

A prosztatabiopsziák és -reszekátumok patológiai feldolgozása

MELEGH ZSOMBOR¹, NÉMETH KAMILLA¹, SZÉKELY ESZTER², BORKA KATALIN², BORI RITA³, SEMJÉN DÁVID⁴, PÓSFAI BOGLÁRKA⁵, SÜKÖSD FARKAS⁵, SALAMON FERENC⁶, BIDIGA LÁSZLÓ⁷, KUTHI LEVENTE^{1,8}

¹Országos Onkológiai Intézet, Sebészeti és Molekuláris Patológiai Osztály, ²Semmelweis Egyetem ÁOK, Patológiai, Igazságügyi és Biztosítási Orvostani Intézet, Budapest, ³Bács-Kiskun Vármegyei Oktatókórház, Patológiai Osztály, Kecskemét, ⁴Pécsi Tudományegyetem ÁOK, Patológiai Intézet, Pécs, ⁵Szegedi Tudományegyetem, Szent-Györgyi Albert Orvostudományi Kar, Patológiai Intézet, Szeged, ⁶Budapesti Uzsoki Utcai Kórház, Patológiai Osztály, Budapest, ⁷Debreceni Egyetem ÁOK, Patológiai Intézet, Debrecen, ⁸Semmelweis Egyetem ÁOK, Patológiai és Kísérleti Rákkutató Intézet, Budapest

A dolgozat elkészültéhez a következő pályázati forrás járult hozzá: Új Nemzeti Kiválósági Program (Kedvezményezett: Kuthi Levente, pályázati azonosító: ÚNKP-23-4-SZTE-385).

Levelezési cím:

Kuthi Levente, Országos Onkológiai Intézet, Sebészeti és Molekuláris Patológiai Osztály, 1122 Budapest, Ráth Gy. u. 7-9., e-mail: kuthi.levente@oncol.hu, tel.: +36-70/379-4456

Közlésre érkezett:

2024. március 7.

Elfogadva:

2024. május 19.

A prosztatatarák a férfiak leggyakoribb rosszindulatú daganata, és az előfordulás gyakorisága az életkor előrehaladtával növekszik. A betegség ellátási palettája széles (például „wait and watch”, definitív sugárterápia, robotsebészet stb.), amelynek köszönhetően a legtöbb esetben a betegség gyógyítható vagy eredményesen kezelhető. Hangsúlyozandó azonban, hogy a kezelés multidiszciplináris alapokon nyugszik, vagyis a társszakmák összehangolt munkája révén érhető el a legmagasabb szintű betegellátás. A kezelést és a kimenetelt a szövettani észleletek jelentősen befolyásolják, ezért kiemelkedően fontos, hogy a patológusok tisztában legyenek az aktuális feldolgozási és leletezési protokollokkal, a kiegészítő vizsgálatok lehetőségével és azok jelentőségével. A prosztatatarákok ellátásával kapcsolatos új, hazai irányelv tartalmaz egy fejezetet a patológus szerepéről és feladatairól. Ebben a közleményben ezeket foglaljuk össze azzal a céllal, hogy a patológusok tudását frissítsük, valamint bemutassuk a szövettani feldolgozás komplexitását a klinikus kollégáknak. *Magy Onkol* 68:143-153, 2024

Kulcsszavak: prosztatatarák, adenokarcinóma, patológia, leletezés

Prostate cancer stands as the most prevalent malignant tumor among men; with its incidence increasing with advancing age. The spectrum of patient care options for this disease is broad, encompassing approaches such as „active surveillance,” definitive radiation therapy, robot-assisted surgery, among others. These diverse modalities afford opportunities for cure or successful management in the majority of cases. It is paramount to underscore that optimal treatment hinges upon a multidisciplinary framework, wherein the coordinated efforts of allied healthcare professionals yield the highest standard of patient care. Hence, it is imperative for pathologists to keep abreast of contemporary processing and specimen collection protocols, as well as the potential necessity of supplementary investigations and their clinical significance. The latest Hungarian guideline on prostate cancer care features a dedicated chapter delineating the pivotal role and responsibilities of pathologists. Through this discourse, we aim to consolidate and disseminate pertinent insights, thereby fostering the continuing enhancement of pathologists’ knowledge and elucidating the intricacies of histological processing to our clinical counterparts.

*Meleg Z, Németh K, Székely E, Borka K, Bori R, Semjén D, Pósfai B, Sükösd F, Salamon F, Bidiga L, Kuthi L. The pathological processing of prostate biopsy and resection specimens. *Magy Onkol* 68:143-153, 2024*

Keywords: prostate cancer, adenocarcinoma, pathology, reporting

BEVEZETÉS

A prosztatarák (proszтата-adenokarcinóma) a fejlett országokban a férfiak leggyakoribb rosszindulatú daganata (1). 2020-ban közel 1,5 millió új esetet regisztráltak, emellett körülbelül 380 000 daganat okozta halálozást is feljegyeztek (1). Hazánkban évente kb. 4500 új prosztatarákos beteget azonosítanak. A daganat elsősorban az idősebb férfiakat érinti, ugyanis az esetek több mint 90%-a 55 éves kor felett fordul elő (2). A tumorok jelentős része jól kezelhető, viszont ehhez megfelelő minőségű patológiai feldolgozásra van szükség (3). A mindennapi gyakorlatban prosztatabiopszia, transzuretrális prosztataresektómia (TURP) és radikális prosztatektómia (RP) fordulnak elő (3). A prosztatabiopszia a betegség diagnosztizálásában és a megfelelő kezelési stratégia („wait and watch”, műtét stb.) meghatározásához nélkülözhetetlen (4). Az RP-minták patológiai értékelése során számos, a betegség prognózisát (Gleason-score, reszekciós szélek állapota stb.), illetve a műtét utáni ellátást (pl. adjuváns sugárterápia szükségessége) befolyásoló tényező állapítható meg (5). Prosztatarák a TURP-mintákban incidentálisan fordulhat elő, illetve TURP-ra palliatív célú tumoreltávolítás/megkisebbités céljából is sor kerülhet (6).

Az utóbbi években rohamosan növekszik a prosztatából származó szövetminták száma hazánkban (7). Ez a tendencia a robotsebészet megjelenésével valószínűleg tovább fog folytatódni. A minták feldolgozásával kapcsolatban számos publikáció és nemzetközi protokoll érhető el (8). A prosztatarákok ellátásával kapcsolatos, 2024 márciusában publikált hazai irányelv a patológiai leletezést illetően is tartalmaz ajánlásokat (9). Az egységes patológiai feldolgozás és leletezés megkönnyíti a klinikusok munkáját, összehasonlíthatóvá teszi a különböző patológiai intézetek/osztályok leleteit, és országos szintű patológiai adatgyűjtést is lehetővé tehet. Jelen dolgozatunk célja a feldolgozás és a leletezés szempontjainak összefoglalása.

A RADIKÁLIS PROSZTATEKTÓMIA FELDOLGOZÁSA

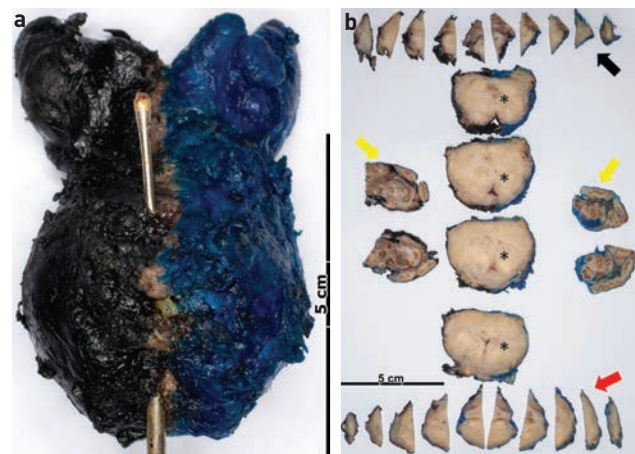
Mintaszállítás és fixálás

Az RP-minták jellemzően már rögzítőszerben érkeznek meg a patológiai osztályra. A rögzítőszer az operációt követően – ideális esetben azonnal – még a műtőben a preparátumra kerül (8). Rögzítőszerként kizárólag jó minőségű, puffert, 10%-os formalinoldat használható. Ez ekvivalens a 4%-os (para)formaldehidoldattal. A rögzítőszernek bőséges mennyiségűnek kell lennie, ideális esetben a formalinoldat tízszer nagyobb térfogatú, mint a preparátum (8). A híg és a tömény formalinoldat alkalmazása egyaránt a sejtek, fehérjék, RNS- és DNS-tartalom degradációjához vezet, ellehetetlenítve a későbbi rutin hisztológiai, illetve esetleges molekuláris patológiai értékelést. A preparátumra rávágni nem szabad, ugyanis az előzetes rávágások a specimen torzulásához vezetnek. Azokban az intézményekben, ahol biobankolás is zajlik, a minták natívan érkeznek meg a szövettani laboratóriumba. Egyelőre nem világos, hogy az RP-minták mennyi meleg, illetve hideg

iszkémiás időt tolerálnak komolyabb minőségromlás nélkül, ezért a biobankolás után a mintát azonnal formalinoldatba kell helyezni (10, 11). A rögzítés fokozható prosztatába történő közvetlen formalininjektálással. Az ideális fixálási idő a prosztata esetén nem ismert, ezért hasonlóan az egyéb szövetmintákhoz, az RP-mintákat 24–48 óráig célszerű a rögzítőszerben tartani, viszont a fixálás ne tartson tovább 72 óránál (8). A túlfixálás ugyan a fénymikroszkópos megítélést nem befolyásolja, viszont az immunhisztokémiai és molekuláris patológiai vizsgálatok sikerességét jelentősen csökkenti (8).

