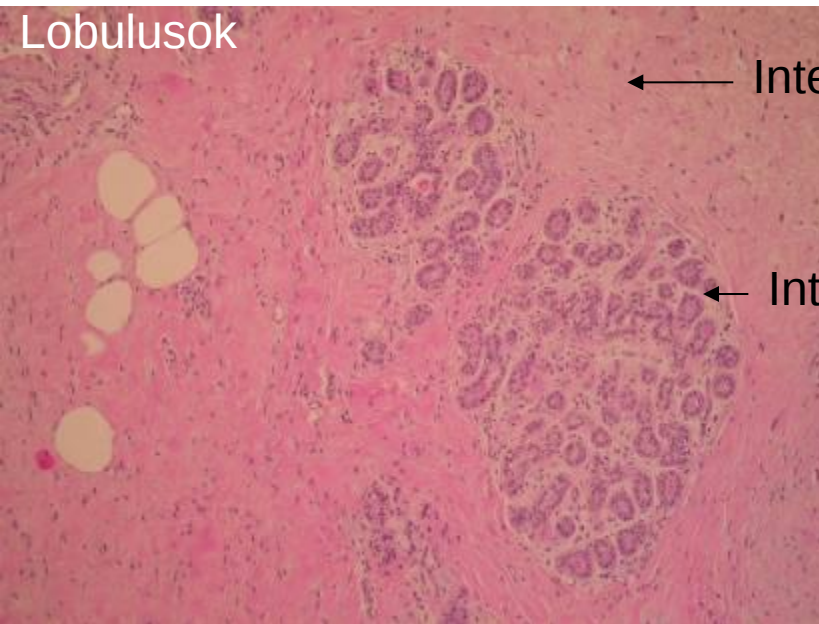


Az emlő patológiája

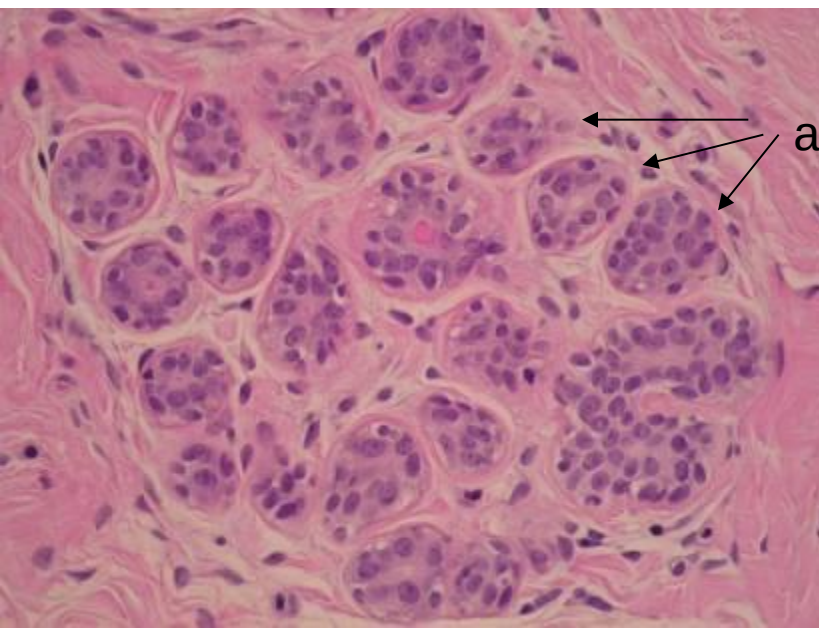
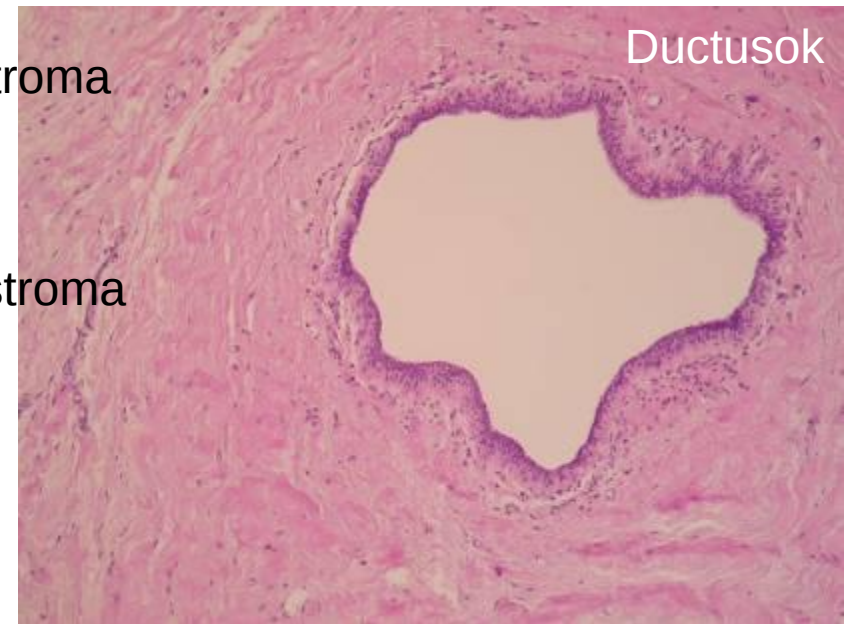
Dr. Cserni Gábor

Normál mikroszkópos anatómia



← Interlobularis stroma

← Intralobularis stroma



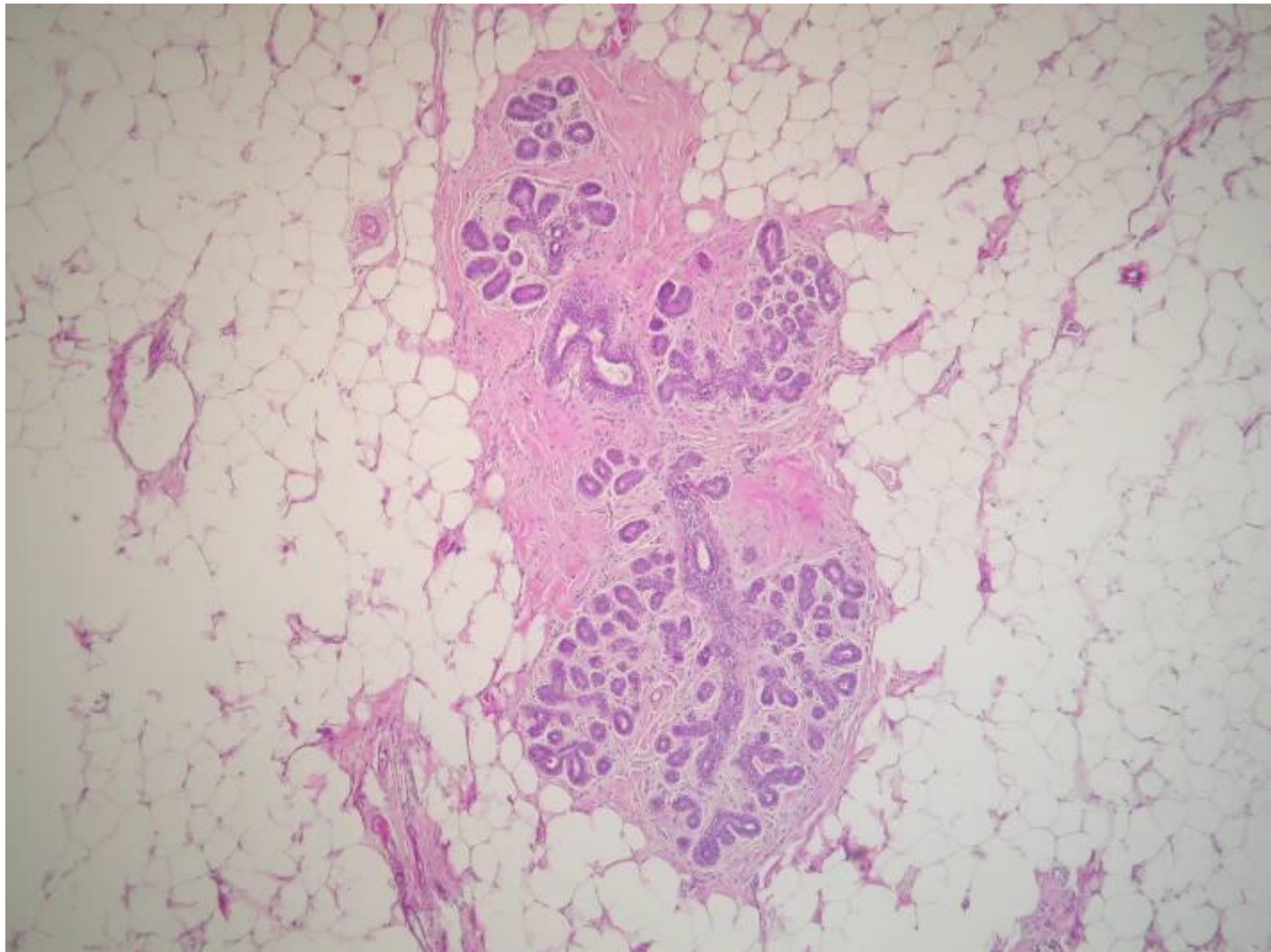
← acinusok



Luminalis hámsejtek

Külső myoepithelialis
sejtek – basalis sejtek

Terminalis ductulolobularis egység (unit) (TDLU)



GYULLADÁS – ACUT MASTITIS

Az akut fázisban fájdalmas (vörös, meleg, vizenyős)

- Bakteriális (általában *Staphylococcus aureus*) infectiok. A baktériumok a ductus rendszeren jutnak az emlő állományába.
- **Hajlamosító tényezők:**
 - besűrűsödött váladék
 - fissurák a bimbón (szoptatás korai heteiben)
 - a bimbót érintő dermatitis
- A kórokozók okozta gyulladás néha **tályogos** beolvadáshoz vezet, de **körülhatárolódás nélkül az egész emlőt** vagy annak **egy részét** is érintheti a folyamat. Gyógyuláskor néha **tapintható heg** marad, de nyom nélkül is gyógyulhat.

Plazmasejtes mastitis / DUCTECTASIA

A két laesio kapcsolatban áll egymással, a gyulladásos folyamat fiatalabb korosztályban jelentkezik, ami miatt a ductectasiát megelőző elváltozásnak tartják.

Nem bakteriális eredetű gyulladás, amelyet a nagyobb ductusokban besűrűsödött váladékkal hoznak összefüggésbe (javasolt etiológia).

- általában már szült nőkben, **negyvenes** években alakul ki
- a folyamat **periductalis fibrosishoz, induratiohoz** és/vagy **a bőr vagy a bimbó retractiojához** vezethet **rákot utánozva**
- a besűrűsödött váladék **meszesedhet**, ami a mammográfián mutatkozhat; néha in situ ductus carcinomát utánozva
- **az emlő több ductusból való váladékozását** nem ritkán ductectasia okozza

DUCTECTASIA

Morfológia:

A gyulladásos elváltozások **egy vagy több ductus** által elvezetett területre korlátozódnak.

A tágult ductusokban **besűrűsödött secretum** (ez **macroscoposan is látható**, néha eltömeszeli a lument), szemcsés törmelék, **habos plazmájú** (lipid tartalmú) **macrophagok** vannak.

A hámbélés általában sérült.

Prominens **mononuclears lobsejtes beszűrődés**, plazmasejtekkel, az utóbbi idővel csökken, eltűnik (plazmasejtes mastitis → ductectasia)

Periductalis fibrosis

Alkalmanként **granulomák** alakulhatnak ki a periductalis stromában (ezek idegentest okozta granulomák, amelyek a ductusok rupturájával társulnak).

ZSÍRNECROSIS

Traumát, sebészi beavatkozást, sugárzást követően alakul ki.

A necrosis gyulladáshoz és fibrosishoz vezethet és a folyamat fizikálisan tömött csomóként jelentkezhets (néha mammográfián is) utánozhat rákot.

