

GYULLADÁS – ACUT MASTITIS

- Az akut fázisban fájdalmas (vörös, meleg, vizenyős)
- Bakteriális (általában *Staphylococcus aureus*) infekciók. 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

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 *hámélés 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 *gyulladásához és fibrosishoz* vezethet és a folyamat fizikálisan tömött csomóként jelentkezhet (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”

10. Az emlő betegségei

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

- Morfológiai eltérések heterogén csoportja, az alábbi részjelenségek különböző kombinációjával:

Fibrosis: az extralobularis 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 fiziológias, de ezen kívül is előfordul focalisan

„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

- **Sclerotizáló 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

NAGY DUCTUS PAPILOMA („benignus emlőtumor”)

- általában solitaer papillaris növekmény a tejkivezető csatornában

- ritkán tapintható

- savós vagy véres bimbóváladékozás (általában egy ductusból)

- Mikro: *Fibrovascularis tengelyeken myoepithelialis és epithelialis sejtek*

MULTIPLEX (KIS DUCTUS / PERIPHERIÁS) PAPILOMÁK

- általában több ductus érintett

- tapintható lehet

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

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.

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

PHYLLOID TUMOR

- Másik biphasisos (fibroepithelialis) tumor, amelyet a stroma cellularitása és levélszerű (phylloid / phylloides) mintázata jellemez (hasadékok, cysták)

- Viszonylag ritka

10. Az emlő betegségei

- Gyakran idősokban alakul ki, fiatalokban ritka
- Recidíva minden alcsoportban előfordul, ha az eltávolítás nem az ébén 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, invazív növekedés, metastasis (tüdő metastasisok gyakoribbak)

GYNAECOMASTIA

- A férfi emlők megnövekedése emlőparenchyma kialakulása miatt
- Az ösztrogén és androgén egyensúly zavar indikátora
- Lehet egyoldali vagy kétoldali
- **Előfordulás:** pubertás; Klinefelter-syndroma; májcirrhosis; drogok, gyógyszerek mellékhatása (marihuana, anabolicus szteroidok, teljes androgén blokádnak, egyes antipsychoticumok)
- **Szövetten:** Mind a stroma mind pedig a hám (általában ductusok) proliferatioja. Lobulusok csak kivételesen alakulnak ki.

EMLŐRÁK

Gyakori daganat nőkben; fejlett országokban 1 a 8-12-ben a teljes élettartam alatti kialakulás valószínűsége

Az emlőrák gyakoribb...(rizikófaktorok):

- Idős korú nőkben (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
- Kővér postmenopausalis nők
- Hosszú reprodukív 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 pathologiák eltérések mellett: pl. ipsilateralis vagy contralateralis emlőrák.

ETIOLOGIA: Az ok ismeretlen, de vannak lényeges hatások:

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

MANIFESZTÁCIÓ:

- 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)

10. Az emlő betegségei

- 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)

(IN SITU CARCINOMA →(progressio) → INVASIV CARCINOMA)

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 különböző DCIS 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.

Paget-kór

- A DCIS a nagy tejkivezető járatokból a folytonos bőrben is terjedhet, anélkül, hogy a basalis membránt áttörné.

- A bimbó ekcémásnak tűnik, kifehélyesedik.

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**.

- 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 – invazív lobularis carcinoma

Invazív emlőrák – szövettani típusok

- Invasív ductus carcinoma NST (No Special Type) / NOS (Not Otherwisely Specified) kmn (az invazív rákok kb 80%-a)

- Specialis típusú emlőrákok pl.

- Invasív lobularis carcinoma (~ 10%)

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

MAKRO: tömött, kemény, szabálytalan alakú (néha szabályos) fehér terime.

10. Az emlő betegségei

MIKRO: A tumort tubulusokba, cribriform struktúrákba, szolid fészkekbe, kötegekbe rendeződött daganatsejtek alkotják. Néha necrosis is van benne. Ha denz stroma reactio (desmoplasia) is kíséri, akkor kifejezetten tömött lehet a tumor (**scirrhus carcinoma**).

Invasiv lobularis carcinoma

- Discohesiv sejtek libasorban, gyakran targetoid (céltáblaszerű) mintázatban a normális ductusok körül
- Gyakrabban multifocalis és bilateralis mint az emlőrák más típusai.
- 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 mammográfiásan. 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.

Az emlőrák terjedése:

- Regionalis nyirokcsomókba (valamelyest függ a primer tumor helyétől)
 - **Axillaris nyacs-k** (leggyakrabban; külső quadrans tumorok)
 - A. mamma interna melletti (parasternalis) nyacs-k (kevésbé gyakori; gyakrabban belső quadrans tumoroknál)
 - (Intramammalis nyacs-k)
 - (Supraclavicularis nyacs-k)
 - **Sentinel (őrszem-) nyirokcsomók**; közvetlen összeköttetés a primer tumorról, 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) 0-éves túlélése 10-15%.
3. **Tumor mérete** (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 (távoli áttétes).
5. Tumor **szöveti 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
7. **Ösztrogén és progeszteron receptor status**: ER és PR pozitív tumorok prognózisa valamivel jobb (GEP: luminalis típus prognózisa jobb) és ezek reagálhatnak hormonális kezelésre (az ER és PR status **prediktív marker is** – előre jelzi egy adott kezelés - itt a hormonkezelés - hatékonyságát)
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)

10. Az emlő betegségei

- 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)

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

- **Jobb prognózisú:** ER+ HER2- (alacsony proliferációval)
- **Roszzabb prognózisú:** ER+ HER2- (magas proliferációval); HER2+ (ER+ vagy ER-); ER- (PR-) HER2- (tripla negatív)

Az emlőrák speciális megjelenései

1. 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
- **Roszz prognózisú** betegség; általában nem sebészi betegség

2. OKKULT CARCINOMA

- Nycs vagy távoli **metastasis formájában jelentkező** emlőrák, manifest 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.

3. 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.
- Stádium szerint vizsgálva a férfiak és nők emlőrákja hasonló prognózisú.

Egyéb rosszindulatú betegségek

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