

Az emlőrák patológiai diagnosztikája, feldolgozása és kórszövettani leletezése. Szakmai útmutatás a IV. Emlőrák Konszenzus Konferencia alapján

CSERNI GÁBOR^{1,2}, FRAN CZ MONIKA³, JÁRAY BALÁZS⁴, KÁLMÁN ENDRE⁵, KOVÁCS ILONA⁶, KRENÁCS TIBOR⁷, TÓTH ERIKA⁸, UDVARHELYI NÓRA⁹, VASS LÁSZLÓ^{10*}, VÖRÖS ANDRÁS², KULKA JANINA⁸

¹Bács-Kiskun Megyei Kórház, Patológiai Osztály, Kecskemét, ²Szegedi Tudományegyetem, Patológiai Intézet, Szeged, ³Szabolcs-Szatmár-Bereg Megyei Kórházak és Egyetemi Oktatókórház, Jósza András Oktatókórház, Patológiai Osztály, Nyíregyháza, ⁴Medserv Kft., Budapest, ⁵Pécsi Tudományegyetem, Patológiai Intézet, Pécs, ⁶DE Kenézy Gyula Egyetemi Kórház, Patológia, Debrecen, Semmelweis Egyetem, ⁷I. Sz. Patológiai és Kísérleti Rákkutató Intézet, ⁸II. Sz. Patológiai Intézet, ⁹Országos Onkológiai Intézet, Budapest, ¹⁰Pest Megyei Flór Ferenc Egyetemi Oktatókórház, Patológiai Osztály, Kistarcsa

*Dr. Vass László a szöveg szerkesztése és végleges elfogadása alatt az Egészségügyi Szakmai Kollégium Patológiai Tagozatának tagja volt.

Levelezési cím:

Prof. Dr. Cserni Gábor, Bács-Kiskun Megyei Kórház,
Patológiai Osztály, 6000 Kecskemét, Nyíri út 38.
Tel./fax: 76-516768, e-mail: cserni@freemail.hu

Közlésre érkezett:

2020. augusztus 30.

Elfogadva:

2020. november 30.

A III. Emlőrák Konszenzus Konferencia óta a betegség diagnosztikájában és kezelésében is történtek olyan változások, amelyek indokoltá tették a 2016. évben megjelent szakmai ajánlások frissítését. Széles körű szakmaközi szakértői egyeztetést követően, a jelen útmutatás a IV. Emlőrák Konszenzus Konferencia résztvevőinek nyilvánossága előtti vitát követően került véglegesítésre. A szakmai ajánlás külön érinti a non-operatív, az intraoperatív és a posztoperatív diagnosztikát, a prognosztikai és prediktív faktorok meghatározását, a citológiai, illetve szövettani lelet tartalmi elemeit és egyes speciális kérdéseket, mint a multigén molekularis vizsgálatok jelen hazai helyzetét, a patológusok klinikai vizsgálatokban vállalt szerepét és ennek feltételeit, valamint néhány, a jövő szempontjából irányadó pontot. A leglényegesebb változások a TNM-osztályozás 8. kiadásának, a WHO emlőtumor-osztályozás 5. kiadásának, a HER2-meghatározás ASCO/CAP 2018. évi ajánlásainak és a citológiai minták értékelése Yokohama-terminológiájának integrálása; a tumort infiltráló limfocitákra vonatkozó rész és a neoadjuváns kezelés utáni tumorméret meghatározásának pontosítása, valamint a molekularis vizsgálatok szélesebb körű tárgyalása. *Magy Onkol* 64:301-328, 2020

Kulcsszavak: emlőrák, konszenzuskonferencia, patológia, szakmai ajánlás, diagnosztika

There have been some relevant changes in the diagnosis and treatment of breast cancer to implement the updating of the 2016 recommendations made during the 3rd national consensus conference on the disease. Following a wide interdisciplinary consultation, the present recommendations have been finalized after their public discussion at the 4th Hungarian Breast Cancer Consensus Conference. The recommendations cover non-operative, intraoperative and postoperative diagnostics, 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. The most important changes include the integration of the TNM 8th edition, the WHO classification of breast tumors 5th edition, the ASCO/CAP HER2 assessment guidelines from 2018, and the Yokohama terminology for cytology reporting; a more detailed text on tumor-infiltrating lymphocytes and size determination after neoadjuvant therapy and a broader discussion of molecular tests.

*Cserni G, Francz M, Járay B, Kálmán E, Kovács I, Krenács T, Tóth E, Udvarhelyi N, Vass L, Vörös A, Kulka J. Pathological diagnosis, work-up and reporting of breast cancer. Recommendations from the 4th Breast Cancer Consensus Conference. *Magy Onkol* 64:301-328, 2020*

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

BEVEZETÉS

A 2016-ban közzétett, Kecskeméten megtartott III. Emlőrák Konszenzus Konferencia során kialakított irányelveket (1) a szerzők alkotta szakértői munkacsoport a IV. Emlőrák Konszenzus Konferenciára készülve felülvizsgálta, és ahol az eltelt idő alatt változtatást tartott szükségesnek, a szakmai közvéleményt bevonva, a társszakmák jogos igényeit és a patológusok lehetőségeit figyelembe véve módosította, elsősorban más ajánlásokat és újabb keletű evidenciákat felhasználva, megtartva azokat az elemeket és forrásokat, amelyeket továbbra is lényegesnek, aktuálisnak tartott (1–13). Ezek értelmében a mostani ajánlás egyes részeiben a korábbihoz (1) képest változatlan elemeket tartalmaz, de a revízió során új elemekkel is kiegészült, és a jelen szövegben egységes formába öntve kerül közzétételre. A főbb módosításokat az 1. táblázat tünteti fel. 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 háttérben álló evidenciák, eltekintve a külön megjelöltektől, 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 (és Tanácsadó Testülete) is megfelelőként elfogadta. A továbbiakban is javasolt az anyag rendszeres felülvizsgálata és 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 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, fizikális lelete, radiomorfológiája,

Megjegyzés:

A konszenzusedokumentum termék megjelenítést tartalmaz. Az egyes komplex molekuláris vizsgálatok egyediek, és bár körülírhatóak pl. a vizsgált gének számával a név megjelölése nélkül, de akkor nem feltétlenül mindenki érti meg, hogy miről van szó. Emiatt a forrásmunkák némelyikének gyakorlatában osztozva, a tesztek forgalmi nevükön szerepelnek. A szerzőknek semmi ezzel kapcsolatos érdekütközése nincs.

1. TÁBLÁZAT. A III. Emlőrák Konszenzus Konferencia ajánlásaihoz képest lényegesebb módosítások

- Primer szisztémás kezelés utáni tumorméret meghatározására vonatkozó ajánlás integrálása
- A TIL-meghatározásra vonatkozó ajánlás jobb körvonalazása
- A TNM 8. kiadásának integrálása; a stádium meghatározásában a prognosztikai stádiumok csak említésre kerülnek forrás megjelölésével
- DCIS esetén a VNPI és USC/VNPI közötti különbség helyesebb körvonalazása
- A WHO emlőtumorkok osztályozásának 5. kiadása (szemben a korábbi 4. kiadással)
- A HER2-meghatározás legújabb (2018) ASCO/CAP ajánlás szerinti értékelése
- Multigénexpressziós vizsgálatok valamivel részletesebb tárgyalása
- A leletminta tartalmi elemeinek revíziója
- A Yokohama citológiai rendszer említése

2. TÁBLÁZAT. Egyes minőségi jellemzők ajánlott minimális értékei az európai irányelvek alapján (5)

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%

a radiológus elváltozásról alkotott véleménye, a mintavétel módja és a vonatkozó, illetve releváns kórtörténeti adatok (pl. egyéb szerv malignus tumora az anamnézisben, terhesség/szoptatás a mintavétel idején) szerepeljenek a beküldőlapon. 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 vizsgálatnak, a nem operatív diagnosztikának is vannak

korlátai. E korlátokat tükrözik az európai irányelvekben is megfogalmazott „elfogadható” hamis negativitás, hamis pozitivitás, értékelhetetlen kategóriába sorolt és „gyanús-nak” minősített esetek arányai (2. táblázat) (5).

A radiológiai vagy klinikailag észlelt, malignitás minimális gyanúját is keltő elváltozások patológiai (citológiai vagy szövettani) véleményezése – nagyon ritka kivételektől eltekintve – mindig indokolt az elváltozás tisztázása 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 vákuummasszisztált biopsziás eszközzel nyert mintából. Vékonytű-aspiráció esetén javasoljuk az európai (egyesült királyságbeli) (5, 12), újabban a Yokohama-terminológia használatát (14–16). Az utóbbi lényegét illetően nem tér el a korábbi európai diagnosztikus kategória-ajánlásoktól, inkább csak kiegészül az egyes kategóriákhoz társított malignitási kockázat (risk of malignancy, ROM) százalékaival. A diagnosztikus kategóriákat másodlagosan célszerű kiegészíteni a statisztikai célokra (pl. abszolút és komplett specificitásnak, csak biopsziás minták szenzitivitásának számítására) is egyszerűbben használható C1–C5 kategóriákkal, melyeket önállóan továbbra sem javasolunk használni.

Hengerbiopsziák esetén a B1–B5 kategorikus besorolás elvárás (3. táblázat), de e kategóriák sem állhatnak szöveges vélemény nélkül. 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 faktor – 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 hátterében 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 vákuummasszisztált 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. A core-biopsziák más klinikai helyzetben is előtérbe kerültek és preferálandók a citológiai mintavétellel szemben; ha biomarker-vizsgálat valószínű a primer szisztémás kezelés mérlegeléséhez, tervezéséhez, akkor az hengerbiopsziákon megbízhatóbban végezhető el, mint citológiai mintákon (17).

Tekintettel arra, hogy az atípusos duktális hámproliferációk és a DCIS (ductus carcinoma *in situ*) térben változó

3. TÁBLÁZAT. Nem operatív diagnosztikus kategóriák meghatározása

Citológiai diagnosztikus kategóriák

Egyesült Királyság/európai ajánlás (5, 12)	Nemzetközi Citológiai Akadémia ajánlása, Yokohama (14–16) (malignitás kockázata: ROM%)
C1: Elégtelen (mennyiségi- leg és/vagy minőségileg)	Elégtelen (2,4–4,58%)
C2: Benignus	Benignus (1,2–2,3%)
C3: Atípusos, valószínűleg benignus	Atípusos (valószínűleg benignus) (13–15,7%)
C4: Malignitásra gyanús	(Malignitásra) gyanús (87,6–97,1%)
C5: Malignus (<i>in situ</i> és invazív egyaránt)	Malignus (99–100%)

Hengerbiopsziás (core-biopsziás) kategóriák (5)

B1: Normális emlőszövet/Értékelhetetlen

B2: Benignus

B3: Bizonytalan malignitási potenciállal bíró elváltozás (a csoport egészére vonatkozóan az esetek ≤25%-ában társulhat malignitás).

Típusosan ebbe 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; vö.: B5a);
- 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 ítéltethők meg, így az atípusos duktális hiperplázia hengerbiopsziából nem diagnosztizálható);
- a mukokele-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 (*in situ* duktális karcinóma, *in situ* pleomorf és florid lobuláris karcinóma; vö.: B3)

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 képalkotó és klinikai kép hármas diagnosztikai egységében szabad értelmezni.

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

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. A B3 kategóriájú entitások multidiszciplináris megközelítése, a túlkezelés és aluldiagnosztizálás elkerülése végett nemzetközi konszenzusegállapodást is eredményezett. Újabbán a B3 kategóriába sorolt léziók közül a papilláris és sugaras, szklerotizáló elváltozások esetén a diagnosztikus excízió el is kerülhető. 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 radiológiai ábrázoló lézió egészének az eltávolítására, amikor is felesleges műtétnek követnie [18]. A radiopatológiai korreláció elvégzése és dokumentálása, valamint teamdöntés a B3 lézióknál, különös tekintettel a vákuumasszisztált excízióknál kötelező.

Primer szisztémás (neoadjuváns) kezelés tervezéséhez a primer tumorból jó minőségű szövethenger-biopsziás anyag részesítendő előnyben (kivételesen incíziós biopszia is elfogadható lehet), és ebből minden esetben szükséges a prediktív faktorok meghatározása is (minimálisan ösztrogén- és progesteronreceptor, valamint a HER2-státusz, igény esetén a proliferáció jellemzésére alkalmas marker, általában a Ki67-jelölődési index és stromális tumorinfiltráló limfocita (sTIL) arány – részletesen lásd később). Nemzetközi (European Society of Medical Oncology) ajánlás alapján a több (legalább 2-3) tumorszövethengert tartalmazó core-biopszia és ennek vizsgálata az elvárás [19]. A hatás megítélésakor a tumor hengerbiopsziás és neoadjuváns kezelés utáni szöveti képének összevetése is nemzetközi ajánlásba foglalt elvárás [11].