Makroszkópos feldolgozás (indítás)

Az első lépés minden esetben a preparátum azonosítása és a betegadatok egyeztetése. A tényleges munka csak ezt követően indulhat el. A feldolgozás a preparátum felszínének festésével kezdődik, amely lehetőség szerint oldalanként eltérő legyen (pl. a jobb oldal fekete, a bal oldal kék), de több mint kettő szín használata is megengedett (12). Ecetsavval történő impregnálás vagy a minta hőkezelése segíti a festékek felszínhez rögzülését (8). A festést célszerű a specimen közepén kezdeni, ezzel megakadályozható, hogy a festékek a jelölni kívánt felszíneken túlsorduljanak (1. ábra). A követ-



1. ÁBRA. Radikális prosztatektómiás preparátum makroszkópos feldolgozása. a) Befestett radikális prosztatektómiás preparátum. A festékek a prosztata és az ondóhólyagok teljes felszínét fednie kell. Jelen esetben a jobb oldal fekete, míg a bal oldal kék színű. A húgycsőbe a jobb dokumentálhatóság miatt szondát helyeztünk. b) Teljesen felszerelt radikális prosztatektómiás preparátum. Az apex (piros nyíl), illetve a bázis (fekete nyíl) „konizálás” révén kerültek felvágásra. A prosztata keresztmetszetein (fekete csillag) a jobb és a bal oldal a különböző színű festések miatt jól elkülöníthető. Az ondóhólyagokat (sárga nyilak) a legnagyobb felszínük mentén vágták ketté

kező lépés a preparátum makroszkópos leírása, a prosztata méreteinek három dimenzióban (antero-poszterior, latero-laterális, illetve apex-bázis távolság) történő megadása, és tömegének lemérése (13). Rögzíteni kell a ductusz deferens hosszát, illetve az ondóhólyagok legnagyobb átmérőjét, és az

egyéb eltéréseket is (pl. sérült reszekciós felszín). Ezután az ondóhólyagokat a bázisról le kell választani, és e lépés után a prosztata tömege kalibrált mérlegen állapítható meg (13). Ezek után következik a preparátum felvágása. Elsőként az apexet le kell választani a mirigyállományról, majd ezt „koni-zálni” kell (8). Az így készített szeletek lehetővé teszik a teljes apikális reszekciós felszín vizsgálatát (1.b ábra). A következőkben a prosztatából 4 mm vastagságú, teljes keresztmetszeti szeleteket kell készíteni egészen addig, amíg el nem érünk a bázisig, amit az apexhez hasonlóan kell feldolgozni (8), így az egész bazális (húgyhólyag felé tekintő) reszekciós sík is vizsgálható lesz (1.b ábra). Végezetül az ondóhólyagokat a legnagyobb átmérőjük mentén megfelezzük, olyan módon, hogy a bázishoz való viszony megítélhető maradjon (1.b ábra). Időnként az ondóhólyag kifejezetten pangásos lehet, ekkor keresztmetszetben érdemes feldolgozni. Javasolt a szeletek fotódokumentálása. Ez egyrészt a leletezéshez hasznos információval szolgálhat, másrészt az így felépülő fotóarchívum oktatási és publikációs célokra is felhasználható. A keresztmetszeti szeletek beagyazásánál javasolt a makroblokkok használata, ugyanis a daganat makroszkóposan nem mindig egyértelmű, továbbá a makrometszetek észleletei összevetethetők a radiológiai és a fizikális vizsgálati eredményekkel is (13). Hagyományos kazetták felhasználásával a prosztatát teljesen vagy részlegesen dolgozhatjuk fel. Előbbi előnyei egyeznek a makroblokkos technikáéval, nyilvánvaló hátránya viszont a sok blokk készítéséből fakadó többletmunka és -költségek. A nemzetközi ajánlások szerint „gold standard” a teljes beagyazás és makroblokktechnika használata (13).

Mikroszkópos feldolgozás (leletezés)

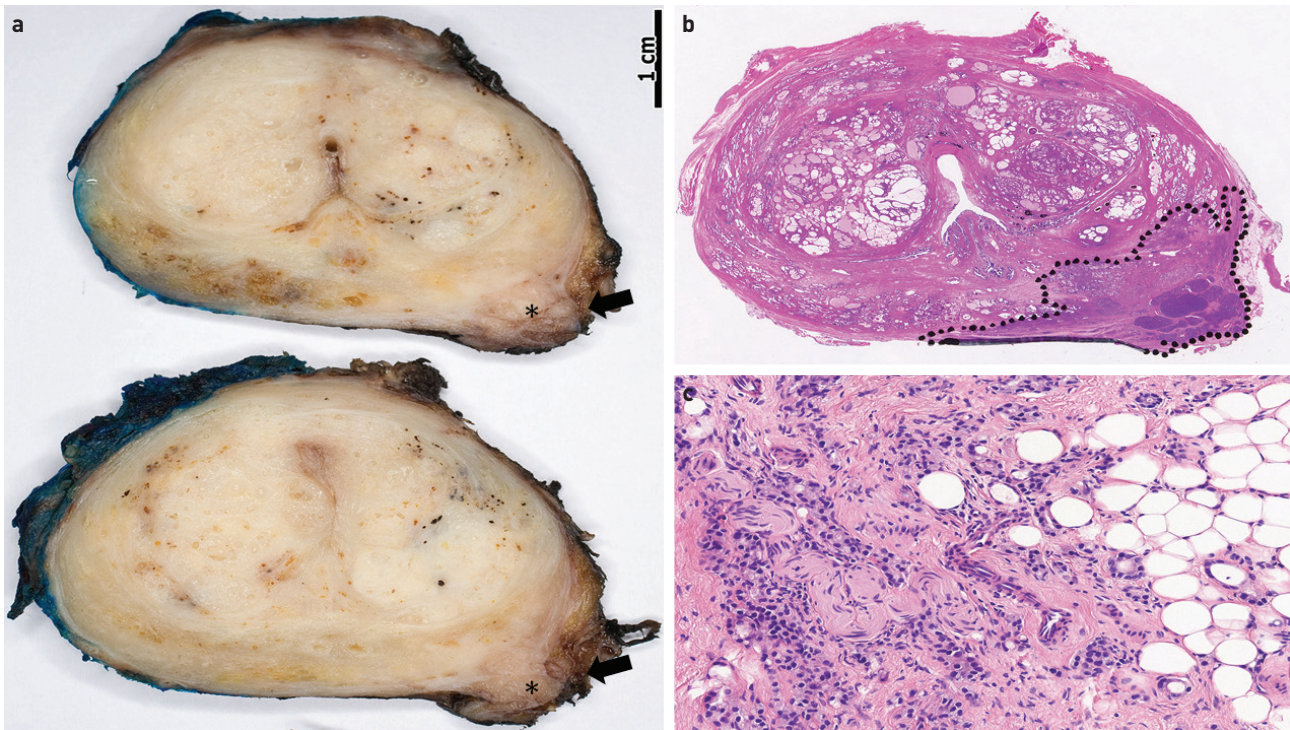
Legerősebb prognosztikai jelentősége a betegség lefolyását és a kezelésre adott választ tekintve RP esetén a Gleason-score (GS) alapú, módosított 2014-es grade group szerinti csoportosításnak van (kiegészítő 1. ábra, kiegészítő 2. ábra). RP-minta esetén törekedni kell a daganat GS-ének minél alaposabb megállapítására, viszont a végső GS-t és a grade groupot a domináns góc alapján kell megállapítani (14). Abban az esetben például, ha van egy nagyobb 3+3=6 és egy külön álló, kisebb 4+4=8 góc, az átlagos score 3+4=7 lenne, azonban a daganat várható biológiai viselkedését a magasabb fokozatú góc határozza meg (14). Tercier mintázatot csak akkor kell megadni, ha a tumoron belül van egy harmadik mintázat, ami magasabb, mint az elsődleges és másodlagos mintázat, de a teljes terület <5%-át foglalja el (15). Ha a harmadik leggyakoribb mintázat a legmagasabb és a teljes tumor >5%-át adja, akkor ezt tekintjük másodlagos komponensnek (14, 15). Például 50% 4-es mintázat, 30% 3-as mintázat és 20% 5-ös mintázat esetén a GS 4+5=9. A tercier Gleason-mintázat jelenléte általában magasabb patológiai stádiummal és gyakoribb biokémiai relapsussal jár, mint az azonos GS tercier mintázat nélkül (16). A harmadlagos mintázat helyett használható a minor high-grade komponens megnevezés és a grade group „+” jelölése (pl.

Gleason-score: 4+3=7, tercier komponens: 5-ös mintázat, grade group 3+, minor high-grade komponenssel) (14). Szét kell választani azokat a tumorokat, amelyek GS 7-tel rendelkeznek, ugyanis a GS 3+4 és a GS 4+3 daganatok klinikailag eltérően viselkednek (17). Ez az elkülönítés a grade group megállapításánál egyértelműen megjelenik. Ezen túlmenően az irodalmi adatok szerint a Gleason 4-es mintázaton belül a kribriform mirigyek jelenléte rossz prognózissal társul, ezért ezeket a leletben fel kell tüntetni, továbbá javasolt, de nem kötelező a kribriform terület nagyságának megadása is (18). Előzetes hormonkezelés a grádust megváltoztatja, ezért ilyen esetekben a Gleason-score megadása nem javasolt (14). Hasonlóan a biopsziákhoz, prosztatektómia esetén is meg kell állapítani a grade groupot, amely a daganatokat öt kategóriába sorolja (14). Ez a már megállapított GS alapján történik (1. táblázat).

1. TÁBLÁZAT. A Gleason-score alapján megállapítható grade groupok

Gleason-score	Grade group
<6	1
7 (3+4)	2
7 (4+3)	3
8	4
>9	5

Az extraprostatikus terjedés (extraprostatic extension, EPE) azt jelenti, hogy a daganat a prosztatán túlterjedt és beszűrte a környező szöveteket (2. ábra). EPE jelenlétekor pT3a stádiumú betegségről van szó, ezért megállapításakor körültekintőnek kell lenni az esetleges alul- vagy túlkezelések elkerülése végett (19). Az EPE a következő három eltérés valamelyikének fennálltakor mondható ki: (1) ha a tumor-szövet a szerv képzeletbeli anatómiai határain nyilvánvalóan kívül, például a periprostatikus zsírszövettel egy síkban helyezkedik el (2.a, b ábra); (2) ha közvetlen tumorsejt- és zsírszövetkapcsolat áll fenn (2.c ábra); illetve (3) ha perineurális terjedés a prosztataállományon túl is azonosítható (2.c ábra) (20). Az EPE megítélését jelentősen nehezíti az a tény, hogy a prosztata nem rendelkezik valódi tokkal, a környező szövetektől csupán lazán rendeződött kötőszöveti állomány választja el (20). A bazális reszekciós sík mentén elhelyezkedő EPE megjelenése hasonló az apikális és az anterior felszínéhez, azonban ezen a területen a daganat a hólyagnyakra is ráterjedhet (21). Hólyagnyaki invázióról akkor beszélünk, ha a prosztatarák a bázis területén vaskos, ép prosztata-mirigyeket már nem tartalmazó simaizomkötegek között terjed (21). Ez a jelenség a klinikai vizsgálatok alapján az extraprostatikus terjedéshez hasonló prognosztikai értékű, ennek megfelelően a TNM 8. kiadása a pT3a kategóriába sorolja az ilyen daganatokat (21).



2. ÁBRA. Extraprostatikus terjedés makroszkópos és mikroszkópos megjelenése. a) A prosztata metszéspapján a jobb hátsó-oldalsó perifériás zónában egy rosszul körülírt tumor ismerhető fel (fekete csillag), ami nyilvánvalóan elhagyja a prosztata képzeletbeli határait és betérjed a periprostatikus zsírszövetbe (fekete nyíl). b) A makrometszeten szintén egyértelmű, hogy a daganat elhagyja a prosztata képzeletbeli határait, és mintegy „kibugyan” a környező lágyrészekbe. c) Ebben a látótérben közvetlen tumorsejt- és zsírszövetkapcsolat áll fenn, továbbá extraprostatikus perineurális terjedés is kivehető. Mindkét jelenség extraprostatikus terjedésként fogható fel (HE, $\times 200$)

Az EPE felismeréséhez célszerű a metszeteket kis nagyításon végigpásztázni, majd a gyanús területeket nagyobb nagyítással is áttekinteni. Az EPE lehet fokális vagy nem fokális, amelyet szemikvantitatív módon állapíthatunk meg [20]. Fokális EPE-ről beszélünk, ha a prosztataállományon kívüli mirigyek legfeljebb kettő metszetben vannak jelen, és csak egy nagy nagyítású látóteret töltenek ki. Minden más esetben nem fokális EPE áll fenn [20]. Léteznek próbálkozások az EPE mértékének számszerűsítésére, és kimutatták, hogy minél mélyebbre betérjed a tumor a periprostatikus lágyrészekbe, a várható túlélés annál rosszabb [22]. Ezek a módszerek a prosztata fentebb taglalt anatómiai sajátosságai és a feldolgozási különbségek miatt egyelőre még nem terjedtek el.

