

**Az Egészségügyi Minisztérium módszertani levele**  
**Az emlő műtéti- és biopsziás anyagok pathológiai feldolgozása**

*Készítette: Az Országos Pathológiai Intézet és a Pathologus Szakmai Kollégium*

A jelenleg Európában érvényes protokollok használata célszerű a magyar gyakorlatban, részben azért, mert így megvalósítható az európai csatlakozás ránk, pathologusokra eső feladat-csomagja, másrészt, mert azok sok éves tapasztalatra épülve kristályosodtak ki. A jelenlegi meghatározó protokollok többnyire az emlőszűrés tapasztalatait felhasználva készültek.

NHS BSP Pathology reporting in breast cancer screening 3<sup>rd</sup> Edition 2003

NHS BSP Guidelines for non-operative diagnostic procedures and reporting in breast cancer screening 2001

European guidelines for quality assurance in mammography screening Third edition 2001: Quality assurance guidelines for pathology in mammography screening

Magyarországon az emlőszűrés bevezetésekor közreadtak egy rövid protokollgyűjteményt, amelynek pathológiai fejezete már a fenti útmutató kiadványokra alapozva íródott. Itt kell megemlíteni a 2000-ben megjelent ún. Egri Konszenzus dokumentumot is, és az Egészségügyi Minisztérium 2000-ben megjelent kiadványát („Zöld Könyv”), amely útmutatást adott az emlőszűrésen felfedezett elváltozások feldolgozásához.

Szervezett szűrés az onkológiában. Minőségbiztosítási kézikönyv és módszertani útmutató. Egészségügyi Minisztérium, Budapest 2000

Magyar Onkológia 2000: 44. évf. 1.szám.

A mammográfiás emlőszűrés és a korai emlőrák diagnosztikájára és terápiájára vonatkozó protokollok gyűjteménye. „Egészséges Nemzetért” Népegészségügyi Program 2001

Az emlőszűrés alapvetően megváltoztatja a korábbi pathológiai gyakorlatot, új módszerek bevezetésére, új szemlélet elsajátítására van szükség. Általános tapasztalat, hogy a szűréssel bevezetett új pathológiai gyakorlat kedvezően hat vissza a tünetes emlőbetegségek pathológiai diagnosztikájára, így csak bizonyos pontokon van értelme a kétféle gyakorlatot különválasztani.

A pathologusok számára új, a mindennapi gyakorlatba bevezetendő – sok helyen már bevezetett – módszerek a következők:

- ultrahang-vezérelt aspirációs cytológiai mintavétel: jelentőségét mi sem mutatja jobban, mint az a tény, hogy külön módszertani levél készül ebben a témában.
- core biopszia feldolgozás és értékelés
- specimen mammográfia
- az orientált rezekátumok felszíneinek pontos jelölése
- őrszem (sentinel) nyirokcsomó feldolgozás.

Az emlő betegségeivel kapcsolatos új, korszerű szemlélet alapja a multidiszciplinaritás: a diagnosztikában, a sebészi- és posztoperatív terápiában megvalósuló szoros együttműködés az egyes érintett szakmák között.

Az emlőbetegségek diagnosztikája három pilléren nyugszik, az ún. "diagnosztikus triász" elemei a fizikális diagnosztika, a képalkotó diagnosztika és a cytopatológiai diagnosztika. A protokollokban leírt algoritmusok szerint alakulnak a további teendők attól függően, hogy milyen mértékű az egyezés az egyes vizsgálatok eredményei között. Malignus tumorok esetén a posztoperatív kezelés egyénre szabott, mert igazodnia kell az emlő tumorok sajátos heterogenitásához és optimális együttműködés esetén a terápiás döntés is konszenzus eredménye.

Ebben a módszertani levélben a szorosan vett pathologiai feldolgozás lépései szerepelnek, és csak a legszorosabban kapcsolódó határterületi kérdések tárgyalására van lehetőség.

Ahhoz, hogy pontos pathologiai véleményt tudjunk mondani egy adott emlőelváltozásról, ismernünk kell a műtét előtti vizsgálatok eredményét, a klinikai adatokat. A sebésztől a kivett emlőrészlet pontos orientálását várjuk, mert csak így lehet pontosan meghatározni az elváltozás elhelyezkedését a rezekátumban ill. annak távolságát megadni a releváns sebészi szélektől. Optimális esetben a műtégi anyag azonnal, friss állapotban kerül a pathologiai osztályra anélkül, hogy a sebész rámetsett volna.

### **Preoperatív vizsgálat: core biopszia**

A core biopsziákat jelenleg két fő indikációval végzik.

- Az egyik a preoperatív diagnosztika, ilyenkor a diagnosztikus triász egyik pillére lehet.
- A másik fő indikációs terület az onkológiai kezelések változásával függ össze: a primeren nem operálható, vagy a szervmegtartás reményében várhatóan az onkológiai kezeléssel megkisebbithető tumorok neoadjuváns kezelését megelőzően végzett core biopsziás mintából a tumor típusa, optimális esetben grade-je, és prediktív faktorok (ösztrogén- és progesteron receptor, Her2/neu) határozhatók meg.

A core biopsziák beágyazása: lényeges, hogy a szövethengerek a hossz tengelyükkel párhuzamosan kerüljenek a blokkba. Általában 2-3 db 1mm vastag, 10mm hosszú hengert kapunk vizsgálatra. Ezeket a kis biopsziákra érvényes szabályok szerint több rétegben vizsgáljuk. Ha preoperatív diagnosztikus céllal kaptuk az anyagot vizsgálatra, nagyon lényeges, hogy ismerjük a mammográfiás- és ultrahang vizsgálat, valamint a fizikális vizsgálat eredményét is, mielőtt kórszövettani véleményt adunk. Ebben ugyanis pontosan reflektálni kell az előbbiekre, amit részben a core biopsziák ajánlott kódolása (B1-B5) is lehetővé tesz. (*Kulka, Cserni, Péntek: Az emlő core- (henger-) biopsziák kódolása: B1-B5. Orv. Hetil. 2003;144(27):1357*) A neoadjuváns kezelés előtt végzett core biopsziás mintából a tumorok minden, a kezelést befolyásoló sajátosságát meg kell határoznunk és le kell írunk: típus, grade, esetleg vascularis invázió, in situ komponens, ösztrogén- és progesteron receptor tartalom, Her2/neu státusz.

## **Intraoperatív vizsgálat**

A **fagyasztásos vizsgálatok** kérdésében nincs valódi konszenzus az egyes európai centrumok között sem. Általában azonban elfogadható az az álláspont, hogy a szűrésen felfedezett, *nem tapintható léziók eseteiben nem tanácsos, a mikrokalcifikációval társuló in situ ductalis carcinomák eseteiben nincs értelme.* A megbízható preoperatív diagnosztikus triász eredménye, ideértve a core biopszia eredményét is, kellő biztonságot kell adjon az operáló sebésznek a műtét pontos tervezéséhez. Itt kell szólni a **sentinel nyirokcsomók** intraoperatív vizsgálatának kérdéséről is. A beteg számára bizonyos értelemben előnyt jelent, ha a sentinel nyirokcsomó intraoperatív vizsgálata során bebizonyosodik benne a metastasis, így az axillaris blokkdisszekciót egy ülésben el lehet végezni. Az őrszem nyirokcsomó intraoperatív vizsgálata során azonban nem dolgozhatjuk fel a nyirokcsomó egészét, így a negatív eredményt időlegesnek kell tekinteni addig, amíg a fixálás, beágyazás és lépcsőzetes metszés után meggyőződünk a tumor mentességéről. Az őrszem nyirokcsomó intraoperatív vizsgálatára az imprint cytológiai vizsgálat vagy fagyasztott metszet használatos, a helyi adottságoknak legmegfelelőbbet ajánlott alkalmazni. (*European Working Group for Breast Screening Pathology, Cserni G. Pathological Work-up of sentinel lymph nodes in breast cancer. Eur J Cancer 2003;39:1654-1667*)

## **Specimen mammográfia**

Az intraoperatív specimen mammográfias vizsgálat az esetek döntő többségében az elváltozást diagnosztizáló radiológiai osztályon történik. Megfelelő felszerelés birtokában a patológiai osztályok is végezhetik ezt a vizsgálatot, a filmet azonban minden esetben össze kell hasonlítani az eredeti mammogrammal úgy, hogy mammográfus radiológus is jelen legyen.