Általánosságban elfogadott nézet, hogy citológiai véleményre alapozva masztektómia nem végezhető, de megbízható, összeszokott teamek esetében ez alól lehet kivétel. Ha a citológiai vélemény markánsan eltér a radiológiai feltételezéstől (C2/R4-5 vagy U 4/5, illetve C4-5/R1-2 és U1-2), ismételt mintavétel, core-biopszia végzése mindig mérlegelendő.

Törekedni kell arra, hogy mind a szövettani, mind a citológiai minták értékelése megbízható, minőségbiztosított laboratóriumokban történjen. Jelenleg Magyarországon a Qualicont non-profit Kht. külső minőség-ellenőrzési programjában való részvétel és a megfelelőségi szint teljesítése az elvárás. Az emlétminták 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 [20], és a citológiai ráépített szakvizsga is egy a jártasságot elismerő minősítés a hazai rendszerben.

A nyirokcsomóstátusz nonoperatív diagnosztikájáról a nyirokcsomókkal kapcsolatos szakaszban esik szó.

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. [A hengerek száma a biopszia reprezentatív voltaival és a helyes diagnózis felállításának lehetőségével összefügg [21]]. 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. Előfordulhat, hogy hengerbiopszia (vagy egyéb kis volumenű biopszia) esetén a diagnózis felállítása több körben viszonylag sok metszet készítését igényli, ami a többszöri befogás, befaragás miatt jelentős anyagvesztéshez vezet. Ilyen esetben indokolt, hogy a mintát osztva (pl. a szövethengereket, amennyiben egy blokkba lettek ágyazva, különágyazva; hosszabb hengereket felezve) vizsgáljuk. Ennek az igénynek a háttérben az áll, hogy primer szisztémás kezelés esetén, ha komplett vagy szinte komplett regresszió következik be, és szükség van új szöveti alapú prediktív teszt végzésére, néha a maradék core-biopsziás primertumor-minta lehet a legkönnyebben hozzáférhető, illetve klinikai vizsgálatokba való beválaszthatóság feltétele is lehet a core-biopsziában rendelkezésre álló tumorminta kiadása. A core-biopsziában jelen lévő releváns elváltozás mennyiségi jellemzése is ajánlott (például mikromeszesedésért felelős patológiai eltérés mibenléte – pl. kolumnáris átalakulás, lapos hámatípiá (FEA), atípusos hámphiperplázia, DCIS – mellett annak volumenére utaló %-os arány vagy mm-es hossz).

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; újabbán neoadjuváns kezelés lehetősége esetén igény lehet a stromális tumorinfiltráló limfociták mennyiségi meghatározására is [22].

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 [23].

Mikromeszesedés miatt vett szövetbiopsziák esetén, a mikroszkópos vizsgálat során a meszesedések hozzávetőleges méretének megadása azért célszerű, mert kisméretű meszesedés (50 mikrométer alatt), nagy valószínűséggel nem detektálható mammográfiával, csak ha sok hasonló góc egybevetül, és ezért a radiopatológiai korreláció megfelelő

értékelését a méret közlése elősegíti. Amennyiben a core/vákuumasszisztált core-biopszia mikrokalcifikáció miatt történt, a minta specimenradiográfiája elvárás (ez validálja a mintavételt), és optimális esetben az is elvárható, hogy a meszes partikulumokat elkülönítve küldjék vizsgálatra.

Kivételesen (pl. nagy kiterjedésű, radiológiailag gyanús elváltozás többszöri eredménytelen citológiai vagy core-biopsziás mintavétele után vagy kiterjedten kifehélyesedett, előrehaladott emlőtumor esetén, Paget-kórban, nagyon felszínes elváltozások esetén) a preoperatív diagnosztika minimális invazivitású sebészi beavatkozás is lehet (incíziós biopszia).

INTRAOPERATÍV VIZSGÁLATOK

- Az intraoperatív vizsgálatok lehetnek makroszkópos, szabad szemmel végzett vizsgálatok vagy mikroszkópos (lenyomat- vagy kaparécitológiai minták, illetve fagyasztott metszetek elemzésével végzett) vizsgálatok. Ezek mindegyike rendelkezik korlátokkal a beagyazásos szövettannal szemben, legfontosabb azt kiemelni, hogy a fagyasztott metszetek minősége és értékelhetősége elmarad a hagyományos metszetekétől. Hazánkban intraoperatív molekuláris vizsgálatokat nem végeznek. Intraoperatív immunhisztokémiára is van példa az irodalomban, mind lenyomatcitológiai, mind fagyasztott metszeten végzett változata növeli a nyirokcsomók vizsgálatának szenzitivitását, de általában olyan kis volumenű metasztázisokra hívja fel a figyelmet, amelyek a műtétek kimenetelét nem befolyásolnák; emiatt rutinszerű intraoperatív immunhisztokémia alkalmazása nem indokolt.

- Nagy kiterjedésű, radiológiailag és/vagy preoperatív patológiai vizsgálatokkal *in situ* 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 beagyazáshoz, az a definitív diagnózist és kis méretű invazív tumorok esetén a prognosztikai és prediktív faktorok meghatározásának lehetőségét is veszélyezteti. Felesleges fagyasztani definitív preoperatív diagnózis esetén.

- A fagyasztásos vizsgálat indikációja jelentősen beszűkült. Kivételesen, amennyiben a preoperatív diagnosztika eredménytelen maradt, multidiszciplináris döntés születet 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 rámetészés előtt az eredeti reszekciós felszínt festékekkel jelölni kell!)

- Az intraoperatív vizsgálatok az őrszemnyirokcsomó-státusz meghatározására is irányulhatnak.

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

- Molekuláris vizsgálatok, szövetbank: Amennyiben rendelkezésre áll olyan infrastruktúra, amely lehetővé teszi szövetminták 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 anyagokat a nem operatív diagnosztikánál is leírt klinikai adatokkal együtt kell patológiai vizsgálatra küldeni. Amennyiben neoadjuváns kezelés történt, ennek tényét kiemelten fontos feltüntetni, megadva az eredeti tumorméretet, lokalizációt, tumorra vonatkozó – a kezelés megkezdése előtt biopsziás mintából megállapított – adatokat, a kezelés mibenlétét és a klinikailag értékelt kezelésre adott választ.

- A műtéti preparátumot az eltávolítás után azonnal (maximum 30–60 percen belül), fixálás és rámetészés 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 mammográfiás és specimenmammográfiás 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 specimenmammográfiás 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 (24–26). A pT-besorolás mellett célszerű a tumor kiterjedésének (extenzió) megadása is, amely a két egymástól legtávolabb lévő góc egymástól legtávolabb eső szélei közötti távolság, azaz a daganatosan érintett emlőállomány legnagyobb dimenziója. Ennek az egyénre szabott onkológiai terápia tervezésében lehet szerepe.

- 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 metszészlap 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, superior 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-bómegetartó műténél 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 metaanalízisen alapuló (legmagasabb evidenciaszintű) konszenzusok 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” [27, 28]. 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 [28], 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 2 mm-es szélt javasol ép szélnek

[27], míg klasszikus lobuláris neoplázia (LN) esetén a szél pozitivitása nem hordoz további terápiás indikációt. (Az LN, amióta Haagensen bevezette a kifejezést, az atípusos lobuláris hiperplázia és az *in situ* lobuláris karcinóma összefoglaló neve, invazív daganat nem tartozik a fogalomkörbe; ennek ellenére néhol kiegészítő jelzőkkel illethetik: pl. noninvazív LN – lásd később a szövettani típusoknál). A pleomorf és/vagy florid lobuláris neoplázia (pLCIS, fLCIS) esetén nem állnak rendelkezésre magas szintű evidenciák, melyek a korábbi, DCIS-hez hasonló ellátási javaslatot felülírják. Retrospektív vizsgálatok szerint, a reszekciós szélben lévő pLCIS/fLCIS esetén az invazív lobuláris karcinóma társulási aránya kevésebb, mint az invazív lobuláris karcinóma társulási aránya, hogy további kezelési indikációt jelentsen [29]. A szélek vizsgálatok a multidiszciplináris 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 mammográfiás felvétel vagy makrofotó, a blokkokat a filmen/digitális felvételen vagy az azokról készült sematikus ábrán is célszerű jelölni. A készült és az orientációt is tükröző sematikus rajz gyakran több információt hordoz, mint az olykor helyi szakzsargonban megfogalmazott blokklista. Emiatt lényeges, hogy a leletezésnél kéznél legyen, és pl. külső konzíliumkérés esetén e rajzok másolata is eljusson a konzíliumot adóhoz.

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

- A klinikai diagnózis és a műtéti anyag diagnózisának eltérése esetén a preoperatív biopsziás mintával történő összehasonlítás feloldhatja az ellentmondást, ezért ha más intézetben történt a preoperatív kivizsgálás, a patológiai mintát kérdéses esetben ajánlott bekérni.

- 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 kiszúrt és eltávolított tumor azonosságának megállapítására posztoperatív megbeszélések kiváló lehetőséget adnak.

- Az intraoperatív specimenmammográfiás vizsgálat az esetek döntő többségében az elváltozást diagnosztizáló radiológiai osztályon történik. Megfelelő felszerelés birtokában a patológiai osztályok is végezhetik ezt a vizsgálatot, a felvételt azonban minden esetben össze kell hasonlítani az eredeti mammogrammal. A patológiai feldolgozásokor az eredeti mammográfiás felvétel jelenléte, annak a specimenmammográfiával való összevetése is fontos. Ha a patológusnak bármi problémája akad a specimenmammogram értelmezésével, a két szakma konzultációja indokolt. A legoptimálisabb a személyes közös értékelés, amire nem mindig van lehetőség, de több alternatív megoldás helyettesítheti ezt (pl. telekommunikációs eszközökön való konzultáció). Amennyiben MR-vizsgálat is történt, célszerű, ha ennek lelete, illetve a vizsgálat képi anyaga is rendelkezésre áll, emlődiagnosztikában (ezen belül emlő-MR leletezésében is) jártas radiológussal való egyeztetés lehetőségével.

- Lehetőség szerint ajánlott az ún. óriásblokkok/nagy blokkok 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. Egész szelet óriásblokkok hiányában áthidaló megoldás lehet a teljes szeletet reprezentáló hagyományos és/vagy megakazettás blokkok metszeteinek szkennelését követő digitális rekonstrukció. Különösen ajánlott a nagyblokk-technika alkalmazása diffúz folyamatok (diffúz meszesedés, diffúzan infiltráló lobuláris karcinóma), valamint többgócú tumorok esetén. Kis (hagyományos) metszetek csak nagy számban és komplex orientációs rekonstrukcióval adhatnak a nagy metszetekéhez hasonló pontosságú információt (30), de ez 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 (specimenmam-

4. TÁBLÁZAT. Javaslat a primer tumor (TR) és nyirokcsomóáttét (NR) regressziója 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.

mográfia, szeletekről készült specimenmammográfia) és óriásblokk-technika javasolt. Különös figyelmet kell fordítani a többgócúság megállapítására is. Ha szükséges, rutin HE-festés mellett bizonytalan megítélhetőség esetén citokeratin-immunhisztokémia is igénybe vehető a reziduális tumor kimutatására. A regresszió megítélését segítheti a korábbi hengerbiopsziás mintával való összevetés (11). A regresszió fokának mennyiségi megítélésére a 4. táblázatban bemutatott sémát javasoljuk. A reziduális tumormennyiség kvantitatív megítélésére alkalmas az MD Anderson Cancer Center munkatársai által kidolgozott RCB (residual cancer burden) kalkulátor, amelyik a tumorsejteket még tartalmazó tumorágy két legnagyobb dimenzióját, cellularitását és ezen belül az *in situ* karcinómás komponens százalékos arányát, valamint az áttétes nyirokcsomók számát és a legnagyobb áttét méretét használja változóként (<http://www3.mdanderson.org/app/medcalc/index.cfm?pagename=jsonconvert3>) (31). Előnye más módszerekkel szemben, hogy a reziduális daganattér fogatot két méret és sejtdenzitás alapján igyekszik becsülni, és nemcsak a primer tumort, hanem a nyirokcsomókat is figyelembe veszi. 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 (32). Megjegyzendő, hogy a tumorágyban a reziduális daganat mérésére az AJCC Cancer staging manual 8. kiadása más elveket fogalmaz meg, mint az RCB-meghatározásnál elvárt mérés (31, 33). Előbbinél a regresszió okozta fibrózis figyelmen kívül hagyása mellett a tumorágyban lévő legnagyobb reziduális tumorgóc

legnagyobb méretét veszik alapul az ypT-besorolásnál [33]; utóbbinál a széli fibrózis kihagyása mellett a tumorágyban lévő legtávolabbi tumorgócok „faltól falig” mért távolsága adja meg a legnagyobb figyelembe vett méretet.