Ha egyértelműen az ondóhólyag izmos falában, illetve azon túl, a mirigyek között látunk daganatszövetet, akkor az pT3b stádiumnak tekinthető [23]. Ha a daganatoson infiltrált terület az ondóhólyag intraprostatikus szakaszán helyezkedik el, az még nem tekinthető az ondóhólyag érintettségének [14]. Amennyiben csak az ondóhólyag körüli kötőszövetben terjed a daganat, az extraprostatikus terjedésnek számít [14].

A pozitív reszekciós felszín (positive surgical margin, PSM) rossz prognosztikai tényező, csökkenti a betegségmentes túlélést, továbbá a daganatspecifikus halálozás esélyét

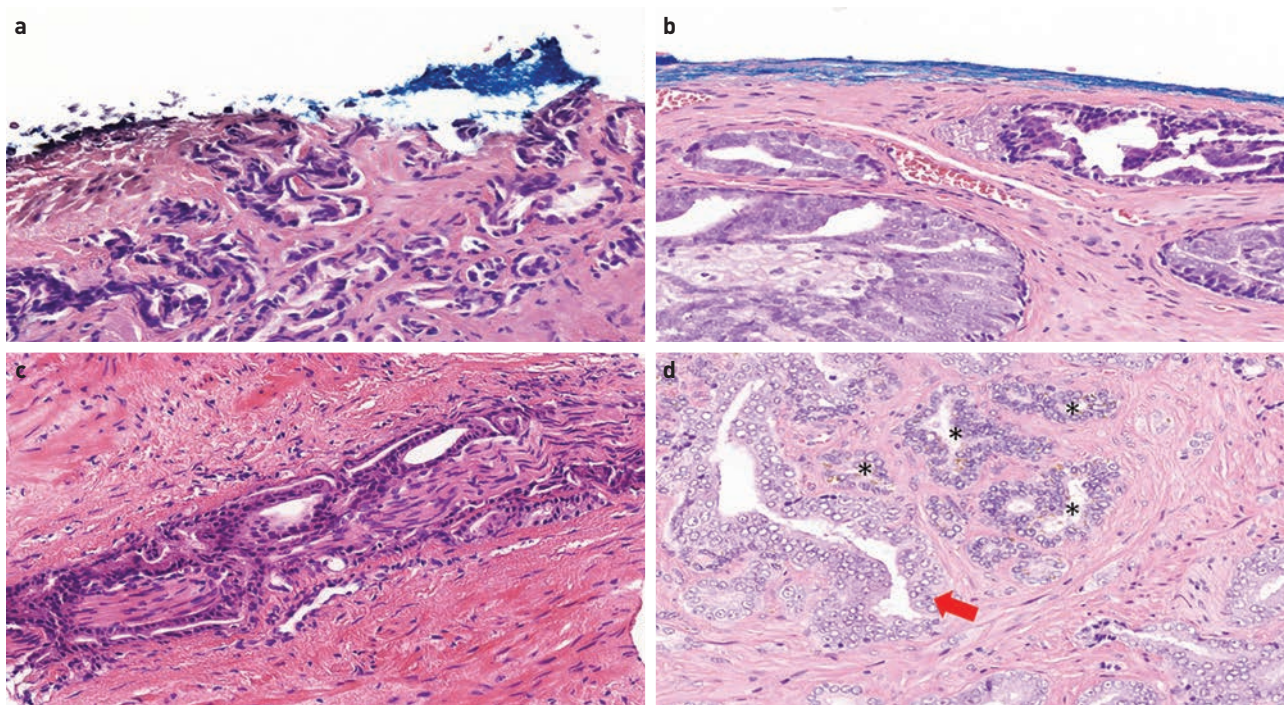
2,6-szeresére növeli [24]. PSM a radikális prosztatektómiák 10–48%-ában észlelhető (3.a ábra) [25]. Közeli, de a reszekciós felszín el nem érő tumornak nincs túlélést befolyásoló hatása (3.b ábra) [24]. A reszekciós felszín festése nagyban megkönnyíti a PSM felismerését, viszont figyelemmel kell lenni az esetleges arteficiális sérülésekre is, ahová a festék befolyhat, ezeket nem szabad túlértékelni [8]. Ha termikus vagy mechanikus károsodás miatt a reszekciós felszín nem megítélhető, ezt a leletben jelezni kell [8]. A PSM lokalizációját meg kell határozni [12]. Ez hasznos információt nyújthat az urológusoknak a jövőbeli műtétek tervezésekor/kivitelezésekor, illetve a lokalizáció befolyásolja a várható túlélést is, ugyanis a bazális vagy posztero-laterális margin pozitivitása sokkal kedvezőtlenebb, mint egy apikális vagy anterior reszekciós vonal érintettsége [12, 25]. A PSM lineáris hossza szintén rögzítendő adat. Az irodalmi adatok szerint a 3 mm-nél hosszabb PSM-nek van klinikai jelentősége [12]. Ha több mint egy reszekciós felszín érintett, akkor ezek összegét kell a leletben feltüntetni [25]. A PSM Gleason-értéke szintén független prognosztikai tényező. Gleason 3+3-as PSM-hez hasonlítva a biokémiai relapszus esélye kétszer akkora, ha a reszekciós vonalban Gleason 4-es vagy 5-ös mintázat van jelen [26]. Ha több reszekciós vonal érintett, akkor a legmagasabb Gleason-értéket kell megadni [26]. A PSM lehet

extraprostatikus terjedés következménye, ekkor a reszekciós felszín a periprostatikus lágyrészekben terjedő tumorszöveten vezet keresztül. Akkor is kialakulhat, ha az operatőr a reszekció síkját a prosztata parenhimáján vezeti keresztül. Utóbbit intraprostatikus PSM-nek nevezzük. E két formát el kell különíteni és a leletben fel kell tüntetni, ugyanis az intraprostatikus PSM kedvezőbb kimenetellel társul (8, 27).

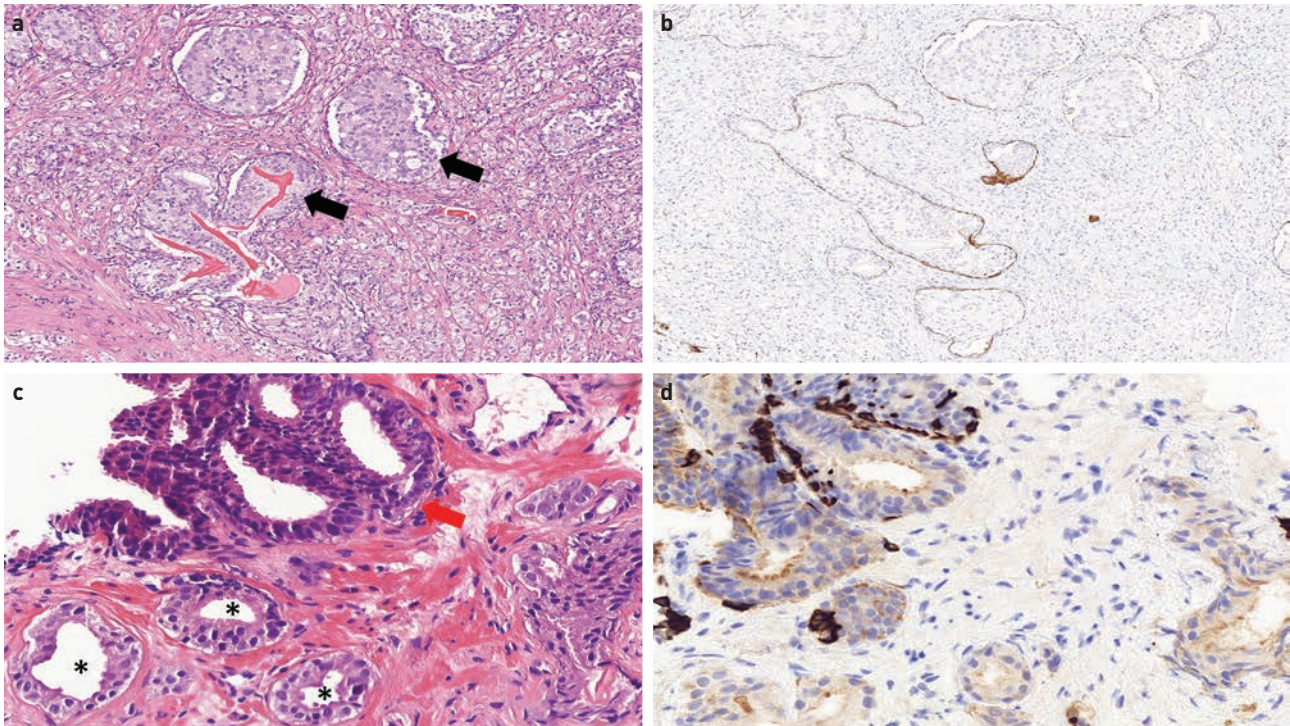
Az irodalmi adatok szerint a tumor térfogata pozitívan korrelál a biokémiai relapsussal, illetve az áttétek kialakulásával (28). Egyelőre nincsen standardizált módszer a tumortérfogat megállapítására, ezért a kvantifikálás történhet szemikvantitatív módon, továbbá ha vannak különálló góccok, akkor azok esetén a méret legalább két dimenzióban megadható (29). Ha a felszeletelés mindig közel 4 mm, akkor a harmadik dimenzió is kiszámítható. A méret megadása a domináns nodulus esetén szükséges, és utóbbi elhelyezkedését legalább lebenyi szinten a leletben fel kell tüntetni (8). A nyirokérterjedés (lymphovascular invasion, LVI) a prosztatektómiák kb. 20%-ában van jelen és egyértelműen rossz prognosztikai tényező (30). LVI esetén a daganatsejtek endotéllel bélelt, preformált terekben vannak jelen (20). Immunfestés rutinszerű alkalmazása nem szükséges az LVI megállapítására (20). A perineurális terjedés rendkívül gyakori a prosztatarákok esetén (3.c ábra), viszont a legtöbb vizsgálat azt mutatta,

hogy a perineurális terjedés jelenléte az RP-mintában nincs hatással a várható kimenetelre, ezért ennek feltüntetése a leletben opcionális (13, 31).

