

Belügyminisztérium – Egészségügyi Államtitkárság
EGÉSZSÉGÜGYI SZAKMAI KOLLÉGIUM

Egészségügyi szakmai irányelv
Az emlődaganatos betegek diagnosztikai és onko-pszichológiai ellátásáról

Típusa:	Klinikai egészségügyi szakmai irányelv
Azonosító:	002208
Megjelenés dátuma:	2024. 01. 30.
Érvényesség időtartama:	megjelenést követő 3 év
Kiadja:	Belügyminisztérium
Megjelenés helye	
Nyomtatott verzió:	Egészségügyi Közlöny
Elektronikus elérhetőség:	https://kollegium.aEEK.hu

TARTALOMJEGYZÉK

I. IRÁNYELVFEJLESZTÉSBEN RÉSZTVEVŐK.....	3
II. ELŐSZÓ.....	4
III. HATÓKÖR.....	4
IV. MEGHATÁROZÁSOK.....	5
1. Fogalmak	5
2. Rövidítések	5
3. Bizonyítékok szintje.....	6
4. Ajánlások rangsorolása	7
V. BEVEZETÉS	7
1. A témakör hazai helyzete, a témaválasztás indoklása	7
2. Felhasználói célcsoport	7
3. Kapcsolat a hivatalos hazai és külföldi szakmai irányelvekkel.....	8
VI. AJÁNLÁSOK SZAKMAI RÉSZLETEZÉSE	9
VII. JAVASLATOK AZ AJÁNLÁSOK ALKALMAZÁSÁHOZ	37
1. Az alkalmazás feltételei a hazai gyakorlatban	37
2. Alkalmazást segítő dokumentumok listája.....	37
3. A gyakorlati alkalmazás mutatói, audit kritériumok	38
VIII. IRÁNYELV FELÜLVIZSGÁLATÁNAK TERVE	40
IX. IRODALOM.....	41
X. FEJLESZTÉS MÓDSZERE	498
1. Fejlesztőcsoport megalakulása, a fejlesztési folyamat és a feladatok dokumentálásának módja.....	498
2. Irodalomkeresés, szelekció	49
3. Felhasznált bizonyítékok erősségének, hiányosságainak leírása (kritikus értékelés, „bizonyíték vagy ajánlás mátrix”), bizonyítékok szintjének meghatározási módja	49
4. Ajánlások kialakításának módszere	50
5. Véleményezés módszere	50
6. Független szakértői véleményezés módszere.....	50
XI. MELLÉKLET	50
1. Alkalmazást segítő dokumentumok	50

I. IRÁNYELVFEJLESZTÉSBEN RÉSZTVEVŐK

Társszerző Egészségügyi Szakmai Kollégiumi Tagozat(ok):

1. Nukleáris Medicina Tagozat

Prof. Dr. Borbély Katalin DSc., Med. Habil. nukleáris medicina, neurológia szakorvosa, elnök, társszerző
Dr. Györke Tamás, izotópdiaosztika, radiológia szakorvosa, elnök (2023.03.01-jétől), társszerző

2. Radiológia Tagozat

Prof. Dr. Gődény Mária DSc, radiológia szakorvosa, elnök, társszerző
Prof. Dr. Battyáni István PhD., Med. Habil. radiológia szakorvosa, elnök (2023.03.01-jétől), társszerző

3. Klinikai szakpszichológia és pszichoterapeuta klinikai szakpszichológia Tagozat

Dr. Kovács Péter PhD., klinikai szakpszichológus, elnök, társszerző

4. Patológia Tagozat

Prof. Dr. Kiss András DSc., molekuláris genetikai diagnosztika, patológia, cytopathológia szakorvosa, elnök, társszerző

Fejlesztő munkacsoport tagjai:

Dr. Besenyi Zsuzsanna, PhD., nukleáris medicina, radiológia szakorvosa, társszerző
Dr. Sinkó Mária, nukleáris medicina szakorvosa, társszerző
Dr. Garai Ildikó, PhD., nukleáris medicina, radiológia szakorvosa, társszerző
Dr. Ambrózay Éva, radiológia szakorvosa, társszerző
Dr. Tasnádi Tünde, radiológia szakorvosa, társszerző
Prof. Dr. Cserni Gábor DSc., Med. Habil., pathológia szakorvosa, társszerző
Prof. Dr. Kulka Janina DSc. pathológia szakorvosa, társszerző
Esperger Zsófia, felnőtt klinikai és mentálhigiéniai szakpszichológus, társszerző
Dr. Maráz Róbert PhD., FEBS, CEBS sebészet és klinikai onkológia szakorvosa, társszerző

Véleményező Egészségügyi Szakmai Kollégiumi Tagozat(ok):

1. Onkológia és sugárterápia Tagozat

Prof. Dr. Polgár Csaba DSc., klinikai onkológia, sugárterápia szakorvosa, elnök, véleményező

2. Sebészet és egynapos sebészet Tagozat

Prof. Dr. Oláh Attila DSc., sebészet szakorvosa, elnök, véleményező

3. Orvosi laboratórium Tagozat

Prof. Dr. Misesa Attila DSc., klinikai laboratóriumi vizsgálatok szakorvosa, elnök, véleményező

4. Házirosvostan Tagozat

Dr. Szabó János házirosvos, elnök, véleményező

5. Ápolási, szakdolgozói és Szülésznő Tagozat

Ujváriné Dr. Siket Adrienn, diplomás ápoló, elnök, véleményező

6. Hospice - palliatív ellátás Tagozat

Dr. Tóth Krisztina, foglalkozás-rovostan (üzemrovostan), pszichoterápia, belgyógyászat, allergológia és klinikai immunológia, klinikai onkológia, tüdőgyógyászat szakorvosa, elnök, véleményező

„Az egészségügyi szakmai irányelv készítése során a szerzői függetlenség nem sérült.”

„Az egészségügyi szakmai irányelvben foglaltakkal a fent felsorolt tagozatok dokumentáltan egyetértenek.”

Az irányelvfejlesztés egyéb szereplői

Betegszervezet(ek) tanácskozási joggal:

Nemzeti Betegforum

Egyéb szervezet(ek) tanácskozási joggal:

Nem került bevonásra.

Szakmai társaság(ok) tanácskozási joggal:

Nem került bevonásra.

Független szakértő(k):

Nem került bevonásra.

II. ELŐSZÓ

A bizonyítékokon alapuló egészségügyi szakmai irányelvek az egészségügyi szakemberek és egyéb felhasználók döntéseit segítik meghatározott egészségügyi környezetben. A szisztematikus módszertannal kifejlesztett és alkalmazott egészségügyi szakmai irányelvek, tudományos vizsgálatok által igazoltan, javítják az ellátás minőségét. Az egészségügyi szakmai irányelvben megfogalmazott ajánlások sorozata az elérhető legmagasabb szintű tudományos eredmények, a klinikai tapasztalatok, az ellátottak szempontjai, valamint a magyar egészségügyi ellátórendszer sajátosságainak együttes figyelembevételével kerülnek kialakításra. Az irányelv szektorsemleges módon fogalmazza meg az ajánlásokat. Bár az egészségügyi szakmai irányelvek ajánlásai a legjobb gyakorlatot képviselik, amelyek az egészségügyi szakmai irányelv megjelenésekor a legfrissebb bizonyítékokon alapulnak, nem pótolhatják minden esetben az egészségügyi szakember döntését, ezért attól indokolt esetben dokumentáltan el lehet térni.

III. HATÓKÖR

Egészségügyi kérdéskör:	Felnőttkori rákos megbetegedések, azon belül az emlő rosszindulatú daganatok nukleáris medicinai diagnosztikája.
Ellátási folyamat szakasza(i):	Az emlő daganatos betegség elsődleges diagnosztikája és a betegek követése.
Érintett ellátottak köre:	Azon felnőtt nők, illetve férfiak, akik az emlő rosszindulatú daganat konkrét gyanúját tisztázó, vagy a diagnózist pontosító speciális vizsgálatokban, diagnosztikus eljárásokban vesznek részt, továbbá akik a daganat diagnózisa alapján kuratív, vagy palliatív célú aktív, vagy krónikus gyógykezelésben részesülnek, illetve a daganatos állapot kontrollálása, követéses gondozása alatt állnak.
Érintett ellátók köre:	
Szakterület:	0200 sebészet 1200 klinikai onkológia 1201 sugárterápia 5000 orvosi laboratóriumi diagnosztika 5100 röntgendiagnosztika 5108 CT diagnosztika 5109 MRI diagnosztika 5301 teljeskörű ultrahang-diagnosztika 5400 kóronctan 5401 szövettan, kórszövettan 5402 cytológia, cytopatológia 5403 aspirációs cytológia 5404 immunhisztológia 5501 PET/MRI 6500 izotópdiaagnosztika 6503 PET-CT 6504 SPECT-CT 7101 klinikai és mentálhigiéniai szakpszichológia 7104 pszichoterápia (szakpszichológusi ráépített szakképesítéssel) 7306 felnőtt hospice-palliatív ellátás
Ellátási forma:	A1 alapellátás, alapellátás J1 járóbeteg-szakellátás, járóbeteg-szakrendelés J3 járóbeteg-szakellátás, jellemzően terápiás beavatkozást végző szakellátás J7 járóbeteg-szakellátás, gondozás

	F1 fekvőbeteg- szakellátás, aktív fekvőbeteg-ellátás
	D1 diagnosztika, diagnosztika
	E4 egyéb szolgáltatás, speciális járművel végezett ellátás
Progresszivitási szint:	I-III.
Egyéb specifikáció:	Nincs.

IV. MEGHATÁROZÁSOK

1. Fogalmak

SUV: standard uptake value, a tumor FDG felvételének mértéke, amely az alábbiak szerint számítható ki:

$$\text{SUV} = \frac{\text{voxelben mért aktivitáskoncentráció (kBq)}}{\text{a szervezetbe injektált radiofarmakon aktivitása [MBq]/ beteg testsúlya (kg)}}$$

2. Rövidítések

18F-FDG:	[18F] 2-fluoro-2-deoxy-D-glükóz
18F-NAF:	18 fluor-natriumfluorid
ABD:	axilláris blokkdisszekció
AJCC:	The American Joint Committee on Cancer
ALND:	axilláris nyirokcsomó disszekció
APBI:	akcelerált részleges emlőbesugárzás
AxRT:	axilláris sugárterápia
AXUH:	axilláris ultrahangvizsgálat
BRCA:	BReast CANcer gén
CPS:	combined positive score
DCIS:	ductus carcinoma in situ
EMM:	emlőmegtartó műtét
ER:	ösztrogén receptor
(F)ISH:	fluoreszcens in situ hibridizáció
flCIS:	florid lobuláris neoplázia (florid lobularis carcinoma in situ)
FNAB:	aspirációs citológia (fine needle aspiration biopsy)
HER2	human epidermális növekedési faktor receptor-2
ICG:	indocianinzöld (indocyanine green)
IHC:	immunhisztokémia
ISH:	in situ hibridizáció
LCIS:	lobularis carcinoma in situ
LN:	lobuláris neoplázia
MIBI:	methoxyisobutylisonotrile
NPI:	Nottingham Prognosztikai Index
NST:	nem speciális típusú emlőrák
OS:	teljes túlélés (overall survival)
PBI:	részleges emlő besugárzás
pCR:	patológiai komplett regresszió
PET/CT:	pozitron emission computed tomography/ pozitronemissziós komputertomográfia
PET/MRI:	pozitron emission computed tomography/ magnetic resonance imaging/ pozitronemissziós komputertomográfia/ mágneses rezonanciás képlakotás
PD-L1:	programmed death-1 ligand
pLCIS:	pleomorf lobularis carcinoma in situ
PR:	progeszteron receptor
PST:	primer szisztémás terápia/kezelés

pT:	patológiai T (tumor) kategória (TNM)
PTSD:	poszttraumás stresszbetegség
RCB:	residual cancer burden
ROLL:	radioguided occult lesion localization/ radioaktív sugárzásvezérelt léziódetektálás
RT:	radioterápia
SIGN:	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
SLN:	őrszemnyirokcsomó (sentinel lymph node)
SLNB:	őrszemnyirokcsomó-biopszia (sentinel lymph node biopsy)
SNB:	sentinel node biopsy/ őrszemnyirokcsomó biopszia
SPECT:	single photon emission computed tomography egyfonemissziós komputertomográfia
SPIO:	superparamagnetic iron oxide
SUV:	standard uptake value
Tetrofosmin:	1,2-bis bis (2-ethoxy-ethylphosphine) ethane
TIL:	tumorinfiltráló limfociták
TNM:	tumor nyirokcsomó metastasis
USC/VNPI:	University of Southern California/Van Nuys Prognosztikai Index
USPSTF:	U.S. Preventive Services Task Force
WHO:	World Health Organization, Egészségügyi Világszervezet

3. Bizonyítékok szintje

A bizonyítékok szintjénél a Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) által fejlesztett szakmai irányelvekben alkalmazott meghatározást fogadtuk el [1].

Bizonyíték fokozata	Meghatározás
1⁺⁺	Az eredmények olyan magas minőségű szisztematikus áttekintő közleményből vagy több randomizált, kontrollált vizsgálatból származnak, amelyekben nagyon alacsony a szisztematikus torzítás lehetősége.
1⁺	Az eredmények olyan jól kivitelezett szisztematikus áttekintő közleményből vagy több randomizált, kontrollált vizsgálatból származnak, melyekben alacsony a szisztematikus torzítás lehetősége.
1⁻	Az eredmények olyan magas minőségű szisztematikus áttekintő közleményből vagy több randomizált, kontrollált vizsgálatból származnak, melyekben nagy a szisztematikus hiba lehetősége.
2⁺⁺	Az eredmények jó minőségű kohorsz- vagy esetkontroll-vizsgálatok szisztematikus áttekintéséből vagy olyan jó minőségű kohorsz- vagy esetkontroll-vizsgálatokból származnak, melyekben nagyon alacsony a szisztematikus hiba és a zavaró hatások esélye, továbbá a bizonyítékok és következtetések közötti ok-okozati kapcsolat valószínűsége nagy.
2⁺	Az eredmények jól kivitelezett kohorsz- vagy esetkontroll-vizsgálatokból származnak, melyekben alacsony a szisztematikus hiba és zavaró hatások esélye, és a bizonyítékok és következtetések közötti ok-okozati kapcsolat valószínűsége közepes.
2⁻	Az eredmények olyan kohorsz- és esetkontroll-vizsgálatokból származnak, melyekben nagy a szisztematikus hiba és zavaró hatások esélye, és a bizonyítékok és következtetések közötti kapcsolat nagy valószínűséggel nem okozati jellegű.
3	Az eredmények vizsgálati elrendezés nélküli megfigyelésből származnak (pl. esettanulmányok, esetsorozatok).
4	Az eredmények szakmai véleményen (szakmai kollégium, kutatócsoport, szakértő) alapulnak.

4. Ajánlások rangsorolása

Az ajánlások kialakításánál az U.S. Preventive Services Task Force (USPSTF) meghatározásait vettük figyelembe [2].

Ajánlás fokozat	Meghatározás
A	Az ajánlások legalább egy 1 ⁺⁺ fokozatú bizonyítéknak számító rendszerezett irodalmi áttekintésen alapulnak, és az egészségügyi ellátás adott helyzetére jól adaptálható; vagy legalább 1 ⁺ szintű bizonyítéknak számító, jól adaptálható, és egyértelműen hasonló hatást mutató vizsgálatokon alapulnak.
B	Az ajánlások legalább 2 ⁺⁺ szintű bizonyítéknak számító, az egészségügyi ellátás adott helyzetére jól adaptálható és egyértelműen hasonló hatást mutató vizsgálatokon alapulnak; vagy 1 ⁺⁺ és 1 ⁺ szintű, de az egészségügyi ellátás adott helyzetére csak fenntartásokkal alkalmazható bizonyítékokon alapulnak.
C	Az ajánlások legalább 2 ⁺ szintű bizonyítéknak számító, az egészségügyi ellátás adott helyzetére jól adaptálható és egyértelműen hasonló hatást mutató vizsgálatokon alapulnak; vagy 2 ⁺⁺ szintű, de az egészségügyi ellátás adott helyzetére csak fenntartásokkal alkalmazható bizonyítékokon alapulnak.
D	Az ajánlások 3-4 szintű bizonyítékon; vagy 2 ⁺ szintű, de az egészségügyi ellátás adott helyzetére csak fenntartásokkal alkalmazható bizonyítékokon alapulnak.

V. BEVEZETÉS

1. A témakör hazai helyzete, a témaválasztás indoklása

Magyarországon évente 7–8000 emlőrákos megbetegedést és 450–550 in situ carcinomát regisztrálnak, amelyből a 45–64 éves korosztályra 3–3500 megbetegedés és 2–300 in situ carcinoma jut. A 45–64 éves magyar nők emlőrák-megbetegedése jelentősen magasabb, mint a halálozás szintje [3].

A nukleáris medicina diagnosztikában hazánkban is elérhető fejlődés történt. Az emlőrák diagnosztikájában a hibrid technológia (PET/CT, PET/MRI, SPECT/CT) elterjedése, szenzitívebb és pontosabb diagnosztikát eredményez.

Ez alapján jelen egészségügyi szakmai irányelv a nukleáris medicina módszereinek az aktuális nemzetközi diagnosztikai algoritmusokra vonatkozó irányelvekkel történő harmonizálására irányul.

