a faszciát jelölje a sebész (pl. a határaihoz helyezett 4 egyértelműen azonosítható öltéssel), illetve a meglétéről a sebész és a patológus is nyilatkozzon. Bim- bómegtartó műtétnél a retromamilláris régió azonosítása lényeges, ezért helyes, ha azt is jelöli a sebész. Megadjuk a reszekátum méretét cm-ben, három dimenzióban, valamint a tömegét, mivel a volument az jellemzi a legegyszerűbben és a legjobban, és egyes sebészi minőségi indikátorok ez alapján határozhatók meg.

- A műtéti preparátum reszekciós felszíneinek festése – legegyszerűbben egy színnel, de az utólagos tájékozódást megkönnyítendő, legalább két különböző színnel (pl. fekete elülső, kék hátsó felszín) és ideálisan 6 színnel – az ép szél megítélésének szempontjából fontos. Az ajánlatos minimális ép szél megítélése az utóbbi időben jelentősen változott. Randomizált vizsgálatok eredményein és meta- analízisen alapuló (legmagasabb evidenciaszintű) konszen- zusok alapján korai invazív emlőrák (I. és II. stádium) esetén



a reexcíziót indokló pozitív szélnek az tekintendő, amikor a tumorsejteken (invazív vagy *in situ* komponensen) látjuk a festéket – „ink on tumor” [24, 25]. Egyrészt hangsúlyozni kell, hogy ezen ajánlás evidenciái nem vonatkoznak tiszta *in situ* karcinómára, PST-n átesett betegekre vagy akcelerált részleges emlőbesugárzásban (APBI) részesülő betegek tumoraira [25], másrészt ismernünk kell azon technikai korlátokat, amelyek alapján a festék jelenléte nem feltétlenül reszekciós felszín jelez (pl. a zsírszövet arteficiális szétválása esetén a festék becsoroghat mélyebb rétegekbe; több részletben kivett szövetek esetén a részek egymáshoz való viszonya bizonytalanná válik). Tisztában kell azzal is lenni, hogy egyéni mérlegelés alapján, reziduális daganat magasabb kockázatával társuló jelenségek (nagy mennyiségű tumor a szél közvetlen közelében, nem folytonos növekedési mintázat, például extenzív intraduktális komponens, lobuláris szövettani típus vagy diffúz infiltráció) esetén ilyen pozitív szél hiányában is indokolt lehet a reexcízió. Tisztán *in situ* tumorok esetén, hasonlóan magas szintű evidencia a pozitív szélek meghatározására nem áll rendelkezésre. DCIS esetén egy nemzetközi panel ajánlása szerint a 2 mm-es szél megfelelőnek tűnik [24], míg klasszikus lobuláris neoplázia esetén a szél pozitivitása nem hordoz további terápiás indikációt. A szélek vizsgálatok a multidiszciplinaritás jegyében lényeges kiegészítő információ lehet a műtéti leírásban az, hogy a mellkas felé a faszciáig (vagy nem addig) terjedt a kimetszés.

- Kétséget kizáróan megállapítjuk, hogy egy vagy több kóros terime van-e az állományban.

Sorszámozva indítjuk a blokkokat úgy, hogy a makroszkópos leírásból pontosan vissza lehessen következtetni minden blokk elhelyezkedésére az eredeti preparátumon belül.

Minden kórosnak látszó területet, minden mikrokalcifikációt tartalmazó állományt kellően reprezentatív módon elindítunk. Amennyiben készült a szeletekről mammográfias felvétel, a blokkokat a filmen/digitális felvételen is célszerű jelölni.

- A tumorból történő mintavétel mellett elengedhetetlen a tumor környezetében lévő, épnek tűnő területekből – beleértve a sebészi reszekciós felszíneket is – mintát venni szövettani vizsgálatra.

- Amennyiben korábbi biopszia kapcsán vagy attól függetlenül markerklipet helyeztek be, annak leírása (hiányának vagy jelenlétének dokumentálásával, specimenmammográfia segítségével) a patológiai észlelés része.

- A maradék szeleteket sorba rakva, a lehető legjobban rekonstruálhatóan (pl. gézbe csomagolva) tároljuk.

- Nem az épben történt kimetszés esetén reexcízió szükséges, amelynek preparátumát szintén orientálni kell, különös tekintettel az előző kimetszéshez való viszony tisztázására; csak így lehetséges az új reszekciós felszín patológiai vizsgálata.

- A más intézetben készült patológiai mintát kérdéses esetben ajánlott bekérni a vélemény megerősítéséhez.

- Egységes orientációs elvek esetén csak kevés olyan eset adódik, ahol bizonytalanság miatt szükség lehet arra, hogy a műtéti anyag felszeletelése előtt azt a sebész még egyszer lássa, de ilyenkor helytelen ezt a lépést kihagyni. A kiszűrt és eltávolított tumor azonosságának megállapítására posztoperatív megbeszélések kiváló lehetőséget adnak.

- Az intraoperatív specimenmammográfias vizsgálat az esetek döntő többségében az elváltozást diagnosztizáló radiológiai osztályon történik. Megfelelő felszerelés birtokában a patológiai osztályok is végezhetik ezt a vizsgálatot, a felvett azonban minden esetben össze kell hasonlítani az eredeti mammogrammal úgy, hogy mammográfus radiológus is jelen legyen. A patológiai feldolgozásokor az eredeti mammográfias felvétel jelenléte, annak a specimenmammográfival való összevetése is fontos. Amennyiben MR-vizsgálat is történt, célszerű, ha ennek lelete, illetve a vizsgálat képi anyaga is rendelkezésre áll, MR-hez értő radiológussal való egyeztetés lehetőségével.

- Lehetőség szerint ajánlott az ún. óriásblokkok és -metszetek készítése. A módszer szélesebb körű elterjedése érdekében az ajánlás nyomatékos, mivel a nagyobb méretű (leginkább a 4×6 vagy 5×7 cm-es metszetek terjedtek el) metszetek sokkal pontosabb radiopatológiai korreláltságot tesznek lehetővé, a tumorok méretének pontosabb meghatározását biztosítják, és a patológiai laboratóriumokban megszokott infrastruktúrával elkészíthetők. Ennél lényegesen nagyobb metszetek is léteznek, de azok készítése, tárolásra való előkészítése és tárolása különleges infrastruktúrát igényel. A nagy metszetek csak sok kis (hagyományos) metszettel és komplex orientációs rekonstrukcióval adhatnak a nagy metszetekéhez hasonló pontosságú információt [26], ami viszont sokkal időigényesebb. A nagy metszetek mellett mindig célszerű hagyományos méretű metszeteket is készíteni a tumorból, mivel az immunhisztokémiát igénylő prognosztikai és prediktív markerek meghatározása ezekkel egyszerűbb, gazdaságosabb.

- Maszektómia kapcsán a mamilla és areola feldolgozása javasolt.

- PST esetében a tumort eredetileg tartalmazó, és optimális esetben a kezelés megkezdése előtt a patológus számára is láthatóan megjelölt terület (tumorágy) és környezete részletesen feldolgozandó a valós regresszió megállapítása céljából. Radiopatológiai összehasonlítás (specimenmammográfia, szeletekről készült specimenmammográfia) és óriásblokktechnika javasolt. Különös figyelmet kell fordítani a többgócúság megállapítására is. Ha szükséges, rutin HE-festés mellett bizonytalan megítélhetőség esetén citoke-  
ratin-immunhisztokémia is igénybe vehető a reziduális tumor kimutatására. A regresszió megítélését segítheti a korábbi hengerbiopsziás mintával való összevetés. A regresszió fokának mennyiségi megítélésére a 3. táblázatban bemutatott sémát javasoljuk. A reziduális tumormennyiség kvantitatív megítélésére alkalmas az MD Anderson Cancer Center munkatársai által kidolgozott RCB (residual cancer burden)

### 3. TÁBLÁZAT. Javaslat a primer tumor (TR) és nyirokcsomóáttét (NR) regresszió megítélésének módjára

#### Primer tumor (TR)

- 1: Teljes patológiai regresszió
  - a: nincs reziduális karcinóma
  - b: nincs reziduális invazív karcinóma, de van reziduális DCIS
- 2: Részleges terápiás válasz
  - a: minimális (<10%) reziduális (invazív) daganat
  - b: egyértelmű terápiás válasz 10–50% közötti reziduális (invazív) daganattal
  - c: egyértelmű terápiás válasz, de >50% reziduális (invazív) daganattal
- 3: Nincs regresszióra utaló jel

#### Nyirokcsomók (NR)

- 1: Nincs metasztázis, regressziós jelek sem láthatók
  - 2: Nincs metasztázis, de regresszió jelei láthatók
  - 3: Metasztázis regresszió jeleivel
  - 4: Metasztázis regressziós jelek nélkül
- Több különböző terápiás választ mutató nyirokcsomó esetén mindig a rosszabb választ tükröző besorolás a megfelelő.

kalkulátor, amelyik a tumorsejteket még tartalmazó tumorágy két legnagyobb dimenzióját, cellularitását és ezen belül az *in situ* karcinómás komponens százalékos arányát, valamint az

### 4. TÁBLÁZAT. Tumort infiltráló limfociták (TIL) kvantifikálásának ajánlása a nemzetközi TIL-munkacsoport szerint [29]

- A TIL %-os mennyiségét a mononukleáris stromális lobsejtek (beleértve a plazmasejteket és limfocitákat is) által elfoglalt stromális terület és a tumorstroma teljes területének %-os arányaként kell megadni.
- A TIL-t az invazív tumor határain belül kell értékelni.
- Ki kell zárni az értékelésből a) a tumorhatáron túli, b) a DCIS körüli, c) a normális lobulusok körüli mononukleáris sejteket, valamint d) a művi károsodott, e) a nekrotikus, f) a regresszív hialinizációt mutató és g) a korábbi core-biopszia helyét mutató területeket.
- Betegenként egy 4–5 mikron vastag,  $\times 200$  vagy  $\times 400$  nagyítással vizsgált metszet elemzése elegendő.
- A teljes metszetek favorizálандók a hengerbiopsziákkal szemben, de PST kapcsán csak az utóbbiak értékelhetők.
- Az átlagos TIL meghatározására van szükség a metszetben, nem pedig a legintenzívebben beszűrt területek kizárólagos vizsgálatára.
- A TIL folytonos változókénti kvantifikálását a lehető legmagasabb precizitással kell végezni, ami a napi gyakorlatban, általában 5-re vagy 0-ra végződő százalékértékekre való kerekítést jelent.
- Figyelembe kell venni azt is, hogy a limfociták típusosan nem alkotnak összefolyó sejtcsoportokat, ezért a TIL-lel beszűrt stroma területében (a mennyiség számlálójában; a nevező a teljes intratumorális stroma területe) kis üres rések elfogadhatók a mononukleáris lobsejtek között, és ilyenek vannak a 100%-os stromális TIL felső érték mellett is.
- Formális határértékek nem kerültek meghatározásra. A stromális TIL szemikvantitatív értéke mellett olyan leíró megjelölés is használható, mint pl. a limfocitapredomináns emlőrák (LPBC), amelyben a limfociták száma meghaladja a tumorsejteket.