A daganat stádiumát az AJCC/UICC aktuális (jelenleg 8. kiadás) ajánlásai alapján kell megállapítani (32). A TNM esetén a betűk a primer tumorra, a regionális nyirokcsonomókra és a távoli áttétekre utalnak. Az RP-ben megállapítható legalacsonyabb T-kategória a pT2, ami szervre lokalizált tumorra utal (33). A pT3 kategóriába tartoznak azok a daganatok, amelyek a prosztatán már túlterjedtek, és itt kettő alkategória létezik: pT3a stádiumú a prosztatarák, ha a periprostatikus lágyrészekbe vagy a hólyagnyakra terjedt (33). Abban az esetben, ha a tumor beszűrte az ondóhólyag extraprostatikus szakaszát, akkor pT3b stádiumról van szó (3.d ábra) (33).” Minden más esetben, amikor a daganat más környező szerve(ke)t szűr be, pT4-es stádiumról beszélünk (33). Regionális nyirokcsonomó eltávolítása nem történik minden prosztatektómia kapcsán, ezért ilyenkor a nyirokcsonomóstatusz pNx lesz. A prosztatarákok elsődlegesen a kismedencei nyirokcsonomókba adnak áttétet, és a TNM 8. kiadása szerint pN0 és pN1 stádiumokat különböztetünk meg (33). A tanulmányokban a disszekátumokból kipreparált nyirokcsonomók széles határok között változik, viszont a detektált tumoros nyirokcsonomók száma egyenes arányban áll a kipreparált



3. ÁBRA. Szöveti eltérések prosztatarákban. a) A tumorsejtek a termikusan károsodott és festékkel jelölt reszekciós vonalban észlelhetők, így a reszekciós vonal pozitívnak tekintendő (HE, $\times 400$). b) A daganatsejtek a kéken festett reszekciós felszínét erősen megközelítik, de azt nem érik el. Ebben az esetben a reszekció az ébén történt (HE $\times 400$). c) A perifériás ideget teljes hosszában tumorsejtek fogják körbe, amely így perineurális terjedésnek fogható fel (HE, $\times 250$). d) Az ondóhólyag mirigyei körül (fekete csillagok) prosztata-adenokarcinóma (piros nyíl) infiltrál, ami a vezikula szemínálisz inváziójának és pT3b tumorstádiumnak felel meg (HE, $\times 400$)



4. ÁBRA. Intraduktális karcinóma (IDC) és high-grade PIN (HGPN) szöveti megjelenése. a) Gleason 5-ös adenokarcinómába inkorporálódva IDC azonosítható. A duktusokat teljes egészében tumorsejtek töltik ki (fekete nyilak) amelyek kribriform architektúrát hoznak létre (HE, $\times 100$). b) Az IDC körül folytonos bazális sejtréteg vehető ki [34bétaE12-immunreakció, $\times 100$]. c) A látóterben megfigyelhető néhány Gleason 3 morfológiájú tumoros mirigy (fekete csillagok), amelyek mellett részben papilláris, részben kribriform morfológiájú HGPN azonosítható (piros nyíl) (HE, $\times 440$). d) Előbbiek mentén bazális sejtek nem azonosíthatók, viszont a HGPN körül csökkent számban ugyan, de bazális sejtek még kimutathatók [34bétaE12-immunreakció, $\times 500$]

nyirokcsomók számával [34]. A minimálisan elvárt nyirokcsomószám az irodalmi adatok szerint 13 [35]. Ezt befolyásolja az operatőr, illetve a makroszkópos feldolgozást végző patológus jártassága is [34, 35]. Mindezek mellett a pN-stádiumot nem befolyásolja az áttétes nyirokcsomók száma, azonban az áttétes nyirokcsomók mennyisége hatással van a tumor-specifikus túlélésre, illetve a legnagyobb áttét átmérőjének is prognosztikai jelentősége van [33, 36]. Az áttét mérete, oldalisége vagy az esetleges extranodális terjedés jelenléte a nyirokcsomó-stádiumot szintén nem befolyásolja [36]. Ha a nyirokcsomóáttét nem regionális nyirokcsomóban (például aorta melletti nyirokcsomó) van jelen, akkor a stádium pM1a lesz [33]. A pM1b kategória a csontáttéteket, míg a pM1c az egyéb szervi áttéteket jelenti [33]. Egy javasolt leletsablon a kiegészítő anyagok között elérhető (kiegészítő 1. táblázat).

A PROSZTATABIOPSZIA FELDOLGOZÁSA

Mintaszállítás és fixálás

A prosztatabiopsziás mintavétel történhet transzrektálisan, illetve transzperineálisan, továbbá a mintavétel lehet szisztematikus („mapping” biopszia), illetve MRI-vezérelt [14]. A biopszia típusának megválasztása az aktuális ajánlások alapján és a beteg paramétereit is figyelembe véve az uro-

lógus döntése [9]. A fixálásra vonatkozó ajánlások egyeznek az RP-nél leírtakkal [8]. Ideális esetben a biopsziás hengerek oldalanként és anatómiai régióként külön tárolóedénybe kerülnek [14]. Ha az MRI-felvétel eltérés azonosítható, akkor az abból származó minták is külön edényben és jelölten kell, hogy a patológiára érkezzenek [14]. Nem fogadható el a különböző lokalizációból származó hengerek közös szállítóedénybe helyezése [14].

Makroszkópos feldolgozás (indítás)

A minták feldolgozása egyszerű, csupán a hengerek mérését és kazettába helyezését foglalja magában, amelyet asszisztens is végezhet. A kis léziók kimutatásának optimalizálása és a stádiummeghatározás pontosságának javítása érdekében a paraffinblokkokat három szinten kell lemetszeni, és a közbeeső festetlen metszeteket meg lehet tartani immunhisztokémiai vizsgálathoz [37].

Mikroszkópos feldolgozás (leletezés)

A leletezés során meg kell határozni a GS-t és ebből le kell vezetni a grade csoportot is. A GS-t hengerenként és globálisan is meg kell állapítani [14]. A Gleason-score kiszámításakor a hengerek legnagyobb területét elfoglaló és a legmagasabb

pontszámú mintázatok összegét adjuk meg [14]. Túbiopsziás mintában Gleason 2 mintázat nem elfogadott, vagyis a legalacsonyabb érték a Gleason 3 [5, 17]. A GS így a legjobban differenciált tumor esetén 3+3=6 lehet. Tercier mintázatot túbiopsziás mintán nem alkalmazunk. Ha egy minor, rosszabbul differenciált mintázat – Gleason 4 vagy 5 – akár <5%-át is érinti a hengereknek, azt másodlagos mintázatként kell értékelni [14]. Magas fokozatú (grade group >7) daganat esetén a high-grade komponensek (Gleason 4 vagy 5) arányát százalékosan meg kell határozni [14, 17]. Amennyiben a biopsziában daganat igazolódik, akkor meg kell állapítani a daganat szöveti altípusát [17]. Emellett jelezni kell a kribriiform mintázat, illetve intraduktális karcinóma (intraductal carcinoma, IDC) jelenlétét [4.a, b ábra] [38]. Mindkettő paraméter rosszabb prognózissal társul. Az IDC-vel kapcsolatban kiemeljük, hogy az irodalomban nincs egyetértés arról, figyelembe kell-e venni azt a Gleason-score megállapításánál [14]. A legcélszerűbb külön nyilatkozni a leletben arról, hogy az IDC-t beleszámították-e a GS-be.

Az egyik legfontosabb szövettani paraméter a terápiás terv elkészítésekor a tumorpozitív hengerek száma [39]. Itt fontos megjegyezni, hogy célzott biopszia esetén az azonos gócból származó hengereket egy darabnak kell tekinteni. A GS és a grade group mellett a tumor által elfoglalt terület egyes hengerekben jelen lévő nagysága és a tumor mennyisége a legerősebb prognosztikai faktor [14, 39]. Szoros összefüggést mutat az RP-mintában észlelt patológiai stádiummal, a terápiás válasszal, illetve a terápia megválasztásában is fontos szerepe van [39]. A tumor mennyiségét két módon adhatjuk meg. Egyrészt megadható a tumor hengerenkénti százalékos aránya, vagy lemérhető a tumor lineáris hossza [40]. Utóbbi a pontosabb és a preferált. A tumorgócok lineáris hosszának mérésekor nehézséget okozhatnak a multifokális megjelenésű tumorgócok, amik között ép területek helyezkednek el. A tumor kiterjedését a túbiopsziában, amennyiben daganatos és nem daganatos területek váltakoznak egymással, megadhatjuk úgy, hogy az első tumoros fókuszról az utolsóig terjedő hosszt adjuk meg, az ép szakaszokat is beleértve [40]. Ez az ajánlások alapján jobban korrelál a klinikai kiterjedéssel, mint ha egy hengeren belül külön-külön összeadjuk a tumoros szakaszok hosszát [41]. Ilyen esetekben a lineáris hossz mérhető az egyes gócok hosszának összeadásával, vagy a gócok legtávolabbi széleinek távolságával [41]. A megfelelő módszert illetően nincs teljes konszenzus az irodalomban, de amennyiben nagyobb távolság van a két vagy több góc között (pl. a henger két végén elhelyezkedő daganatos fókuszok), javasolt leírni, hogy a henger két, nem folytatódó tumorogócot tartalmaz, amelyek hossza együttesen „x” mm, vagy megadni, hogy a tumor által érintett terület a henger területének hány százaléka [14]. Ha jelen van, a leletben jelezni kell az EPE, LVI és a perineurális terjedés jelenlétét [14, 20, 32]. Ezek meghatározása analóg az RP leletezésénél leírtakkal. A perineurális terjedés pontos prognosztikai jelentősége a prosztatabiopsziákban máig tisztázatlan. Az

irodalom adatai ellentmondanak, de a vizsgálatok alapján összességében elmondható, hogy előrehaladott betegségben, ahol a perineurális invázió gyakori, feltehetően nincs klinikai jelentősége, és ilyen esetek biopsziáiban célzott keresésére nincs szükség. Lokalizált tumorokban az aktív surveillance és az aktív kezelés közti választást befolyásolhatja, emiatt előbbi lehetősége esetén célzott keresése javasolt [42]. Mivel az utóbbi idők tanulmányai a perineurális invázió független prognosztikai jelentőségét erősítik, a nemzetközi ajánlások szerint a patológiai leletben való szerepeltetése ajánlott [37, 43]. A túbiopsziába kerülő ondóhólyag, illetve duktusz ejakulatóriusz részletek megbízhatóan nem különíthetők el [44]. Mivel az utóbbi érintettsége nem jelent lokálisan előrehaladott betegséget, így a leletben ajánlott a „vezikula szeminális/duktusz ejakulatóriusz invázió” kifejezést használni [44]. Ha a célzott biopszia nem tartalmaz tumort, akkor nyilatkozni kell a jelen lévő elváltozásokról (pl. idült gyulladás), ugyanis ezek az MRI-felvételen prosztatarákot utánozhatnak [37]. Az invazív tumorba inkorporálódva vagy annak széli részén előfordulhat high-grade prosztatikus intraepiteliális neoplázia (HGPI), amely a prosztata *in situ* karcinómájának fogható fel [4.c, d ábra] [5]. Ennek megemlítése a leletben opcionális, viszont ha invazív daganat nincs jelen, akkor a HGPI leírása kötelező. Az irodalmi adatok szerint, ha a HGPI csak egy gócban van jelen, akkor elegendő a betegek klinikai követezése, viszont többgócú HGPI esetén ismételt mintavétel szükséges, és ekkor az invazív tumor valószínűsége 30-40% a rebiopsziában [45]. Időnként előfordul, hogy az atípusos mirigyek mennyisége vagy az atípia alacsony foka nem teszi lehetővé a definitív malignus kórismét. Ebben az esetben használható az atípusos kis acináris proliferáció (atypical small acinar proliferation, ASAP) diagnosztikus kategória [46]. Az ASAP nem rákelőző állapot, sőt nem is önálló entitás, hanem a diagnosztikus bizonytalanság kifejezésére szolgáló fogalom. Előfordulása nagy esetszámú intézetek anyagában 5% körüli [47]. Az ASAP kimondása előtt a szokásos bazális citokeratin és AMACR (p504s) immunreakciókat el kell végezni. Az ASAP után rebiopszia szükséges, és az esetek 30-40%-ában prosztatarák igazolódik az ismételt mintavételkor [46]. Egy javasolt leletsablon a prosztatabiopsziák leletezéséhez a kiegészítő anyagok között elérhető (kiegészítő 2. táblázat).

