

AZ EMLŐRÁK PATOLÓGIAI DIAGNOSZTIKÁJA, FELDOLGOZÁSA ÉS KÓRSZÖVETTANI LELETEZÉSE

Cserni Gábor¹, Francz Monika², Járay Balázs³, Kálmán Endre⁴, Kovács Ilona⁵,
Kulka Janina³, Orosz Zsolt⁶, Udvarhelyi Nóra⁶, Vass László⁷

¹Bács-Kiskun Megyei Önkormányzat Kórháza, Kecskemét,

²Jósa András Oktatókórház Egészségügyi Szolgáltató Nonprofit Kft, Nyíregyháza,

³Semmelweis Egyetem, Budapest, ⁴Pécsi Tudományegyetem, Pécs,

⁵Kenézy Kórház, Debrecen, ⁶Országos Onkológiai Intézet, Budapest, ⁷Flór Ferenc Kórház, Kistarcsa

Emlőbetegségek diagnosztikájában járatos patológusok megfogalmazták az emlőrák patológiai értékelésével kapcsolatos állásfoglalásukat. Javaslatot tesznek ezúton arra, hogy az emlőrák patológiai diagnosztikája ezen irányelvek szerint történjen. A konszenzus-dokumentumban foglaltakat nyilvánosan is megvitatták, és a dokumentum szövegét ezt követően véglegesítették, azt a Patológiai Szakmai Kollégium is áttekintette és jóváhagyta. Az itt megfogalmazott ajánlások a szakma hazánkban mértékadó minőségi követelményeit tükrözik, amelyek alkalmazásával az emlődaganatos betegek el látásának szakmai követelményei teljesülhetnek.

Alapelv, hogy az emlőből származó citológiai és szövettani mintákat az emlőpatológiában jártas patológusok vizsgálják és leletezzék.

Az emlőbetegségek diagnosztikájában a nem operatív/preoperatív diagnosztika jelentősége nőtt. A preoperatív felállított kórisme előnyben részesítendő az intraoperatív nyert diagnózissal szemben; lehetőleg minden esetben történjen diagnosztikus lépés a kórisme műtét előtti megállapítására.

NEM OPERATÍV (PREOPERATÍV) DIAGNOSZTIKA

A radiológiailag vagy klinikailag észlelt, malignitás minimális gyanúját is keltő elváltozások patológiai (citológiai vagy szövettani) véleményezése szinte 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-biopsia), esetleg vákuum-asszisztált biopsziás eszközzel nyert mintából. Előbbi esetben a C1–C5, utóbbi esetekben a B1–B5 kategórikus besorolás elvárás (1. táblázat), de lehetőség szerint ezen túlmenő információkat is (diagnózis, limitált prognosztikai információ, pl. rákok esetén szövettani típus, nuclearis vagy becsült szövettani grade) meg kell adni a vizsgálati anyagokból.

Tapintható képletek esetén is lehetőleg javasolt (első sorban ultrahang-) vezérelve végezni a mintavételt, a

tapintási/valós méret eltérése, a lehetséges nekrozis miatt, illetve azért, mert képpalkotókkal nagyobb valószínűséggel megállapítható lehet, hogy a tapintási lelet háttérben nincs valódi körülírt elváltozás (pl. zsírlobulus), vagy hogy a tapintási lelet nem a képpalkotó által jelzett elváltozással esik egybe.

Meszesedéseket elsődlegesen henger (core-) vagy vákuum-asszisztált core-biopsziával kell tisztázni. Amennyiben valamilyen ok miatt meszesedéseknél mégis vékonytű-aspiráció történik, a negatív eredményű aspirációs citológiát nem lehet a malignitás kizárására elfogadni. A vékonytű-aspirációs vizsgálat – pozitivitás esetén – a malignitás preoperatív megerősítésére lehet csupán alkalmas.

Tekintettel arra, hogy az atípusos ductalis hámproliferációk és a DCIS térben változó spektrumot alkotva lehetnek jelen, a mikrokalcifikáció területéből származó hengerbiopsziás minta sem lesz feltétlenül reprezentatív. Hasonló lehet a helyzet a B3 kategóriába sorolt papilláris és szklerotizáló léziók esetén is. Emiatt ezen elváltozások biztos diagnosztikájához excízió is szükséges lehet.