## **Molekuláris vizsgálatok, szövetbank**

Amennyiben rendelkezésre áll olyan infrastruktúra, amely lehetővé teszi szövetminták lefagyasztását és -80°C-on történő tárolását, a frissen kapott rezekátum kellő orientálása és sebési felszíneinek jelölése (ld. később) után ajánlott a tumorszövet egy részének ilyen módon történő tárolása – természetesen anélkül, hogy ez a diagnosztikus lehetőségeket a legcsekélyebb mértékben is rontaná.

## **Makroszkópos vizsgálat**

A makroszkópos vizsgálat lépései kissé eltérnek a műtéti anyag típusától, és a betegség felfedezésének körülményeitől (szűrésen kiemelt vagy tünetes) függően.

Minden esetre érvényes azonban, hogy

- legalább 24 órán át fixáljuk pufferolt formalinban
- megadjuk a rezekátum méretét cm-ben, három dimenzióban
- megfestjük a felszíneket, lehetőleg legalább kétféle jelölést alkalmazva (pl. tus: kiválóan alkalmas az ún. ruhajelölő tus, amely olcsó, 11-es kiszerelésben kapható, és Alcián kék) úgy, hogy a sebész által elhelyezett orientációs jelölések alapján az irányok pontosan reprodukálhatóak legyenek a metszeteken is.

- a szeletelés után látott szerkezetet leírjuk, ha körülírt léziót látunk, ennek méretét cm-ben vagy mm-ben megadjuk a tér három irányában.
- kétséget kizáróan megállapítjuk, hogy egy vagy több kóros terime van-e az állományban
- sorszámozva indítjuk a blokkokat úgy, hogy a makroszkópos leírásból pontosan vissza lehessen következtetni minden blokk elhelyezkedésére az eredeti preparátumon belül
- a maradék szeleteket sorba rakva (pl. gézbe csomagolva) tároljuk.

### **Diagnosztikus excízió, lumpectomia, quadrantectomia, segmentectomia**

- Legcélszerűbb az emlőbimbó-periféria tengelyre merőleges síkban felszeletelni.
- Ha szűrésen felfedezett elváltozásról van szó, a szeletekről is specimen mammográfiás felvételt készítünk, és ezen is azonosítjuk a kóros elváltozást. Minden kórosnak látszó területet, minden mikrokalcifikációt tartalmazó állományt elindítunk. A blokkokat a filmen is be kell jelölni.
- A feltételezett malignus elváltozáshoz legközelebb eső reszekciós felszín(ek)et elindítjuk

### **Mastectomia + axillaris blokk**

- Az egyértelműen kóros elváltozáson kívül minden kvadránsból és az emlőbimbóból is indítunk.
- Az axillaris nyirokcsomókat gondosan felkeressük, minden megtalált nyirokcsomót elindítunk. 5 mm-nél kisebb nyirokcsomókat félbevágva, mindkét felület indítjuk. Az 5 mm-nél nagyobb nyirokcsomókat célszerűbb a hossz tengelyükre merőlegesen szeletelni, minden szeletet elindítani. Az egyértelműen tumoros, több cm-s nyirokcsomókból elegendő reprezentatív szelet indítása. A nyirokcsomók számát rögzítjük a leírásban.

### **A kórszöveti lelet tartalma**

A beteg adatai

Beküldő intézmény, orvos neve.

Klinikai – képkötő adatok, előzmények. A sebész jelölései.

Makroszkópos leírás. Ha történt, a specimen mammográfiás felvételen látott eltérések leírása. Indított blokkok száma.

Mikroszkópos leírás – malignus tumorok eseteiben a típus, grade (invazív carcinomák grading-jét ld. lent), vascularis (vérér vagy nyirokér) invázió, mikroszkópos méret és a reszekciós felszínektől való távolság mindig szerepeljen.

Invazív carcinomák esetében ösztrogén. és progesteron receptor státusz, Her2/neu meghatározás eredménye.

Axillaris nyirokcsomók: összes vizsgált nyirokcsomó száma, ebből mennyiben van áttét.

Diagnózis. BNO és SNOMED kódok.

Carcinomák esetében TNM\*, invazív carcinomák esetében Nottingham Prognosztikai Index\*\*

Vélemény/utóirat: a lelet összefoglalása, a lelet alapján esetleg szükséges további teendők leírása.

Kódolt beavatkozások és vizsgálatok, pontértékek

## Módosított Bloom-Richardson ( Elston- Bloom-Richardson ) grade

Tubulusképzés

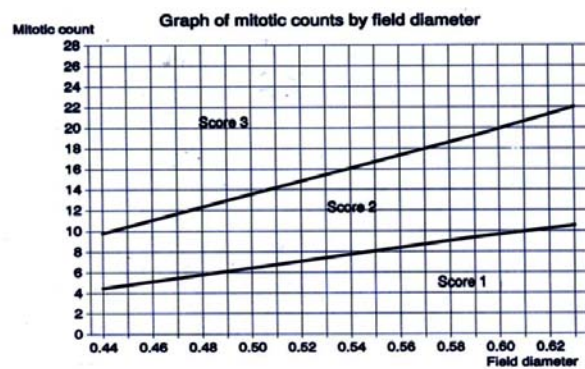
0-10%	1
10-75%	2
>75%	3

Polymorphizmus

enyhe	1
közepes	2
kifejezett	3

Mitózisok száma

10 nagy nagyítású látóterenként



Az angol guideline-ból átvett ábráról leolvasható a saját mikroszkópunk 40x objektív látóterének átmérője, ami alapján leolvasható a görbéről az egyes pontértékekhez (score) tartozó megengedett maximális mitózisszám 10 nagy nagyítású (x400) látótérben

\*A legújabb TNM beosztás 2003. január óta használatos. Az emlőre vonatkozó részletes leírás megtalálható: Orvosi Hetilap 2003;144(32)1563-1568. *Cserni Gábor és Kulka Janina. Az emlőrákok új TNM klasszifikációja.*

\*\*Nottingham Prognosztikai Index (NPI) kiszámítása:

**0,2x tumorméret (cm) + Grade + Nyirokcsomó státusz<sup>+</sup>**

<sup>+</sup> nincs nyirokcsomó áttét: 1

1-3 nyirokcsomóban van áttét: 2

4+ nyirokcsomóban van áttét: 3

3 alatt: kiváló prognózis

3,14 alatt: jó prognózis

5,4 alatt: közepes prognózis

5,4 fölött: rossz prognózis

**Leletformula:** A szűrésen kiemelt elváltozások patológiai feldolgozásának összefoglalására szolgál egy egyoldalas összesítő, amelyet az operáló sebésztől kell megkapnunk (a beteg a mammográfiás centrumban kapja meg, mielőtt műtetre kerül), és a mammográfiás centrumba kell visszaküldenünk. A rendszeres, folyamatos adatfeldolgozáshoz van erre szükség.

### **Mikroszkópos diagnosztika**

Diagnosztikus kategóriák. A 2003-ban megjelent WHO atlasz (*Tumours of the breast and Female genital organs. Eds. Fattaneh A. Tavassoli & Peter Devilee. IARC Press Lyon 2003*) felosztása és szövege alapján.

### **Hám eredetű tumorok**

#### **Invasiv ductalis carcinoma (NOS, vagy NST)**

Az emlő carcinomák legnagyobb csoportja, heterogén megjelenésű tumorok tartoznak ide, amelyekben hiányoznak azok a jellegzetességek, amelyek alapján specifikus csoportba lennének besorolhatóak.

Altípusai:

Kevert carcinoma: A tumor kevesebb, mint 50%-át invasiv ductalis carcinoma (NOS) alkotja, a fennmaradó rész valamilyen speciális típusú, vagy lobularis carcinoma. Ha az invasiv ductalis carcinoma (NOS) a tumor több mint felében megfigyelhető nem tartozik ebbe a kategóriába.

Pleiomorph carcinoma: A daganat több mint felében bizarr tumoros óriássejtek láthatók, squamosus, vagy orsósejtes differenciáció előfordulhat.

Carcinoma osteoclast óriássejtekkel: Ezekben a tumorokban a stromában osteoclast típusú óriássejtek figyelhetők meg.

Carcinoma choriocarcinomás elemekkel: A valódi choriocarcinomás differenciáció nagyon ritka. Az invasiv ductalis carcinomák 60%-ában elszórtan előfordulhatnak Béta HCG pozitív sejtek.