áttétes nyirokcsomók számát és a legnagyobb áttét méretét használja változóként (<http://www3.mdanderson.org/app/medcalc/index.cfm?pagename=jsconvert3>) [27]. Patológiai komplett regresszió (pCR) csak a tumorágy teljes (nagy eredeti tumorok esetén pedig igen alapos részleges) feldolgozása, valamint az eltávolított nyirokcsomók feldolgozása alapján adható meg. A pCR akkor áll fenn, ha az emlőben nincsen reziduális invazív karcinóma, és a nyirokcsomók is teljesen tumormentesek: TR1 és NR1 vagy NR2 [28].

A (primer) szisztémás kezelés hatékonyságára prediktív és emellett prognosztikai értékkel is bíró paraméter lehet a tumort infiltráló limfociták (TIL) mennyiségi meghatározása, amely PST esetén hengerbiopsziából, egyéb esetben a műtéti preparátumból határozható meg. Egy nemzetközi ajánlás értelmében csak az invazív tumor határain belül, a stromában lévő limfociták/„kereksejtek” veendő figyelembe [4. táblázat] [29]. A TIL jelenléte alapján elkülöníthető egy limfocita-predomináns emlőrák (LPBC) csoport (kevesebb a tumorsejt, mint a limfoid stroma, illetve nyiroksejt), amely nagyobb arányban mutat patológiai komplett regressziót neoadjuváns kezelést követően. A TIL leginkább tripla-negatív és HER2-pozitív emlőrákokban prediktív a jelentős vagy komplett regresszióra [30].

## HAGYOMÁNYOS PROGNOSZTIKAI TÉNYEZŐK

### A primer tumor paraméterei

A tumorok egyik leglényegesebb prognosztikai markere az invazív tumor mérete. Ezt mindig a legnagyobb góc legnagyobb mérete alapján kell megadni, és ez a pTNM pT kategóriáját meghatározó méret [5. táblázat]. Lehetőség szerint mikroszkóposan kell mérni, de nagy tumorok esetén a makroszkópos mérés is elfogadható. Az *in situ* karcinómás komponens is magában foglaló teljes tumorméret a lokoregionális kezelés szempontjából fontos, így külön megadása lényeges. Extenzív intraduktális komponensről általában akkor beszélünk, ha a fő invazív tumorgóc >25%-át alkotó, és a széleit a környező emlőállományba terjedve meghaladó DCIS van jelen, vagy a tumor predominálón DCIS, de invazív góccok vannak benne [32]. Tekintettel arra, hogy az invazív tumorméret és a teljes tumorméret ilyen definíciója csak egygócú tumorok esetén egyértelmű, többgócú tumorok esetén a tumor kiterjedése is megadandó; ez a tumor által érintett emlőállomány legnagyobb mérete, és egygócú tumor esetén a teljes tumormérettel egybeesik. Az invazív tumorok lehetnek egygócúak (unifokálisak), többgócúak (multifokálisak) és diffúzak. A többgócú invazív tumorok gócai között tumormentes emlőállomány, benignus elváltozás [21, 22] vagy *in situ* karcinóma [22] található. A diffúz invazív rákok legfőbb jellemzője a jól körülírt tumortest radiológiai és patológiai hiánya, a pókhálószerű infiltráció [21, 22]. A tumor invazív méretét, teljes tumorméretét és kiterjedését hasonlóan értelmezzük PST-t követően is, és e paraméterek ilyen esetekben is meghatározandók.

**5. TÁBLÁZAT.** A pTNM-kategóriák definíciója az emlőrákok stádiumbesorolásához, valamint a TNM 7. kiadás (2009) módosításai a korábbi kiadáshoz képest

<p><b>pT – primer tumor</b>                  Patológiai T-kategória: azonos a klinikai T-osztályozással, de méretben csak az invazív komponens szövettani metszeten mért átmérője számít. Nagyobb, mikroszkóposan egy blokkban nem mérhető tumorok esetén a makroszkópos méret is megfelelő a TNM 7. kiadása értelmében.</p> <p>pTx A primer tumor nem ítéhető meg                  pT0 Nincs kimutatható primer tumor                  pTis <i>In situ</i> karcinóma                  pTis (DCIS) Duktális <i>in situ</i> karcinóma                  pTis (LCIS) Lobuláris <i>in situ</i> karcinóma                  pTis (Paget) Paget-kór társuló <i>in situ</i> vagy invazív tumor nélkül (ha a Paget-kór <i>in situ</i> vagy invazív emlőrákkal társult, akkor az utóbbi tumor mérete szerint osztályozunk)                  pT1 2 cm-es vagy ennél kisebb átmérőjű invazív tumor                  pT1mi 0,1 cm-es vagy kisebb átmérőjű mikroinvázió                  pT1a A tumor 0,1 cm-nél nagyobb, de nem haladja meg a 0,5 cm-t                  pT1b A tumor 0,5 cm-nél nagyobb, de nem haladja meg az 1 cm-t                  pT1c A tumor 1,0 cm-nél nagyobb, de nem haladja meg a 2 cm-t                  pT2 A tumor 2 cm-nél nagyobb, de nem haladja meg az 5 cm-t                  pT3 A tumor 5 cm-nél nagyobb                  pT4 Bármely méretű tumor közvetlen mellkasfalra (a), vagy bőrre (b) terjedéssel                  pT4a Mellkasfalra terjedés                  pT4b Ödéma (peau d'orange) vagy a bőr kifeléyesedése vagy szatellita bőrgöbök azonos emlőben                  pT4c Ha a T4a és T4b kritériumok együttesen vannak jelen                  pT4d Gyulladásos (inflammatorikus) karcinóma</p>		<p>pN1c Áttét 1–3 hónalji nyirokcsomóban és az arteria mamma interna menti nyirokcsomókban, utóbbi a pN1b alatt leírt feltételekkel.                  pN2 Áttét 4–9 hónalji nyirokcsomóban vagy fizikális vizsgálattal és/vagy képalkotóval kimutatható mamma interna nyirokcsomóáttét, hónalji nyirokcsomóáttét nélkül.*                  pN2a Áttét 4–9 hónalji nyirokcsomóban.                  pN2b Klinikailag kimutatható arteria mamma interna menti nyirokcsomóáttét hónalji nyirokcsomóáttét nélkül.                  pN3 Áttét 10 vagy több hónalji nyirokcsomóban, vagy infra-klavikuláris nyirokcsomókban, vagy klinikailag kimutatható azonos oldali mamma interna nyirokcsomókban* 1 vagy több áttétes hónalji nyirokcsomó jelenlétében, vagy áttét több mint 3 hónalji nyirokcsomóban klinikailag ki nem mutatható mikroszkopikus mamma interna menti nyirokcsomóáttétekkel, vagy azonos oldali szupraklavikuláris nyirokcsomóáttétek.                  pN3a Áttét több mint 10 hónalji nyirokcsomóban, vagy áttét az infra-klavikuláris nyirokcsomókban                  pN3b Klinikailag kimutatható áttét azonos oldali arteria mamma interna menti nyirokcsomókban* 1 vagy több áttétes hónalji nyirokcsomóval együtt, vagy áttét több mint 3 hónalji nyirokcsomóban és arteria mamma interna menti nyirokcsomókban, utóbbi csak őrszemnyirokcsomó-vizsgálattal mikroszkóposan kimutatható, de klinikailag nem észlelhető.                  pN3c Azonos oldali szupraklavikuláris nyirokcsomóáttétek.                  „pN1(mol+)” A TNM 7. kiadása által nem elfogadott kategória, amelyet a European Working Group for Breast Screening Pathology azonban ajánl a szinte kizárólag kvantitatív molekuláris vizsgálattal elemzett és ezáltal azonosított, pN0(mol+) kategóriánál nagyobb volumenű áttétek jelölésére.</p>																																																				
<p><b>pN – regionális nyirokcsomók patológiai osztályozása</b>                  Az osztályozáshoz legalább I. szintű disszekció szükséges, és a vizsgált nyirokcsomók száma legalább 6 legyen. (A TNM ajánlása minimum 6 nyirokcsomó, de ez is csak az őrszemnyirokcsomó-biopszia és az angolszász-skandináv hónalji mintavétel keretein túl.)                  pNx A regionális nyirokcsomók nem ítéletők meg (nincs vizsgálatra eltávolítva vagy már előzőleg eltávolították).                  pN0 Nincs regionális nyirokcsomóáttét.                  pN0i (-) Szövettanilag nincs kimutatható regionális nyirokcsomóáttét, negatív IHC.                  pN0i (+) Szövettanilag igazolható, 0,2 mm-nél nem nagyobb vagy 200-nál kevesebb daganatsejtet tartalmazó nyirokcsomó-érintettség. (A legnagyobb összefüggő sejtcsoport mérete, több ilyen esetén vagy ilyenek hiányában a sejtszám az irányadó.)                  pN0 (mol-) Szövettanilag nincs regionális nyirokcsomóáttét, negatív molekuláris biológiai leletek [általában RT-PCR vagy OSNA – one step nucleic acid amplification].                  pN0 (mol+) Szövettanilag nincs regionális nyirokcsomóáttét, pozitív molekuláris biológiai leletek [általában RT-PCR vagy OSNA].                  pN1mi Mikrometasztázis (nagyobb mint 0,2 mm, nem nagyobb mint 2,0 mm).                  pN1 Áttét 1–3 azonos oldali hónalji nyirokcsomóban és/vagy a mamma interna menti nyirokcsomókban, utóbbi esetben sentinel nyirokcsomó meghatározással észlelt, klinikailag nem kimutatható.                  pN1a Áttét 1–3 hónalji nyirokcsomóban.                  pN1b Áttét az arteria mamma interna menti nyirokcsomókban, csak őrszemnyirokcsomó-vizsgálattal észlelt mikroszkopikus betegség, képalkotó vagy fizikai vizsgálattal nem detektálható.</p>		<p><b>pM – távoli metasztázis</b>                  pM1-nek csak akkor klasszifikáljuk a távoli áttétet, ha annak hisztológiai vagy citológiai vizsgálata megtörtént (tehát az áttétet műtéttel eltávolították vagy abból biopszia történt).</p>																																																				
<p><b>Stádiumbesorolás</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Stádium</th> <th>T</th> <th>N</th> <th>M</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0</td> <td>Tis</td> <td>N0</td> <td>M0</td> </tr> <tr> <td>IA</td> <td>T1**</td> <td>N0</td> <td>M0</td> </tr> <tr> <td>IB</td> <td>T0, T1**</td> <td>N1mi</td> <td>M0</td> </tr> <tr> <td>IIA</td> <td>T0, T1**</td> <td>N1</td> <td>M0</td> </tr> <tr> <td></td> <td>T2</td> <td>N0</td> <td>M0</td> </tr> <tr> <td>IIB</td> <td>T2</td> <td>N1</td> <td>M0</td> </tr> <tr> <td></td> <td>T3</td> <td>N0</td> <td>M0</td> </tr> <tr> <td>IIIA</td> <td>T0, T1**, T2</td> <td>N2</td> <td>M0</td> </tr> <tr> <td></td> <td>T3</td> <td>N1, N2</td> <td>M0</td> </tr> <tr> <td>IIIB</td> <td>T4</td> <td>N0, N1, N2</td> <td>M0</td> </tr> <tr> <td>IIIC</td> <td>bármely T</td> <td>N3</td> <td>M0</td> </tr> <tr> <td>IV</td> <td>bármely T</td> <td>bármely N</td> <td>M1</td> </tr> </tbody> </table>		Stádium	T	N	M	0	Tis	N0	M0	IA	T1**	N0	M0	IB	T0, T1**	N1mi	M0	IIA	T0, T1**	N1	M0		T2	N0	M0	IIB	T2	N1	M0		T3	N0	M0	IIIA	T0, T1**, T2	N2	M0		T3	N1, N2	M0	IIIB	T4	N0, N1, N2	M0	IIIC	bármely T	N3	M0	IV	bármely T	bármely N	M1	<p>*A klinikailag kimutatott áttét definíciója a National Comprehensive Cancer Network szerint: képalkotó vizsgálattal kimutatott (kivéve a limfoszcintigráfiát) vagy fizikális vizsgálattal észlelt, malignitásra nagyon gyanús vagy vékonytű-aspirációval igazolt áttét alapján makrometasztázisnak feltételezett [31].                  **T1mi is beleértve</p>
Stádium	T	N	M																																																			
0	Tis	N0	M0																																																			
IA	T1**	N0	M0																																																			
IB	T0, T1**	N1mi	M0																																																			
IIA	T0, T1**	N1	M0																																																			
	T2	N0	M0																																																			
IIB	T2	N1	M0																																																			
	T3	N0	M0																																																			
IIIA	T0, T1**, T2	N2	M0																																																			
	T3	N1, N2	M0																																																			
IIIB	T4	N0, N1, N2	M0																																																			
IIIC	bármely T	N3	M0																																																			
IV	bármely T	bármely N	M1																																																			