Primer szisztémás (neoadjuváns) kezelés tervezéséhez azonban a jó minőségű szövethenger-biopsziás anyag favorizálandó, és ebből minden esetben szükséges a prediktív faktorok meghatározása is (minimálisan ösztrogén- és progesteronreceptor-státus és HER-2-státus).

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 véleményét 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, radiomorfológiája, fizikális lelete, a mintavétel módja és a vonatkozó kórtörténeti adatok 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.

1. 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-biopsia)

- B1: normális emlőszövet / Értékelhetetlen
 B2: benignus
 B3: bizonytalan malignitási potenciállal bíró elváltozás (a csoport egészére vonatkozóan az esetek $\leq 25\%$ -ában társulhat malignitás)
 B4: malignitásra gyanús
 B5: malignus
 B5a: in situ carcinoma
 B5b: invazív emlőcarcinoma
 B5c: nem dönthető el, hogy in situ vagy invazív carcinoma
 B5d: egyéb malignus folyamat

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

A diagnosztikus kategóriákat nem szabad szöveges vélemény nélkül alkalmazni. A kategóriák elsősorban statisztikai értékelés célját szolgálják.

Tudomásul kell venni, hogy mint minden diagnosztikus tesztnak, a nem operatív diagnosztikának is vannak korlátai. Ezen korlátokat tükrözik az európai irányelvekben is megfogalmazott „elfogadható” hamis negativitás, hamis pozitivitás, értékelhetetlen kategóriába sorolt és „gyanúsnak” minősített esetek arányai (2. táblázat).

Kivételesen a preoperatív diagnosztika minimális invazivitású sebészeti beavatkozás is lehet (incíziós biopszia).

2. táblázat. Egyes minőségi jellemzők ajánlott minimális értékei az európai irányelvek alapján

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-biopsia)	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%

POSZTOPERATÍV DIAGNOSZTIKA – FELDOLGOZÁS, EGYÜTTMŰKÖDÉSI ELVEK

A műtéti minta kezelése szempontjából, illetve prognosztikai szempontból is el kell különítenünk:

- a preklinikai (tünetet nem okozó) emlőrákok csoportját
- klinikai tüneteket okozó emlőrákok csoportját.

Mindkét csoportra érvényes megállapítások

- A műtéti preparátumot az eltávolítás után azonnal, fixálás és rámetzés nélkül a patológiai osztály/patológus rendelkezésére kell bocsátani.
- A műtéti preparátumokat (emlő vagy axillaris blokk) jobban jellemzi a tömegük, mint a 3 dimenzióban megadott méretük, ami miatt javasolt a tömeg megadása is a méretek mellett, esetleg helyett.
- A szövettani vizsgálatra küldött mintákat olyan alaposan kell feldolgozni, hogy a tumorok prognosztikai és prediktív faktorait megfelelő pontossággal meg lehessen állapítani a vizsgálat során.
- Mint minden mérés eredménye, a tumorméret makro- és mikroszkópos meghatározása is megközelítő érték, de rögzítése elengedhetetlen. Minimálisan a legnagyobb tumorátmérőt 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.
- 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 stádiumot a legnagyobb góc alapján adjuk meg.
- Nagy kiterjedésű, radiológiailag intraductalis carcinomának diagnosztizált elváltozások és a kizárólagosan mikrokalcifikáció formájában észlelt elváltozások esetében a fagyasztás értelmetlen.
- 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 születhet fagyasztott metszetek vizsgálatáról, és hasonlóképpen ritkán indokoltá teheti ezt a preoperatív leletek elégtelen vagy bizonytalan volta is.