Lipid tartalmú (habos) macrophagok a jellemző sejtek; lymphocyták is jelen vannak

FIBROCYSTÁS ELVÁLTOZÁSOK

Nem proliferatív emlőelváltozások (elavult név: „mastopathia”)

- leggyakrabban 20-50 éves korban
- nők >50 %-ában

Klinikai megjelenés:

- tapintható csomó (benignus tumort vagy rákot utánozhat),
- mammográfiás denzitás vagy calcificatio
- bimbó váladékozás
- véletlen lelet is lehet: „**minimalis elváltozások - minimal changes**”

Etiológia:

- ismeretlen; úgy tűnik, hogy a normális fejlődés és sorvadás minor aberrációi állnak a háttérben (Aberrations of Normal Development and Involution - ANDI)

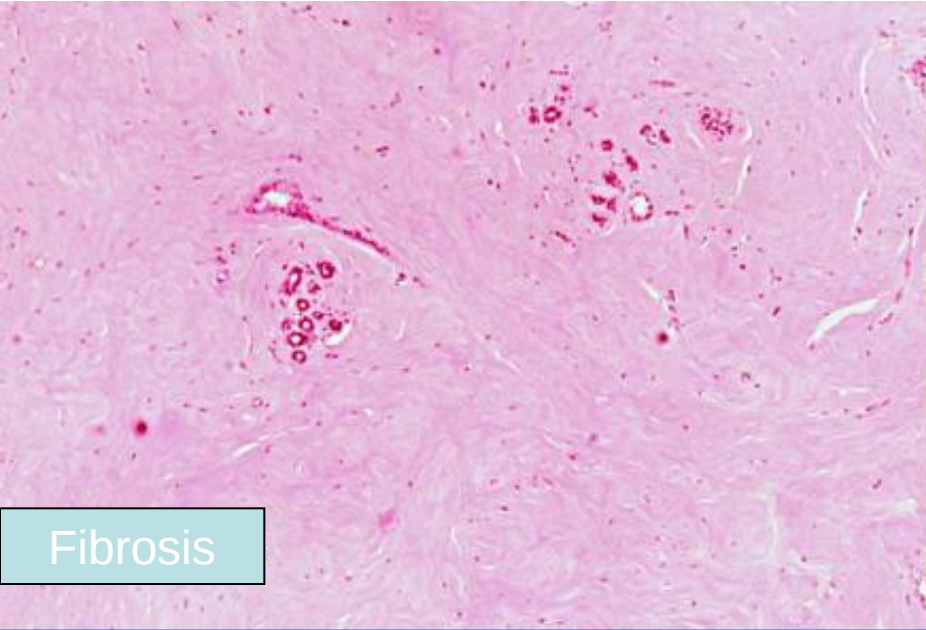
FIBROCYSTÁS ELVÁLTOZÁSOK

Morfológiai eltérések heterogén csoportja, az alábbi részjelenségek különböző kombinációjával:

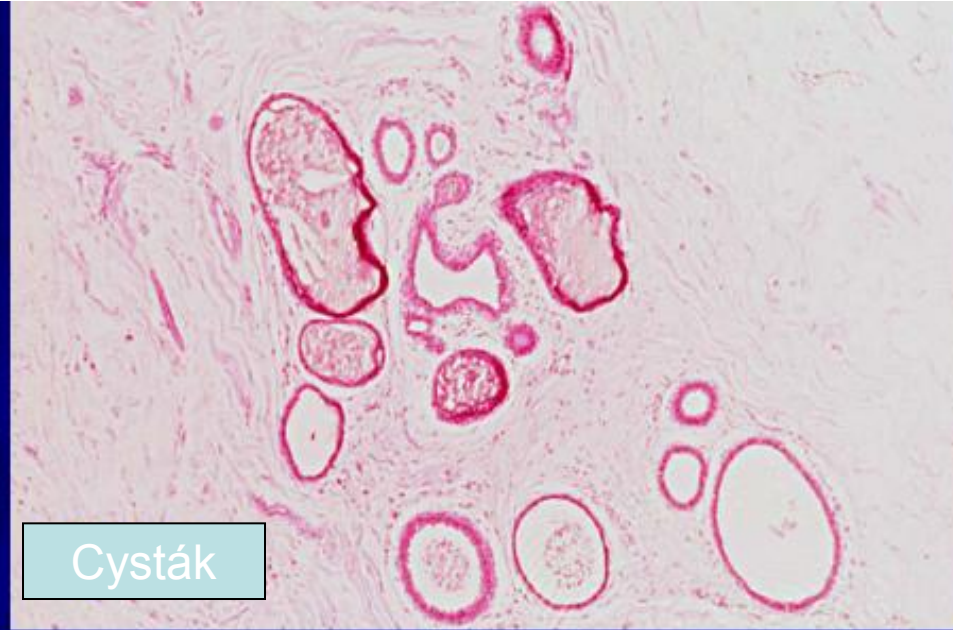
Fibrosis: az extralobular stromában collagen felszaporodása

Cysták: az acinusok dilatatioja (a lobularis szerkezet megmarad); általában multifocalis és bilateralis; **apocrin metaplasia** gyakran figyelhető meg a cystákban

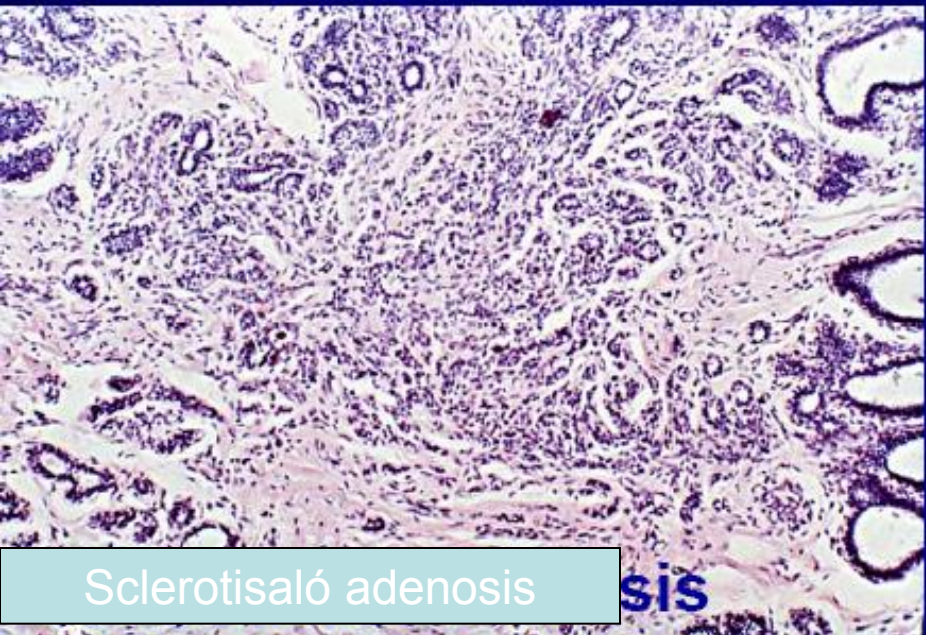
Adenosis: a lobulus acinusainak száma megnő (**lobularis hyperplasia**). Terhesség, lactatio mellett fiziológiás, de ezen kívül is előfordul focalisan



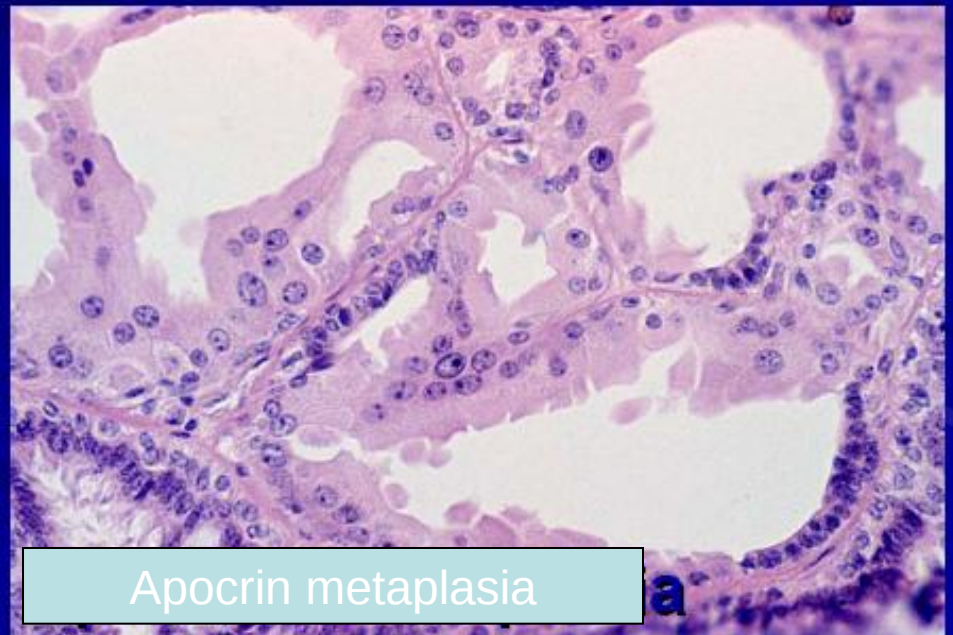
Fibrosis



Cysták



Sclerotizáló adenosis



Apocrin metaplasia

„PROLIFERATIV EMLŐ ELVÁLTOZÁSOK (ATYPIA nélkül)”

- Részleges átfedés a fibrocystás laesiokkal
- Olyan hámproliferatiokat foglal magában, mint:
 - **Típusos ductalis hyperplasia:** a ductalis hám proliferációja; enyhe – mérsékelt – florid
 - **Sclerotisáló adenosis:** acinusok és intralobularis stroma együttes proliferációja a lobularis struktúra következményes distorsiójával (de megtartottságával)
 - **Papilloma (intraductalis):** fibrovascularis tengelyek mentén mutatkozó hámproliferáció az érintett ductus tágulatával

„PROLIFERATIV EMLŐ ELVÁLTOZÁSOK”

INTRADUCTALIS PAPILLOMA

- **NAGY DUCTUS PAPILLOMA („benignus emlőtumor”)**

- általában **solitaer** papillaris növekmény a tejkivezető csatornáknban
- ritkán tapintható
- savós vagy véres **bimbóváladékozás** (általában egy ductusból)

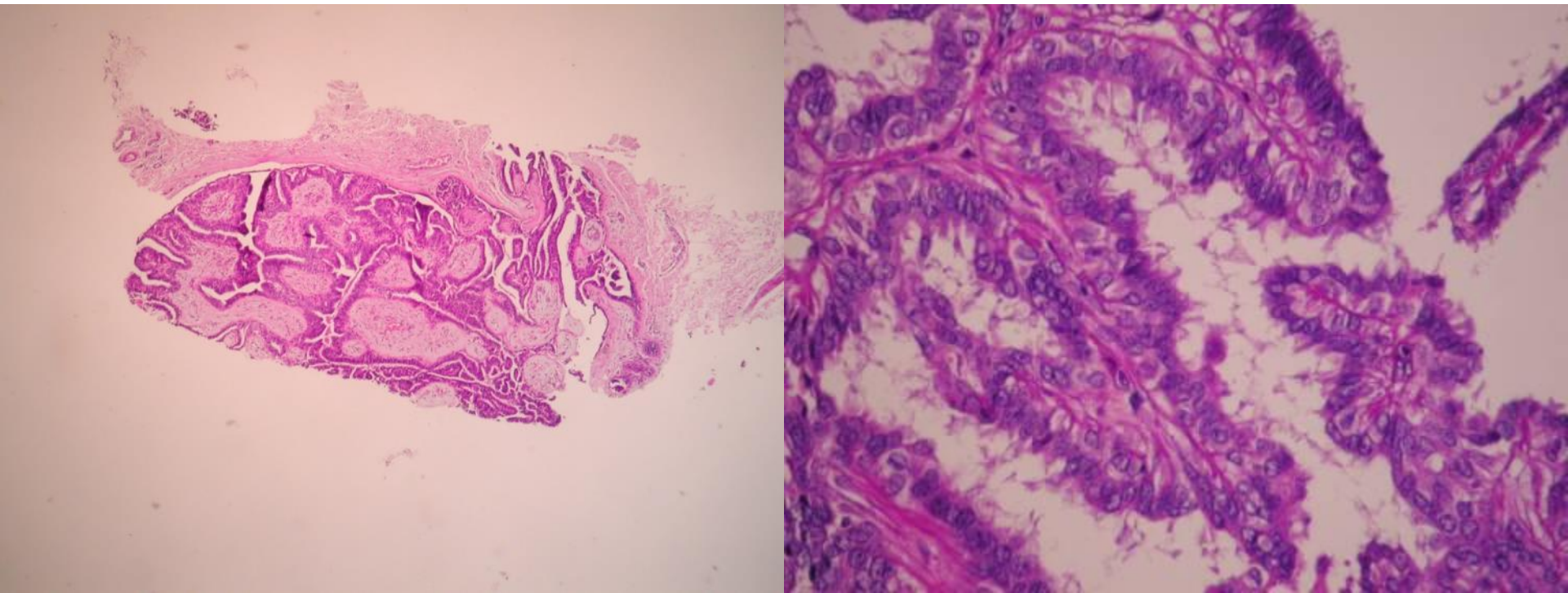
Fibrovascularis tengelyeken myoepithelialis és epithelialis sejtek

- **MULTIPLEX (KIS DUCTUS / PERIPHERIÁS) PAPILLOMÁK**

- általában több ductus érintett
- tapintható lehet

A sclerotizáló papillomák mikr. emlőrákot utánozhatnak (a myoepithelialis sejtek jelenléte alapján azonban benignusként ismerhetők fel)

Intraductal papilloma



FIBROADENOMA

A női mell **leggyakoribb benignus** tumora
Biphasisos (fibroepithelialis) tumor hám- és
stroma komponenssel

A **reproduktív életkorban** a leggyakoribb.