2. Felhasználói célcsoport

Ellátók: a címben foglalt daganattal rendelkező betegek felfedezése, kivizsgálása, gyógykezelése és gondozása során ellátást nyújtó minden, a magyarországi progresszív betegellátás valamennyi szintjén tevékenykedő egészségügyi ellátó. A nukleáris medicina vizsgálómódszerei a sentinel lymphoscintigráfia az axillaris staging, a teljes test csontszcintigráfia (SPECT-el, SPECT/CT-vel kiegészítve), a 18FDG-PET/CT az emlődaganatok staging, restaging, terápia hatékonyságának megítélésében játszanak szerepet. A radiológiai módszerek (elsősorban a mammográfia, UH, CT, MRI) feladata az emlődaganat szűrése, kimutatása, igazolása, a célzott biopszia vezérlése, lokoregionális kiterjedés meghatározása, részvétel a terápiás tervezésben, a terápiában, a stádium meghatározásban, a terápia hatékonyságának vizsgálata, a követéses vizsgálatok, recidíva kimutatása, restaging. A patológiának a non-operatív, pre-, intra-, és posztoperatív szövettan meghatározásában, a patológiai TNM meghatározásában és a multidiszciplináris onkoteamekben jelentős szerepe van.

Az emlőrák gyógyításában a sebészet (az emlőmegtartás és az onkoplasztikai elvek alkalmazása, az axilla sebészeti kezelésében az őrszemnyirokcsomó-biopszia, blokkdiszekció), az onkológia (kemoterápia, endokrin terápia, immunterápia), sugárterápia vesz részt. Az onkológia részt vesz az emlődaganatos betegek gondozásában,

követésében. A szakpszichológia az emlődaganatos betegeknek az emlődaganat kimutatása, a kivizsgálás, kezelés során jelentkező pszichés tünetek kezelésében nyújt segítséget.

Ellátottak: a továbbiakban részletezett ajánlások célcsoportjai azon felnőtt nők és férfiak, akik az emlő rosszindulatú daganat konkrét gyanúját tisztázó, vagy a diagnózist pontosító speciális vizsgálatokban, diagnosztikus eljárásokban vesznek részt, továbbá akik a daganat diagnózisa alapján kuratív, vagy palliatív célú aktív, vagy krónikus gyógykezelésben részesülnek, illetve a daganatos állapot kontrollálása, követéses gondozása alatt állnak.

3. Kapcsolat a hivatalos hazai és külföldi szakmai irányelvekkel

Egészségügyi szakmai irányelv előzménye:

Hazai egészségügyi szakmai irányelv ebben a témakörben még nem jelent meg.

Kapcsolat külföldi szakmai irányelvekkel:

Jelen irányelv az alábbi külföldi irányelv(ek) ajánlásainak adaptációjával készült.

Szerző(k):	Giammarile, F., Alazraki, N., Aarsvold, J., N. et al.
Tudományos szervezet:	EANM és SNMMI
Cím:	The EANM and SNMMI practice guideline for lymphoscintigraphy and sentinel node localization in breast cancer
Megjelenés adatai:	<i>European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging</i> volume 40, pages 1932–1947 (2013)
Szerző(k):	Boellaard, R., Delgado-Bolton, R., Krause, B., J. et al.
Tudományos szervezet:	EANM
Cím:	FDG-PET/CT: EANM procedure guidelines for tumour imaging: version 2.0
Megjelenés adatai:	<i>European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging</i> volume 42, pages 328–354 (2015)
Szerző(k):	Van den Wyngaert, T., Strobel, K., Kampen, W., U. et al.
Tudományos szervezet:	EANM
Cím:	The EANM practice guidelines for bone scintigraphy
Megjelenés adatai:	<i>Eur J Nucl Mol Imaging</i> (2016) 43:1723-1738
Szerző(k):	J. Gradishar, W., J., Meena S. Moran, M., S., Abraham, J. et al.
Tudományos szervezet:	NCCN
Cím:	NCCN Guidelines® Insights: Breast Cancer, Version 4.2021
Megjelenés adatai:	doi.org/10.6004/jnccn.2021.0023

Szerző(k):	Cardoso, F., Kyriakides, S., Penault-Llorca, F. et al.
Tudományos szervezet:	ESMO
Cím:	Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up
Megjelenés adatai:	<i>Annals of Oncology</i> 30:1194-1220, 2019
Szerző(k):	Gennari, A., André, F., Barrios, C., H., et al.
Tudományos szervezet:	ESMO
Cím:	ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer:
Megjelenés adatai:	<i>Annals of Oncology</i> 2021 (32)
Szerző(k):	Paluch-Shimon, S., Cardoso, F., Partridge, A., H., et al.
Tudományos szervezet:	ESO-ESMO
Cím:	ESO-ESMO 4th International Consensus Guidelines for Breast Cancer in Young Women
Megjelenés adatai:	<i>Annals of Oncology</i> 31:674-696, 2019

Kapcsolat hazai egészségügyi szakmai irányelv(ek)kel

Jelen irányelv az alábbi, a közzététel időpontjában érvényes hazai egészségügyi szakmai irányelvekkel áll kapcsolatban.

Azonsító:	002181
Cím:	Az onkopszichológiai ellátásról
Nyomtatott verzió:	Egészségügyi Közlöny, LXXI. ÉVFOLYAM 19. szám
Elektronikus elérhetőség:	https://kollegium.aEEK.hu/Iranyelvek/Index

VI. AJÁNLÁSOK SZAKMAI RÉSZLETEZÉSE

A nukleáris medicina képalkotó vizsgálómódszerei az emlődaganatokban

Csontszcintigráfia (egésztest és SPECT/CT) [11] [12] [13]:

Az alkalmazott ^{99m}Tc-foszfónát-analógok jól kötődnek a csonthoz, és a lágyrészekből gyorsan kimosódnak. A vizsgálat érzékenysége 90–100%, a specificitása 50-60% körüli. Fokozott radiofarmakon-halmozás regisztrálható a kóros, metasztatikus területekben, a fokozott oszteoblaszt aktivitásnak és vérbőségnek köszönhetően – a hagyományos radiológiai módszereknél 4-6 hónappal előbb. Standard eljárásnak a planáris teljes test-vizsgálat tekinthető, amely kiegészíthető egy adott régió SPECT/(CT) felvételével.

A vizsgálati idő (teljes test leképezés 6-10 perc), és az alkalmazott radioaktivitás jelentős csökkentése, a szimultán adatgyűjtés, a funkcionális molekuláris térképek kvantitatív adatainak pontos lokalizálása eredményeként szignifikánsan javult a diagnosztikai pontosság és megbízhatóság.

Sentinel nyirokcsomó szcintigráfia [11] [12] [13]:

A tumor felőli nyirokelvezetés útjában elhelyezkedő „első” nyirokcsomó az őrszem – (sentinel) nyirokcsomó(k), amelyben legelőször alakulhat ki lymphogen áttét. Kimutatása ^{99m}Tc-vel jelölt kolloid és kék festék kombinációjával a leghatékonyabb, a sikeresség 95% körüli. Az eljárás korai emlőtumoroknál (T1-T2 30 mm-es nagyságig) akkor javasolt, ha a preoperatív fizikális és képalkotó vizsgálatokkal, illetve célzott mintavétellel

áttétes nyirokcsomó nem mutatható ki. Tapintható eltérés és masztektómia esetén a jelölőanyag beadás periareolarisan, a radionuklid nuklearis medicina szakorvos, a patentkék a sebész által történik. A radiokolloiddal jelölt szentinel nyirokcsomó(k) műtét közben gamma szondával azonosítható(ak).

A lymphoscintigráfia, ultrahang, mammográfiás vezérléssel a tumorba adott radionuklid oldattal alkalmassá válik a nem tapintható emlődaganatok preoperatív lokalizálására. (ROLL = radioguided occult lesion localization)

FDG-PET/CT vizsgálat [11] [12] [13]:

A tumoros szövetek glükózanyagcseréje többnyire élénkebb az egészséges szövetekhez viszonyítva, és a tumoros sejtek felszínén az úgynevezett GLUT (glükóztranszporter) protein intenzívebben expresszálódik. Az alkalmazott 18F-FDG a sejtek glükózmetabolizmusával arányosan akkumulálódik a sejtekben.

Egyetlen vizsgálat alkalmával teljestest-információt nyújt és legnagyobb szenzitivitással mutatja a távoli metasztázisokat és segíthet az esetleges második primer tumorok detektálásában. A poszterápiás elváltozások tisztázásában, a recidívák kimutatásában a nagy szenzitivitás mellett, és időmegtakarítással ábrázolható a betegség kiterjedése, a progresszió esetleges jelentkezése.

A módszer fontos része a staging, restaging vizsgálatoknak, recidíva gyanú esetében, mindazokban az esetekben, amikor a kérdés a hagyományos képalkotó vizsgálatokkal nem ítéhető meg megfelelően vagy ellentmondásos, bizonytalan klinikai és képalkotási adatok esetén. A PET/CT leghasznosabb indikációja a metasztázisra magas rizikójú vagy már ismertén metasztatikus betegségben a nem egyértelmű vagy gyanút felvető elváltozások tisztázása. Tekintettel a 18F-FDG-PET/CT által nyújtott teljes test információra, idő- és költségcsökkentés céljával előnyösebb lehet a vizsgálat a rutinszerűen alkalmazott hagyományos staging módszerekénél.

Egyéb rutinban nem elterjedt nukleáris medicinai diagnosztikai módszerek:

18F-FDG Pozitronemissziós tomográf/mágneses rezonancia képalkotás (PET/MRI) [11] [12] [14] [15]:

A PET/MRI hibrid képalkotó eljárás az MRI morfológiai és funkcionális adatok és a PET funkcionális tartalom szimultán begyűjtésére és egymásra vetítésére alkalmas technológia. Sugárterhelése alacsonyabb, költsége nagyobb, mint a PET/CT vizsgálatoknak.

Ígéretes, jelenleg többnyire a kutatást szolgáló technika.

18F-NaF PET/CT [11] [12] [13]:

A csontszcintigráfia alternatívájaként alkalmazott módszer. A csontok 18F-nátrium-fluorid felvétele függ a véráramlástól, csont-remodellingtől és az osteoblastok aktivitásától. A képalkotó diagnosztikában elterjedt csontszcintigráfias vizsgálathoz képest a csontok magasabb 18F-NaF felvétele és gyorsabb lágyszöveti kimosódása jobb csont-háttér kontrasztot eredményez. A 18F-NaF PET/CT-vel a PET leképezés nagyobb térbeli felbontása, valamint a radiofarmakon jobb szöveti kontrasztja miatt mind az osteolitikus, mind az osteoplasztikus csontáttétek korábban és szignifikánsan nagyobb diagnosztikai biztonsággal mutathatók ki.

1. táblázat: Nukleáris medicina képalkotó módszerek az emlődaganatos betegekben – saját szerkesztés

PET/SPECT nyomjelző	Leképezés alapja	Szerepe emlőrákban
^{99m} Tc-HDP; ^{99m} Tc-MDP (SPECT)	Osteoblast aktivitás	High risk betegségben staging, Restaging Csontmetasztázisok kimutatása Magas szenzitivitás, alacsony specificitás
¹⁸ F-NaF (Csont-PET)	Osteoblast aktivitás	Csontmetasztázisok kimutatása (szenzitivitása, diagnosztikai pontossága nagyobb a HDP/MDP SPECT-nél)
¹⁸ F-FDG (PET)	Glükóz-metabolizmus	Staging előrehaladott betegségben, restaging igazolt kiújulás esetén, terápiára adott válasz felmérése előrehaladott / áttétes betegségben
^{99m} Tc-nanoalbumon, nanokolloid	nyirokelvezetés	Axilláris staging
^{99m} Tc-MIBI ^{99m} Tc-tetrofosmin	Mitokondrium aktivitás	Emlődaganat, regionális nyirokcsomók megítélésében kiegészítő szerep lehet

2. táblázat: Képalkotó módszerek az emlőrák primer stagingjében – saját szerkesztés

Képalkotó modalitás	Indikációk és előnyök	Hátrányok
Csontrendszer vizsgálata		
Csontszcintigráfia MDP/HDP SPECT/(CT)	Egésztest leképezés, széles körben elérhető, osteoblastikus metastázisok megjelenítésére alkalmas, követés céljával	Osteolitikus metastázisok esetén Nem tumorspecifikus Flair mechanizmus Ionizáló sugárzással jár
¹⁸ F-FDG-PET/CT	Elsősorban osteolitikus és kevert típusú metastázisok kimutatására	Ionizáló sugárzással jár
¹⁸ F-NaF (Csont-PET)	Nagy szenzitivitás	Csontmetasztázisok kimutatásában Nem tumorspecifikus Flair mechanizmus Ionizáló sugárzással jár
Viszcerális metastázisok leképezése		
¹⁸ F-FDG-PET/CT	III-IV. stádiumban Korai stádiumban N2-3 esetén, más vizsgálat vagy klinikai körülmény távoli áttétre utal	Low grade tumor <5 mm metastatikus léziók kimutatásában alacsonyabb érzékenység Ionizáló sugárzással jár

SZŰRÉS

A mammográfia az egyetlen, tudományosan igazolt eljárás az átlagos rizikójú nők szűrésére, az emlőrákos halálozás csökkentésére [11].

Ajánlás1

Az emlő szűrővizsgálatok elsődleges választandó módszere a mammográfia, metodikai ajánlása a IV. emlő konszenzus konferencia alapján. (A) [11]

Népegészségügyi (szervezett) szűrés: Panaszmentes, 45–65 éves, átlagos rizikójú nők országosan szervezett behívásos szűrővizsgálata 2 évente. (Az egészségügyi ellátórendszer, mint szolgáltató által központilag kezdeményezett, finanszírozott vagy veszélyeztetettnek minősülő lakosságcsoportokra kiterjedő, szakmailag indokolt gyakorisággal végrehajtott népegészségügyi program.)

Egyéni (opportunist) szűrés: tumorra gyanús, tünet nélküli, emlőtumoros anamnézissel nem rendelkező, átlagos rizikójú 40 év feletti nők alkalmoszerű képalkotó vizsgálata, emlőrák kizárására.

Hazai szűrési ajánlás a nagy rizikójú csoportra: 30 éves kor felett évente javasolt a mammográfia (2D digitális mammográfia, vagy lehetőség szerint 3D tomoszintézissel és 2D szintetikus szoftverrel) és UH-vizsgálat, kiegészítve lehetőség szerint évente MRI-vel – amely ismert BRCA1/2-hordozónál legalább 30 éves kortól, TP53-mutációnál 20 éves kortól javasolt.

40–44 éves korosztály szűrése: A mammográfia fiatal korban ismert alacsonyabb teljesítőképessége a magasabb parenchyma denzitás miatt és a kisebb emlőrák-incidencia okán a halálozás csökkenése is alacsonyabb. Ebben az életkorban azonban a daganatok lényegesen agresszívebbek lehetnek. További vizsgálat szükséges a 40–44 éves korosztály szűrésének szakmai, anyagi vonzatai vonatkozásában, és ennek megfelelően kiterjeszteni a szűrési korosztályt.

Idősebb nők szűrése: 65 év felett a szűrést javasolt folytatni, ha nem áll fenn az életkilátásokat rontó (várhatóan 3–5 éven belüli halálhoz vezető) egyéb súlyos betegség.

További vizsgálat szükséges a 66–75 éves korosztály szűrésének szakmai, anyagi vonatkozásában [11].

Emlődaganatok elsődleges diagnosztikája:

Ajánlás2

Az emlőrák diagnóza a képalkotó eljárásokkal kombinált klinikai vizsgálaton alapul, amelyet patológiai értékeléssel igazolnak. (A) [11]

A klinikai vizsgálat magába foglalja az emlők és a regionális nyirokcsomók fizikális tapintásos vizsgálatát, 30–35 éves életkor felett (az életkori határt egyedi elbírálás alapján kell meghatározni - radiológusi kompetencia) a mammográfiát és a kiegészíthető ultrahang vizsgálatot. 30–35 éves életkor alatt ultrahang vizsgálat az elsődleges. Szükség esetén mintavétel, valamint emlő MRI vizsgálat elvégzése javasolt, de csak akkor, ha MRI -vel a diagnózis várhatóan pontosítható [11].

Ajánlás3

Az emlő MRI vizsgálata az emlődaganat elsődleges diagnosztikájában rutinszerűen nem ajánlott. (A) [11]

Emlő MRI indikációi [11]

- amennyiben tumorgyanú felmerül, de a mammográfia és az ultrahang vizsgálat eredménye elégtelen vagy bizonytalan,
- okkult primer tumor keresésekor,
- ismert daganatnál a többgócúság (multifokális), kiterjedés, kétoldaliság (bilateralitás), mellkasfali érintettség vizsgálatára – különösen, ha a különböző vizsgálómódszerek méretbeli különbséget mutatnak (1 cm-nél nagyobb különbség a mammográfia-ultrahang méretek között, elsősorban 60 éves kor alatt),
- az emlő MRI bizonyítottan kiemelt jelentőségű az invazív lobuláris karcinóma kiterjedésének vizsgálatában (a preoperatív MRI 28%-ban megváltoztatja a terápiát, és jelentősen csökkenti a reoperációk számát),
- a preoperatív MRI a DCIS/EIC kiterjedésének megállapításában is hasznos módszer,
- multifokális MRI gyanúja esetén törekedni kell ennek szövettani igazolásra, ennek hiányában az eredeti, emlőmegtartó műtéti tervet csak onkoteam döntés, ill. a beteg kívánsága bírálhatja felül masztectómia irányában,
- denz emlőknél a diagnosztikus érzékenység növelésére,
- recidíva/heg/granulóma elkülönítésére (nem mindig különíthetők el biopszia nélkül),
- magas rizikójú betegcsoportban szűrésre,
- neoadjuváns kezelés tervezésére és hatásának követésére,
- részleges emlő besugárzás (PBI) tervezésére,
- emlőimplantátum integrálásának vizsgálatára, implantátum ruptúra keresésére (elsősorban fizikális jelek esetén), amennyiben a vizsgálat eredménye befolyásolja a kezelést.