- Az intraoperatív vizsgálat irányulhat azonban a sebészi reszekciós szél tumormentességének vizsgálatára vagy a tumor és az ép szél távolságának meghatározására. Ezeket a vizsgálatokat lenyomati kenetek és makroszkópos mérések formájában végezhetjük el. (Ez utóbbi esetben rá metszés előtt az eredeti reszekciós felszín festéssel jelölni kell!)
- Az intraoperatív vizsgálat mibenlétéről, elvégezhetőségéről véglegesen a patológus dönt.
- A tumor méretétől függetlenül a daganatot reprezentatív módon kell feldolgozni, ami ideálisan a teljes metszéslap több síkban történő vizsgálatával érhető el.
- A műtéti preparátumot (pl. sebészi öltésekkel) jelölni kell (**legalább** három egyértelmű, lehetőleg sugárfgó jelzéssel, pl. medialis, lateralis, superior pólus vagy centrális/mamillaris, perifériás és órajárással egyező irányú vagy két behelyezett öltéssel és az oldal megadásával) a megfelelő orientációhoz. Az orientáció konvencionálisan az álló betegre való hivatkozással történik: azaz a superior/inferior irány a cranialis/caudalis iránynak, az anterior/posterior a ventralis/dorsalisnak felel meg, és a medialis/lateralis pedig a test középvonalához közelebbi, illetve távolabbi jelentéssel értelmezendő. Az orientáció tényét a patológusnak is rögzíteni kell. Javasolt, hogy a fasciát jelölje a sebész, illetve a meglétéről a sebész és a patológus is nyilatkozzon.
- A műtéti preparátum reszekciós felszíneinek festése – legegyszerűbben tussal, az utólagos tájékozódást megkönnyítendő, optimálisan legalább két különböző színnel (pl. fekete elülső, kék hátsó felszín) és a legideálisabban 6 színnel – az ép szél megítélésének szempontjából fontos. Az ajánlatos minimális ép szél in situ ductalis carcinomák esetében 10 mm, invazív carcinomák esetében 5 mm. Posterior (mellkasfali) irányban, illetve a bőrrel nem fedett anterior irányban ezek az ép szegélyek nem mindig érhetőek el, ilyenkor a multidiszciplinaritás jegyében lényeges kiegészítő információ lehet a műtéti leírásban pl. az, hogy a mellkas felé a fasciáig (vagy nem addig) terjedt a kimetszés.
- 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.
- Ajánlott – különösen kisebb méretű elváltozásoknál – a szeletekről makrofotó, és főként a mikrokalcifikációval járó léziók esetében a szeletekről is specimennammográfiás felvétel készítése. Ugyancsak indokolt a specimennammográfia minden olyan esetben, amikor a radiológiai jelzett elváltozás a metszlapokon nem azonosítható.
- A más intézetben készült patológiai mintát kérdéses esetben ajánlott bekérni a véleményalkotáshoz.

A preklinikai, tünetet nem okozó emlőrákok csoportja

- 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, és ilyenkor helytelen ezt a lépést kihagyni. A kiszűrt és eltávolított tumor azonosításának megállapítására posztoperatív megbeszélések kiváló lehetőséget adnak.
- Lehetőség szerint ajánlott, de nem nélkülözhetetlen az ún. „óriásblokkok”, -metszetek készítése.
- A tumorból történő mintavétel mellett elengedhetetlen a tumor környezetében lévő épnek tűnő területekből – beleértve a sebészi reszekciós felszíneket is – mintát venni szövettani vizsgálatra.

Klinikai tüneteket okozó emlőrákok csoportja

Az előzőekben megállapított elvek itt is érvényesek, a következő kiegészítésekkel:

- Nagyméretű tumorok esetén legalább 4 blokkot kell készíteni a tumor körüli emlőállományból is.
- Mastectomia kapcsán a mamilla és areola feldolgozása, valamint az ép kvadránsokból is egy-egy blokk indítása javasolt.
- Primer szisztémás kezelés esetében a tumort eredetileg tartalmazó, és optimális esetben a kezelés megkezdése előtt megjelölt terület (tumorágy) és környezete részletesen feldolgozandó a valós regresszió megállapítása céljából. Radio-patológiai összehasonlítás (specimenmammográfia, szeletekről készült specimennammográfia) és óriásblokk-technika javasolt. Különös figyelmet kell fordítani a többgócúság megállapítására is. Ha szükséges, hagyományos festés mellett bizonytalan megítélés esetén citokeratin-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.

AXILLARIS 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 egészen kell beágyazni. A makroszkóposan egyértelműen 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).

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

Primer tumor (TR)

- 1: teljes patológiai regresszió
 - a: nincs reziduális carcinoma
 - b: nincs reziduális invazív carcinoma, 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.