HAGYOMÁNYOS PROGNOSZTIKAI (PREDIKTÍV) 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] [33, 34]. 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 gócok vannak benne [35]. 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, lényegében ez helyettesíti a teljes tumorméretet; ez a tumor által érintett emlőállomány legnagyobb mérete, és egygócú tumor esetén a teljes tumormérettel egybeesik. Az invazív tumorok megjelenésükben lehetnek egygócúak (unifokálisak), többgócúak (multifokálisak) és diffúzak. A többgócú invazív tumorok gócai között tumormentes emlőállomány, benignus elváltozás [24, 25] vagy *in situ* karcinóma [25] található. A diffúz invazív rákok legfőbb jellemzője a jól körülírt tumortest radiológiai és patológiai hiánya, a pókhálószerű infiltráció [24, 25]. A tumor invazív komponensének méretét, teljes tumorméretét és kiterjedését hasonlóan értelmezzük PST-t követően is, és e paraméterek ilyen esetekben is meghatározandók. Ismét megjegyzendő, hogy az invazív tumor és a nyirokcsomóban a metasztázis méretének mérésére vonatkozó AJCC-ajánlás e tumorméret meghatározásánál a regressziós fibrózis kihagyását írja elő [33], és ez eltér az RCB-meghatározásnál ajánlott méréstől [31].

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 duktusokat érinti. Az invazív és *in situ* karcinóma megoszlása egy kombinált mintázat szerint is összegezzhető, 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 [25, 26]. 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 duktuszkarcinóma néven megjelölt heterogén tumorcsoport megjelölése továbbra is nem speciális típusú (NST) emlőrák, ami arra utal, hogy ezek a rákok nem tartalmaznak olyan jegyeket, amelyek alapján speciális típusú rákként lehetne őket osztályozni. A WHO-klasszifikáció 4. kiadásában bevezetett megjelölést a WHO-osztályozás 5. kiadása is változatlanul hagyta [36]. A klasszifikáció lényegesen leegyszerűsödött, a korábban speciális tumortípusként elkülönített ritka emlődaganatok egy jelentős része az NST karcinómák morfológiai variánsaként került meghatározásra.

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 Nottingham Prognosztikai Index (NPI) is, amelynek kiszámításában a 8. táblázat nyújt segítséget. Bár az eredeti leírás óta az emlőrák prognózisa jelentősen javult, az NPI a jobb általános túlélés mellett is elkülöníti az eltérő prognosztikai csoportokat, igaz, az egyes csoportok közötti különbségek kisebbek, így például a nagyon kedvező (excellent prognostic group) és a kedvező (good prognostic group) csoport kórjólata lényegében összemosisodik [6]. A tiszta DCIS-ként besorolt tumorok esetén a differenciáció meghatározásában szintén háromosztatú rendszert javasolunk [9. táblázat]. A DCIS grade meghatározására számos rendszer létezik, melyekben a magméreteket is változatosan definiálják, ha definiálják [37], e rendszerek használata nem egységes, a jelen ajánlás szerzői az 1997-es konszenzuskonferencia útmutatása mellett foglaltak állást [38], amely a német és a francia nemzeti ajánlásoknak is alapja [37]. Ugyancsak megadható egy gyakran használt prognosztikai faktor, a Van Nuys Prognosztikai Index három változóval (méret, grade/nekrózis, szél; VNPI), illetve ennek negyedik változóval, az életkorral kibővített, továbbfejlesztett változata, a University of Southern California/Van Nuys Prognosztikai Index (USC/VNPI) [10. táblázat] [39].

Az invazív daganatok esetében nyilatkozni kell a peritumorális limfóvaszkuláris invázió (nyirok- és/vagy vérérinvázió) jelenlétéről vagy hiányáról.

A (primer) szisztémás kezelés hatékonyságára prediktív és emellett prognosztikai értékkel is bíró paraméter lehet a tumorinfiltráló 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 strómában lévő limfociták/„kereksejtek” veendő figyelembe [11. táblázat] [40, 41]. A TIL jelenléte alapján elkülöníthető egy limfocita-predomináns emlőrák (LPBC) csoport (melyben

5. TÁBLÁZAT. A cTNM és a pTNM kategóriák definíciója az emlőrákok stádiumbesorolásához a TNM 8. kiadása (2017) alapján (33, 34)

cT (T) és pT – primer tumor	
Patológiai T kategória: azonos a klinikai T osztályozással, de méretben csak az invazív komponens szövettani metszeten mért legnagyobb dimenziója számít a legközelebbi mm-re kerekítve. Nagyobb, mikroszkóposan egy blokkban nem mérhető tumorok esetén a makroszkópos méret is megfelelő a TNM 8. kiadása értelmében.	
Tx	A primer tumor nem ítéhető meg
T0	Nincs kimutatható primer tumor
Tis	<i>In situ</i> karcinóma
Tis (DCIS)	Duktális <i>in situ</i> karcinóma
Tis (LCIS)	Lobuláris <i>in situ</i> karcinóma*
Tis (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)
T1	2 cm-es vagy ennél kisebb átmérőjű invazív tumor
T1mi	0,1 cm-es vagy kisebb átmérőjű mikroinvázió
T1a	A tumor 0,1 cm-nél nagyobb, de nem haladja meg a 0,5 cm-t
T1b	A tumor 0,5 cm-nél nagyobb, de nem haladja meg az 1 cm-t
T1c	A tumor 1 cm-nél nagyobb, de nem haladja meg a 2 cm-t
T2	A tumor 2 cm-nél nagyobb, de nem haladja meg az 5 cm-t
T3	A tumor 5 cm-nél nagyobb
T4	Bármely méretű tumor közvetlen mellkasfalra (a), vagy bőrre (b) terjedéssel
T4a	Mellkasfalra terjedés
T4b	Ödéma (peau d'orange) vagy a bőr kifekélyesedése vagy szatellita bőrgöbök azonos emlőben
T4c	Ha a T4a és T4b kritériumok együttesen vannak jelen
T4d	Gyulladásos (inflammatorikus) karcinóma (elsősorban klinikai staging kategória)
cN – regionális nyirokcsomók klinikai osztályozása (a cN és N kategóriák szinonimák)	
cNx	A regionális nyirokcsomók nem ítéletők meg. (Nincs vizsgálatra eltávolítva vagy már előzőleg eltávolították.)
cN0	Nem igazolható regionális nyirokcsomóáttét
cN1	Áttét ipszilaterális I-es vagy II-es szintű mobilis nyirokcsomó(k)ban
cN2	Áttét azonos oldali fixált/konglomerátumot képező nyirokcsomó(k)ban vagy klinikailag észlelhető* áttét azonos oldali arteria mammaria interna melletti nyirokcsomó(k)ban, amelyhez nem társul klinikailag detektálható* hónalji nyirokcsomóáttét
cN2a	Áttét azonos oldali környező struktúrákhoz vagy egymáshoz fixált/konglomerátumot képező nyirokcsomó(k)ban
cN2b	Klinikailag észlelhető* áttét azonos oldali arteria mammaria interna melletti nyirokcsomó(k)ban, amelyhez nem társul klinikailag detektálható* hónalji nyirokcsomóáttét
cN3	Klinikailag észlelhető* áttét azonos oldali infraklavikuláris (III-as szintű hónalji) nyirokcsomó(k)ban, függetlenül az I-es, II-es szintű nyirokcsomók érintettségétől; vagy klinikailag észlelhető* áttét azonos oldali arteria mammaria interna melletti nyirokcsomó(k)ban és hónalji nyirokcsomó(k)ban; vagy klinikailag észlelhető* áttét szupraklavikuláris nyirokcsomó(k)ban, függetlenül egyéb regionális nyirokcsomók érintettségétől
cN3a	Áttét infraklavikuláris nyirokcsomó(k)ban
cN3b	Klinikailag kimutatható* áttét azonos oldali arteria mammaria interna menti nyirokcsomókban 1 vagy több áttétes hónalji nyirokcsomóval együtt
cN3c	Azonos oldali szupraklavikuláris nyirokcsomóáttétek

*Klinikailag észlelhető: klinikai vagy képalkotó vizsgálattal (kivéve a limfoszcintigráfiát) felfedezett, malignitás alapos gyanúját felvető vagy non-operatív biopsziával igazoltan áttétes képlet.

5. TÁBLÁZAT. A cTNM és a pTNM kategóriák definíciója az emlőrákok stádiumbesorolásához a TNM 8. kiadása (2017) alapján (33, 34) *(folytatás)*

A pN-besorolás alapkövetelménye a pT-besorolás a tumor eltávolítását követően. Ennek értelmében, ha a primer tumort nem távolítják el, csak cN-besorolás lehetséges akkor is, ha mikroszkópos vizsgálat történik aspirációs citológiai vagy hengerbiopsziás mintából; ilyenkor az „[f]” utótag utal a mikroszkópos vizsgálatra – pl. cN1(f).

pN – regionális nyirokcsomók patológiai osztályozása

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; 6-nál több „őrszemnyirokcsomó” esetén az „[sn]” megjelölés nem alkalmazható.)

pNx	A regionális nyirokcsomók nem ítélték meg. (Nincs vizsgálatra eltávolítva vagy már előzőleg eltávolították.)
pN0	Nincs regionális nyirokcsomóáttét
pN0(i-)	Szövettanilag nincs kimutatható regionális nyirokcsomóáttét, negatív IHC [immunhisztokémia]
pN0(i+)	Szövettanilag igazolható, 0,2 mm-nél nem nagyobb vagy 200-nál kevesebb daganatsejtet tartalmazó nyirokcsomó-érintettség. (A legnagyobb összefüggő sejtszám mérete, több ilyen esetén vagy ilyenek hiányában a sejtszám az irányadó.)
pN0 (mol-)	Szövettanilag nincs regionális nyirokcsomóáttét, negatív molekuláris biológiai leletek (általában RT-PCR [reverz transzkripció polimeráz láncreakció] 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 őrszemnyirokcsomó-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
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 infraklavikuláris 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 infraklavikuláris 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 8. 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

M – távoli metasztázis (a cM és M kategóriák azonosak)

cM0	Nincs távoli áttét
cM1	Távoli áttét igazolható

5. TÁBLÁZAT. A cTNM és a pTNM kategóriák definíciója az emlőrákok stádiumbesorolásához a TNM 8. kiadása [2017] alapján [33, 34] *(folytatás)*

pM1-nek csak akkor klasszifikáljuk a távoli áttétet, ha annak hisztológiai vagy citológiai vizsgálata megtörtént (tehát az áttétet műtéttel eltávolították vagy abból biopszia történt); egyébként M kategóriákról beszélünk (Mx, pMx, pM0 kategóriák nincsenek definiálva).

Stádiumbesorolás			
Stádium	T	N	M
0	Tis	N0	M0
I A	T1**	N0	M0
I B	T0, T1**	N1mi	M0
II A	T0, T1**	N1	M0
	T2	N0	M0
II B	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
III A	T0, T1**, T2	N2	M0
	T3	N1, N2	M0
III B	T4	N0, N1, N2	M0
III C	bármely T	N3	M0
IV	bármely T	bármely N	M1

*Az AJCC és UICC kiadványaiban a stádiumok és besorolások kapcsán használt megfogalmazások a 8. kiadásokban eltérnek egymástól [33, 34]. Az LCIS (lobularis carcinoma *in situ*) az előbbi szerint nem minősül pTis-nek, míg az utóbbi szerint továbbra is így sorolandó be.

**T1mi is beleértve

A leírt stádiumok a UICC által kiadott TNM-osztályozásban megfogalmazottak, megegyeznek az AJCC Cancer Staging Manual által anatómiai stádiumként megfogalmazott kategóriákkal, és eltérnek az utóbbi forrásban megfogalmazott prognosztikai stádiumoktól, amelyek az ER-, PR- és HER2-státuszok mellett a grade-et és rendelkezésre állás esetén az Oncotype Dx teszt adta rekurrencia-pontszámot veszik figyelembe, és akár két alkategóriával is eltérhetnek kedvezőbb vagy kedvezőtlenebb irányban az anatómiai stádiumoktól [33]. E prognosztikai stádiumok dinamikusan változása várható, bár a megadott irodalmi hivatkozás több oldalon listázza őket, szükség esetén egyszerűbb online kalkulátorokat használni hozzájuk, pl. <https://www.mdcalc.com/tnm-staging-breast-cancer-8th-edition>.

elvileg kevesebb a tumorsejt, mint a limfoid stróma, illetve limfoid sejt; 50%-nál vagy 60%-nál magasabb stromális TIL-arány mellett utalnak rá), 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 [17, 42]. Metaanalízisek tanúsága szerint a TIL mennyisége nemcsak a primer szisztémás kezelés hatékonyságára vonatkozóan prediktív [17], hanem az adjuváns kezelés hatékonyságát is tükrözi [43].