Ajánlás4

Emlőrák gyanúja esetén a 18F-FDGPET/CT vizsgálat rutinszerű végzése nem ajánlott, az alacsony szenzitivitása miatt (D). Ugyanakkor, ha egyéb onkológiai indikációban végzett vizsgálat során az emlőben halmozást észlelnek, annak további vizsgálata javasolt. (A) [11] [16-23]

Emlőszűrésre nem alkalmas. Emlőrák gyanúja esetén a vizsgálat rutinszerű végzése nem ajánlott, mert az érzékenysége alacsony az 5 mm-nél kisebb átmérőjű és az alacsony FDG-aviditású tumorok (DCIS, LCIS, low-grade lobuláris karcinóma, tubuláris karcinóma) kimutatásában. A gyulladásos elváltozások álpozitív eredményt okozhatnak. Okkult emlőtumor keresésére a PET/CT kevésbé alkalmas, mint az emlő MRI-vizsgálata.

Incidentális fokális dúsulás az emlőben viszonylag ritka (0,79%) nők körében egyéb indikációban végzett FDG PET/CT vizsgálat során. De az észlelt halmozások nagy valószínűséggel (kb. 36 %) malignus folyamatot jeleznek [24].

PATOLÓGIA

Ajánlás5

Az emlőrák diagnózisának mikroszkópos vizsgálaton kell alapulnia. (A) [25]

Ez a nonoperatív diagnosztika részeként szövettani vizsgálat, ritkábban citológiai vizsgálat, a posztoperatív diagnosztika esetében szövettani vizsgálat.

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. 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.

Ajánlás6

A nonoperatív diagnosztika részét képező core-biopsziás és citológiai minták diagnózisait b1-5, ill. c1-5 kategóriákba javasolt besorolni. (A) [25]

Hengerbiopsziás (core biopsziás) kategóriák

B1: Normál emlőszövet/ Értékelhetetlen

B2: Benignus

B3: Bizonytalan malignitási potenciállal bíró elváltozás (a csoport egészére vonatkozóan az esetek $\leq 25\%$ -ában társulhat malignitás). Típusosan ebbe a kategóriába sorolják:

- a szklerotizáló elváltozások közül a sugaras heget, komplex szklerotizáló léziót, szklerotizáló papillomákat;
- a teljes egészében el nem távolított nem malignus papilláris léziókat;
- a lobularis (intraepithelialis) neoplasiát (atypusos lobularis hyperplasia, klasszikus LCIS; Vö.: B5a);
- az atypusos hámprolifерáció duktális típusát (ezt a nevet ajánlott használni hengerbiopsziák esetén az atypical epithelial proliferation of ductal type fordításaként, mivel az atypusos duktális hyperplasia mennyiségi kritériumai core biopsziában nem ítéltethők meg, így az atypusos duktális hyperplasia hengerbiopsziából nem diagnosztizálható);
- a mucocèle-szerű elváltozásokat;
- a celluláris fibroepitheliális léziókat; és
- az olyan orsósejtes elváltozásokat, amelyeknek egyéb besorolása a mintából nem lehetséges.

B4: Malignitásra gyanús

B5: Malignus

B5a: in situ carcinoma (ductus carcinoma in situ, pleomorph és florid lobularis carcinoma in situ; Vö.: B3)

B5b: invazív emlő carcinoma

B5c: nem dönthető el, hogy in situ vagy invazív carcinoma

B5d: egyéb malignus folyamat

3. táblázat: Citológiai diagnosztikus kategóriák C1-C5 és a Yokohama nomenklatura nekik megfeleltethető malignitási kockázata [26-29]

Egyesült Királyság / Európai ajánlás	Nemzetközi Citológiai Akadémia ajánlás, Yokohama (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 (in situ és invazív egyaránt)	Malignus (99%-100%)

Ajánlás7

Primer szisztémás (neoadjuváns) kezelés tervezéséhez a primer tumorból jó minőségű szövethenger biopszia vétele indokolt. (A) [25]

A szövetmintából minden esetben szükséges a prediktív faktorok meghatározása is (minimálisan ösztrogén- és progeszteronreceptor, valamint a HER2 státusz, igény esetén a Ki67 jelölődési index és stromális tumort infiltráló limfocita (sTIL) arány). Nemzetközi (European Society of Medical Oncology) ajánlás alapján a több (legalább 2-3) tumorszövethengert tartalmazó core biopszia és ennek vizsgálata az elvárás [30]. A hatás megítélésakor a tumor hengerbiopsziás és neoadjuváns kezelés utáni szöveti képének összevetése is nemzetközi ajánlásba foglalt elvárás [31].

Ajánlás8

A core biopsziák feldolgozása körültekintést és anyagtakarékosságot igényel, feldolgozásukkor az alábbiak mérlegelendők: (A) [32]

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 [32]. Ezeket a kis biopsziákra érvényes szabályokat betartva, és szükség szerint több rétegben vizsgáljuk. A core biopsziában jelen lévő releváns elváltozás mennyiségi jellemzése is ajánlott (pl. micromeszesesedésért felelős patológiai eltérés mibenléte – pl. columnaris átalakulás, lapos hámatypia (FEA), atípusos hámyperlasia, DCIS - mellett annak volumenére utaló %-os arány vagy mm-es hossz).

A neoadjuváns kezelés előtt végzett core biopsziás mintából a tumorok kezelést befolyásoló sajátosságait meg kell határozni, és le kell írni a prediktív faktorokon kívül lehetőleg az alábbiakat is: vaszkuláris invázió és in situ komponens esetleges jelenléte; újabban neoadjuváns kezelés lehetősége esetén igény lehet a stromális tumort infiltráló limfociták (sTIL) mennyiségi meghatározására is [33].

Vákuum asszisztált mintavétel esetén nagyobb volumenű minták kerülnek feldolgozásra, az eszköz függvényében szövethengerek vagy kisebb fragmentumok formájában. **Amennyiben a meszesedést tartalmazó hengereket a mintavető elkülönítette, ezeket célszerű elkülönítetten feldolgozni a szövettani vizsgálat során is.**

Mikromeszesedés miatt vett szövetbiopsziák esetén, a mikroszkópos vizsgálat során a meszesedések hozzávetőleges méretének megadása azért célszerű, mert kisméretű meszesedés (50 mikrométer alatt), csak akkor detektálható mamográfiaival, ha sok hasonló meszesedés van egymás közelében, ezért a radio-patológiai korreláció megfelelő értékelését a méret közlése elősegíti. Amennyiben a core / vákuum asszisztált core biopszia mikrokalcifikáció miatt történt, a minta specimen radiográfiája elvárás, ez validálja a mintavételt.

Kivételesen (pl. nagy kiterjedésű, radiológiai 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 sebészeti beavatkozás is lehet (incíziós biopszia).

Ajánlás9

Intraoperatív mikroszkópos vizsgálat végzése rutinszerűen nem ajánlott, ugyanakkor eredménytelen vagy nem kielégítő preoperatív kivizsgálás esetén indokolt lehet. (A) [31] [34]

A fagyasztásos vizsgálat indikációja jelentősen beszűkült. Az intraoperatív vizsgálat mibenlétéről, elvégezhetőségéről véglegesen a patológus dönt.

Az intraoperatív vizsgálatok lehetnek makroszkópos, szabad szemmel végzett vizsgálatok vagy mikroszkópos (lenyomat- vagy kaparékcitológiai minták, illetve fagyasztott metszetek elemzésével végzett) vizsgálatok. 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 kisméretű invazív tumorok esetén a prognosztikai és prediktív faktorok meghatározásának lehetőségét is veszélyezteti. Felesleges fagyasztani definitív preoperatív diagnózis esetén.

Kivételesen, amennyiben a preoperatív diagnosztika eredménytelen maradt, multidiszciplináris döntés születhet fagyasztott metszetek vizsgálatáról, és hasonlóképpen ritkán indokoltá teheti ezt a preoperatív leletek elégtelen vagy bizonytalan volta is. Az intraoperatív vizsgálat irányulhat a sebési reszekciós szél tumormentességének vizsgálatára vagy a tumor és az ép szél távolságának meghatározására is. Az intraoperatív vizsgálatok az őrszemnyirokcsomó-státusz meghatározására is irányulhatnak.

Molekuláris vizsgálatok, szövetbank: Amennyiben rendelkezésre áll olyan infrastruktúra, amely lehetővé teszi szövetminták lefagyasztását és $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ -on történő tárolását, a frissen (intraoperatív) kapott reszekátum kellő orientálása és sebési felszíneinek jelölése után ajánlott a tumorszövet egy részének ilyen módon történő tárolása – természetesen anélkül, hogy ez a diagnosztikus lehetőségeket a legcsekélyebb mértékben is rontaná.

POSZTOPERATÍV DIAGNOSZTIKA – A MŰTÉTI ANYAGOK FELDOLGOZÁSA, AZ EGYÜTTMŰKÖDÉS ELVEI

Ajánlás10

A posztoperatív komplex diagnosztika multidiszciplináris együttműködést igényel. (A) [34-36]

A műtéti anyagokat releváns klinikai adatokkal együtt kell patológiai vizsgálatra küldeni (azonosító adatok, oldaliság, lokalizáció, méret, előzetes diagnosztika eredményei).

Amennyiben neoadjuváns kezelés történt, ennek tényét kiemelten fontos feltüntetni, megadva az eredeti tumorméretet, lokalizációt, tumorra vonatkozó – a kezelés megkezdése előtt biopsziás mintából megállapított – adatokat, a kezelés mibenlétét és a klinikailag értékelt kezelésre adott választ.

A műtéti preparátumot az eltávolítás után azonnal (maximum 30–60 percen belül), fixálás és rá metszés 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 feldolgozás 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, multifokális daganatok, kiterjedt DCIS és primer kezelést követő műtéti preparátumok esetében ez elengedhetetlen!

Ajánlás11

A szeletekről makrofotó és/vagy egyszerű rajz és főként a mikrokalcifikációval járó léziók esetében, a szeletekről is specimenmammográfiás felvétel készítése, ez különösen indokolt kisebb méretű elváltozásoknál. (B) [37]

A tájékozódást nagymértékben javítják ezek a vizuális módszerek, és gyorsítják a leletezést is, ha a bőbeszédű verbális leírás mellett/helyett képszerű információ is rendelkezésre áll a mikroszkóposan vizsgált metszetek pontos lokalizációjáról. Mivel a mikrokalcifikáció szabad szemmel nem látható, ezen esetekben, csak a specimen mammográfia segítségével lehet célzottan mikroszkóp alatt vizsgálni a kérdéses területeket, ami sokkal célravezetőbb, mint extenzív vagy teljes beágyazással vizsgálni a kérdéses emlőrészeket.

Ajánlás12

Többgócú tumorok esetében a pT besorolást a legnagyobb góc alapján kell megadni. (A) [38-40]

Az elváltozás többgócúságát elsősorban a radiológus, másodsorban a patológus állapítja meg. Többgócú tumorok esetén meghatározott számú gócról (jól meghatározható és számolható gócok esetén) vagy multiplex/többgócú (bizonytalan számú, de biztosan több, mint egy gócú) tumorokról ajánlott nyilatkozni. A pT-besorolást a legnagyobb góc alapján adjuk meg, jelezve a többgócúság tényét, mivel az rosszabb prognózissal társul [38-40]. A pT-besorolás mellett célszerű a tumor kiterjedésének (extenzió) – a daganatosan érintett emlőállomány legnagyobb dimenziójának - megadása is. Ennek az egyénre szabott onkológiai terápia tervezésében lehet szerepe.

Minimálisan a legnagyobb tumorméretet kell megadni, 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 műtéti preparátumot a sebésznek jelölni kell legalább három egyértelmű, ideálisan sugárfogó jelzéssel a megfelelő orientációhoz. Az orientáció tényét a patológusnak is rögzíteni kell. Javasolt, hogy a faszciát jelölje a sebész, meglétéről a sebész és a patológus is nyilatkozzon. Bimbómegettartó műtétnél a retromamilláris régió azonosítása lényeges, ezért helyes, ha azt is jelöli a sebész.

Ajánlás13

Reexcízió esetén, ennek preparátumát orientálni kell, különös tekintettel az előző kimetszéshez való viszony tisztázására; csak így lehetséges az új reszekciós felszínnek pontos patológiai vizsgálata és biztos megítélése. (A) [41-43]

Az ajánlatos minimális ép szél megítélése az utóbbi időben jelentősen változott. Randomizált vizsgálatok eredményein és metaanalízisen alapuló (legmagasabb evidenciaszintű) konszenzusok alapján korai invazív emlőrák (I. és II. stádium) esetén a reexcíziót indokló pozitív szélnek az tekintendő, amikor a tumorsejteken (invazív vagy in situ komponensen) a patológus látja a festéket – „ink on tumor” [41-42]. 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 [42]. 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. 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 szélt javasol ép szélnek [41], míg klasszikus lobuláris neoplázia (LN) esetén a szél pozitivitása nem hordoz további terápiás indikációt. A pleomorf és/vagy florid lobuláris neoplázia (pLCIS, fLCIS) esetén nem állnak rendelkezésre magas szintű evidenciák, melyek a korábbi, DCIS-hez hasonló ellátási javaslatot felülírják. Retrospektív vizsgálatok szerint, a reszekciós szélben lévő pLCIS/fLCIS esetén az invazív lobuláris karcinóma társulási aránya kellően magas ahhoz, hogy további kezelési indikációt jelentsen [43]. A szélek vizsgálatok a multidiszciplinaritás jegyében lényeges kiegészítő információ lehet a műtéti leírásban az, hogy a mellkas felé a faszciáig (vagy nem addig) terjedt a kimetszés.

Amennyiben korábbi biopszia kapcsán vagy attól függetlenül markerklipet helyeztek be, annak leírása (hiányának vagy jelenlétének dokumentálásával, specimenmammográfia segítségével) a patológiai észlelés része.

Nem az épből történt kimetszés esetén reexcízió szükséges, amelynek preparátumát szintén orientálni kell, különös tekintettel az előző kimetszéshez való viszony tisztázására; csak így lehetséges az új reszekciós felszínnek patológiai vizsgálata.

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 patológiai mintát kérdéses esetben ajánlott bekérni. A kiszűrt és eltávolított tumor azonosságának megállapítására posztoperatív megbeszélések kiváló lehetőséget adnak.

Az intraoperatív specimenmammográfias vizsgálat az esetek döntő többségében az elváltozást diagnosztizáló radiológiai osztályon történik. Megfelelő felszerelés birtokában a patológiai osztályok is végezhetik ezt a vizsgálatot, a felvételt azonban minden esetben össze kell hasonlítani az eredeti mammogrammal. A patológiai feldolgozáskor az eredeti mammográfias felvétel jelenléte, annak a specimenmammográfival való összevetése is fontos. Ha a patológusnak bármilyen 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 MRI vizsgálat is történt, célszerű, ha ennek lelete, illetve a vizsgálat képi anyaga is rendelkezésre áll, emlődiagnosztikában (ezen belül emlő-MRI leletezésében is) jártas radiológussal való egyeztetés lehetőségével.

Ajánlás14

PST esetén a regresszió mértékét radiopatológiai összehasonlítás alapján kell megadni. (A) [31] [44-47]

PST esetében a tumort eredetileg tartalmazó, és optimális esetben a kezelés megkezdése előtt a patológus számára is láthatóan megjelölt terület (tumorágy) és környezete részletesen feldolgozandó a valós regresszió megállapítása céljából. Radiopatológiai 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 [31]. A regresszió fokának mennyiségi megítélésére az itt bemutatott sémát javasoljuk:

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.

A reziduális tumormennyiség kvantitatív megítélésére alkalmas az MD Anderson Cancer Center munkatársai által kidolgozott RCB (residual cancer burden) kalkulátor, amelyik a tumorsejteket még tartalmazó tumorágy két legnagyobb dimenzióját, cellularitását és ezen belül az in situ karcinómás komponens százalékos arányát, valamint az áttétes nyirokcsomók számát és a legnagyobb áttét méretét használja változóként (<http://www3.mdanderson.org/app/medcalc/index.cfm?pagename=jsconvert3>) [44]. Előnye más módszerekkel szemben, hogy a reziduális daganattérfogatot két méret és sejtdenzitás alapján igyekszik becsülni, és nemcsak a primer tumort, hanem a nyirokcsomókat is figyelembe veszi. Ezt a módszert ajánlja az ICCR is a PST-t követő tumorregresszió megítélésére [45]. 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 [44]. Megjegyzendő, hogy a tumorágyban a reziduális daganat mérésére az AJCC Cancer staging manual 8. kiadása más elveket fogalmaz meg, mint az RCB-meghatározásnál elvárt mérés [44, 46]. Előbbinél a regresszió okozta fibrózis figyelmen kívül hagyása mellett a tumorágyban lévő legnagyobb reziduális tumorgóc legnagyobb méretét veszik alapul az ypT-besorolásnál [47]; utóbbinál a széli fibrózis kihagyása mellett a tumorágyban lévő legtávolabbi tumorgócok „faltól falig” mért távolsága adja meg a legnagyobb figyelembe vett méretet.

