

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

CSERNI GÁBOR^{1,2}, PAPP ESZTER³, JÁRAY BALÁZS⁴, KÁLMÁN ENDRE⁵, KRENÁCS TIBOR⁶, TÓTH ERIKA³, TÖRÖK MIKLÓS⁷, UDVARHELYI NÓRA³, VÖRÖS ANDRÁS², KULKA JANINA^{4,8}

¹Bács-Kiskun Vármegyei Kórház, Patológiai Osztály, Kecskemét, ²Szegedi Tudományegyetem, Patológiai Intézet, Szeged, ³Országos Onkológiai Intézet, Budapest, ⁴Eurofins/Medserv Kft., Nyíró Gyula Kórház Patológiai Osztály, Budapest, ⁵Pécsi Tudományegyetem, Patológiai Intézet, Pécs, ⁶Semmelweis Egyetem, Patológiai és Kísérleti Rákkutató Intézet, Budapest, ⁷Debreceni Egyetem Klinikai Központ, Patológia, Debrecen, ⁸Semmelweis Egyetem, Patológiai, Igazságügyi és Biztosítási Orvostani Intézet, Budapest

Levelezési cím:

Dr. Cserni Gábor, Bács-Kiskun Vármegyei Kórház, Patológiai Osztály, 6000 Kecskemét, Nyíri út 38.; Szegedi Tudományegyetem, Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ, Patológiai Intézet, 6720 Szeged, Állomás u. 1. E-mail: cserni@freemail.hu, tel./ fax: 76-516768

Közlésre érkezett:

2025. június 8.

Elfogadva:

2025. július 1.

A IV. Emlőrák Konszenzus Konferencia óta a betegség diagnosztikájában és kezelésében is történtek olyan változások, amelyek indokoltá tették a 2020. évben megjelent és 2021. évben frissített szakmai ajánlások további frissítését. Széles körű szakmaközi szakértői egyeztetést követően, a jelen útmutatás az V. 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 molekuláris vizsgálatok jelen hazai helyzetét, a patológusok klinikai vizsgálatokban vállalt szerepét és ennek feltételeit, valamint néhány, a jövő szempontjából irányadó pontot. A leglényegesebb változások a HER2-meghatározás ASCO/CAP 2023. évi ajánlásainak, a citológiai minták diagnosztikus helyének ártértékelése, a nyirokcsomók preoperatív vizsgálatával kapcsolatos diagnosztikus kategóriák, valamint a PD-L1-meghatározással kapcsolatos új adatok integrálása. Az ajánlás az ICCR (International Collaboration on Cancer Reporting) leletezési ajánlásainak kötelező és opcionális elemeit követi. *Magy Onkol* 69:243-274, 2025

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

Following a wide interdisciplinary consultation, the present recommendations have been finalized after their public discussion at the 5th Hungarian Consensus Conference on Breast Cancer. 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 multi-gene molecular markers, the role of pathologists in clinical trials and prerequisites for their involvement. The most important changes include the integration of the ASCO/CAP HER2 assessment guidelines from 2023, the reformulation of the role of cytology in breast cancer diagnostics, diagnostic categories of non-operative lymph node assessment, and the revision of PD-L1 assessment related information. The recommendations include the core and non-core elements of the ICCR (International Collaboration on Cancer Reporting) breast cancer related datasets.

*Cserni G, Papp E, Járay B, Kálmán E, Krenács T, Tóth E, Török M, Udvarhelyi N, Vörös A, Kulka J. Pathological diagnosis, work-up and reporting of breast cancer. Recommendations of the 5th Hungarian Consensus Conference on Breast Cancer. *Magy Onkol* 69:243-274, 2025*

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

Megjegyzés:

A konszenzUSDokumentum termékmegjelenítést 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.

BEVEZETÉS

Akárcsak korábban, a 2020-ban közzétett, Kecskeméten megtartott IV. Emlőrák Konszenzus Konferencia során kialakított irányelveket (1) és azok nemzetközi vonatkozású frissítéseit (2) a szerzők alkotta, három szerző (Cs. G., K. J., P. E.) koordinálta szakértői munkacsoport az V. Emlőrák Konszenzus Konferenciára készülve felülvizsgálta. 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 és újabb keletű ajánlásokat felhasználva, megtartva azokat az elemeket és forrásokat, amelyeket továbbra is lényegesnek, aktuálisnak tartott (1–19). A panel különös tekintettel volt az International Collaboration on Cancer Reporting (ICCR) ajánlások kötelező és opcionális („core” és „non-core”) elemeire (14–17). Ezek tükrében 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

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

- Primer szisztémás kezelés utáni tumorméret meghatározására vonatkozó ajánlás integrálása
- A tumorméret-meghatározással kapcsolatos ICCR-ábrák integrálása
- Nem operatív nyirokcsomó-vizsgálatok diagnosztikus kategóriái
- A szövettani grade kerekített mitózishatárainak ICCR szerinti megadása, /mm² határértékek feltüntetése
- A HER2-meghatározás legújabb (2023) ASCO/CAP ajánlás szerinti értékelése
- Egységesen alkalmazandó, félreértések elkerülését célzó HER2-státusz-nómenklatúra
- A PD-L1-meghatározás aktualizálása
- Molekuláris és multigén vizsgálatok frissítése
- A leletminta tartalmi elemeinek revíziója (ICCR kötelező tartalmi elemei kiemelésével)

emlőbetegségek optimális felismerésében, ellátásában. Személyi és tárgyi feltételek megléte esetén a szakmai panel követendőnek tartja útmutatását. Az ajánlások háttérében álló evidenciák, eltekintve a külön megjelöltektől, többnyire a leg-alacsonyabb szintűek, szakértői konszenzust, jó gyakorlatot tükröznek. A továbbiakban is javasolt az anyag rendszeres felülvizsgálata és frissítése.

NEM OPERATÍV (PREOPERATÍV VAGY ONKOLÓGIAI KEZELÉS ELŐTTI) DIAGNOSZTIKA

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/kezelés előtti megállapítására.

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, 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, ismert szisztémás betegség, korábbi emlőműtét, -trauma, kezelés) 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. Ezen korlátokat tükrözik az európai irányelvekben is megfogalmazott „elfogadható” hamis negativitás, hamis pozitivitás, értékelhetetlen kategóriába sorolt és „gyanús” minősített esetek arányai (2. táblázat) (10).

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 törtenhet vezérelt vékonytű-aspirációval, automata pisztolyos hengerbiopsziával (core-biopszia) vagy vákuumasszisztált biopsziás eszközzel nyert mintából. Vékonytű-aspiráció esetén javasoljuk az európai (egyesült királyságbeli) (10, 14), újabban Yokohama-terminológia használatát (20–22). Az utóbbi lényegét illetően nem tér el a diagnosztikus kategóriákra vonatkozó korábbi európai ajánlásoktól, inkább csak kiegészül

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

Citológia	Minimum	Ajánlott
Pozitív prediktív érték (PPÉ)	>98%	>99%
Fals negatív arány (FNA)	<6%	<4%
Fals pozitív arány (FPA)	<1%	<0,5%
Inadekvát arány (INAD)	<25%	<15%
Inadekvát arány rákoknál	<10%	<5%
Gyanús arány	<20%	<15%

Hengerbiopszia (core-biopszia)	Minimum	Ajánlott
Pozitív prediktív érték (PPÉ)	>99%	>99,5%
Fals negatív arány (FNA)	<0,5%	<0,1%
(B1+B2) arány rákoknál	<15%	<10%
Gyanús arány	<10%	<5%

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 ezen kategóriák sem állhatnak szöveges vélemény nélkül. Törekedni kell a legteljesebb körű további információk megadására. Ilyenek pl. a diagnózis, invazív rákok esetén a szövettani típus, szövettani grade (ennek meghatározhatatlansága – grade X – esetén ennek becsült értéke, vagy legalább a nukleáris grade), duktális *in situ* karcinóma (DCIS) komponens jelenléte, limfovaskuláris invázió jelenléte, tumort infiltráló limfociták (TIL) aránya (23), továbbá az immunhisztokémiával meghatározható prognosztikai/prediktív markerek (lásd később) (24). Kellően reprezentatív core-biopszia – a kedvezőbb preanalitikai körülmények miatt – alkalmasabb az utóbbiak meghatározására, mint a műtéti anyag (25).

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 sztereotaxiás henger- (core-) vagy vákuumasszisztált core-biopsziával kell tisztázni. Amennyiben valamilyen ok miatt ilyen meszesedéseknél mégis vékonytű-aspiráció történik,

ami nem ajánlott, 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 szinte minden más klinikai helyzetben is előtérbe kerültek és preferálandók a citológiai mintavétellel szemben (24, 26). A szakértői panel egyöntetű véleménye az, hogy primer emlőrák diagnosztizálásához hengerbiopszia javasolt, és a citológiai mintavétel csak különleges esetekben jön szóba: pl. diagnosztikus precizitás fokozására párhuzamos vizsgálatként, többgócú folyamatok további gócinak malignus voltát bizonyítandó, hónalji nyirokcsomó, távoli áttétek, váladékok mintavétele. Ha biomarker-vizsgálat szükséges a primer szisztémás kezelés mérlegeléséhez, tervezéséhez, akkor az hengerbiopsziákon megbízhatóbban végezhető el, mint citológiai mintákon (27) (lásd később).

Tekintettel arra, hogy az atípusos duktális hámprolifrációk és a DCIS térben változó spektrumot alkotva lehetnek jelen, a mikrokalcifikáció területéből származó hengerbiopsziás minta sem lesz feltétlenül reprezentatív. Hasonló lehet a helyzet a B3 kategóriába sorolt papilláris és szklerotizáló léziók esetén is. Emiatt ezen elváltozások biztos diagnosztikájához excízió szükséges lehet. A B3 kategóriájú entitások multidiszciplináris megközelítése a túlkezelés és aluldiagnosztizálás elkerülése érdekében nemzetközi konszenzusmegállapodást is eredményezett. Újabban a B3 kategóriába sorolt léziók közül a papilláris és sugaras, szklerotizáló elváltozások esetén a diagnosztikus excízió elkerülhető. Ha vákuumasszisztált biopszia (VAB) történik, és kellően nagy volumenű a minta, akkor a papilláris lézió papillómaként is véleményezhető (B2), és előfordul, hogy ez a fajta biopszia a radiológiai ábrázolódó lézió egészét eltávolítja, bár ez nem célja a beavatkozásnak, ilyen esetben azonban felesleges műtétnek követnie (28). A VAB-tól elkülönítendő a léziók eltávolítását célzó és a sebészi excíziót kiváltó vákuumasszisztált excízió (VAE). A radio-patológiai korreláció elvégzése és dokumentálása, valamint teamdöntés minden B3 léziónál előírás.

Primer szisztémás (neoadjuváns) kezelés (PST) tervezéséhez is a primer tumorból jó minőségű szövethenger-biopsziás anyag részesítendő előnyben (kivételesen incíziós biopszia is elfogadható lehet), és legalább 2-3 tumorszövethengert tartalmazó core-biopszia és ennek vizsgálata az elvárás (29). A hatás megítélésakor a tumor hengerbiopsziás leletében rögzített paramétereinek és neoadjuváns kezelés utáni szöveti képének összevetése nemzetközi ajánlásba foglalt elvárás; jelentős eltérés esetén szükséges a kezelés előtti szövetmintával való összevetés (10).

Általánosságban elfogadott nézet, hogy citológiai véleményre alapozva masztektómia nem végezhető, de megbízható, összeszokott teamek esetében ez alól lehet kivétel. PST citológiai vélemény alapján nem végezhető. Ha a citológiai vélemény markánsan eltér a radiológiai feltételezéstől (C2/R4-5 vagy U4/5, illetve C4-5/R1-2 és U1-2), ismételt mintavétel, core-biopszia végzése mindig mérlegelendő.

3. TÁBLÁZAT. Nem operatív diagnosztikus kategóriák meghatározása**3.a Citológiai diagnosztikus kategóriák**

az emlőben

*Egyesült Királyság/európai ajánlás [6, 14]**Nemzetközi Citológiai Akadémia ajánlása, Yokohama [20–22] (malignitás kockázata: ROM%)*

C1: elégtelen (mennyiségileg 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%]

és a nyirokcsomók esetén

Egyesült Királyság [14]

LC1: elégtelen (technikailag és/vagy minőségileg)
LC2: benignus limfoid sejtek (specifikus reaktív jegyeiktől függetlenül)
LC3: atípusos (atípusos, bizonytalan eredetű és természetű limfoid vagy egyéb sejtek; low grade limfómák általában ebbe a kategóriába kerülnek, ha nincsenek kiegészítő vizsgálatok)
LC4: malignitásra gyanús (áttétre vagy limfómára – általában csak szórványos sejtek izoláltan vagy kis csoportban)
LC5: malignus (karcinóma vagy egyéb rosszindulatú folyamat, beleértve a limfómákat)

3.b Hengerbiopsziás (core-biopsziás) kategóriák

emlőben [6]

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; v.ö.: 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 lapos hámatípiát (flat epithelial atypia)
- a mukokele-szerű elváltozásokat;
- a celluláris fibroepiteliális léziókat;
- az adenomioepiteliómákat;
- a mikroglanduláris adenózist;
- a nehezen osztályozható vaszkuláris léziókat; és
- az olyan orsósejtes elváltozásokat, mint pl. a fibromatózis, a miofibroblasztóma vagy olyanok, amelyeknek egyéb besorolása a mintából nem lehetséges.

B4: malignitásra gyanús

B5: malignus

B5a: *in situ* karcinóma (duktuszkarcinóma *in situ*, pleomorf és florid lobuláris karcinóma *in situ*; v.ö.: B3)

B5b: invazív emlőkarcinóma

B5c: nem dönthető el, hogy *in situ* vagy invazív karcinóma

B5d: egyéb malignus folyamat

és nyirokcsomókban [14]

LB1: értékelhetetlen (nincs nyirokcsomó/nyirokcsövet vagy műtermék miatt)

LB2: benignus (normális nyirokcsomó vagy reaktív/gyulladásos elváltozások a nyirokcsomóban)

LB3: atípusos (atípusos, bizonytalan eredetű és természetű limfoid vagy egyéb sejtek a nyirokcsomóban)

LB4: malignitásra gyanús (beleértve az áttétet és limfómákat)

LB5: malignus (beleértve az áttétet és limfómákat)

Emlő kapcsán definitív diagnózisnak tekinthető a C2, B2 (benignus) és C5, B5 (malignus) kategória, de ezeket is csak multidiszciplináris közegben, a képalkotó és klinikai kép hármass diagnosztikai egységében szabad értelmezni.