Hóalji nyirokcsomóstátusz meghatározása

A betegek preoperatív kivizsgálásának részét képezi a hóalji fizikális és ultrahangvizsgálata, mely során különbséget kell tenni a klinikailag (beleértve a hóalji ultrahangvizsgálattal és aspirációs citológiával, esetleg core-biopsziával igazolt) áttétes és áttétmentes betegek között. Emiatt a célzott mintavétel (többnyire aspirációs citológia, ritkán hengerbiopszia), klinikai gyanú esetén része a preoperatív kivizsgálásnak. A sebészi beavatkozások módosulásával, az áttétes hóalji

nyirokcsomók PST előtti (klip, mágneses vagy radioaktív mag) jelölése kapcsán várható a hengerbiopsziás minták gyakoribb válása, de a klip behelyezésének nem feltétele a hengerbiopszia, mert az külön eszközzel történik, és vékonytű-aspiráció után is behelyezhető. 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 lehetőleg 2 mm vastag szeletekre vágva ágyazzuk be, az 5 mm-nél kisebbeket egészben kell beágyazni. A makroszkóposan egyértelműen áttétes nyirokcsomókból elegendő egy reprezentatív blokk beágyazása. Olyan makroszkópos szeletet célszerű választani, ahol az esetleges extrakapszuláris terjedés is azonosítható. 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.)

PST-t követően eltávolított hónalji 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

- Őrszemnyirokcsomó az, amit a sebész ilyen megjelöléssel ad át vizsgálatra.

- Az őrszemnyirokcsomók alapvető vizsgálata a beágyazásos szövettani vizsgálat.

- Általánosságban megállapítható, hogy jelenleg az őrszemnyirokcsomókban felfedezett mikrometasztázisok (lásd TNM-beosztás a 6. táblázatban), a csak speciális vizsgálattal kimutatható, egyébként okkult áttétek prognosztikai értéke minimális [44], a mikroáttétekkel kapcsolatos sebészi randomizált vizsgálatok rövid távú eredményei nem támogatják a kiegészítő axilláris blokkdisszekció végzését ilyen érintettség esetében [45, 46], és a nemzetközi ajánlások szisztémás kezelést sem alapoznak kizárólag a mikrometasztázisok jelenlétére [47, 48]. 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 szentinel 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 vagy malignitásra gyanús sejtek esetén PST-t követően), kiegészítésként citokeratin-immunhisztokémia alkalmazható. PST után a minimális reziduális daganat (akár izolált tumorsejtes érintettség is) axilláris blokkdisszekciót indikál [19], de emiatt sem tartják az ajánlások szükségesnek a kiterjedtebb feldolgozást és az immunhisztokémia rutinszerű alkalmazását [11]. Az első megközelítésben áttétes nyirokcsomók esetén az áttétről minél pontosabb információt adó minimális vizsgálat (pl. a legnagyobb méretet tükröző metszlap szövettani vizsgálata) elegendő.

- Az őrszemnyirokcsomók patológiai feldolgozását a klinikai kép és szükségesség alapján lehet testre szabni: amennyiben klinikailag negatív axilláris státuszú betegeknél eleve nem terveznek hónalji blokkdisszekciót az őrszemnyirokcsomó érintettsége esetén [47–50], úgy az intraoperatív vizsgálatnak nincs értelme. Más esetekben lehet igény intraoperatív értékelésre is. Ennek célja az áttétes őrszemnyirokcsomók minél nagyobb részének azonnali felismerése, hogy a szükségessé váló hónalji blokkdisszekciót lehetőleg egy

ülésben lehessen elvégezni. Nem szabad azonban 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. Metaanalízis alapján a fagyasztásos vizsgálat szenzitivitása kb. 10%-kal magasabb [51, 52]. Validált kvantitatív RT-PCR vagy OSNA alapú tesztek is alkalmasak metasztázisok intraoperatív vizsgálatára. (Ezeket többnyire úgy kalibrálták, hogy az izolált tumorsejt kategóriába tartozó eseteket ne minősítsék áttétesnek.) Alapelv, hogy a nyirokcsomó egésze nem használható fel egy 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 vizsgálандó tényezőket.

- A friss preparátum rögzítését lehetőleg azonnal, de optimális receptormeghatározáshoz legkésőbb 30–60 percen belül minimum 5-szörös mennyiségű, 4 °C-on hűtőszekrényben tartott 10%-os formalinban célszerű megkezdni [53]. 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 jelűtcélpontok), mind a nukleinsavak legjobb megőrzöttségét is biztosítja [54, 55]. Amennyiben nem lehetséges a friss mintát a sebészeti osztályról a patológiai osztályra az optimális időhatáron (maximum 60 perc) belül eljuttatni, validált alternatíva a vákuumcsomagolás és 4 °C-on történő tárolás, majd átszállítás max. 16 órán belül [56]. Mindenképpen törekedni kell a friss minta 4 °C-ra hűtésére és ily módon történő szállítására, mert ez formalinban vagy anélkül (vákuumcsomagolástól függetlenül is) előnyt élvez a szobahőmérsékleten vagy magasabb hőmérsékleten történő szállítással szemben [54, 55]. A rögzítés időtartama core-biopsziáknál minimum 6 óra; sebészi mintáknál, fixálás előtt készített 5–10 mm vastag szeletek esetén optimálisan 24, maximum 72 óra javasolt [53, 57]. 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, a levegőtől minél jobban elzárva (pl. metszettartó dobozban egymással érintkezve) legalább 2 hónapig szignifikáns antigén/DNS vesztés nélkül tárolhatók, tehát a kontrollmetszeteket is így ajánlott tárolni [58].

- 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

6. TÁBLÁZAT. Az emlőtumorok szövettani osztályozása a WHO-klasszifikáció 5. kiadása alapján [36]

Tumorcsoport	Elnevezés	ICD-0	ICD-11
EPITELIÁLIS TUMOROK			
Benignus hámproliferációk és prekurzorok	Szokványos (típusos) duktális hiperplázia		GB20.Y
	Hengersejtes léziók, beleértve az atípusos hengersejtes átalakulást, „lapos hámatípiát” (FEA) is		GB20.Y
	Atípusos duktális hiperplázia (ADH)		GB20.Y
Adenózis, benignus szklerotizáló léziók	Szklerotizáló adenózis		GB20.Y
	Apokrin adenóma	8401/0	2F30&, XH6YZ9
	Mikroglanduláris adenózis		GB20.Y
	Sugaras heg/Komplex szklerotizáló lézió		GB20.Y
Adenómák	Tubuláris adenóma	8211/0	2F30.0&, XH7SYZ9
	Laktációs adenóma	8204/0	2F30.1&, XH0W31
	Duktális adenóma	8503/0	2F30.2&, XH4LZ4
Epiteliális-mioepiteliális tumorok	Pleomorf adenóma	8940/0	2F30.Y&, XH2KC1
	Adenomioepitelióma NOS	8983/0	2F30.Y&, XH2V57
	Adenomioepitelióma karcinómával	8983/3	2C6Y&, XH7TL5
	Epiteliális-mioepiteliális karcinóma	8562/3	
Papilláris neopláziák	Intraduktális papillóma	8503/0	2F30.2&, XH4LZ4
	Papilláris duktális karcinóma <i>in situ</i>	8503/2	2E65.2&, XH4V32
	Enkapszulált papilláris karcinóma	8504/2	2E65.Y&, XH9XV2
	Enkapszulált papilláris karcinóma invázióval	8504/3	2C6Y&, XH0GT6
	Szolid papilláris karcinóma <i>in situ</i>	8509/2	2E65.Y&, XH0134
	Szolid papilláris karcinóma invázióval	8509/3	2C64
	Invazív papilláris karcinóma	8503/3	2C60&, XH8JR8
Non-invazív lobuláris neoplázia	Atípusos lobuláris hiperplázia (ALH)		
	Lobuláris karcinóma <i>in situ</i> (LCIS), NOS	8520/2	2E65.0&, XH6EH0
	Klasszikus LCIS		
	Florid LCIS		
	Pleomorf LCIS	8519/2	
Duktális karcinóma <i>in situ</i> (DCIS)	Intraduktális emlőkarcinóma, NOS	8500/2	2E65.2c, XH4V32
Invazív emlőkarcinóma	Invazív karcinóma, NST	8500/3	2C61.0&, XH7KH3
	Mikroinvazív karcinóma		2C61.0
	Invazív lobuláris karcinóma	8520/3	2C61.1&, XH2XR3
	Tubuláris karcinóma	8211/3	2C60&, XH4TA4
	Kribriiform karcinóma	8201/3	2C60&, XH1YZ3
	Mucinózus karcinóma	8480/3	2C60&, XH1S75
	Mucinózus cisztadenokarcinóma	8470/3	2C60&, XH1390
Invazív mikropapilláris karcinóma	8507/3	2C60&, XH9C56	

6. TÁBLÁZAT. Az emlőtumorok szövettani osztályozása a WHO-klasszifikáció 5. kiadása alapján [36] *(folytatás)*

Tumorcsoport	Elnevezés	ICD-0	ICD-11
Invazív emlőkarcinóma	Karcinóma apokrin differenciációval	8401/3	2C61&, XH4GA3
	Metaplasztikus karcinóma	8575/3	2C6Y&, XHORD4
Ritka és nyálmirigy típusú tumorok	Acinussejtes karcinóma	8550/3	2C60&, XH3PG9
	Adenoid cisztikus karcinóma (ACC)	8200/3	2C60&, XH4302
	Szekretoros karcinóma	8502/3	2C60&, XH44J4
	Mukoepidermoid karcinóma	8430/3	2C60&, XH1J36
	Polimorf adenokarcinóma	8525/3	2C60&, XH5SD5
	Magas sejtes karcinóma polaritáseltéréssel „tall cell carcinoma with reversed polarity”	8509/3	2C6Y
Neuroendokrin neoplázia	Neuroendokrin tumor NOS	8240/3	2C6Y&, XH9LV8
	Neuroendokrin tumor Grade 1	8240/3	
	Neuroendokrin tumor Grade 2*	8249/3	
	Neuroendokrin karcinóma NOS	8246/3	2C6Y&, XH0U20
	Neuroendokrin karcinóma, kissejtes	8041/3	2C6Y&, XH9SY0
	Neuroendokrin karcinóma, nagysejtes	8013/3	2C6Y&, XH0NL5
FIBROEPITELIÁLIS TUMOROK, HAMARTÓMÁK	Hamartóma		
	Fibroadenóma NOS	9010/0	2F30.5&, XH9HE2
	Filloid tumor NOS	9020/1	
	Filloid tumor, benignus	9020/0	2F30.3&, XH50P7
	Filloid tumor, borderline	9020/1	2F75&, XH5NK4
	Filloid tumor, malignus	9020/3	2C63&, XH8HJ7
EMLŐBIMBÓ TUMORAI	Sziringomatózus tumor	8407/0	2F30.Y&, XH9GB7
	Emlőbimbó-adenóma	8506/0	2F30.Y&, XH7GN3
	Paget-kór	8540/3	2E65.5&, XH3E21
MEZENHIMÁLIS TUMOROK			
Vaszkuláris tumorok	Hemangióma NOS	9120/0	2F30.Y&, XH5AW4
	Angiomatózis		2E81.0Z
	Szokványos angiomatózis		
	Kapillárisangiomatózis		
	Atípusos vaszkuláris léziók	9126/0	
	Posztirradiációs angioszarkóma	9120/3	2B56.2&, XH6264
	Angioszarkóma	9120/3	2B56.2&, XH6264
	Fibroblasztos-miofibroblasztos tumorok	Noduláris faszciitisz	8828/0
Miofibroblasztóma	8825/0	2F30.Y&, XH8JB0	
Dezmoid fibromatózis	8821/1	2F75&, XH13Z3	
Inflammatorikus miofibroblasztos tumor	8825/1	2F30.Y&, XH66Z0	

6. TÁBLÁZAT. Az emlőtumorer szöveti osztályozása a WHO-klasszifikáció 5. kiadása alapján [36] (folytatás)

Tumorcsoport	Elnevezés	ICD-0	ICD-11
Perifériás ideghüvelytumorer	Schwannóma NOS	9560/0	2F30.Y&, XH98Z3
	Neurofibróma NOS	9540/0	2F30.Y&, XH87J5
	Granuláris sejtes tumor	9580/0	2F30.Y&, XH09A9
	Granuláris sejtes tumor, malignus	9580/3	
Simaizom-eredetű daganatok	Leiomióma NOS	8890/0	2F30.Y&, XH4CY6
	Leiomioszarkóma NOS	8890/3	2C6Y&, XH7ED4
Adipocitás tumorok	Lipóma NOS	8850/0	2F30.Y&, XH1PL8
	Angiolipóma NOS	8861/0	2F30.Y&, XH3C77
	Liposzarkóma NOS	8850/3	2C6Y&, XH2J05
Egyéb mezenhimális daganatok és daganat-szerű elváltozások	Pseudoangiomatózus stromális hiperplázia		GB20.Y
HEMATOLIMFOID TUMOROK	Limfóma		
	MALT-limfóma	9699/3	2A85.3
	Folikuláris limfóma NOS	9690/3	2A80.Z
	Diffúz nagy B-sejtes limfóma NOS	9680/3	2A81.Z
	Burkitt-limfóma NOS/Akut leukémia, Burkitt-típusú	9687/3	2A85.6
	Emlőimplantátumhoz társuló anaplasztikus nagysejtes limfóma	9715/3	2A90.B
FÉRFIEMLŐ TUMORAI	Epiteliális tumorok		
	Ginekomasztia		GB22
	<i>In situ</i> karcinóma NOS	8500/2	
	DCIS		2E65.2&, XH4V32
	LCIS		2E65.0&, XH6EH0
	Emlőbimbó Paget-kórja		
	Invazív karcinóma, NST	8500/3	2C61.0&, XH7KH3
METASZTÁZISOK AZ EMLŐBEN			2E0Y&, XA12C1
GENETIKAI TUMORSZINDRÓMÁK	<i>BRCA1/2</i> asszociált örökletes emlőrák-petefészekrák szindróma		2C65
	Cowden-szindróma		LD2D.Y
	Ataxia teleangiectasia		4A01.31
	Li-Fraumeni-szindróma, <i>TP53</i> -asszociált		
	Li-Fraumeni-szindróma, <i>CHEK2</i> -asszociált		
	<i>CDH1</i> -asszociált emlőrák		
	<i>PALB2</i> -asszociált daganatok		
	Peutz-Jeghers-szindróma		LD2D.0
	Neurofibromatózis 1-es típus		LD2D.10
	Poligénes emlőrákhajlam		

*A „neuroendokrin tumor (NET) Grade 3” megjelölés nem szerepel a WHO-kiadványban, de az elv úgy szól, hogy a neuroendokrin daganatok osztályozását harmonizálják a más szerveknél megszokottal. Ezzel szemben az emlő-NET grade-meghatározása a Nottingham grading séma szerint történik, azaz eltér a más szervekben előforduló NET grading rendszertől; Grade 3 nem került definiálásra. Az emlő-NET definíció szerint malignus daganat. Az emlő-NET eleve ritka daganat, így az ebbe a kategóriába besorolt tumorok kórjósata ismeretlen.