HAGYOMÁNYOS PROGNOSZTIKAI ÉS PREDIKTÍV TÉNYEZŐK

Ajánlás15

A tumorok egyik leglényegesebb prognosztikai markere az invazív tumor mérete. Ezt mindig a legnagyobb góc legnagyobb mérete alapján kell megadni, és ez a pTNM pT-kategóriáját meghatározó méret (4. táblázat). (A) [47-48]

Lehetőség szerint mikroszkóposan kell mérni, de nagy tumorok esetén a makroszkópos mérés is elfogadható. Az in situ karcinómás 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 predominálón DCIS, de invazív gócok vannak benne [49]. Tekintettel arra, hogy az invazív tumorméret és a teljes tumorméret ilyen definíciója csak egygócú tumorok esetén egyértelmű, többgócú tumorok esetén a tumor kiterjedése is megadandó, lényegében ez helyettesíti a teljes tumorméretet; ez a tumor által érintett emlőállomány legnagyobb mérete, és egygócú tumor esetén a teljes tumormérettel egybeesik. Az invazív tumorok megjelenésükben lehetnek egygócúak (unifokálisak), többgócúak (multifokálisak) és diffúzak. A többgócú invazív tumorok gócai között tumormentes emlőállomány, benignus elváltozás [38-39] vagy in situ karcinóma [39] található. A diffúz invazív rákok legfőbb jellemzője a jól körülírt tumortest radiológiai és patológiai hiánya, a

pókhálószerű infiltráció [38-39]. A tumor invazív komponensének méretét, teljes tumorméretét és kiterjedését hasonlóan értelmezzük PST-t követően is, és e paraméterek ilyen esetekben is meghatározandók.

4. táblázat: pTNM (8. kiadás) [47] [48]

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 ítéhető meg.
T0	Nincs kimutatható primer tumor.
Tis	In situ carcinóma.
Tis (DCIS)	Duktális in situ carcinóma.
Tis (LCIS)	Lobuláris in situ carcinóma*.
Tis (Paget)	Paget-kór társuló in situ vagy invazív tumor nélkül (ha a Paget-kór in situ 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 cm-nél 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 (narancshéj tünet) vagy a bőr kifelélyesedése vagy szatellita bőrgöbök azonos emlőben.
T4c	Ha a T4a és T4b kritériumok együttesen vannak jelen.
T4d	Gyulladásos (inflammatorikus) karcinóma (elsősorban klinikai staging kategória).

pN – regionális nyirokcsomók patológiai osztályozása

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). 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 hónaljhi mintavétel keretein túl; 6-nál több „őrszemnyirokcsomó” esetén az „(sn)” megjelölés nem alkalmazható.)

pNx	A regionális nyirokcsomók nem ítéletők meg. (Nincs vizsgálatra eltávolítva vagy már előzőleg eltávolították.)
pN0	Nincs regionális nyirokcsomóáttét.
pN0(i-)	Szövettanilag nincs kimutatható regionális nyirokcsomóáttét, negatív IHC [immunhisztokémia].
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 [reverz transzkripció polimeráz láncreakció] vagy OSNA (one step nucleic acid amplification)).
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 hónaljhi nyirokcsomóban és/vagy arteria mammaria interna menti nyirokcsomókban, utóbbi esetben őrszemnyirokcsomó-meghatározással észlelt, klinikailag nem kimutatható.

pN1a	Áttét 1–3 hónalji nyirokcsomóban.
pN1b	Áttét az arteria mammaria interna menti nyirokcsomókban, csak őrszemnyirokcsomó-vizsgálattal észlelt mikroszkopikus betegség, képalkotó vagy fizikai vizsgálattal nem detektálható.
pN1c	Áttét 1–3 hónalji nyirokcsomóban és az arteria mammaria interna menti nyirokcsomókban, utóbbi a pN1b alatt leírt feltételekkel.
pN2	<i>Áttét 4–9 hónalji nyirokcsomóban vagy fizikális vizsgálattal és/vagy képalkotóval kimutatható arteria mammaria interna nyirokcsomóáttét, hónalji nyirokcsomóáttét nélkül.</i>
pN2a	Áttét 4–9 hónalji nyirokcsomóban.
pN2b	Klinikailag kimutatható arteria mammaria interna menti nyirokcsomóáttét hónalji nyirokcsomóáttét nélkül.
pN3	<i>Áttét 10 vagy több hónalji nyirokcsomóban vagy infraklavikuláris nyirokcsomókban, vagy klinikailag kimutatható azonos oldali arteria mammaria interna nyirokcsomókban 1 vagy több áttétes hónalji nyirokcsomó jelenlétében, vagy áttét több mint 3 hónalji nyirokcsomóban klinikailag ki nem mutatható mikroszkopikus arteria mammaria interna menti nyirokcsomóáttétekkel, vagy azonos oldali szupraklavikuláris nyirokcsomóáttétek.</i>
pN3a	Áttét több, mint 10 hónalji nyirokcsomóban vagy áttét az infraklavikuláris nyirokcsomókban.
pN3b	Klinikailag kimutatható áttét azonos oldali arteria mammaria interna menti nyirokcsomókban 1 vagy több áttétes hónalji nyirokcsomóval együtt, vagy áttét több mint 3 hónalji nyirokcsomóban és arteria mammaria 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 az European Working Group for Breast Screening Pathology azonban ajánl a szinte kizárólag kvantitatív molekuláris vizsgálattal elemzett és ezáltal azonosított, pN0(mol+) kategóriánál nagyobb volumenű áttétek jelölésére; az ICCR ajánlásban is szerepel.

Ajánlás16

A tumorok szövettani típusa a WHO (World Health Organization) osztályozás szerint adandó meg. (A) [50]

A Tot-féle klasszifikáció szerint akkor diffúz az in situ carcinóma, ha elsődlegesen a nagy duktuszokat érinti. A beosztás a sebészi kezelést befolyásoló jelleg mellett prognosztikai jelentőséggel is bír. 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.

Ajánlás17

A differenciációt invazív hámdaganatok esetén a nottinghami kombinált szövettani grade meghatározási séma alapján kell megadni. (A) [51]

Invazív tumorok esetén megadható a bizonyított prognosztikai értékkel bíró Nottingham Prognosztikai Index (NPI) is, amelynek kiszámításában az 5. táblázat nyújt segítséget. A tiszta DCIS-ként besorolt tumorok esetén a differenciáció meghatározásában szintén háromosztatú rendszert javasolt. A jelen ajánlás szerzői az 1997-es konszenzuskonferencia útmutatása mellett foglaltak állást [51-52]. Ugyancsak megadható egy gyakran használt prognosztikai faktor, a University of Southern California/Van Nuys Prognosztikai Index (USC/VNPI) (6. táblázat) [53].

5. táblázat: Nottingham prognosztikai index (NPI) [51]

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

6. táblázat: A DCIS prognózisának meghatározása: University of Southern California/Van Nuys prognosztikai index [53]

Pontozás	1	2	3
Tumorméret (mm)	≤15	16–40	≥41
Sebési szél (mm)	≥10	1–9	<1
Szöveti 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)

Ajánlás18

Az invazív daganatok esetében nyilatkozni kell a peritumorális limfóvaszkuláris invázió (nyirok- és/vagy vérérinvázió) jelenlétéről vagy hiányáról. (A) [54–56]

HÓNALJI NYIROKCSOMÓSTÁTUSZ MEGHATÁROZÁSA

Ajánlás19

A betegek preoperatív kivizsgálásának részét képezi a hónalj 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. (A) [57–59]

Emiatt a célzott mintavétel (többnyire aspirációs citológia, ritkán hengerbiopszia), klinikai gyanú esetén része a preoperatív kivizsgálásnak. A sebési beavatkozások módosulásával, az áttétes hónalji nyirokcsomók PST előtti (klip, mágneses vagy radioaktív mag) jelölése kapcsán várható a hengerbiopsziás minták gyakoribbá 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, Ki67) meghatározására. PST-t követően eltávolított hónalji nyirokcsomók esetén a kezelés előtti nyirokcsomóstatusz ismerete és közlése a patológiussal nélkülözhetetlen.

ŐRSZEMNYIROKCSOMÓ

Ajánlás20

Őrszemnyirokcsomó az, amit a sebész ilyen megjelöléssel ad át vizsgálatra. Az őrszemnyirokcsomók alapvető vizsgálata a beágyazásos szövettani vizsgálat. (A) [60–64]

Általánosságban megállapítható, hogy jelenleg az őrszemnyirokcsomókban felfedezett mikrometasztázisok (lásd TNM-beosztás a 4. táblázatban), a csak speciális vizsgálattal kimutatható, egyébként okkult áttétek prognosztikai értéke minimális [60], a mikroáttétekkel kapcsolatos sebési randomizált vizsgálatok rövid távú eredményei nem támogatják a kiegészítő axilláris blokkdiszekció végzését ilyen érintettség esetében [61–62], és a nemzetközi ajánlások szisztémás kezelést sem alapoznak kizárólag a mikrometasztázisok jelenlétére [63–64]. A patológia

számára átadott, első megközelítésben negatív szentinel nyirokcsomót oly módon kell feldolgozni, hogy az a makrometasztázisok jelenlétét minél megbízhatóbban kizárhassa.

Ajánlás21

PST után azonban a minimális reziduális daganat (akár izolált tumorsejtes érintettség is) axilláris blokkdisszekciót indikál [65], de emiatt nem szükséges a kiterjedtebb szövettani (lépcsőzetes vagy sorozatmetszéses) feldolgozás és az immunhisztokémia rutinszerű alkalmazása. (A) [66]

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 [65-66], 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, mind a fagyasztásos szövettan alkalmas, de az egész nyirokcsomó fagyasztásos sorozatmetszése ellenjavallt. Alapelve, hogy a nyirokcsomó egésze nem használható fel egy minőségében gyengébb, műtét közbeni vizsgálatra.

PROGNOSZTIKAI ÉS PREDIKTÍV FAKTOROK SPECIÁLIS VIZSGÁLATA (SZTEROIDRECEPTOR- ÉS HER2-MEGHATÁROZÁS, Ki67)

Ajánlás22

SZTEROIDRECEPTOR- ÉS HER2-MEGHATÁROZÁS, Ki67 képezik az emlőrák kezelését befolyásoló, külön vizsgálandó tényezőket. (A) [67-70]

A friss preparátum rögzítését lehetőleg azonnal, de optimális receptormeghatározáshoz legkésőbb 30–60 percen belül minimum 5-szörös mennyiségű, 4 °C-on hűtőszekrényben tartott 10%-os formalinban célszerű megkezdeni [67]. Ha az anyag 2 órán belül biztosan nem kerül a patológiai osztályra, célszerű az átszállításig a rögzítő oldatban 4 °C-os hűtőszekrényben tárolni. 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, majd átszállítás maximum 16 órán belül [68]. A rögzítés időtartama core-biopsziáknál minimum 6 óra; sebészi mintáknál, fixálás előtt készített 5–10 mm vastag szeletek esetén optimálisan 24, maximum 72 óra javasolt [67, 69].

Amennyiben metasztázisból (testüregi folyadék) vagy más minta hiányában vékonytű-aspirációs mintából szükséges meghatározni a prediktív és prognosztikai faktorokat, úgy a HER2 immunhisztokémiai meghatározására csak formalinfixált kenetet vagy sejtblokkot lehet használni az alkoholos fixálás mellett jelentkező magas fals pozitivitás elkerülése céljából [70-71].

Ajánlás23

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. (A) [72-78]

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 pufferezett formalinban kell fixálni, minimum 6, maximum 48 órán át. A továbbiakban az alkalmazott sejtblokkmódszer szerint kell eljárni, majd a szövettani mintához hasonlóan kezelni a sejtblokkot [72-78]. Sejtblokktechnika alkalmazásával a prediktív markerek meghatározása a szövettani mintákhoz hasonló körülmények között, megbízhatóan végezhető [75].

Ajánlás24

A szteroidreceptor-meghatározás optimális módszere az immunhisztokémia. (A) 1% festődési aránynál vagy afelett tekintjük pozitívnak a daganatokat [76]. A festődést nem mutató esetek, valamint az 1% alatti festődést mutató esetek hormonreceptor-negatívnak minősülnek. 1–10% közötti ösztrogénreceptor festődést mutató tumorok az alacsony pozitívítást mutató/gyengén pozitív csoportba sorolandók. (A) [79]

Elvárható, hogy a prognosztikai és prediktív markereket immunhisztokémiával vizsgáló laboratóriumok külső minőség-ellenőrzési programban vegyenek részt, és működésükkel ott megfelelő minősítést érjenek el, különös hangsúllyal a minőség-ellenőrző központ által küldött mintákra. 1% festődési aránynál vagy afelett tekintjük pozitívnak a daganatokat [76], bár kétségtelen, hogy az 1–10% közötti festődést mutató tumorok

hormonérzékenysége csekélyebb [77]. 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 ösztrogénreceptor 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 [78].

Ajánlás25

A terápiás hatás vonatkozásában pontosabb predikciót tesz lehetővé a szemikvantitatív gyorspontosozási rendszer (Allred-féle gyors pontszám; 7. táblázat). A meghatározásokhoz IVD (in vitro diagnostic) jelzéssel ellátott antitestek részesítendőek előnyben. (A) [83]

7. táblázat: Ösztrogén- és progeszteronreceptor-meghatározás az Allred-féle gyors pontozással [83]

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 növekvő pontszámmal arányosan fokozottan várható.)

Recidív vagy metasztatikus tumorok 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.

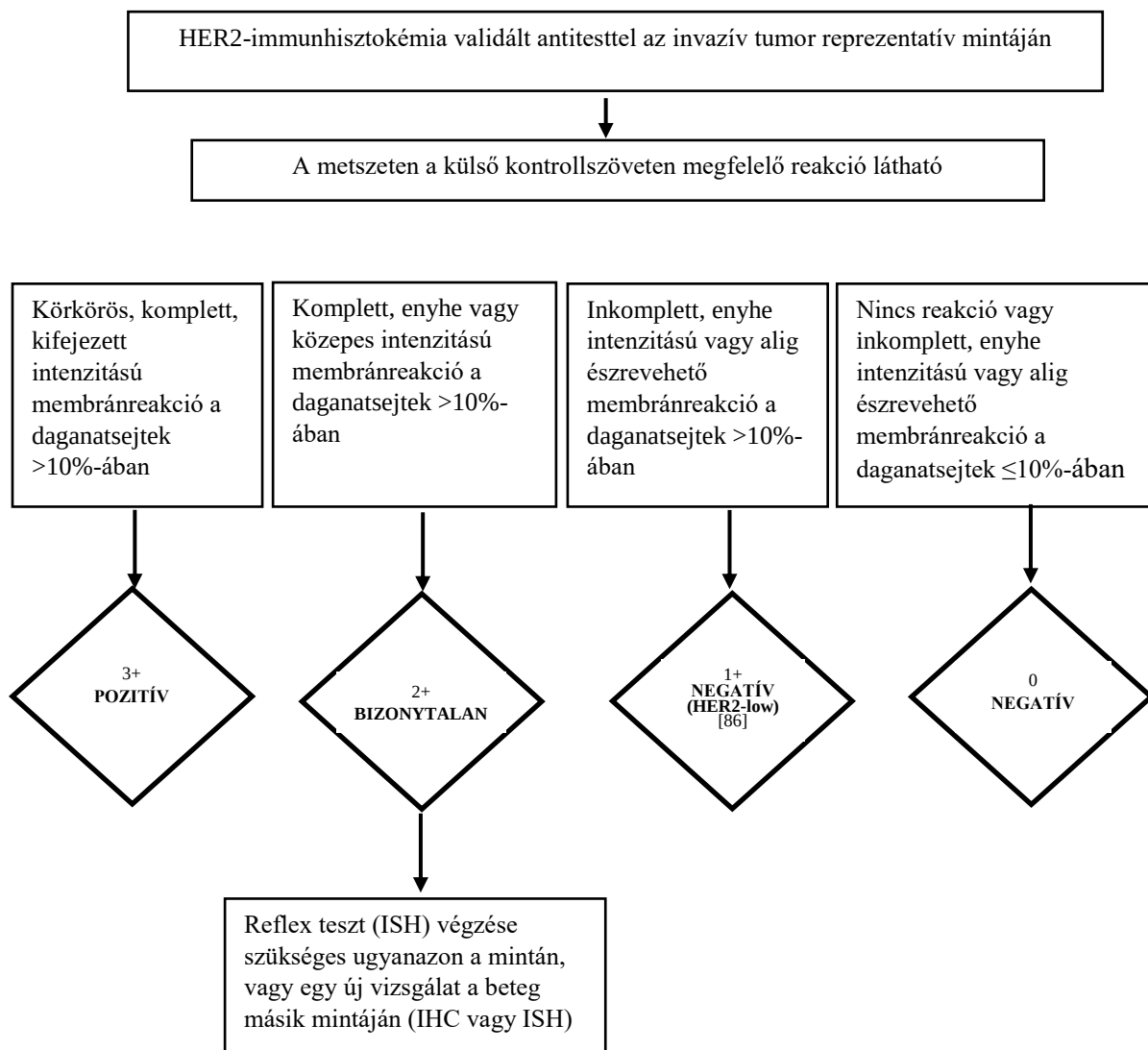
Ajánlás26

A HER2-státusz meghatározása invazív rákok esetében indokolt; mely részben a HER2 fehérje overexpressziójának (immunhisztokémia, IHC), részben a HER2 gén amplifikációjának (in situ hibridizáció, ISH) mértékén alapul. (A) [80-82] [85]

A költségeket is figyelembe vévő, 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 pozitívítás 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 ajánlatos. Az immunhisztokémiával 2+ értékelésű minták molekuláris módszerrel történő további vizsgálatot igényelnek, míg a HER2-immunfestés alapján 0 vagy 1+ értékelésű minták a célzott kezelés, illetve a prognózis szempontjából negatívnak tekintendők. Amennyiben bizonytalan az immunhisztokémiai reakción

alapuló besorolás, ISH-vizsgálat indokolt. A HER2-státusz meghatározásának szabályait és algoritmusát az 1. ábra tartalmazza.