Carcinoma melanotikus jelleggel: Néhány eset szerepel az irodalomban, amikor az emlőben invasiv ductalis carcinoma és malignus melanoma kombinációja alkotta a tumort. Ezeket a tumorokat el kell különíteni a primer emlő melanomáktól, vagy azoktól az esetektől, amikor a bőr infiltráció révén melanin pigment juthat a tumorsejtek cytoplasmájába. Ugyancsak el kell különíteni a melanin pigmentet az emlő carcinomákban olykor látható lipofuscin depozíciótól.

#### **Invasiv lobularis carcinoma**

Általában in situ lobularis carcinomával társuló tumor, amely diszkohezív sejtekből áll, ezek egyesével elszórtan, vagy egysoros oszlopokba rendezetten láthatók fibrosus stromában.

Variánsok:

- *klasszikus*: kicsiny, egyforma sejtek alkotják, a fent leírt klasszikus infiltrációs mintázat jellemzi.
- *szolid* variáns: kicsiny, egyforma sejtek összefüggő mezői láthatók.

- *alveoláris* variáns: a kicsiny, viszonylag monomorph sejtek gömbölyded aggregátumokat alkotnak.
- *pleiomorph* lobularis carcinoma: a klasszikus lobularis carcinomára jellemző infiltrációs mintázat mellett kifejezett polymorphismus látható. Apocrin, vagy histiocytoid differenciáció előfordulhat ezekben a tumorokban
- *Tubulo-lobularis carcinoma*: monomorph, kis sejtekből felépülő tumor, melyben kicsiny tubularis képződmények mellett a klasszikus lobularis carcinomákra jellemző infiltrációs mintázat is megfigyelhető

### **Tubularis carcinoma**

Speciális típusú emlő carcinoma, amely jól differenciált, nyitott lumenű tubularis képződményekből áll, melyeket egysoros hám bélel, prognózisa nagyon kedvező.

### **Invasiv cribriform carcinoma**

Speciális típusú emlőrák, amelyben a daganatsejt-szigeteken belül cribriform mintázat jön létre, hasonlóan az in situ cribriform carcinomához. Ezzel keveredve tubularis carcinoma is előfordulhat.

### **Medullaris carcinoma**

Jól körülírt tumor, amelyet alacsonyan differenciált, syntitialis jellegű szigetekbe rendeződő daganatsejtek alkotnak, kevés stromájában prominens lymphoplasmocytás infiltráció látható.

Az atypusos medullaris carcinomának nevezett tumorokban nem található meg a medullaris carcinomák valamennyi jellegzetessége, a legutóbbi WHO ajánlás szerint ezeket a tumorokat „ductalis carcinoma medullaris jelleggel” néven helyesebb diagnosztizálni.

### **Mucin termelő carcinomák**

Speciális típusú emlőrák, amelyet nagy mennyiségű nyáktermelés jellemez extracellularis és/vagy intracellularisan. Idetartoznak a mucinosus (colloid) carcinoma, a mucinosus cystadenocarcinoma, a columnaris-sejtes mucinosus carcinoma és a pecsétgyűrű-sejtes carcinoma.

- ***Mucinosus carcinoma***

Általában kicsiny, egyforma sejtekből áll, rendkívül nagy mennyiségű extracellularis nyáktermelés jellemzi.

- ***Mucinosus cystadenocarcinoma és columnaris-sejtes mucinosus carcinoma***

Columnaris-sejtekből áll, basalisan elhelyezkedő sejtmagokkal, rendkívül nagy mennyiségű intracytoplasmaticus nyákkal. Lehet cysticus (mucinosus cystadenocarcinoma) vagy solid (columnaris-sejtes mucinosus carcinoma).

- ***Pecsétgyűrűsejtes carcinoma***

Két típusa van:

1. Klasszikus lobularis carcinomára emlékeztető infiltrációs mintázat mellett nagy intracytoplasmaticus lumenek, oldalra nyomott sejtmagok.
2. A diffúz gyomor carcinomára emlékeztető morfológia, savanyú mucin tölti ki diffúzan a cytoplasmát és diszlokálja a magot a sejt egyik pólusa felé.

### **Neuroendocrin tumorok**

Speciális típusú emlő daganat, amelyben a gastrointestinalis, illetve a tüdő neuroendocrin tumoraihoz hasonló morfológiai kép látható. Az ilyen daganatokban a sejtek több mint 50%-a neuroendocrin markereket expresszál (az invasiv ductalis carcinomák fokális endocrin differenciációval nem tartoznak ebben a csoportba).

Variánsok:

1. Solid neuroendocrin carcinoma
2. Kissejtes/zabszemsejtes carcinoma
3. Nagysejtes neuroendocrin carcinoma

### **Invazív papillaris carcinoma**

Az összes invazív emlő carcinomák 1-2%-át alkotják, viszonylag jó prognózisúak. A WHO ebbe a csoportba a tisztán invazív, papillaris szerkezetű carcinomákat sorolja.

### **Invasiv micropapillaris carcinoma**

Speciális típusú emlőcarcinoma, amelyben a tumorsejtek kis csoportjait üres tér veszi körül, ezek vascularis struktúrákra emlékeztetnek. Feltűnő, hogy a tumorsejtek luminalis pólusa tekint a sejtcsoportok külső széle felé.

### **Apocrin carcinoma**

A daganatsejtek cytológiai és immunhisztokémiai sajátosságai apocrin sejtekre jellemzők a daganat több mint 90%-ában.

### **Metaplasticus carcinoma**

Az emlő carcinomáknak egy olyan heterogén csoportja, amelyben az adenocarcinoma komponens orsósejtes, laphám és/vagy mesenchymalis differenciációt mutató komponenssel keveredik. Előfordul, hogy a metaplasticus orsó, vagy laphám irányú differenciációt mutató tumorsejtek tisztán alkotják a tumort, és adenocarcinoma komponens nem látható.

Altípusai:

#### **1. Tisztán epithelialis**

Laphám

- nagysejtes elszarusodó
- orsósejtes
- acantholyticus

Adenocarcinoma orsósejtes differenciációval

Adenosquamosus carcinoma, ideértve a mucoepidermoid carcinomákat is.

#### **2. Kevert epithelialis és mesenchymalis**

Carcinoma chondroid metaplasiával

Carcinoma csont metaplasiával

Carcinosarcoma (az összetevőket meg kell határozni).

### **Lipid-gazdag carcinoma**

Olyan emlőcarcinoma, melyben a daganatsejtek 90%-a, vagy annál több nagy mennyiségű neutrális zsírt tartalmaz a tumorsejtek cytoplasmájában.

### **Secretoros carcinoma**

Ritka, solid vagy microcysticus, illetve tubularis struktúrájú tumor, amelyben a daganatsejtek nagy mennyiségű intra- és extracellularis secretumot tartalmaznak. A secretum tejszerű, eosinophil.

### **Oncocyter carcinoma**

A daganatsejtek több mint 70%-a oncocyta.

### **Adenoid cysticus carcinoma**

Kevésbé agresszív emlőcarcinoma, melynek szöveti képe a nyálmirigyek hasonló tumorával egyezik meg.

### **Acinus-sejtes carcinoma**

A parotis hasonló tumorainak megfelelője az emlőben, a daganatsejtek acinus-sejt (serosus) differenciációt mutatnak.

### **Glycogen gazdag, világossejtes carcinoma**

A daganatsejtek több mint 90%-a világos, glycogent tartalmazó cytoplasmával rendelkezik.

### **Sebaceus carcinoma**

Az emlő primer carcinómája, amely sebaceus differenciációt mutató bőrfüggelék tumorral analóg. Ki kell zárni az emlő bőréből való kiindulást.

### **Inflammatoricus carcinoma**

Jellegzetes klinikai képet okozó emlő carcinoma, amelyben az invazív tumor tömegének zöme nyirok utakon belül helyezkedik el. Ezeket a tumorokat T4b stádiumba sorolják.

### **Kétoldali emlőrák**

Szinkron emlőrákról beszélünk, ha a két emlőben a tumorokat két hónapon belül fedezik fel.