7. TÁBLÁZAT. Kombinált (nottinghami) szövettani grade (5)

Szöveti jellemző	Pont
<i>A. Mirigylumenképzés</i>	
A tumor túlnyomó részében (>75%)	1
Mérsékelt fokban (10–75%)	2
Kismértékben vagy nincs (<10%)	3
<i>B. Nukleáris pleomorfizmus</i>	
Kisméretű (<1,5× normál), szabályos, egyforma sejtmagok, egyforma kromatin	1
Mérsékeltten nagyobb (1,5–2× normál) és változó méretű, alakú sejtmagok, látható magvacska	2
Nagyméretű (>2× normál), határozott variabilitást mutató, vezikuláris mag, több magvacska	3
<i>C. Mitózisindex (látótér méretétől függően)</i>	Lásd alábbi táblázat

Látótér átmérője mm-ben	Látótér területe mm ² -ben	Mitózisok száma 10 nagy nagyítású látótérben		
		1 pont	2 pont	3 pont
0,40	0,126	≤4	5–8	≥9
0,41	0,132	≤4	5–9	≥10
0,42	0,138	≤4	5–9	≥10
0,43	0,145	≤4	5–10	≥11
0,44	0,152	≤5	6–10	≥11
0,45	0,159	≤5	6–11	≥12
0,46	0,166	≤5	6–11	≥12
0,47	0,173	≤5	6–12	≥13
0,48	0,181	≤6	7–12	≥13
0,49	0,188	≤6	7–13	≥14
0,50	0,196	≤6	7–13	≥14
0,51	0,204	≤6	7–14	≥15
0,52	0,212	≤7	8–14	≥15
0,53	0,221	≤7	8–15	≥16
0,54	0,229	≤7	8–16	≥17
0,55	0,237	≤8	9–16	≥17
0,56	0,246	≤8	9–17	≥18
0,57	0,255	≤8	9–17	≥18
0,58	0,264	≤9	10–18	≥19

Látótér átmérője mm-ben	Látótér területe mm ² -ben	Mitózisok száma 10 nagy nagyítású látótérben		
		1 pont	2 pont	3 pont
0,59	0,273	≤9	10–19	≥20
0,60	0,283	≤9	10–19	≥20
0,61	0,292	≤9	10–20	≥21
0,62	0,302	≤10	11–21	≥22
0,63	0,312	≤10	11–21	≥22
0,64	0,322	≤11	12–22	≥23
0,65	0,332	≤11	12–23	≥24
0,66	0,342	≤11	12–24	≥25
0,67	0,352	≤12	13–25	≥26
0,68	0,363	≤12	13–25	≥26
0,69	0,374	≤12	13–26	≥27
0,70	0,385	≤13	14–27	≥28

Segéd táblázat a mitózisindexen alapuló pontszám meghatározásához a European Guideline for Breast Cancer Screening 6. fejezete (Quality assurance guidelines for pathology in mammographic screening), valamint a WHO tumorosztályozása alapján (5, 36)

Nottinghami szövettani grade:

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) (6)

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

fixálás mellett jelentkező magas fals pozitívitas elkerülése céljából (59, 60). A prognosztikai és prediktív faktorok citológiai mintából való meghatározása során a szövettani mintákkal a legmagasabb konkordanciát a formalinban fixált, paraffinba ágyazott sejtblokk eljárás mutatta, ezért ennek alkalmazására kell törekedni. A sejtblokk esetén a szöveti technikához hasonlóan a preanalitikai fázist is standardizálni kell. Lehetőség szerint, akár vékonytűs aspirátumról, akár testüregi folyadékról van szó, a mintát 10%-os pufferezett formalinban kell fixálni, minimum 6, maximum 48 órán át. A továbbiakban az alkalmazott sejtblokk módszer szerint kell eljárni, majd a szövettani mintához hasonlóan kezelni a sejtblokkot (61–63). Sejtblokktechnika alkalmazásával a prediktív markerek meghatározása a szövettani mintákhoz hasonló körülmények között, megbízhatóan végezhető (64).

- A szteroidreceptor-meghatározás optimális módszere az immunhisztokémia. Elvárható, hogy a prognosztikai és prediktív markereket immunhisztokémiával vizsgáló laboratóriumok külső minőség-ellenőrzési programban vegyenek részt, és működésükkel ott megfelelő minősítést érjenek el, különös hangsúllyal a minőség-ellenőrző központ által küldött mintákra. A szteroidhormon-receptor (ösztrogén- és progeszteron-, valamint androgénreceptorok) meghatározása kapcsán az „ösztrogénreceptor” (ER) 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. 1% festődési aránynál vagy afelett tekintjük pozitívnak a daganatokat (9), bár kétségtelen, hogy az 1–10% közötti festődést mutató tumorok hormonérzékenysége csekélyebb (65). Ezek tükrében, a pozitív sejtek becsült arányát és a festődés átlagos intenzitását kell a leletben megadni. A festődést nem mutató esetek, valamint az 1% alatti festődést mutató esetek hormonreceptor-negatívnak minősülnek. A ≥1 és ≤10% közötti pozitívitasú esetek a legújabb ajánlás értelmében új diagnosztikus kategóriába, az alacsony pozitívitasú mutató/gyengén pozitív csoportba sorolandók. Ilyenkor az eredmény további lépéseket indokolhat (kontrollok ismételt vizsgálata, második vizsgáló bevonása, validált digitális kvantifikálás, a beteg korábbi mintáival történő összevetés, ismételt tesztelés azonos vagy alternatív blokkon) és kiegészítő kommentárt tesz szükségessé. Utóbbinak arra kell kitérnie, hogy megfelelő belső szöveti kontroll esetén kevés evidencia van az endokrin kezelés hatásosságára vonatkozóan, de a tumorok endokrin kezelésre érzékenyek lehetnek, ami miatt erre alkalmasnak kell tekinteni őket; minden bizonnyal heterogén csoportról van szó, amelynek tumorai génextpresszió alapján inkább az ER-negatív tumorokra hasonlíthatnak. Belső szöveti kontroll hiányában (csak külső szöveti kontroll megfelelő volta mellett) megemlíthető, hogy szükség esetén belső szöveti kontrollt tartalmazó mintán az ER-státusz megbízhatóbban verifikálható lehet (66). A terápiás hatás vonatkozásában pontosabb predikciót tesz lehetővé az alábbiakban javasolt szemikvantitatív gyorspon-

9. TÁBLÁZAT. Az *in situ* duktális karcinómák grade-be sorolása: a DCIS konszenzuskonferencia (1997) ajánlása szerint (38)

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 vt vagy normális duktuszepiteliális sejt méretűek. A kromatin általában diffúz, finom eloszlású, csak elvétve észlelhető nukleólusz 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 vt vagy normális duktuszepiteliális sejt méretűek. Általában vezikuláris magok, szabálytalan, rögös kromatinnal, kivehető, nemritkán multiplex nukleólusszal. A mitózisráta magas lehet.

10. TÁBLÁZAT. A DCIS prognózisának meghatározása: University of Southern California/Van Nuys prognosztikai index (39)

Pontozás	1	2	3
Tumorméret (mm)	≤15	16–40	≥41
Sebészi szél (mm)	≥10	1–9	<1
Szövettani osztályozás (grade)	nem HG nek-rózis 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)

11. TÁBLÁZAT. Tumorinfiltráló limfociták (TIL) kvantifikálásának ajánlása a nemzetközi TIL/immunonkológiai munkacsoport javaslatai szerint (40, 41)

0. A TIL több lokalizációban értelmezhető a gyakorlat szempontjából. Az ajánlás a stromális TIL (sTIL) kompartment mennyiségi becsülésére vonatkozik, ezzel szinonim értelmezésben használjuk a TIL kifejezést. Az alábbi ajánlás invazív emlőrákokra vonatkozik.
1. A TIL %-os mennyiségét a mononukleáris stromális lobsejtek (beleértve a plazmasejteket és limfocitákat is, de nem számítva a granulocitákat) által elfoglalt stromális terület és a tumorstróma teljes területének %-arányaként kell megadni.
2. A TIL-t az invazív tumor határain belül kell értékelni, ami magában foglalja a tumor invazív frontját is (1 mm-es zóna a tumor szélén).
3. Ki kell zárni az értékelésből a) a tumorhatáron (az invazív fronton) 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.
4. Betegenként egy 4-5 mikron vastag, ×200 vagy ×400 nagyítással vizsgált metszet elemzése elegendő.
5. A teljes metszetek favorizálандók a hengerbiopsziákkal szemben, de PST kapcsán csak az utóbbiak értékelhetők.
6. Az átlagos TIL meghatározására van szükség a metszetben, nem pedig a legintenzívebben beszűrt területek kizárólagos vizsgálatára.
7. 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.
8. Figyelembe kell venni azt is, hogy a limfociták típusosan nem alkotnak összefolyó sejtcsoportokat, ezért a TIL-lel beszűrt stróma területében (a mennyiség számlálójában; a nevező a teljes intra-tumorális stróma területe) kis üres rések elfogadhatók a mononukleáris lobsejtek között, és ilyenek vannak a 100%-os stromális TIL felső érték mellett is.
9. Formális határértékek nem kerültek meghatározásra. A stromális TIL szemikvantitatív értéke mellett olyan leíró megjelölés is használható, mint pl. a limfocita-predomináns emlőrák (LPBC), amelyben a limfociták száma lényegében meghaladja a tumorsejteket; definíció szerint a stróma figyelembe vett területének 50%-át, más meghatározás szerint 60%-át meghaladó limfo-plazmócitás populáció azonosítható bennük.

tozási rendszer (Allred-féle gyors pontszám; 12. 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 ismételni.) A meghatározásokhoz IVD (*in vitro* diagnostic) jelzéssel ellátott antitestek részesítendőek előnyben. Nagyszámú minta külső minőségbiztosítási programok (UK NEQAS, ill. NordiQC) 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 (67).

• A gyakorlatban a HER2-státusz meghatározása invazív rákok esetében indokolt; részben a HER2 fehérje over-expressziójának (immunhisztokémia, IHC), 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 pozitívitás elkerülésének érdekében azokban a 3+ értékelésű esetekben, ahol a szövettani típus vagy a grade ellentmond ennek a HER2-státusznak [tubuláris

12. TÁBLÁZAT. Ösztrogén- és progesteronreceptor-meghatározás az Allred-féle gyors pontozással (3)

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, és növekvő pontszámmal arányosan fokozottan várható.) Recidív vagy metasztatikus tumorok vizsgálata esetén újra el kell végezni a szteroidhormonreceptor-meghatározást. Prediktív (a terápiát befolyásoló) immunhisztokémiai vizsgálatokat végző patológiai osztályok esetén elvárás, hogy külső minőségbiztosítási programban vegyenek részt, és ott megfelelő minősítést érjenek el. Külső kontrollszövet használata javasolt, és célszerű olyan blokkot választani az immunhisztokémiai reakció végzéséhez, amelyben belső kontroll is található.

karcinóma, mucinózus karcinóma, grade I nem speciális típusú (duktális) karcinóma], minimum a HER2-IHC-reakció megismétlése ajánlatos. Az immunhisztokémiával 2+ értékkelésű minták molekuláris módszerrel történő további vizsgálatot igényelnek, míg a HER2-immunfestés alapján 0 vagy 1+ értékkelésű 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 13. táblázat tartalmazza.