1. ábra: HER2 meghatározás algoritmus [80] [81] [82]



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 eredménye alapján történő csoportosítás

- 1. csoport: POZITÍV;** HER2/CEP17 arány ≥ 2 ÉS az átlagos HER2-kópiaszám sejtenként ≥ 4
- 2. csoport: NEGATÍV** (HER2 alacsony (low), ha IHC 1+ vagy 2+), illetve **POZITÍV**, ha a HER2 IHC 3+; HER2/CEP17 arány ≥ 2 ÉS az átlagos HER2-kópiaszám sejtenként < 4
- 3. csoport: NEGATÍV** (HER2 alacsony (low), ha IHC 1+), illetve **POZITÍV**, ha a HER2 IHC 2+ vagy 3+; HER2/CEP17 arány sejtenként < 2 ÉS az átlagos HER2 – kópiaszám sejtenként ≥ 6
- 4. csoport: NEGATÍV** (HER2 alacsony (low), ha IHC 1+ vagy 2+), illetve **POZITÍV**, ha a HER2 IHC 3+; HER2/CEP17 arány < 2 ÉS az átlagos HER2 – kópiaszám sejtenként ≥ 4 és < 6
- 5. csoport: NEGATÍV;** HER2/CEP17 arány < 2 ÉS az átlagos HER2 – kópiaszám sejtenként < 4

Az immunhisztokémiával 3+ értékelésű esetek pozitívnak tekintendők célzott kezelés szempontjából, míg a 2+ értékelésűek, beleértve a $< 10\%$ arányban erős membránfestődést mutató eseteket, bizonytalanok. A 0 és 1+ értékelésű esetek hagyományosan negatívnak tekintendők. (F)ISH vizsgálat kötelező a 2+ bizonytalan esetekben.

A HER2-alacsony kategória az amplifikációt nem mutató 1+ és 2+ esetek, és ennek megfelelően az ISH “nem-pozitív” esetek a 2, 3 és 4 csoportból [85].

Ajánlás27

A Ki67 proliferációs marker értékeléséhez a 2021. évi Galleni ajánlás értékelési szempontjai javasoltak. (A) [77]

A proliferáció megítélésére a mitózisráta mellett a Ki67 proliferációs marker IHC-vizsgálata a legelterjedtebb. Amíg nem születik hosszú távon is elfogadott nemzetközi ajánlás, 5%-os pontossággal történő becslést javasolunk emlőrákok Ki67-jelölődési indexének meghatározásakor. A Ki67-jelölődéssel legutoljára foglalkozó St. Gallen-i ajánlás [77] 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 ($\leq 5\%$), és van egy olyan érték, amely felett magasnak kell azt tekinteni ($\geq 30\%$), míg a köztes zónában bizonytalan a Ki67-jelölődési index értelmezése.

Ajánlás28

PD-L1 meghatározást áttéti tumor esetén core biopsziás vagy műtéti anyagon ajánlott elvégezni. (A) [86]

Egyes daganatoknál, egyelőre csak tripla-negatív, metasztatikus emlőrákok esetén, elterjedően van a PD-L1 meghatározása, melyet lehetőség szerint az áttéti tumoron célszerű elvégezni. A reakció (core-) biopsziás vagy műtéti anyagon végezhető el. Atezolizumab kezelés esetén, a vizsgálat a költséges infrastrukturális háttér igénye miatt csak néhány magyarországi emlőcentrumban lehetséges, onkológiai ajánlás alapján. Az immunhisztokémiai pozitivitásnak meghatározott kritériumrendszere van, aminek lényege az, hogy a tumor értékelhető strómájában lévő PD-L1-(SP142 klón) pozitív „immunsejtek” által elfoglalt tumorterületarány 1%-ot elérő vagy meghaladó értéke esetén tekinthető pozitívnak a tumor. Pembrolizumab kezelés esetén a meghatározás 22c3 PD-L1 ellenanyaggal történik, és a meghatározás CPS (combined positive score) szerint történik; a kezelése ≥ 10 CPS pontszám esetén lehetséges.

A KÓRSZÖVETTANI LELET

Ajánlás29

Az emlőrák kórszövettani leletezése történhet szabad szöveges formában, de javasolt a standard, lényeges elemek mindegyikéről nyilatkozó forma alkalmazása. (A) [25] (Lásd XI. Melléklet című fejezet)

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 lényeges és független prognosztikai tényezők, valamint a kezelés szempontjából fontos prediktív tényezők leletmintában megadott körét jelenleg elegendőnek tartjuk. Megjegyzendő, hogy a nottinghami kombinált szövettani grade megadása néhány ritka kivételtől eltekintve (pl. adenoid cisztikus vagy mukoepidermoid karcinóma) a gyakoribb speciális emlőrákokban is hordozhat prognosztikai információt, ezért ezeknél is javasolt a grade alkalmazása.

MULTIGÉNES, MOLEKULÁRIS TESZTEK

Ajánlás30

Bizonyos esetekben, amikor a hagyományos prognosztikai és prediktív faktorok ismeretében nem dönthető el a kemoterápia indikációja, indokolt lehet a molekuláris technikákra alapuló multigén teszt elvégzése, melyek szükségességéről multidiszciplináris team dönt. (A) [87] [59]

Az elmúlt két évtizedben jelentek meg szélesebb körben azok a molekuláris technikákra alapuló multigén tesztek, amelyek adott esetben segítenek eldönteni az onkológiai kezelés mibenlétét (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. Bizonyos esetekben, amikor a fent részletezett hagyományos prognosztikai és prediktív faktorok ismeretében nem dönthető el a kemoterápia indikációja, indokolt lehet ilyen vizsgálat elvégzése. A molekuláris vizsgálatok erre specializált laboratóriumokban történnek, legfontosabb feladatunk a minta minőségének megőrzése, az optimális fixálási és feldolgozási körülmények betartása. Különösen fontos ez annak tükrében, hogy a prognosztikai multigén tesztek RNS-alapúak, ami a DNS-nél is sérülékenyebb. A fenti vizsgálatok elvégzéséről multidiszciplináris teamben javasolt dönteni. Emlőrákban, a terápiás lehetőségek sokoldalúsága miatt egyelőre ritkán, olyan több gént vizsgáló módszerek alkalmazására (komprehenzív genomikai elemzés) is sor kerülhet, amelyekben potenciális rezisztenciamechanizmust és/vagy terápiás célpontot keresnek a tumorra jellemző eltérések alapján. Ezekkel kapcsolatosan is a multidiszciplináris döntés az irányadó. Ugyancsak ritkán előfordulhat egy-egy diagnózis molekuláris alátámasztására irányuló molekuláris vizsgálat (pl. szekretoros karcinómára jellegzetes ETV6- NTRK3 transzlokáció kimutatása).

IMMUNFENOTÍPUS – „SURROGATE” TUMORTÍPUSOK

Ajánlás31

Az emlődaganatok az immunhisztokémiai mintázat alapján a molekuláris altípusokat megközelítően tükröző „surrogate” altípusokba sorolhatók. (B) [77]

Az emlőrák molekuláris altípusainak leírása óta egyre nagyobb az igény a patológusokkal szemben arra, hogy a mindennapi emlőrák-diagnosztikában alkalmazott immunhisztokémiai vizsgálatok eredményének mintázata alapján sorolják be a daganatokat a molekuláris altípusokat megközelítően tükröző „surrogate” (helyettesítő) altípusokba. A 2015. évi St. Gallen-i konszenzuskonferencia [70] 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 8. táblázatban látható.

8. táblázat: Az emlőrákok terápiás besorolását segítő, immunhisztokémián alapuló beosztás a 2015. évi St. Gallen-i konszenzuskonferencia ajánlásai alapján [77]

<i>Klinikai osztályozás</i>	<i>Megjegyzések</i>
Tripla-negatív	ER–/PR–/HER2–
Hormonreceptor-negatív, HER2-pozitív	kritériumokat lásd fentebb
Hormonreceptor-pozitív, HER2-pozitív	kritériumokat lásd fentebb
Hormonreceptor-pozitív, HER2-negatív:	
Luminális tumorok spektruma	
Erős hormonreceptor-pozitivitás, alacsony proliferáció, kis tumortömeg (luminális A-szerű)	Erős hormonreceptor-expresszió, alacsony Ki67-jelölődési index. pN0- pN1, pT1-pT2
Intermedier	
Kevésbé hormonreceptor-pozitív, fokozott proliferáció, nagy tumortömeg (luminális B-szerű)	Alacsonyabb hormonreceptor-expresszió, magas Ki67-jelölődési index, ≥pN2, hisztológiai grade 3, extenzív limfóvaszkuláris invázió, ≥pT3

Megjegyzések:

Az 1–9% közötti ER-pozitivitást a St. Gallen-i konszenzuskonferencia bizonytalannak minősítette, a tumorok prognózisa rosszabb, mint a ≥10%-os pozitivitás esetén; emiatt az egyedüli adjuváns hormonkezelés indikációjához nem tűnik elégségesnek.

A Ki67-jelölődési index megítélése folyamatosan változik, jelenleg a $\leq 5\%$ érték egyértelműen alacsony, a $\geq 30\%$ érték biztosan magas.

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 targetmolekula 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. Hasonló helyzet adódhat multigén-expressziós vizsgálatokhoz történő mintaválasztás kapcsán is. Limitált mennyiségű tumorszövet esetén a minta osztása is mérlegelendő.

A szakértői panel által javasolt ajánlások hozzájárulhatnak a szakmai tevékenység magasabb színvonalon, jobb minőségben és jobb körülmények között való végzéséhez. A jövőben reális célkitűzésnek tűnik, hogy minden, az emlőrák szűrésében, diagnosztikájában részt vevő patológiai egységnek külső minőség-ellenőrzésben kelljen bizonyóságot tennie szakmai felkészültségéről. Általánosságban szólva, a hazai patológiai laboratóriumoknak azonban fel kellene készülnie egy magasabb minőségi szint elérésére, amelynek elemeit az ISO 15189:2012 követelményei tartalmazzák [84].

PRIMER STÁDIUM MEGHATÁROZÁS, RIZIKÓBECSLÉS, UTÁNKÖVETÉS

Ajánlás32

A tumor regionális nyirokvezetésének megítélésére sentinel lymphoscintigráfia javasolt SNB-vel. (A) [88-93]

Amennyiben a preoperatív kivizsgálás kapcsán az axillában nem igazolódik metasztatikus nyirokcsomó, akkor a staging részeként az őrszem nyirokcsomó eltávolítása szükséges. Ha a részletes szövettani vizsgálat szerint az őrszem nyirokcsomó tumormentes, akkor az axilla többi nyirokcsomója is nagy valószínűséggel az. Sentinel nyirokcsomó szcintigráfia során pontosan ábrázolható(k) az őrszem nyirokcsomó(k) és annak anatómiai- mélységi elhelyezkedése, más fontos képletekhez (erek, izomzat, bordák, emlőbimbó) való viszonya viszont SPECT/CT vizsgálattal nagy diagnosztikai pontossággal meghatározható. A hybrid készülék használatával az őrszem nyirokcsomó detektálhatósága körülbelül 5-10%-kal javul, 99-100%-os a planaris lymphoscintigráfias vizsgálathoz képest.

A nem tapintható emlődaganatok preoperatív lokalizálhatóvá válnak, ultrahang vagy mammográfiás vezérléssel intratumoralisan beadott ^{99m}Tc -nanokolloiddal (ROLL = radioguided occult lesion localization) [90, 93].

Ajánlás33

Mellkasi, hasi-kismedencei CT vizsgálat, és csontszcintigráfia javasolt a nagy kockázatú betegek (nagy kiterjedésű daganat, agresszív biológia, áttétek jelenlétére utaló jelek, tünetek vagy laboratóriumi értékek) esetében. (A) [8]

Ajánlás34

A 18F-FDG-PET/CT-vizsgálat javasolt, amennyiben a hagyományos módszerek (mellkas, has-kismedence CT vizsgálat, csontszcintigráfia) ellentmondásosak vagy eredménytelenek. (A) [8]

Ajánlás35

A 18F-FDG-PET/CT ajánlható a mellkas-has-kismedence CT, UH és a csontszcintigráfia helyett. (B) [94-95]

Ajánlás36

A csontszcintigráfia a hagyományos radiológiai módszereknél többnyire jelentősen korábban mutatja az elváltozásokat, ezért a III., IV. stádiumú emlőrákos betegek esetében javasolt a diagnózis felállításakor. (A) [96-98]

A hagyományos radiológiai módszereknél 4-6 hónappal előbb jelzi a csontmetasztázisokat. Viszont a diagnózis felállításakor nincs minden esetben szükség csontszcintigráfiára. A korai stádiumú emlődaganatokok esetén alacsony a valószínűsége a csontmetasztázisnak. Azokban a betegekben, ahol a diagnózis felállításakor a csontáttét klinikai rizikója magas, vagy felmerül a csontáttét klinikai, laboratóriumi vagy radiológiai gyanúja, a csontszcintigráfia elvégzése szükséges. Egésztest csontszcintigráfia ajánlott a II.-IV. stádiumú emlőrákos

betegekben a diagnózis felállításakor, - tünet- és panaszmentes betegekben is, - továbbá, ha a diagnózis felállítása során több, mint négy hónalj nyirokcsomóáttétet igazolnak.

Ajánlás37

Csontmetasztázis alapos klinikai gyanúja esetén 18F-FDG-PET/CT javasolt, ha a csontszcintigráfia negatív, vagy bizonytalan eredményű. (A) [99-102]

Lítikus és vegyes szerkezetű metastázisok esetén a 18F-FDG-PET/CT szenzitívebb, míg oszteoplasztikus metastázis esetén a csontszcintigráfia érzékenysége nagyobb. A két vizsgálati módszer jól kiegészíti egymást. Amennyiben FDG- negatív, áttetre gyanús scleroticus lézió ábrázolódik a PET/CT vizsgálat során, csontszcintigráfia végzése ajánlott SPECT, illetve lehetőség szerint SPECT/CT formájában. A SPECT és a SPECT/CT vizsgálat a bizonytalan és soliter csontléziók lokalizálásában és karakterizálásában pontosabb és megbízhatóbb információt nyújt. A benignus és malignus csigolya léziók elkülönítését, a lokalizáció pontos megjelölését (csigolyatest, ízületi nyúlványok, kisízületek) teszi lehetővé. A módszer különösen hasznos a szoliter csontléziók differenciáldiagnosztikájában, a nem metastatikus (degeneratív, traumás, egyéb benignus léziók) és metastatikus folyamatok elkülönítésében. Ha a betegnél egyéb okból kifolyólag végzett 18F-FDG-PET/CT vizsgálat megerősítette csontmetasztázis jelenlétét, csontszcintigráfia elvégzése nem szükséges.

Ajánlás38

18F-FDG-PET/CT vizsgálat a legnagyobb szenzitivitással mutatja a távoli metastázisokat, lokálisan kiterjedt emlőrák stádiummeghatározásában javasolt, amennyiben a konvencionális képalkotók lelete nem egyértelmű és terápiás konzekvencia fennáll. (A) [103-108]

A PET/CT szenzitivitása/szpecifitása a távoli metastázisok kimutatásában magasabb, mint a konvencionális képalkotó módszereké, 100%/98,1% -ot írt le Brennan és Houssami [105].

A PET/CT eljárás fontos és ajánlott a regionális és távoli metastázisok detektálásában az emlőrákos betegek III-IV. stádiumában, amikor a távoli metastázis rizikója nagy és az egyéb képalkotó módszerek eredményei bizonytalanok vagy ellentmondásosak. A paraszternális, mediasztinális és supraclavicularis nyirokcsomóáttétek megítélésében javasolt és hasznos 18F-FDG-PET/CT vizsgálat. Ha a 18F-FDG metabolikus PET vizsgálaton metastatikus nyirokcsomó került leírásra, a szentinel nyirokcsomó szcintigráfia elvégzése nem javasolt.

FDG-avid tumorok esetén (IDC-NST, Ki67>20%) a PET/CT teljesítőképessége jobb, mint az egyéb képalkotó módszereké.

Ajánlás39

A 18F-FDG-PET/CT alkalmazása javasolt N2-3 esetén, valamint, ha más vizsgálat, illetve körülmény távoli áttetre utal. (B) [8], [24], [107]

Az őrszemnyirokcsomó-biopsziát nem helyettesítheti, valamint a kicsiny méretű (adott gép felbontási határa alatt lévő, jellemzően <5 mm átmérőjű) metastatikus laesiók kimutatásában a PET/CT érzékenysége alacsony. N2-3 esetén, valamint, ha más vizsgálat vagy körülmény távoli áttetre utal, a PET/CT hatékonynak bizonyult a regionális és távoli áttétek kimutatásában, szenzitivitása és szpecifitása magasabb a standard képalkotó módszerekénél mind a csont, nyirokcsomó és májmetasztázisok detektálásában. Koolen és mtsai adatai alapján lobularis daganat és low-grade tumorok esetén az FDG- PET/CT kevésbé szenzitív [107].