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

Törekedni kell arra, hogy mind a szövettani, mind a citológiai minták értékelése, illetve a prediktív és prognosztikai immunhisztokémiai vizsgálatok végzése megbízható, minőségbiztosított laboratóriumokban történjen. Jelenleg Magyarországon a QualiCont Nonprofit Kft. külső minőség-ellenőrzési programjában való részvétel és ezekben a tesztekben legalább 4-es átlagú megfelelőségi szint teljesítése az elvárás. Az emlőminták patológiai leletezése (is) kellő jártasságot igényel, aminek Magyarországon nincsenek előírt kritériumai, de nemzetközi ajánlás (EUSOMA: European Society of Breast Cancer Specialists) évi 50-50 nonoperatív, illetve műtéti malignus eset körül határozza meg a jártassághoz szükséges minimális anyagforgalmat (30), 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

A core-biopsziák feldolgozásánál nagyon fontos a szövettakarékos szemlélet. 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 voltával és a helyes diagnózis felállításának lehetőségével összefügg (31)]. Ezeket a kis biopsziákra érvényes szabályokat betartva, és szükség szerint több rétegben vizsgáljuk. Esetenként célszerű lehet natív metszeteket külön adhezív tárgylemezre felvenni, mert a kérdéses terület elfaragódhat, mielőtt immunhisztokémiai vizsgálatot végeznénk. 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, ha a szövethengerek nem külön blokkokba lettek ágyazva, indokolt, hogy a mintát osztva (pl. a szövethengereket, amennyiben egy blokkba lettek ágyazva, különágyazva; hosszabb hengereket felezve) vizsgáljuk. Ez azért is fontos, mert primer szisztémás kezelés esetén, ha komplett vagy szinte komplett regresszió következik be, és szükség van új szöveti alapú prediktív teszt végzésére, a maradék core-biopsziás primertumor-minta lehet a legkönnyebben hozzáférhető, illetve klinikai vizsgálatokba való beválaszthatóság feltétele is lehet a core-biopsziában rendelkezésre álló tumorminta. A core-biopsziában jelen lévő releváns elváltozás mennyiségi jellemzése is ajánlott [pl. mikromeszesesedésért felelős patológiai eltérés mibenléte – pl. kolumnáris átalakulás, lapos hámatípia (FEA), atípusos hámphiperplázia, DCIS – mellett annak volumenére utaló %-os arány vagy mm-es hossz].

Vákuumasszisztált mintavétel esetén nagyobb volumenű minták kerülnek feldolgozásra, az eszköz függvényében szövethengerek vagy kisebb fragmentumok formájában.

Amennyiben a core-/vákuumasszisztált core-biopszia mikrokalcifikáció miatt történt, a minta specimenradiográfiája

elvárás (ez validálja a mintavételt), és ha mód van rá, hogy a minta sérülése nélkül elkülönítsék a meszes partikulákat, akkor a meszesedést tartalmazó szövetrészeket elkülönítve küldjék vizsgálatra. Az elkülönítés fixálást követően is megtörténhet kisebb szövetsérülési kockázat mellett. 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 radio-patológiai korreláció megfelelő értékelését a méret közlése elősegíti. Szükség esetén, elsősorban EDTA (etilén-diamin-tetraacetát) dekalcinálás javasolt. Az erős savak alkalmazását kerülni kell (32), mivel jelentősen ronthatják az immunhisztokémiai és az egyéb molekuláris patológiai vizsgálatok sikerességét (33).

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

Csak akkor van értelme ilyen vizsgálatot végezni, ha az eredmény befolyásolhatja a műtét kivitelezését.

Az intraoperatív vizsgálatok lehetnek makroszkópos, szabad szemmel végzett vizsgálatok vagy mikroszkópos (lenyomat- vagy kaparékcitológiai minták, illetve fagyasztott metszetek elemzésével végzett) vizsgálatok. Ezek mindegyike rendelkezik korlátokkal a beágyazásos szövettannal szemben, legfontosabb azt kiemelni, hogy a fagyasztott metszetek minősége és értékelhetősége elmarad a hagyományos metszetekétől. Hazánkban intraoperatív molekuláris vizsgálatokat nem végeznek. Intraoperatív immunhisztokémiára is van példa az irodalomban, mind lenyomatcitológiai, mind fagyasztott metszeten végzett változata növeli a nyirokcsomók vizsgálatának szenzitivitását, de általában olyan kis volumenű metasztatizisokra 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 beágyazáshoz, 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 indokoltta 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. Jelenleg indokolt lehet a nyirokcsomók műtét közbeni vizsgálata neoadjuváns kezelés után, ahol bármilyen érintettség jelenleg blokkdiszekciót indikál (bár minimális érintettség esetén már ott is vitatott ez az álláspont), vagy ha 3 vagy több őrszemnyirokcsomó került eltávolításra (>2 áttétes őrszemnyirokcsomó szintén blokkdiszekciót indokol). Ha az eredmény nem befolyásolja a sebészi beavatkozás mibenlétét, az intraoperatív vizsgálat indokolatlan.

Az intraoperatív vizsgálat mibenlétéről, elvégezhetőségéről véglegesen a patológus dönt.

Szövetbank: Amennyiben rendelkezésre áll olyan infrastruktúra, amely lehetővé teszi szövetminták lefagyasztását és -80°C -on történő tárolását, a frissen, fixálatlanul 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, EGYÜTT-MŰKÖDÉSI ELVEK

A műteti anyagokat a nem operatív diagnosztikánál is leírt klinikai adatokkal együtt kell patológiai vizsgálatra küldeni, azaz meg kell adni az operáció vagy kezelés előtti tumorméretet, lokalizációt, és az előzetes biopsziás mintavétel eredményét. Amennyiben neoadjuváns kezelés történt, ennek tényét kiemelten fontos feltüntetni, akárcsak a kezelés mibenlétét és a kezelésre adott, klinikailag értékelt választ.

A műteti 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 feldolgozást segíti és ezért annak 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 (de gyakran masztektómia kapcsán is,

hiszen a patológus munkáját segíti), multifokális és diffúz daganatok, kiterjedt DCIS, mikromeszesedés formájában jelentkező léziók, vagy perilezionális mikromeszesedés és regressziót mutató, primer kezelést követő műteti 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 (1. ábra).

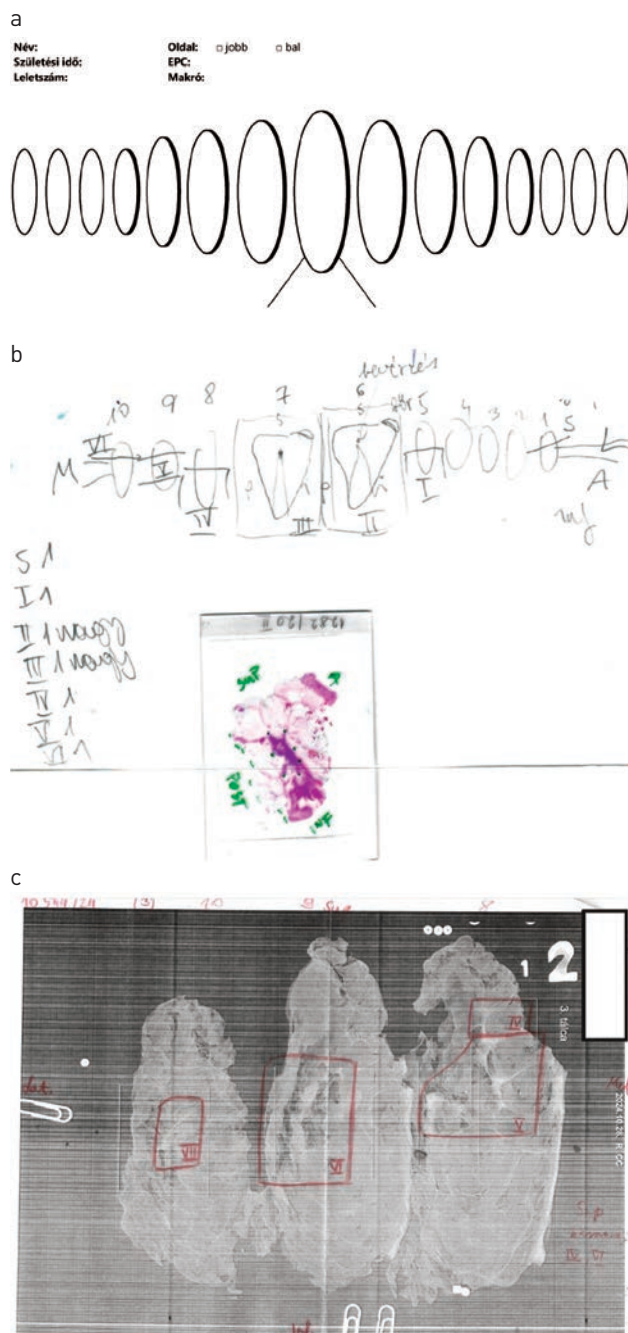
Az elváltozás többgócúságát elsősorban a radiológus, másodsorban a patológus állapítja meg. A többgócú tumorok hagyományos felosztása (multifokális vagy multicentrikus) helyett meghatározott számú gócról vagy multiplex/többgócú tumorokról célszerű nyilatkozni. A pT besorolást a legnagyobb invazív góc alapján adjuk meg, jelezve a többgócúság tényét, mivel az rosszabb prognózissal társul (34–36). 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 tumorméret meghatározásakor lényeges a radiológiai eredményeket is figyelembe venni; amennyiben a tumor mérete más módon nem közelíthető meg megbízhatóan (pl. több darabban lett eltávolítva), akkor a radiológiai (a módszerek korlátainak figyelembevételével, elsősorban MR, majd ultrahang, majd mammográfiás), ennek hiányában a fizikális méret veendő figyelembe (16). Ilyen esetekben a radiológussal való konzultáció, multidiszciplinaritás szerepe még nagyobb, hiszen a legjobb radiológiai modalitás eltérhet a kis invazív gócok, nagy invazív gócok és a mikromeszesedést mutató vagy nem mutató DCIS eseteinél.

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

A műteti preparátumot még a műtőben (pl. sebészi öltésekkel) jelölni kell (legalább három egyértelmű, ideálisan sugárfogó jelzéssel, pl. mediális, laterális, szuperior pólus vagy centrális/mamilláris, perifériás és óráirányú vagy két behelyezett öltéssel és az oldal megadásával) a megfelelő orientációhoz. (A specimenorientáció technikája intézményenként sokszor eltérő. A lényeg, hogy minden munkacsoport saját, jól azonosítható jelöléseket használjon. Az orientációs

jelölések sugárfogó eszközzel történjenek: fonal, klip, betű, szám stb.) 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-



1. ÁBRA. Példák kivágás/indítás blokkjainak és az elváltozásnak a jelölésére; a) az Országos Onkológiai Intézetben használt kivágási sablon (EPC: biomarker-meghatározásra előzetesen kijelölt blokk); b) rajz alapú indítási térkép, összevetve egy makroblokkal; c) blokkok jelölése specimenmammográfia képén

bómege tartó műtétnél a retromamillaris 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. Megfelelő kommunikáció, egységes jelölési rendszer mellett legjobban a műtéti szituációt ismerő sebész tudja jelölni a széleket, így a szélek operáló sebész által történő festése támogatandó. Az ajánlott minimális ép szél megítélése az utóbbi időben is változott. Randomizált vizsgálatok eredményein és metaanalízisen alapuló (legmagasabb evidenciaszintű) konszenzusok alapján kialakult és széles körben elterjedt az a gyakorlatias nézet, hogy 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” (37, 38), és ezt fogalmazta meg a korábbi hazai ajánlás is (1, 12, 39, 40). 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 (38), másrészt ismernünk kell azon technikai korlátokat, amelyek alapján a festék jelenléte nem feltétlenül reszekciós felszínt jelez (pl. a zsírszövet arteficiális szétválása esetén a festék becsoroghat mélyebb rétegekbe; több részletben kivett szövetek esetén a részek egymáshoz való viszonya bizonytalanra 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. Neoadjuváns kezelést követően előfordulhat, hogy a festett szélben tumormentes tumorágy azonosítható, ezt a szövettani leletben rögzíteni kell; ennek a jelenségnek a sebészi kezelést befolyásoló hatása bizonytalan. A sebészi szélekkel kapcsolatos bizonytalanságok a multidiszciplináris megbeszélések keretében tárgyalandók. Újabb metaanalízis (41), és a korábbiak eredményének újraértékelése szerint az 1 mm-es tumormentes sebészi szél hosszabb eseménymentes túléléshez társul, ami miatt legalább 1 mm-es ép szél tartanak előnyösebbnek, mint a korábbi >0 mm ép szél (42). 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 szél javasol ép szélnek (36), 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 a retrospektív vizsgálatok szerint a reszekciós szélben lévő pLCIS/fLCIS esetén az invazív lobuláris karcinóma társulási aránya kelően magas ahhoz, hogy további kezelési indikációt jelentsen, a DCIS hez hasonlóan [43]. A szélek vizsgálatakor a multidiszciplinaritás jegyében lényeges kiegészítő információ lehet a műtéti leírásban az, hogy a mellkas felé a faszciáig (vagy nem addig) terjedt a kimetszés, a mellkasi faszcia jelölése az orientációval együtt sebésztől elvárt; az intakt mellkasi faszcia, amennyiben mozgatható a tumor felett, nem tekinthető közeli szélnek. Fentiek értelmében a patológusoknak az ép szél távolságának dokumentálását kell célul kitűzni, és szükség esetén a megbízhatóságra vonatkozó kétségeiket megfogalmazni.

Kétséget kizáróan megállapítjuk, hogy egy vagy több kóros terime van-e az állományban. Sorszámozva indítjuk a blokkokat úgy, hogy a makroszkópos leírásból (optimálisan a makrofotón vagy sablonrajzon jelöltek alapján) 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 szakszargonban megfogalmazott blokklista. Emiatt lényeges, hogy a leletezésnél kéznél legyen, és pl. külső konzíliumkérés esetén ezen 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 általában reexcízió szükséges, amelynek preparátumát szintén orientálni kell, különös tekintettel az előző kimetszéshez való viszony tisztázására; csak így lehetséges az új reszekciós felszín patológiai vizsgálata. A reexcíziós specimen orientálása mind szinkron, mind metakron reexcíziók esetén elengedhetetlen.

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 biopsziás mintát

kérdéses esetben ajánlott a műtetet végző/műtéti anyagot leletező intézetben is áttekinteni.

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

Az intraoperatív specimenmammográfiás vizsgálat az esetek döntő többségében az elvátozást diagnosztizáló radiológiai osztályon történik. Megfelelő felszerelés birtokában a patológiai osztályok is végezhetik ezt a vizsgálatot, a felvett azonban minden esetben össze kell hasonlítani az eredeti mammogrammal. A patológiai feldolgozaskor 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 radio-patológiai korreláltatást 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 [44], 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.