**5. TÁBLÁZAT.** A pTNM-kategóriák definíciója az emlőrákok stádiumbesorolásához, valamint a TNM 7. kiadás (2009) módosításai a korábbi kiadáshoz képest (folytatás)

#### Változások a korábbi kiadáshoz képest:

##### Nyirokcsomók (N):

Az izolált tumorsejtcsoportok osztályozása pontosabb lett: Kis sejtcsoportok, amelyek nem haladják meg a 0,2 mm-t, vagy nem összefolyó, illetve majdnem összefolyó daganatsejtcsoportok, amelyek legfeljebb 200 sejtet tartalmaznak egyetlen megvizsgált metszetben, izolált tumorsejtként értékelendők. A besorolásnak egy algoritmikus sémája is közlésre került [12].

Az (sn) jelölés használatát pontosították: Ha 6-nál több őrszemnyirokcsomót távolítanak el, az (sn) mellőzendő.

A Stage I emlőtumorokat Stage IA és Stage IB csoportra osztották. A Stage IB kis tumor (T1) csak mikrometasztázissal (pN1mi).

##### Egyéb változások:

- A pT-kategória meghatározásának legpontosabb módszere a mikroszkópos mérés.
- A DIN és LIN némenklátúra nem terjedt el. A TNM 7. következetesen a DCIS és LCIS elnevezést használja.
- A Paget-kór csak akkor minősül pTis (Paget)-nek, ha biztosan nincs mögötte *in situ* vagy invazív karcinóma.
- Mind DCIS, mind LCIS esetében törekedni kell a pontos méret megadására.
- A multifokális mikroinvazív karcinóma viselkedése kevésbé ismert.
- Többgócúság: ha igazolható, hogy különálló tumorgócokról van szó, lehetnek akár egy kvadránsban belül is.

- Inflammatorikus karcinóma: csak a jellegzetes bőrtünetek alapján diagnosztizálható. (Kizárólag a dermisz nyirokútjaiban terjedő daganatsejtek alapján nem!)

- A differenciáció megadására csak a Nottingham-grade használata a megfelelő.

- M0(i+): 0,2 mm-nél kisebb igazolt áttét vagy keringő tumorsejtek. A stádiumot nem változtatja meg. Az Mx kategória törlésre került; minden M0, amíg tünetek vagy vizsgálatok alapján nem igazolódik az ellenkezője. A pM0 kategória szintén törlésre került, élőben végzett patológiai vizsgálattal (biopszia alapján) csak a távoli metasztázis jelenléte (pM1) igazolható, a hiánya nem.

- Primer szisztémás kezelés (PST) után a tumor méretét a legnagyobb összefüggő góc alapján adjuk meg, és jelöljük, ha több góc van. Megjegyzés: a definíciók folyamatosan változnak! A fibrózist kihagyó, és csak a legnagyobb összefüggő góc méretén alapuló kvantifikáció alulbecsülheti a reziduális tumor besorolását, és ez az ypT kategória meghatározásához előírt mérés nem azonos az RCB kapcsán előírt, és a tumorsejteket tartalmazó fibrotikus terület méretét megcélzó méréssel, melybe a tumorsejteket nem tartalmazó fibrotikus terület már nem számolandó bele [28].

- PST utáni ypN0(i+) nem tekintendő patológiai komplett remisszióknak (pCR).

- Prognosztikus faktorok: ER (ösztrogénreceptor), PR (progesteronreceptor), HER2, multigén teszt

Az *in situ* karcinómák is hasonlóan osztályozhatók mintázatuk, megoszlásuk szerint: egygócú (unifokális) az elváltozás, ha egy vagy egymáshoz közeli, összefüggő területen lévő több terminális duktulolobuláris egységet (TDLU) érint. Az *in situ* karcinóma akkor többgócú (multiplex, multifokális), ha az érintett TDLU-k egymástól távolabb vannak, nem függenek össze. A Tot-féle klasszifikáció szerint akkor diffúz az *in situ* karcinóma, ha elsődlegesen a nagy ductusokat érinti. Az invazív és *in situ* karcinóma megoszlása egy kombinált megoszlás szerint is összegezhető, ha bármely komponens diffúz, akkor az egész daganat diffúz tumorként értelmezendő. Ha az invazív vagy *in situ* karcinóma több gócot alkot, akkor multiplex (multifokális) daganatról van szó, és csupán akkor van szó unifokális (egygócú) tumorról, ha invazív (és/vagy *in situ*) komponense egy gócban található [22, 23]. A beosztás a sebészi kezelést befolyásoló jelleg mellett prognosztikai jelentőséggel is bír.

A tumorok szövettani típusa a WHO- (World Health Organization) osztályozás szerint adandó meg [6. táblázat]. A korábban invazív ductuskarcinóma néven megjelölt heterogén tumorcsoport jelenleg preferált megjelölése a nem speciális típusú (NST) emlőrák, ami arra utal, hogy nem tartalmaznak olyan jegyeket, amelyek alapján a többi, speciális típusú rákként lehetne őket osztályozni.

A differenciációt invazív hámdaganatok esetén a nottinghami kombinált szövettani grade meghatározási séma alapján adjuk meg [7. táblázat]. Invazív tumorok esetén megadható a bizonyított prognosztikai értékkel bíró Notting-

ham Prognosztikai Index (NPI) is, amelynek kiszámításában a 8. táblázat nyújt segítséget. A tiszta DCIS-ként besorolt tumorok esetén a differenciáció meghatározásában szintén háromszatú rendszert javasunk [9. táblázat], és ugyancsak megadható egy gyakran használt prognosztikai faktor, a Van Nuys Prognosztikai Index [10. táblázat].

Az invazív daganatok esetén nyilatkozni kell még a limfovaszkuláris invázió (nyirok- és/vagy vérérinvázió) jelenlétéről vagy hiányáról.

#### Hónalji nyirokcsomóstátusz meghatározása

A betegek preoperatív kivizsgálásának részét képezi a hónalji fizikális és ultrahangvizsgálata, mely során különbséget kell tenni a klinikailag (beleértve a hónalji ultrahangvizsgálattal és aspirációs citológiával igazolt) áttétes és áttétmentes betegek között. Emiatt a céltott mintavétel (többnyire aspirációs citológia, ritkán hengerbiopszia) klinikai gyanú esetén része a preoperatív kivizsgálásnak. Az axilláris nyirokcsomóból nyert minta az áttét tényének megállapításán túl alkalmas lehet a tumor egyes prognosztikai/prediktív faktorainak (ER, PR, HER2, Ki67) meghatározására.

#### Axilláris blokk feldolgozása

Valamennyi nyirokcsomót ki kell preparálni szövettani vizsgálatra. Az 5 mm-nél nagyobb nyirokcsomókat 2-3 mm vastag szeletekre vágva ágyazzuk be, az 5 mm-nél kisebbeket egészben kell beágyazni. A makroszkóposan egyértelműen



**6. TÁBLÁZAT.** Az emlőtumorok szövettani osztályozása a WHO ajánlása szerint [33]

TUMORCSOPORT	TUMOR NEVE	KÓD
<b>Epiteliális tumorok</b>		
Invazív emlőrákok	nem speciális típusú invazív karcinóma	8500/3
	pleomorf karcinóma	8022/3
	karcinóma oszteoklasztszerű stromális óriássejtekkel	
	karcinóma koriokarcinómára emlékeztető jegyekkel	8035/3
	karcinóma melanotikus jegyekkel	
	invazív lobuláris karcinóma	
	klasszikus lobuláris karcinóma	
	szolid lobuláris karcinóma	
	alveoláris típusú lobuláris karcinóma	8520/3
	pleomorf lobuláris karcinóma	
	tubulo-lobuláris karcinóma	
	kevert lobuláris karcinóma	
	tubuláris karcinóma	8211/3
	kribriiform karcinóma	8201/3
	mucinózus karcinóma	8480/3
	karcinóma medulláris jelleggel	
	medulláris karcinóma	8510/3
	atípusos medulláris karcinóma	8513/3
	nem speciális típusú invazív karcinóma medulláris jegyekkel	8500/3
	karcinóma apokrin differenciációval	
	karcinóma pecsétgyűrűsejtes differenciációval	
	invazív mikropapilláris karcinóma	8507/3*
	nem specifikus típusú metaplasztikus karcinóma	8575/3
	jól differenciált adenozkvamózus karcinóma	8570/3
	fibromatózis-szerű metaplasztikus karcinóma	8572/3
	laphámkarcinóma	8070/3
	orsósejtes karcinóma	8032/3
	metaplasztikus karcinóma mezenhimális differenciációval	
	kondroid differenciációval	8571/3
	osszeális differenciációval	8571/3
	egyéb típusú mezenhimális differenciációval	8575/3
	kevert metaplasztikus karcinóma	8575/3
	mioepiteliális karcinóma	8982/3

\*Ezeket az új kódokat az IARC/WHO Bizottsága hagyta jóvá az ICD-O (BNO-O) számára.