Bár benignus, társulhat proliferatív
elváltozásokhoz és ezáltal enyhén fokozott
(elhanyagolható) emlőrák relatív
kockázattal.

FIBROADENOMA

Klinikailag:

- jól körülírt, tapintható
- terhesség alatt növekedésnek indulhatnak, (hormonérzékeny szövetek)
- a kor előrehaladtával meszesedhetnek

Makroszkóposan:

- solitaer (néha multiplex), fehér, rugalmas, tömött csomó, 1-10 cm-es átmérővel

Mikroszkóposan:

- biphasisos: stromalis (cellularis vagy scleroticus) + epithelialis (pericanalicularis és / vagy intracanalicularis mintázatú) componens

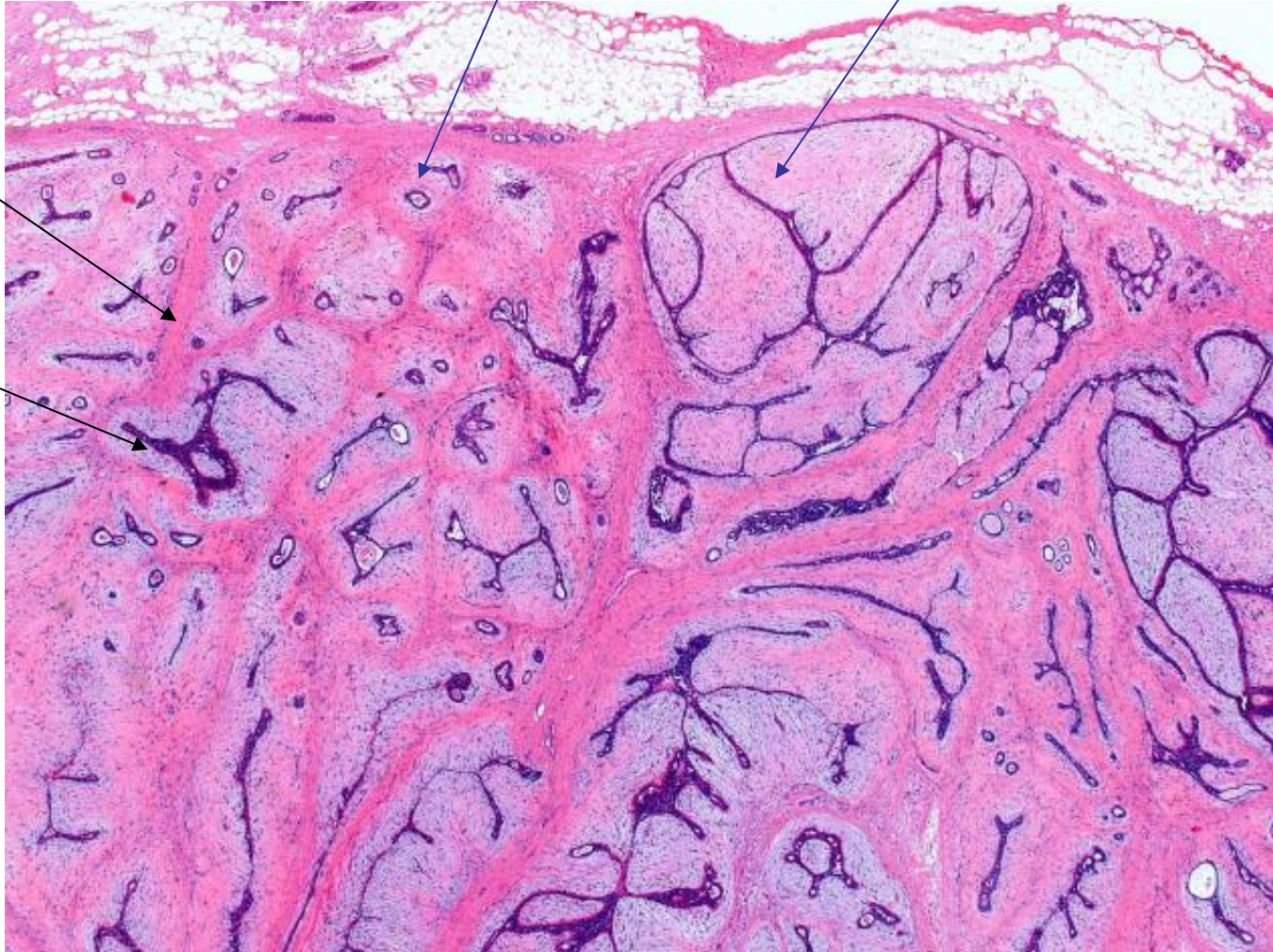
FIBROADENOMA

Minták: pericanalicularis – intracanalicularis (általában kevert)

Biphasisos:

stroma
rózsaszín
(eosinophil)

hám
sötét



PHYLLOID TUMOR

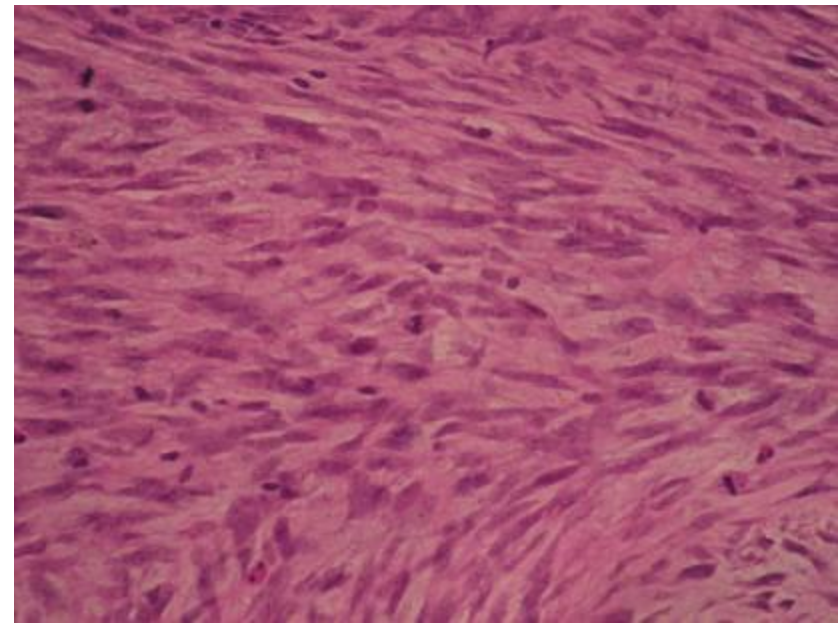
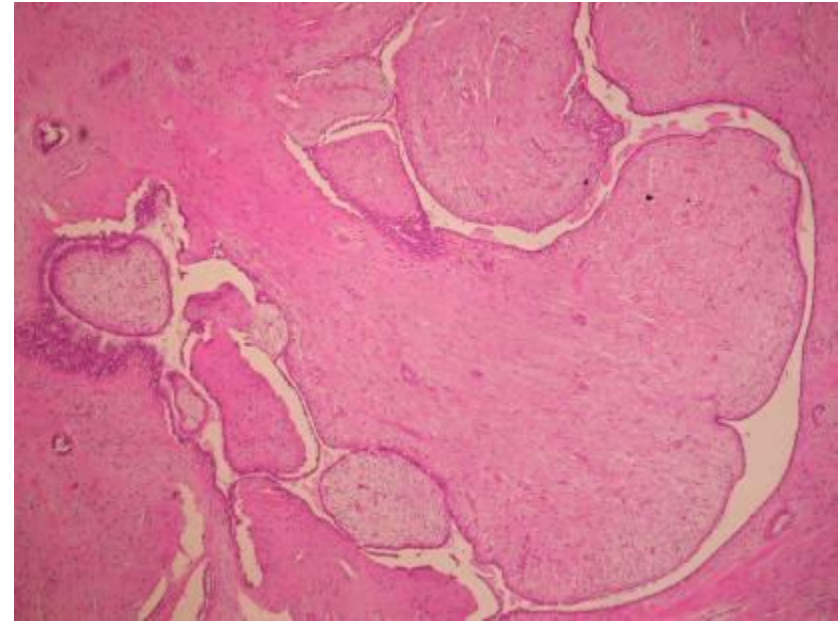
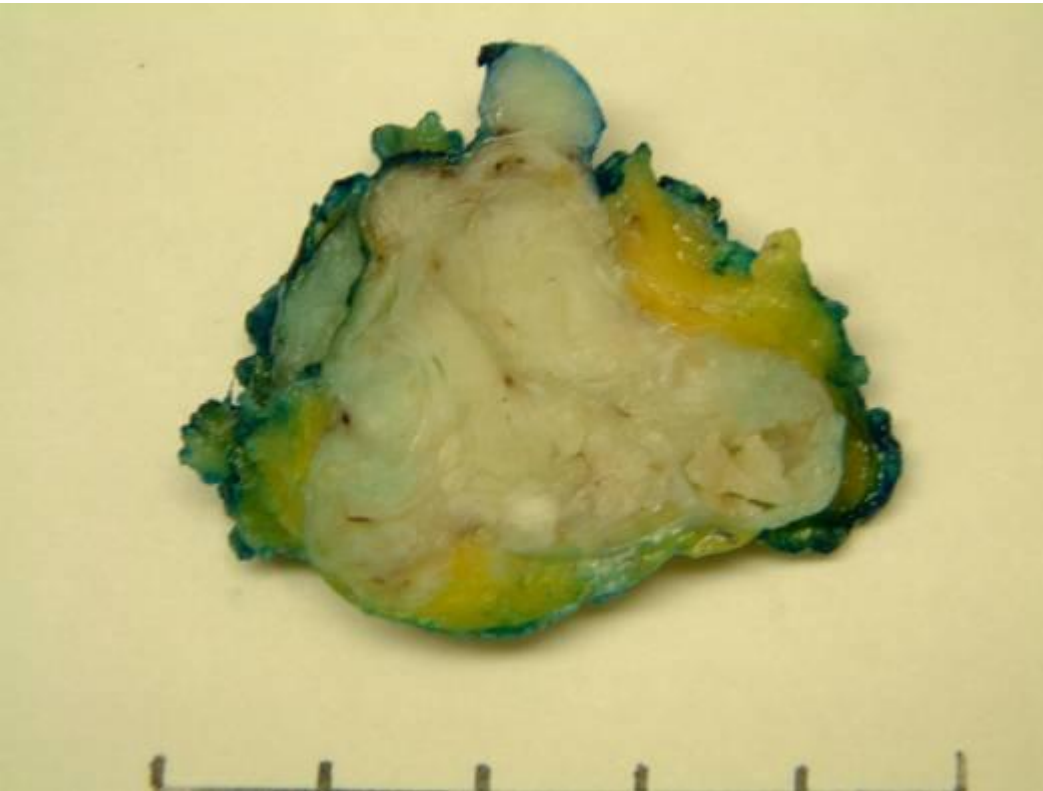
- Másik **biphasisos (fibroepithelialis)** tumor, amelyet a **stroma cellularitása** és **levélszerű** (phylloid / phylloides) **mintázata** jellemez (**hasadékok, cysták**)
- Viszonylag **ritka**
- Gyakran **idősekben** alakul ki, fiatalokban ritka
- Recidíva minden alcsoportban előfordulhat (benignusban ritka), ha az eltávolítás nem az ében történik