A TRANSZURETRÁLIS PROSZTATARESZEKÁTUM (TURP) ÉS AZ ENUKLEÁCIÓS SPECIMEN (ADENOMEKTÓMIA) FELDOLGOZÁSA

Mintaszállítás és fixálás

A fixálásra vonatkozó ajánlások egyeznek a korábbiakban leírtakkal [8].

Makroszkópos feldolgozás (indítás)

A TURP-minta esetén az 5–10 mm átmérőjű szövetfragmentumok együttes tömegét le kell mérni. 12 grammig a preparátum egészét fel kell dolgozni 6-8 blokkban [48]. Efőltt 5 grammonként további 1 blokk indítása szükséges

(kiegészítő 3. ábra) [48]. A kiválasztás véletlenszerűen történik, de a sárgás, tömöttebb szövetdarabok feldolgozása javasolt. Az indítást végezheti asszisztens. Ha a szövettani értékelés során kis kiterjedésű (kevesebb mint 5%) karcinóma igazolódik, nem szükséges a teljes reszekátum beágyazása, ugyanis az így nyert információk nem befolyásolják a daganat Gleason-score-ját, illetve volumenét [48]. Tumor jelenléte esetén teljes beágyazásra csak magas kockázatú vagy hatvan év alatti beteg esetén lehet szükség [48]. Az indítást ebben az esetben is végezheti asszisztens.

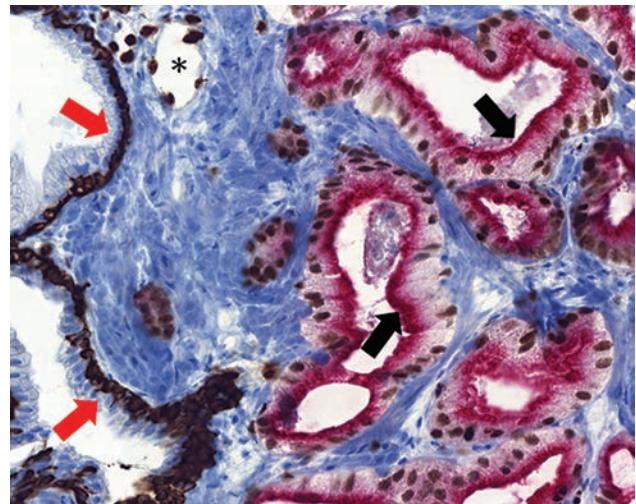
Adenomektómia esetén a prosztatarészlet tömegét le kell mérni. A reszekciós szélek festékjelölésétől el lehet tekinteni, mivel nem radikális műtétről van szó [37]. A daganatra gyanús, tömöttebb, sárgább területek indítása indokolt. A blokkok mennyiségét a TURP-mintához hasonlóan a specimen tömege határozza meg [37].

Mikroszkópos feldolgozás (leletezés)

A korábbiakkal egyező módon a leletben meg kell adni a daganat szövettani típusát, a GS-t, a grade group besorolást [14]. A GS kiszámításakor a tűbiopsziához hasonlóan a fragmentumok legnagyobb területét elfoglaló és a legmagasabb pontszámú mintázat összegét adjuk meg [5, 14]. Tercier mintázatot TURP-mintán nem alkalmazunk [5]. Ha egy minor, rosszabbul differenciált mintázat – Gleason 4 vagy 5 – akár <5%-át is érinti a szövetrészeknek, azt másodlagos mintázatként kell értékelni [14, 17]. A grade groupot a tűbiopsziához hasonlóan adjuk meg. Gleason 4 mintázat esetén a kribriform mirigyek, illetve az IDC jelenléte prognosztikus tényező, ezek megadása szükséges [14, 17]. TURP-minta esetén a prosztataszövet daganat által érintett becsült százalékát meg kell adni. Ajánlott az 5%-nál kevesebb, 10%, illetve a további 10%-onként emelkedő értékek használata [49]. Az összes és a tumorosan érintett fragmentumok száma opcionálisan megadható. Adenomektómia esetén a daganat által érintett terület becsült százalékát kell megadni [37]. A tumoros góc, esetleges domináns góc mm-ben mért mérete is jelezhető a leletben. Amennyiben megfigyelhető, a leletben meg kell adni az extraprostatikus terjedés, ondóhólyag-infiltráció, LVI és perineurális terjedés jelenlétét [20]. A nem radikális műtétek miatt az extraprostatikus zsírszövet-, illetve ondóhólyagrészlet ezen mintákban ritkán észlelhető, viszont daganatpozitivitásuk esetén ezt jelezni kell [20]. Az LVI és a perineurális terjedés gyakoribb jelenségek, ezeket is tüntessük fel a leletben [20]. A tumor stádiumát az AJCC/UICC aktuális ajánlásai alapján kell megállapítani. Mivel a beavatkozások nem radikális jellegűek, a T-stádiumot c prefixummal kell ellátni. Ez a daganat kiterjedésétől függően, 5% vagy az alatt cT1a, 5% felett cT1b lehet [33]. EPE észlelése esetén (extrém ritka) pT3a stádium lehetséges [33]. A daganat mellett lévő prekursor elváltozások (pl. HGPIIN) vagy egyéb eltérések (pl. idült gyulladás) opcionálisan megadhatók [37]. Egy javasolt leletsablon a TURP/adenomektómiai preparátumok leletezéséhez a kiegészítő anyagok között elérhető (kiegészítő 3. táblázat).

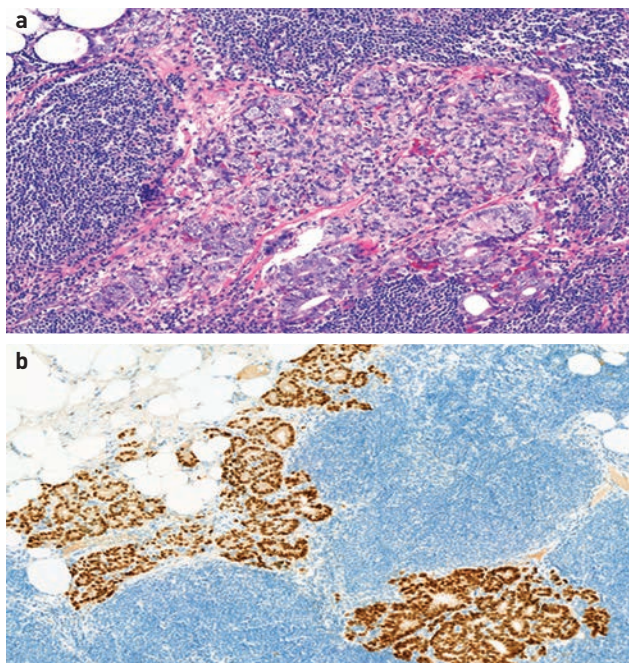
AZ IMMUNHISZTOKÉMIAI VIZSGÁLATOK SZEREPE

Az immunreakciók célja a daganatos mirigyek elkülönítése a nem daganatosoktól [50]. Az acináris adenokarcinóma patológiai diagnózisa során elsődlegesen az architektúrára, másodlagosan a citológiai atípiára kell támaszkodni [5]. A daganatos mirigyek körül bazális sejtek nincsenek jelen, ezért a mirigyek egy sejt sorossá válnak [5]. A bazális sejtek hiánya legtöbbször már HE-festéssel nyilvánvaló, de bizonyos esetekben (pl. atrófiás vagy hiperplastikus adenokarcinóma-variáns) ennek megítélése nehézkes lehet [5]. Kis kiterjedésű, jól differenciált adenokarcinóma kapcsán a diagnózist tovább erősíthetik az immunreakciók eredményei. A gyakorlatban a bazális sejtek detektálására a magas molekulásúlyú citokeratin- (HMWCK; pl. 34bétaE12, CK5, CK5/6), illetve a p63-reakciók használatosak [51]. Megjegyzendő, hogy időnként aberráns p63-expresszió kimutatható a prosztatarákokban, ezért a p63 értékelése körültekintést igényel [52]. A prosztata-adenokarcinóma jellemzően diffúzan pozitív AMACR-rel [51]. Emellett a diagnosztikában hasznos lehet még az ERG-immunhisztokémia. A prosztata-adenokarcinómák kb. 50%-ában *TMPRSS2::ERG* fúzió mutatható ki, ami az ERG protein fokozott expressziójával jár [53]. ERG-pozitivitás időnként már HGPIIN-ben is kimutatható, viszont nem daganatos mirigyekben nincs jelen [53]. A fúzió prediktív, illetve prognosztikus értéke nem világos, ezért rutinszerű detektálása nem szükséges. A felsorolt immunreakciók kombinálhatók, ezzel egyszerűsíthető a laboratóriumi munka és több anyag menthető



5. ÁBRA. Három immunreakció prosztatarák kimutatására. A kép bal szélén egy ép prosztatamirigy látszik, amely körül megtartott bazális sejtréteg mutatható ki (piros nyilak). A jobb oldalon daganatos mirigyek látszanak, amelyek körül bazális sejtek nem jelölődnek, viszont a sejtekben AMACR-expresszió (fekete nyilak) ismerhető fel. A tumorsejtek magjában a barna színreakció ERG-pozitivitásra utal. Az endotélsejtek az ERG-immunreakció pozitív belső kontrolljaként szolgálnak (fekete csillag) [34bétaE12, ERG [DAB-jelölés mind a két esetben] és AMACR [AEC-jelölés] immunreakció, $\times 500$

meg későbbi molekuláris patológiai vizsgálatok céljára. A napi gyakorlatban általában a HMWCK-t, a p63-at és az AMACR-t kombinálják. Ebben az esetben az első két reakció esetén a kromogén a DAB (barna színreakció), míg az utóbbi kapcsán AEC (piros színreakció). Kombinálható a HMWCK, az ERG, illetve az AMACR is, ekkor az első kettő marker szintén DAB-bal, míg az AMACR AEC-vel jelölt (5. ábra). Prosztatárak áttétének megerősítésére az NKX3.1 a legspecifikusabb és legszenzitívebb marker (6. ábra) (52).