Masztektómia 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 (tumorág) és környezete részlete-

sen feldolgozandó a valós regresszió megállapítása céljából. Radio-patológiai összehasonlítás (specimenmammográfia, 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 [10]. A regresszió fokának mennyiségi megítélésére a 4. táblázatban bemutatott egyszerű séma

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.

fenntartását javasoljuk. Ugyanakkor, a reziduális tumormennyiség kvantitatív megítélésére legjobban az MD Anderson Cancer Center munkatársai által kidolgozott RCB (residual cancer burden) kalkulátor az alkalmas, és emiatt ennek használata az ICCR szerinti leletezés kötelező eleme lett [17], amivel egyetértésben a jelen ajánlás is kötelező elemként tartalmazza. Az RCB az invazív tumorsejteket még tartalmazó tumorágy két legnagyobb dimenzióját, cellularitását és ezen belül az *in situ* karcinóma 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>) [45]. Előnye más módszerekkel szemben, hogy a reziduális daganattér fogatot két méret és sejtdenzitás alapján igyekszik becsülni, és nem csak a primer tumort, hanem a nyirokcsomókat is figyelembe veszi [46]. 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 [47]. Megjegyzendő, hogy a tumorágyban a reziduális daganat mérésére az AJCC Cancer Staging Manual 8. kiadása más elveket fogalmaz meg, mint az RCB meghatározásánál elvárt mérés [48, 49]. Előbbinél a regresszió okozta fibrózis figyelmen kívül hagyása mellett a tumorágyban lévő legnagyobb reziduális tumorgóc legnagyobb méretét veszik alapul az ypT besorolásnál [48]; utóbbinál a széli fibrózis kihagyása mellett a tumorágyban lévő legtávolabbi invazív tumorgócok „faltól falig” mért távolsága adja meg a legnagyobb figyelembe vett méretet [17]. Itt célszerű megjegyezni, hogy hasonló eltérések vannak az ajánlások között a nyirokcsomó-érintettség méretének megadásakor is [18, 50, 51].

A radio-patológiai korreláltatás a megfelelő feldolgozáshoz és diagnosztikához elengedhetetlen, és ehhez szükség lehet a beteg összes képalkotó vizsgálatának (beleértve a specimenmammográfiát is) megtekintésére.

HAGYOMÁNYOS PROGNOSZTIKAI (PREDIKTÍV) TÉNYEZŐK

A primer tumor paraméterei

A tumorok egyik leglényegesebb prognosztikai paramétere az invazív tumor mérete. Ezt mindig a legnagyobb góc legnagyobb mérete alapján kell megadni, és ez a pTNM pT kategóriáját meghatározó méret [5. táblázat] [48, 49]. Amikor nincs „domináló legnagyobb” góc, a „faltól falig” méret alapján kell megadni a pT kategóriát [2.c ábra]. Lehetőség szerint mikroszkóposan kell mérni, de nagy tumorok esetén a makroszkópos mérés is elfogadható, illetve mérhetetlenség esetében a korábban említett hierarchikus képalkotó és fizikális méretek lehetnek az irányadók (lásd Posztoperatív diagnosztika – feldolgozás, együttműködési elvek alatt).

Az *in situ* karcinóma 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 predominantán DCIS, de invazív gócok vannak benne [52]. Tekintettel arra, hogy az invazív tumor mérete és a teljes tumorméret ilyen definíciója csak egygócú tumorok esetén egyértelmű, többgócú tumorok esetén a tumor kiterjedése adandó meg a legnagyobb invazív méret mellett, lényegében ez helyettesíti a teljes tumorméretet; ez a tumor által érintett emlőállomány legnagyobb mérete, és egygócú tumor esetén a teljes tumormérettel egybeesik. A tumorok mérésére vonatkozó nemzetközi elvek követése érdekében az ICCR-ajánlás ábráit is átvettük [2., 3. ábra]. Az invazív tumorok, Tot szerint, megjelenésükben lehetnek egygócúak (unifokálisak), többgócúak (multifokálisak) és diffúzak. A többgócú invazív tumorok gócai között tumormentes emlőállomány, benignus elváltozás [34, 35] vagy *in situ* karcinóma [36] található. A diffúz invazív rákok legfőbb jellemzője a jól körülírt tumortest radiológiai és patológiai hiánya, a pókhálószerű infiltráció [34, 35]. A tumor invazív komponensének méretét,

5. TÁBLÁZAT. A cTNM és a pTNM kategóriák definíciója az emlőrákok stádiumbesorolásához a TNM 8. kiadása (2017) alapján [48, 49]**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 ítélt 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 társul <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 1,0 cm-él 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 (a peau d'orange) vagy a bőr kifeléyesedése 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 ítélt 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

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 ítélt meg (nincs vizsgálatra eltávolítva vagy már előzőleg eltávolították)
pN0	nincs regionális nyirokcsomóáttét
pN0(i-)	szövettanilag nincs kimutatható regionális nyirokcsomóáttét, negatív IHC
pN0(i+)	szövettanilag igazolható, 0,2 mm-nél nem nagyobb vagy 200-nál kevesebb daganatsejtet tartalmazó nyirokcsomó-érintettség (a legnagyobb összefüggő sejtcsoport mérete, több ilyen esetén vagy ilyenek hiányában a sejtszám az irányadó)
pN0 (mol-)	szövettanilag nincs regionális nyirokcsomóáttét, negatív molekuláris biológiai leletek (általában RT-PCR vagy OSNA – one step nucleic acid amplification)

5. TÁBLÁZAT (folytatás). A cTNM és a pTNM kategóriák definíciója az emlőrákok stádiumbesorolásához a TNM 8. kiadása (2017) alapján (48, 49)

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, képkötő 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 képkötővel 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 10 vagy több 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 és az ICCR 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

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).

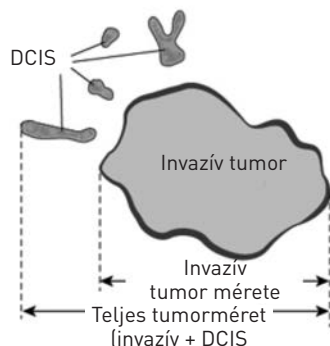
Stádiumbesorolás

Stádium	T	N	M
0	Tis	N0	M0
IA	T1***	N0	M0
IB	T0, T1***	N1mi	M0
IIA	T0, T1***	N1	M0
	T2	N0	M0
IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
IIIA	T0, T1***, T2	N2	M0
	T3	N1, N2	M0
IIIB	T4	N0, N1, N2	M0
IIIC	bármely T	N3	M0
IV	bármely T	bármely N	M1

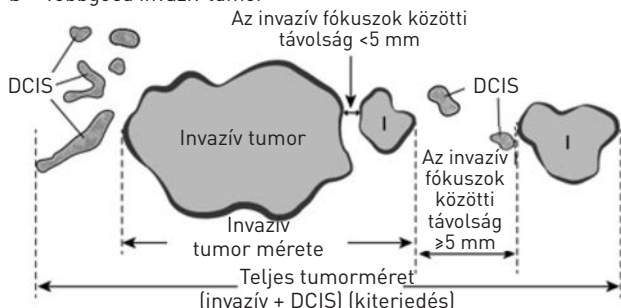
*Az AJCC és UICC kiadványaiban a stádiumok és besorolások kapcsán használt megfogalmazások a 8. kiadásokban eltérnek egymástól (48, 49). Az LCIS (lobuláris *in situ* karcinóma) az előbbi szerint nem minősül pTis-nek, míg az utóbbi szerint továbbra is így sorolandó be. **Klinikailag észlelhető: klinikai vagy képkötő vizsgálattal (kivéve a limfoscintigráfiát) felfedezett, malignitás alapos gyanúját felvető vagy non-operatív biopsziával igazoltan áttétes képlet. ***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 rekurrenciapontszámot veszi figyelembe, és akár két alkategóriával is eltérhet kedvezőbb vagy kedvezőtlenebb irányban az anatómiai stádiumoktól (48). Ezen prognosztikai stádiumok dinamikus változása várható, bár a megadott irodalmi hivatkozás több oldalon listázza őket, szükség esetén egyszerűbb online kalkulátorokat használni hozzájuk, pl. https://qxmd.com/calculate/calculator_594/breast-cancer-pathological-tnm-staging

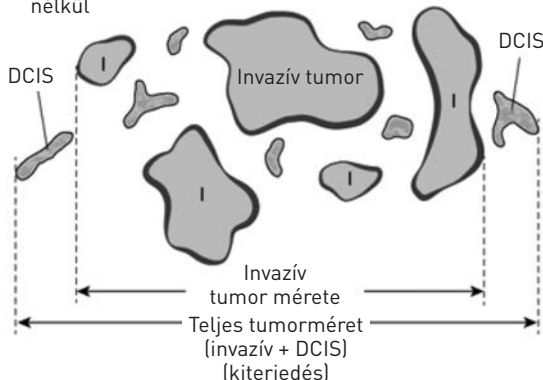
a – Egygócú invazív tumor a környezetében DCIS-sel



b – Többgócú invazív tumor



c – Többgócú invazív tumor egyetlen nagy domináns invazív fókusználkül

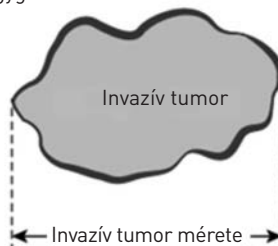
**2. ÁBRA.** Invazív és teljes tumorméret *in situ* karcinóma komponens jelenlétében az ICCR alapján (16)

teljes tumorméretét és kiterjedését hasonlóan értelmezzük PST-t követően is, és ezen paraméterek ilyen esetekben is meghatározandók. Ismét megjegyzendő, hogy az invazív tumor és a nyirokcsomóban a metasztázis méretének mérésére vonatkozó AJCC-ajánlás ezen tumorméreteket meghatározásánál a regressziós fibrózis kihagyását írja elő (48), és ez eltér az RCB-meghatározásnál ajánlott méréstől (17, 18, 45, 50, 51). Ezzel a túlélési adatokhoz társítható, Tot szerinti többgócúsággal szemben áll a gyakorlatias ICCR-ajánlás, amely a két tumorgóc közötti távolságot is figyelembe veszi az egygócúként való mérésben: csak akkor tekinti és méri ezeket különállónak, ha az invazív góccal távolsága ≥ 5 mm

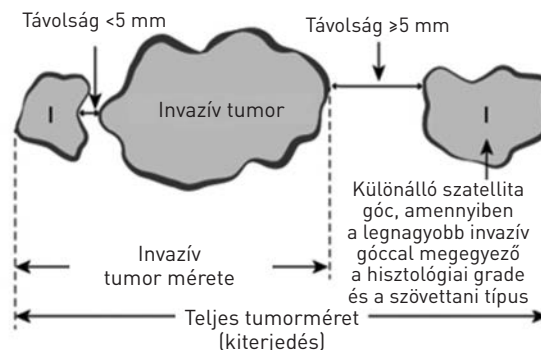
(függetlenül attól, hogy van-e köztük DCIS vagy nincs). Ezeket figyelembe véve, elsődlegesen az ICCR-ajánláshoz kell igazodni a többgócúság megjelölésében, és a Tot szerinti (ettől néha eltérő) besorolás opcionális, megadása esetén hangsúlyozni kell, hogy a többgócú besorolás alapját a Tot szerinti definíciók képezték [34–36]. A fenti szabályok azonos morfológiájú/típusú invazív daganatokra érvényesek. Amennyiben szinkron multiplex eltérő morfológiájú/típusú invazív daganat van az emlőben, a tumorgócok különállón leírandók és prognosztikailag vizsgálándók. Amennyiben áttét is jelen van, az áttét és primer tumor viszonya meghatározandó [54].

Az *in situ* karcinómák is hasonlóan osztályozhatók Tot után 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 összegezhető, ha bármely komponens diffúz, akkor az egész daganat diffúz tumorként értelmezendő. Ha az invazív vagy *in situ* karcinóma több gócot alkot, akkor multiplex (multifokális) daganatról van szó, és csupán akkor van szó unifokális (egygócú) tumorról, ha invazív (és/vagy *in*

a – Egygócú invazív tumor



b – Többgócú invazív tumor

**3. ÁBRA.** Az invazív és teljes tumorméret, kiterjedés meghatározása egygócú és többgócú daganatok esetén az ICCR alapján (16)

situ) komponense egy gócban található [35, 36]. A beosztás a sebészi kezelést befolyásoló jelleg mellett prognosztikai jelentőséggel is bír: a diffúz tumorok a legrosszabb, az unifokálisak a legjobb kórjóslatúak.

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 [54]. A klasszifikáció lényegesen leegyszerűsödött, a korábban speciális tumortípusként elkülönített ritka emlődagaganatok egy jelentős része az NST karcinómák morfológiai variánsaként (mintázatként) került meghatározásra. A konszenzuskonferencia idejére esik a WHO-besorolás revíziója, és a megjelenésétől ennek a 6. kiadásnak a használata lesz szükséges; a jelen ajánlásba ezt még nem tudtuk integrálni.

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 kórjóslata lényegében összemosódik [7]. A prognosztikai csoportokat egyedi méltányossági kérelmek kapcsán is figyelembe veszik, ezért az NPI megadása jelenleg elvárás. 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 [55], ezen rendszerek használata nem egységes, a jelen ajánlás szerzői az 1997-es konszenzuskonferencia útmutatása mellett foglaltak állást [56], amely más nemzeti ajánlásoknak és az ICCR-ajánlásnak is alapja [55, 15]. Ugyancsak opcionálisan megadható egy 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) [57].

Az invazív daganatok esetében nyilatkozni kell a peritumorális limfovaszkuláris invázió (nyirok- és/vagy vérérinvázió, kísérvinvázió) jelenlétéről vagy hiányáról. Mivel az egyes sugárkezelési opciókat befolyásolhatja a limfovaszkuláris invázió foka is [58], a College of American Pathologists definícióját és ajánlását integráljuk a jelen útmutatásba: fokális,

ha 1 blokkban, és extenzív, ha >1 blokkban azonosítható a kísérvinvázió [53].

A (primer) szisztémás kezelés várható hatékonyságát jelezheti, és emellett prognosztikai értékkel is bíró paraméter lehet a tumort infiltráló limfociták (TIL) mennyiségi meghatározása, amely PST esetén hengerbiopsziából, egyéb esetben a műtéti preparátumból határozható meg. Egy nemzetközi ajánlás értelmében csak az invazív tumor határain belül, a strómában lévő limfociták/„kerekséjtek” (sTIL) veendő figyelembe (11. táblázat) [59, 60]. Az sTIL leginkább tripla-negatív és HER2-pozitív emlőrákban prediktív a jelentős vagy komplett regresszióra [23]. Metaanalízisek tanúsága szerint a TIL mennyisége nem csak a primer szisztémás kezelés hatékonyságára vonatkozóan prediktív [23], hanem az adjuváns kezelés hatékonyságát is tükrözi [61]. Bár nem tartozik az ICCR-ajánlás kötelező elemei közé [16], egyes országokban a lelet részét képezi tripla-negatív és HER2-pozitív emlőrák esetén, és ezekben a tumorokban javasoljuk az sTIL általános megadását.