Az emlőrákok Grade-be sorolását az Elston által módosított Bloom-Richardson séma szerint adjuk meg. (Ld. fent)

Invazív emlőrákok esetében minimálisan ösztrogén- és progeszteron receptor immunhisztokémiai vizsgálata szükséges, a negatív esetekben emellett kötelezően el kell végezni a Her2/neu immunhisztokémiai reakciót is. Standard módon dolgozó, külső minőségellenőrzési programban is részt vevő laboratóriumok eredményei fogadhatóak el. A ++/+++ inzenzitású Her2/neu pozitivitást mutató invazív tumorok egy blokkját génamplifikáció vizsgálat céljából az Országos Onkológiai Intézet Daganat Pathológiai Osztályára kell küldeni FISH verifikálás céljából.

### **Intralobularis és intraductalis hámproliferációk**

### **Lobularis neoplasia**

Általában kis, kevésbé kohezív sejtekből álló proliferáció, amely a terminális ductalis lobularis egységeken belül létrejövő atypusos hám proliferációk spektrumát jelenti, a terminális ductusban való pagetoid terjedéssel vagy anélkül.

Korábban atypusos lobularis hyperplasiának, illetve lobularis in situ carcinomának nevezték.

A cytológiai jellemzők és a proliferatio mértéke, illetve kiterjedése alapján három fokozatú skálát javasol a 2003-as WHO klasszifikáció: LIN-3-nak (LCIS) azokat az elváltozásokat kell nevezni, amelyeket monomorph sejtekkel kitöltött, kifejezetten megnagyobbodott acinusok, ezekben olykor centrális necrosis is jellemzi, és azokat az elváltozásokat, melyeket vagy kifejezetten pleiomorph sejtek, vagy tisztán pecsétgyűrű-sejtek alkotnak akkor is, ha nem társulnak az acinusok diszteniójával. Ezek az elváltozások gyakran invazív carcinomával is társulnak.

LIN-2 (ALH): kevésbé megnagyobbodott acinusok láthatók, ezeket monomorph sejtek töltik ki, szabad lumenek még megfigyelhetőek.

LIN-1: az acinusok hámja kiszélesedik, atypia nincs vagy enyhe, a disztenió minimális.

### **Intraductalis proliferatív léziók**

Ebbe a csoportba cytológiailag és felépítésüket tekintve különböző hám proliferációk tartoznak, amelyek jellegzetesen a terminalis ductalis lobularis egységekben keletkeznek és az emlő ducto-lobularis rendszerére korlátozódnak. A 2003-as WHO klasszifikációban a DIN (ductalis intraepithelialis neoplasia) megjelölés szerepel, ennek öt fokozatát különíti el.

A DIN-1A= ductalis intraepithelialis neoplasia, Grade Ia = “flat epithelial atypia”, FEA;  
DIN-1B = ductalis intraepithelialis neoplasia, Grade Ib = korábban atypusos ductalis hyperplasia;

DIN-1C = ductalis intraepithelialis neoplasia, Grade Ic = DCIS Grade I;

DIN-2 = ductalis intraepithelialis neoplasia, Grade II = DCIS Grade II;

DIN-3 = ductalis intraepithelialis neoplasia Grade III = DCIS Grade III.

Az öt DIN csoport mellett a szokványos ductalis hyperplasia szerepel még ebben a csoportban.

Az elkülönítő diagnózist segítő táblázat. Az NHS BSP 2003-as vezérfonala alapján.

<b>Szöveti jellemzők</b>	<b>Florid DH</b>	<b>ADH</b>	<b>DCIS grade1</b>
<b>Méret</b>	Változó; ritkábban kiterjedt	Kisebb 2mm-nél	Nagyon kiterjedt lehet
<b>Sejtösszetétel</b>	Kevert. Hám, myoepithel, lymphocyta, histiocyta	uniform	Uniform. A myoepithel réteg attenuált lehet.
<b>Felépítés</b>	Változatos	Micropapillaris, solid cribriform	Jól fejlett micropapillaris, cribriform, solid
<b>Lumenek</b>	Szabálytalanok, perifériás, rés-szerű	Szabályos, kerek	Szabályos, kerek

<b>Sejtek orientációja</b>	Hullámos lefutású vonulatokban, párhuzamosan a hámszálakkal	Rigid hámszálak	Micropapillaris növedékek, a cribriformnál rigid szálak, orientáció a secunder lumen felé
<b>Magok távolsága</b>	egyenletes	Egyenletes vagy egyenletes	Egyenletes
<b>Sejtek karaktere</b>	Kis, ovális, lehet alakbeli különbség	Monoton, kis, egyforma sejtpopuláció	Kis, monoton populáció
<b>Nucleolusok</b>	Nem jellemző	Egy kicsi	Egy kicsi
<b>Mitózisok</b>	Ritka, nincs atypusos	Ritka, atypusos ritkán	Ritka, atypusos ritkán
<b>Necrosis</b>	Ritka	Ritka	Csak kicsi, a cribriform lumenekben lehet

- **Szokványos ductalis hám hyperplasia**

Benignus ductalis proliferatív elváltozás, amelyen belül másodlagos lumenek alakulnak ki, és a centrálisan elhelyezkedő proliferáló sejtek hullámos lefutású vonulatokat alkotnak. A másodlagosan kialakuló lumenek szabálytalan alakúak és gyakran a ductus perifériáján helyezkednek el. A magok egyenletes eloszlásúak. Ritkábban szolid hám proliferáció formájában is megjelenhet. Cytokeratin 5/14 reakcióval mozaik, vagy diffúz pozitivitás látható ezekben az elváltozásokban.

- **“Flat” epithelialis atypia**

Az acinusok, vagy kis ductusok hámját egy vagy három-öt sejtsor béleli, a sejtek enyhe atypia jeleit mutatják. Neoplasticusnak tartott elváltozás. (Számos szinonima használatos: clinging in situ ductalis carcinoma, atypusos cysticus lobulus, atypusos hengersejtes metaplasia.)

- **Atypusos ductalis hyperplasia (ADH)**

Neoplasticus intraductalis elváltozás, amelyet egyenletes eloszlású, monomorph sejtek alkotnak. A sejtek ovoid, vagy kerek magokkal rendelkeznek, micropapillaris képződmények, árkádok, merev hám szálak, vagy cribriform mintázat alakulhat ki. Cytológiai az ADH megegyezik a Grade I. in situ ductalis carcinomával. Cytokeratin 5/14 ezekben az elváltozásokban negatív.

- **Ductalis in situ carcinoma (DCIS)**

Neoplasticus intraductalis lézió, amelyet enyhétől kifejezettig terjedő sejtatypia jellemez, invazív carcinomába történő progressziója nem minden esetben várható. A DCIS klasszifikációja, illetve Grade-be sorolása a cytonukleáris jellemzők alapján történik, a mintázat ma már nem szolgál a klasszifikáció alapjául.

A patológiai leletben a következő jellemzőket kell közölni:

- mag grade,
- necrosis,
- felépítés,
- sebészi szélektől való távolság,
- méret,
- microcalcificatiók jelenléte,

- a hisztológiai leletet meg kell feleltetni a mammographiás leletnek.

A DCIS Grade-be sorolása alapján három csoport különül el:

DCIS Grade I (DIN 1c). A cytonukleáris jellegzetességei az ADH-val megegyezők, kiterjedése azonban 2 mm-nél nagyobb. Leggyakrabban szolid, cribriform vagy micropapillaris felépítésű.

DCIS Grade II (DIN 2). Leggyakrabban a Grade I DCIS-hez hasonló cytonukleáris morfológia jellemzi, de necrosissal társul. Más esetekben közepes a nuclearis Grade.

DCIS Grade III (DIN 3). Ezek az elváltozások általában 5 mm-nél nagyobbak, de ez a cytomorfológia az 1 mm-nél kisebb léziók esetében is ebbe a kategóriába sorolja az elváltozást. Kifejezett sejttypia jellemzi, micropapillaris típusú vagy solid struktúrájú. Gyakoriak a mitosisok és a centrális comedo necrosis.