6. ÁBRA. Az áttéti prosztatárak morfológiája. a) Egy kismedencei nyirokcsomó állományában adenokarcinóma metasztázisa látható (HE, $\times 200$). b) A tumorsejtek magjában diffúz NKX3.1-expresszió detektálható, ami a daganat prosztaeredetére utal (NKX3.1-festés, $\times 150$)

A MOLEKULÁRIS PATOLÓGIAI VIZSGÁLATOK SZEREPE

Áttétes prosztata-adenokarcinóma esetén javasolt szomatikus genetikai vizsgálat a homológ rekombinációs repair (HRR) gének hibájának, valamint a mismatch repair (MMR) gének deficienciájának, illetve az ebből fakadó mikroszattellita-instabilitásnak (MSI) a kimutatására (9). A vizsgálat elvégzése lehetőség szerint az áttéti tumorból vett mintán történjék, ha ez nem áll rendelkezésre, a primer tumoron is elvégezhető. Jóllehet a paraffinba ágyazott szövetek hosszú időn át tárolhatók, viszont az idő előrehaladtával minőségük romlik, és molekuláris vizsgálatra egyre kevésbé lesznek alkalmasak, ezért javasolt, hogy néhány évnél idősebb szövetmintát már ne használjunk ilyen vizsgálatokra. A HRR gének szomatikus genetikai vizsgálatának elvégzésére új-generációs szekvenálás (NGS) vizsgálat javasolt (54). A HRR gének közül kiemeljük a *BRCA2* gént, amelynek mutációja

fiatalkorban kialakuló és rossz kimenetelű daganattal társul. Az MMR-státusz vizsgálatára az MMR fehérjék (MLH1, MSH2, MSH6, PMS2) immunhisztokémiai vizsgálata javasolt, azonban megjegyzendő, hogy esetenként az MMR gén funkcióvesztést okozó mutációja (elsősorban az *MSH6* gén esetén) nem feltétlenül jár fehérjekieséssel (55). Az MMR gének szomatikus mutációjának vizsgálata NGS-alapú módszerrel is történhet, azonban ez az epigenetikai modifikáció következtében kialakult funkcióvesztés kimutatására nem alkalmas (14). Az MSI vizsgálata történhet PCR-alapú vagy multigén NGS-alapú vizsgálattal. PCR-alapú eljárásnál javasolt a legnagyobb specificitás és szenzitivitás eléréséhez legalább öt mononukleotid ismétlődés vizsgálata (9, 14). HRR, illetve MMR géneket érintő patogén mutáció jelenléte esetén a beteg további vizsgálata ajánlott csírasejtes mutáció kizárására, ha klinikailag indokolt, elsősorban magas kockázatú és különösen áttétes adenokarcinóma esetén (56).

ÖSSZEFOGLALÁS

A szövettani minták megfelelő minőségű makroszkópos és mikroszkópos feldolgozása elengedhetetlen a prosztatárakos betegek megfelelő ellátásához. Dolgozatunkban részletesen leírtuk a különböző minták feldolgozásának szempontjait, és leletsablonokat javasoltunk, amelyek az egységesített országos leletezési protokoll alapját képezhetik. Prosztatából származó szövetminták minden kórház típusban előfordulhatnak Magyarországon, ezért az aktuális ajánlásokkal minden patológusnak tisztában kell lennie. A prosztatárak diagnózisa alapvető, sebészeti patológiai feladat, viszont szokatlan morfológia, diagnosztikus bizonytalanság vagy ellentmondásban lévő klinika és patológiai észleletek esetén uropatológiai konzultációra lehet szükség. A leírt feldolgozás és leletezési protokoll a prosztata valamennyi primer karcinómájára vonatkozik. Szövetileg az acináris adenokarcinóma a prosztata leggyakoribb rosszindulatú daganata, ugyanis ez tehető felelőssé az esetek legalább 95%-áért. A napi gyakorlatban, ha a prosztatárakról beszélünk, lényegileg az acináris adenokarcinómáról van szó. A prosztata mezenhimális daganatait, illetve limfómái rendkívül ritkák, ezekben az esetekben szarkóma- vagy limfómáprotokollt kell alapul venni a leletezés során. Hangsúlyozzuk, hogy a primer prosztatatumorok diagnosztikájában semmilyen citológiai vizsgálat nem alkalmazható. Az aspirációs citológiai vizsgálatnak az áttétek kórismézésében lehet szerepe. A szövettani leletben informálni kell a klinikust a daganat minden, evidencián alapuló prognosztikai és prediktív paraméteréről. A közölt feldolgozási protokoll nemzetközi ajánlásokon alapszik, megfogalmazásában hazai szakértők vettek részt, „checklist”-szerű, ezért a klinikusoknak könnyen áttekinthető. Bevezetését, illetve adaptálást javasoljuk minél szélesebb körben.

Köszönetnyilvánítás

A szerzők köszönetet mondanak dr. Tóth Erikának a szakmai támogatásért.

IRODALOM

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 71:209–249, 2021
2. Zlotta AR, Egawa S, Pushkar D, et al. Prevalence of prostate cancer on autopsy: cross-sectional study on unscreened Caucasian and Asian men. *J Natl Cancer Inst* 105:1050–1058, 2013
3. Epstein JI, Srigley J, Grignon D, et al. Recommendations for the reporting of prostate carcinoma. *Hum Pathol* 38:1305–1309, 2007
4. Stone NN, Crawford ED, Skouteris VM, et al. The ratio of the number of biopsy specimens to prostate volume (biopsy density) greater than 1.5 improves the prostate cancer detection rate in men undergoing transperineal biopsy of the prostate. *J Urol* 202:264–271, 2019
5. Epstein JI, Allsbrook WC Jr, Amin MB, et al. The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) consensus conference on Gleason grading of prostatic carcinoma. *Am J Surg Pathol* 29:1228–1242, 2005
6. Hilscher M, Røder A, Helgstrand JT, et al. Risk of prostate cancer and death after benign transurethral resection of the prostate – A 20-year population-based analysis. *Cancer* 128:3674–3680, 2022
7. Maráz A, Géczi L, Biró K, et al. Terápiás szkevényiák az előrehaladott/áttétes prosztataadaganatok gyógyszeres kezelésében. *Magy Onkol* 64:263–272, 2020
8. Samaratunga H, Montironi R, True L, et al. International Society of Urological Pathology (ISUP) consensus conference on handling and staging of radical prostatectomy specimens: working group 1: specimen handling. *Mod Pathol* 24:6–15, 2011
9. Egészségügyi szakmai irányelv – A prosztatarák komplex diagnosztikájáról és ellátásáról. Egészségügyi Közlöny, 2024. <https://kollegium.aeek.hu/Iranyelvek/Index>
10. Dash A, Maine IP, Varambally S, et al. Changes in differential gene expression because of warm ischemia time of radical prostatectomy specimens. *Am J Pathol* 161:1743–1748, 2002
11. Best S, Sawers Y, Fu VX, et al. Integrity of prostatic tissue for molecular analysis after robotic-assisted laparoscopic and open prostatectomy. *Urology* 70:328–332, 2007
12. Bong GW, Ritenour CW, Osunkoya AO, et al. Evaluation of modern pathological criteria for positive margins in radical prostatectomy specimens and their use for predicting biochemical recurrence. *BJU Int* 103:327–331, 2009
13. Montironi R, Cheng L, Mazzucchelli R, et al. Critical evaluation of the prostate from cystoprostatectomies for bladder cancer: insights from a complete sampling with the whole mount technique. *Eur Urol* 55:1305–1309, 2008
14. Epstein JI, Amin MB, Fine SW, et al. The 2019 Genitourinary Pathology Society (GUPS) white paper on contemporary grading of prostate cancer. *Arch Pathol Lab Med* 145:461–493, 2021
15. Borhan W, Epstein JI. Significance of Gleason score 7 with tertiary pattern 5 at radical prostatectomy. *Urology* 100:175–179, 2017
16. Baras AS, Nelson JB, Han M, et al. The effect of limited (tertiary) Gleason pattern 5 on the new prostate cancer grade groups. *Hum Pathol* 63:27–32, 2017
17. Van Leenders GJLH, van der Kwast TH, Grignon DJ, et al. The 2019 International Society of Urological Pathology (ISUP) consensus conference on grading of prostatic carcinoma. *Am J Surg Pathol* 44:e87–e99, 2020
18. Dong F, Yang P, Wang C, et al. Architectural heterogeneity and cribriform pattern predict adverse clinical outcome for Gleason grade 4 prostatic adenocarcinoma. *Am J Surg Pathol* 37:1855–1861, 2013
19. Srigley JR. Key issues in handling and reporting radical prostatectomy specimens. *Arch Pathol Lab Med* 130:303–317, 2006
20. Magi-Galluzzi C, Evans AJ, Delahunt B, et al. International Society of Urological Pathology (ISUP) consensus conference on handling and staging of radical prostatectomy specimens. working group 3: extraprostatic extension, lymphovascular invasion and locally advanced disease. *Mod Pathol* 24:26–38, 2011
21. Rodriguez-Covarrubias F, Larre S, Dahan M, et al. Invasion of bladder neck after radical prostatectomy: one definition for different outcomes. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 11:294–297, 2008
22. van Veggel BA, van Oort IM, Witjes JA, et al. Quantification of extraprostatic extension in prostate cancer: different parameters correlated to biochemical recurrence after radical prostatectomy. *Histopathology* 59:692–702, 2011
23. Kim JK, Lee HJ, Hwang SI, et al. Prognostic value of seminal vesicle invasion on preoperative multi-parametric magnetic resonance imaging in pathological stage T3b prostate cancer. *Sci Rep* 10:5693, 2020
24. John A, Lim A, Catterwell R, et al. Length of positive surgical margins after radical prostatectomy: Does size matter? – A systematic review and meta-analysis. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 26:673–680, 2023
25. Swindle P, Eastham JA, Ohori M, et al. Do margins matter? The prognostic significance of positive surgical margins in radical prostatectomy specimens. *J Urol* 179:S47–51, 2008
26. Kurose H, Ueda K, Ogasawara N, et al. Impact of Gleason score of the tumor at the positive surgical margin as a prognostic factor. *Mol Clin Oncol* 16:82, 2022
27. Grypari IM, Zolota V, Tzelepi V. Radical or not-so-radical prostatectomy: Do surgical margins matter? *Cancers (Basel)* 14:13, 2021
28. Salomon L, Levrel O, Anastasiadis AG, et al. Prognostic significance of tumor volume after radical prostatectomy: a multivariate analysis of pathological prognostic factors. *Eur Urol* 43:3944, 2003
29. Epstein JI. Pathologic assessment of the surgical specimen. *Urol Clin North Am* 28:567–594, 2001
30. Cheng L, Jones TD, Lin H, et al. Lymphovascular invasion is an independent prognostic factor in prostatic adenocarcinoma. *J Urol* 174:2181–2185, 2005
31. Villers A, McNeal JE, Redwine EA, et al. The role of perineural space invasion in the local spread of prostatic adenocarcinoma. *J Urol* 142:763–768, 1989
32. van der Kwast TH, Amin MB, Billis A, et al. International Society of Urological Pathology (ISUP) consensus conference on handling and staging of radical prostatectomy specimens. working group 2: T2 substaging and prostate cancer volume. *Mod Pathol* 24:16–25, 2011
33. Buayounouski MK, Choyke PL, McKenney JK, et al. Prostate cancer – major changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA Cancer J Clin* 67:245–253, 2017
34. Chopra S, Alemozaffar M, Gill I, et. Extended lymph node dissection in robotic radical prostatectomy: Current status. *Indian J Urol* 32:109–114, 2016
35. Zhang X, Zhang G, Wang J, et al. Different lymph node dissection ranges during radical prostatectomy for patients with prostate cancer: a systematic review and network meta-analysis. *World J Surg Oncol* 21:80, 2023
36. Bidot S, Monsrud A, Kline M, et al. Risk stratification of prostatic adenocarcinoma metastatic to the lymph nodes. *Arch Pathol Lab Med* 146:1345–1352, 2022
37. Tóth E, Salamon F. A prosztatarák prognosztikai patológiai leletének tartalmi követelménye – tübiopsziás és radikális prosztatektómias specimen. *Magy Onkol* 63:10–15, 2019
38. Kweldam CF, Kummerlin IP, Nieboer D, et al. Presence of invasive cribriform or intraductal growth at biopsy outperforms percentage grade 4 in predicting outcome of Gleason score 3+4=7 prostate cancer. *Mod Pathol* 30:1126–1132, 2017
39. Yang DD, Muralidhar V, Mahal BA, et al. Impact of percent positive biopsy cores on cancer-specific mortality for patients with high-risk prostate cancer. *Urol Oncol* 38:735.e9–735.e15, 2020
40. Verhoef EI, Kweldam CF, Kummerlin IP, et al. Comparison of tumor volume parameters on prostate cancer biopsies. *Arch Pathol Lab Med* 2020, doi: 10.5858/arpa.2019-0361-OA
41. Arias-Stella JA 3rd, Varma KR, Montoya-Cerrillo D, et al. Does discontinuous involvement of a prostatic needle biopsy core by adenocarcinoma correlate with a large tumor focus at radical prostatectomy? *Am J Surg Pathol* 39:281–286, 2015
42. de la Calle CM, Mamawala MM, Landis P, et al. Clinical significance of perineural invasion in men with grade group 1 prostate cancer on active surveillance. *J Urol* 209:180–186, 2023
43. Tollefson MK, Karnes RJ, Kwon ED, et al. Prostate cancer Ki-67 (MIB-1) expression, perineural invasion, and Gleason score as biopsy-based predictors of prostate cancer mortality: the Mayo model. *Mayo Clin Proc* 89:308–318, 2014
44. van der Kwast TH, Lopes C, Santonja C, et al. Guidelines for processing and reporting of prostatic needle biopsies. *J Clin Pathol* 56:336–340, 2003
45. Morote J, Schwartzmann I, Celma A, et al. The current recommendation for the management of isolated high-grade prostatic intraepithelial neoplasia. *BJU Int* 129:627–633, 2022
46. Leone A, Gershman B, Rotker K, et al. Atypical small acinar proliferation (ASAP): Is a repeat biopsy necessary ASAP? A multi-institutional review. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 19:68–71, 2016
47. O'Connor E, Dowling C, Casey M, et al. Implications of a diagnosis of atypical small acinar proliferation (ASAP) and high-grade prostatic intraep-