Hónalji nyirokcsomóstátusz meghatározása

A betegek preoperatív kivizsgálásának részét képezi a hónalji fizikális és ultrahangvizsgálata, mely során különbséget kell tenni a klinikailag (beleértve a hónalji ultrahangvizsgálattal és aspirációs citológiával, 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. Az említett mintavételek eredményeit elegendő szövegesen megfogalmazni, de lehetőség van az angol rendszerben használt diagnosztikus kategóriák alkalmazására is. A sebészi beavatkozások módosulásával, az áttétes hónalji nyirokcsomók PST előtti (klip, mágneses vagy radioaktív mag, radar) 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, Ki-67) meghatározására. A hónalji áttét előtt mikroszkópos igazolása is klinikai N kategóriát eredményez a TNM-rendszerben, pl. cN1(f), ahol az „(f)” a mikroszkópos vizsgálatra utal, függetlenül attól, hogy az citológiai vagy szövettani volt.

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 csak mikroszkóposan azonosítható extrakapszuláris terjedés nem azonos a szabad szemmel is észlelhető jelen-

6. TÁBLÁZAT. Az emlőtumorer szöveti osztályozása a WHO-klasszifikáció 5. kiadása alapján [54]

Tumorcsoprt	Elnevezés	BNO-10	BNO-11
EPITELIÁLIS TUMOROK			
Benignus hámproliferációk és prekurzorok	szokványos (típusos) duktális hiperplázia		GB20.Y
	hengersejtes léziók, beleértve az atípusos hengersejtes átalakulást (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

6. TÁBLÁZAT (folytatás). Az emlőtumorer szöveti osztályozása a WHO-klasszifikáció 5. kiadása alapján [54]

Tumorcsoprt	Elnevezés	BNO-10	BNO-11
Invazív emlőkarinóma	invazív mikropapilláris karinóma	8507/3	2C60 & XH9C56
	karinóma apokrin differenciációval	8401/3	2C61 & XH4GA3
	metaplasztikus karinóma	8575/3	2C6Y & XH0RD4
Ritka és nyálmirigy típusú tumorok	acinussejtes karinóma	8550/3	2C60 & XH3PG9
	adenoid cisztikus karinóma (ACC)	8200/3	2C60 & XH4302
	szekretoros karinóma	8502/3	2C60 & XH44J4
	mukoepidermoid karinóma	8430/3	2C60 & XH1J36
	polimorf adenokarinóma	8525/3	2C60 & XH5SD5
	magas sejtes karinóma polaritásetéréssel („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 karinóma NOS	8246/3	2C6Y & XH0U20
	neuroendokrin karinóma, kissejtes	8041/3	2C6Y & XH9SY0
	neuroendokrin karinóma, 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 angiosarkóma	9120/3	2B56.2 & XH6264
	angiosarkóma	9120/3	2B56.2 & XH6264
Fibroblasztos-miofibroblasztos tumorok	noduláris faszciitisz	8828/0	2F30.Y & XH5LM1
	miofibroblasztóma	8825/0	2F30.Y & XH8JB0
	dezmoid fibromatózis	8821/1	2F75 & XH13Z3
	inflammatorikus miofibroblasztos tumor	8825/1	2F30.Y & XH66Z0

6. TÁBLÁZAT (folytatás). Az emlőtumorok szövettani osztályozása a WHO-klasszifikáció 5. kiadása alapján [54]

Tumorcsoport	Elnevezés	BNO-10	BNO-11
Perifériás ideghüvelytumorkok	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
	leiomiosarkóma NOS	8890/3	2C6Y & XH7ED4
Adipocitás tumorkok	lipóma NOS	8850/0	2F30.Y & XH1PL8
	angiolipóma NOS	8861/0	2F30.Y & XH3C77
	liposarkóma NOS	8850/3	2C6Y & XH2J05
Egyéb mezenhimális daganatok és daganatszerű elváltozások	pszeudoangiomatózus stromális hiperplázia		GB20.Y
HEMATOLIMFOID TUMOROK	limfóma		
	MALT-limfóma	9699/3	2A85.3
	follikuláris 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 tumorkok		
	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
	poligénus 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, így az ebbe a kategóriába besorolt tumorkok kórjólata ismeretlen

séggel, melynek kapcsán a nyirokcsomók konglomerátumot képezhetnek; csak az utóbbiak képeztek kizárási kritériumot a Z0011 klinikai vizsgálatban [62].] 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 nyirokcsomóstatusz 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 [63], a mikroáttétekkel kapcsolatos sebészi randomizált vizsgálatok rövid távú eredményei nem támogatják a kiegészítő axilláris blokkdisszekció végzését ilyen érintettség esetében [62, 64], és a nemzetközi ajánlások adjuváns kezelést sem alapoznak kizárólag a mikrometasztázisok jelenlétére [65, 66]. 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 őrszemnyirokcsomót 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. Míg korábban PST után a minimális reziduális daganat (akár izolált tumorsejtes érintettség is) axilláris blokkdisszekciót, esetleg sugárkezelést indikált [29, 66], újabban az izolált tumorsejtek esetén a további hónalji sebészi beavatkozást elhagyhatónak tartják [67], és emiatt sem tartják az ajánlások szükségesnek a kiterjedtebb feldolgozást és az immunhisztokémia rutinszerű alkalmazását [10, 17, 18]. 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 (pl. DCIS előzetes diagnózis, összesen 1 vagy 2 nyirokcsomó érintettsége, vagy a beteg elzárkózása a radikálisabb műtétől) [68–71], 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 [hagyományos lenyomat és/vagy kaparéék (scrape) vizsgálata], mind a fagyasztásos szövetten alkalmas, de az egész nyirokcsomó fagyasztásos sorozatmetszése ellenjavallt. Metaanalízis alapján a fagyasztásos vizsgálat szenzitivitása kb. 10%-kal magasabb [72, 73]. Alapelv, hogy a nyirokcsomó egésze nem használható fel egy minőségében gyengébb, műtét közbeni vizsgálatra.

Az őrszemnyirokcsomó-biopszia és az ez által befolyásolt hónalji sebészi, illetve sugárkezelések indikációja, mérlegelése dinamikusan változik, ahogyan újabb klinikai adatok látnak napvilágot. Emiatt az őrszemnyirokcsomó vizsgálatának hangsúlyai is változhatnak; a fenti (pl. blokkdisszekció végzésére vonatkozó) megfogalmazások egy jelenleg elfogadható, kiegyensúlyozott álláspontot képviselnek.

Intramammális nyirokcsomók

Az emlő állományában is előfordulhatnak nyirokcsomók, és ezeket a staging szempontjából a hónalji nyirokcsomók között vesszük figyelembe, ugyanakkor áttétük esetén, mivel nem a hónaljban vannak, regionális terápiás konzekvenciájuk nem feltétlenül azonos a hónalji nyirokcsomók érintettségével.

PROGNOSZTIKAI ÉS PREDIKTÍV FAKTOROK SPECIÁLIS VIZSGÁLATA (SZTEROIDECEPTOR- ÉS HER2-MEGHATÁROZÁS, KI-67)

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

A friss preparátum rögzítését lehetőleg azonnal, de optimális receptormeghatározáshoz legkésőbb 30–60 percen belül minimum 5×-os mennyiségű, 4 °C-on hűtőszekrényben tartott, 10%-os formalinban célszerű megkezdni [19]. 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 rögzítés nem jár a formalin mélypenetrációját akadályozó kéregképződéssel. A hűtött tárolás/rögzítés mind a fehérjék (akár foszforilált potenciális jelű célpontok), mind a nukleinsavak legjobb megőrzöttségét is biztosítja [74, 75]. 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,

7. TÁBLÁZAT. Kombinált (nottinghami) szövettani grade (11)

Szöveti jellemző	Pont
<i>A) tubuluskialakulás</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
mérsékeltén 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>	<i>lásd alábbi táblázat</i>

Látótér átmérője mm-ben	Látótér területe mm ² -ben	Mitózisok száma 10 nagy nagyítású látótérben		
		1 pont	2 pont	3 pont
0,40	0,125	≤4	5–9	≥10
0,41	0,132	≤4	5–9	≥10
0,42	0,139	≤5	6–10	≥11
0,43	0,145	≤5	6–10	≥11
0,44	0,152	≤5	6–11	≥12
0,45	0,159	≤5	6–11	≥12
0,46	0,166	≤6	7–12	≥13
0,47	0,173	≤6	7–12	≥13
0,48	0,181	≤6	7–13	≥14
0,49	0,189	≤6	7–13	≥14
0,50	0,196	≤7	8–14	≥15
0,51	0,204	≤7	8–14	≥15
0,52	0,212	≤7	8–15	≥16
0,53	0,221	≤8	9–16	≥17
0,54	0,229	≤8	9–16	≥17
0,55	0,238	≤8	9–17	≥18
0,56	0,246	≤8	9–17	≥18
0,57	0,255	≤9	10–18	≥19
0,58	0,264	≤9	10–19	≥20
0,59	0,273	≤9	10–19	≥20
0,60	0,283	≤10	11–20	≥21

7. TÁBLÁZAT (folytatás). Kombinált (nottinghami) szövettani grade (11)

Látótér átmérője mm-ben	Látótér területe mm ² -ben	Mitózisok száma 10 nagy nagyítású látótérben		
		1 pont	2 pont	3 pont
0,61	0,292	≤10	11–21	≥22
0,62	0,302	≤11	12–22	≥23
0,63	0,312	≤11	12–22	≥23
0,64	0,322	≤11	12–23	≥24
0,65	0,332	≤12	13–24	≥25
0,66	0,342	≤12	13–24	≥25
0,67	0,353	≤12	13–25	≥26
0,68	0,363	≤13	14–26	≥27
0,69	0,374	≤13	14–27	≥28
	2 mm ²	≤7	8–14	≥15

Segéd táblázat a mitózisindexen alapuló pontszám meghatározásához – az International Collaboration on Cancer Reporting alapján (16)

Nottinghami szövettani grade:

jól differenciált, grade I: 3–5 pont
 közepesen differenciált, grade II: 6–7 pont
 rosszul differenciált, grade III: 8–9 pont

majd átszállítás max. 16 órán belül (76). Mindenképpen törekedni kell a friss minta 4 °C-ra hűtésére és ily módon történő szállítására, mert ez formalinban vagy anélkül (vákuumcso-magolástól függetlenül is) előnyt élvez a szobahőmérsékleten vagy magasabb hőmérsékleten történő szállítással szemben (74, 75). A rögzítés időtartama core-biopsziáknál minimum 8 óra; sebési mintáknál, fixálás előtt készített 5–10 mm vastag szeletek esetén optimálisan 24, maximum 72 óra javasolt (19). 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 (77).

Amennyiben metasztázisból (testüregi folyadék) vagy más minta hiányában vékonytű-aspirációs mintából szükséges meghatározni a prediktív és prognosztikai faktorokat, úgy a HER2 immunhisztokémiai meghatározására csak formalin-fixált kenetet vagy sejtblokkot lehet használni az alkoholos fixálás mellett jelentkező magas fals pozitivitás elkerülése céljából (78–80). 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. Kivételes esetben (pl. távoli áttét), ha nem áll rendelkezésre sejtblokk, akkor a prediktív

8. TÁBLÁZAT. Nottingham prognosztikai index (NPI) [3, 7]

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

vizsgálatokra szánt, kezelt keneteket 10%-os formalinnal 30 percig ajánlott utófixálni, azonban ezután a kenet nem száradhat ki. 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 pufferelt formalinban kell fixálni, minimum 8, maximum 48 órán át. A továbbiakban az alkalmazott sejtblokk módszer szerint kell eljárni, majd a szövettani

9. TÁBLÁZAT. Az *in situ* duktális karcinómák grade-be sorolása: DCIS konszenzuskonferencia (1997) ajánlása szerint [56]

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

Alacsony (low) grade DCIS (nukleáris grade 1)	Monoton (monomorf) sejtmagok, melyek 1,5–2 vvt. vagy normális duktuszepeiteliális-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 illelnek, köztes kategóriába sorolandók.
Magas (high) grade DCIS (nukleáris grade 3)	Kifejezett pleomorfizmus a sejtmagok részéről, amelyek >2,5 vvt. vagy normális duktuszepeiteliális-sejt-méretűek. Általában vezikuláris magok, szabálytalan, rögös kromatinnal, kivehető, nemritkán multiplex nukleólusszal. A mitózisráta magas lehet.

10. TÁBLÁZAT. DCIS prognózisának meghatározása: University of Southern California/Van Nuys prognosztikai index [57]

Pontozás	1	2	3
Tumorméret (mm)	≤15	16–40	≥41
Sebészi szél (mm)	≥10	1–9	<1
Szövettani osztályozás (grade)	nem HG nekrosis nélkül	nem HG nekrozissal	HG
Életkor	>60	40–60	<40

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

11. TÁBLÁZAT. Tumort infiltráló limfociták (TIL) kvantifikálásának ajánlása a nemzetközi TIL/immunonkológiai munkacsoport javaslatai szerint [59, 60]

- A TIL több lokalizációban értelmezhető a gyakorlat szempontjából. Az ajánlás a stromális TIL (sTIL) kompartment mennyiségi becslésére vonatkozik, ezzel szinonim értelmezésben használjuk a TIL kifejezést. Az alábbi ajánlás invazív emlőrákokra vonatkozik.
- 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 tumorstroma teljes területének %-os arányaként kell megadni.
- 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).
- 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 műveleg károsodott, e) a nekrotikus, f) a regresszív hialinizációt mutató és g) a korábbi core-biopszia helyét mutató területeket.
- Betegenként egy 4–5 mikron vastag, 200× vagy 400× nagyítással vizsgált metszet elemzése elegendő.
- A teljes metszetek favorizálandók a hengerbiopsziákkal szemben, de PST kapcsán csak az utóbbiak értékelhetők.
- Az átlagos TIL meghatározására van szükség a metszetben, nem pedig a legintenzívebben beszűrt területek kizárólagos vizsgálatára.
- A TIL folytonos változókénti kvantifikálását a lehető legmagasabb precizitással kell végezni, ami a napi gyakorlatban, általában 5-re vagy 0-ra végződő százalékértékekre való kerekítést jelent.
- Figyelembe kell venni azt is, hogy a limfociták típusosan nem alkotnak összefolyó sejtcsoportokat, ezért a TIL-lel beszűrt stroma területében (a mennyiség számlálójában; a nevező a teljes intratumorális stroma területe) kis üres rések elfogadhatók a mononukleáris lobsejtek között, és ilyenek vannak a 100%-os stromális TIL felső érték mellett is.
- Formális határértékek nem kerültek meghatározásra. A stromális TIL szemikvantitativ 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 stroma figyelembe vett területének 50%-át, más meghatározás szerint 60%-át meghaladó limfoplazmicitás populáció azonosítható bennük.

mintához hasonlóan kezelni a sejtblokkot [81–83]. Sejtblokk technika alkalmazásával a prediktív markerek meghatározása a szövettani mintákhoz hasonló körülmények között, megbízhatóan végezhető [84].