Primer szisztémás kezelést követően eltávolított hónalji nyirokcsomók esetén a kezelés előtti nyirokcsomóstátus 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. Ugyanakkor egyre nagyobb igény van az intraoperatív értékelésre is. Ennek célja az áttétes sentinel nyirokcsomók minél nagyobb részének azonnali felismerése, de nem szabad figyelmen kívül hagyni, hogy a műtét alatti vizsgálatok nem azonosítják teljeskörűen az áttéteket; különösen a mikrometasztázisok esetén alacsony a szenzitivitásuk. Az intraoperatív vizsgálatokra mind a citológia, mind pedig a fagyasztásos szövettan alkalmas, de az egész nyirokcsomó fagyasztásos sorozatmetszése ellenjavallt. Validált kvantitatív reverz transzkripció polimeráz-lánreakción alapuló tesztek is alkalmasak metasztázisok intraoperatív vizsgálatára. (Ezek többnyire úgy lettek kalibrálva, hogy az izolált tumorsejt kategóriába tartozó eseteket ne minősítsék áttétesnek.) Alapelv, hogy a nyirokcsomó egésze nem használható fel a műtét közbeni vizsgálatra.
- A patológia számára átadott (első megközelítésben negatív) sentinel nyirokcsomót minimálisan lépcsőzetesen metszve kell vizsgálni (javasolt a 200–500 mikron közötti lépcsőzetes metszés), míg az első megközelítésben áttétes nyirokcsomók esetén az áttétről minél pontosabb információt adó minimális

vizsgálat (pl. a legnagyobb méretet tükröző metszlap szövettani vizsgálata) elegendő.

- A HE-festéssel negatív őrszemnyirokcsomók citokeratin-immunhisztokémiai vizsgálata segítséget nyújthat kis volumenű nyirokcsomó-érintettség (mikrometasztázis, izolált tumorsejt) kimutatásában. Különösen invazív lobularis rákok esetén tárhat fel HE-festéssel rejtve maradó áttéteket. A kis volumenű nyirokcsomó-érintettség bizonytalan prognosztikai jelentősége miatt a citokeratin-immunhisztokémia rutinszerű alkalmazása HE-festéssel negatív őrszemnyirokcsomók esetén jelenleg nem írható elő.

PROGNOSZTIKAI ÉS PREDIKTÍV FAKTOROK SPECIÁLIS VIZSGÁLATA (SZTEROIDRECEPTOR- ÉS HER-2- MEGHATÁROZÁS)

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

- A friss preparátumot lehetőleg azonnal, de mindenképpen 3 órán belül fixálni kell, szteroidreceptor meghatározására 30 percen belül fixált anyag az optimális. A szteroidreceptor-meghatározás optimális módszere az immunhisztokémia. Elvárható, hogy a prognosztikai és prediktív markereket immunhisztokémiával vizsgáló laboratóriumok külső minőségellenőrzési programban vegyenek részt, és működésüket ott elfogadhatónak minősítsék. Az ösztrogén- és progeszteronreceptor-meghatározás az elvárható. 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. A vizsgálat értékelésekor elterjedt, hogy 10%-os festődési arány felett tekintsék pozitívnak a tumorokat, napjainkban

azonban ez a határérték helytelennek tűnik, ami miatt **nem** javasolt a használata. A festődő sejtek becsült arányát és a festődés intenzitását célszerű a leletben megadni. A terápiás hatás vonatkozásában pontosabb predikciót tesz lehetővé az alábbiakban javasolt szemikvantitatív gyorspontozási rendszer (Allred-féle gyors pontszám; 4. táblázat). (A hamis negativitás elkerülésének érdekében, ha a szövettani típus vagy a grade alapján kicsi a valószínűsége a negatív reakciónak, azt adekvát kontrollok mellett javasolt ismételni.)

- A gyakorlatban a HER-2-státus meghatározása részben a HER-2 fehérje overexpresszióját (immunhisztokémia), részben a HER-2 gén amplifikációját (in situ hibridizáció, ISH) veszi alapul. A költségeket is figyelembe vevő, nemzetközi ajánlásokkal összhangban álló gyakorlatias megközelítés az, hogy az immunhisztokémiával 3+ értékelésű minták olyan pozitívást képviselnek, ami a HER-2 elleni célzott („targeted”) kezelést lehetővé teszi. (A hamis pozitívitás elkerülésének érdekében azokban a 3+ értékelésű esetekben, ahol a szövettani típus vagy a grade ellentmond ennek a HER-2-státusnak (tubularis carcinoma, mucinosus carcinoma, grade I ductus carcinoma), minimum a HER-2 IH-reakció megismétlése ajánlatos.) Az immunhisztokémiával 2+ értékelésű minták molekuláris módszerrel történő további vizsgálatot igényelnek, míg a HER-2 immunfestés alapján 0 vagy 1+ értékelésű minták a célzott kezelés, illetve prognosztikai szempontból negatívnak tekintendők. Amennyiben bizonytalan az immunhisztokémiai reakción alapuló besorolás, ISH/molekuláris vizsgálat indokolt.
- Az ISH-vizsgálatok közül a fluoreszcens (FISH) a legszélesebb körben alkalmazott. A FISH-sel bizonytalan eredményt adó mintáknál az ismételt vizsgálat vagy (primeren végzett FISH esetén) az immunhisztokémia az esetek egy részében tisztázhatja a besorolást, máskor ez nem lehetséges. A FISH megfelelő al-