ithelial neoplasia (HGPIN) on prostate biopsy: a 5-year follow-up study. *Ir J Med Sci* 191:2035–2040, 2022

48. Trpkov K, Thompson J, Kulaga A, et al. How much tissue sampling is required when unsuspected minimal prostate carcinoma is identified on transurethral resection? *Arch Pathol Lab Med* 132:1313–1316, 2008

49. McDowell PR, Fox WM, Epstein JI. Is submission of remaining tissue necessary when incidental carcinoma of the prostate is found on transurethral resection? *Hum Pathol* 25:493–497, 1994

50. Carneiro A, Barbosa ÁRG, Takemura LS, et al. The role of immunohistochemical analysis as a tool for the diagnosis, prognostic evaluation and treatment of prostate cancer: A systematic review of the literature. *Front Oncol* 8:377, 2018

51. Epstein JI, Egevad L, Humphrey PA, et al. Best practices recommendations in the application of immunohistochemistry in the prostate: report from

the International Society of Urologic Pathology consensus conference. *Am J Surg Pathol* 38:e6–e19, 2014

52. Tan HL, Haffner MC, Esopi DM, et al. Prostate adenocarcinomas aberrantly expressing p63 are molecularly distinct from usual-type prostatic adenocarcinomas. *Mod Pathol* 28:446–456, 2015

53. Inamura K. Prostatic cancers: understanding their molecular pathology and the 2016 WHO classification. *Oncotarget* 9:14723–14737, 2018

54. Robinson D, Van Allen EM, Wu YM, et al. Integrative clinical genomics of advanced prostate cancer. *Cell* 162:454, 2015

55. Guedes LB, Antonarakis ES, Schweizer MT, et al. MSH2 loss in primary prostate cancer. *Clin Cancer Res* 23:6863–6874, 2017

56. Mohler JL, Antonarakis ES. NCCN guidelines updates: management of prostate cancer. *J Natl Compr Canc Netw* 17:583–586, 2019

HIRDETMÉNY

A Magyar Onkológusok Társasága® (MOT®) – az elnökség útján – díjat tűz ki

hivatalos lapjában, a **Magyar Onkológia** folyóiratban 2023-ban megjelent tudományos közlemények szerzőinek jutalmazására

A díjazás célja

Az orvosi és tudományos tevékenység, kutatás elősegítése érdekében készült, magas színvonalú publikációk elismerése

A díjazás négy kategóriában történik

1. A legjobb eredeti közlemény
2. A legjobb áttekintő közlemény
3. Közönségdíjas közlemény
4. 40 év alatti szerző legjobb közleménye

A díjazás összege

Valamennyi kategóriában azonos, kategóriánként 300 000 forint.

A díjazás, az elbírálás és az eredményhirdetés feltételei, módja

- Díjazásban a 2023. évben a Magyar Onkológia négy lapszámában megjelent publikációk részesíthetők
- A bírálók köre, az elbírálás módja:
 - az 1., 2. és 4. kategóriában a Magyar Onkológia szerkesztőbizottsága által, a 3. kategória esetében a közlemények internetes letöltésszáma (látogatottság) alapján, a Magyar Onkológusok Társasága® elnöksége által
- Az elbírálás határideje valamennyi kategóriában: 2024. szeptember 15.
- Az eredményt a MOT® a Magyar Onkológia folyóiratban a meghirdetéssel azonos módon nyilvánosságra hozza, továbbá a nyerteseket külön, írásban is értesíti az elbírálási határidő leteltét követő 15 napon belül
- A pályázati felhívást és az eredményeket a MOT® honlapján is közzé tesszük
- A díjak átadása a MOT® Fiala Onkológusok Szekciójának és Gyógyszerterápiás Szekciójának konferenciáján (2024. szeptember 26–28., Esztergom) történik

Budapest, 2024. május 15.

Dr. Lövey József, a MOT® elnöke

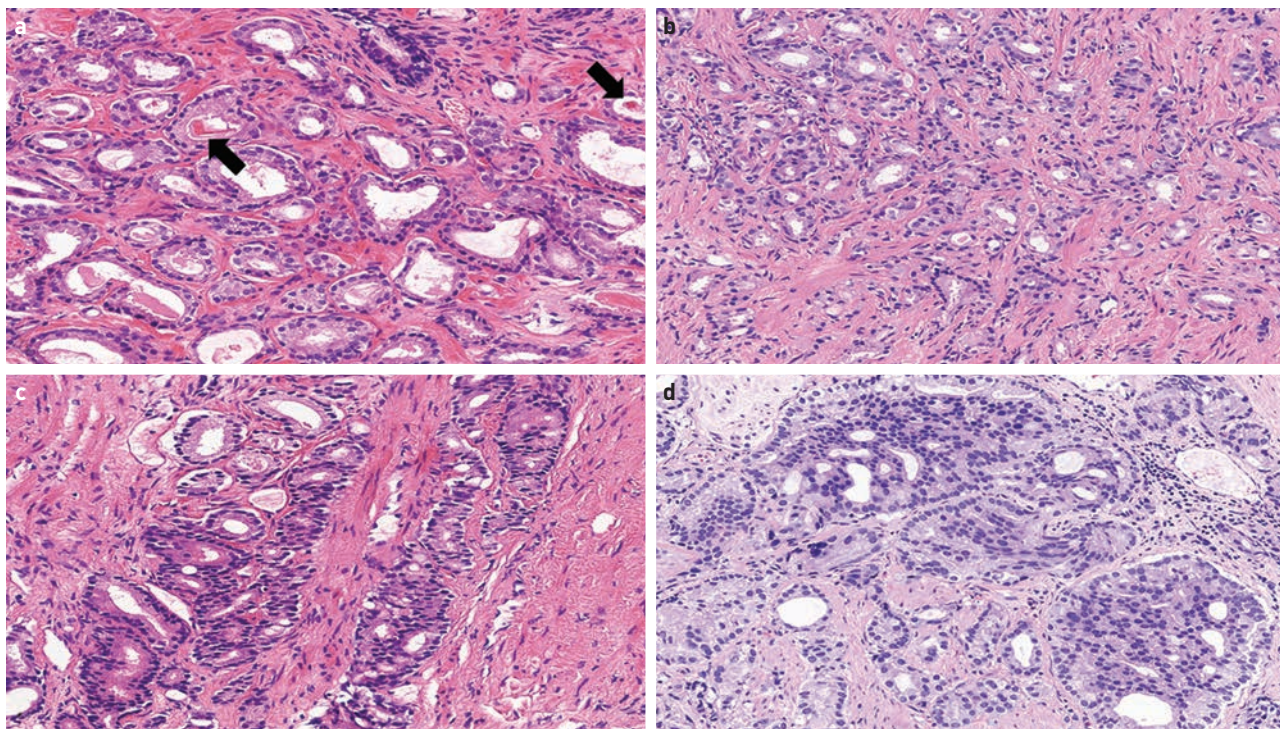
Prof. Dr. Patócs Attila, a MOT® főtítkára