A szteroidreceptor-meghatározás optimális módszere az immunhisztokémia. A prognosztikai és prediktív markereket immunhisztokémiával vizsgáló laboratóriumok külső minőség-ellenőrzési programban kell, hogy részt vegyenek, és ott megfelelő minősítést kell elérniük, különös hangsúllyal a minőség-ellenőrző központ által küldött mintákra. A szteroidhormon-receptor- (ösztrogén- és progeszteron-, valamint androgénreceptorok) meghatározás kapcsán az „ösztrogénreceptor” (ER) általában az alfa altípust jelenti. Az ösztrogénreceptor-béta, valamint az androgénreceptor vonatkozásában kevés a prognosztikai vagy prediktív vonatkozású tapasztalat ahhoz, hogy meghatározásukat elő lehessen írni. 1% festődési aránynál vagy afelett tekintjük pozitívnak a daganatokat [13], bár kétségtelen, hogy az 1–10% közötti festődést mutató tumorok hormonérzékenysége a magasabb arányúakéhoz képest csekélyebb [85], ezért a legalacsonyabb tartományban az endokrin kezelés adása is ritkább [86]. 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 $\leq 10\%$ közötti ER-pozitivitású esetek a legújabb ajánlás értelmében új diagnosztikus kategóriába, az alacsony pozitivitást 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 génexpresszió alapján inkább az ER-negatív tumorokra hasonlítanak. 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 [13]. A terápiás hatás vonatkozásában pontosabb predikciót tesz lehetővé az alábbiakban javasolt szemikvantitatív gyorspontozási 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 antitesteket kell használni, hacsak nem ISO15189 akkreditációja van a labornak, és bebizonyította, hogy a nem IVD minősítésű antitest tökéletesen

12. TÁBLÁZAT. Ösztrogén- és progeszteronreceptor meghatározása az Allred-féle gyors pontozással [4]

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 a növekvő pontszámmal arányosan fokozottan várható.)

Recidív vagy metasztatikus tumor mintáinak 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.

működik. Nagyszámú minta külső minőségbiztosítási programok (UK NEQAS, ill. NordiQC) keretében végzett vizsgálata rámutatott, hogy az álnegativitás elkerülése a legnagyobb kihívás, döntően elégtelen antigénfeltárás (túlrögzítés) következménye [87]. Ezért kétes esetben, amikor felmerül túlfixálás lehetősége, annak ellenére, hogy az azonos lemezen alkalmazott külső kontroll megfelelő pozitivitást mutat, célszerű az ismétlésnél a feltárás idejét ~30–50%-kal növelni [88]. Ugyanakkor, mivel a napi rutinban ez bizonytalanságot okoz az immunhisztokémiai vizsgálatok megbízhatóságára nézve, rendkívül fontos a fixálási körülmények és a fixálás idejének standardizálása. Törekedni kell a laboratóriumi vagy kórházi informatikai rendszerekben a fixálás pontos időtartamának rögzítésére. Ahol erre nincs lehetőség, ott ajánlott a $+4\text{ }^{\circ}\text{C}$ -ra hűtött 10%-os formalin használata, amíg a szövet a műtőből a patológiára kerül.

A gyakorlatban a HER2-státusz meghatározása invazív rákok esetében indokolt; részben a HER2 fehérje overexpressziójának (immunhisztokémia, IHC), részben a ERBB2 (HER2) gén amplifikációjának (*in situ* hibridizáció, ISH) mértékén alapul. A költségeket is figyelembe vevő, nemzetközi ajánlásokkal összhangban álló gyakorlatias megközelítés az, hogy az immunhisztokémiával 3+ értékelésű minták olyan pozitivitást

képviselnek, ami a HER2 elleni célzott („targeted”) kezelést lehetővé teszi. A hamis pozitivitás elkerülésének érdekében azokban a 3+ értékelésű esetekben, ahol a szövettani típus vagy a grade ellentmond ennek a HER2-státusznak [tubuláris karcinóma, mucinózus karcinóma, grade I nem speciális típusú (duktális) karcinóma], minimum a HER2-IHC-reakció megismétlése, illetve lehetőség szerint ezzel párhuzamosan ISH végzése ajánlatos. Az immunhisztokémiával 2+ értékelésű minták molekuláris módszerrel történő további vizsgálatot igényelnek, míg a HER2-immunfestés alapján 0 vagy 1+ értékelésű minták az overexpresszióhoz kötött hagyományos anti-HER2 célzott kezelés (pl. trastuzumab, pertuzumab), illetve a prognózis szempontjából negatívnak tekintendők. Elsősorban a trastuzumab-deruxtekán ellenanyag gyógyszerkonjugátum alkalmazása miatt célszerű megjegyezni, hogy a klinikumban a HER2 1+ és amplifikáció nélküli 2+ eseteket összefoglalóan „HER2-low”/HER2-alacsony kategóriába sorolják, és a 0 és 1+ közötti értékelésű eseteket „HER2-ultralow” (HER2 0+) megjelöléssel illetik. Ezek tükrében a „HER2-negatív” megjelölés önmagában már nem alkalmazható; az elfogadható, és egységesen ajánlott IHC-értékelés öt kategória valamelyikében adandó meg: 0, 0+, 1+, 2+, 3+. Kerülendő a „HER2+” megjelölés, mert félreérthető lehet; a hagyományos HER2-ellenes célzott kezelések (pl. trastuzumab) szempontjából pozitívnak számító eseteket HER2-pozitívnak célszerű megjelölni „összeadásjel” nélkül. (Így elkerülhető, hogy a HER2 1+ és a HER2+-ként megjelölt pozitív esetek összekeveredjenek a dokumentáció során.) Amennyiben bizonytalan az immunhisztokémiai reakción alapuló besorolás, ISH-vizsgálat indokolt. A HER2-státusz meghatározásának szabályait és algoritmusát a 13. táblázat tartalmazza.

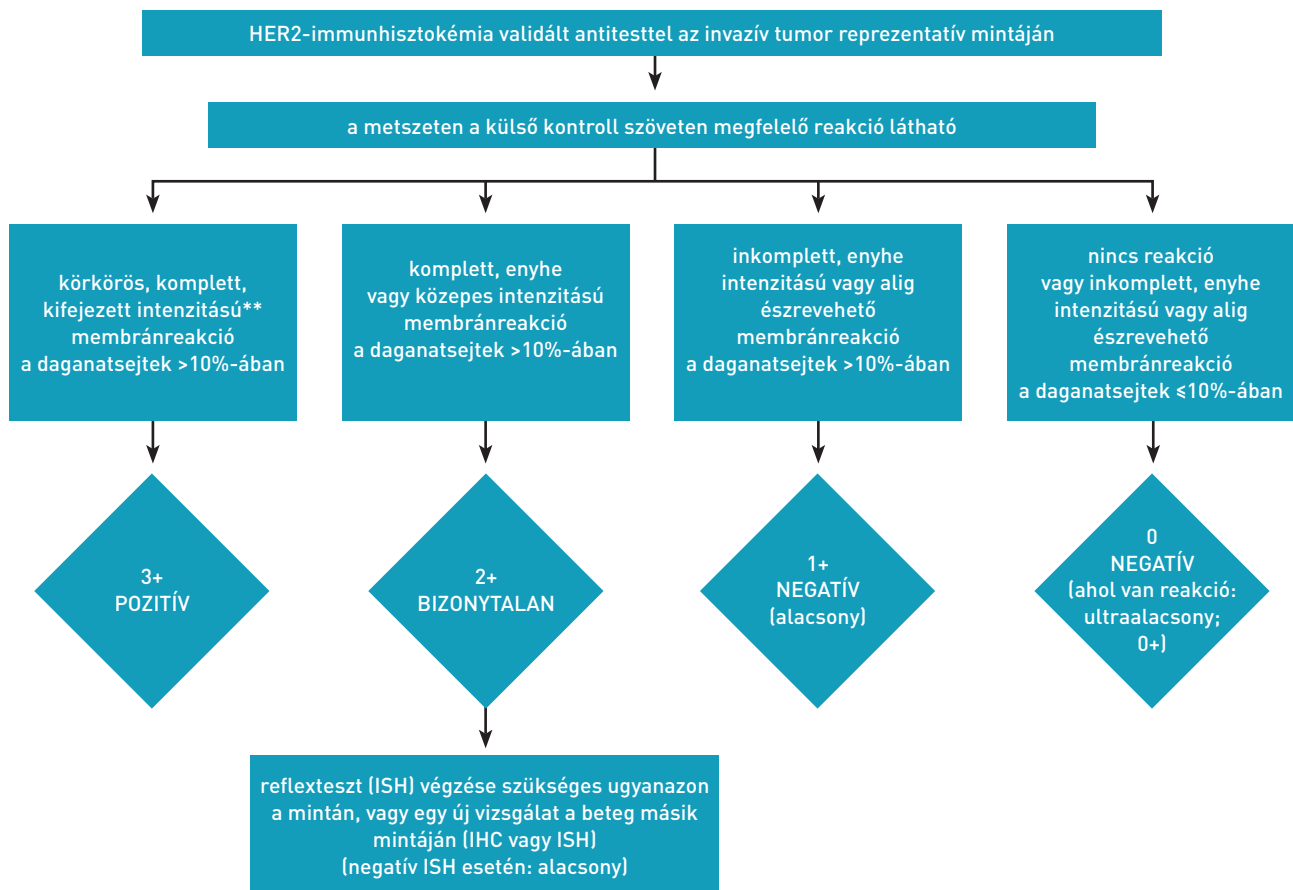
A HER2-ISH-vizsgálatok közül a fluoreszcens (FISH) a legszélesebb körben alkalmazott. Az IHC- vagy ISH-vizsgálattal nem egyértelmű eredményt adó tumorok értékelésére az American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists ajánlása 3 csoportot és értékelési javaslatot fogalmazott meg (13. táblázat) (19). A FISH-nek megfelelő alternatívája lehet a kromogén (chromogen, 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 vagy dual color dual ISH, D-DISH) és fehérjesszintű HER2-expresszió (IHC) együttes meghatározásához. Ez az ún. GPA (gene-protein assay) a sejtek egy részében diszkordáns eredményeket adhat (91). Úgy tűnik, hogy az IHC-eredmények jobban tükrözik a HER2-ellenes kezelés hatékonyságát (92).

A proliferáció megítélésére a mitózisráta mellett a Ki-67 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 Ki-67-jelölődési indexének meghatározásakor. A Ki-67-jelölődéssel legutoljára foglalkozó St. Gallen-i ajánlás (93) 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. $\leq 5\%$), és van egy olyan érték, amely felett magasnak kell azt tekinteni ($\geq 30\%$), míg a köztes zónában bizonytalan a Ki-67-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 Ki-67-zóna. A diagnosztikus mintával azonos lemezre felvitt tonzilla alkalmas az immunreakció megbízhatóságának ellenőrzésére, és ezt javasoljuk rutinszerűen alkalmazni. Túlrögzítés esetén, külső kontrollként ideálisabb szintén túlrögzített (≥ 72 órán át rögzített), paraffinba ágyazott tonzillát használni, ennek a metszetén végzett Ki-67-reakció bizonyíthatja a módszer megfelelőségét (a csíracentrumok sötétzóna-B-sejtjeinek egyöntetű pozitivitása és a hámban minden 5.–10. bazális, illetve a szuprabazális 2.–3. sejtréteg szinte minden sejtjének pozitivitása esetén) (94). Bár a Ki-67 az ajánlott prognosztikai tényezők között szerepel, magas mitózisráta (pl. grade meghatározásakor 3-as mitózispontszámhoz szükséges mitóizszám kétszerese) mellett meghatározásától el lehet tekinteni. A Ki-67-jelölődési index és a mitózisráta általában azonos irányba mutat, bár kivételek vannak, különösen az átmeneti zóna körül; ennek tükrében az egymásnak nagyon ellentmondó mitóizszám és Ki-67-jelölődés esetén célszerű revíziót végezni.

Tripla-negatív emlőrákok esetén immunterápia is szóba jön. Jelenleg neoadjuváns kezelésként kemoterápia mellett pembrolizumab PD-L1-státusztól függetlenül adható, majd adjuváns kezelésként folytatható (95, 96). Metasztatikus esetben az immunterápiához PD-L1-meghatározás szükséges, melyet lehetőség szerint mind a primer, mind az áttéti tumoron célszerű elvégezni az alábbiak figyelembevételével. Egyes vizsgálatok szerint az áttéti daganatok PD-L1- (SP142) pozitivitása általában alacsonyabb, és ez különösen igaz agyi, máj-, csont- és bőráttétekre (97), de 22C3 ellenanyaggal és CPS-sel kapcsolatosan is leírták az áttétek alacsonyabb pozitivitását (98); ugyanakkor negatívból pozitív konverzió is előfordult a metasztázisokban (99), és hormonreceptor-pozitív – tripla-negatív konverzió is előfordulhat. A meghatározásnál, amennyiben rendelkezésre áll a primer tumorból vett core-biopsziás minta, és a blokk nem túl régi (általánosságban PD-L1-vizsgálatra a több mint 3 éves blokkok már kevésbé megbízhatóan működnek), akkor PD-L1-meghatározás első sorban a primer tumorból javasolt. A PD-L1-meghatározás áttétből is elvégezhető, de a máj- és csontáttétek esetében a jellegzetesen alacsony immunsejtarány miatt a reakciók nagyobb arányban adhatnak cut-off alatti eredményt, ezért

13. TÁBLÁZAT. HER2-vizsgálatok értékelése* [19, 79, 80]



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

5. csoport: NEGATÍV

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

ISH-csoportok	Biológia	HER2/CEP17 arány	Átlagos HER2-kópiaszám	ASCO/CAP ajánlás
1	klasszikus HER2-amplifikált tumor	≥ 2	≥ 4	pozitív
2	17-es kromoszóma monoszómiája	≥ 2	< 4	negatív, kivéve, ha a HER2-IHC 3+****
3	ko-amplifikáció (korábban 17-es kromoszóma poliszómiája)	< 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

13. TÁBLÁZAT (folytatás). HER2-vizsgálatok értékelése* [19, 79, 80]

Az ASCO/CAP 2023-as HER2 szakmai ajánlás összefoglalása

Célzott kezelés (pl. trastuzumab, pertuzumab) szempontjából pozitívnak tekinthetők a 3+ értékelésű esetek, és bizonytalanoknak a 2+ értékelésű esetek, beleértve az erős membránfestődést a sejtek <10%-ában mutató eseteket. Negatívnak kell tekinteni a 0, 0+ és 1+ értékelésű eseteket.

(F)ISH: IHC-vel bizonytalan HER2-státuszú esetekben kötelező elvégezni.

*A legfrissebb (2023-as) ASCO/CAP ajánlások alapján [19] és a CAP 2025. márciusi templátfrissítésével

**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 progeszteronreceptor-pozitív; tubuláris karcinóma; mucinózus karcinóma; kribriform karcinóma; adenoid cisztikus karcinóma

****A 17-es kromoszóma monoszómiája mellett előforduló, HER2/CEP17 arány $\geq 2,0$, HER2-kópiaszám $< 4,0$ jel/sejt HER2-ISH-státusz (ASCO-CAP 2-es ISH-csoport) esetén európai és észak-amerikai populációkon végzett, retrospektív elemzéseken alapuló tanulmányokból származó klinikai evidencia arra mutat, hogy célzott kezelésre ezen daganatok ugyanúgy reagálhatnak, mint az ASCO-CAP HER2 2+, de HER2-ISH-pozitívnak minősülő tumorok, ami alapján a célzott kezelés ebben a csoportban is mérlegelendő [89, 90].