Benignus (többség) > **Borderline** > **Malignus** /Létezik kétosztatú besorolás is:
Low-grade (alacsony gradus) – High grade (magas gradus – malignus)

A malignitás jelei:

- pleomorphismus
- mitoticus aktivitás
- a stromalis komponens túlnövése
- invasiv növekedés
- metastasis (tüdő metastasisok gyakoribbak)

Phylloid tumor



GYNAECOMASTIA

A férfi emlők megnövekedése **emlőparenchyma kialakulása** miatt

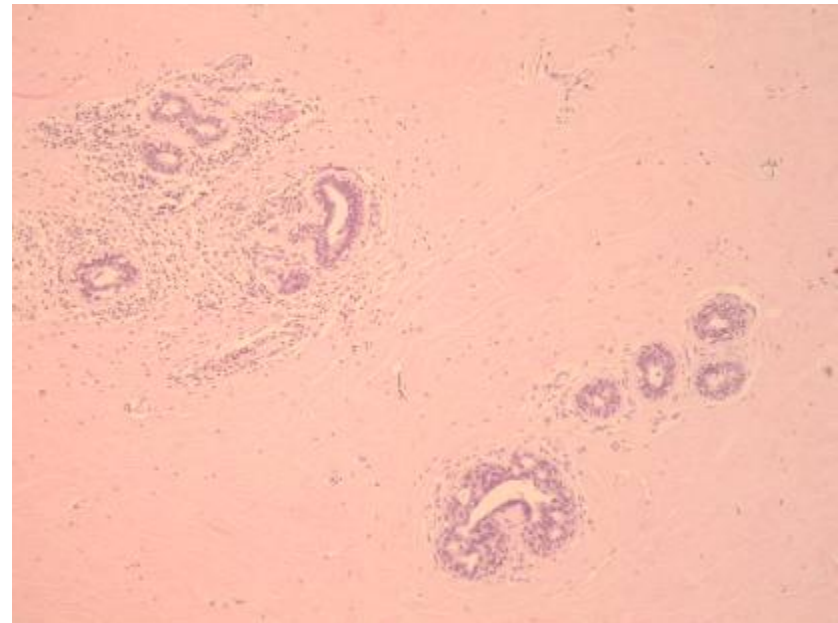
Az **ösztrogén és androgén egyensúly zavar** indikátora

Lehet egyoldali vagy kétoldali

Előfordulás:

- pubertás
- Klinefelter-syndroma
- máj cirrhosis
- drogok, gyógyszerek mellékhatása (marihuana, anabolicus szteroidok, teljes androgén blokádnak, egyes antipsychoticumoknak)

GYNAECOMASTIA



Szövettan: Mind a **stroma mind pedig a **hám** (általában ductusok) proliferatioja.
Lobulusok csak kivételesen alakulnak ki.**

Rák kialakulásának valószínűsége egész élet alatt, hely szerint, nők, USA, 2003-2005

Hely	Kockázat
Minden hely†	1 / 3
Mell	1 / 8
Tüdő & bronchus	1 / 16
Colon & rectum	1 / 19
Endometrium	1 / 40
Non-Hodgkin lymphoma	1 / 55
Ovarium	1 / 69
Melanoma	1 / 73
Pancreas	1 / 79
Húgyhólyag	1 / 87
Méhnyak	1 / 138

* Időszak elején tumormentes személyek részére. 2001 és 2003 között felismert rákos esetek alapján.

† Minden hely, kivéve a bőr laphámrákjait, basaliomáit és a húgyhólyagon kívüli in situ carcinomákat.

Az emlőrák gyakoribb...(rizikófaktorok)

- **Idős** korú **nők**ben (átlagos életkor a diagnóziskor >60 év)
- Premenopausalis (fiatalabb) nők alcsoportja **kifejezett familiaris anamnézissel** (emlőrák és/vagy ovarium cc) [**BRCA1**, **BRCA2**]
- **Nyugati** (**kaukázusi**) nők szemben az ázsiai, dél-amerikai nőkkel
- **Kövér postmenopausalis** nők
- **Hosszú reprodukzív korú** nők (korai menarche és késői menopausa)
- **Nulliparák** szemben a multiparákkal (**szoptatás hiánya is**)
- **Későn szülő nők** (első gyermek 35 éven túl)
- Az emlő therapiás **irradiatioja fiatal korban**
- Bizonyos pathologiai eltérések mellett: ipsilateralis vagy contralateralis **emlőrák**.

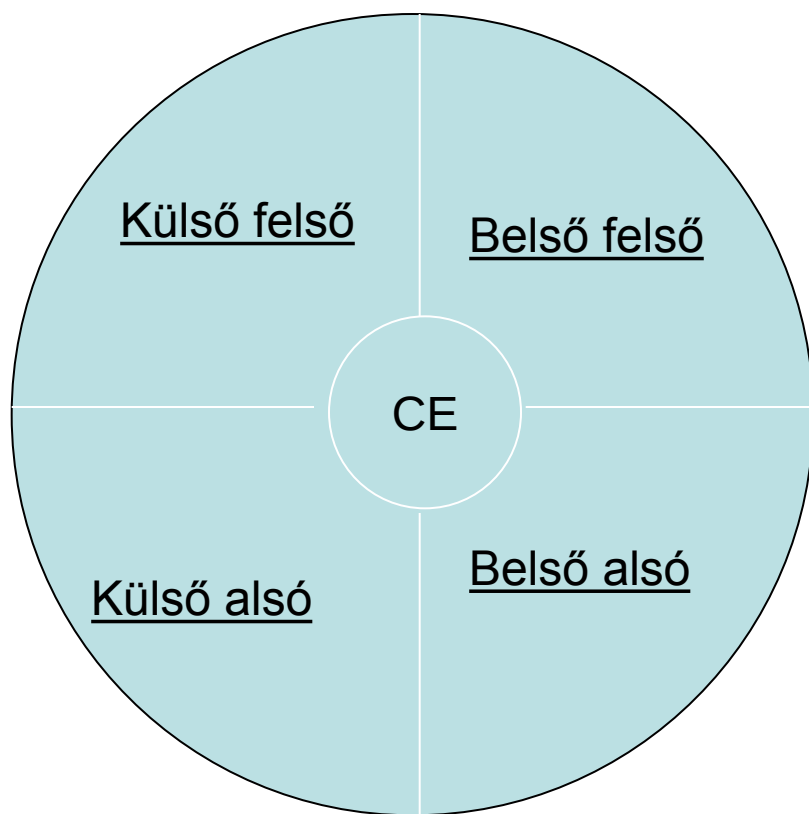
Az emlőrák etiológiája

Az ok ismeretlen, de vannak lényeges hatások:

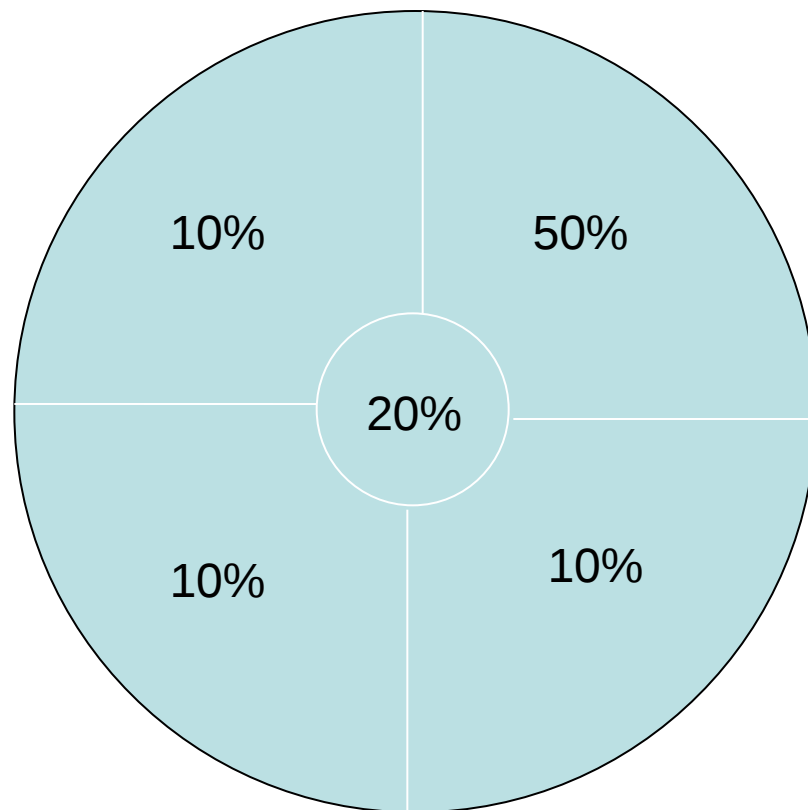
- **Genetikai** tényezők: kb. az emlőrákok 10%-a familialis
- A **hormonális** egyensúly zavara: endogén (vagy kiegyensúlyozatlan exogén) ösztrogén hatás.
+
- környezeti hatások (pl. ösztrogén hatású környezeti szennyező anyagok)

Az emlőrákok megoszlása

JOBB



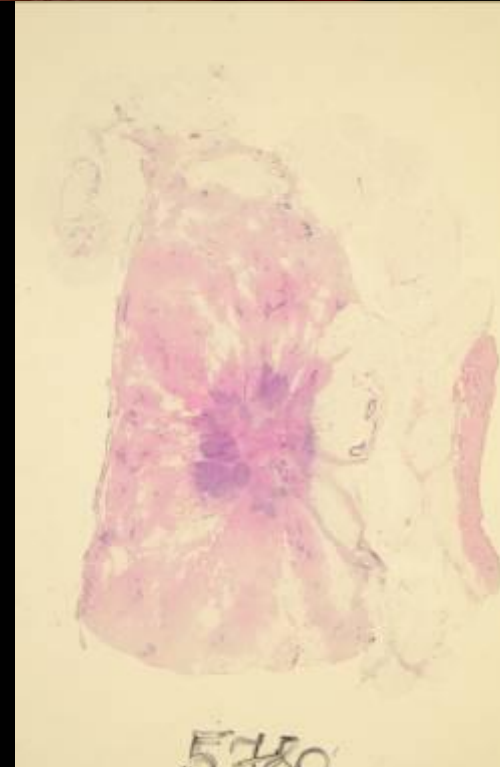
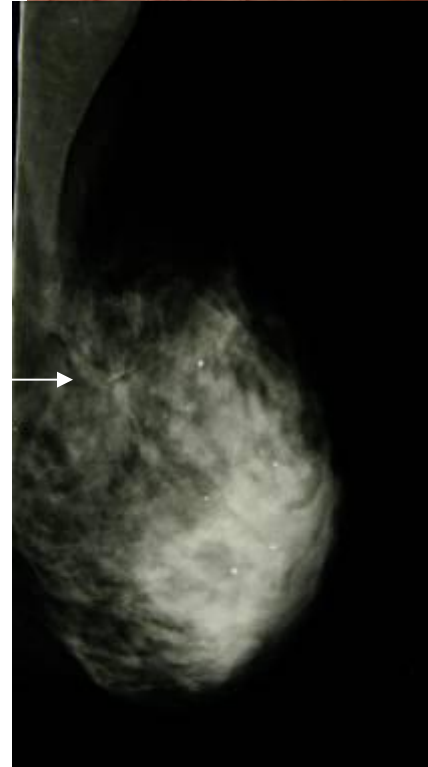
BAL



Leggyakoribb a külső felső quadransban

Emlőrák

- Az **emlőrákszűrést megelőzően** az emlőrák főként **symptomaticus** betegség képében jelentkezett.
- Az **emlőrákszűrés korában** sok eset asymptomaticus (**nem tapintható**); **több** a nem invazív vagy „**in situ**” daganat