6. TÁBLÁZAT. Az emlőtumorer szöveti osztályozása a WHO ajánlása szerint [33] (folytatás)

TUMORCSOPORT	TUMOR NEVE	KÓD
<b>Ritka típusok</b>		
	karcinóma neuroendokrin jegyekkel	
	jól differenciált neuroendokrin tumor	8246/3
	alacsonyan differenciált neuroendokrin karcinóma (kissejtes karcinóma)	8041/3
	karcinóma neuroendokrin differenciációval	8574/3
	szekretoros karcinóma	8502/3
	invazív papilláris karcinóma	8503/3
	acináris sejtes karcinóma	8550/3
	mukoepidermoid karcinóma	8430/3
	polimorf karcinóma	8525/3
	onkocitás karcinóma	8290/3
	lipiddús karcinóma	8314/3
	glikogéndús világossejtes karcinóma	8315/3
	sebaceus karcinóma	8410/3
Nyálmirigy/bőrfüggelékmirigy típusú daganatok	cilindróma	8200/0
	világossejtes hidradenóma	8402/0*
Epiteliális-mioepiteliális tumorok	pleomorf adenóma	8940/0
	adenomioepitelióma	8983/0
	adenomioepitelióma karcinómával	8983/3*
	adenoid cisztikus karcinóma	8200/3
Prekurzor léziók	duktális <i>in situ</i> karcinóma	8500/2
	lobuláris neoplázia	
	lobuláris <i>in situ</i> karcinóma	8520/2
	klasszikus típus	8520/2
	pleomorf típus	8519/2*
	atípusos lobuláris hiperplázia	
Intraduktális proliferatív léziók	típusos duktális hiperplázia	
	hengersejtes léziók (beleértve a „lapos” – „flat” – epiteliális atípiát)	
	atípusos duktális hiperplázia	
Papilláris léziók	intraduktális papillóma	8503/0
	intraduktális papillóma atípusos hiperpláziával	8503/0
	intraduktális papillóma duktális <i>in situ</i> karcinómával	8503/2 *
	intraduktális papillóma lobuláris <i>in situ</i> karcinómával	8520/2
	intraduktális papilláris karcinóma	8503/2

\*Ezeket az új kódokat az IARC/WHO Bizottsága hagyta jóvá az ICD-O (BNO-O) számára.

**6. TÁBLÁZAT.** Az emlőtumorok szövettani osztályozása a WHO ajánlása szerint [33] *(folytatás)*

TUMORCSOPORT	TUMOR NEVE	KÓD
Papilláris léziók	enkapszulált papilláris karcinóma	8504/2
	enkapszulált papilláris karcinóma, invázióval	8504/3
	szolid papilláris karcinóma	
	<i>in situ</i>	8509/2
	invazív	8509/3
Benignus epiteliális proliferációk	szklerotizáló adenózis	
	apokrin adenózis	
	mikroglanduláris adenózis	
	sugaras heg/komplex szklerotizáló lézió	
	adenómák	
	tubuláris adenóma	8211/0
	laktációs adenóma	8204/0
	apokrin adenóma	8401/0
duktális adenóma	8503/0	
<b>Mezenhimális tumorok</b>		
	noduláris fasciitis	8828/0*
	miofibroblasztóma	8825/0
	dezmoid típusú fibromatózis	8821/1
	inflammatorikus miofibroblasztos tumor	8825/1
	benignus vaszkuláris léziók	
	hemangióma	9120/0
	angiomatózis	
	atípusos vaszkuláris léziók	
	pszeudoangiomatózus stromális hiperplázia	
	szemcsés-sejtes tumor	9580/0
	benignus perifériás ideghüvely eredetű daganatok	
	neurofibróma	9540/0
	schwannóma	9560/0
	lipóma	8850/0
	angiolipóma	8861/0
	liposzarkóma	8850/3
	angioszarkóma	9120/3
	rabdomioszarkóma	8900/3
	oszteoszarkóma	9180/3
	leiomióma	8890/0
	leiomioszarkóma	8890/3

\*Ezeket az új kódokat az IARC/WHO Bizottsága hagyta jóvá az ICD-O (BNO-O) számára.

6. TÁBLÁZAT. Az emlőtumorok szövettani osztályozása a WHO ajánlása szerint [33] *(folytatás)*

TUMORCSONPORT	TUMOR NEVE	KÓD
<b>Fibroepiteliális tumorok</b>		
	fibroadenóma	9010/0
	phylloid tumorok	9020/1
	benignus	9020/0
	borderline	9020/1
	malignus	9020/3
	jól differenciált periduktális stromális tumor	9020/3
	hamartóma	
<b>Az emlőbimbó tumorai</b>		
	bimbóadenóma	8506/0
	sziringomatózus tumor	8407/0
	az emlőbimbó Paget-kórja	8540/3
<b>Malignus limfóma</b>		
	diffúz nagy B-sejtes limfóma	9680/3
	Burkitt-limfóma	9687/3
	T-sejtes limfóma	
	anaplasztikus nagysejtes limfóma (ALK-negatív)	9702/3
	extranodális marginális zóna B-sejtes limfóma (MALT-típus)	9699/3
	folikuláris limfóma	9690/3
<b>Metasztatikus tumorok</b>		
<b>A férfi emlő tumorai</b>		
	ginekomasztia	
	karcinóma	
	invazív	8500/3
	<i>in situ</i>	8500/2
<b>Speciális klinikai megjelenések</b>		
	inflammatorikus karcinóma (mastitis carcinomatosa)	8530/3
	kétoldali emlőkarcinóma	

áttétes nyirokcsomókból elegendő egy reprezentatív blokk beágyazása. A fentiek végzésekor olyan metodikát és jelölést kell alkalmazni, amely a vizsgálat végén lehetővé teszi a vizsgált és az áttétes nyirokcsomók számának megadását. (Pl. festés, nyirokcsomószám/blokk pontos rögzítése, ha nem egy nyirokcsomó kerül egy blokkba.)

Primer szisztémás kezelést követően eltávolított hónalj nyirokcsomók esetén a kezelés előtti nyirokcsomóstátusz ismerete és közlése a patológussal nélkülözhetetlen. A nyirokcsomókon

túl, a gyakran csak tapintható, kis kötőszövet-tömörülések is vizsgálандók ilyenkor. Csupán heg és regresszióra utaló elváltozás esetén a citokeratin-immunhisztokémia rutinszerű alkalmazása nem indokolt, tumorra gyanús HE-lelet esetén azonban alkalmazása segíthet a reziduális daganat tisztázásában.

#### Őrszemnyirokcsomó

- Az őrszemnyirokcsomók alapvető vizsgálata a beágyazásos szövettani vizsgálat.

• Általánosságban megállapítható, hogy jelenleg az őrszemnyirokcsomókban felfedezett mikrometasztázisok (lásd TNM-beosztás az 5. táblázatban), a csak speciális vizsgálattal kimutatható, egyébként okkult áttétek prognosztikai értéke minimális [36], a mikroáttétekkel kapcsolatos sebészi randomizált vizsgálatok rövid távú eredményei nem támogatják a kiegészítő axilláris blokkdisszekció végzését ilyen érintettség esetében [37–39], és a nemzetközi ajánlások szisztémás kezelést sem alapoznak kizárólag a mikrometasztázisok jelenlétére [40,

41]. Emiatt a staging ilyen irányú pontosítása céljából értelmetlennek tűnik annál alaposabb feldolgozás, mint amely a mikroáttéteknél nagyobb áttétek (makrometasztázisok) kimutatására, kizárására alkalmas. A patológia számára átadott, első megközelítésben negatív sentinel nyirokcsomót oly módon kell feldolgozni, hogy az a makrometasztázisok jelenlétét minél megbízhatóbban kizárhassa. Erre elegendő a 2 mm-enként készített szeletek HE-festett metszetének vizsgálata. Szükség esetén, például lobuláris karcinóma bizonytalan HE-lelete esetén, kiegészítő

7. TÁBLÁZAT. Kombinált (nottinghami) szövettani grade

				Pont			
<b>A. Tubuluskialakulás</b>							
A tumor túlnyomó részében (>75%)				1			
Mérsékelt fokban (10–75%)				2			
Kismértékben, vagy nincs (<10%)				3			
<b>B. Nukleáris pleomorfizmus</b>							
Kisméretű (<1,5× normális), szabályos egyforma sejtmagok, egyforma kromatin				1			
Mérsékeltten nagyobb (1,5–2× normális) és változó méretű, alakú sejtmagok, látható magvacska				2			
Nagyméretű (>2× normális), határozott variabilitást mutató, vezikuláris mag, több magvacska				3			
<b>C. Mitózisindex</b>							

  

LÁTÓTÉR ÁTMÉRŐJE MM-BEN	MITÓZISOK SZÁMA 10 NAGY NAGYÍTÁSÚ LÁTÓTÉR BEN			LÁTÓTÉR ÁTMÉRŐJE MM-BEN	MITÓZISOK SZÁMA 10 NAGY NAGYÍTÁSÚ LÁTÓTÉR BEN		
	SCORE 1	SCORE 2	SCORE 3		SCORE 1	SCORE 2	SCORE 3
0,40	≤4	5–8	≥9	0,56	≤8	9–17	≥18
0,41	≤4	5–9	≥10	0,57	≤8	9–17	≥18
0,42	≤4	5–9	≥10	0,58	≤9	10–18	≥19
0,43	≤4	5–10	≥11	0,59	≤9	10–19	≥20
0,44	≤5	6–10	≥11	0,60	≤9	10–19	≥20
0,45	≤5	6–11	≥12	0,61	≤9	10–20	≥21
0,46	≤5	6–11	≥12	0,62	≤10	11–21	≥22
0,47	≤5	6–12	≥13	0,63	≤10	11–21	≥22
0,48	≤6	7–12	≥13	0,64	≤11	12–22	≥23
0,49	≤6	7–13	≥14	0,65	≤11	12–23	≥24
0,50	≤6	7–13	≥14	0,66	≤11	12–24	≥25
0,51	≤6	7–14	≥15	0,67	≤12	13–25	≥26
0,52	≤7	8–14	≥15	0,68	≤12	13–25	≥26
0,53	≤7	8–15	≥16	0,69	≤12	13–26	≥27
0,54	≤7	8–16	≥17	0,70	≤13	14–27	≥28
0,55	≤8	9–16	≥17				

Segéd táblázat a mitózisindexen alapuló pontszám meghatározásához. A European Guideline for Breast Cancer Screening 6. fejezetéből (Quality assurance guidelines for pathology in mammographic screening) átvéve (6). Jól differenciált, grade I: 3–5 pont; közepesen differenciált, grade II: 6–7 pont; rosszul differenciált, grade III: 8–9 pont



**8. TÁBLÁZAT.** Nottingham prognosztikai index (NPI) (7)

A tumor mérete (cm) × 0,2 + nyirokcsomópontszám (nyirokcsomók érintettsége szerint, 1–3 pont*) + grade pontszám (grade I – 1 pont, grade II – 2 pont, grade III – 3 pont)	
*Nincs érintett nyirokcsomó:	1
1–3 érintett nyirokcsomó:	2
>3 érintett nyirokcsomó	3
Prognosztikai csoportok az NPI értéke alapján	
Kiváló prognózisú csoport (EPG, excellent prognostic group)	2–2,4
Jó prognózisú csoport (GPG, good prognostic group)	2,41–3,4
Mérsékelt prognózisú csoport I (MPG-I, moderate prognostic group I)	3,41–4,4
Mérsékelt prognózisú csoport II (MPG-II, moderate prognostic group II)	4,41–5,4
Rossz prognózisú csoport (PPG, poor prognostic group)	5,41–6,4
Nagyon rossz prognózisú csoport (VPPG, very poor prognostic group)	>6,41

szítésként citokeratin-immunhisztokémia alkalmazható. Az első megközelítésben áttétes nyirokcsomók esetén az áttétről minél pontosabb információt adó minimális vizsgálat (pl. a legnagyobb méretet tükröző metszlap szövettani vizsgálata) elegendő.