- A HER2-ISH-vizsgálatok közül a fluoescens (FISH) a legszélesebb körben alkalmazott. Az IHC- vagy FISH-vizsgálattal nem egyértelmű eredményt adó tumorok értékelésére az American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists ajánlása 3 csoportot és értékelési javaslatot fogalmazott meg (13. táblázat) (13, 70). A FISH-nek megfelelő alternatívája lehet a kromogén (chromogenic, CISH) vagy a fém ezüst kiválásán alapuló (silver, SISH) módszer is. 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 (IHC) együttes meghatározásához. Ez az ún. GPA (gene-protein assay) a sejtek egy részében diszkordáns eredményeket adhat (71). Úgy tűnik, hogy az IHC-eredmények jobban tükrözik a HER2-ellenes kezelés hatékonyságát (72).

- A proliferáció megítélésére a mitózisráta mellett a Ki67 proliferációs marker IHC-vizsgálata a legelterjedtebb. Ilyenkor a pozitív tumorsejtmagok százalékos arányát kell megadni az összes tumorsejtre vonatkoztatva, a reakció 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 Ki67-jelölődéssel legutoljára foglalkozó St. Gallen-i ajánlás (65) 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 5.–10. bazális, illetve a szupra-bazális 2.–3. sejtréteg minden sejtjének pozitívítása esetén). Bár a Ki67 az ajánlott prognosztikai tényezők között szerepel,

magas mitózisráta (pl. grade meghatározásakor 3-as mitózisrátszámhoz szükséges mitózisráta kétszerese) mellett meghatározásától el lehet tekinteni.

- Egyes daganatoknál, egyelőre csak tripla-negatív, metasztatikus emlőrákok esetén, elterjedően van a PD-L1 meghatározása, melyet lehetőség szerint az áttéti tumoron célszerű elvégezni. Egy klinikai vizsgálat evidenciája alapján (73), bár az SP142 a leggyengébben teljesítő ellenanyag a vizsgált anti-PD-L1 ellenanyagok közül (74), az ezzel meghatározott PD-L1-pozitivitás indikátora lehet az immunterápia (atezolizumab) hatékonyságának, és jelenleg feltétele ennek a kezelésnek. A reakció (core-) biopsziás vagy műtéti anyagon végezhető el. A vizsgálat a költséges infrastrukturális háttér igénye miatt csak néhány magyarországi emlőcentrumban lehetséges, onkológiai ajánlás alapján. Rutinszerűen egyelőre nem végezhető. Az immunhisztokémiai pozitívitásnak meghatározott kritériumrendszere van, aminek lényege az, hogy a tumor értékelhető strómájában lévő PD-L1-pozitív „immunsejtek” által elfoglalt területarány 1%-ot elérő vagy meghaladó értéke esetén tekinthető pozitívnak a tumor.

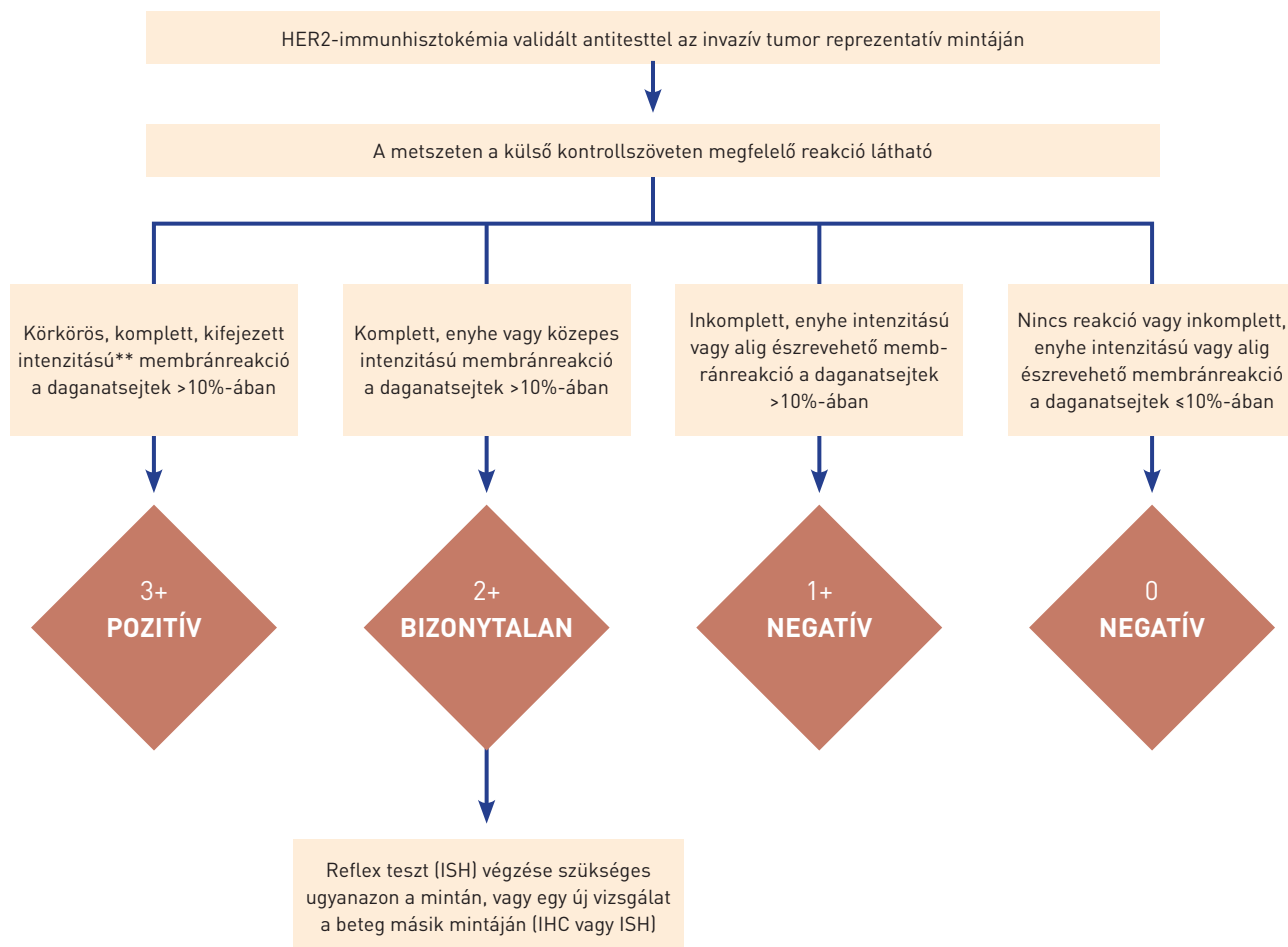
A kórszövettani lelet

Az emlőrák kórszövettani leletezése történhet szabad szöveges formában, de javasolt a standard, lényeges elemek mindegyikéről nyilatkozó forma alkalmazása. Fontos része kell, hogy legyen 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. perineurális invázió, 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.

MULTIGÉNES, MOLEKULÁRIS TESZTEK

Az elmúlt két évtizedben jelentek meg szélesebb körben azok a molekuláris technikákon alapuló multigénes tesztek, amelyek adott esetben segítenek eldönteni az onkológiai kezelés mibenlétét (leggyakrabban a kemoterápia szükségességét vagy elhagyhatóságát), vagy a daganatok molekuláris altípusokba történő osztályozásával, a prognózisra (kiújulás kockázatára) vonatkozó információk révén indirekt módon a kezelések megválasztásához adnak támpontot. Ezek a kereskedelmi/szolgáltatói forgalomban elérhető, célzott gének expressziós profilját vizsgáló tesztek drágák, közfinanszírozás terhére csak egy részük elérhető, onkoteam javaslata alapján. Bizonyos esetekben, amikor

13. TÁBLÁZAT. HER2-vizsgálatok értékelése* (13, 68, 69)



Megjegyzés. A kiadott lelet feltételezi, hogy nincs ellentmondás a szövettani típus és a HER2-státusz között. ***Szokatlan mintázatú HER2-IHC-reakciót is láthatunk, melyeket a fenti definíciók nem fednek le. Ezek ritkán fordulnak elő, és a legtöbb esetben 2+ (bizonytalan) esetként kell interpretálni. Pl. bizonyos speciális emlőráktípusokban laterális vagy bazolaterális, kifejezett intenzitású reakció fordulhat elő, ezeket az eseteket 2+-ként értékeljük az IHC-reakcióban és nem ritka, hogy ISH-val amplifikációt mutatnak. Másik példa a ≤10%-ban látható komplett, kifejezett intenzitású membránpozitivitás (heterogenitás). Ezeket az eseteket 2+-ként értékeljük, de nem ritka, hogy a tumor további mintáiban eltérő eredményt látunk.

HER2 (kettős próbával végzett) ISH eredménye alapján történő csoportosítás

1. csoport: POZITÍV

$HER2/CEP17$ arány $\geq 2,0$ ÉS az átlagos $HER2$ -kópiaszám sejtenként $\geq 4,0$

2. csoport: $HER2/CEP17$ arány $\geq 2,0$ ÉS az átlagos $HER2$ -kópiaszám sejtenként $< 4,0$. Csak akkor tekintendő pozitívnek, ha az IHC 3+

3. csoport: $HER2/CEP17$ arány sejtenként $< 2,0$ ÉS az átlagos $HER2$ -kópiaszám $\geq 6,0$. Csak akkor tekintendő pozitívnek, ha az IHC 2+ vagy 3+

4. csoport: $HER2/CEP17$ arány $< 2,0$ ÉS az átlagos $HER2$ -kópiaszám sejtenként $\geq 4,0$, de $< 6,0$. Csak akkor tekintendő pozitívnek, ha az IHC 3+

5. csoport: NEGATÍV

$HER2/CEP17$ arány $< 2,0$ ÉS az átlagos $HER2$ -kópiaszám sejtenként $< 4,0$

13. TÁBLÁZAT. HER2-vizsgálatok értékelése* [13, 68, 69] (folytatás)

ISH-csoportok	Biológia	HER2/CEP17 arány	Átlagos HER2-kópiaszám	2018 ASCO/CAP ajánlás
1	Klasszikus HER2-amplifikált tumor	≥2	≥4	Pozitív
2	17-es kromoszóma monoszómia	≥2	<4	Negatív, kivéve ha a HER2 IHC 3+****
3	Ko-amplifikáció (korábban 17-es kromoszóma poliszómia)	<2	≥6	Negatív, kivéve, ha a HER2 IHC 2+ vagy 3+
4	Borderline/bizonytalan	<2	≥4 és <6	Negatív, kivéve ha a HER2 IHC 3+
5	Klasszikus HER2 nem amplifikált tumor	<2	<4	Negatív

Az ASCO/CAP 2018-as HER2 szakmai ajánlás összefoglalása

Célzott kezelés szempontjából **pozitív**nak tekinthetők a 3+ értékkelésű esetek, és **bizonytalan**nak a 2+ értékkelésű esetek, beleértve az erős membránfestődést a sejtek <10%-ában mutató eseteket. **Negatív**nak kell tekinteni a 0 és 1+ értékkelésű eseteket. (F)ISH: IHC-vel bizonytalan HER2-státuszú esetekben **kötelező** elvégezni.

*A legfrissebb (2018-as) ASCO/CAP ajánlások alapján (ASCO/CAP)

**Kis nagyítással is tisztán látható homogén, összefüggő daganatsejt-populációban.

***HER2-pozitivitás az alábbi tumortípusokban gyakorlatilag nem fordul elő:

- Hisztológiai grade 1 NST karcinómák
- Klasszikus lobuláris karcinóma, ösztrogén- és progesteronreceptor-pozitív
- Tubuláris karcinóma
- Mucinózus karcinóma
- Kribriform karcinóma
- Adenoid cisztikus karcinóma

****A HER2-monoszómia esetén van retrospektív elemzésen alapuló klinikai evidencia arra, hogy célzott kezelésre ugyanúgy reagálhatnak, mint a HER2-pozitív tumorok, ami alapján a célzott kezelés ebben a csoportban mérlegelendő [69].

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 heterogenitás 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;
- neoadjuváns kezelés után visszamaradt tumorban

Recidív vagy metasztatikus tumorok vizsgálata esetén újra el kell végezni a HER2-meghatározást.

A HER2 heterogenitása

A heterogenitás definíciója: aggregált sejtpopuláció, ami amplifikált sejtekből áll és a vizsgált metszeten a tumorsejtek >10%-át alkotja. A mozaikszerűen, elsősorban jelen lévő egyes amplifikált sejtek nem tartoznak ebbe a kategóriába. A fenti definíció szerinti esetek ritkák. Az amplifikált és a nem amplifikált területeket külön kell vizsgálni, és külön kell megadni a HER2/CEP17 arányt és az átlagos HER2-kópiaszámot sejtenként a két-féle sejtpopulációban. Az amplifikált tumorsejt-populáció arányát meg kell adni a leletben. A nem amplifikált és amplifikált területeket tartalmazó eseteket HER2-pozitívnek kell tekinteni. Morfológiai heterogenitás esetén a műtéti anyagban ajánlott megismételni a HER2-meghatározást [68].