Emlőrák: in situ carcinoma

a szűréssel felfedezett esetek akár 25-30%-a

- Ductus Carcinoma In Situ (**DCIS**)
 - Napjainkban általában szűréssel felfedezett (meszesedés)
 - Szűrés előtt ritkán, tapinthatóság (periductalis fibrosis) alapján
- Lobularis Carcinoma In Situ (**LCIS**)

Mindkettő hagyományőrző név, és **nem tükrözi a tumorok kiindulásának helyét**; mindkettő a terminalis ductulolobular egységek laesioja

- A **bimbó Paget-kórja** (a gyakorlatban mindig a nagy tejkivezető ductusok in situ vagy invazív rákjához társul)



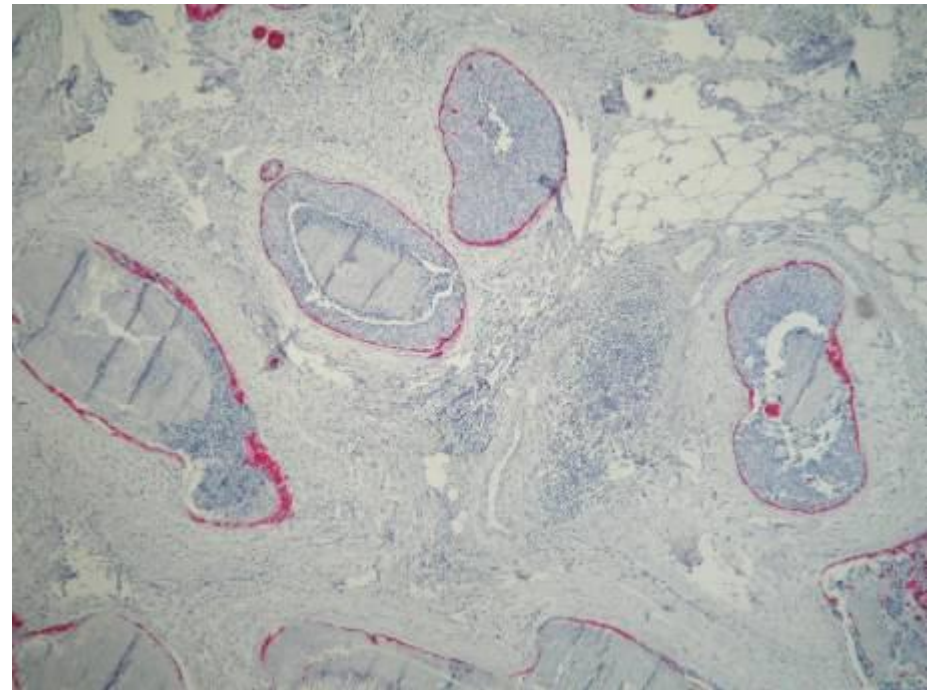
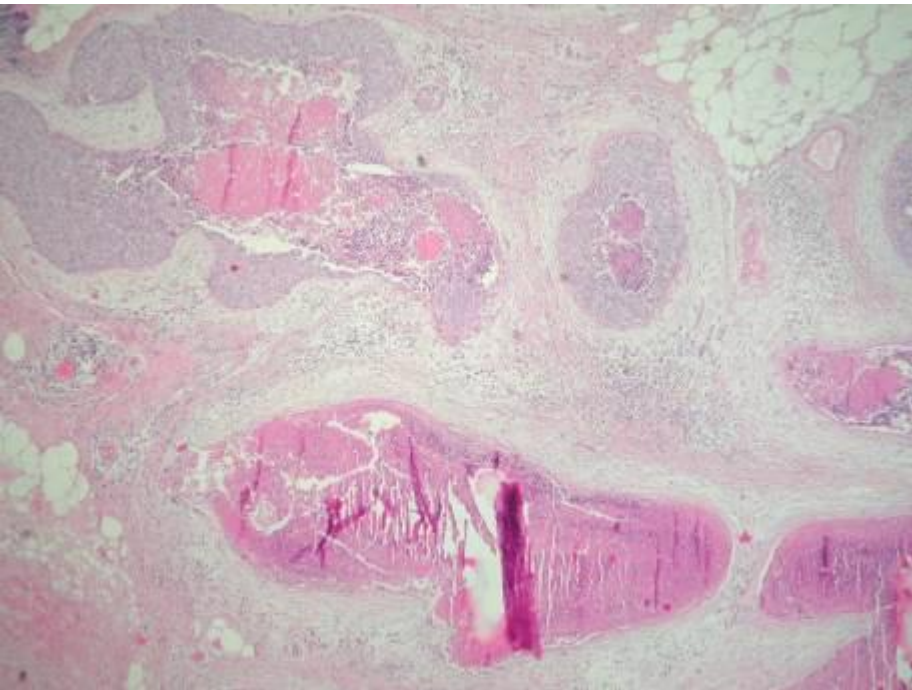
DCIS: szövettan

A tumorsejtek proliferatioja **ductusokon és lobulusokon** (lobularis cancerisatio) **belül**. Ezen struktúrákat **myoepithelialis sejtek és basalis membrán** határolják. Mivel a DCIS-ben a tumorsejtek **nem infiltrálnak ezen rétegeken túl, intraductalis** carcinomának is nevezik.

Szerkezetileg a különböző mintázatokat lehet elkülöníteni. **Comedo** típus: a ductusokban látható centralis necrosisra utal; makroszkóposan kipréselhető massa.

További osztályozás **nuclearis grade alapján**: alacsony (I) – közepes (II) – magas (III); az utóbbi a legrosszabb.

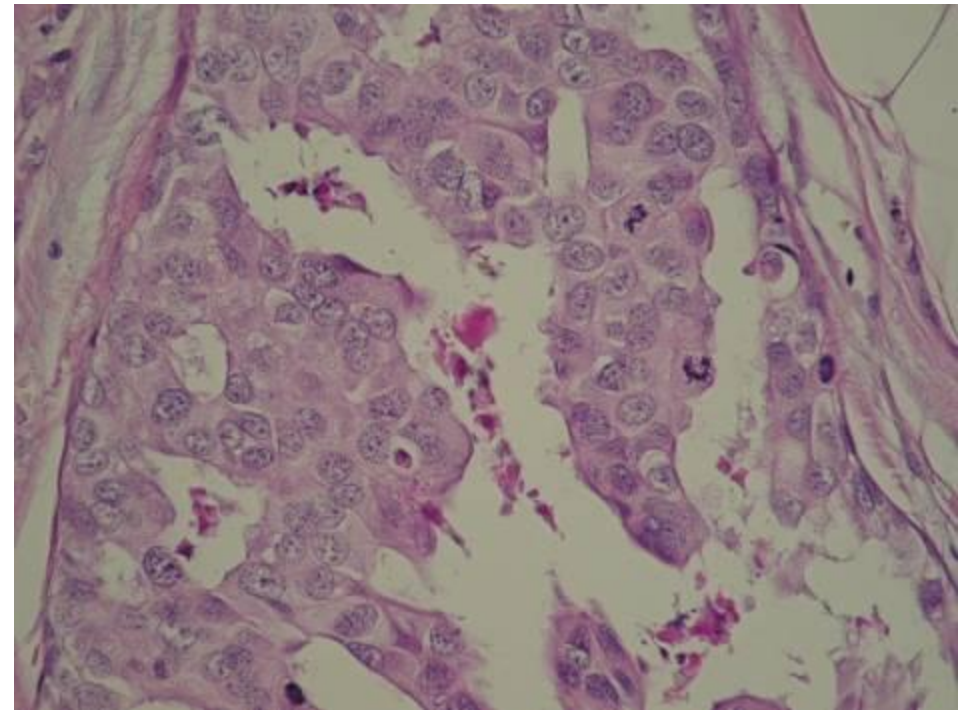
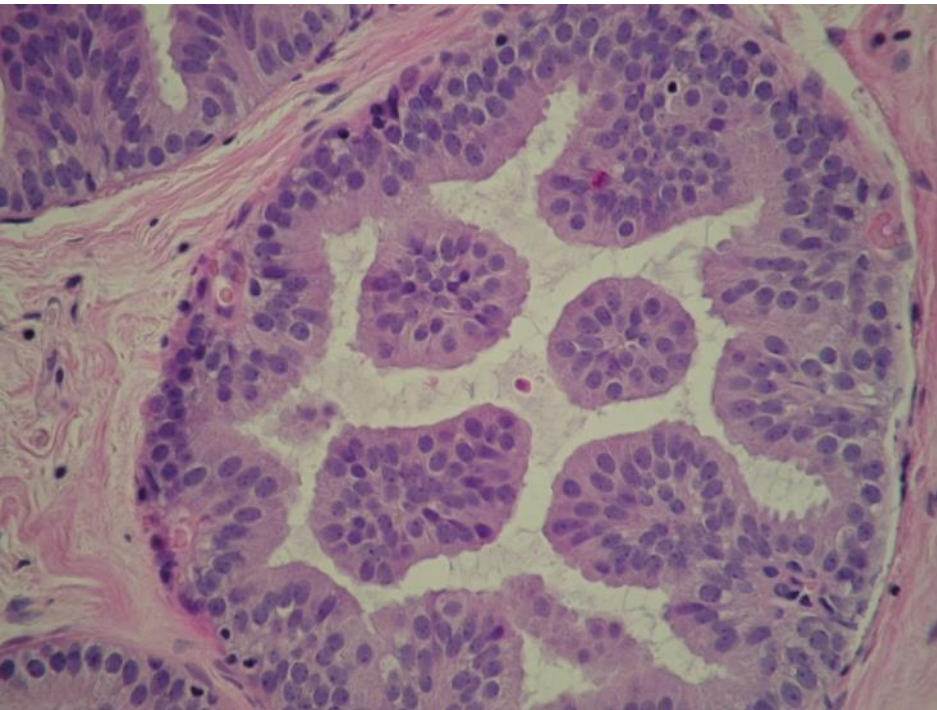
Comedo DCIS centralis necrosis



Myoepithelialis sejt marker (aktin) IHC

DCIS

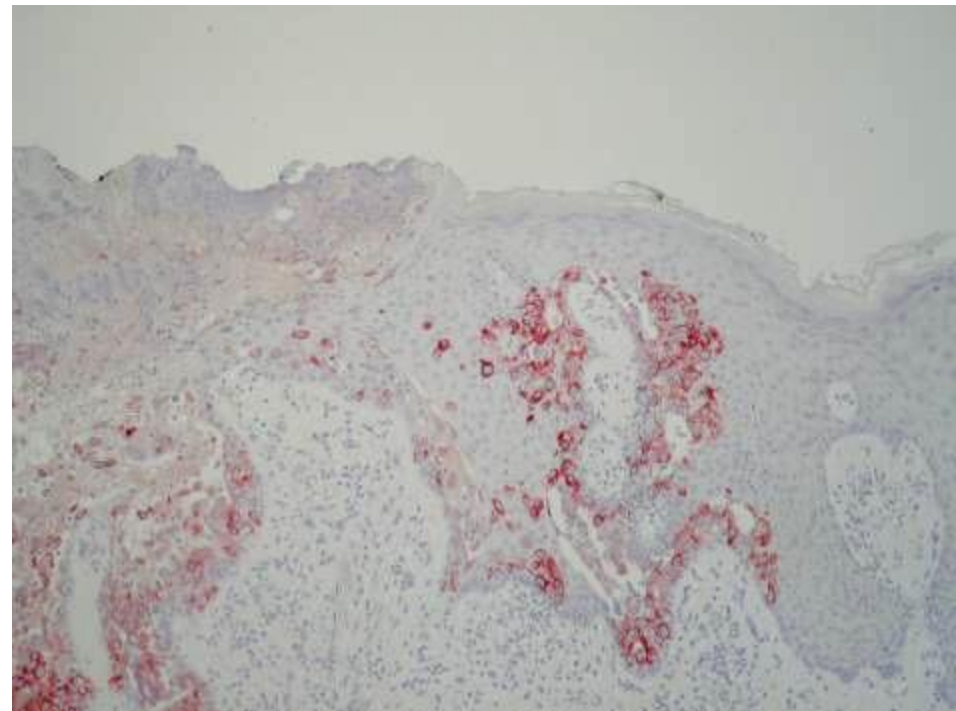
Alacsony vs magas nuclearis grade



Paget-kór

- A **DCIS** a nagy tejkivezető járatokból a folytonos **bőrben** is terjedhet, **anélkül, hogy a basalis membránt áttörné.**
- A bimbó ekcémásnak tűnik, kifekélyesedik.