4. táblázat. Ösztrogén- és progeszteronreceptor-meghatározás az Allred-féle gyors pontozással

Átlagos intenzitás	Pont
Negatív	0
Gyenge	1
Közepes	2
Erős	3
Pozitív sejtmagok aránya	Pont
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.)

ternatívája lehet a kromogén (chromogen, CISH) vagy az ezüst kiválásán alapuló (silver, SISH) módszer is. Léteznek egyéb alternatív, széles körben nemigen alkalmazott molekuláris módszerek (pl. kvantitatív polimeráz-lánreakció) is, de ezek egyelőre nem javasolhatók a terápiás döntések vonatkozásában (5. táblázat).

A KÓRSZÖVETTANI LELET

Az emlőrák kórszöveti leletezése szabad szöveges formában történhet. 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, vala-

5. táblázat. HER-2-vizsgálatok értékelése

Immunhisztokémia:

3+ értékelés: komplett erős membránfestődés a sejtek > 30%-ában

2+ értékelés: komplett gyenge vagy közepes intenzitású membránfestődés a sejtek > 10%-ában, illetve komplett erős membránfestődés a sejtek > 10, de < 30%-ában

1+ értékelés: inkomplett gyenge membránfestődés a sejtek > 10%-ában

0 értékelés: < 10%-ban észlelt pozitívítás, festődés hiánya

Célzott kezelés szempontjából pozitívnak tekinthetők a 3+ értékelésű esetek, és bizonytalanok a 2+ értékelésű esetek, illetve az erős membránfestődést a sejtek < 30%-ában mutató esetek. Negatívnak kell tekinteni a 0 és 1+ értékelésű eseteket.

FISH:

Pozitív (génamplifikáció): > 2,2 HER-2/CEP17 arány vagy átlagosan > 6 HER-2 génkópiaszám sejtmagonként belső kontrollal (CEP17: 17-es kromoszóma centromerikus próba) nem rendelkező tesztek esetén

Bizonytalan: 1,8–2,2 közötti HER-2/CEP17 arány vagy 4–6 közötti átlagos kópiaszám sejtmagonként belső kontrollal nem rendelkező tesztek esetén

Negatív: < 1,8 HER-2/CEP arány vagy < 4 HER-2 génkópiaszám belső kontrollal nem rendelkező tesztek esetén

mint a kezelés szempontjából fontos prediktív tényezők leletmintában megadott körét jelenleg elegendőnek tartjuk. Más faktorok vagy nem bírnak kellő jelentőséggel (pl. limfocitareaakció, 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 cysticus vagy mucoepidermoid carcinoma) a gyakoribb speciális emlőrákokban is hordozhat prognosztikai információt, ezért ezeknél is javasolt a grade alkalmazása. Ugyancsak megjegyzendő, hogy az emlőrákok mole-

kuláris osztályozására többféle csoportosítás létezik, és ezek számos gén expressziójának a vizsgálatával határozhatók meg. Bár léteznek törekvések az egyes molekuláris kategóriák immunhisztokémiai reakciók alapján történő definiálására, az átfedés nem tökéletes. A klinikai onkológiában a szisztémás kezelést egyelőre többnyire a szteroidhormon-receptorok és a HER-2-státus alapján határozzák meg, ami miatt a molekuláris kategóriákat csak megközelítően azonosító immunhisztokémiai reakciók alapján nem javasoljuk a molekuláris kategóriák (pl. luminalis A, luminalis B, HER-2, basalis... stb.) alkalmazását a szövettani leletben.