Prediktív (a terápiát befolyásoló) immunhisztokémiai vizsgálatokat végző patológiai osztályok esetén elvárás, hogy külső minőségbiztosítási programban vegyenek részt, és ott megfelelő minősítést érjenek el.

14. TÁBLÁZAT. Multigén-expresszió alapuló/molekuláris prognosztikai tesztek áttekintése (78–81)

Teszt	Módszer	Vizsgált gének/fehérjék száma	Betegcsoport/teszt szerepe	ASCO/NCCN ajánlás
OncotypeDX Tumor-RNS	RT-PCR	21 gén (16 gén + 5 referenciagén)	ER/PR+, HER2-, pN0, ER/PR+, HER2-, pN1/ Kiújulás kockázatának becslése, kemoterápia szükségességének megítélése (prediktív és prognosztikus)	erős
MammaPrint Tumor-RNS	Microarray	70 gén	ER/PR+, HER2-, pN0, ER/PR+, HER2-, pN1/ Kiújulás kockázatának becslése, kemoterápia szükségességének megítélése (prognosztikus)	erős
Prosigna (PAM50) Tumor-RNS	Microarray	50 gén + 5 referenciagén	ER/PR+, HER2-, pN0	közepes
EndoPredict Tumor-RNS	RT-PCR	12 gén (8 gén + 3 RNS-referenciagén + 1 DNS-referenciagén)	ER/PR+, HER2-, pN0/ Kemoterápia, elnyújtott hormonterápia szükségességének a megítélése	közepes
Csírsejtes mutáció vizsgálata Vérből nem tumor-DNS	Sanger-szekvenálás vagy NGS	BRCA1-2	Örökletes emlőrák kiszűrése: 40 év alatti beteg, emlőrák családi halmozódása, tripla-negatív emlőkarcinóma, előzményben petefészek-tumor, PARP inhibitor terápia iránti érzékenység	erős
Génpanelteszt: hotspot mutációk, amplifikációk, fúziók; mikroszatellita-instabilitás (tumor-DNS, -RNS)	NGS, PCR, FISH, IHC	ESR1, PIK3CA, RB1, FGFR1, NTRK, mikroszatellita-markerek, MLH1, MSH2, MSH6, PMS2	Hormonterápia-rezisztencia, CDK4/6 inhibitor rezisztencia...	klinikai képtől függő indikáció

a fent részletezett hagyományos prognosztikai és prediktív faktorok ismeretében nem dönthető el a kemoterápia indikációja, indokolt lehet ilyen vizsgálat elvégzése. A legújabb, prospektív randomizált vizsgálat (TAILORx) eredményei adta evidencia értelmében a 21 gén expressziójának vizsgálatán alapuló OncotypeDx nemcsak prognosztikai értékű, hanem a kemoterápia hatékonyságára prediktív is ER+ HER2- pN0 emlőrákokban, és általánosságban megadható egy olyan pontérték (recurrence score, RS), amely alatt az endokrin kezelés melletti kemoterápiától nem várható számottevő hatás, illetve ami felett viszont a kemoterápiának van túlélésben mutatkozó hozadéka (75). Korlátozottabb evidenciát adó retrospektív összehasonlító vizsgálat alapján a kemoendokrin terápia hatékonyságának becslésére egy másik teszt, az EndoPredict is alkalmas lehet (76). Egy 70 gén expressziójának vizsgálatán alapuló teszt, a MammaPrint adta prognosztikai információk értékét vizsgáló prospektív randomizált vizsgálat (MINDACT) arra a következtetésre jutott, hogy a klinikai és hagyományos patológiai tényezőkön alapuló, valamint génexpresszió alapuló kockázatbecsléssel ellentmondásosan megítélt betegségek közül a klinikailag magas kockázatú betegek esetén van értelme genomikai vizsgálatnak. E betegek egy részénél (közel felénél) az alacsony genomikai kockázat alapján a kemoterápia elhagyhatóan tűnik (77). A fentiekén kívül egyéb vizsgálatok is léteznek a prognózis és ez alapján extrapolálva az endokrin terápia mellé adott kemoterápia vélhető hatásosságának megítélésére. Mivel egy dinamikusan fejlődő alkalmazott

tudományágról van szó, az ajánlások idővel változhatnak; legcélszerűbb a meglévő evidenciák és a klinikai kérdések tükrében dönteni a választandó tesztről. A fenti multigénes, döntően RNS-alapú tesztek mellett az emlőrákok célzott terápiájához további DNS-alapú génmutációk vizsgálatára lehet szükség. Jelenleg legelterjedtebb a PARP-inhibitor kezeléshez a *BRCA1-2* mutáció vizsgálata. Mivel emlőrák esetén vérből történik a mutációanalízis, az eredmények értékeléséhez klinikai genetikus orvos, genetikai tanácsadás szükséges. A hormonterápia, illetve CDK4/6 gátló terápia iránti rezisztenciáért felelős, tumorszövetből vagy plazmából izolált szabad keringő tumor-DNS-ből vizsgált génmutációk képezik a célzott multigénes vizsgálatok másik csoportját. Ezek vizsgálatára vonatkozó egységes irányelvek még nem alakultak ki. A molekuláris vizsgálatok erre specializált laboratóriumokban történnek, legfontosabb feladatunk a minta minőségének megőrzése, az optimális fixálási és feldolgozási körülmények betartása. Különösen fontos ez annak tükrében, hogy a prognosztikai multigénes tesztek RNS-alapúak, ami a DNS-nél is sérülékenyebb. A fenti vizsgálatok elvégzéséről multidiszciplináris teamben javasolt dönteni. A jelenleg legszélesebb körben alkalmazott multigénes tesztekéről és célzott terápiákhoz szükséges hotspot mutációk vizsgálatáról a 14. táblázat ad rövid áttekintést (78–81).

Emlőrákban, a terápiás lehetőségek sokoldalúsága miatt egyelőre ritkán, olyan több gént vizsgáló módszerek alkalmazására (komprehenzív genomikai elemzés) is sor kerülhet, amelyekben potenciális rezisztenciamechanizmust és/vagy

terápiás célpontot keresnek a tumorra jellemző eltérések alapján [82]. Ezekkel kapcsolatosan is a multidiszciplináris döntés az irányadó. Ugyancsak ritkán előfordulhat egy-egy diagnózis molekuláris alátámasztására irányuló molekuláris vizsgálat (pl. szekretoros karcinómára jellegzetes ETV6-NTRK3 transzlokáció kimutatása).

Jelzőanyagok (nem a betegből származó egyéb szövet) alkalmazása a molekuláris vizsgálat eredményességét veszélyezteti, emiatt a minta azonosításának, orientációjának ez a tradicionális módja „a XXI. századi célzott molekuláris diagnosztika és modern betegjogok korában teljesen elavult, elfogadhatatlan és ezért megszüntetendő gyakorlat” [83].

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 „surrogate” (helyettesítő) altípusokba. A 2015. évi St. Gallen-i konszenzuskonferencia [65] 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 15. táblázatban látható, azóta is helytálló a táblázat tartalma. Megjegyzendő azonban, hogy ha az ember tudja, hogy melyik helyettesítő altípus mit jelent, nem követ el hibát, ha egyszerűen csak a fenotípussal írja le a kérdéses tumort (pl. ER+HER2+), mindenki érteni fogja. Nem javasolt viszont luminális A daganatnak nevezni egy olyan tumort, amely az IHC alapján ilyennek tűnik, azaz luminális A-szerű. A luminális A, luminális B, bazálisszerű, „HER2 enriched” típusok génexpressziós profilon alapulnak; meghatározásuk mellett egy prognózissal összefüggő pontérték is megadható (risk of recurrence; ROR).

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,

vele vagy az adott patológiai osztállyal szerződést kössenek. A szerződés keretében meghatározott mintát a rögzített felvételek mellett a patológusnak ki kell adnia, és a blokk (vagy a kért minta) átadását/küldését dokumentálnia. Hasonló helyzet adódhat multigén-expressziós vizsgálatokhoz történő mintaválasztás kapcsán is. Limitált mennyiségű tumorszövet esetén a minta osztása is mérlegelendő.

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. Mivel 2016 óta ezeken a területeken nem volt előrelépés, szinte változatlan szöveggel közöljük ezt a részt.

- 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 bizonytságot tennie

15. TÁBLÁZAT. Az emlőrákok terápiás besorolását segítő, immunhisztokémián alapuló beosztás a 2015. évi St. Gallen-i konszenzuskonferencia ajánlásai alapján [65]

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

Megjegyzések: Az 1–9% közötti ER-pozitivitást a St. Gallen-i konszenzuskonferencia 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.

Melléklet. Ajánlás emlőrákos minta szövettani leletének sémájára/tartalmára

Szövettani naplószám:

Név:

Születési adatok:

TAJ-szám:

Beküldő:

Klinikai adatok:

Preoperatív komplex emlővizsgálat eredménye (RKU- vagy BI-RADS-besorolások, lokalizáció, méret(ek), elváltozás jellege (spikulált, körülírt, szerkezeti torzulás, mikromeszesedés stb.), többgócúság, hómalji nyirocsomóstatusz; preoperatív jelölés esetén annak jellege):

Preoperatív citológia: nem történt/történt (hol?; eredménye):

Core-biopszia: nem történt/történt (hol?; eredménye):

Neoadjuváns kezelés/PST: nem történt/történt (mi volt a kezelés?)

Intraoperatív vizsgálat: nem történt/történt: őrszemnyirokcsomó/tumor/reszekciós felszín

Típusa (lenyomatcitológia – fagyasztás); eredménye:

A vizsgálati anyag/műtét megjelölése: (pl. széles kimetszés drótjelöléssel)Lokalizáció: J – B **oldal** (KF – KA – BF – BA – CE, areola, átfedő) – (sematikus rajzon is közölhető)

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

Blokkok száma: Indítási térkép (sematikus rajz) a blokkok helyéről készült: igen – nem

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/mikroszkóposA 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**

Típus: (Pl.: DCIS, bimbó Paget-kórja, enkapszulált papilláris karcinóma stb.)

Domináló struktúra:

Nukleáris grade: LG – IG – HG

Komedónekrózis: igen – nem

Sebészi szél: érintett/nem érintett; távolsága: mm (irány:)

Mintázat: egygócú – többgócú – diffúz

Kiterjedés: mm

Mikrokalcifikáció: van/nincs

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

University of Southern California/Van Nuys Prognosztikai Index:

jó prognózis (4–6 pont) mérsékelt prognózis (7–9 pont) rossz prognózis (10–12 pont)

Melléklet (folytatás). Ajánlás emlőrákos minta szövettani leletének sémájára/tartalmára**Lobuláris intraepiteliális neoplázia (LCIS)**

típusa: Klasszikus Florid/Pleomorf (DCIS-nek megfelelő információk megadása)

Mikrokalcifikáció: van/nincs

Többgócúság: van/nincs

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) érinvázio: van – nincs – bizonytalan

Sebészi szélek: nem épek – épek – nem ítéhető meg

Ha nem épek, 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

Esetleges molekuláris vizsgálat céljára kiválasztott blokk(ok):

Nyirokcsomóstátusz:

Szentinel nyirokcsomó(k) száma:; **Nem szentinel nyirokcsomók száma:**; **Összes nyirokcsomó száma:**

Áttétes/vizsgált: nyirokcsomók száma/..... (opcionálisan nyirokcsomótípusonként megadható a makrometasztázist, mikrometasztázist, izolált tumorsejtet/sejteket tartalmazó nyirokcsomók száma)

A nyirokcsomók csak izolált tumorsejtet tartalmaznak: igen – nem

Immunhisztokémia történt: igen – nem

Legnagyobb áttét legnagyobb mérete:

Extrakapszuláris terjedés: van – nincs

PST esetén: metasztázist és/vagy regresszió jeleit mutató/nem mutató nyirokcsomók száma

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)	4,4–5,4
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, **átlagos intenzitás:** gyenge – közepes – erős. Allred- vagy gyors pontszám (quick score):

PR %-ban pozitív, **átlagos intenzitás:** gyenge – közepes – erős. Allred- vagy gyors pontszám (quick score):

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

HER2-ISH szükséges: igen – nem; **ISH értékelése** (13. táblázat):

Egyéb immunhisztokémia:

Megjegyzés:

Dátum:

Aláírás:

*A TNM 8. kiadása szerint (5. táblázat)

A piros és aláhúzott elemek a kifejlesztés alatt álló, emlőrákkal kapcsolatos International Collaboration on Cancer Reporting kezdeményezés jelen állása szerint kötelező (ún. „core”) tartalmi elemek, szemben az egyéb, adott esetben lényeges információt közlő, opcionális (ún. „non-core”) elemekkel.

Ajánlás emlőelváltozás citológiai leletének tartalmára.