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;

– 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 tumor mintáinak vizsgálata esetén újra el kell végezni a HER2-meghatározást.

HER2-heterogenitás

A heterogenitás definíciója: az aggregáltan jelen lévő amplifikált tumorsejtek, melyek a vizsgált tumorsejtek >10%-át elérik az elemzett metszeten. A mozaikszerűen, elszórtan 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 kétféle sejtpopulációban. Az amplifikált tumorsejt-populáció arányát meg kell adni a leletben. A nem amplifikált és amplifikált területeket tartalmazó eseteket HER2-pozitívnak kell tekinteni.

Morfológiai heterogenitás esetén a műtéti anyagban ajánlott megismételni a HER2-meghatározást [79]. Heterogenitás esetén, progresszió kapcsán, új mintából ismételt HER2-státusz-meghatározás indokolt. Prediktív (a terápiát befolyásoló) immunhisztokémiai vizsgálatokat végző patológiai osztályok esetén elvárás, hogy külső minőségbiztosítási programban vegyenek részt, és ott megfelelő minősítést érjenek el.

ilyen esetekben elsősorban máshonnan vett metasztatikus mintákból való meghatározás javasolt.

Jelenleg kétféle kezelés jön szóba, amelyekhez más-más típusú meghatározás szükséges. Egy klinikai vizsgálat evidenciája alapján [100] az SP142 ellenanyaggal meghatározott PD-L1-pozitivitás indikátora lehet az atezolizumab hatékonyságának, és jelenleg feltétele ennek a kezelésnek. A reakció (core-) biopsziás vagy műtéti anyagon végezhető el. A vizsgálat a költséges infrastrukturális háttér igénye és a magas reagensköltség miatt csak néhány magyarországi emlőcentrumban lehetséges, onkológiai ajánlás alapján. Rutinszerűen egyelőre nem ajánlott. Az SP142 klónnal végzett immunhisztokémiai vizsgálat során a tumor pozitívnak tekinthető, ha a tumor értékelhető strómájában lévő PD-L1-pozitív „immunsejtek” által elfoglalt terület a tumor területének legalább 1%-át eléri vagy meghaladja (IC $\geq$ 1%). A számításhoz az invazív tumor strómájának a tumor széli részét 10 $\times$ nagyítású objektívvel meg nem haladó területét tekintjük. A pembrolizumab-immunterápiához előírás szerint 22C3 klónú ellenanyaggal kell végezni a PD-L1-reakciót, és CPS-értéket kell meghatározni [combined positive score: (PD-L1-pozitív tumorsejtek+PD-L1-pozitív immunsejtek/összes tumorsejt) $\times$ 100; 100-ban maximálva.] A tumor 10

vagy afölötti CPS-érték esetén tekinthető pozitívnak a kezelés szempontjából [101]. PD-L1-IHC kérése esetén, amennyiben az onkológus nem jelöli meg a szóba jövő kezelés típusát, és mindkét ellenanyag rendelkezésre áll, javasolt mind a kétféle immunhisztokémiai vizsgálatot elvégezni. A leletnek egyértelműen tartalmaznia kell, hogy melyik típusú meghatározás történt [22C3-CPS score vagy SP142-IC score].

A KÓRSZÖVETANI LELET

Az emlőrák kórszöveti leletezésénél javasolt a standard, proforma leletformátum használata, amely minden lényeges elemről nyilatkozik.

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. nekrózis, elasztózis) vagy független prognosztikai értékük ez ideig nem bizonyított (pl. perineurális invázió, ploiditás, telomeráz, katepszin D). Megjegyzendő, hogy a nottinghami kombinált

szöveti grade megadása néhány ritka kivételtől eltekintve (pl. adenoid cisztikus vagy mukoeptidermoid karcinóma) a gyakoribb speciális emlőrákokban is hordozhat prognosztikai információt, ezért ezeknél is javasolt a grade alkalmazása.

A leletek kötelező információtartalma és azon felül elvárható, opcionális információtartalma kövesse az ICCR-ajánlások „core”, illetve „non-core” minősítéseit [15–18]; a mellékelt leletmintában a kötelező elemek pirossal kiemelten szerepelnek. Szükség esetén szabad szöveges mikroszkópos leírás vagy megjegyzés hozzáfűzhető a leletekhez, de a standardizált leletforma alkalmazását ez nem helyettesíti.

Az egyes esetek multidiszciplináris megbeszélésekor a szövettani lelet egészének információtartalmára szükség van, és ezt a kivonatokat nem helyettesítik.

Az elektronikus egészségügyi szolgáltatási tér (EESZT) lehetőséget ad a betegeknek arra, hogy kezelőorvosuk előtt értesüljenek diagnosztikus célú leletükről, ami potenciális buktatókat is hordoz magában. Ilyen lehet például egy komplex lézió nem reprezentatív biopsziája esetén, ha malignus betegség melletti benignus lelet miatt a beteg nem megy vissza orvosához, vagy malignus lelet kapcsán, csak a patológiai lelet alapján, a klinikai és képalkotó diagnosztika kontextusából kiragadva, más intézetben megoperálják. Emiatt mérlegelendő ezen buktatókra rendszeresen felhívni a leletet olvasók figyelmét, még ha kicsi is a figyelmeztetés hozadéka. [Pl. benignus lelet végén: „A szövettani eredmény önmagában nem mindig elegendő az elváltozás pontos megítéléséhez. A végleges értékeléshez szükség lehet radiológiai vizsgálatok eredményeire és több szakterület orvosainak közös véleményére is!” vagy malignus lelet végén: „A szövettani eredmény önmagában nem határozza meg a kezelést. A megfelelő terápiás döntéshez fontos, hogy az eredményt a radiológiai vizsgálatokkal együtt értékeljék, és több szakterület orvosai közösen beszéljék meg az esetet és együtt alkossanak véleményt!”]

MULTIGÉNES, MOLEKULÁRIS TESZTEK

Az emlőrák esetén alkalmazott molekuláris teszteknek két nagy csoportját különíthetjük el. Génexpressziós vizsgálatok, melyek a betegség várható biológiai viselkedéséről és elsősorban kemoterápia szükségességéről adnak információt, illetve a célzott terápiák prediktív genetikai mutációit vizsgáló multigén teszt. A molekuláris vizsgálatok erre specializált laboratóriumokban történnek, legfontosabb feladatunk a minta minőségének megőrzése, az optimális fixálási és feldolgozási körülmények betartása, illetve az anyagtakarékos mintakezelés. Különösen fontos ez annak tükrében, hogy a prognosztikai multigén teszt RNS-alapúak, ami a DNS-nél is sérülékenyebb.

Génexpressziós vizsgálatok

Az elmúlt két évtizedben jelentek meg szélesebb körben azok a molekuláris technikák alapuló multigén teszt, amelyek adott esetben segítenek eldönteni az onkológiai

kezelés szükségességét vagy annak típusát (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, általában RNS-alapú, bizonyos gének expresszióját vizsgáló tesztek drágák, közfinanszírozás terhére csak egy részük elérhető, onkoteam javaslata alapján. Bizonyos esetekben, amikor a fent részletezett hagyományos prognosztikai és prediktív faktorok ismeretében nem dönthető el a kemoterápia indikációja, indokolt lehet ilyen vizsgálat elvégzése. Prospektív randomizált vizsgálatok (TAILORx, RxPONDER) eredményei adta evidencia értelmében a 21 gén expressziójának vizsgálatán alapuló Oncotype DX nemcsak prognosztikai értékű, hanem az adjuváns kemoterápia hatékonyságára prediktív is operábilis ER+ HER2– pN0–pN1 emlőrákokban, és általánosságban megadható egy olyan pontérték (recurrence score, RS; posztmenopauzás nők esetén ez a pontszám 25), amelynél és amely alatt az endokrin kezelés melletti kemoterápiától nem várható számottevő hatás, illetve ami felett viszont a kemoterápiának van túlélésben mutatkozó hozadéka [102, 103]. Korlátozottabb evidenciát adó retrospektív összehasonlító vizsgálat alapján a kemoendokrin terápia hatékonyságának becslésére egy másik teszt, az EndoPredict is alkalmas lehet [104]. 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 tényezőkhöz alapuló, valamint génexpresszió alapuló kockázatbecsléssel ellentmondásosan megítélt betegségek közül a klinikailag magas kockázatú betegek esetén van értelme genomikai vizsgálatnak. Ezen betegek egy részénél (közel felénél) az alacsony genomikai kockázat alapján a kemoterápia elhagyhatónak tűnik [105]. A fentiekben kívül egyéb vizsgálatok is léteznek a prognózis és ez alapján extrapolálva az endokrin terápia mellé adott kemoterápia vélhető hatásosságának megítélésére. A Prosigna (PAM50) teszt nemcsak egy molekuláris, génexpresszió alapuló tumorosztályozást ad (luminális A, luminális B, „HER2-enriched”, bazálisszerű), hanem egy risk of recurrence (ROR) recidívakockázati pontszámot is, amely a prognózis megítélésében segíthet [106]. Mivel egy dinamikus fejlődő alkalmazott tudományágról van szó, az ajánlások idővel változhatnak; legcélszerűbb a meglévő evidenciák és a klinikai kérdések tükrében dönteni a választandó tesztéről. A jelenleg legszélesebb körben alkalmazott, génexpressziós vizsgálatokon alapuló teszteket a 14. táblázatban foglaltuk össze.

Genetikai mutációk vizsgálata célzott terápiákhoz

A fenti multigén, döntően RNS-alapú tesztek mellett az emlőrák célzott terápiájához DNS- vagy RNS-alapú ge-

14. TÁBLÁZAT. Multigénexpresszió alapuló/molekuláris prognosztikai tesztek áttekintése (102–106)

Teszt	Módszer	Vizsgált gének/fehérjék száma	Betegcsoport/teszt szerepe	ASCO/NCCN ajánlás
Oncotype DX 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

netikai eltérések, génmutációk vizsgálatára lehet szükség. Ezeknek a vizsgálatoknak a típusát alapvetően a daganat hormonreceptor- és HER2-státusza határozza meg. Kivétel ez alól a PARP (poli-ADP-ribóz polimeráz) inhibitor kezelés prediktív markerének, a *BRCA1-2* mutációinak a vizsgálata. Az eredeti klinikai vizsgálat eredménye szerint a terápia magas kockázatú hormonreceptor-pozitív, HER2-negatív és tripla-negatív emlődaganatok esetén javasolt. A legújabb NCCN-irányelv alapján kiújuló, nem reszekábilis és/vagy metasztatikus esetben a PARP-inhibitor-terápia prediktív markere a csírasejtes *BRCA1-2* (1. evidenciaszint) vagy *PALB2* (2A evidenciaszint) mutáció jelenléte [107], illetve ezen mutációk esetén a terápia minden emlőrákszubtípusban javasolható.

Csírasejtes mutációk analízise az elsődleges vizsgálómódszer emlőrák esetén örökletesség vizsgálatakor és PARP-inhibitor-terápia szempontjából is. Csírasejtes mutáció vizsgálata javasolt az alábbi klinikai jellemzők alapján:

- <50 év
- „tripla-negatív” (ösztrogén-, progeszteronreceptor- és HER2/neu negatív) emlődaganat bármely életkorban,
- >2 primer emlődaganat ugyanabban a betegben (szinkron vagy metakron tumor),
- Askenázi zsidó felmenő és bármely életkorban előforduló emlődaganat,
- >3 emlő-, ovariális, pankreász-, és/vagy agresszív prosztatadaganat közeli rokonokban, beleértve a beteget,
- emlődaganat és egy további, Li–Fraumeni-szindrómára jellemző tumor (kötőszövetes tumor, oszteosarkóma, agytumor, mellődaganat, adrenokortikális tumor, leukémia, bronhoalveoláris tumor, kolorektális karcinóma) ugyanabban az egyénben vagy két rokonban, ahol az egyik érintett <45 éves,
- emlődaganat és >1 Peutz–Jeghers-polip a betegben,
- lobuláris emlőkarcinóma és diffúz (gyengén kohezív) gyomorrák a betegnél,

- lobuláris emlődaganat egy családtagnál, diffúz (gyengén kohezív) gyomorrák egy másik családtagnál, az egyik érintett <50 éves,

- emlődaganat és két egyéb, Cowden-szindrómára jellemző kritérium a betegnél,

- emlődaganat férfiak esetében: minden esetben javasolt a genetikai vizsgálat,

- PARP-inhibitor-terápiás indikáció

Magas rizikójú emlőrák definíciója (olaparib adjuváns vizsgálata – OlympiA – alapján) [108, 109]

TNBC esetében:

- neoadjuváns kemoterápia és műtét után non-pCR (patológiai komplett regresszió)

- adjuváns kemoterápia után, ha a diagnóziskor

- o hónali nyirokcsomó pozitív (≥pN1, bármilyen tumor-méretnél), vagy

- o hónali nyirokcsomó negatív (pN0) 2 cm-t meghaladó invazív primertumor-mérettel

HR+ HER2– emlőrák esetében (15. táblázat):

- neoadjuváns kemoterápia és műtét után non-pCR (patológiai komplett remisszió) és a klinikai patológiai stádium és ösztrogénreceptor-státusz, valamint szövettani grade (CPS+EG) pontszám ≥3

- adjuváns kemoterápia után, ha a diagnóziskor: ≥4 pozitív nyirokcsomó

A tumorszövetből igazolt *BRCA1-2* vagy *PALB2*-mutációt hordozó betegek esetén kötelező a vérből történő csírasejtes mutációvizsgálat, ami klinikai genetikus szakorvos hatáskörébe tartozik. Erre fel kell hívni a figyelmet a molekuláris patológiai leletben is. A folyamatban lévő klinikai vizsgálatok alapján a jövőben várhatóan minden emlőráktípusban a szomatikus *BRCA1-2* mutáció is bekerül a PARP-inhibitor-terápia prediktív markerei közé.