Táblázat: Az in situ ductalis carcinomák grade-be sorolása: módosított Lagios rendszer

		<b>Magmorfológia</b>		<b>Necrosis</b>
<b>GRADE</b>	<i>Sejtmag mérete x vvt</i>	<i>Chromatin Nucleolus</i>	<i>Mitózisok</i>	
Magas (high grade)	2+	Vesicularis ≥1	2+	+++
Közepes (intermediar)	1-2	Rögös Ritkán látszik	1-2	+
Alacsony (low grade)	1-1,5	Egyenletes Nem látszik	1	-

A gyakorlatban jól bevált, jól reprodukálható grading-módszer a Van Nuys klasszifikáció. A fenti táblázatban részletezett kritériumok alapján megállapított mag-grade alapján három csoportot különít el:

Van Nuys 1: alacsony vagy közepes mag-grade comedo necrosis nélkül, Van Nuys 2: alacsony vagy közepes mag-grade comedo necrosissal, Van Nuys 3: magas mag-grade necrosissal vagy anélkül. Erre (is) alapul a Van Nuys Prognosztikai Index (VNPI), amelynek megadásával segíthetünk a későbbi terápiás döntés meghozatalában. Kiszámítása az alábbi táblázatban látható:

<b>Mag grade</b>	<b>Alacsony</b>	<b>Közepes</b>	<b>Magas</b>
	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>
<b>Méret</b>	<16 mm	16-40 mm	>40 mm
	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>
<b>Távolság a széltől</b>	>10 mm	1-10 mm	<1 mm
	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>

A 2003-as St. Galleni konszenzus konferencián elhangzott, hogy az életkort negyedik meghatározó elemként bele kell venni a számításba, ezt azonban csak az új VNPI értékek és hozzájuk rendelt terápiás javaslatok köztudatba kerülése után javasolnám.

A különleges in situ ductalis carcinomák jóval ritkábbak, ezek közé tartoznak

- orsósejtes,
- apocrin,
- pecsétgyűrű-sejtes,
- neuroendocrin,
- laphám,
- világos sejtes.

A solid DCIS elkülönítendő LCIS-től: az előbbi E.cadherin pozitív, utóbbi E-cadherin negatív.

### **Mikroinvazív carcinoma**

Ezekben a tumorokban a domináns elváltozás noninvazív, de egy vagy több mikroszkópos infiltratív góc is látható a specializált periductalis stromán kívül az interlobularis stromában. A mikroinvazív gócok méretének definíciója szerzőnként, illetve munkacsoportonként változik, a legelfogadottabb az 1 mm-es határ.

A mikroinvazív gócok DCIS-ben gyakoribbak, de LCIS-ben (LIN 3) is megjelenhetnek.

### **Intraductalis papilláris tumorok**

Ezek a tumorok a ductusrendszerben bárhol létrejöhetnek. Benignusak (intraductalis papilloma) vagy malignusak (intraductalis papillaris carcinoma). Olyan papillaris tumorok, amelyekben a proliferáló hámsejtek fibrovascularis tengelyek mentén rendeződnek. A papillomák esetében a myoepithel réteg jelen van, az intraductalis papilláris carcinomák esetében ez hiányzik.

Az **intraductalis papillomák** két csoportra oszthatók:

- centrális, mely általában a subareolaris régióban helyezkedik el, és
- perifériás, mely a terminalis ductalis lobularis egységekben alakul ki.

A centrális intraductalis papillomák széli területén pseudoinfiltrációt lehet olykor látni, ez különösen a sclerotizáló papillomákra jellemző.

A periférián kialakuló papillomák csak mikroszkóposan láthatók, általában többszörösen.

A perifériás papillomák gyakrabban társulnak atypusos hyperplasiával, vagy in situ, illetve invazív ductalis carcinomával, sugaras heggel és sclerotizáló adenosissal.

Az *atypusos papillomák* csoportját a papillomán belül kialakuló fokális atypusos hám proliferáció jellemzi. Ezek a területek Grade I DCIS-re, vagy atypusos ductalis hyperplasiára emlékeztetnek.

Az **intraductalis papillaris** carcinomákban a myoepithel sejtvonal csaknem teljesen hiányzik, és emellett bármelyik ismert DCIS morfológiát mutathatják.

### **Intracysticus papillaris carcinoma**

Az intraductalis papillaris carcinoma variánsa, amely cysticusan tágult ductusban helyezkedik el.

## **Benignus epitheliális proliferációk**

Ezek döntő többsége a terminális ductális lobuláris egységekből indul ki.

### **Adenosis**

Gyakran előforduló proliferatív folyamat, amely társulhat fibrosissal. Leggyakrabban mikroszkópos méretű, de kiterjedten érintheti az emlő állományát. Néha tapintható terime formájában is megjelenhet, ilyenkor *noduláris adenosis*ról, vagy *adenosis tumorról* beszélünk.

### **Sclerotizáló adenosis**

Az acinusok kompakt proliferációja, amelyben a luminális és a myoepithelialis sejtréteg megőrződik. E két sejtréteget legjobban immunhisztokémiai reakcióval tehetjük láthatóvá (cytokeratin, simaizom-actin, p63). Annak ellenére, hogy az acinusok kompressziója igen kifejezett lehet, az egész elváltozás teljesen organoid, azaz lobularis konfigurációjú. Gyakran mikrocalcifikációval társul, emellett apokrin metaplasia is előfordulhat. Viszonylag ritkán perineurális pseudoinfiltráció társulhat hozzá, ill. abban az esetben, ha in situ ductalis carcinoma, vagy lobularis intraepiterális neoplasia érinti, nagyon lényeges az ezzel az elváltozással könnyen összekeverhető invazív tumoroktól elkülöníteni. Ebben is az immunhisztokémiai reakciók lehetnek perdöntőek.

### **Apocrin adenosis**

Ezt az elnevezést az irodalomban többféle, különböző elváltozásra is használják, legelterjedtebben azonban az adenosison, vagy sclerotizáló adenosison belül létrejövő kiterjedt apocrin metaplasiát nevezik így. Az apocrin hámban cytologiai atipia jöhet létre, ezekben az esetekben nagyon lényeges az invazív tumortól való elkülönítés.

### **Blunt duct adenosis**

Az adenosis olyan mikroszkópos méretű variánsa, amelyben a lumenek tágulatához a luminális hám hengersejtes metaplasziája társul.

### **Microglanduláris adenosis**

Ritkán előforduló elváltozás, amelyet kis, kerek kontúrú mirigyek proliferációja jellemez. Általában kollagén rostos stroma jellemzi, elasztózist nem látunk. A lumenekben gyakran PAS+, eosinophil secretum van, a hám köbös, a hámsejtek cytoplasmája általában világos, ritkábban eosinophil vagy granuláris. Magatypia nem fordul elő. Lényeges, hogy a myoepithel sejtréteg hiányzik, csupán a basális membrán látható. A diagnózishoz gyakran az immunhisztokémiai vizsgálatok segítenek, itt elsősorban laminin és/vagy collagen IV immunreakciók szükségesek a basálmembrán kimutatásához. A microgranuláris adenosisban az egyrétegű hám egyidejűleg cytokeratin és S100 pozitivitást mutat.

### **Adenomyoepitheliális adenosis**

Az adenosis igen ritka formája, amely leginkább adenomyoepitheliomához társultan fordul elő.

### **Sugaras heg/komplex sclerotizáló legio**

Olyan benignus elváltozás, amely kis nagyítású mikroszkópos képén, makroszkóposan és képkalkotókkal invazív carcinoma gyanúját kelti. A sugaras heg elnevezést a 10 mm-nél kisebb, a komplex sclerotizáló lesio elnevezést a 10 mm-nél nagyobb sugaras konfigurációjú, centrális heggel rendelkező elváltozások megjelölésére használjuk. Az elváltozás számos szinonimája ismert, a 2003-as WHO atlaszban a fenti két elnevezés használata ajánlott.

Mikroszkóposan a centrális, hyalinizált vagy olykor elasztotikus kötőszövetet is tartalmazó hegben torzult, szabálytalan, de mindig a jellemző két rétegű (epithel és myoepithel) hámmal bélelt kis ductusok láthatók. A periféria felé futó nyúlványokban leggyakrabban az adenosis különböző formáit látjuk, vagy különböző mértékben tágult kis ductusok figyelhetők meg.

### **Tubularis adenoma**

Benignus, kerekded képlet, mely sűrűn egymás mellett elhelyezkedő tubularis képződményekből áll, melyeket atípusos két rétegű hám bélel. Általában fiatal nőkben látjuk. Mikroszkópos képére atípusos megjelenésű hámsejtek által alkotott kicsiny, leggyakrabban üres lumenek jellemzők, a mitotikus aktivitás alacsony.

### **Laktációs adenoma**

Terhesség és szoptatás alatt a tubularis adenoma kiterjedten szekréciós jeleket mutathat, ekkor laktációs adenomáról beszélünk.