Paget-kór



LCIS

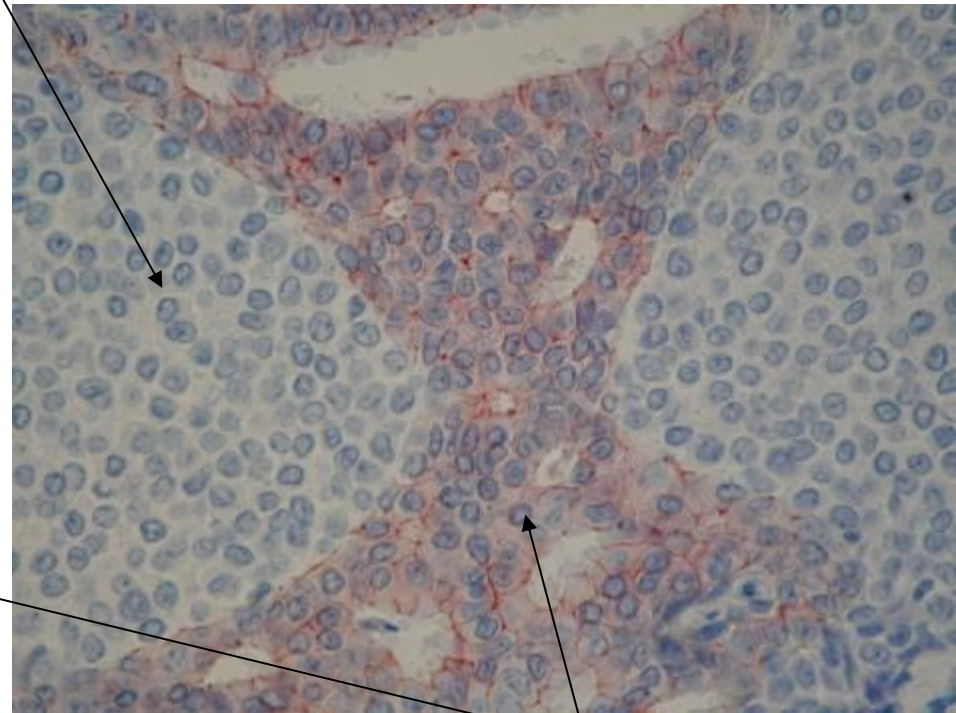
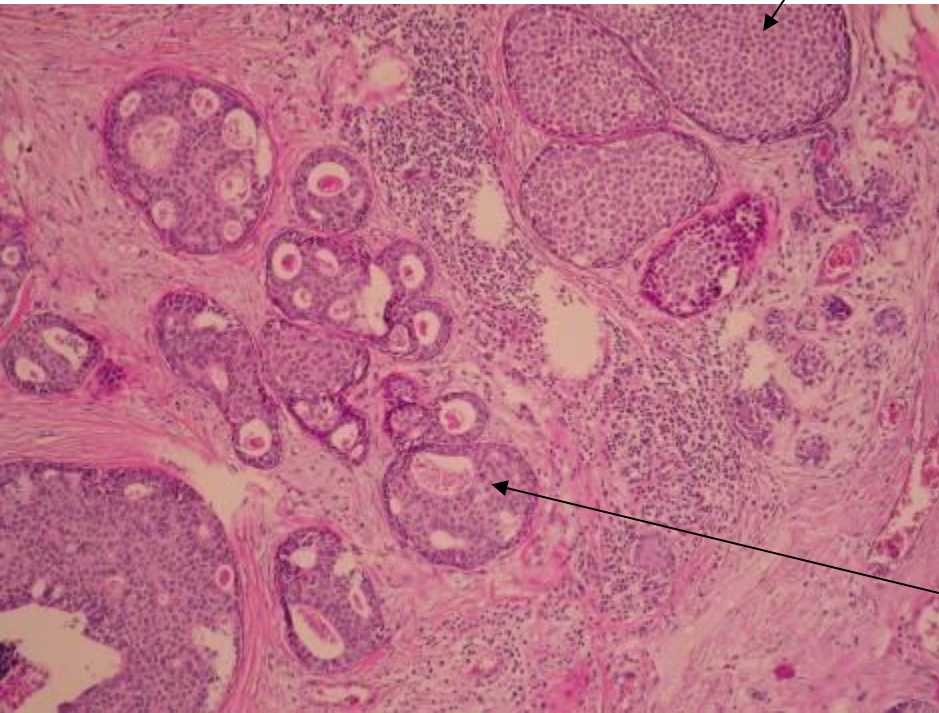
Az LCIS-t **kis, egyforma, discohesiv sejtek proliferációja** jellemzi a **ductusokban** és a **lobulusokban**; ezek legalább az acinusok 50%-át kitöltik egy lobulusban, és **myoepithelialis réteg valamint basalis membrán** határolja őket.

Az LCIS **szinte mindig véletlen szövettani lelet** mert soha sem okoz tapintható és **csak ritkán társul hozzá microcalcificatio.**

LCIS

- 10x relatív **kockázat növekedés** arra, hogy az élet során **invazív rák** alakul ki
- Az invazív carcinoma (**lobularis vagy ductalis; ipsilateralis or contralateralis**) **15-20 évvel később** alakul ki
- Lehet bilaterális és multifocalis
- Nem csak egy **rizikótényező**, hanem **precursor laesio** is

LCIS



A PÉLDÁBAN LOW GRADE CRIBRIFORM DCIS-sel EGYÜTT

E-cadherin immunohisztokémia – negatív LCIS-ben

Invazív emlőrák – szövettani típusok

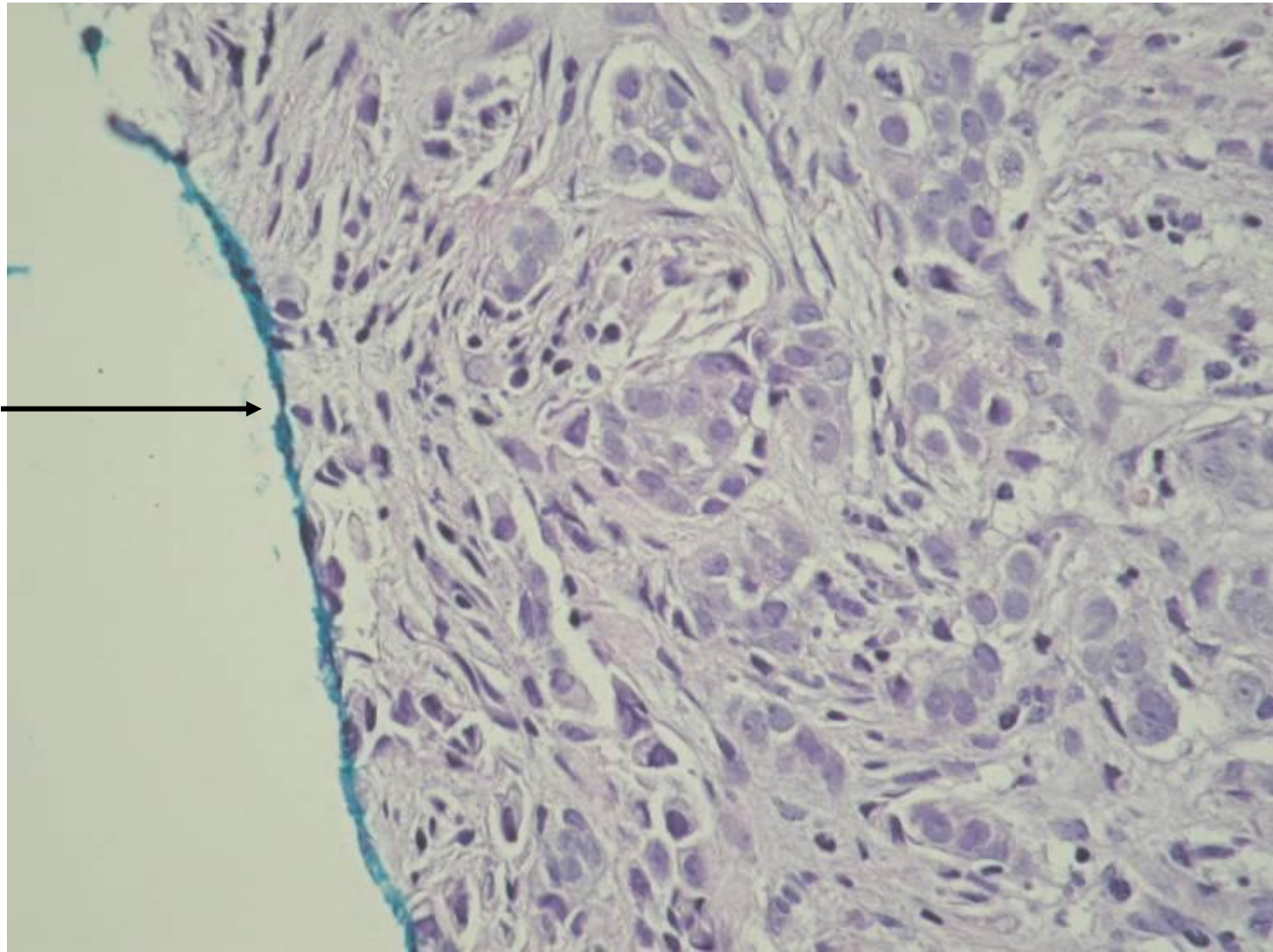
- **Invasiv ductus carcinoma** NST (No Special Type) / NOS (Not Otherwised Specified) **k.m.n.** (az invazív rákok kb 80%-a)
- **Specialis típusú emlőrákok** pl.
 - **Invasiv lobularis carcinoma** (~ 10%)

Invasiv ductus carcinoma k.m.n. (NST / NOS)

- MAKRO: **tömött, kemény, szabálytalan** alakú (néha szabályos) **fehér** terime
- A tumort **tubulusokba, cribriform** struktúrákba, **szolid** fészkekbe, **kötegek**be rendeződött daganatsejtek alkotják. Néha necrosis is van benne.
- Ha **denz stroma reactio (desmoplasia)** is kíséri, akkor kifejezetten **tömött** lehet a tumor (**scirrhosus carcinoma**).