AJÁNLÁS EMLŐRÁKOS MINTA SZÖVETTANI LELET SÉMÁJÁRA/TARTALMÁRA

Szövettani naplószám:
 Név:
 Szül. adatok:
 TAJ-szám:
 Beküldő:

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

Preop. citológia: nem történt / történt: C1 – C2 – C3 – C4 – C5 (Egyéb:)
 Leletszám: Hol:
 Core-biopsia: nem történt / történt: B1 – B2 – B3 – B4 – B5 (További részletek:)
 Dg.:
 Leletszám: Hol:
 Intraoperatív lenyomat: nem történt / történt: sentinel nyirokcsomó / tumor / reszekciós felszín
 Dg.:
 Fagyasztás: nem történt / történt: sentinel nyirokcsomó / tumor
 Dg.:
 Végezte:
 Neoadjuváns kezelés: nem történt / történt.

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

Blokkok száma:

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

A tumor:

- invazív carcinoma
- in situ carcinoma
- in situ carcinoma mikroinvázióval
- invazív carcinoma extenzív in situ komponenssel*
 - Paget-kór

* Extenzív in situ komponens: a tumornak 25%-át meghaladó in situ carcinomás komponens, mely a szélek felé legalább 10 érintett ductussal meghaladja az invazív komponens vagy olyan tumor, amely invazív gócot tartalmaz, de dominálón in situ ductalis carcinoma.

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

Többgócúság: van / nincs

- 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 (in situ és invazív komponens együtt) legnagyobb mikroszkópos kiterjedése: mm

In situ carcinoma**DCIS**

Domináló struktúra:

Nuclearis grade: LG – IG – HG

Comedonekrózis: igen – nem

Sebészeti szél távolsága: mm (irány:

Van Nuys osztályozás (6. 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) **Lobularis intraepithelialis neoplasia (LCIS)**Klasszikus Pleomorph

Mikrokalcifikáció: van / nincs

Méret (mm):

Többgócúság: van / nincs

Többgócúság esetén: az érintett terület mérete

Sebészeti szél távolsága: mm (irány:

Invazív carcinoma**Szövettani típus**

1. Invazív ductus carcinoma (NST, NOS, kmn)*

2. Invazív lobularis carcinoma

altípus:

2.1 klasszikus

2.2 egyéb

2.3 kevert

3. Medullaris carcinoma

4. Mucinosus carcinoma

5. Tubularis carcinoma

6. Kevert (minimum 10% / komponens)

Domináló komponens:

Egyéb komponens:

7. Egyéb:

* NST: nem speciális típus, NOS = kmn: külön megjelölés nélkül

(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

Peritumoralis (nyirok)érinvázió: van – nincs – bizonytalan

Sebési szélek: nem épek – épek – nem ítéhető meg
 Ha nem ép(ek), a szélben azonosított tumor: invazív – in situ – mindkettő – nem ítéhető meg
 Legközelebbinek ítélt szél:
 Távolság a legközelebbi széltől: mm
 Egyéb közeli szél megjelölése és távolsága: mm

Nyirokcsomóstátus:

Sentinel nyirokcsomó(k): áttétes / vizsgált: /
 Áttétes / vizsgált nyirokcsomók száma: /
 Legnagyobb áttét mérete:
 Extracapsularis 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 gyors pontszám (quick score):
 PR %-ban pozitív. Allred vagy gyors pontszám (quick score):
 HER-2/Neu-státusz értékelése (immunhisztokémiával): 0 1+ 2+ 3+
 HER-2-ISH szükséges: igen – nem
 Egyéb immunhisztokémia:

Megjegyzés:

Dátum:

Aláírás:

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.
 A mintavételt indokoló elváltozás megjelölése, a mintavétel helye, lehetőleg rekonstruálható módon
 Vizsgált kenetek, preparátumok száma:
 Alkalmazott festés:
 Mikroszkópos leírás:
 Diagnózis: C1–C5
 Vélemény: a diagnózis indoklása, a feltételezett szövettani diagnózis.
 Javaslat (szükség szerint):

6. táblázat. DCIS prognózisának meghatározása: Van Nuys prognosztikai index

Pontozás	1	2	3
Tumorméret (mm)	< 15	16–40	> 41
Sebészi szél (mm)	> 10	1–9	< 1
Szövettani osztályozás (grade)	Nem HG nekrozis nélkül	Nem HG nekrozissal	HG nekrozissal, vagy nekrozis nélkül
Életkor	> 60	40–60	< 40

Emlőmegtartás mellett **jó** a prognózis (kicsi a recidíva valószínűsége), ha a pontok összege: 4–6; **mérsékelt**: 7–9; **rossz**: 10–12.
HG: high-grade (rosszul differenciált)