### **Apocrin adenoma**

Ebbe a csoportba az olyan nodularis adenosisok tartoznak, melyekben kiterjedten apocrin metaplasia jön létre.

### **Pleiomorph adenoma**

Az emlőben ritkán előforduló elváltozás, amely morfológiáját tekintve a nyálmirigyek hasonló tumorával teljesen megegyező képet mutat. A legfontosabb differenciáldiagnosztikai kérdés a metaplastikus carcinomától, ill. ritkábban a valamely primer emlő szarkómától való elkülönítés.

### **Ductalis adenoma**

Jól körülírt glandularis proliferáció, mely legalább részben tágult ductus lumenében helyezkedik el. Egyesek szklerotizáló papillomaként írják le. Szöveti képére gyakran centrális denz hegszerű fibrosis, és a periférián sűrűn egymás mellett elhelyezkedő, a jellegzetes két rétegű hámmal bélelt tubularis képződmények proliferációja jellemző.

### **Myoepitheliális léziók**

Ebbe a csoportba azok az emlőelváltozások tartoznak, amelyek vagy a myoepithel sejtekből erednek, vagy döntően myoepithel sejtek alkotják. Ebbe a csoportba tartoznak az adenoid-cystikus carcinoma, a pleiomorph adenoma, a myoepitheliosis, az

adenomyoepithelialis adenosis, a benignus és malignus adenomyoepithelioma, és a malignus myoepithelioma vagy más néven myoepitheliális carcinoma.

A myoepitheliál sejtek immunhisztokémiai sajátosságai a következők:

Pozitívak:  $\alpha$  simaizom actin, calponin, caldesmon, simaizom-myosin nehézlánc, S100 protein, cytokeratin5 és cytokeratin14, nukleáris pozitivitás p63-mal.

Negatívak: cytokeratin8/18, oestrogen receptor, progesteron receptor, Desmin.

### Myoepitheliosis

Multifokális, gyakran csak mikroszkópos, orsósejtes vagy kőbös sejtes proliferáció, amely kis ductusok és ductulusok körül figyelhető meg.

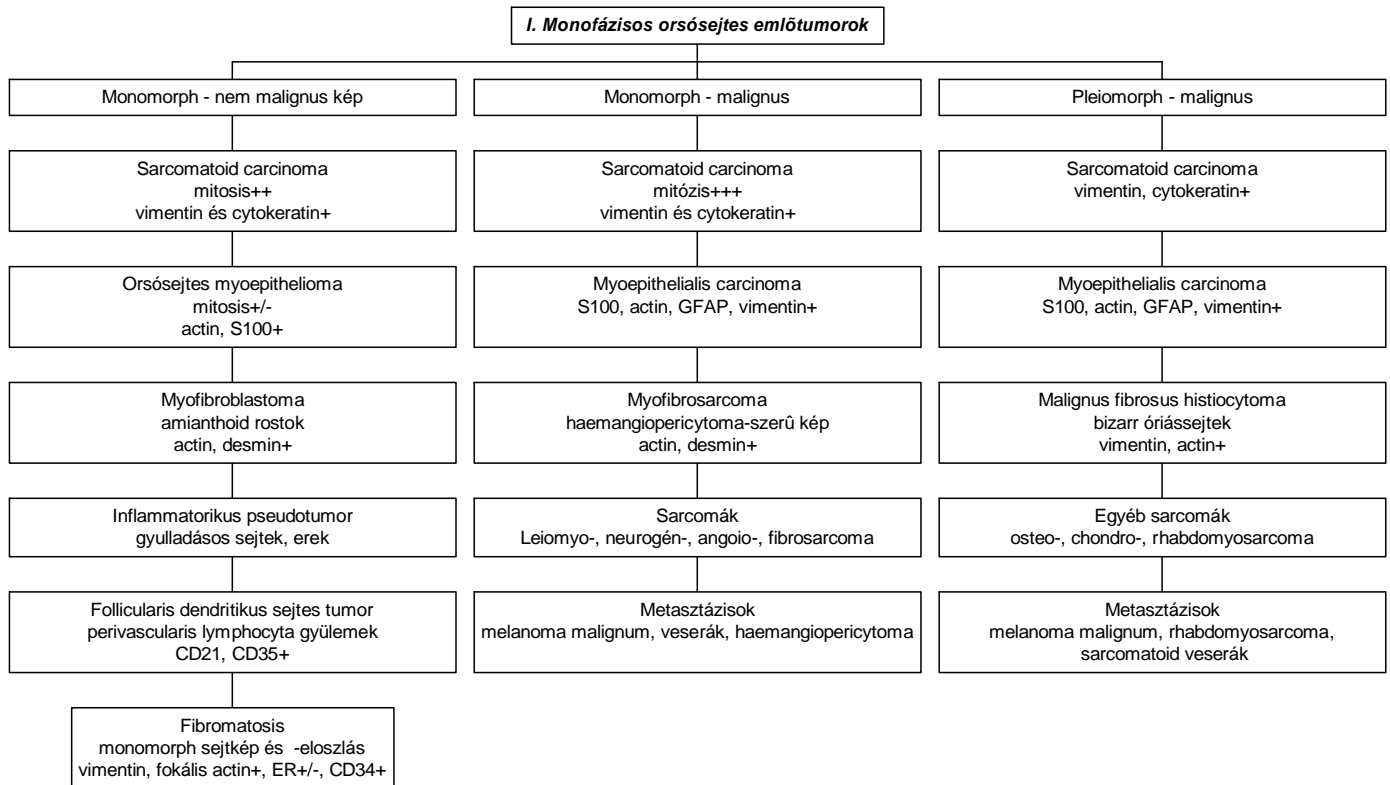
### Adenomyoepithelioma

Jól körülírt elváltozás, amelyben a myoepithel sejtek proliferációja dominál. A myoepithel sejtek hámmal bélelt tubularis képleteket vesznek körül. A myoepithel sejtek lehetnek orsó alakúak, polygonálisak, cytoplasmájuk világos festődésű vagy eozinophil, ritkábban plasmocytoid. A benignus adenomyoepitheliomákban a mitotikus aktivitás 1-2/10 nagy nagyítású látótér. Az adenomyoepithelioma egyik vagy másik, vagy mindkét komponense egyidejűleg malignussá válhat.

### Malignus myoepithelioma

Teljes egészében myoepitheliális sejtekből álló tumor, amelyben kifejezett mitotikus aktivitás látható. Leggyakrabban orsó sejttes, gyakran signifikáns atipia nélkül. (Táblázat az emlő orsósejtes tumorainak elkülönítéséhez!!!)

Táblázat: Az orsósejtes tumorok differenciál-diagnosztikája



A. Al Nafussi. Spindle cell tumours of the breast: practical approach to diagnosis. Histopathology 1999;35:1-13

## **Mesenchymális tumorok**

### **Haemangioma**

A tüneteket okozó hemangiómák lehetnek capilláris vagy cavernosus típusúak, gyakoribb a cavernosus. A perilobuláris hemangioma gyakran csak mikroszkópos melléklelet, az intralobuláris stromában, de az extralobuláris stromára a környező zsírszövetre is terjedően vékony falú, nyílt lumenű vasculáris struktúrák láthatók.

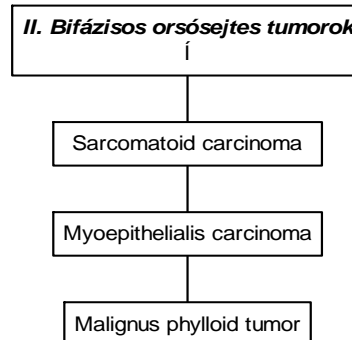
### **Angiomatosis**

Nagyon ritkán előforduló elváltozás, amely jól formált erek diffúz proliferációját jelenti az emlőállományban.

### **Hemangiopericitoma**

Az emlőben ritkán előforduló tumor, melynek szöveti képe az egyéb lokalizációkban előforduló hemangiopericitomákkal analóg.

### **Pseudoangiomatous stromális hyperplasia**



Komplex, anastomozáló, résszerű pseudovasculáris képződményekből álló elváltozás, a réseket keskeny, orsó alakú sejtek határolják. A myofibroblast sejtekből eredő elváltozás. Nagyon ritkán önmagában is tapintható elváltozást okoz, gyakrabban incidentális lelet, más okból végzett emlőműtési anyagokban, gynaecomastiákban, és egyes irodalmi adatok szerint hamartomákban gyakrabban fordul elő. A legfontosabb a Grade1 angiosarcomától való elkülönítés.