Invasiv ductus carcinoma

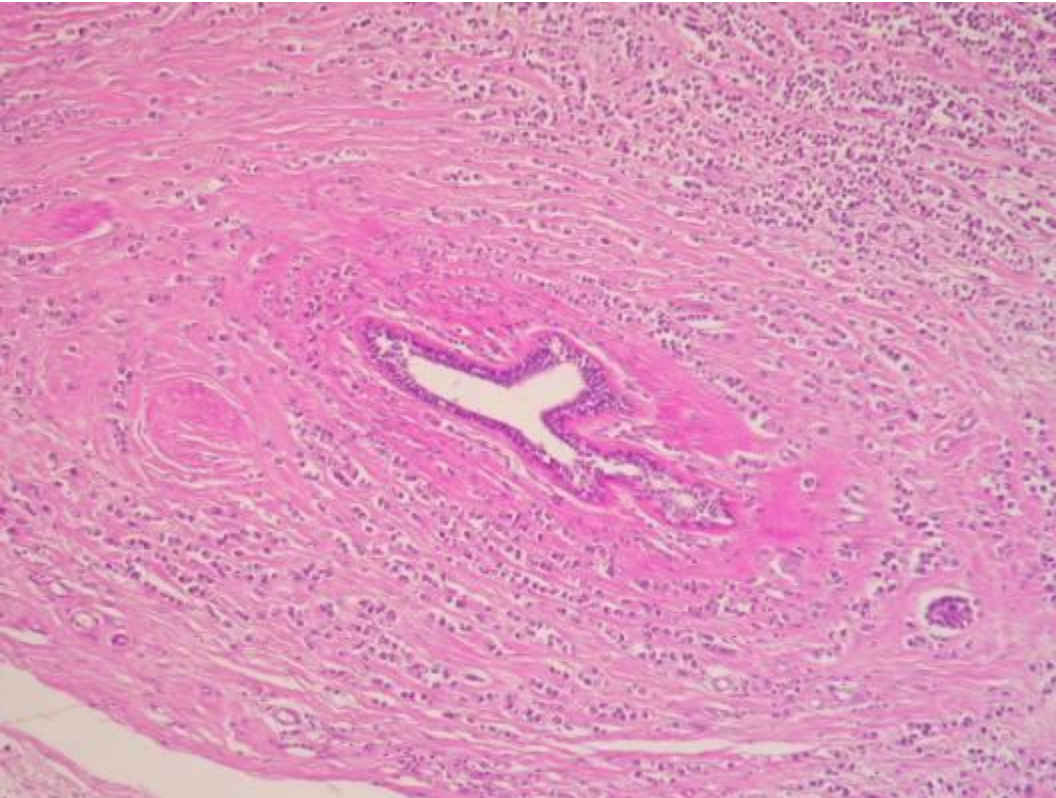
Pozitív reszekciós
szél



Invasiv lobularis carcinoma

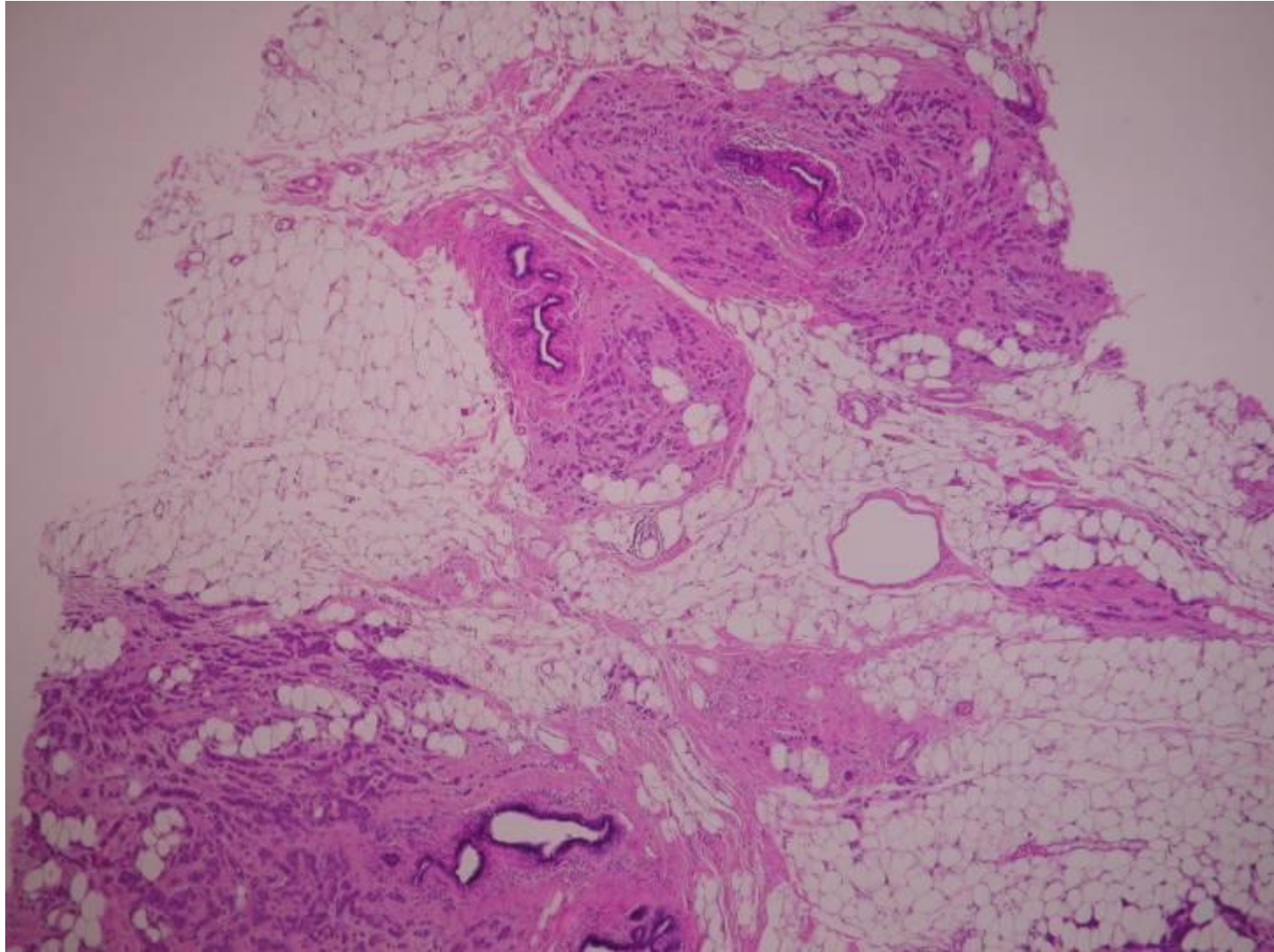
<http://ioway.nativeweb.org/images/indianfile.jpg>

Discohesiv sejtek libasorban,
gyakran **targetoid**
(cél táblaszerű) mintázatban a
normális ductusok körül



Invasiv lobularis carcinoma

Gyakrabban
multifocalis
és **bilateralis**
mint az
emlőrák más
típusai.



Invasiv lobularis carcinoma

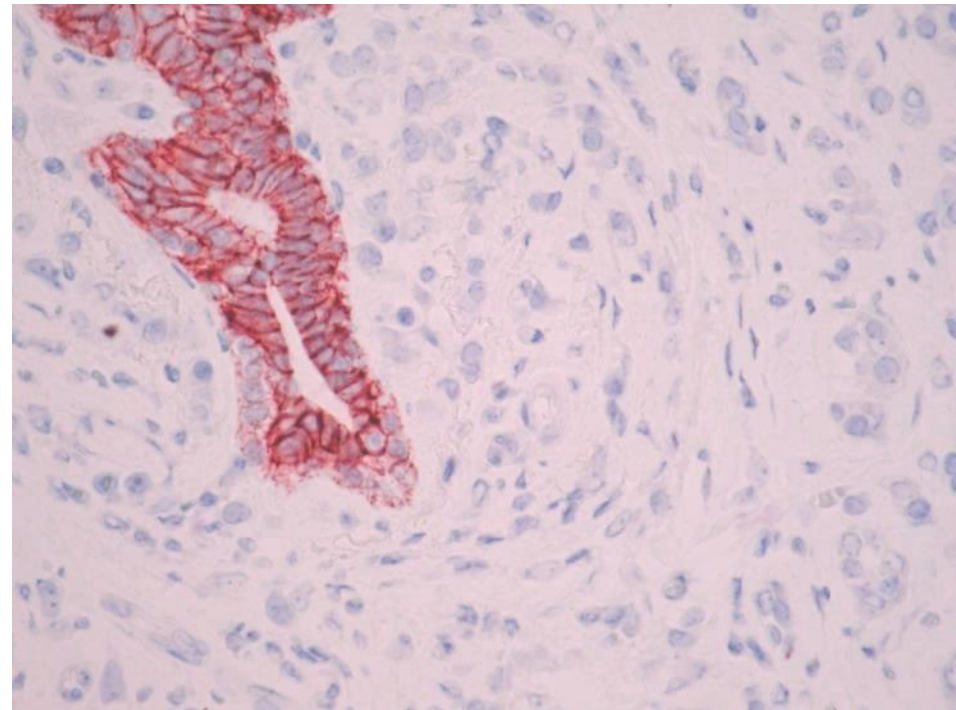
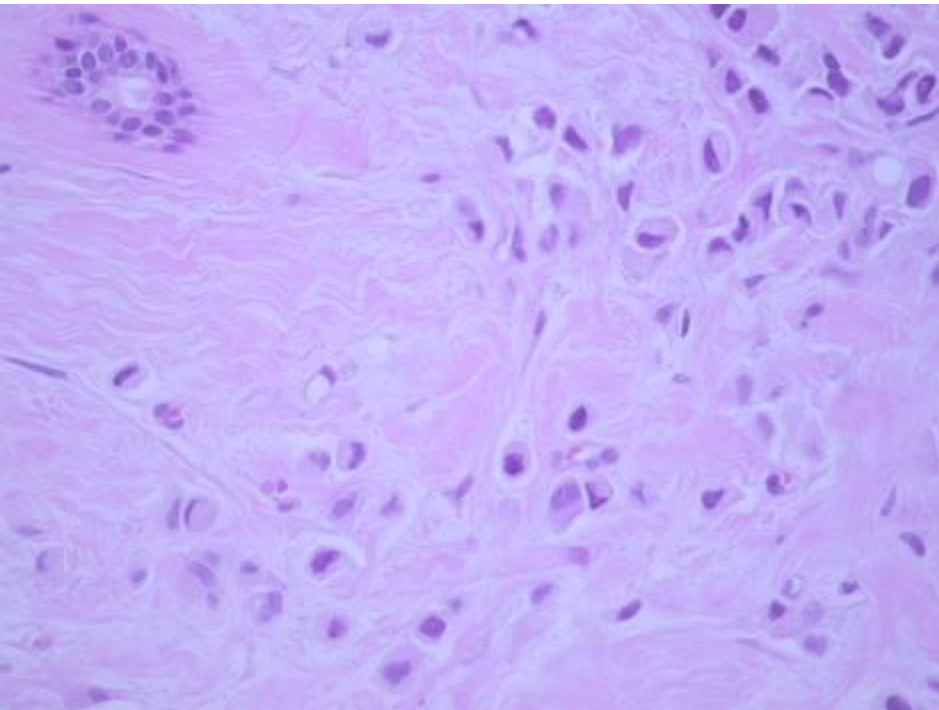
5-10%-a az invazív rákoknak.

A jellegzetes morfológiáért az E-cadherin hiánya (az E-cadherin gén inaktiválása mutáció vagy metiláció révén) lehet a felelős. Az E-cadherin egy calcium dependens sejt-sejt adhaesios molekula.

A tumorok scirrhususak lehetnek, vagy diffúzan infiltrálhatnak, amit nehéz felismerni mind klinikailag, mind mammográfián. Occultak maradhatnak.

A lobularis rákok távoli áttétmintázata eltér a ductalis rákokétól. Gyakrabban adnak áttétet az agyhártyákon, savós hártyákon, ovariumokban, méhben, egyéb zsigerekben és a csontvelőben.

Invasiv lobularis carcinoma



E-cadherin immunfestés: negatív a tumorban,
pozitív a ductusban

Az emlőrák terjedése

- **Regionalis nyirokcsomókba** (valamelyest függ a primer tumor helyétől)
 - Axillaris nycs-k (leggyakrabban; külső quadrans tumorok)
 - A. mamma interna melletti (parasternalis) nycs-k (kevésbé gyakori; gyakrabban belső quadrans tumoroknál)
 - (Intramammalis nycs-k)
 - (Supraclavicularis nycs-k)
 - **Sentinel (őrszem-) nyirokcsomók**; közvetlen összeköttetés a primer tumorral, lymphogen áttét legvalószínűbb helye
- **Távoli helyekre:**
Csontok, tüdők, máj, bőr, mellékvesék...stb (invasiv lobularis carcinomák eltérő mintázattal: predilectio helyek zsigerekben, agyhártyákon és serosai felszíneken)

Emlőrák – prognosztikai faktorok

- **Prognosztikai faktorok:** olyan tényezők, amelyek befolyásolják a betegség kimenetelét (kezelés nélkül)
 1. **Távoli metastasis** (IV. stádium). A távoli áttétek jelenléte a legrosszabb prognózisra utal.
 2. **Nyacs metastasis** (A legfontosabb prognosztikai faktor azoknál, akiknél nincs evidens távoli áttét) Az áttétes nyacs-k számával romlik a prognózis:
Nyacs-negatív tumorok 10-éves túlélése 70-80%.
Nyacs-pozitív tumorok (>9 pozitív nyacs esetén) 10-éves túlélése 10-15%.