Ajánlás40

PET/MRI választható abban az esetben, amikor a PET és MRI indikációk együttesen állnak fenn és a sugárterhelés minimalizálása fontos. (B) [11-13], [14], [15], [109]

Terhes, fiatal nőbetegek diagnosztikájában, staging, restaging vizsgálatában, követés esetén, ahol a PET és az MRI vizsgálat is szükséges, PET/MRI ajánlott. A PET/MRI képalkotás a mérési szpecifitást 53%-ról 97%-ra növelte és az álnegatív eredmények 26,7%-ról 9%-ra csökkentek Moy és mtsai szerint [15]. Az emlő MRI és PET/MRI szenzitivitása 100% és 77%, a szpecifitása 67% és 100% volt.

Ajánlás41

Az összehasonlíthatóság biztosítása érdekében a betegség nyomon követésére a kiinduláskor választott képalkotó modalitást ajánlott alkalmazni. (A) [95]

Ajánlás42

A képalkotás és a kezelés megkezdése közötti időköznek ≤4 hétnek kell lennie. (A) [95]

Ajánlás43

A terápiás válasz értékelését általában 2-4 havonta javasolt elvégezni, a betegség dinamikájának, a betegség lokalizációjának, az áttét kiterjedésének és a kezelés típusának a függvényében. (B) [95]

Ajánlás44

Progresszió gyanújának felmerülése esetén javasolt a tervezett intervallumoktól függetlenül, további vizsgálatokat végezni. (A) [95]

Ajánlás45

Az ismétlődő csontszcintigráfias vizsgálatok a csak csontra korlátozódó/domináns áttétek értékelésének egyik fő pillére, de figyelemmel kell lenni a kezelés első néhány hónapjában bekövetkező esetleges fellángolás (flare) jelenségre. (C) [96]

A csontszcintigráfias vizsgálatok értékelése során ajánlott figyelmet fordítani a gyógyszeres kezelés, sugárterápiás és műtéti kezelések utolsó időpontjának pontos ismeretére.

Ajánlás46

Az FDG-PET/CT korábbi útmutatást nyújthat a csak csontra korlátozódó/domináns áttétek monitorozásában. (C) [96], [110]

Ajánlás47

A fenyegető törésveszélyt CT-vel vagy célzott röntgen vizsgálatokkal ajánlott értékelni. A gerinc instabilitásának neoplasztikus pontszámítása reprodukálható kockázatértékelést biztosít a csigolya metasztázisok esetében. (B) [110-112]

Ajánlás48

A gerincvelő kompresszió gyanúja esetén az MRI az ajánlott, választandó modalitás. (A) [9]

A gerincvelő kompressziót okozó csontmetasztázisok gyanújakor minden esetben, késedelem nélkül kontrasztanyag MR vizsgálat végzése ajánlott.

Ajánlás49

Agyi képzalkotás nem javasolt rutinszerűen minden tünetmentes beteg esetében a kezdeti diagnózis felállítása során vagy a betegség nyomon követése céljából. (A) [9]

Ajánlás50

A tünetmentes HER2-pozitív és triple-negatív emlőrákban szenvedő betegeknél a metasztatikus emlőrák kezdeti diagnosztikájában agyi képzalkotás javasolt tünetmentes esetekben is. (C) [9]

A tünetmentes HER2-pozitív és triple-negatív emlőrákban magasabb az agyi áttétek aránya, akár a kiújulás első helyeként is. Ez indokolhatja az altípus-orientált agyi képzalkotást tünetmentes metasztatikus emlőrákban, ha a központi idegrendszeri metasztázisok kimutatása megváltoztatja a szisztémás terápia megválasztását. Az agyi szűrés kockázatainak és előnyeinek meghatározására irányuló randomizált vizsgálatok még folyamatban vannak.

Ajánlás51

Neurológiai tüneteket mutató betegekben minden esetben agyi képzalkotó vizsgálat szükséges, lehetőleg kontrasztanyag MR vizsgálat. (B) [9]

Ajánlás52

Recidíva esetén a folyamat kiterjedésének megítélésére, különös tekintettel a távoli áttétekre 18F-FDG-PET/CT alkalmazása ajánlott. (A) [11], [18], [104]

A fő indikációs területe a restaging PET-nek: ha a tumormarkerek emelkednek, de nincs más képzalkotóval igazolt áttét; ha recidíva igazolódott; a távoli áttétek kimutatásában (oligometasztázisok) illetve a kezelési stratégia felállításában is nagy szerepe van.

Viabilis tumor versus nekrosis/hegyszövet elkülönítésében kiemelkedő jelentőséggel bír a PET/CT vizsgálat.

A fentiekén kívül a brachioplexopathia differenciáldiagnózisában, a sugárzás által kiváltott brachialis plexopathia (brachial plexopathy) és a neoplasztikus eredetű plexopathia elkülönítésében a restagingben és a kemoterápiás válasz megítélésben is segítséget nyújt. A PET/CT kiegészítő információt adhat a neoplasztikus eredetű plexopathia diagnózisának felállításában, ahol az MRI nem egyértelmű vagy kontraindikált. A lokoregionális recidíva gyanújával rendelkező betegek alcsoportjait értékelve, a betegek akár 40%-ánál megváltoztatja a kezelési protokollt azáltal, hogy okkult távoli metasztázist azonosítanak. Chandra és mtsai megállapítása szerint plexopathia meglétekor a betegek 36%-ában igazolódott metasztázis, megváltoztatva ezzel a kezelési stratégiát illetve a prognózist. [113]

Ajánlás53

Csontszcintigráfia javasolt restagingben, ha tünetmentes betegben terápiát váltanak, ha újkeletű csontfájdalom jelenik meg, ha tünetmentes betegben emelkedik az alkalikus foszfatáz szint, valamint nem csonteredetű recidíva gyanúja felmerülése esetén. (B) [110-115]

Habár nincs irodalmi ajánlás, Donohoe és mtsai szerint [112] ha klinikailag terápia váltás szükséges, vagy egyéb, nem csonteredetű recidíva gyanúja merül fel, a pontos staging segít a megfelelő terápia kiválasztásában, és később a terápia hatékonyságának megítélésében.

Az új csontfájdalom megjelenése, az alkalikus foszfatáz szintjének emelkedése a daganatos betegség progressziójának jele, javasolt a csontszcintigráfia.

Terápia hatékonyság megítélése:**Ajánlás54**

A neoadjuváns terápia hatékonyságának megítélésére 18F-FDG-PET/CT alkalmazása ajánlott, ha a kiindulási PET mérés FDG-aviditást mutatott, valamint a konvencionális képalkotó vizsgálatok lelete nem egyértelmű. (B) [116-123]

Kemoterápia hatékonyságának megítélésére metasztatikus emlőrákban a konvencionális képalkotó módszerek, mint a mammográfia, ultrahang, CT, a daganat morfológiájában és méretében bekövetkező anatómiai változások alapján nyújtanak csak információt. A kemoterápia komplettálását követően bármilyen reziduális massa differenciáldiagnosztikája, viabilis daganatszövet vagy hegszövet elkülönítése problémát okoz. Gyakran több ciklus kemoterápiát követően figyelhető meg szignifikáns méretbeli változás. Az ineffektív terápia, a kellemetlen mellékhatások elkerülése miatt és a költséghatékonyság szempontjából minél korábban szükséges a terápiarezisztens malignus emlőtumor kimutatása.

18F-FDG-PET/CT vizsgálattal a daganatszövet metabolikus aktivitásában bekövetkező változást már az 1. ciklus kemoterápiát követően leírták. A tumor glükóz felvételének kvantitatív mérésére a SUV elfogadott, magasan reprodukálható paraméter. A daganatban a 18F-FDG SUV csökkenés szignifikánsan magasabb volt nonrezisztens metasztatikus léziókban, mint a terápia rezisztens léziókban az 1. ciklus kemoterápiát követően.

Scneider-Kolsky és mtsai [117] eredményei alapján neoadjuváns kemoterápiát követően a primer tumorban a SUVmax adat függ attól, milyen típusú kemoterápiás szert használnak. Úgy tűnik, a 18F-FDG-PET sokkal hasznosabbnak bizonyul anthracycline alapú kemoterápia esetén, mint a taxane terápia során. A daganat szövettani típusa (ductalis, lobularis) nem befolyásolja a SUVmax értéket a kezelés egyik stádiumában sem.

Gebhart és mtsai [120] HER2 pozitív emlődaganatos betegekben a 18F-FDG PET/CT vizsgálattal kimutatott korai metabolikus eltéréseket informatívnak találták, mellyel azonosíthatóak azok a betegek, akiknél fokozódik a komplett remisszió valószínűsége kombinált anti-HER2 és kemoterápia alkalmazását követően.

A PHERGain multicentrikus tanulmány során leírták, hogy a korai 18F-FDG-PET/CT vizsgálattal azon HER2 pozitív betegek azonosíthatóak, akiknek előnye származik a trastuzumab és pertuzumab terápiából. [118]

AXILLA SEBÉSZETI KEZELÉSE**Ajánlás55**

Nem tapintható emlődaganatok sebészeti ellátása során minden esetben a tumort az alább felsorolt vizsgáló módszerek egyikének alkalmazásával javasolt a műtét előtt megjelölni. (A) [124-125]

Nem tapintható daganatnál minden esetben preoperatív jelölés szükséges. Mind a klasszikus dróthorogjelölés, mind a Radioguided Occult Lesion Localisation (ROLL) alkalmas nem tapintható malignus vagy malignitásra gyanús elváltozások jelölésére és eltávolítására. Több klinikai vizsgálat azt igazolta, hogy a ROLL (nem tapintható elváltozás lokalizálása) technikával pontosabb, kozmetikailag jobb excízió végezhető, valamint az egy ülésben végzett őrszemnyirokcsomó-biopszia egyszerűbben kivitelezhető [124-125]. Mindezek alapján a dróthorogjelöléses módszer első választásként nagy kiterjedésű mikrokalcifikációk (DCIS), sugaras hegek (radial scar), komplex szklerotizáló léziók eltávolítására javasolt, ahol őrszemnyirokcsomó-biopszia elvégzését nem tervezzük. Invazív daganatok esetén elsődlegesen alkalmazott módszer a ROLL technika, mely az őrszemnyirokcsomó jelölésére is alkalmas. A műtét során mind a daganat, mind az őrszemnyirokcsomó eltávolítása kézi gammaszonda segítségével történik. A tumorágyat a későbbi sugárkezelés megtervezése céljából kötelező klipekkel megjelölni. A műtét elengedhetetlen részét képezi az eltávolított specimen orientációja és a specimenmammográfia vagy ultrahangvizsgálat (lásd sebészi reszekciós szél) is. A módszer megválasztásakor (ROLL vs. dróthorgos jelölés) az adott munkacsoport (radiológus, sebész, patológus) gyakorlatát is figyelembe kell venni.

Ajánlás56

Az axilla sebészi kezelése minden malignus emlő tumor ellátása során indokolt és javasolt, ez az egyik legfontosabb staging módszer a hónalj sebészeti ellátásában. (A) [126-133]

Az axilla sebészete továbbra is fontos szerepet tölt be az emlő invazív daganatainak kezelésében: (1) információt ad az emlőrák stádiumára, prognózisára vonatkozóan és (2) regionális tumorkontrollt biztosít. A korai emlőrák esetében az axilla sebészete is követi a kezelési tendenciákat az egyre kevésbé extenzív sebészeti kezelések irányába.

A klinikailag, axilláris ultrahangvizsgálatot (AXUH) és +/- aspirációs citológiát (FNAB) követően nyirokcsomó-negatív (cN0) emlőrák standard axilláris staging vizsgálata továbbra is az őrszemnyirokcsomó-biopszia (SLNB), amely megbízható és pontos stádiumbesorolást tesz lehetővé a korai emlőrákos betegeknek [127-128], és nem jár olyan magas morbiditással, mint a hagyományos axilláris blokkdisszekció (ABD). Az elmúlt évek több prospektív, multicentrikus tanulmányának eredményei alapján [128-132] az ABD indikációja egyre szűkül, és helyettesítésére az axilláris besugárzás, mint terápiás alternatíva (meghatározott feltételek mellett) elfogadottá vált [132, 133]. Az SLN végleges szövettani eredménye, a műtét típusa, a daganat biológiai tulajdonságai alapján és a beteg véleményének figyelembevételével az onkoteamnek kell döntenie a további kezelés szükségességéről, mibenlétéről.

Ajánlás57

Az őrszemnyirokcsomó-biopszia elvégzése általában korai, hónalji áttétet nem adó, malignus emlő tumorok sebészeti ellátása során javasolt. (A) [135-138]

Az SLNB-t általában a primer tumor eltávolításával együtt végezzük. Amennyiben az emlődaganat eltávolítása korábban megtörtént és utólag igazolódott az invazív/mikroinvazív tumor jelenléte, második ülésben az őrszemnyirokcsomó-biopszia elvégezhető.

Jelenleg két módszer a leggyakrabban alkalmazott az őrszemnyirokcsomó eltávolítására [136], a festékjelölés (patentkék) [137] és az izotóp (99mTc-vel jelölt kolloidális albumin) jelölés.

Az elmúlt években több alternatív módszer is bevezetésre került a szentinel nyirokcsomó-biopszia elvégzésére, mint az indocianinzöld (ICG, indocyanine green) fluoreszcens, valamint a mágneses jelölés vasoxidtartalmú nanokolloiddal (superparamagnetic iron oxide, SPIO; lásd őrszemnyirokcsomó-biopszia új módszerei).

Az izotópjelölés találati aránya és szenzitivitása szignifikánsan jobb, mint a kék festékes jelölésé. A legérzékenyebb az úgynevezett kettős jelöléses módszer (a nyirokcsomó azonosítása átlagosan 92%-os és a fals negatív nyirokcsomó-azonosítás 7% alatti [138]), ezért jelenleg ez tekinthető elfogadható standard eljárásnak [139-140]. Festékjelölés salvage módszerként alkalmazható pl. negatív limfoszcintigráfia ROLL jelölést követően. Izotópjelölés esetén – különösen korábbi axilláris beavatkozás után végzett reSLNB esetén – fontos limfoszcintigráfias (statikus) vizsgálatot is végezni az őrszemnyirokcsomók és a nyirokelfolyás vetületének meghatározására. Az SLNB eljárás során az izotópot halmozó aktív nyirokcsomó(k) mellett a tapintható, áttetre gyanús, nem halmozó nyirokcsomókat is el kell távolítani és pontosan, nem-SLN nyirokcsomóként jelölni a patológus számára.

Arteria mammaria interna melletti őrszemnyirokcsomó eltávolítása lehetséges, a staging ezen eljárás révén pontosítható, az eredmény azonban alacsony arányban befolyásolja a további kezelést; rutinszerű alkalmazása nem indokolt [135].

Ajánlás58

Az őrszemnyirokcsomó-biopszia új módszereinek ismerete minden emlőrakkal foglalkozó sebész számára ajánlott. (A) [141-145]

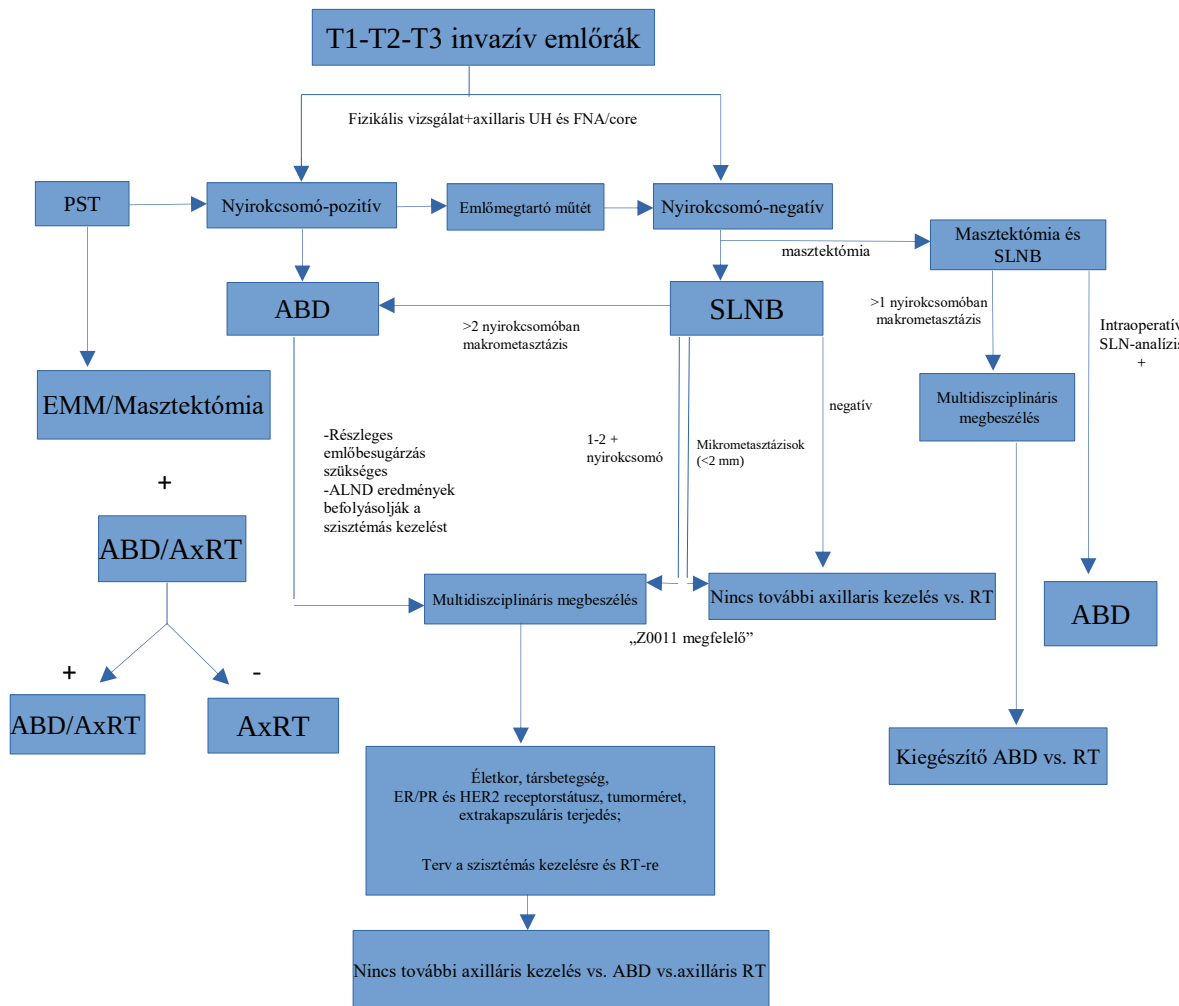
Az elmúlt években több alternatív módszer került bevezetésre őrszemnyirokcsomó-biopszia elvégzésére. Ezek közül az ICG (indocyanine green) fluoreszcens jelölés, számos klinikai alkalmazása mellett, az axilláris őrszemnyirokcsomó azonosítására és a biopszia elvégzésére szintén alkalmazható [141]. Az eddigi vizsgálatok azt mutatják, hogy a módszer őrszemnyirokcsomó-azonosítási aránya és érzékenysége nem különbözik szignifikánsan a radioizotópos jelöléstől, és ezek az értékek jobb kombinált alkalmazásuk esetén. Ugyanakkor az obezitás és az idősebb kor rontja az azonosítási arányt [142].