**9. TÁBLÁZAT.** Az *in situ* duktális karcinómák grade-be sorolása: DCIS konszenzus konferencia (1997) ajánlása szerint (34)

A DCIS grade-je a nukleáris grade alapján határozandó meg. Emellett a grade-től függetlenül kell nyilatkozni a nekrosis jelentetéről, jellegéről (zonális/komedó vagy pontszerű), a sejtek polarizáltságáról, a DCIS mintázatáról/mintázatairól (komedó, kribriform, mikropapilláris, papilláris, szolid, egyéb) és a grade esetleges heterogenitásáról.

**Alacsony (low) grade DCIS**

(Nukleáris grade 1) Monoton (monomorf) sejtmagok, melyek 1,5–2 vvt vagy normális ductus epiteliális sejt méretűek. A kromatin általában diffúz, finom elosztású, csak elvétve észlelhető nukleolusz vagy mitotikus alakok. A sejtek általában polarizált formában helyezkednek el. (Azonos méretű, de pleomorf magok jelenléte kizárja a low grade-et.)

**Intermediér grade DCIS**

(Nukleáris grade 2) A sejtmagok sem a nukleáris grade 1, sem a nukleáris grade 3 kategóriába nem illenek, köztes kategóriába sorolandók.

**Magas (high) grade DCIS**

(Nukleáris grade 3) Kifejezett pleomorfizmus a sejtmagok részéről, amelyek >2,5 vvt vagy normális ductus epiteliális sejt méretűek. Általában vezikuláris magok, szabálytalan, rögzös kromatinnal, kivehető, nemritkán multiplex nukleolusszal. A mitózisráta magas lehet.

**10. TÁBLÁZAT.** DCIS prognózisának meghatározása: Van Nuys prognosztikai index (35)

Pontozás	1.	2.	3.
Tumorméret (mm)	<15	16–40	>41
Sebészi szél (mm)	>10	1–9	<1
Szövettani osztályozás (grade)	nem HG nekrosis nélkül	nem HG nekrozissal	HG
Életkor	>60	40–60	<40
Emlőmegtartás mellett jó a prognózis (kicsi a recidíva valószínűsége), ha a pontok összege 4–6, mérsékelt, ha 7–9, és rossz, ha 10–12.			
HG: high grade (rosszul differenciált)			

• Az őrszemnyirokcsomók patológiai feldolgozását a klinikai kép és szükségesség alapján lehet testre szabni. Például, ha limitált áttétek (kis volumen vagy kettőnél nem több sentinel nyirokcsomó érintettsége) esetén is szándékoznak komplettáló hónalji disszekciót végezni, akkor indokolt lehet a minimális áttétek kimutatására korábban kialakított részletesség alkalmazása is (lásd korábbi ajánlás) (1), amit a fenti egyszerűsített protokoll második lépcsőben is lehetővé tesz.

• Amennyiben klinikailag negatív axilláris státuszú betegeknek eleve nem terveznek hónalji blokkdisszekciót az őrszemnyirokcsomó érintettsége esetén (40–43), úgy az intraoperatív vizsgálatnak nincs értelme. Más esetekben lehet igény intraoperatív értékelésre is. Ennek célja az áttétes sentinel nyirokcsomók minél nagyobb részének azonnali felismerése, de nem szabad figyelmen kívül hagyni, hogy a műtét alatti mikroszkópos vizsgálatok nem azonosítják teljeskörűen az áttéteket; különösen a mikrometasztázisok esetén alacsony a szenzitivitásuk. Az intraoperatív vizsgálatokra mind a citológia, mind a fagyasztásos szövettan alkalmas, de az egész nyirokcsomó fagyasztásos sorozatmetszése ellenjavallt. Validált kvantitatív reverz transzkripció polimeráz láncreakción alapuló tesztek is alkalmasak metasztázisok intraoperatív vizsgálatára. (Ezeket többnyire úgy kalibrálták, hogy az izolált tumorsejt kategóriába tartozó eseteket ne minősítsék áttétesnek.) Alapelve, hogy a nyirokcsomó egésze nem használható fel a minőségében gyengébb műtét közbeni vizsgálatra.

**PROGNOSZTIKAI ÉS PREDIKTÍV FAKTOROK SPECIÁLIS VIZSGÁLATA (SZTEROIDRECEPTOR- ÉS HER2-MEGHATÁROZÁS, KI67)**

Jelenleg az alcímben megadottak képezik az emlőrák kezelését befolyásoló, külön vizsgálandó tényezőket.

• A friss preparátum rögzítését lehetőleg azonnal, de optimális receptormeghatározáshoz legkésőbb 30–60 percen belül minimum 5x-ös mennyiségű, 4 °C-on, hűtőszekrényben tartott 10%-os formalinban célszerű megkezdni (14). Ha az anyag 2 órán belül biztosan nem kerül a patológiai osztályra, célszerű az átszállításig a rögzítő oldatban 4 °C-os hűtőszekrényben tárolni, ahol a formalin penetrációja

egyenletes, a rögzítés nem jár kéregképződéssel, és ami mind a fehérjék (akár foszforilált potenciális jelűcélpontok), mind a nukleinsavak legjobb megőrzöttségét is biztosítja [44, 45]. Amennyiben nem lehetséges a mintát a sebészeti osztályról a patológiai osztályra az optimális időhatáron belül eljuttatni, validált alternatíva a vákuumcsomagolás és 4 °C-on történő szállítás [46], de a 4 °C-on történő szállítás formalinban vagy anélkül (vákuumcsomagolástól függetlenül is) előnyt élvez a szobahőmérsékleten vagy magasabb hőmérsékleten történő szállítással szemben [44, 45]. A rögzítés időtartama core-biopsziáknál minimum 6 óra; megfelelően felvágott, 5–10 mm vastag sebészi mintáknál optimálisan 24, maximum 72 óra javasolt [14, 16]. Az optimális receptormeghatározásra lehetőleg frissen, maximum 3 napon belül, adhéziós tárgylemezre készített metszetek ajánlottak. Ha a reakciókra később kerül sor, a friss metszetek 4 °C-on sötétben, legalább 2 hónapig szignifikáns antigén/DNS vesztés nélkül tárolhatók, tehát a kontrollmetszeteket is így ajánlott tárolni [47].

Amennyiben metasztázisból (testüregi folyadék) vagy más minta hiányában vékonytű-aspirációs mintából szükséges meghatározni a prediktív és prognosztikai faktorokat, úgy a HER2 immunhisztokémiai meghatározására csak formalinfixált kenetet vagy sejtblokkot lehet használni az alkoholos fixálás mellett jelentkező magas fals pozitivitás elkerülése céljából [48, 49].

A szteroidreceptor-meghatározás optimális módszere az immunhisztokémia. Elvárható, hogy a prognosztikai és prediktív markereket immunhisztokémiával vizsgáló laboratóriumok külső minőség-ellenőrzési programban vegyenek részt, és működésüket ott elfogadhatónak minősítsék, különös hangsúllyal a minőség-ellenőrző központ által küldött mintákra. A szteroidhormon-receptorok (ösztrogén- és progesteron-, valamint androgénreceptorok) meghatározása kapcsán az „ösztrogénreceptor” általában az alfa altípust jelenti. Az ösztrogénreceptor-béta, valamint az androgénreceptor vonatkozásában még kevés a prognosztikai vagy prediktív vonatkozású tapasztalat ahhoz, hogy meghatározásukat elő lehessen írni. Korábban a vizsgálat értékelésekor elterjedt, hogy 10%-os festődési arány felett tekintsék pozitívnak a tumorokat, napjainkban azonban 1% festődési arány felett pozitívnak tekintik a daganatokat [14], bár kétségtelen, hogy a két határérték közötti festődést mutató tumorok hormonérzékenysége vitatott [50]. Ezek tükrében, a pozitív sejtek becsült arányát és a festődés átlagos intenzitását kell a leletben megadni. A terápiás hatás vonatkozásában pontosabb predikciót tesz lehetővé az alábbiakban javasolt szemikvantitatív gyorspontozási rendszer (Allred-féle gyors pontszám; 11. táblázat). (A hamis negativitás elkerülésének érdekében célszerű olyan blokkot választani, melyben van belső kontrollként működő nem tumoros hámelem is. Ennek hiányában, illetve, ha a szövettani típus vagy a grade alapján kicsi a valószínűsége a negatív reakciónak, azt adekvát kontrollok mellett javasolt ismétetni.) A meghatározásokhoz IVD (*in vitro* diagnostic)

**11. TÁBLÁZAT.** Ösztrogén- és progesteronreceptor meghatározása az Allred-féle gyors pontozással (3)

Átlagos intenzitás	Pont
Negatív	0
Gyenge	1
Közepes	2
Erős	3
<b>Pozitív sejtmagok aránya</b>	
nincs	0
<1%	1
1–10%	2
10%–1/3	3
1/3–2/3	4
>2/3	5

A két részpont összege adja meg az összpontszámot. Lehetséges értékek: 0, 2–8. (Endokrin terápiás hatás >2 pontszám esetén várható, és növekvő pontszámmal arányosan fokozottan várható.) Recidív vagy metasztatikus tumorminták vizsgálata esetén újra el kell végezni a szteroidhormon-receptor meghatározását. Prediktív (a terápiát befolyásoló) immunhisztokémiai vizsgálatokat végző patológiai osztályok esetén elvárás, hogy külső minőségbiztosítási programban vegyenek részt, és ott megfelelő minősítést érjenek el.

jelzéssel ellátott antitestek részesítendőek előnyben. Nagyszámú minta külső minőségbiztosítás (UK NEQAS) keretében végzett vizsgálata rámutatott, hogy az álnegativitás döntően elégtelen antigénfeltárás (túlrögzítés) következménye, tehát kétes esetben célszerű az ismétlésnél a feltárás idejét ~30–50%-kal növelni [51].

- A gyakorlatban a HER2-státusz meghatározása invazív rákok esetében indokolt; részben a HER2 fehérje overexpressziójának (immunhisztokémia, IH), részben a HER2 gén amplifikációjának (*in situ* hibridizáció, ISH) mértékén alapul. A költségeket is figyelembe vevő, nemzetközi ajánlásokkal összhangban álló gyakorlatias megközelítés az, hogy az immunhisztokémiával 3+ értékelésű minták olyan pozitivitást képviselnek, ami a HER2 elleni célzott („targeted”) kezelést lehetővé teszi. A hamis pozitivitás elkerülésének érdekében azokban a 3+ értékelésű esetekben, ahol a szövettani típus vagy a grade ellentmond ennek a HER2-státusznak [tubuláris karcinóma, mucinózus karcinóma, grade I nem speciális típusú (duktális) karcinóma], minimum a HER2 IH-reakció megismétlése ajánlatos. Az immunhisztokémiával 2+ értékelésű minták molekuláris módszerrel történő további vizsgálatot igényelnek, míg a HER2-immunfestés alapján 0 vagy 1+ értékelésű minták a célzott kezelés, illetve a prognózis szempontjából negatívnak tekintendők. Amennyiben bizonytalan az immunhisztokémiai reakción alapuló besorolás, ISH-vizsgálat indokolt. A HER2-státusz meghatározásának szabályait és algoritmusát a 12. táblázat tartalmazza.

- A HER2 ISH-vizsgálatok közül a fluoreszcens (FISH) a legszélesebb körben alkalmazott. A FISH-sel bizonytalan eredményt adó mintáknál az ismételt vizsgálat vagy primeren

## 12. TÁBLÁZAT. HER2-vizsgálatok értékelése\* [16]

Immunhisztokémia: Validált antitesttel kell végezni invazív vagy recidiváló emlőrákmintán.