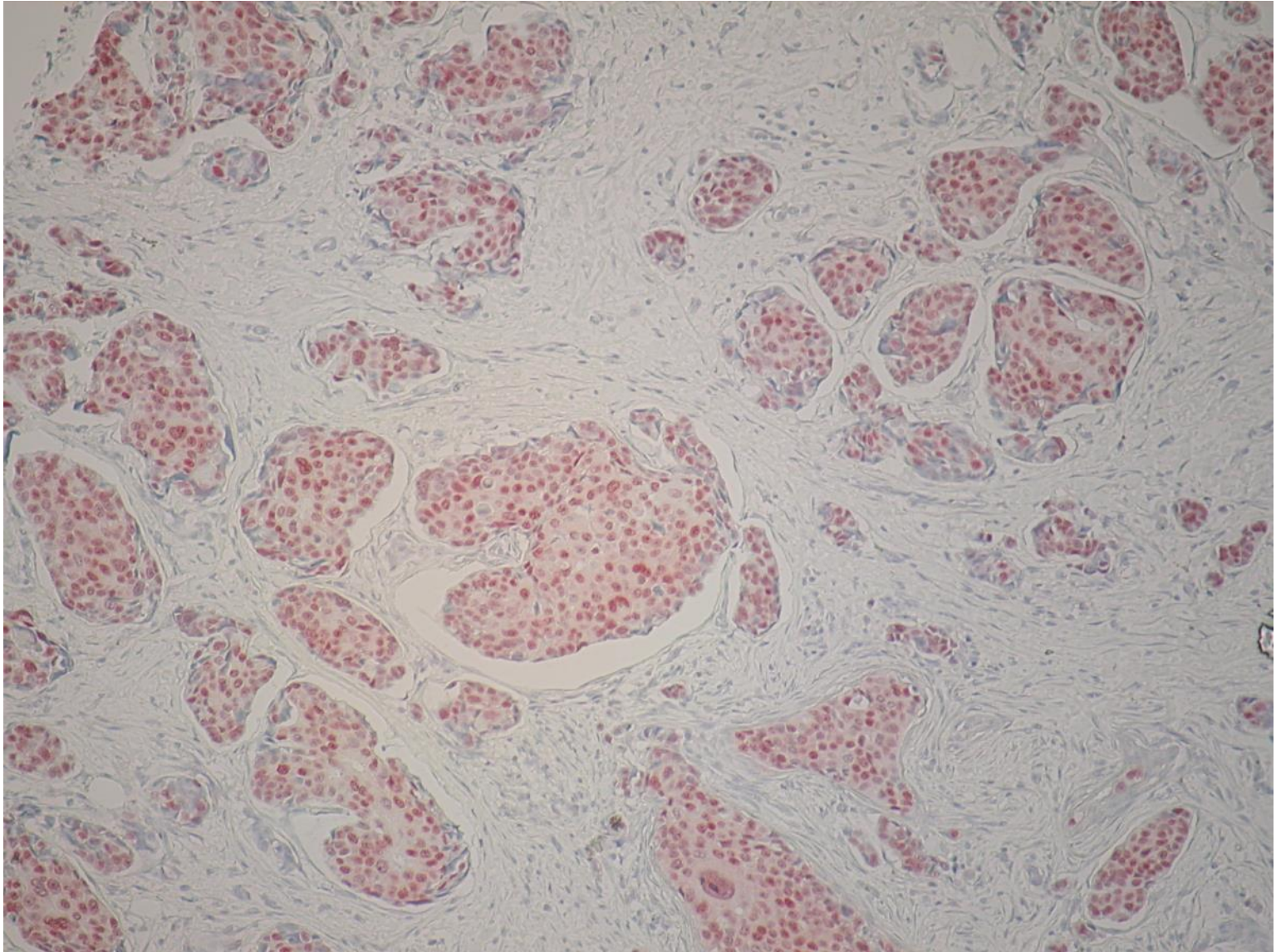
Emlőrák – prognosztikai faktorok (folyt)

3. Tumor méret (minél nagyobb a tumor, annál rosszabb a prognózis)
4. Tumor stádium (stage) (az első 3 faktort kombinálja a TNM besorolás és a betegség ez alapján meghatározott stádiuma) 0 (in situ) – IV.
5. Tumor szövettani grade-je (az emlőrákokat 3-osztatú skálán gradáljuk a tubulusképzés, a magpleomorphismus és a mitosis ráta alapján: grade 1 – jól differenciált, grade 2 – közepesen differenciált, grade 3 – rosszul differenciált)
6. Lymphaticus vagy vascularis / (lympho)vascularis invasio; jelenléte rossz prognosztikai jel

Emlőrák – prognosztikai faktorok (folyt)

7. Ösztrogén és progeszteron **receptor status**: ER és PR pozitív tumorok prognózisa valamivel jobb, és ezek reagálhatnak hormonális kezelésre (az ER és PR status **prediktív marker** is – előre jelzi egy adott kezelés hatékonyságát, itt hormonkezelését)

ER + emlőrák (nuclearis festődés)



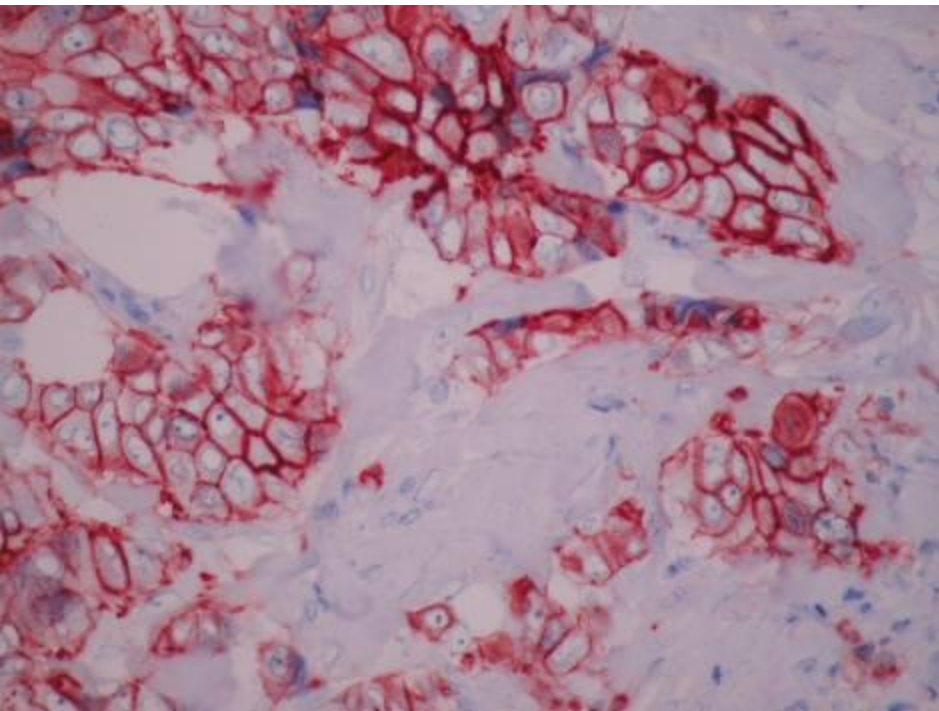
Emlőrák – prognosztikai faktorok (folyt)

8. **HER-2** (c-erb-B2; NEU) status. A HER-2 egy oncogen; az emlőrákok 15-30%-ában amplifikált; a gén amplifikációjával párhuzamosan protein overexpressio is van. A HER-2 pozitív tumorok prognózisa rosszabb. (GEP: szintén külön csoport)

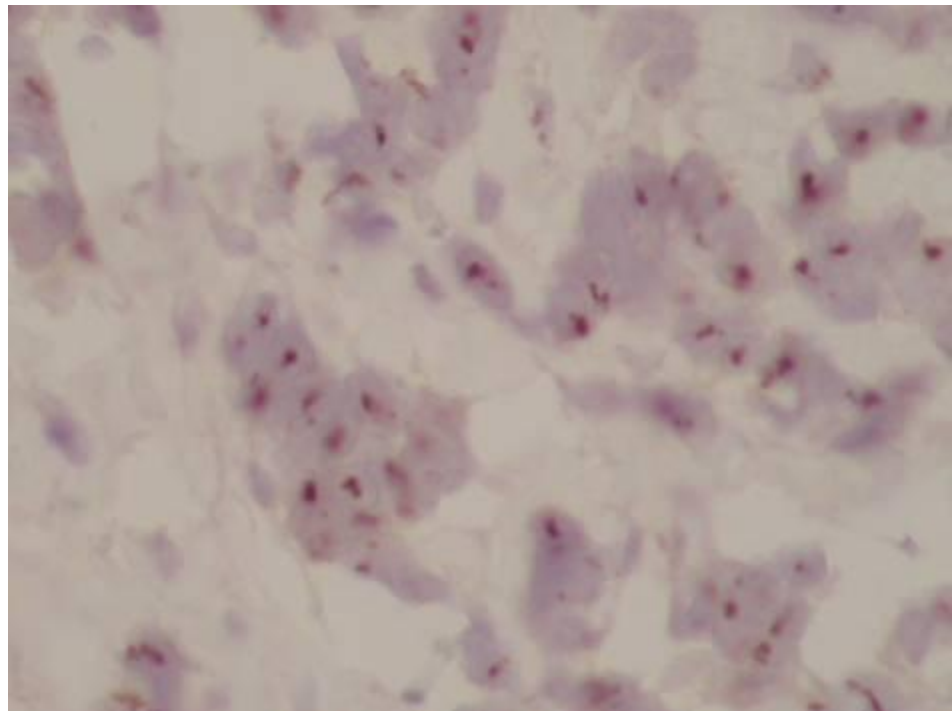
A HER-2 status **prediktív** is a HER-2 oncoprotein elleni célzott kezelés hatékonyságára (HERCEPTIN – **trastuzumab; humanizált moAb** – az első **célzott „targeted” kezelés** szere szolid tumoroknál)

HER-2

Immunohisztokémia:
Protein overexpressio



Chromogen in situ hybridisatio:
Gén amplifikatio



ER, (PR) és HER2 alapján eltérő biológiájú és terápiás csoportok

- Jobb prognózisú
- ER+ HER2- (alacsony proliferációval)
- Rosszabb prognózisú
- ER+ HER2- (magas proliferációval)
- HER2+ (ER+ vagy ER-)
- ER- (PR-) HER2- (tripla negatív)

Az emlőrák speciális megjelenései

MASTITIS CARCINOMATOSA

Az emlőrák klinikailag **gyulladás formájában** jelentkezik (narancshéj tünet – oedema okozza; és kifejezett vörösség, gyulladás)

Általában **dermalis nyirokér invasioval** társul, de ez az utóbbi (klinikai tünetek nélkül) nem elegendő a mastitis carcinomatosa diagnózisához

Rossz prognózisú betegség; általában nem sebészi betegség

Az emlőrák speciális megjelenései

OKKULT CARCINOMA

Nycs vagy távoli **metastasis** formájában jelentkező emlőrák, **manifeszt primer tumor nélkül**

Eredetileg a nem tapintható emlőrákot jelentette, és az ilyen tumorok nem voltak nagyon ritkák.

Manapság nem tapintható és képalkotókkal (mammográfia vagy UH) sem vizualizálható emlőrák. (MRI, PET kiegészítheti a képalkotókat, még inkább csökkentve az előfordulást) Ritka; gyakran **lobularis** típusú.

Az emlőrák speciális megjelenései

FÉRFI EMLŐRÁK

Viszonylag gyakran **BRCA2** mutációkhoz társul.

Férfiakban gyakrabban észlelhető a **bőr és a mellkasfalhoz való kötöttség** a betegség korai fázisában, mivel kisebb az emlőállomány.

Stadium szerint vizsgálva a férfiak és nők emlőrákja hasonló prognózisú.

Egyéb rosszindulatú betegségek

- **Malignus phylloid tumor** részeként liposarcoma, fibrosarcoma vagy heterológ elemként **chondrosarcoma, osteosarcoma**
- Egyéb sarcomák: pl. **Angiosarcoma** (sugárkezelés következtében is kialakulhat)

Betegségek / laesiok összegzése

- Benignus

- Acut mastitis
- Plasmasejtes mastitis
/ ductectasia
- Zsírnekrosis
- Fibrocystás elváltozások
/ proliferatív elváltozások
- Intraductalis papilloma
- Fibroadenoma
- Benignus phylloid tumor
- Gynaecomastia

Malignus

- In situ carcinomák (CIS):
 - Ductalis CIS (DCIS)
 - Lobularis CIS (LCIS)
 - Paget-kór
- Invasiv carcinomák:
 - Invasiv ductus carcinoma kmn
 - Invasiv lobularis carcinoma
- Malignus phylloid tumor
- Egyéb malignus tumorok:
 - pl. angiosarcoma,

Borderline phylloid tumor