Az őrszemnyirokcsomó mágneses jelölése vasoxidtartalmú nanokolloiddal (superparamagnetic iron oxide, SPIO) szintén alkalmazható [143]. Az őrszemnyirokcsomó azonosítási aránya és érzékenysége a radioizotópos módszerrel egyenértékű. Együttes alkalmazásuk a módszer érzékenységét javíthatja. A mágneses hordozóanyag

májba és lépbe jutása és raktározása ugyanakkor megnehezítheti a későbbi MR vizsgálat elvégzését. Az eljárás közeli fémimplantátumok esetén nem alkalmazható.

A legfrissebb metaanalízis alapján mindkét módszer önállóan alkalmazva jobb eredményeket mutat a csak kék festékes jelölésnél és egyenértékű a klasszikus kettős, izotóp és kék festék kombinációval [134-135]. Olyan intézetekben, ahol izotópos jelölésre nincs lehetőség, a bemutatott alternatív módszerek jól alkalmazhatók, természetesen megfelelő validálást követően.

2. ábra: Az axilla sebészi kezelése – terápiás algoritmus [146]



AZ EMLŐDAGATOS BETEGEK SZAKPSZICHOLÓGIAI ELLÁTÁSA

Ajánlás59

Onkológiai betegeknél betegségük kapcsán, különös tekintettel a diagnózis megállapítás és a kivizsgálás (képalkotó vizsgálatok stb.) időszakaiban, az eltérő modalitású és megterhelődést jelentő onkológiai terápiáknál, valamint az esetleges állapotrosszabbodások megállapítása esetén fokozott figyelmet szükséges fordítani a pszichopatológiai tünetek felismerésére, illetve ezen jelenségek szűrésére, a specifikus tünetek azonosítására és az onkológiai kezelési terv tekintetében történő mérlegelésükre. Tekintettel kell lenni a hangulatot érintő problémákra (depresszió, mánia, bipolaritás stb.), egyéb pszichés betegségekre (szorongásos zavarok, pánik stb.) és különösképpen a szuicid veszélyeztetettségre is, illetve a pszichotikus állapotok és a személyiségzavarok felismerésére is, hiszen ezek befolyásolhatják az orvos-beteg kapcsolatot és kommunikációt, valamint ronthatják az adherens viselkedést, ez által akadályait jelenthetik kezeléseknél/vizsgálatoknak. (A) [147]

Az onkológiai ellátás során az adott onkopszichológiai intervenció kiválasztása, illetve a pszichológiai szupportációra vonatkozó gondozási terv kialakítása során is minden esetben szükséges *felmérni és figyelembe*

venni a pszichoszociális distressz kialakulását növelő speciális kockázati tényezőket (pszichiátriai szempontból pozitív anamnézis, pszichofarmakon szedés, addikciók jelenléte, aktuális vagy anamnézisben szereplő szuicid szándék vagy kísérlet, aktuális krízisállapot, egzisztenciális válság, társas támogatottság hiánya stb.) és az ellátás során azonosítható jellemző *vulnerábilis időszakokat* (diagnózis megállapításának időszaka, diagnózisközlés, kezelésváltás, képző eljárások, kontrollvizsgálatok, állapotrosszabbodás stb.). A distresszre hajlamosító időszakok és tényezők figyelembevétele az onkopszichológiai ellátás során kiemelten fontos, hiszen ezek meghatározzák a helyzethez és a beteg karakterisztikájához kapcsolható pszichológiai intervenció típusát, adott esetben módszertanát is, illetve kijelölik pszichoszociális együttműködés tárgyát és irányát.

Ajánlás60

Az onkológiai betegség kialakulása és megjelenése, de már felismerése és diagnózisa is élettörténeti szempontból komoly pszichotraumát jelentő esemény a beteg számára, melynek következtében akutan, vagy elhúzódóan szorongással járó bizonytalan lélektani állapot, úgynevezett krízisállapot alakul ki, amelynek mihamarabbi kezelése és ellátása szükséges, tehát krízisintervenció, vagy súlyosságától függően pszichiátriai (gyógyszeres) és szakpszichológiai beavatkozás alkalmazása is javasolt. (A) [148-156]

A krízis intenzív szorongással járó bizonytalan, de alapvetően átmeneti lélektani állapot, mely időlegesen kognitív beszűkültséggel, fizikális és egyéb pszichés tünetekkel is járhat [148]. A sokáig tartó intenzív krízis – intervenció nélkül – pszichopatológiai tünetekben manifesztálódhat, pszichiátriai betegségekben is rögzülhet, illetve szuicid viselkedést is eredményezhet, emiatt igencsak kritikus a mielőbbi adekvát ellátás (pszichológiai intervenciók lehetőségei, pszichofarmakoterápiás eszközök).

Az általában akut stresszreakcióval induló, krízisként azonosítható megterhelő lélektani helyzetek a *mentális stabilitást veszélyeztető állapotoknak* a szomatikus gyógyászatban előforduló egyik leggyakoribb és egyben legkritikusabb kategóriáját jelentik. A krízist beszűkült figyelem, kommunikációs nehézségek, impulzív és ingadozó érzelmi állapot, csökkenő határfokú tevékeny aktivitások és kognitív tünetek is jellemezhetik [149].

Szükség esetén (pl. rossz hír megtudása, kezelésváltás, hirtelen döntés szükségessége, krízishelyzet), a kivizsgálás, az onkológiai kezelése során, illetve állapotromlás megállapításánál stb. érzelmi szupportációval összekötött tanácsadással segíthetünk a betegnek/hozzátartozóinak emocionális problémáik kifejezésében, megértésében és ezáltal a probléma önálló, tudatos rendezésében.

Kiemelten fontos a *szuicid krízis* (szándék, vagy ideáció) felismerése, hiszen az öngyilkossági kockázatot leginkább jellemzően a neurológiai és a daganatos betegségek fokozzák [156]. Ugyanakkor fontos, hogy megfigyelések szerint a rákbetegség esetén az öngyilkossági késztetés főképpen a fennálló major depresszióval és nem elsősorban a betegség súlyosságával, várható kimenetelével vagy a fájdalom intenzitásával függ össze [150, 151-154].

Az öngyilkossági krízisben lévő beteg vizsgálatának mindig ki kell térnie a háttérben meghúzódó pszichiátriai, személyiség- és szomatikus zavarok detektálására, a beteg, illetve a családtagok esetében előforduló öngyilkos magatartás feltárására, az esetlegesen fennálló életuntság, halálvágy vagy szuicid szándék, valamint az implicit és explicit szuicid kommunikáció vizsgálatára. Az öngyilkossági kockázatot a beteg pszichológiai és társas funkcióját vizsgáló klinikai interjúk során is célzottan keresni kell [155-156]. A specifikus pszichometriai skálák hasznosak lehetnek az öngyilkossági rizikó meghatározásában, de nem helyettesítik a páciens szakszerű kikérdezését.

Ajánlás61

Az emlőtumor onkológiai kivizsgálásához, ellátásához kapcsolódóan végzett egyéni és/vagy csoportosan, személyesen vagy telemedicinális eszközök segítségével történő pszichoedukációs intervenciók alkalmazása és végzése az emlődaganat kivizsgálási/diagnosztikai időszakához, valamint a gyógyítási folyamat különböző szakaszaival és az onkoterápiás beavatkozási modalitásokhoz illesztetten, információadáson alapuló, edukatív célzatú, jelentős distresszcsökkentő hatásuk miatt, lehetőség szerint: javasolt. (B) [157-160]

A pszichoedukációt célzó intervenciók úgynevezett alacsony intenzitású beavatkozásként széles körben, ugyanakkor célzottan és a lehető leggyorsabb onkológiai ellátási menethez igazodva tudnak pszichológiai szempontból is hatékonyak lenni. Az edukációs beavatkozások például az orvosi kivizsgálásokat (képző eljárások) és kezeléseket megelőzően segítenek praktikus megfontolások mentén információk átadásával a következő kezelési lépcsőre centrálva támogatni a betegeket gyógyulási folyamataikban. Kivizsgálásra (PET, CT, MRI stb.), műtetre, sugárterápiára vagy kemoterápiás beavatkozásra történő felkészítés során vizualizációval (pl. fotók, képek), információadással (pl. helyszín, térkép, kezelési menetrend), közvetlen stresszoldással (pl. relaxáció,

mindfulness), a jellemző pszichoszociális tünetek (pl. pánik, klausztrofóbia, akut szorongás stb.) vagy pszichogén eredettel is bíró jelenségek (pl. fájdalom, hányinger) tematizálásával és ventillációjával jó hatásfokkal lehet optimális lélektani állapotba segíteni a beteget. A preventív célzatú edukáció növeli az orvosi kezelésekkkel való együttműködés valószínűségét, illetve javítja és gyorsítja a beavatkozások utáni pszichológiai rehabilitációt, ezáltal pedig a testi felépülés időszakát is jelentősen lerövidítheti, megkönnyítheti.

A gyakorlatban alkalmazni javasolt pszichoedukációs beavatkozási pontok az aktív szomatikus ellátás fő pontjaihoz illesztett onkopszichológiai intervenciók:

- képalkotó vizsgálatra történő lelki felkészítés
- nukleáris medicinával összefüggésben nyújtott pszichoedukáció
- műtetre történő lelki felkészítés
- sugárterápiás pszichoedukációs csoport
- kemoterápiás kezelésre való lelki felkészítés
- pszichés felkészítés a lelki adaptációra

A preventív célzatú lelki felkészülés segíthet megelőzni az akutan kialakuló pszichológiai tüneteket. Az elővételezett (anticipált) szorongás neurotikus tünetképző hatással bír, a képalkotó vizsgálatok során pl. pánikrohamot, fóbiás tünetképzést provokálhat.

A pszichoedukációs fókuszú beavatkozásokat a társszakmák (pl. diétetika, gyógytorna, szociális munka stb.) vonatkozó, adott helyzethez specializált edukációs intervencióival kiegészítve, azokkal társulva javasolt végezni.

Ajánlás62

Az emlőrák komplex és komprehenzív ellátása során az onkopszichológiai gondozást a beteg fizikai és lelki állapotához illesztett módon, illetve az orvosi onkológiai kezelés adott szakaszához kapcsoltan, az alábbi szempontok (az ellátási időszakra jellemző leggyakoribb pszichoszociális problémákhoz ajánlott pszichológiai intervenciók) mentén szükséges végezni. (A) [147, 149, 161, 163-167]

Az emlőrák kivizsgálásának, onkoterápiájának, gondozásának, rehabilitációjának és pszichológiai ellátásának legfrissebb tudásanyagát, és a követendő szakmai ajánlásokat a IV. Emlőrák Konszenzus Konferencia alapján a Magyar Onkológia folyóirat 64. száma közölte 2020-ban [165].

Hasonlóan az egyéb daganatos megbetegedésekhez, az emlőtumoros elváltozás klinikai viselkedése, malignitásának mértéke, valamint a betegség várható kimenetele (prognózis) határozza meg a választandó kezelési módot [165]. A kezelések komplex volta következtében a gyógyulás, illetve a betegség kontroll alatt tartása aktív együttműködést igényel a beteg részéről. A megfelelő mértékű és színvonalú adherencia fontos a hosszú távú túlélés szempontjából. A megélt distresszt nem tudják megfelelően értékelni a páciensek: a szenvedésük a szégyennel társulva nem teszi lehetővé, hogy adekvátan jelezzék azt.

A páciensek várható élettartamának meghosszabbítása mellett nem elhanyagolható szempont annak minőségi aspektusa sem: a betegség lefolyása, a kezelések fizikális és pszichés terhe jelentős életminőségbeli romlást hozhat a beteg életébe illetve kapcsolatrendszerébe. A túlélők leggyakoribb félelme a betegség kiújulása (Damoklész kardja-effektus), a további kezelések szükségességétől való szorongás, valamint az elszigetelődéstől/izolációtól való félelem [149]. Az emlőtumoros betegek esetében fokozottan elvárt a részletes felvilágosítás, mely felöleli az orvosi, fizikai és gyakorlati kérdéseket, valamint lélektani nehézségeik támogatását, illetve a pszichoedukációt is. A betegség korai tüneteivel összefüggésben kialakuló lélektani reakciók a diagnózis közlését megelőzően megjelenhetnek, így az onkopszichológiai kivizsgálásra és gondozásra már egészen a kivizsgálás szakaszától, prevenciós szempontokat is szem előtt tartva, érdemes figyelmet fordítani. A különféle pszichológiai jelenségek, illetve tünetek minden esetben egyedileg, személyes élettörténetbe ágyazottan értelmezendők, azok a kontextusukból nem kiemelhetők.

Jelen ajánlás célja, hogy átfogó áttekintést adjon az emlőtumor lefolyásának jellegzetesen egy-egy szakasza mentén előforduló lelki jelenségek és az azokhoz kapcsolódóan ajánlott onkopszichológiai intervenciók kapcsán. Az alábbi specializált onkopszichológiai megfontolások az adott szakterület onkodiagnosztikai és onkoterápiás irányelveihez illeszkedve kerültek adaptálásra [165].

9. táblázat: Az emlőtumoros megbetegedésben előforduló gyakori pszichoszociális problémák, tünetek, és javasolt kezelési irányelvek. A felsorolt pszichológiai tünetek az adott szakaszban a legjellemzőbbek, de más stádiumban is előfordulhatnak. ([165] alapján saját szerkesztés)