Előzményi adatok, panaszok:

Fizikális vizsgálat (általában mindkét emlőé):

Mammográfia, emlő-UH (emlő-MR) lelete (általában mindkét emlőé):

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: Szöveges kategória (Európai ajánlás/Yokohama-nómenklatúra szerint); ezeket tükröző C1–C5 egyszerűsített kategória

Vélemény: a diagnózis indoklása, a feltételezett szövettani diagnózis.

Javaslat (szükség szerint):

szakmai felkészültségéről. Általánosságban szólva, a hazai patológiai laboratóriumoknak azonban fel kellene készülnie egy magasabb minőségi szint elérésére, amelynek elemeit az ISO 15189 követelményei tartalmazzák (84).

- 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 specimenmammográfiás eszközöket telepíteni.

- A radiológiai szakértői pannellel összhangban javasoljuk, hogy amennyiben arra kerül sor, hogy tévedés gyanúja esetén (pl. jogi vita, kártérítési igény stb.) szakértőt vonjanak be az emlőrák kórismézésével vagy félrekórismézésével 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 elbírálvá a kérdéses esetet is.

Köszönetnyilvánítás

A munkacsoport köszönetét fejezi ki Dr. Rubovszky Gábornak, Dr. Kahán Zsuzsannának, Dr. Forrai Gábornak és Dr. Kovács Eszternek, a Radiológiai munkacsoportnak, Dr. Horváth Zsoltnak, továbbá Dr. Lotz Gábornak, hogy az előkészületek alatt folytatott konzultáció során, illetve a nyilvános vita alatt építő megjegyzéseivel segítette a dokumentum végleges szövegének kialakítását.

IRODALOM

1. Cserni G, Francz M, Járay B, et al. Az emlőrák patológiai diagnosztikája, feldolgozása és kórszövettani leletezése. Szakmai útmutatás a III. Emlőrák Konszenzus Konferencia alapján. *Magy Onkol* 60:209–228, 2016
2. Todd JH, Dowle 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. 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
6. 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
7. Járay B, Székely E, Istók R, et al. A citopatológus és a radiológus együttműködése a citopatológiában. *LAM* 17:233–237, 2007

8. Cserni G, Francz M, Járny B, et al. Az emlőrák patológiai diagnosztikája, feldolgozása és kórszövettani leletezése. *Magy Onkol* 54:217–226, 2010
9. 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
10. 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
11. 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
12. Ellis IO, Al-Sam S, Anderson N, et al. Pathology reporting of breast disease in surgical excision specimens incorporating the dataset for histological reporting of breast cancer. https://www.rcpath.org/uploads/assets/7763be1c-d330-40e8-95d08f955752792a/g148_breastdataset-hires-jun16.pdf
13. Wolff AC, Hammond MEH, Allison KH, et al. Human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists clinical practice guideline focused update. *Arch Pathol Lab Med* 142:1364–1382, 2018
14. Field AS, Schmitt F, Vielh P. IAC standardized reporting of breast fine-needle aspiration biopsy cytology. *Acta Cytol* 61:3–6, 2017
15. Field AS, Raymond WA, Rickard M, et al. The International Academy of Cytology Yokohama system for reporting breast fine-needle aspiration biopsy cytopathology. *Acta Cytol* 63:257–273, 2019
16. Hoda S, Brachtel EF. International Academy of Cytology Yokohama System for reporting breast fine-needle aspiration biopsy cytopathology: A review of predictive values and risks of malignancy. *Acta Cytologica* 63:291–301, 2019
17. Ács B, Székely N, Szász AM, et al. Reliability of immunocytochemistry and fluorescence in situ hybridization on fine-needle aspiration cytology samples of breast cancers: A comparative study. *Diagn Cytopathol* 44:466–471, 2016
18. Rageth CJ, O'Flynn EAM, Pinker K, et al. Second International Consensus Conference on lesions of uncertain malignant potential in the breast (B3 lesions). *Breast Cancer Res Treat* 174:279–296, 2019
19. Cardoso F, Kyriakides S, Ohno S, et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 30:1194–1220, 2019
20. 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
21. Liberman L, Dershaw DD, Rosen PP, et al. Stereotaxic 14-gauge breast biopsy: how many core biopsy specimens are needed? *Radiology* 192:793–795, 1994
22. Denkert C, von Minckwitz G, Darb-Esfahani S, et al. Tumour-infiltrating lymphocytes and prognosis in different subtypes of breast cancer: a pooled analysis of 3771 patients treated with neoadjuvant therapy. *Lancet Oncol* 19:40–50, 2018
23. 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
24. 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
25. Tot T, Gere M, Pekár G, et al. Breast cancer multifocality, disease extent, and survival. *Hum Pathol* 42:1761–1769, 2011
26. 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* 2012:395415, 2012
27. 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
28. 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
29. Foschini MP, Miglio R, Fiore R, et al. Pre-operative management of pleomorphic and florid lobular carcinoma in situ of the breast: Report of a large multi-institutional series and review of the literature. *Eur J Surg Oncol* 45:2279–2286, 2019
30. Decker T, Ruhnke M, Schneider W. Standardisierte pathologische Untersuchung von Mamma-Excisionspräparaten. [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
31. 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
32. 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
33. Hortobagyi G, Connolly JL, D'Orsi CJ, et al. Breast. In: AJCC Cancer staging manual, 8th edn. Amin MB, Edge SB, Greene FL et al, Springer, New York 2017, pp. 587–628
34. Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind Ch (eds). TNM classification of malignant tumours, 8th ed. John Wiley and Sons, Chichester 2017
35. 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
36. WHO Classification of Tumours Editorial Board. WHO classification of tumours of the breast, 5th ed. International Agency for Research on Cancer, Lyon 2019
37. Cserni G, Sejbén A. Grading ductal carcinoma in situ (DCIS) of the breast – what's wrong with it?" *Pathol Oncol Res* 26:665–671, 2020
38. Consensus Conference Committee. Consensus Conference on the classification of ductal carcinoma in situ. *Cancer* 80:1798–1802, 1997
39. 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
40. 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
41. Dieci MV, Radosevic-Robin N, Fineberg S, et al. Update on tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) in breast cancer, including recommendations to assess TILs in residual disease after neoadjuvant therapy and in carcinoma in situ: A report of the International Immuno-Oncology Biomarker Working Group on Breast Cancer. *Semin Cancer Biol* 52:16–25, 2018
42. Dushyanthen S, Beavis PA, Savas, P et al. Relevance of tumor-infiltrating lymphocytes in breast cancer. *BMC Med* 13:202, 2015
43. Loi S, Drubay D, Adams S, et al. Tumor-infiltrating lymphocytes and prognosis: a pooled individual patient analysis of early-stage triple-negative breast cancers. *J Clin Oncol* 37:559–569, 2019
44. 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
45. 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
46. 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
47. Cserni G. Őrszemnyirokcsomó-státusz és hónalj blokdissectio az emlőrák sebészeti ellátásában. *Orv Hetil* 155:203–215, 2014
48. Cserni G. Őrszemnyirokcsomó-biopszia és axilláris blokdissectió korai emlőrákban – Algoritmus magyarázatokkal, nyitott kérdésekkel. *Magy Seb* 69:4–13, 2016
49. 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
50. 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
51. Tew K, Irwig L, Matthews A, et al. Meta-analysis of sentinel node imprint cytology in breast cancer. *Br J Surg* 92:1068–1080, 2005
52. Liu LC, Lang JE, Lu Y, et al. Intraoperative frozen section analysis of sentinel lymph nodes in breast cancer patients: a meta-analysis and single-institution experience. *Cancer* 117:250–258, 2011

53. 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
54. Bussolati G, Annaratone L, Medico E, et al. Formalin fixation at low temperature better preserves nucleic acid integrity. *PLoS One* 6:e21043, 2011
55. 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
56. 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
57. Rakha EA, Pinder SE, Bartlett JM, et al. Updated UK Recommendations for HER2 assessment in breast cancer. *J Clin Pathol* 68:93–99, 2015
58. 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
59. 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
60. Hanna W, Barnes P, Berend R, et al. Testing for her2 in breast cancer: current pathology challenges faced in Canada. *Curr Oncol* 19:315–323, 2012
61. Schmitt F, Vielh P. Fine-needle aspiration cytology samples: a good source of material for evaluating biomarkers in breast cancer. *Histopathology* 66:314–315, 2015
62. Vohra P, Buelow B, Chen YY, et al. Estrogen receptor, progesterone receptor, and human epidermal growth factor receptor 2 expression in breast cancer FNA cell blocks and paired histologic specimens: A large retrospective study. *Cancer Cytopathol* 124:828–835, 2016
63. Matsui A, Murata Y, Masuda N, et al. Clinical significance of evaluating hormone receptor and HER2 protein using cell block against metastatic breast cancer: a multi-institutional study. *Oncotarget* 10:5680–5689, 2019
64. Evidence-Based Series 22-1 EDUCATION AND INFORMATION 2017 A Quality Initiative of the Program in Evidence-Based Care (PEBC), Cancer Care Ontario (CCO) Guideline on Hormone Receptor Testing in Breast Cancer. <https://www.cancercareontario.ca/file/download>
65. 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
66. Allison KH, Hammond MEH, Dowsett M, et al. Estrogen and progesterone receptor testing in breast cancer: ASCO/CAP guideline update. *J Clin Oncol* 38:1346–1366, 2020
67. 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
68. Farshid G, Bilous M, Morey A, et al. ASCO/CAP 2018 breast cancer HER2 testing guidelines: summary of pertinent recommendations for practice in Australia. *Pathology* 51:345–348, 2019
69. Page DB, Wen H, Brogi E, et al. Monosomy 17 in potentially curable HER2-amplified breast cancer: prognostic and predictive impact. *Breast Cancer Res Treat* 167:547–544, 2018
70. Rakha EA, Pinder SE, Bartlett JM, et al. Updated UK Recommendations for HER2 assessment in breast cancer. *J Clin Pathol* 68:93–99, 2015
71. Pekar G, Kasselaki I, Pekar-Lukacs A, et al. Equivocal (HER2 IHC 2+) breast carcinomas: gene-protein assay testing reveals association between genetic heterogeneity, individual cell amplification status and potential treatment benefits. *Histopathology* 74:300–310, 2019
72. Krystel-Whittemore M, Xu J, Brogi E, et al. Pathologic complete response rate according to HER2 detection methods in HER2-positive breast cancer treated with neoadjuvant systemic therapy. *Breast Cancer Res Treat* 177:61–66, 2019
73. Schmid P, Adams S, Rugo HS, et al. Atezolizumab and nab-paclitaxel in advanced triple-negative breast cancer. *N Engl J Med* 379:2108–2121, 2018
74. Martínez-Morilla S, McGuire J, Gaule P, et al. Quantitative assessment of PD-L1 as an analyte in immunohistochemistry diagnostic assays using a standardized cell line tissue microarray. *Lab Invest* 100:4–15, 2020
75. Sparano JA, Gray RJ, Ravdin PM, et al. Clinical and genomic risk to guide the use of adjuvant therapy for breast cancer. *N Engl J Med* 380:2395–2405, 2019
76. Sestak I, Martín M, Dubsy P, et al. Prediction of chemotherapy benefit by EndoPredict in patients with breast cancer who received adjuvant endocrine therapy plus chemotherapy or endocrine therapy alone. *Breast Cancer Res Treat* 377–386, 2019
77. Cardoso F, van't Veer LJ, Bogaerts J, et al; MINDACT Investigators. 70-Gene signature as an aid to treatment decisions in early-stage breast cancer. *N Engl J Med* 717–729, 2016
78. Hagemann IS. Molecular testing in breast cancer: A guide to current practices. *Arch Pathol Lab Med* 140:815–824, 2016
79. Vieira AF, Schmitt F. An update on breast cancer multigene prognostic tests—mergent clinical biomarkers. *Front Med* 5:248, 2018
80. Kodahl AR, Ehmsen S, Pallisgaard N, et al. Correlation between circulating cell-free PIK3CA tumor DNA levels and treatment response in patients with PIK3CA-mutated metastatic breast cancer. *Mol Oncol* 12:925–935, 2018
81. Mateo J, Lord CJ, Serra V, et al. A decade of clinical development of PARP inhibitors in perspective. *Ann Oncol* 30:1437–1447, 2019
82. Loibl S, Treue D, Budczies J, et al. Mutational diversity and therapy response in breast cancer: A sequencing analysis in the neoadjuvant GeparSepto trial. *Clin Cancer Res* 25:3986–3995, 2019
83. Krenács T, Fónyad L, Glasz T, et al. Patológiai mintaelőkészítés és -feldolgozás. In: Patológiai és molekuláris onkodiagnosztikai módszerek. Szerk. Krenács T, Bödör Cs, Matolcsy A. Medicina Kiadó, 2020, pp. 85–121
84. Schneider F, Maurer C, Friedberg RC. International Organization for Standardization (ISO) 15189. *Ann Lab Med* 37:365–370, 2017