Score 0: A tumorsejtek <10%-ában észlelt inkomplett membránpozitivitás vagy a festődés hiánya.

Score 1+: Inkomplett gyenge membránfestődés a tumorsejtek >10%-ában.

Score 2+: Gyenge vagy közepes intenzitású komplett membránpozitivitás a tumorsejtek >10%-ában vagy erős, komplett membránpozitivitás a tumorsejtek ≤10%-ában.

Score 3+: Komplett, körkörös, erős membránfestődés a sejtek >10%-ában.

Céltott kezelés szempontjából pozitívnak tekinthetők a 3+ értékelésű esetek, és bizonytalanok a 2+ értékelésű esetek, beleértve az erős membránfestődést a sejtek <10%-ában mutató eseteket. Negatívnak kell tekinteni a 0 és 1+ értékelésű eseteket.

(F)ISH: IH-val bizonytalan HER2-státuszú esetekben kötelező elvégezni.

	HER2 NEGATÍV	HER2 BIZONYTALAN	HER2 POZITÍV
Kettős jelölésű próba (ajánlott)	HER2/CEP17 arány <2,0 ÉS a sejtenkénti átlagos HER2-kópiaszám <4,0	HER2/CEP17 arány <2,0 ÉS a sejtenkénti átlagos HER2-kópiaszám 4,0–5,99 VAGY 1,80–1,99 közötti HER2/CEP17 arány	HER2/CEP17 arány ≥2,0 VAGY a sejtenkénti átlagos HER2-kópiaszám ≥6,0
Egyszeres jelölésű próba	Az átlagos HER2-kópiaszám <4,0 sejtenként	Az átlagos HER2-kópiaszám ≥4,0 és <6,0 sejtenként	Az átlagos HER2-kópiaszám ≥6,0 sejtenként

Mind az immunhisztokémiai, mind az ISH módszer esetében a patológusnak meg kell győződnie arról, hogy nincs ellentmondás a daganat hisztopatológiai típusa és a HER2-meghatározás eredménye között.\*\*

Immunhisztokémiai vagy ISH-vizsgálattal bizonytalan HER2-státuszúknak minősített daganatok esetében további IHC- vagy ISH-tesztet kell végezni az eredetileg vizsgált, vagy egy másik reprezentatív tumorblokkból.

Recidív vagy metasztatikus tumorminták vizsgálata esetén újra el kell végezni a HER2-státusz meghatározását.

Prediktív (a terápiát befolyásoló) immunhisztokémiai vizsgálatokat végző patológiai osztályoknál elvárás a külső minőségbiztosítási programban való részvétel és ott megfelelő minősítés elérése.

\*A legfrissebb egyesült királyságbeli ajánlások alapján [16, 17]

\*\*Újabb HER2-meghatározás szükséges, ha az eredeti meghatározás eredménye HER2-pozitivitást mutatott:

az alábbi típusú hisztológiai grade 1 karcinómák esetében:

- invazív duktális (NST) vagy nem pleomorf lobuláris karcinóma, ösztrogén- és progesteronreceptor-pozitív
- tubuláris karcinóma
- mucinózus karcinóma
- kribriform karcinóma
- adenoid cisztikus karcinóma

Az alábbi esetekben el kell végezni a HER2-vizsgálatot a sebészi preparátumban akkor is, ha a core-biopsziás mintán korábban ez megtörtént:

- ha a core-biopsziás mintában kis mennyiségű tumorszövet volt vagy a tumor invazív komponense csak a sebészi preparátumban vált láthatóvá;
- ha a műtéti mintában high-grade karcinómát látunk, amely a core-biopsziás mintában nem volt jelen, illetve olyan morfológiai heterogenitást vagy eltérő további tumorgóc mutatkozik, amelyet a core-biopszia nem reprezentált [28];
- ha felmerül a gyanú, hogy a core-biopsziás minta feldolgozásakor preanalitikai hiba lépett fel;
- ha a core-biopsziás mintában a HER2-meghatározás bizonytalan eredményt adott;
- ha a core-biopsziás mintában a HER2-pozitivitás heterogén volt.

végzett FISH esetén az IH az esetek egy részében tisztázhatja a besorolást, máskor ez nem lehetséges. A FISH-nek megfelelő alternatívája lehet a kromogén (chromogen, CISH) vagy a fém ezüst kiválásán alapuló (silver, SISH) módszer is [12. táblázat]. Hozzáférhető az Egyesült Államokban a Food and Drug Administration által engedélyezett kombinált módszer is a HER2-amplifikáció kromogén ISH (dual color ISH, DISH) és fehérjeszintű HER2-expresszió (IH) együttes meghatározásához.

- A proliferáció megítélésére a mitózisráta mellett a Ki67 proliferációs marker IH-vizsgálata a legelterjedtebb. Ilyenkor a festődő tumorsejtmagok százalékos arányát kell megadni az összes tumorsejtre vonatkoztatva, a festődés intenzitásától függetlenül. A kvantifikációra többféle javaslat és ajánlás

létezik, akárcsak a magas és alacsony proliferációjú tumorok elkülönítését szolgáló határértékek vonatkozásában. Amíg nem születik hosszú távon is elfogadott nemzetközi ajánlás, 5%-os pontossággal történő becslést javasolunk emlőrákok Ki67-jelölődési indexének meghatározásakor. A legutóbbi St. Gallen-i ajánlás [50] értelmében a magas és alacsony proliferációjú eseteket egymástól nem egy pontszerű határérték (cut-off point) választja el, hanem van egy érték, amely alatt egyértelműen alacsony a proliferáció (kb. 10%), és van egy olyan érték, amely felett magasnak kell azt tekinteni (kb. 25-30%), míg a köztes zónában bizonytalan a Ki67-jelölődési index értelmezése. Más-más vonatkozásban (pl. adjuváns kezelés indikációjánál, neoadjuváns kezelés várható – vagy időközi core-biopsziák alapján mért

valós – hatékonyságának becslésénél) más és más lehet az alacsony és magas proliferációt meghatározó Ki67-zóna. Kétes esetben, a külső minőségértékelés mellett, 72 órán át rögzített, paraffinba ágyazott tonzilla metszetén végzett Ki67-reakció bizonyíthatja a módszer megfelelőségét (a csíracentrumok sötét zóna B-sejtjeinek egyöntetű pozitívítása és a hámban minden 2.-3. bazális, illetve szuprabazális sejt pozitívítása esetén).

**A KÓRSZÖVETANI LELET**

Az emlőrák kórszöveti leletezése történhet szabad szöveges formában. Ugyanakkor fontos része kell, hogy legyen akkor is a leletnek a patológiai vizsgálat során meghatározható, klinikailag lényeges prognosztikai tényezők megadása. Ezeknek rövid és klinikailag orientált összefoglalását javasoljuk a mellékelt leletminta szerint. A lényeges és független prognosztikai tényezők, valamint a kezelés szempontjából fontos prediktív tényezők leletmintában megadott körét jelenleg elegendőnek tartjuk. Más faktorok vagy nem bírnak kellő jelentőséggel (pl. nekrozis, elasztózis stb.), vagy független prognosztikai értékük ez ideig nem bizonyított (pl. ploiditás, telomeráz, katepszin D stb.). Megjegyzendő, hogy a nottinghami kombinált szövettani grade megadása néhány ritka kivételtől eltekintve (pl. adenoid cisztikus vagy mukoepidermoid karcinóma) a gyakoribb speciális emlőrákokban is hordozhat prognosztikai információt, ezért ezeknél is javasolt a grade alkalmazása.

**MULTIGÉNÉS MOLEKULÁRIS TESZTEK**

Az elmúlt néhány évben jelentek meg azok a molekuláris technikákon alapuló multigénés tesztek, amelyek egy-egy adott esetben segítenek eldönteni az onkológiai kezelés mibenlétét (leggyakrabban a kemoterápia szükségessége vagy elhagyhatósága), vagy a daganatok molekuláris altípusokba osztályozása révén a prognózisra (kiújulás kockázata) és így indirekt módon a kezelések megválasztására adnak támpontot. Valamennyi kereskedelmi forgalomban elérhető teszt nagyon drága, a közeljövőben nem várható, hogy használatuk hazánkban széles körben elterjed. Emiatt, bár vannak evidenciák a szélesebb körű alkalmazhatóságuk mellett, jelenleg, általános finanszírozás hiányában csak korlátozottan, illetve korlátozott betegkörben javasolhatóak. Bizonyos esetekben azonban, amikor a fent részletezett hagyományos prognosztikai és prediktív faktorok ismeretében nem dönthető el a kemoterápia indikációja, indokolt lehet ilyen vizsgálat elvégzése is. A vizsgálat elvégzésének javaslatát multidiszciplináris teamben célszerű eldönteni.

**IMMUNFENOTÍPUS – „SURROGATE” TUMORTÍPUSOK**

Az emlőrák molekuláris altípusainak leírása óta egyre nagyobb az igény a patológusokkal szemben arra, hogy a mindennapi emlőrák-diagnosztikában alkalmazott immunhisztokémiai vizsgálatok eredményének mintázata alapján sorolják be a daganatokat a molekuláris altípusokat megközelítően tükröző

**13. TÁBLÁZAT.** Az emlőrákok terápiás besorolását segítő, immunhisztokémián alapuló beosztás a 2015. évi, St. Gallen-i Konszenzus Konferencia ajánlásai alapján (50)

KLINIKAI OSZTÁLYOZÁS	MEGJEGYZÉSEK
Tripla-negatív	ER-/PR-/HER2-
Hormonreceptor-negatív, HER2-pozitív	Kritériumokat ld. fentebb
Hormonreceptor-pozitív, HER2-pozitív	Kritériumokat ld. fentebb
Hormonreceptor-pozitív, HER2-negatív: luminális tumorok spektruma	
Erős hormonreceptor-pozitivitás, alacsony proliferáció, kis tumortömeg (luminális A-szerű)	Erős hormonreceptor-expresszió, alacsony Ki67-jelölődési index, pN0 -pN1, pT1-pT2
Intermedier	
Kevésbé hormonreceptor-pozitív, fokozott proliferáció, nagy tumortömeg (luminális B-szerű)	Alacsonyabb hormonreceptor-expresszió, magas Ki67-jelölődési index, ≥pN2, hisztológiai grade 3, extenzív limfovaszkuláris invázió, ≥pT3

Az 1%–9% közötti ER-pozitivitást a St. Gallen-i Expert Konszenzus Konferencia bizonytalannak minősítette és az egyedüli adjuváns hormonkezelés indikációjához nem tartotta elégségesnek.

A Ki67-jelölődési index megítélése az egyes laboratóriumok átlagos Ki67-értékeinek tükrében kell, hogy történjen: pl. ha a medián Ki67-jelölődési index 20%, ebben az esetben a 10% alatti érték egyértelműen alacsony, a 30% vagy afölötti érték biztosan magas.