### **Myofibroblastoma**

Leggyakrabban jól körülírt, tokba zárt tumor, amelyet orsósejtek alkotnak. A tumoron belül nem látunk bezárt ductusokat vagy lobulusokat. A stromában hízósejtek fordulhatnak elő, de egyéb gyulladási sejtelemek hiányoznak. Elkülönítő diagnózisában a noduláris fascitis, a gyulladási myofibroblastos tumor, fibromatosis, benignus perifériás ideghüvely tumorok, haemangiopericitoma és leiomyoma szerepelnek. A

differentiál diagnózisban az immunhisztokémia segít: a myofibroblastok Vimentinnel vagy Desminnel,  $\alpha$ -smaizomactinnal, CD34-gyel, Bcl2-vel és CD99-cel, valamint oestrogen és progesteron receptorral, androgen receptorral pozitívak.

### **Fibromatosis**

Lokálisan agresszív, fibroblastokból és myofibroblastokból álló elváltozás. Mikroszkóposan hasonló az egyéb lokalizációkban előforduló fibromatosisokhoz. Differentiáldiagnosztikájában a fibrosarcoma, a metaplastikus carcinoma, myoepitheliális carcinoma, noduláris fascitis, reaktív orsósejtes nodulusok és hegek szerepelnek. A fibromatosisban az orsósejtek vimentin pozitívak, mindig negatívak citokeratinnal és S100 proteinnel. Ugyancsak negatívak oestrogen, progesteron, androgen és PS2 negatívak.

### **Gyulladásos myofibroblasztos tumor**

Általában jól körülírt tumor, amely orsó alakú myofibroblastokból áll, ezek egymással hálózatot alkotó kötegekbe rendeződnek, lymphocytás, plazmasejtes és histiocytás infiltráció mindig látható. A differentiál diagnosztikában a benignus és malignus orsósejtes lézióktól kell elkülöníteni.

### **Lipoma**

Érett zsírsejtekből álló tumor. Az emlőben variánsai is előfordulnak: angioliipoma, orsósejtes lipoma, hibernoma, condrolipoma.

### **Granuláris sejtés tumor**

Lehet jól körülírt vagy infiltratív széllel rendelkező tumor, amelynek mikroszkópos képe teljesen megegyezik az egyéb lokalizációban előforduló granuláris sejtés tumorokéval. Carcinomától kell elkülöníteni, ez a jellegzetes sejtkep, és a sejtek S100 pozitivitása, cytokeratin negativitása alapján lehetséges.

### **Benignus ideghüvely eredetű tumorok**

Az emlőben Schwannomák, neurofibromák és perineuromák fordulnak elő. Igen ritka elváltozások ebben a lokalizációban.

### **Angiosarcoma**

Az angiosarcomák osztályozása:

1. primer
2. azonos oldali radikális mastektomiát és lymphoedémát követően a kar bőrén és lágyrészeiben kialakuló
3. radikális mastectomia után a bőrben és a mellkasfalán kialakuló
4. másodlagos a bőrben vagy az emlőparenchymában emlőmegtartó műtétet követő irradiáció után kialakuló angiosarcomák.

A szöveti differenciáltság alapján:

- Grade1 (jól differenciált)
- Grade2 (közepesen differenciált)

- Grade3 (alacsonyan differenciált) angiosarcomákat különítünk el mindegyik csoportban. A Grade1-es angiosarcomákat leszámítva valamennyi angiosarcoma letális, terápia rezisztens.

### **Liposarcoma**

A primer liposarcomát el kell különíteni a malignus phylloid tumor stromájában kialakuló liposarcomatosis differenciációtól. Szöveti képe és immunfenotípusa megegyezik az egyéb lokalizációban előforduló liposarcomákéval.

### **Rhabdomyosarcoma**

A primer rhabdomyosarcoma az emlőben nagyon ritka, gyakrabban malignus phylloid tumor vagy metaplastikus carcinoma heterológ komponenseként jelenik meg.

### **Az emlő osteosarcomája**

Orsósejtes tumor, amely osteoidot vagy csontot termel. A primer osteosarcoma elkülönítendő a phylloid tumor stromájában vagy carcinosarcomában kialakuló osteosarcomától. Primer osteosarcomát az emlőben csak akkor diagnosztizálhatunk, ha teljes biztonsággal kizártuk a bordákkal vagy a sternummal való összefüggését.

### **Leiomyoma és leiomyosarcoma**

Ritkán fordulnak elő az emlőben. A leiomyomák nagy része az emlőbimbó területéről indul ki. A leiomyosarcomák a mélyebb emlőállományból erednek gyakrabban. Általában jól körülírt tumorok, amelyek mikroszkópos képe identikus az egyéb lokalizációban kialakuló leiomyomákkal ill. leiomyosarcomákkal. A differenciál diagnosztikában kizárandók azok a tumorok, amelyek leiomyoma vagy leiomyosarcoma irányú differenciációt mutathatnak, ilyenek fibroadenoma, muscularis hamartoma, sclerotizáló adenózis, orsósejtes myoepithelioma, sarcomatoid carcinoma.

### **Fibroepitheliális tumorok**

Ebbe a csoportba bifázisos tumorok tartoznak, melyekben a hámkomponens tömeges mesenchymális komponenssel kombinálódik. Két fő csoportja a fibroadenoma és a phylloid tumor. Bár a hamartomákat is gyakran ebbe a csoportba sorolják, valójában ezek nem tumorok, hanem pseudotumorok.

### **Fibroadenoma**

Pericanalicularis vagy intracanalicularis növekedési mintázatot mutathat, különösen fiatal lányokban a stromája fokálisan hypercelluláris lehet. A fibroadenomák stromájában atípusos, bizarr, több magvú óriássejtek, kiterjedt myxoid elváltozás, hyalinizáció vagy dystrophiás meszesedés is létrejöhet, ritkán ossificálódhat. Lipomatosus, simaizom vagy osteochondroid metaplasia nagyon ritkán előfordul. A hámkomponensben hyperplasia vagy metaplasticus elváltozások lehetnek jelen.

*A juvenilis vagy celluláris fibroadenomákat a stroma kifejezettebb cellularitása, és a hám hyperplasiája jellemzi.*

## Phylloid tumor

Olyan bifázisos tumorok tartoznak ebbe a csoportba, melyekben a stroma hypercelluláris, általában megfigyelhető túlnövekedése a hámkomponens rovására. Gyakran cystikus ürökbe beemelkedő, levélszerűen szabdalt növedékek láthatók az állományban. A biológiai viselkedés nehezen jósolható: a benignus, alacsony malignitású, és kifejezett malignitású csoport részben a stromában látható mitosisok számától, a stroma sejtdússágának mértékétől, a stromális sejtek pleiomorphizmusától, a stroma eloszlásától, és a tumor jól körülírt vagy infiltratív növekedésétől függ. A malignus phylloid tumorokban a stroma egyértelműen sarcomatosus, általában fibrosarcomatosus megjelenésű. Heterológ differenciáció is előfordulhat: liposarcoma, osteosarcoma, chondrosarcoma vagy rhabdomyosarcoma irányába.

Táblázat: A phylloid tumorok dignitásának meghatározása

	BENIGNUS	BORDERLINE	MALIGNUS
Stroma hypercellularitás	kevésbé	kevésbé	kifejezetten
Sejtpolymorphizmus	nem jellemző	közepes	kifejezett
Mitózis	alig vagy nincs	mérsékelt számú	>10/10nn látótér
Szélek	jól körülírt	kevésbé éles szélű	infiltratív
Stroma mintázata	egyenletes stroma-eloszlás	heterogén stroma szaporulat	kifejezett a stroma túlnövekedése
Heterológ elemek	ritkán	ritkán	gyakrabban
Átlagos előfordulás	60%	20%	20%

WHO Classification of tumours. Tumours of the breast and female genital organs. Eds. Tavassoli and Devilee. IARC Press, Lyon 2003. Table 1.18: Main histologic features of the 3 tiered grading subgroups for phyllodes tumours. 102. old. alapján.

## Hamartomák

Olyan jól körülírt elváltozások, melyek általában tokba zártak, és az emlőszövet minden elemét tartalmazzák.