7. táblázat. Kombinált (nottinghami) szövettani grade

A) Tubuluskialakulás		Pont	
A tumor túlnyomó részében (>75%)		1	
Mérsékelt fokban (10–75%)		2	
Kismértékben, vagy nincs (<10%)		3	
B) Nuclearis pleomorphismus		Pont	
Kisméretű (<1,5x normális), szabályos egyforma sejtmagok, egyforma kromatin		1	
Mérsékeltten nagyobb (1,5–2x normális) és változó méretű alakú sejtmagok, látható magvacska		2	
Nagyméretű (>2x normális), határozott variabilitást mutató, vezikuláris mag, több magvacska		3	
C) Mitózisindex			
Látótér átmérője mm-ben	Mitózisok száma 10 nagy nagyítású látótérben		
	Score 1	Score 2	Score 3
0,40	< 4	5–8	> 9
0,41	< 4	5–9	> 10
0,42	< 4	5–9	> 10
0,43	< 4	5–10	> 11
0,44	< 5	6–10	> 11
0,45	< 5	6–11	> 12
0,46	< 5	6–11	> 12
0,47	< 5	6–12	> 13
0,48	< 6	7–12	> 13
0,49	< 6	7–13	> 14
0,50	< 6	7–13	> 14
0,51	< 6	7–14	> 15
0,52	< 7	8–14	> 15
0,53	< 7	8–15	> 16
0,54	< 7	8–16	> 17
0,55	< 8	9–16	> 17
0,56	< 8	9–17	> 18
0,57	< 8	9–17	> 18
0,58	< 9	10–18	> 19
0,59	< 9	10–19	> 20
0,60	< 9	10–19	> 20
0,61	< 9	10–20	> 21
0,62	< 10	11–21	> 22

7. táblázat. Kombinált (nottinghami) szövettani grade (folytatás)

C) Mitózisindex			
Látótér átmérője mm-ben	Mitózisok száma 10 nagy nagyítású látótérben		
	Score 1	Score 2	Score 3
0,63	< 10	11–21	> 22
0,64	< 11	12–22	> 23
0,65	< 11	12–23	> 24
0,66	< 11	12–24	> 25
0,67	< 12	13–25	> 26
0,68	< 12	13–25	> 26
0,69	< 12	13–26	> 27
0,70	< 13	14–27	> 28

Segéd táblázat a mitózisindexen alapuló pontszám meghatározásához. A European Guideline for Breast Cancer Screening 7. fejezetéből (Quality assurance guidelines for pathology in mammographic screening) átvéve
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)

A tumor mérete (cm) \times 0,2 + nyirokcsomó pontszám (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 (vagy parasternalis nyirokcsomó áttétes axillaris nyirokcsomóáttét nélkül)	2
> 4 érintett nyirokcsomó (vagy parasternalis és axillaris nyirokcsomó érintett, vagy apicalis axillaris nyirokcsomó érintett)	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

FŐBB FORRÁSOK

- 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
- 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> (Last viewed 22 May 2009)
- Harvey JM, Clark GM, Osborne CK, Allred DC. 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
- Járay B, Székely E, Istók R, et al. A citopatológus és a radiológus együttműködése a citopatológiában. *LAM* 17:233–237, 2007
- Lester SC, Bose S, Chen YY, et al. Protocol for the examination of specimens from patients with invasive carcinoma of the breast. *Arch Pathol Lab Med* 133:1515–1538, 2009
- Patológus Szakmai Kollégium. Az Egészségügyi Minisztérium módszertani levele. Az emlő műtéti- és biopsziás anyagok patológiai feldolgozásáról. <http://www.eum.hu/egeszsepolitika/minosegfejlesztes/patologia> (1. módosított változat) Érvényes 2009. december 31-ig
- Patológiai Szakmai Kollégium. Aspirációs citológiai módszertani levél (előkészületben)
- Todd JH, Dowle C, Williams MR, et al. Confirmation of a prognostic index in primary breast cancer. *Br J Cancer* 56:489–492, 1987
- Tóth J, Cserni G, Kálmán E, et al. Az emlőrák patológiai feldolgozása és kórszövettani leletezése. *Magyar Onkológia* 44:14–16, 2000
- Wells CA (ed). 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, Törnberg S, Holland R, von Karsa L. European Commission, Luxembourg 2006, pp 219–311
- Wolff AC, Hammond ME, Schwartz JN, et al. American Society of Clinical Oncology / College of American Pathologists guideline recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer. *J Clin Oncol* 25:118–145, 2007