Tripla-negatív emlőkarcinómák prediktív jellegű molekuláris patológiai vizsgálatának a korábban leírt csírasejtes

15. TÁBLÁZAT. CPS EG (clinical and pathological stage [CPS] and estrogen-receptor status and histologic grade [EG]) pontszám számítása

Stádium/jellemzők	Pontok
Klinikai stádium (CS) (kezelés előtt)	I/IIA 0
	IIB/IIIA 1
	IIIB/IIIC 2
Patológiai stádium (PS) (kezelés után)	0/I 0
	IIA/IIIB/IIIA/IIIB 1
	IIIC 2
Receptorstátusz (E)	ER-pozitív 0
	ER-negatív 1
Nukleáris grádus(G)	1–2 0
	3 1

BRCA1-2, *PALB2*-mutáció és a PD-L1 vizsgálatán kívül jelenleg nincs más indikációja. Molekuláris patológiai vizsgálat hormonreceptor-pozitív emlőrákok esetén a hormonterápia, illetve CDK4/6 gátló terápia iránti rezisztenciáért felelős és többségében terápiás célpontokat is jelentő génmutációk azonosítására javasolt (pl. *PIK3/AKT/PTEN* útvonal génjeinek és az *ESR1* génnek a mutációi). A mutációk vizsgálata elsősorban tumorszövetből vagy citológiai mintákból történik, azonban ma már rendelkezésre állnak olyan érzékeny, PCR-en vagy új generációs szekvenáláson (NGS) alapuló módszerek, melyekkel megfelelő pontossággal lehet azonosítani ezeket a mutációkat a vérplazmából kinyerhető keringő tumor-DNS-ből (ctDNA) [110, 111]. Jelenleg a napi rutindiagnosztikában a folyadékbiopsziás vizsgálatoknak a rezisztenciamutációk és célzott terápiák prediktív génmutációinak kimutatásában van elsősorban szerepe. A molekuláris patológiai vizsgálatokat endokrin terápia során kialakuló rezisztencia, *ESR1*-mutáció gyanúja esetén mindig metasztázisból vagy vérből javasolt végezni. Ez alól kivételt a *PIK3CA*-mutáció vizsgálata jelenthet, mert ez a mutáció már a primer tumorokban is kimutatható az esetek kb. 40%-ában [112]. Emellett az *AKT1*- és *PTEN*-mutáció is *de novo* rezisztenciamechanizmusnak tekinthető, általában a primer előkezeletlen daganatban is jelen van. Ugyanakkor ezen mutációk esetén is érdemes a progressziókor metasztázisból vagy vérből vizsgálni a mutációt, mivel a progresszió daganatban nő a kimutathatósága a *de novo* rezisztenciamutációknak.

Agnosztikus prediktív markerek közül az *NTRK* gének fúziói rendkívül ritkák és jellemzően a szekretoros szövettani típushoz kötöttek. *RET*-fúzió szintén nagyon ritka, ugyanakkor a napi rutinban használt kisebb panelek részét képezi, így az esetek jelentős részében automatikusan vizsgálatra kerül az *NTRK*-fúzióval együtt.

A mikroszatellita-instabilitás az emlődaganatokban 0–1,5% gyakorisággal fordul elő, rutinszerű vizsgálata nem

javasolt. A magas tumormutációs terhelés elsősorban tripla-negatív emlőrákok esetén figyelhető meg, de az immunellenőrzőpont-gátló terápia szempontjából a prediktív értéke emlődaganatokban még vizsgálat tárgyát képezi.

A terápiás válasz, illetve minimális reziduális betegség folyadékbiopsziás alapú követése még nem a napi rutin része. A fenti vizsgálatok elvégzéséről multidiszciplináris teamben javasolt dönteni. A célzott terápiákhoz szükséges hotspot mutációk vizsgálatáról a 16. táblázat ad rövid áttekintést [113–117].

16. TÁBLÁZAT. Célzott terápiákhoz szükséges prediktív immunhisztokémiai és genetikai vizsgálatok összefoglalása az aktuális nemzetközi irányelvek alapján

Minden emlőkarcinóma: ER, PR, HER2, Ki-67 (immunhisztokémia)			
Receptorstátusz	Hormonreceptor-pozitív	HER2-pozitív, ER/PR-negatív	Tripla-negatív
Molekuláris patológiai vizsgálat, szomatikus mutációk	Hormonterápia-rezisztencia-mutációk: <i>PIK3CA</i> , <i>ESR1</i> , <i>AKT1</i> , <i>PTEN</i>	–	PD-L1-immunhisztokémia
Csírasejtes mutáció	<i>BRCA1-2</i> , <i>PALB2</i>		

Általánosságban azt mondhatjuk, hogy emlőrákok, elsősorban hormonreceptor-pozitív emlőrákok esetén kisebb célzott génpanelek (20–50 gén) alkalmazása javasolt. Emlődaganatok esetén a nagyobb komprehenzív (>300 gén) panelek vizsgálatának az indikációs köre szűk [118]. Terápiarezisztens, progresszió esetekben, amikor elfogytak az evidenciáalapú kezelések, jöhet szóba a Magyarországon is elérhető 500 génes molekuláris teszt elvégzése, amelynek indokoltságáról egyedi elbírálás után országos hatáskörű molekuláris onkoteam dönt.

A terápiás indikációk mellett diagnózis alátámasztására irányuló molekuláris vizsgálatot is végezhetünk (pl. szekretoros karcinómára jellegzetes *ETV6-NTRK3* vagy adenoid cisztikus karcinómára jellegzetes *MYB-NFIB* fúzió kimutatása).

Fontos megjegyezni, hogy 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” [119].

IMMUNFENOTÍPUS – „SURROGATE” TUMORTÍPUSOK

Az emlőrák molekuláris altípusainak leírása óta egyre nagyobb az igény a patológusokkal szemben arra, hogy a mindennapi emlőrákdiagnosztikában alkalmazott immunhisztokémiai

17. TÁBLÁZAT. Az emlőrákok terápiás besorolását segítő, immunhisztokémián alapuló beosztás a 2021. évi alapján módosított 2015. évi St. Gallen-i konszenzuskonferencia ajánlásai alapján [85, 93]

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 Ki-67-jelölődési index; pN0-pN1, pT1-pT2
intermedier	
kevésbé hormonreceptor-pozitív, fokozott proliferáció, nagy tumortömeg (luminális B-szerű)	alacsonyabb hormonreceptor-expresszió, magas Ki-67-jelölődési index, ≥pN2, hisztológiai grade 3, extenzív limfo-vaszkuláris 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 Ki-67-jelölődési index megítélésénél alacsony az 5% és az alatti érték, és magas a 30% vagy afelatti érték; a köztes értékek az ún. szürke zónába esnek [93].

vizsgálatok eredményének mintázata alapján sorolják be a daganatokat a molekuláris altípusokat megközelítően tükröző „surrogate” (helyettesítő) altípusokba. A 2015. évi St. Gallen-i konszenzuskonferencia [85] 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 17. 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-pozitív és HER2-pozitív), 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). A ER-PR+ fenotípusú daganatok ritkák, és

bár szokás őket „hormonreceptor-pozitív” besorolással illetni és az ER+ daganatoknál megszokott endokrin kezelésben részesíteni, nagy részük ER-PR- daganatként viselkedik, és jelentős részük műtermék (tívesen negatív ER-státusz vagy tívesen pozitív PR-státusz) lehet, ami miatt célszerű a ritka fenotípust verifikálni [120].

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 célmolekula 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 [121]. A szerződés keretében meghatározott mintát a rögzített feltételek mellett a patológusnak ki kell adnia, és a blokk (vagy a kért minta) átadását/küldését is dokumentálnia kell. Hasonló helyzet adódhat multigén expressziós vizsgálatokhoz történő mintaválasztás kapcsán is. A későbbi mintaválasztást elősegítheti, ha a leletezéskor eleve megjelölünk a molekuláris patológiai vizsgálatra alkalmas blokkot vagy blokkokat. 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 szakmai felkészültségéről. Általánosságban szólva, a hazai patológiai laboratóriumoknak azonban fel kell készülniük egy magasabb minőségi szint elérésére, amelynek elemeit az ISO 15189 követelményei tartalmazzák [122].¹

– A fentiekben jelzett technológiai jellegű külső minőség-ellenőrzésen kívül indokolt lenne az emlőrák szűrésében, illetve diagnosztikájában közreműködő patológiai egységek részére egy központilag szervezett diagnosztikus

Melléklet. Ajánlás emlőrákos minta szövettani leletének sémájára/tartalmára

Szövettani naplószám:
 Név:
 Születési adatok:
 TAJ szám:
 Beküldő:
 Preoperatív komplex emlővizsgálat eredménye (RKU vagy BIRADS besorolások, lokalizáció, méret(ek), elváltozás jellege (spikulált, körülírt, szerkezeti torzulás, mikromeszesedés stb.), többgócúság, hónali nyirokcsomóstátusz; 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: szentinel nyirokcsomó/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 közzétehető)
 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/mikroszkópos
 A tumor legnagyobb **makroszkópos mérete:** mm [többgócúság esetén (legalább) a legnagyobb góc]
 A tumor invazív komponensének **legnagyobb mikroszkópos mérete (invazív tumor mérete):** **mm** (többgócúság esetén a legnagyobb góc)
 A tumor(ok) (in situ és invazív komponens együtt) **legnagyobb mikroszkópos kiterjedése:** **mm**
In situ karcinóma:
DCIS
 Domináló struktúra:
 Nukleáris grade: LG – IG – HG
 Komédonekrózis: igen – nem
 Sebészi szél távolsága: mm (irány:)
 Mintázat: egygócú – többgócú – diffúz
 Kiterjedés: mm
Van Nuys-osztályozás [10. táblázat]:
 1 nem HG, nincs nekrosis
 2 nem HG, + nekrosis
 3 HG ± nekrosis
 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) ☐
Lobuláris intraepiteliális neoplázia (LCIS)
 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)érinvázió: van (fokális/extenzív) – nincs – bizonytalan**Sebészi szélek:** nem épek – épek – nem ítélt megHa nem épek, a **szélben azonosított tumor:** invazív – in situ – mindkettő – nem ítélt meg**Legközelebbinek ítélt szél:** mm**Távolság a legközelebbi széltől:** mm

Egyéb közeli szél megjelölése és távolsága: mm

Esetleges molekuláris vizsgálat céljára kiválasztott blokk(ok):.....

Nyirokcsomóstátusz:**Őrszemnyirokcsomó(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: mm**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) 4,41–5,4

Rossz prognózisú csoport (PPG-I, poor prognostic group) 5,41–6,4

Nagyon rossz prognózisú csoport (VPPG-I, very poor prognostic group) >6,41

ER %-ban pozitív, **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 ☐ 0+ ☐ 1+ ☐ 2+ ☐ 3+ ☐**HER2-ISH szükséges: igen – nem; ISH értékelése (13. táblázat):**

Egyéb immunhisztokémia:

PST esetén:

TR kategória NR kategória

RCB értéke: (I. – II. – III. kategória)

Megjegyzés:

.....

Dátum: Aláírás:

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

A piros elemek az emlőrákkal kapcsolatos International Collaboration on Cancer Reporting kezdeményezés szerint **kötelező (ún. „core”) tartalmi elemek**, szemben az egyéb, adott esetben lényeges információt közlő, opcionális (ún. „non-core”) elemekkel.

Melléklet (folytatás). Ajánlás emlőrákos minta citológiai leletének sémájára/tartalmára**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, sejtszegény, 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):

(és adatszolgáltatási) megfelelőséget javító, biztosító programot is felállítani az ehhez szükséges infrastruktúrával és anyagi forrásokkal.

– A kellően nagy forgalmú emlődiagnosztikai patológiai osztályokon (ebben az EUSOMA patológusonként 50 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 elbírálv a kérdéses esetet is.

¹Az ISO 15189 szabványnak való megfelelés rendszerszintű támogatás nélkül a legtöbb hazai laboratórium számára elérhetetlen célkitűzés. A kisebb laboratóriumok nem rendelkeznek a szabvány követelményeinek maradéktalan teljesítéséhez szükséges kapacitásokkal, míg a nagyobb intézmények esetében – bár elviekben adottak lehetnek a szakmai kompetenciák – gyakran hiányoznak a bevezetéshez és a fenntartható működtetéshez elengedhetetlen humán és infrastrukturális erőforrások, valamint a megfelelő jogi, szervezeti és pénzügyi feltételek. Mindez indokoltá teszi, hogy a szabványosítási folyamatot fenntartói, illetve ágazati szinten kezdeményezett és koordinált, célzott szakpolitikai intézkedések támogassák.

Az egységes szakmai minőség biztosítása érdekében szükség van egy olyan központi irányított, megfelelő erőforrás-allokációval is megtámogatott programra, amely figyelembe veszi a laboratóriumok eltérő adottságait, és lehetőséget teremt a fokozatos, de következetes előrehaladásra a szabványnak való megfelelés irányába. A magasabb szintű minőségbiztosítás európai szintű célkitűzés, ezért a helyi, nemzeti szintű értelmezés és annak leegyszerűsítése nem megengedhető. Ugyanakkor a szabvány követelményeinek teljes körű teljesítése – még megfelelő szakpolitikai támogatás mellett is – évekig tartó, komplex folyamatot igényel.

A patológiai szakma részéről adott a nyitottság a szükséges szakmai standardok felülvizsgálatára, valamint a nem megfeleléshez kapcsolódó kérdések értelmezésére. Mindaddig azonban, amíg a magasabb minőségi szint elérése nem jár sem szakmai, sem anyagi előnnyel a fenntartó oldaláról, a jelentősen megnövekedett követelményrendszernek való megfelelés életszerűsége, illetve indokoltsága is megkérdőjelezhető.

Köszönetnyilvánítás. A munkacsoport köszönetét fejezi ki az ICCR-nek, hogy ábráit felhasználhattuk, különösen Fleur Websternek, aki segített ebben, dr. Forrai Gábornak, dr. Ujlaki Mátyásnak, dr. Kahán Zsuzsának és az általuk vezetett munkacsoport(ok)nak; továbbá dr. Lotz Gábornak, dr. Kelemen Péternek, dr. Halmy Csabának és dr. Báthory-Fülöp Lászlónak, hogy az előkészületek alatt folytatott konzultáció során, illetve a nyilvános vita alatt építő megjegyzéseikkel segítették a dokumentum végleges szövegének kialakítását.

Kefelevonatban hozzáadott megjegyzés: A HER2-értékelés 0+ („ultra-low”) kategóriája a CAP 2025. márciusi leletezési templátfriessítése és Rakha EA, Tan PH, van Bockstal MR et al: International expert consensus recommendations for HER2 reporting in breast cancer: Focus on HER2-low and ultralow categories. Mod Pathol in press közleménye alapján, az V. Emlőrák Konszenzus Konferencia után, a kefelevonatban került hozzáadásra.