## Az emlőbimbó tumorai

### Emlőbimbó adenoma

Kicsiny tubulusok proliferációja, melyeket epitheliális és myoepitheliális sejtek bélelnek. Az adenosis típusban általában jól körülírt nodulus jön létre, a nagy tejkivezető járatok kompressziója következtében ezek cystikus tágulata látható. Ha a sclerosis és a pseudoinfiltratív növekedés dominál, nagyon fontos ennek az elváltozásnak az elkülönítése invaziv carcinomától. Az emlőbimbó eróziója társulhat az emlőbimbó adenomához.

### **Syringomatosus adenoma**

Lokálisan recidiváló, lokálisan invazív tumor, amely az emlőbimbó areola régiójából indul ki, verejtékmirigy kivezetőcső irányú differenciációval. A syringomatosus adenoma elágazódó sejtkötegekből, sejtfészkekből áll, mirigyes struktúrákat és kicsiny eratin cystákat tartalmaz, amelyek átszövik az emlőbimbó stromáját, és perineurális résékben is megjelennek. A sejttípus nem kifejezett. Gyakran a mirigyes struktúrákban két rétegű hám látható, a külső sejtréteg gyakran simaizom actin pozitív. A stroma leggyakrabban scleroticus. Elkülönítendő tubularis carcinomától és lowgrade adenosquamosus carcinomától, mindkettő inkább a mélyebb emlőállományban jön létre.

### **Az emlőbimbó Paget-kórja**

Az emlőbimbó elszarusodó többrétegű laphámján belül mirigyhám sejtek láthatók. Ez majdnem mindig mögöttes in situ ductalis carcinomához társul, nagyon ritkán fordul elő, hogy a Paget-kór csak önmagában alakul ki. Mikroszkóposan nagy maggal és széles, általában világos cytoplasma szegéllyel rendelkező atípusos sejtek láthatók az epidermisben, amelyek kis csoportokba rendeződnek, vagy egyesével infiltrálják az epidermist. A nagy tejkivezető ductusokban leggyakrabban magas mag grade-ű in situ ductális carcinomát láthatunk, mely egybeolvad a Paget-kórral. A betegek egyharmadában társul invazív carcinoma. A Paget-sejtekben speciális festésekkel nyák mutatható ki, emellett gyakran melanin pigment szemcséket is tartalmaznak. Immunhisztokémiai vizsgálattal általában CEA, CK5/14 és Her2 pozitívak

## **Maligus lymphoma és metasztatikus tumorok az emlőben**

### **Maligus lymphoma**

A malignus lymphomák akár primeren, akár másodlagosan ritkán fordulnak elő, és morfológiai kritériumok alapján e két forma nem elkülöníthető. A malignus lymphomák általában jól körülírt tumorok képében jelentkeznek. Mikroszkóposan a primer emlő lymphomák zöme diffúz B-sejtes lymphoma, előfordul Burkitt-lymphoma, vagy MALT lymphoma, folliculáris lymphomák, lymphoblastos lymphomák és extrém ritkán T-sejtes lymphomák is előfordulhatnak.

A differenciáldiagnosztikában mindenképpen ki kell zárni a carcinomát (leggyakrabban invazív lobularis carcinomával vagy medullaris carcinomával téveszthetők össze). Ugyanakkor az emlőben létrejövő egyes gyulladásos állapotok MALT-lymphomát utánozhatnak.

### **Metasztatikus tumorok az emlőben**

Az emlőben ritkán fordulnak elő metastatikus tumorok, általában ismert, disszeminálódott primer tumor eseteiben találkozhatunk ezzel az állapottal. A lymphomás és leukémiás infiltráció, malignus melanoma a leggyakoribbak, rhabdomyosarcoma, tüdő daganatok, petefészkek tumorok, vese-, pajzsmirigy, cervix, gyomor, prosztata rák metastasisait írták le az emlőben.

## **A férfi emlő tumorai**

### **Gynaecomastia**

Gyakran reversibilis, nem neoplastikus elváltozás, amely a férfi emlő szövetben a hám és mesenchymális elemek proliferációja következtében jön létre. Mikroszkóposan megnövekedett számban látunk ductusokat, amelyek körül mandzsettaszerűen celluláris mixoid stroma helyezkedik el. Ritkábban lobuláris struktúrák is kialakulnak. Az inaktív fibrosus fázisban a periductalis stroma hyalinizálódik, az epithel sejtek ellapulnak.

### **Carcinoma**

A férfi emlő carcinómája ritka, szöveti képét tekintve analóg a női emlő rákjával. In situ és invasiv carcinoma egyaránt előfordulhat.

### **Nem tumoros elváltozások**

#### **Mastitis acuta**

Leggyakrabban Staphylococcus aureus által okozott, szoptató nőkben kialakuló elváltozás, amelyet néha inflammatoriikus carcinómával tévesztenek össze. Sebészeti anyagokban ritkán fordul elő, hisztológiai képére a ductusok és lobulusok köré koncentrálnó neutrophil granulocytás infiltráció jellemzi.

#### **Plazmasejtes mastitis**

Az emlőbimbó behúzódása és a gyakran tapintható, tömött terime következtében klinikailag carcinómával téveszthető össze. A ductusok körül dominálón plazmasejteket tartalmazó, gyulladós infiltrátum látható, a ductusok hámja gyakran ellapul, vagy el is tűnhet.

#### **Duct ectasia**

Leggyakrabban a subareoláris nagy ductusokat érinti, a ductusok tágulata, periductális fibrosis, a lumenben, a falban és periductálisan histiocyták jelenléte jellemző. A histiocyták cytoplazmájában gyakran ceroid pigment van.

#### **Lymphocytás mastopatia, lymphocytás lobulitis (diabeteses vagy autoimmun)**

Az esetek kb. felében tapintható elváltozásként jelentkezik, mikroszkóposan a stromális kötőszövet keloid-szerű collagén szaporulata, a stromális fibroblastok és myofibroblastok proliferációja, lymphocytás perivasculitis és lymphocytás mastitis jellemzőek. A lymphocytás mastitis predománálón a terminális ductalis lobularis egységekben jelentkezik.

#### **Zsírnekrózis**

Traumás eredetű, de nem minden beteg tesz említést erről. A zsírnekrózis leggyakrabban felszínesen, a bőr közelében jön létre, a bőr fixált lehet, ez klinikailag carcinoma gyanúját keltheti. Hisztológiailag kezdetben vérzés dominál, később histiocyták tömege, amelyek között idegen test óriás sejtek is előfordulhatnak, később lobsejtes infiltráció, majd fibrosis követi.

### **Granulomatosis mastitis**

Ismeretlen etiológiájú kórkép, amelyet hisztológiailag Langhans-típusú óriás-sejteket tartalmazó granulomák jellemeznek. A lobulusok destrukcióját okozza. Specifikus kórokozók kizárandók.

*Sarcoidózis* eseteiben az emlők is érintettek lehetnek, az idiopatiás granulomatosis mastitistől abban különbözik, hogy sarcoidosisban zsírnekrozist, tályogképződést és reaktív fibrosist nem látunk.

### *Silicon granuloma*

Emlőnagyobbító műtétekhez szilikongélt használtak mintegy 40 éven át. Mind az injektált szilikongél, mind a protézisekben lévő szilikongél idegen test reakciót, histiocytás infiltrációt és zsírnekrozist okozhat. A szövetben a beágyazás után megmaradó szilikon kettősen törő, kristályos anyagként jelenik meg.

Rupturált *inclusio cysta*, és *fonal granulomák* idegentest típusú granuláció kialakulásával járhatnak.

### *Tuberculosis*

Előfordulhat az emlőben, szöveti képe jellegzetes, saválló pálcák kimutatása a szövetben vagy az emlőbimbó váladékból, vagy tenyésztés igazolhatja a diagnózist.

### **Postrradiációs mastopatia**

Az emlőmegtartó műtétek követően alkalmazott irradiáció a lobulusok és a terminális ductusok területén ezek atrophiját, a collagen rostok felszaporodását okozza, a hámban atípusos reaktív elváltozásokkal. A basalmembrán jellemzően megvastagodik. Különös jelentőségét az adja, hogy cytologiai vizsgálat során az atípusos sejtek malignitás gyanúját kelthetik.

### **Amiloidosis**

Ritkán fordul elő az emlőben, a stromában, a zsírszövetben, az erek falában, a ductusok és a lobulusok körül rakódik le.

**A módszertani levél érvényessége: 2008. december 31.**