„surrogate” (helyettesítő) altípusokba. A legutóbbi, 2015. évi St. Gallen-i konszenzus konferencia (50) ajánlása alapján a luminális A-szerű, valamint az ösztrogénreceptor-negatív tumorok közül a tripla-negatív és HER2-csoportok jól körülírhatóak, azonban a hormonreceptor-pozitív daganatok egy jelentős csoportja (amelyeket luminális B-szerű csoportnak neveznek) nagyon heterogén, nehezen meghatározható. Ez utóbbi csoportba tartoznak az alacsony szteroidhormonreceptor-expressziót mutató, fokozottan proliferáló és/vagy egyidejű HER2-pozitivitást mutató daganatok. A beosztásra vonatkozó 2015. évi St. Gallen-i ajánlás a 13. táblázatban látható.

**KLINIKAI VIZSGÁLATOK – A PATOLÓGUS SZEREPE ÉS FELADATAI**

A célzott gyógyszerfejlesztések felgyorsulásával egyre több beteg kerül klinikai vizsgálatban kezelésre, amihez leggyakrabban centrális laboratóriumban vizsgálják újra a tumort, vagy történik a kezeléshez szükséges targetmolekula vagy biomarker meghatározása. Ilyen esetekben a daganatot diagnosztizáló patológus együttműködése szükséges. Az együttműködés előfeltétele, hogy a klinikai vizsgálatba a patológust, mint a beválasztás alapját képező leletet megalkotó, és mint a reprezentatív tumorblokk őrzésére kötelezett szakembert bevonják, a vizsgálat részleteivel és céljaival megismertessék,

## Ajánlás emlőrákos minta szövettani lelet sémájára/tartalmára

Szövettani naplószám: .....

Név: .....

Születési adatok: .....

TAJ: .....

Beküldő: .....

A vizsgálati anyag megjelölése: ..... (pl. széles kimetszés drótjelöléssel)

Preoperatív citológia: nem történt/történt: C1 – C2 – C3 – C4 – C5 (Egyéb:.....)

Leletszám: ..... Hol: .....

Core-biopszia: nem történt/történt B1 – B2 – B3 – B4 – B5 (További részletek: .....) )

Diagnózis: .....

Leletszám: ..... Hol: .....

Intraoperatív lenyomat: nem történt/történt: sentinel nyirokcsomó/tumor/reszekciós felszín

Diagnózis: .....

Fagyasztás: nem történt/történt: sentinel nyirokcsomó/tumor

Diagnózis: .....

Végezte: .....

Neoadjuváns kezelés: nem történt/történt

Lokalizáció: J – B oldal (KF – KA – BF – BA – CE, areola, átfedő) – (sematikus rajzon is közölhető)

Blokkok száma: .....

KF: külső felső, KA: külső alsó, BF: belső felső, BA: belső alsó, CE: centrális

A tumor:

- invazív karcinóma
- *in situ* karcinóma
- *in situ* karcinóma mikroinvázióval
- invazív karcinóma extenzív intraduktális komponenssel
- Paget-kór

Mikrokalcifikáció: 1. benignus – 2. malignus – 3. mindkét struktúrában

Többgócúság: van/nincs makroszkópos/mikroszkópos

A tumor legnagyobb **makroszkópos mérete**: ..... mm (többgócúság esetén (legalább) a legnagyobb góc)

A tumor invazív komponensének legnagyobb **mikroszkópos mérete (invazív tumorméret)**: ..... mm (többgócúság esetén a legnagyobb góc)

A tumor(ok) (*in situ* és invazív komponens együtt) legnagyobb mikroszkópos kiterjedése:.....mm

**In situ karcinóma:****DCIS**

Domináló struktúra: .....

Nukleáris grade: LG – IG – HG

Komedónekrózis: igen – nem

Sebészi szél távolsága: ..... mm (irány: .....) )

**Van Nuys osztályozás [10. táblázat]:**

1 nem HG, nincs nekrózis .....

2 nem HG, + nekrózis .....

3 HG ± nekrózis .....

LG – low grade, jól differenciált; IG – intermediate grade, közepesen differenciált; HG – high grade, rosszul differenciált

Van Nuys Prognosztikai Index:

jó prognózis (4–6 pont)

mérsékelt prognózis (7–9 pont)

rossz prognózis (10–12 pont)

Lobuláris intraepiteliális neoplázia (LCIS)

Klasszikus  Pleomorf

Mikrokalcifikáció: van/nincs

Méret (mm): .....

Többgócúság: van/nincs

Többgócúság esetén: az érintett terület mérete (kiterjedés)

Sebészi szél távolsága: mm (irány: .....) )

**Invazív karcinóma****Szövettani típus [WHO-besorolás alapján (6. táblázat)]:****[Nottinghami vagy kombinált] szövettani grade (7. táblázat):**

Grade I (3–5 pont; jól differenciált)

Grade II (6–7 pont; közepesen differenciált)

Grade III (8–9 pont; rosszul differenciált)

Mitózisindex: mitózis/10 nagy nagyítású látótér

Peritumorális (nyirok)érinvázió: van – nincs – bizonytalan

Sebészi szélek: nem épek – épek – nem ítélt meg

Ha nem ép(ek), a szélben azonosított tumor: invazív – *in situ* – mindkettő – nem ítélt meg

Legközelebbinek ítélt szél: .....

Távolság a legközelebbi széltől: ..... mm

Egyéb közeli szél megjelölése és távolsága: ..... mm

**Nyirokcsomóstátusz:**

Sentinel nyirokcsomó(k): áttétes/vizsgált: ...../.....

Áttétes/vizsgált nyirokcsomók száma: ...../.....

Legnagyobb áttét mérete: .....

Extrakapszuláris terjedés: van – nincs

pT..... pN..... (M.....)\*

**Nottingham Prognosztikai Index (8. táblázat):**

Kiváló prognózisú csoport (EPG, excellent prognostic group)	2–2,4
Jó prognózisú csoport (GPG, good prognostic group)	2,41–3,4
Mérsékelt prognózisú csoport I (MPG-I, moderate prognostic group I)	3,41–4,4
Mérsékelt prognózisú csoport II (MPG-II, moderate prognostic group II)	4,41–5,4
Rossz prognózisú csoport (PPG-I, poor prognostic group)	5,41–6,4
Nagyon rossz prognózisú csoport (VPPG-I, very poor prognostic group)	>6,41

ER ..... %-ban pozitív. Allred vagy gyorspontszám (quick score):.....

PR ..... %-ban pozitív. Allred vagy gyorspontszám (quick score):.....

HER2/neu-státusz értékelése (immunhisztokémiával): 0  1+  2+  3+

HER2-ISH szükséges: igen – nem

Egyéb immunhisztokémia: .....

Megjegyzés: .....

Dátum:

Alírás:

\*A TNM 7. kiadása szerint [5. táblázat]



**Ajánlás emlőelváltozás citológiai leletének tartalmára**

Előzményi adatok, panaszok:  
 Fizikális vizsgálat (általában mindkét emlő):  
 Mammográfia, emlő-UH (emlő-MR) lelete (általában mindkét emlő):  
 Lokalizáció, méret  
 Előzetes emlőcitológia, szövettan:  
 A mintát radiológus/patológus/egyéb szakma képviselője vette (ebből az is derüljön ki, hogy a mintavevő azonos-e az értékelővel)  
 Az aspirátum jellege: nekrotikus, véres, nyákos, egyebek  
 A mintavételt indokoló elváltozás megjelölése, a mintavétel helye, lehetőleg rekonstruálható módon  
 Vizsgált kenetek, preparátumok száma:  
 Alkalmazott festés:  
 Mikroszkópos leírás, mely tartalmazza a kenet minőségi paramétereit (véres, sejtzegény, rosszul fixált, bealvadt stb.), valamint egy rövid morfológiai leírást a sejtképről  
 Diagnózis: C1-C5  
 Vélemény: a diagnózis indoklása, a feltételezett szövettani diagnózis  
 Javaslat (szükség szerint):

vele vagy az adott patológiai osztállyal szerződést kössenek. A szerződés keretében meghatározott mintát a rögzített feltevélek mellett a patológusnak ki kell adnia, és a blokk (vagy a kért minta) átadását/küldését dokumentálnia.

**ZÁRSZÓ – JÖVŐBEN MEGVALÓSÍTANDÓ PONTOK**

A patológiára vonatkozó szöveg zárszavaként álljon itt néhány, a szakértői panel által javasolt ajánlás, amelyek megvalósítása szakmapolitikai támogatást is igényel, de hozzájárulhat a szakmai tevékenység magasabb színvonalon, jobb minőségben és jobb körülmények között való végzéséhez.

– Az ajánlásban a minőségbiztosítás két vonatkozásban jelenik meg, nevezetesen: törekvésként a kórismét felállító citológiai laborok esetén és elvárásként a prediktív immunhisztokémiában érintett patológiai laborok esetén. A jövőben reális célkitűzésnek tűnik, hogy minden, az emlőrák szűrésében, diagnosztikájában részt vevő patológiai egységnek külső minőség-ellenőrzésben kelljen bizonyosságot tennie szakmai felkészültségéről.

**IRODALOM**

1. Cserni G, Francz M, Járay B, et al. Az emlőrák patológiai diagnosztikája, feldolgozása és kórszövettani leletezése. *Magy Onkol* 54:217–226, 2010
2. Todd JH, Dowlé C, Williams MR, et al. Confirmation of a prognostic index in primary breast cancer. *Br J Cancer* 56:489–492, 1987
3. Harvey JM, Clark GM, Osborne CK, et al. Estrogen receptor status by immunohistochemistry is superior to the ligand-binding assay for predicting response to adjuvant endocrine therapy in breast cancer. *J Clin Oncol* 17:1474–1481, 1999
4. Tóth J, Cserni G, Kálmán E, et al. Az emlőrák patológiai feldolgozása és kórszövettani leletezése. *Magy Onkol* 44:14–16, 2000
5. Ellis IO, Pinder SE, Bobrow L, et al. Pathology reporting of breast disease. NHS Publication No 58. NHS Cancer Screening Programmes and the Royal College of Pathologists, Sheffield, 2005. <http://www.cancerscreening.nhs.uk/breastscreen/publications/nhsbsp58-low-resolution.pdf> vagy <https://www.gov.uk/government/publications/breast-screening-pathology-reporting-of-breast-disease> (Utolsó hozzáférés 2015. november 1.)

– A fentiekben jelzett technológiai jellegű külső minőség-ellenőrzésen kívül indokolt lenne az emlőrák szűrésében, illetve diagnosztikájában közreműködő patológiai egységek részére egy központilag szervezett diagnosztikus (és adat-szolgáltatási) megfelelőséget javító, biztosító programot is felállítani az ehhez szükséges infrastruktúrával és anyagi forrásokkal.

– A kellően nagy forgalmú emlődiagnosztikai patológiai osztályokon (ebben az EUSOMA 150 eset/év ajánlása lehet mérvadó, lásd a „Nem operatív (preoperatív vagy onkológiai kezelés előtti) diagnosztika” alatt írtakat) indokolt lenne specimenmammográfias eszközöket telepíteni.