Dr. Vincze Borbála, a MOT® kincstárnoka

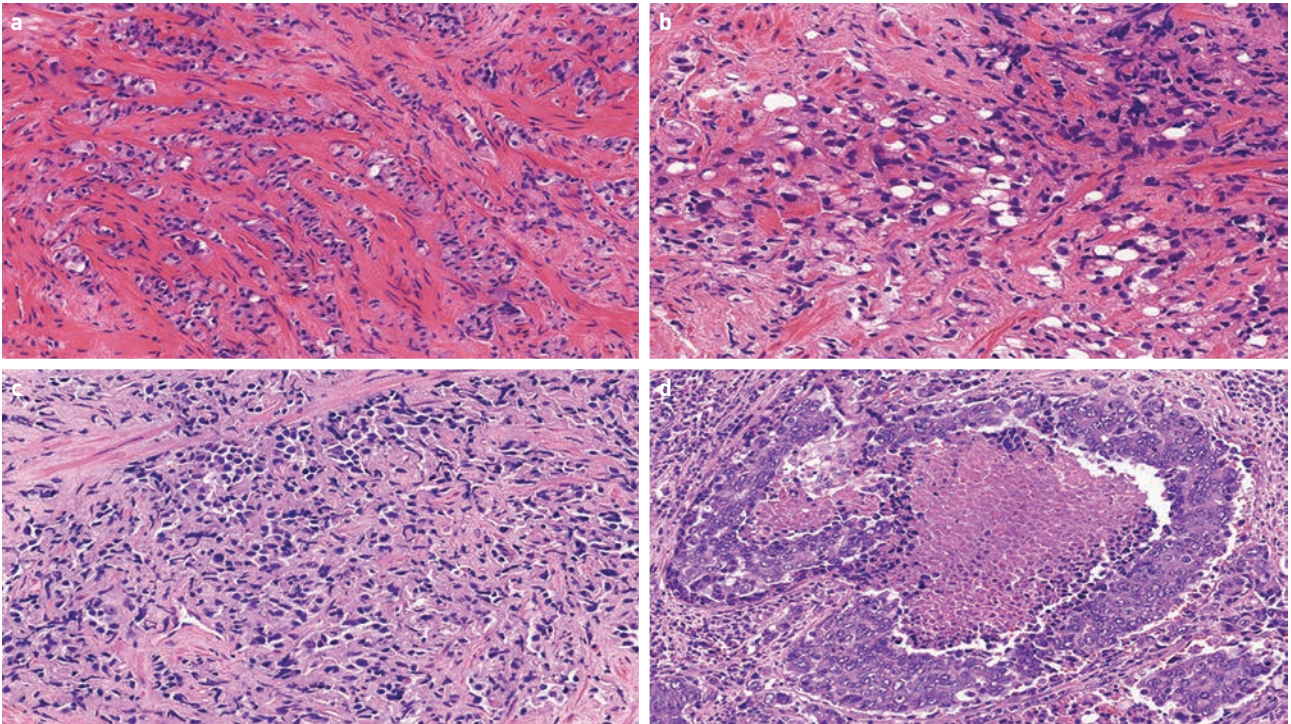
Prof. Dr. Polgár Csaba, a Magyar Onkológia főszerkesztője



Kiegészítő ábrák



KIEGÉSZÍTŐ 1. ÁBRA. Gleason 3-as és 4-es grádus szöveti megjelenése. a) Heges alapállományban viszonylag szabályos mirigyek ismerhetők fel, amelyeket bőséges mennyiségű stróma választ el. A citológiai atípia kifejezett, a sejtmagvacskák prominensek. A mirigylumenekben gócosan krisztalloid (fekete nyilak) figyelhető meg. A látótérben Gleason 3-as grádus állapítható meg (HE, $\times 250$). b) Ebben a látótérben torz, torló, ún. „back-to-back” állású daganatos mirigyek látszanak, így a látómezőben egy Gleason 4-es differenciáltságú daganat azonosítható (HE, $\times 200$). c) Ebben a gócban a Gleason 4-es morfológia egy másik megnyilvánulása azonosítható. A daganatos mirigyek erősen torlódnak, ún. láncképződés vehető ki (HE, $\times 250$). d) A látótérben nagy, kribriform mirigyek ismerhetők fel, amelyek szintén Gleason 4-es grádusnak felelnek meg (HE, $\times 180$)



KIEGÉSZÍTŐ 2. ÁBRA. Gleason 5-ös grádus szöveti megjelenése. a) Deszmoelasztikus állományban egy-két sejt soros kötegekben infiltráló daganat azonosítható. A szöveti kép kissé emlékeztet az emlő lobuláris karcinómájára (HE, $\times 200$). b) Időnként pecsétgyűrű alakú sejtek is megfigyelhetők. Ezek jelenléte a grádust, illetve a túlélést nem befolyásolja (HE, $\times 300$). c) Előfordul, hogy a tumorsejtek nagy, szolid sejt fészkeket hoznak létre, és mirigyképződés egyáltalán nincs jelen (HE, $\times 270$). d) Ebben a látótérben komedó-karcinóma ismerhető fel, amely szintén Gleason 5-ös grádusnak felel meg. Az ilyen területeken differenciáldiagnosztikailag intraduktális karcinóma jöhet szóba (HE, $\times 200$)



KIEGÉSZÍTŐ 3. ÁBRA. Transzuretrális prosztatareszekátum feldolgozása. Ebben az esetben a reszekátum tömege miatt 15 blokk indult. A forgácsolt szövetfragmentumokat nem szabad beleszúfolni a kazettákba, így valamennyi szövetdarabka megitélhető lesz a metszetben

Kiegészítő táblázatok

KIEGÉSZÍTŐ 1. TÁBLÁZAT. Leletsablon – radikális prosztatektómia

Előzetes kórszövettani lelet:

Szövettani altípus: ... adenokarcinóma, egygócú vagy többgócú tumor

Hisztológiai grádus –

Elsődleges Gleason-grádus:

Másodlagos Gleason-grádus:

Gleason-score: , grade group:

High-grade (Gleason 4 vagy 5) komponens százalékos aránya:

Kribriiform 4-es mintázat: jelen van / nincs

Minor tercier mintázat: nincs / jelen van, grádusa és százalékos aránya

Tumorméret –

A tumor százalékos kiterjedése:

A domináns nodulus méretei: ... mm × ... mm (× ... mm)

A domináns nodulus elhelyezkedése:

Extraprosztatikus terjedés: nincs (EPE-) / jelen van, fokális (EPE+) / jelen van, nem fokális (EPE+)

Öndóhólyagra terjedés: nincs / jelen van

Hólyagnyaki invázió: nincs / jelen van

Limfóvaszkuláris terjedés: nincs (L0) / jelen van (L1)

Vérérinvázió: nincs (V0) / jelen van (V1)

Perineurális terjedés: nincs (Pn0) / jelen van (Pn1)

Intraduktális karcinóma: nincs (IDC-) / jelen van (IDC+)

Reszekciós felszínek státusza – *(opcionálisan megadható a reszekciós felszínek és a tumor távolsága)*

– jobb oldali apikális:

– bal oldali apikális:

– jobb oldali laterális:

– bal oldali laterális:

– jobb oldali poszterior:

– bal oldali poszterior:

– jobb oldali anterior:

– bal oldali anterior:

– jobb oldali bazális:

– bal oldali bazális:

Nyirokcsomók: Nem kerültek eltávolításra *vagy*

Nyirokcsomók: jobb oldal – (áttétes nyirokcsomók / összes nyirokcsomó száma); bal oldal – (áttétes nyirokcsomók / összes nyirokcsomó száma) [opcionálisan megadható az extranodális terjedés jelenléte [ENE- / ENE+] és a legnagyobb áttét mérete]

Egyéb megjegyzés: *pl. terápiás hatás vagy más patológiai eltérés*

Molekuláris patológiai vizsgálatra alkalmas blokk:

–

Diagnózis: ... adenokarcinóma, ... gócú tumor. Gleason-score: , grade group: . pT..., pN... . Komplettrészekció [R0]. *(Addicionálisan a terjedések rövidítve feltüntethetők, pl. V0, L0, Pn0, IDC-, EPE-.)*

KIEGÉSZÍTŐ 2. TÁBLÁZAT. Leletsablon – prosztatatabiopszia

Szövetteni altípus: ... adenokarcinóma

Hisztológiai grádus –

A Gleason-score a daganat egésze alapján került megállapításra.

Elsődleges Gleason-grádus:

Másodlagos Gleason-grádus:

Gleason-score: , grade group:

Kribriform mintázat: nincs / jelen van

Hengerek –

Lokalizáció	Gleason-score	Grade group	4-es vagy 5-ös komponens aránya	Hengerhossz	Tumorszövet hossza	Tumorszövet százalékos aránya

Pozitív hengerek száma:

Limfovaszkuláris terjedés: nincs (L0) / jelen van (L1)

Vérerinvázió: nincs (V0) / jelen van (V1)

Perineurális terjedés: nincs (Pn0) / jelen van (Pn1)

Intraduktális karcinóma: nincs (IDC-) / jelen van (IDC+)

Extraprosztatikus terjedés: nincs (EPE-) / jelen van (EPE+)

Ondóhólyag- / ductusz ejakulatóriusz invázió: nincs / jelen van

Egyéb megjegyzés: pl: terápiás hatás vagy más patológiai eltérés

Molekuláris patológiai vizsgálatra alkalmas blokk:

–

Diagnózis: ... adenokarcinóma, Gleason-score: + =, grade group /N. (Adicionálisan a terjedések rövidítve feltüntethetők, pl. V0, L0, Pn0, IDC-, EPE-.)

KIEGÉSZÍTŐ 3. TÁBLÁZAT. Leletsablon – transzuretrális reszekátum/adenomektómia

Előzetes kórszövettani lelet:

Szövettani altípus: ... adenokarcinóma

Hisztológiai grádus –

A Gleason-score a daganat egésze alapján került megállapításra.

Elsődleges Gleason-grádus:

Másodlagos Gleason-grádus:

Gleason-score: , grade group:

High-grade (Gleason 4 vagy 5) komponens százalékos aránya:

Kribriform mintázat: nincs / jelen van

TURP minta:

A daganat az alapállomány ...%-át infiltrálja.

Adenomektómia:

A domináns nodulus méretei: ... mm × ... mm *(ha megállapítható)*

A daganat az alapállomány ...%-át infiltrálja.

Limfovaszkuláris terjedés: nincs (L0) / jelen van (L1)

Vérérinvázió: nincs (V0) / jelen van (V1)

Perineurális terjedés: nincs (Pn0) / jelen van (Pn1)

Intraduktális karcinóma: nincs (IDC-) / jelen van (IDC+)

Extraprosztatikus terjedés: nincs (EPE-) / jelen van, fokális (EPE+) / jelen van, nem fokális (EPE+)

Ondóhólyagra terjedés: nincs / jelen van

Egyéb megjegyzés: pl. terápiás hatás vagy más patológiai eltérés

Molekuláris patológiai vizsgálatra alkalmas blokk:

–

Diagnózis: ... adenokarcinóma, Gleason-score: , grade group: . cT... *(Addicionálisan a terjedések rövidítve feltüntethetők, pl. V0, L0, Pn0, IDC-, EPE-.)*