IRODALOM

1. Cserni G, Francz M, Járny B, et al: Az emlőrák patológiai diagnosztikája, feldolgozása és kórszövettani leletezése. Szakmai útmutatás a IV. Emlőrák Konszenzus Konferencia alapján. *Magy Onkol* 64:301-328, 2020
2. Cserni G, Francz M, Járny B, et al: Pathological diagnosis, work-up and reporting of breast cancer 1st Central-Eastern European Professional Consensus Statement on Breast Cancer. *Pathol Oncol Res* 28:1610373, 2022
3. Todd JH, Dowle C, Williams MR, et al: Confirmation of a prognostic index in primary breast cancer. *Br J Cancer* 56:489-492, 1987
4. 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
5. Tóth J, Cserni G, Kálmán E, et al: Az emlőrák patológiai feldolgozása és kórszövettani leletezése. *Magy Onkol* 44:14-16, 2000
6. Amendoeira I, Apostolikas N, Bellocq JP, et al: Ed. Wells CA. Quality assurance guidelines for pathology. In: European Guidelines for Quality Assurance in Breast Cancer Screening and Diagnosis, 4th edition. Eds. Perry N, Broeders M, de Wolf C, et al. European Commission, Luxembourg 2006, pp. 219-311
7. Blamey RW, Ellis IO, Pinder SE, et al: Survival of invasive breast cancer according to the Nottingham Prognostic Index in cases diagnosed in 1990-1999. *Eur J Cancer* 43:1548-1555, 2007
8. Járny B, Székely E, Istók R, et al: A citopatológus és a radiológus együttműködése a citopatológiában. *LAM* 17:233-237, 2007
9. Cserni G, Francz M, Járny B, et al: Az emlőrák patológiai diagnosztikája, feldolgozása és kórszövettani leletezése. *Magy Onkol* 54:217-226, 2010
10. 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
11. 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; June 2016. https://www.rcpath.org/uploads/assets/7763be1c-d330-40e8-95d08f955752792a/g148_breastdataset-hires-jun16.pdf
12. Cserni G, Francz M, Járny 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
13. Allison KH, Hammond ME, Dowsett M, et al: Estrogen and progesterone receptor testing in breast cancer: American Society of Clinical Oncology / College of American Pathologists guideline update. *J Clin Oncol* 38:1346-1366, 2020
14. Lee AHS, Carder P, Deb R, et al: Guidelines for non-operative diagnostic procedures and reporting in breast cancer screening; August 2021. <https://www.rcpath.org/static/4b16f19c-f7bd-456c-b212f557f8040f66/G150-Non-op-reporting-breast-cancer-screening.pdf>
15. Fox S, Chen CJ, Chua B, et al: Ductal Carcinoma in Situ, Variants of Lobular Carcinoma in Situ and Low Grade Lesions Histopathology Reporting Guide. 1st edition. International Collaboration on Cancer Reporting, Sydney 2021
16. Ellis I, Allison KH, Dang C, et al: Invasive Carcinoma of the Breast Histopathology Reporting Guide. 2nd edition. International Collaboration on Cancer Reporting, Sydney 2022
17. Bossuyt V, Provenzano E, Symmans WF, et al: Invasive Carcinoma of the Breast in the Setting of Neoadjuvant Therapy Histopathology Reporting Guide. 2nd edition. International Collaboration on Cancer Reporting, Sydney 2023
18. Cserni G, Brogi E, Cody HS III, et al: Surgically Removed Lymph Nodes for Breast Tumours Histopathology Reporting Guide. 1st edition. International Collaboration on Cancer Reporting; Sydney 2023
19. Wolff AC, Somerfield MR, Dowsett M, et al: Human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline update. *Arch Pathol Lab Med* 147:993-1000, 2023
20. Field AS, Schmitt F, Viel P: IAC standardized reporting of breast fine-needle aspiration biopsy cytology. *Acta Cytol* 61:3-6, 2017
21. 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
22. 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 Cytol* 63:291-301, 2019
23. 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
24. Loibl S, Székely N, Szász AM, et al: Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 35:159-182, 2024
25. Rakha EA, Ellis IO: An overview of assessment of prognostic and predictive factors in breast cancer needle core biopsy specimens. *J Clin Pathol* 60:1300-1306, 2007
26. Rubio IT, Marotti L, Biganzoli L, et al: EUSOMA quality indicators for non-metastatic breast cancer: An update. *Eur J Cancer* 198:113500, 2024
27. 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
28. Elfgen C, Leo C, Kubik-Huch RA, et al: Third International Consensus Conference on lesions of uncertain malignant potential in the breast (B3 lesions). *Virchows Arch* 483:5-20, 2023
29. 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
30. Biganzoli L, Cardoso F, Beishol M, et al: The requirements of a special breast centre. *Breast* 51:65-84, 2020
31. 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
32. 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
33. Miquelstarena-Standley E, Jourdan ML, Collin C, et al: Effect of decalcification protocols on immunohistochemistry and molecular analyses of bone samples. *Mod Pathol* 33:1505-1517, 2020
34. 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
35. Tot T, Gere M, Pekár G, et al: Breast cancer multifocality, disease extent, and survival. *Hum Pathol* 42:1761-1769, 2011
36. 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
37. Kaufmann M, Morrow M, von Minckwitz G, Harris JR; Biedenkopf Expert Panel Members. Locoregional treatment of primary breast cancer: consensus recommendations from an International Expert Panel. *Cancer* 116:1184-1191, 2010
38. 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
39. Lázár Gy, Kelemen P, Kósa Cs, et al: IV. Emlőrák Konszenzus Konferencia – Az emlőrák korszerű sebészeti kezelése. *Magy Onkol* 64:329-346, 2020
40. Lázár Gy, Bursics A, Farsang Z, et al: III. Emlőrák Konszenzus Konferencia – Az emlőrák korszerű sebészeti kezelése. *Magy Onkol* 60:194-207, 2016
41. Bundred JR, Michael S, Stuart B, et al: Margin status and survival outcomes after breast cancer conservation surgery: prospectively registered systematic review and meta-analysis. *BMJ* 378:e070346, 2022
42. Rakha EA, Quinn C, Masannat YA, et al: Revisiting surgical margins for invasive breast cancer patients treated with breast conservation therapy – Evidence for adopting a 1 mm negative width. *Eur J Surg Oncol* 50:108573, 2024
43. 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
44. 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

45. 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
46. Sejbén A, Kószó R, Kahán Z, et al: Examination of tumor regression grading systems in breast cancer patients who received neoadjuvant therapy. *Pathol Oncol Res* 26:2747–2754, 2020
47. 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
48. Hortobagyi G, Connolly JL, D'Orsi CJ, et al: Breast. In: *AJCC Cancer Staging Manual*, 8th edn. Eds. Amin MB, Edge SB, Greene FL, et al. Springer, New York 2017, pp. 587–628
49. Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C (eds.): *TNM Classification of Malignant Tumours*, 8th edn. John Wiley and Sons, Chichester 2017
50. Cserni G, Brogi E, Cody HS, et al: Reporting of surgically removed lymph nodes for breast tumors: Recommendations from the International Collaboration on Cancer Reporting. *Arch Pathol Lab Med* 146:1308–1318, 2022
51. Cserni G, Maguire A, Bianchi S, et al: Sentinel lymph node assessment in breast cancer – an update on current recommendations. *Virchows Arch* 480:95–107, 2022
52. 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
53. Krishnamurti UG, Allison KH, Fitzgibbons PL, Connolly JL: Protocol for the examination of resection specimens from patients with invasive carcinoma of the breast. V. 4.10.0.0 [2024. június]. <https://www.cap.org/protocols-and-guidelines/cancer-reporting-tools/cancer-protocol-templates>
54. WHO Classification of Tumours Editorial Board: *WHO Classification of Tumours of the Breast*, 5th edn. International Agency for Research on Cancer, Lyon 2019
55. 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
56. Consensus Conference Committee: Consensus Conference on the classification of ductal carcinoma in situ. *Cancer* 80:1798–1802, 1997
57. 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
58. Koleoso K, Toubacaris N, Brogi E, et al: The presence of extensive lymphovascular invasion is associated with higher risks of local-regional recurrence compared with usual lymphovascular invasion in curatively treated breast cancer patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 120:835–844, 2024
59. 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
60. Dieci MV, Radošević-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
61. 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
62. 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: the American College of Surgeons Oncology Group Z0011 randomized trial. *Ann Surg* 252:426–433, 2010
63. 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
64. 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
65. Hetterich M, Gerken M, Ortmann O, et al: Adjuvant chemotherapy for breast cancer patients with axillary lymph node micrometastases. *Breast Cancer Res Treat* 187:715–727, 2021
66. Gradishar WJ, Moran MS, Abraham J, et al: *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology – Breast Cancer*, Version 6.2024, November 11, 2024. www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf
67. Weber WP, Hanson SE, Wong DE, et al: Personalizing locoregional therapy in patients with breast cancer in 2024: Tailoring axillary surgery, escalating lymphatic surgery, and implementing evidence-based hypofractionated radiotherapy. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 44:e438776, 2024
68. Cserni G: Őrszemnyirokcsomó-státusz és hónaljhi blokkdissectio az emlőrák sebészeti ellátásában. *Orv Hetil* 155:203–215, 2014
69. Cserni G: Őrszemnyirokcsomó-biopszia és axilláris blokkdissectió korai emlőrákban – Algoritmus magyarázatokkal, nyitott kérdésekkel. *Magy Seb* 69:4–13, 2016
70. 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
71. 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
72. 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
73. 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
74. Bussolati G, Annaratone L, Medico E, et al: Formalin fixation at low temperature better preserves nucleic acid integrity. *PLoS One* 6: e21043, 2011
75. 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
76. 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
77. 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
78. 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
79. Hanna W, Barnes P, Berendt R, et al: Testing for her2 in breast cancer: current pathology challenges faced in Canada. *Curr Oncol* 19:315–323, 2012
80. Rakha EA, Tan PH, Quinn CM, et al: UK Recommendations for HER2 assessment in breast cancer: an update. *J Clin Pathol* 76:217–227, 2023
81. 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
82. 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
83. 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
84. 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>
85. 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
86. Curigliano G, Burstein HJ, Gnant M, et al: Understanding breast cancer complexity to improve patient outcomes: The St Gallen International Consensus Conference for the Primary Therapy of Individuals with Early Breast Cancer 2023. *Ann Oncol* 34:970–986, 2023
87. Vyberg M, Nielsen S: Proficiency testing in immunohistochemistry – experiences from Nordic Immunohistochemical Quality Control (NordIQ). *Virchows Arch* 468:19–29, 2016
88. 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
89. 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

90. Rakha EA, Miligy IM, Quinn CM, et al: Retrospective observational study of HER2 immunohistochemistry in borderline breast cancer patients undergoing neoadjuvant therapy, with an emphasis on Group 2 (HER2/CEP17 ratio ≥ 2.0 , HER2 copy number <4.0 signals/cell) cases. *Br J Cancer* 124:1836-1842, 2021
91. 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
92. 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
93. Burstein HJ, Curigliano G, Thürlimann B, et al: Customizing local and systemic therapies for women with early breast cancer: the St. Gallen International Consensus Guidelines for treatment of early breast cancer 2021. *Ann Oncol* 32:1216-1235, 2021
94. Krenács T, Bozóky B, Krenács L: Immunhisztokémia, immuncitokémia. In: *Patológiai és molekuláris onkodiagnosztikai módszerek*. Szerk. Krenács T, Bódör Cs, Matolcsy A. Medicina Kiadó 2020, pp. 161-218
95. Schmid P, Cortes J, Dent R, et al: Pembrolizumab for early triple-negative breast cancer. *N Engl J Med* 382:810-821, 2020
96. Schmid P, Cortes J, Dent R, et al: Overall survival with pembrolizumab in early-stage triple-negative breast cancer. *N Engl J Med* 391:1981-1991, 2024
97. Han EK, Woo JW, Suh KJ, et al: PD-L1 (SP142) expression in primary and recurrent/metastatic triple-negative breast cancers and its clinicopathological significance. *Cancer Res Treat* 56:557-566, 2024
98. Huang X, Anderson SA, Siegal JP, et al: Comparison of PD-L1 [22C3] expression in paired primary and metastatic breast carcinoma. *Clin Breast Cancer* 24:e310-e318, 2024
99. Boman C, Zerdes I, Martensson K, et al: Discordance of PD-L1 status between primary and metastatic breast cancer: A systematic review and meta-analysis. *Cancer Rev Treat* 99:102257, 2021
100. 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
101. Cortes J, Cescon DW, Rugo HS, et al: Pembrolizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy for previously untreated locally recurrent inoperable or metastatic triple-negative breast cancer (KEYNOTE-355): a randomised, placebo-controlled, double-blind, phase 3 clinical trial. *Lancet* 396:1817-1828, 2020
102. 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
103. Kalinsky K, Barlow WE, Gralow JR, et al: 21-Gene assay to inform chemotherapy benefit in node-positive breast cancer. *N Engl J Med* 385:2336-2347, 2021
104. Sestak I, Martín M, Dubsky 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
105. Cardoso F, van't Veer LJ, Bogaerts J, et al: 70-Gene signature as an aid to treatment decisions in early-stage breast cancer. *N Engl J Med* 717-729, 2016
106. Sestak I, Buus R, Cuzick J, et al: Comparison of the performance of 6 prognostic signatures for estrogen receptor-positive breast cancer: A secondary analysis of a randomized clinical trial. *JAMA Oncol* 4:545-553, 2018
107. Gradishar WJ, Moran MS, Abraham J, et al: National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology, Breast Cancer, Version 3.25, March 18, 2025. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf
108. Vergote I, González-Martín A, Ray-Coquard I, et al: European experts consensus: BRCA/homologous recombination deficiency testing in first-line ovarian cancer. *Ann Oncol* 33:276-287, 2022
109. Tutt ANJ, Garber JE, Kaufman B, et al: Adjuvant olaparib for patients with BRCA1- or BRCA2-mutated breast cancer. *N Engl J Med* 384:2394-2405, 2021
110. Beaver JA, Jelovac D, Balukrishna S, et al: Detection of cancer DNA in plasma of patients with early-stage breast cancer. *Clin Cancer Res* 20:2643-2650, 2014
111. Heidrich I, Ačkar L, Mossahebi Mohammadi P, Pantel K: Liquid biopsies: Potential and challenges. *Int J Cancer* 148:528-545, 2021
112. Vasan N, Toska E, Scaltriti M: Overview of the relevance of PI3K pathway in HR-positive breast cancer. *Ann Oncol* 30(Suppl.10):x3-x11, 2019
113. Hagemann IS: Molecular testing in breast cancer: A guide to current practices. *Arch Pathol Lab Med* 140:815-824, 2016
114. Vieira AF, Schmitt F: An update on breast cancer multigene prognostic tests—emergent clinical biomarkers. *Front Med* 5:248, 2018
115. 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
116. Mateo J, Lord CJ, Serra V, et al: A decade of clinical development of PARP inhibitors in perspective. *Ann Oncol* 30:1437-1447, 2019
117. Rókuszt A, Melegh Zs, Vereczkey I, et al: Prediktív markerek vizsgálata nőgyógyászati, prosztata- és emlőkarcinómákban. *Magy Onkol* 68:289-297, 2024
118. 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
119. Krenács T, Fónyad L, Glasz T, et al: Patológiai mintaelőkészítés és -feldolgozás. In: *Patológiai és molekuláris onkodiagnosztikai módszerek*. Szerk. Krenács T, Bódör Cs, Matolcsy A. Medicina Kiadó 2020, pp. 85-121
120. Cserni G, Francz M, Kálmán E, et al: Estrogen receptor negative and progesterone receptor positive breast carcinomas – how frequent are they? *Pathol Oncol Res* 17:663-668, 2011
121. Matias-Guiu X, Raspollini MR, Kulka J, et al: The role of the pathologist in the design and conducting of biomarker-driven clinical trials in cancer: position paper of the European Society of Pathology. *Virchows Arch* 486:207-214, 2025
122. Schneider F, Maurer C, Friedberg RC: International Organization for Standardization (ISO) 15189. *Ann Lab Med* 37:365-370, 2017