– A radiológiai szakértői panellel összhangban javasoljuk, hogy amennyiben arra kerül sor, hogy tévedés gyanúja esetén (pl. jogi vita, kártérítési igény stb.) szakértőt vonjanak be az emlőrák kórismézésével vagy félkórismézésével kapcsolatosan, úgy a szakértő csak olyan személy lehessen, aki ezen a területen dokumentálhatóan rendelkezik kellő tapasztalattal. Szakértőnek nem fogadható el nem patológus szakorvos, olyan általános patológus szakorvos, aki csekély számú (évi <100) esetet lát, és szűrésből származó minták leletezésében nincs többéves gyakorlata. A szakértőnek a véleményadáshoz valós élethelyzetet kell szimulálni (nem utólag, az összes vizsgálat, operatív szövettani lelet részletes eredményének birtokában kell elemezni a preoperatív diagnosztika és a terápiás döntés helyességét). Javasolt, hogy a szakértő csak a vitában/perben megkérdőjelezett döntés(ek) pillanatában rendelkezésre álló információk alapján alakítsa ki a véleményét, több hasonló, anonimizált esettel együttesen elbírálva a kérdéses esetet is.

**KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS**

A szakértői panel tagjai, a szerzők, akik a jelen dokumentum elkészítésében mind aktívan részt vettek, ezúton fejezik ki köszönetüket Forrai Gábor doktornak és az általa vezetett munkacsoportnak, hogy észrevételeikkel kompetensen hozzájárultak a szövegek egymáshoz való illeszkedéséhez, továbbá Horváth Zsolt, Dank Magdolna és Pikó Béla doktoroknak, hogy vették a fáradságot, elolvasták a vitára szánt anyagot és változatos észrevételeket fűztek hozzá.

6. Amendoeira I, Apostolikas N, Bellocq JP, et al. Quality assurance guidelines for pathology. In: *European Guidelines for Quality Assurance in Breast Cancer Screening and Diagnosis*, 4th edition. Eds. Perry N, Broeders M, de Wolf C, et al. European Commission, Luxembourg 2006, pp. 219–311
7. Blamey RW, Ellis IO, Pinder SE, et al. Survival of invasive breast cancer according to the Nottingham Prognostic Index in cases diagnosed in 1990–1999. *Eur J Cancer* 43:1548–1555, 2007
8. Járay B, Székely E, Istók R, et al. A citopatológus és a radiológus együttműködése a citopatológiában. *LAM* 17:233–237, 2007
9. Patológus Szakmai Kollégium. Az Egészségügyi Minisztérium módszertani levele az aspirációs citológiai vizsgálatok gyakorlatáról. *Egészségügyi Közlöny*

- 21:3450–3455, 2009. <http://www.eum.hu/egeszsegpolitika/minosegfejlesztos/patologia>. Érvényes 2010. szeptember 30-ig (hozzáférés 2015. 11. 01.)
10. Hammond ME, Hayes DF, Dowsett M, et al. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer. *Arch Pathol Lab Med* 134:e48–72, 2010
11. Patológus Szakmai Kollégium. Az Egészségügyi Minisztérium módszertani levele az emlőrák patológiai diagnosztikájáról (2. módosított változat). *Egészségügyi Közlöny* 10:2059–2083, 2010. <http://www.eum.hu/egeszsegpolitika/minosegfejlesztos/patologia>. Érvényes 2011. december 31-ig (hozzáférés 2015. 11. 01.)
12. Cserni G, Amendoeira I, Bianchi S, et al. Distinction of isolated tumour cells and micrometastasis in lymph nodes of breast cancer patients according to the new Tumour Node Metastasis (TNM) definitions. *Eur J Cancer* 47:887–894, 2011
13. Wells CA, Amendoeira I, Bellocq JP, et al. S2: Pathology update. Quality assurance guidelines for pathology. In: *European Guidelines for Quality Assurance in Breast Cancer Screening and Diagnosis*, 4th edition, Supplements. Eds. Perry N, Broeders M, de Wolf C, et al. European Commission, Office for Official Publications of the European Union, Luxembourg 2012, pp. 73–120
14. Wolff AC, Hammond ME, Hicks DG, et al. Recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists clinical practice guideline update. *Arch Pathol Lab Med* 138:241–256, 2014
15. Rakha EA, Starczynski J, Lee AH, et al. The updated ASCO/CAP guideline recommendations for HER2 testing in the management of invasive breast cancer: a critical review of their implications for routine practice. *Histopathology* 64:609–615, 2014
16. Rakha EA, Pinder SE, Bartlett JM, et al. Updated UK recommendations for HER2 assessment in breast cancer. *J Clin Pathol* 68:93–99, 2015
17. Rakha EA, Pigera M, Shaaban A, et al. National guidelines and level of evidence: comments on some of the new recommendations in the American Society of Clinical Oncology and the College of American Pathologists human epidermal growth factor receptor 2 guidelines for breast cancer. *J Clin Oncol* 33:1301–1302, 2015
18. Wolff AC, Hammond ME, Hicks DG, et al. Reply to E.A. Rakha et al. *J Clin Oncol* 33:1302–1304, 2015
19. Cataliotti L, De Wolf C, Holland R, et al. Guidelines on the standards for the training of specialised health professionals dealing with breast cancer. *Eur J Cancer* 43:660–675, 2007
20. Gertych A, Mohan S, Maclary S, et al. Effects of tissue decalcification on the quantification of breast cancer biomarkers by digital image analysis. *Diagn Pathol* 9:213, 2014
21. Tot T. Clinical relevance of the distribution of the lesions in 500 consecutive breast cancer cases documented in large-format histologic sections. *Cancer* 110:2551–2560, 2007
22. Tot T, Gere M, Pekár G, et al. Breast cancer multifocality, disease extent, and survival. *Hum Pathol* 42:1761–1769, 2011
23. Tot T. The role of large-format histopathology in assessing subgross morphological prognostic parameters: a single institution report of 1000 consecutive breast cancer cases. *Int J Breast Cancer* 2012:395–415, 2012
24. Kaufmann M, Morrow M, von Minckwitz G, et al. Locoregional treatment of primary breast cancer: consensus recommendations from an International Expert Panel. *Cancer* 116:1184–1191, 2010
25. Moran MS, Schnitt SJ, Giuliano AE, et al. Society of Surgical Oncology–American Society for Radiation Oncology consensus guideline on margins for breast-conserving surgery with whole-breast irradiation in stages I and II invasive breast cancer. *J Clin Oncol* 32:1507–1515, 2014
26. Decker T, Ruhnke M, Schneider W. [Standardized pathologic examination of breast excision specimen. Relevance within an interdisciplinary practice protocol for quality management of breast saving therapy]. *Pathologie* 18:53–59, 1997
27. Symmans WF, Peintinger F, Hatzis C, et al. Measurement of residual breast cancer burden to predict survival after neoadjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol* 25:4414–4422, 2007
28. Provenzano E, Bossuyt V, Viale G, et al. Standardization of pathologic evaluation and reporting of postneoadjuvant specimens in clinical trials of breast cancer: recommendations from an international working group. *Mod Pathol* 25:1185–1201, 2015
29. Salgado R, Denkert C, Demaria S, et al. The evaluation of tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) in breast cancer: recommendations by an International TILs Working Group 2014. *Ann Oncol* 26:259–271, 2015
30. Dushyanthen S, Beavis PA, Savas, P et al. Relevance of tumor-infiltrating lymphocytes in breast cancer. *BMC Medicine* 13:202, 2015
31. NCCN Clinical practice guidelines in oncology, Version 1.2016. [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/breast.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf) (hozzáférés 2016. 03. 27.)
32. Schnitt SJ, Connolly JL. Pathologic prediction of early local recurrence in stage I and II breast cancer treated by primary radiation therapy. *Cancer* 53:1049–1057, 1984
33. Lakhani S, Ellis IO, Schnitt SJ, et al (eds). WHO classification of tumours of the breast, 4th edition. International Agency for Research on Cancer, Lyon 2012
34. Consensus Conference Committee. Consensus Conference on the classification of ductal carcinoma in situ. *Cancer* 80:1798–1802, 1997
35. Silverstein MJ. The University of Southern California/Van Nuys prognostic index for ductal carcinoma in situ of the breast. *Am J Surg* 186:337–343, 2003
36. Krag DN, Anderson SJ, Julian TB, et al. Sentinel-lymph-node resection compared with conventional axillary-lymph-node dissection in clinically node-negative patients with breast cancer: overall survival findings from the NSABP B-32 randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 11:927–933, 2010
37. Giuliano AE, McCall L, Beitsch P, et al. Locoregional recurrence after sentinel lymph node dissection with or without axillary dissection in patients with sentinel lymph node metastasis. *Ann Surg* 252:426–433, 2010
38. Solá M, Alberro JA, Fraile M, et al. Complete axillary lymph node dissection versus clinical follow-up in breast cancer patients with sentinel node micrometastasis: final results from the multicenter clinical trial AATRM 048/13/2000. *Ann Surg Oncol* 20:120–127, 2013
39. Galimberti V, Cole BF, Zurrada S, et al. Axillary dissection versus no axillary dissection in patients with sentinel-node micrometastases (IBCSG 23-01): a phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 14:297–305, 2013
40. Cserni G. Őrszemnyirokcsomó-státus és hónalji blokkdissectio az emlőrák sebészeti ellátásában. *Orv Hetil* 155:203–215, 2014
41. Cserni G. Őrszemnyirokcsomó-biopszia és axilláris blokkdissectio korai emlőrákban – Algoritmus magyarázatokkal, nyitott kérdésekkel. *Magy Seb* 69:4–13, 2016
42. AGO, DGS, SGS, ŐGS, Panelists, Executive Board Members; Hoffmann J, Souchon R, Lebeau A, et al. German, Austrian and Swiss consensus conference on the diagnosis and local treatment of the axilla in breast cancer. *Eur J Cancer* 49:2277–2283, 2013
43. Lyman GH, Temin S, Edge SB, et al. Sentinel lymph node biopsy for patients with early-stage breast cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol* 32:1365–1383, 2014
44. Bussolati G, Annaratone L, Medico E, et al. Formalin fixation at low temperature better preserves nucleic acid integrity. *PLoS One* 6:e21043, 2011
45. Gündisch S, Annaratone L, Beese C, et al. Critical roles of specimen type and temperature before and during fixation in the detection of phosphoproteins in breast cancer tissues. *Lab Invest* 95:561–571, 2015
46. Di Novi C, Minniti D, Barbaro S, et al. Vacuum-based preservation of surgical specimens: an environmentally-safe step towards a formalin-free hospital. *Sci Total Environ* 408:3092–3095, 2010
47. Mirlacher M, Kasper M, Storz M, et al. Influence of slide aging on results of translational research studies using immunohistochemistry. *Mod Pathol* 17:1414–1420, 2004
48. Williams SL, Birdsong GG, Cohen C, et al. Immunohistochemical detection of estrogen and progesterone receptor and HER2 expression in breast carcinomas: comparison of cell block and tissue block preparations. *Int J Clin Exp Pathol* 2:476–480, 2009
49. Hanna W, Barnes P, Berendt R, et al. Testing for her2 in breast cancer: current pathology challenges faced in Canada. *Curr Oncol* 19:315–323, 2012
50. Coates AS, Winer EP, Goldhirsch A et al. Tailoring therapies—improving the management of early breast cancer: St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2015. *Ann Oncol* 26:1533–1546, 2015
51. Rhodes A, Jasani B, Balaton AJ, et al. Study of interlaboratory reliability and reproducibility of estrogen and progesterone receptor assays in Europe. Documentation of poor reliability and identification of insufficient microwave antigen retrieval time as a major contributory element of unreliable assays. *Am J Clin Pathol* 115:44–58, 2001