A betegség lefolyásának szakaszai	Leggyakoribb pszichés tünetek	Onkopszichológiai intervenciók
Onkológiai tünetek és betegségjelzők megjelenése, Kivizsgálás, Szűrővizsgálat, Képzővizsgálatok	Önerőből leküzdhetetlennek érzett distressz növekedése (egyéni/családi), szorongás a bizonytalanságtól és a kivizsgálás eredményétől. Depresszív tünetek, tagadás, hárítás, halogató, kognitív torzítások, bagatellizálás. Anticipált szorongás, pánikreakciók, klausztrofóbia. <i>A betegség belátásának hiánya (különösen ha komorbid pszichiátriai zavar áll fenn) a további segítség/vizsgálat elutasításával is járhat.</i>	Barátságos légkör és bizalomteljes kommunikáció megteremtése a vizsgálatok kapcsán. Pszichológiai szűrés, kivizsgálás és szükség esetén krízisintervenció a korai szakaszban is felmerül. Javasolt, hogy a pszichológus legyen elérhető már ebben a fázisban, a vizsgálatot végző szakemberek kapjanak segítséget az esetleges szélsőséges reakciók körültekintő és tapintatos kezeléséhez, a pszichiátriai zavarok felismeréséhez. Amennyiben szükséges: hozzátartozók segítése.
Szöveti vizsgálat /biopszia/	Distressz erősödése, szorongás a testi integritás „áttörésétől”, félelem a fájdalomtól.	Szupportáció, kommunikációs problémák segítése, kríziskezelés, relaxációs technikák alkalmazása.
Diagnózisközlés, leletek és kezelési terv megbeszélése	Fokozott szorongás, depresszív tünetek, halálfélelem, érzelmi hullámzás, felfokozott érzelmi reakciók a maradandó testi elváltozások lehetőségére, szenzitivitás fokozódása, tagadás, halogató, lelki disszociáció, beszűkült tudati állapot, impulzivitás, szuggesztibilitás, döntésképtelenség, kognitív és kommunikációs zavarok, poszttraumás stresszbetegség (PTSD), megváltozott viselkedés, pszichofiziológiai tünetek, kapcsolati problémák. Genetikai érintettség kérdésköre. <i>Az esetleges pszichiátriai komorbiditás további komplikációkat generálhat. Az énkép és a jövőkép összeomlása, a kapcsolatokba vetett bizalom elvesztése, reménytelenség érzése, melyek együttes és tartós fennállása szuicidumhoz vezethet.</i>	Akut stressz kezelése, onkopszichológus elérhetőségének biztosítása mind a beteg, mind hozzátartozói számára. Önkéntes, komplex pszichoszociális szűrővizsgálat elvégzése (szociodemográfiai adatok, esetleges pszichológiai/pszichiátriai kiegészítő adatok, depresszió, szorongás és társas támogatottság mértékének felmérése pszichológiai kérdőívek használatával.) A vizsgálat alapján a megfelelő onkopszichológiai intervenciók egyénre szabása.
Onkoterápia - Műtéti beavatkozások	A beteg szövetek műtéti úton való részleges vagy teljes elvesztése fizikai és lélektani traumával jár. A nehezen eltávolítható torzulás (emlő eltávolítása, rekonstrukciót követően új testrészhöz	A megváltozott testkép megfelelő kezelése az intervenciók fókuszában (pszichoedukáció, szupportív terápia). A család együttműködése nagymértékben könnyíti a beteg alkalmazkodását az új

	történő alkalmazkodás), illetve funkcionális károsodás (karok használata, ödéma stb.) a beteg önképét és társas, párkapcsolati és társadalmi beilleszkedési lehetőségét mélyebben érintheti.	helyzethez (családterápia, rendszer szemléletű egyéni tanácsadás).
Onkoterápia - Sugárterápia	Sugárkezelés megkezdése előtt normatív jelenség a szorongás fokozódása, mely irányulhat magára a kezelésre (izoláció, mellékhatások, "sugárfertőzéssel" kapcsolatos félelmek), valamint a kezelést követő otthoni izolációs időszakra (fantáziált és valós veszély elkülönítésének nehézsége a közvetlen környezettel kapcsolatban pl. házastárs, gyermekek sugárterhelése, ha megöleli).	Pszichoedukációs csoportfoglalkozás/felkészítés a várható kezelés menetéről, a mellékhatásokról, azok menedzseléséről (átkeretezés, figyelemelterelési technikák elsajátítása), illetve az otthoni (rehabilitációs) időszakkal kapcsolatos félelmek, túlzó fantáziák racionalitással való egyeztetése. Személyre szabott relaxációs technikák elsajátítása.
Onkoterápia - Hormonterápia	Érzelmi instabilitás, súlygyarapodás, 'fatigue'- krónikus fáradtság, átmeneti affektív zavar (mélyülő hangulat, szorongás, depresszív tünetek), döntési nehézségek, fokozódó szorongás, kognitív zavarok.	Pszichoedukatív csoportfoglalkozások tartása, egyéni konzultáció keretében pszichoedukáció biztosítása a fizikális mellékhatások menedzselésének megkönnyítésére. Kognitív teljesítményromlás esetén az önmegfigyelés vagy a hozzátartozó jelzése esetén neuropszichológiai kivizsgálás javasolt.
Onkoterápia - Kemoterápia	Kemoterápia, gyógyszeres terápiák mellékhatásai – ismert daganatellenes gyógyszer mellékhatások – idegrendszeri és mozgásszervi tünetek. Fáradékonyság tünetegyüttes, posztkemoterápiás tünetegyüttes, fájdalom szindróma. Alvászavarok, pszichiátriai zavarok (pl. depresszió). Általános lehangoltság, jövőkép elvesztése, magára maradottság érzés. Önértékelési zavarok. PTSD	Pszichoedukáció. Aktív kemoterápia alatt szupportív követés javasolt. Ha a beteg fizikai állapota lehetővé teszi: az ajánlott stresszcsökkentési mód az éber figyelmen alapuló és tudatos jelenlétet segítő technikák megtanítása (csoportos, illetve egyéni formában).
Tartós tünetmentesség	Alkalmazkodási nehézségek, kondicionálódott pszichogén mellékhatások fennmaradása, krónikus fáradtság, Damoklész kardja szindróma, PTSD, szenvedélybetegség kialakulása/felerősödése, pszichofiziológiai tünetek jelentkezése,	Ambuláns pszichoterápiás gondozás javasolt a betegség feldolgozására, a megküzdési stratégiák tudatos alkalmazásának megerősítéséhez, önismereti munkához. Egyéni, csoportos, család és párterápiák. Relaxációs technikák, edukáció a mellékhatások menedzselése kapcsán.

	fennmaradása, hipochondria.	
Visszaesés	Érzelmi krízis, düh, szorongás, depresszió, halálfélelem, alkalmazkodási/megküzdési nehézségek, szuicid veszélyeztetettség.	Stresszcsökkentés, szupportáció, életminőség javítását célzó intervenciók, krízisintervenció, szuicid viselkedés kivizsgálása, szükség esetén pszichiáter bevonása.
Palliatív terápia	Érzelmi krízis, düh, szorongás, depresszió, halálfélelem, alkalmazkodási/megküzdési nehézségek, mellékhatások vagy fizikális panaszok által keltett pszichológiai reakciók erősödése.	Stresszcsökkentés, szupportáció, életminőség javítását célzó intervenciók, pasztorálterápia, spirituális kísérés, telefon/skype útján történő speciális segítségnyújtás.
Terminális állapot	Bio-pszicho-szocio-spirituális válság szakaszai: elutasítás, alkudozás, szorongás, depresszió, halálfélelem, megbékélés.	Stresszcsökkentés, szupportáció a családtagok számára is, életminőség javítását célzó intervenciók, spirituális kísérés, pszichés palliáció.

A multidiszciplináris team-munka jelentősége

Ajánlás63

Az onkopszichológiai ellátást szükséges a beteg onkológiai kivizsgálása során, vagy kezelésében érintett szakszeméllyel, illetve az egészségügyi ellátónál elérhető pszichológus kollégákkal is szorosan együttműködve, közös teamet/teameket alkotva végezni. (B) [149, 166-169]

A Magyar Nemzeti Rákkontroll Program (1994, 2006) ajánlása alapján az onkológiai betegellátás minden területén és a betegség lefolyásának minden stádiumában szükség van az orvosi ellátás mellett klinikai és alkalmazott egészségpszichológiai szakpszichológusok, pszichológusok, pszichiáterek, gyógytornászok, szociális munkások együttműködésére, akik leghatékonyabban az onkológiai munkacsoport aktív és teljesértékű tagjaiként tevékenykedhetnek.

A daganatos betegekkel foglalkozó pszichológusok, pszichiáterek a szükséges onkológiai ismereteket elsősorban az onkológiai szakemberekkel való együttműködés révén szerezhetik meg, illetve speciális posztgraduális képzés során sajátíthatják el. Ezzel egy időben szükséges az onkológiai munkacsoport érdeklődő (vagy azzá váló) tagjait felvilágosítani, és folyamatosan tájékoztatni az onkopszichológusok és a velük együtt dolgozó más szakemberek által végzett munkáról, annak elméleti alapjairól. Kedvező esetben tehát a multidiszciplináris munkacsoport tagjai állandó konzultációban állnak egymással, ennek következtében munkájukban, a betegellátás holisztikus szemléletű végzése mellett, egymás számára is szükségessé válnak. Így valósítható meg a sokrétű onkopszichológiai ellátás integrálása a daganatos betegek komplex terápiájába és a korszerű szemléletbővítés az onkológiai munkacsoportban, majd az onkológiai ellátás teljes területén. A kezelő team részeként dolgozó onkopszichológus az egyéni munkája során használt integratív és reflektív funkciók beemelásával a betegekről történő közös gondolkodása segíthet a burnout jelenségének megelőzésében.

Ellátási folyamat algoritmus (ábrák)

Nem készült.

VII. JAVASLATOK AZ AJÁNLÁSOK ALKALMAZÁSÁHOZ

1. Az alkalmazás feltételei a hazai gyakorlatban

1.1. Ellátók kompetenciája (pl. licence, akkreditáció, stb.), kapacitása

A komprehenzív onkológiai ellátást szolgáló egészségügyi szakmai irányelv bevezetésének különleges feltétele a címben szereplő daganatok ellátásában résztvevő orvosi szakterületek (diagnosztikai és terápiás) képviselőiből álló csoport munkájának összehangolása. Ezt a feladatot a legösszehangoltabban a diagnózis pontosítása alapján az adott beteg „terápiás tervét” elkészítő és ezt a betegről szóló orvosi dokumentációban rögzítő – multidiszciplináris onkológiai team tudja elvégezni. Befolyásolják még a bevezethetőséget a beutalási elvek, az orvos-, szakorvos-képzés, valamint a kötelező továbbképzések követelményrendszerei.

A betegellátás további feltétele: az egészségügyi szakmai irányelvben foglalt, minden reális alternatívát felvonultató tájékoztatás és ennek alapján a beteg dokumentált beleegyezése.

1.2. Speciális tárgyi feltételek, szervezési kérdések (gátló és elősegítő tényezők, és azok megoldása)

Az egészségügyi szakmai irányelv bevezethetőségét, alkalmazhatóságát a címben foglalt daganatok ellátásában kompetens szakterületek – mindenkor hatályos – szakmai minimumkövetelményeknek történő megfelelés határozza meg.

Tárgyi, személyi, szakmai/képzési feltételek

Az ellátás tárgyi, személyi, szakmai/képzési és egyéb feltételei szempontjából a címben foglalt daganatok ellátásában kompetens szakterületek – mindenkor hatályos – szakmai (tárgyi és személyi) minimumkövetelményeknek, beutalási elveknek és az orvos-, szakorvos-képzés, valamint a kötelező továbbképzések követelmény rendszerének történő megfelelés határozza meg az egészségügyi szakmai irányelv bevezethetőségét, alkalmazhatóságát. A helyi eljárásrendek tartalmát – a jelen ajánlások felhasználásával – az adott intézmény készsége alapján kell kialakítani a progresszív ellátórendszerben elfoglalt helyének megfelelő intézményi kapcsolatok figyelembevételével.

A komprehenzív onkológiai ellátást szolgáló egészségügyi szakmai irányelv bevezetésének különleges feltétele a címben szereplő daganat ellátásában résztvevő, orvosi szakterületek (diagnosztikai és terápiás) képviselőiből álló – a diagnózis pontosítása (staging) alapján az adott beteg „terápiás tervét” elkészítő és ezt a betegről szóló orvosi dokumentációban rögzítő – multidiszciplináris onkológiai team szervezeti feltételeinek és folyamatos működtetésének biztosítása. A további ellátás feltétele a beteg tájékozott beleegyezése (informed consent), melynek elősegítéséhez – többféle alternatíva vagy az onkoteamen belüli nézetkülönbség esetén – biztosítani kell a második szakértői vélemény (second opinion) kérésének lehetőségét is.

A kellően nagy forgalmú emlődiagnosztikai patológiai osztályokon (ebben az EUSOMA 150 eset/év ajánlása lehet mérvadó, lásd a „Nem operatív (preoperatív vagy onkológiai kezelés előtti) diagnosztika” alatt írtakat) indokolt lenne specimenmammográfias eszközöket telepíteni.

1.3. Az ellátottak egészségügyi tájékozottsága, szociális és kulturális körülményei, egyéni elvárásai

A betegek tájékozottsága a nukleáris medicina vonatkozásában hiányos, bizonyos fajta félelem él bennük e különleges vizsgálatokkal kapcsolatban. A beteg számára egyértelművé és könnyen hozzáférhetővé kell tenni az információkat. Betegszervezetek internetes portáljain essék szó a radioaktív izotópok orvosi felhasználásáról, a lakosság számára érthető, világos megfogalmazásban. Az újságok, rádió, televízió törekedjenek az ionizáló sugárzás hatásaival kapcsolatos tévhitek eloszlatására, az előnyök és hátrányok objektív bemutatására, kerüljék az indokolatlan félelmet keltő tudósításokat.

1.4. Egyéb feltételek

Nincsenek.

2. Alkalmazást segítő dokumentumok listája

2.1. Betegtájékoztató, oktatási anyagok

Nem készültek.

2.2. Tevékenységsorozat elvégzésekor használt ellenőrző kérdőívek, adatlapok

Ajánlás emlőrákos minta szövettani leletének sémájára/tartalmára [25]

2.3. Táblázatok

- 1. táblázat:** Nukleáris medicina képalkotó módszerek az emlődaganatos betegekben – saját szerkesztés
- 2. táblázat:** Képalkotó módszerek az emlőrák primer stagingjében – saját szerkesztés
- 3. táblázat:** Citológiai diagnosztikus kategóriák C1-C5 és a Yokohama nomenklátúra nekik megfeleltethető malignitási kockázata [26-29]
- 4. táblázat:** pTNM (8. kiadás) [47], [48]
- 5. táblázat:** Nottingham prognosztikai index (NPI) [51]
- 6. táblázat:** A DCIS prognózisának meghatározása: University of Southern California/Van Nuys prognosztikai index [53]
- 7. táblázat:** Ösztrogén- és progeszteronreceptor-meghatározás az Allred-féle gyors pontozással [83]
- 8. táblázat:** Az emlőrákok terápiás besorolását segítő, immunhisztokémián alapuló beosztás a 2015. évi St. Gallen-i konszenzuskonferencia ajánlásai alapján [77]
- 9. táblázat:** Az emlőtumoros megbetegedésben előforduló gyakori pszichoszociális problémák, tünetek, és javasolt kezelési irányelvek. A felsorolt pszichológiai tünetek az adott szakaszban a legjellemzőbbek, de más stádiumban is előfordulhatnak. ([165] alapján saját szerkesztés)

2.4. Algoritmusok

- 1. ábra:** HER2 meghatározás algoritmusa [80] [81] [82]
- 2. ábra:** Az axilla sebészi kezelése – terápiás algoritmus [146]

2.5. Egyéb dokumentumok

Nem készültek.

3. A gyakorlati alkalmazás mutatói, audit kritériumok

A komprehenzív onkológiai ellátás speciális kritériumainak – mint a rák-probléma globális szemlélete, a multidiszciplináris diagnosztika, megelőzés, kezelés és követéses gondozás – lehetséges indikátorai közül az alábbiak országos és helyi használata szükséges, a daganatok összessége és lokalizációs megoszlásai tekintetében:

„Ajánlás1

Az emlő szűrővizsgálatok elsődleges választandó módszere a mammográfia, metodikai ajánlása a IV. emlő konszenzus konferencia alapján. (A)”

Ajánlás1 vonatkozásában gyakorlati alkalmazás mutató, audit kritérium: A vizsgált időszakban az összes emlőszűrő jellegű vizsgálatban részt vett személy lakossági aránya. A szervezett emlőszűrő vizsgálatokra invitált/megjelent lakosok és az így felfedezett betegek aránya.

„Ajánlás3

Az emlő MRI vizsgálata az emlődaganat elsődleges diagnosztikájában rutinszerűen nem ajánlott. (A)”

Ajánlás3 vonatkozásában gyakorlati alkalmazás mutató, audit kritérium: A vizsgált időszakban a beteg szűrővizsgálatként hány esetben végeztek emlő MRI vizsgálatot.

„Ajánlás4

Emlőrák gyanúja esetén a 18F-FDG-PET/CT vizsgálat rutinszerű végzése nem ajánlott, az alacsony szenzitivitása miatt (D). Ugyanakkor, ha egyéb onkológiai indikációban végzett vizsgálat során az emlőben halmozást észlelnek, annak további vizsgálata javasolt. (A)”

Ajánlás4 vonatkozásában gyakorlati alkalmazás mutató, audit kritérium: A vizsgált időszakban a beteg szűrővizsgálatként hány esetben végeztek 18F-FDG-PET/CT vizsgálatot.

„Ajánlás33

Mellkasi, hasi-kismedencei CT vizsgálat, és csontszcintigráfia javasolt a nagy kockázatú betegek (nagy kiterjedésű daganat, agresszív biológia, áttétek jelenlétére utaló jelek, tünetek vagy laboratóriumi értékek) esetében. (A)”

Ajánlás33 vonatkozásában gyakorlati alkalmazás mutató, audit kritérium: A vizsgált időszakban az összes malignus emlőtumoros beteg primer staging vizsgálataként hány esetben végeztek mellkas és hasi CT, valamint csontszcintigráfias vizsgálatot.

„Ajánlás34

A 18F-FDG-PET/CT-vizsgálat javasolt, amennyiben a hagyományos módszerek (mellkas, has-kismedence CT vizsgálat, csontszcintigráfia) ellentmondásosak vagy eredménytelenek. (A)”

Ajánlás34 vonatkozásában gyakorlati alkalmazás mutató, audit kritérium: A vizsgált időszakban az összes nagy kockázatú malignus emlőtumoros beteg stádium meghatározása során hány esetben végeztek a hagyományos képalkotást (CT, csontszcintigráfia) követően 18F-FDG-PET/CT vizsgálatot.

„Ajánlás35

A 18F-FDG-PET/CT ajánlható a mellkas-has-kismedence CT, UH és a csontszcintigráfia helyett. (B)”

Ajánlás35 vonatkozásában gyakorlati alkalmazás mutató, audit kritérium: A vizsgált időszakban az összes malignus emlőtumoros beteg kivizsgálása és gondozása során hány esetben végeztek a mellkas-has-kismedence CT, UH és a csontszcintigráfia helyett 18F-FDG-PET/CT vizsgálatot.

„Ajánlás37

Csontmetasztázis alapos klinikai gyanúja esetén 18F-FDG-PET/CT javasolt, ha a csontszcintigráfia negatív, vagy bizonytalan eredményű. (A)”

Ajánlás37 vonatkozásában gyakorlati alkalmazás mutató, audit kritérium: A vizsgált időszakban hány esetben végeztek 18F-FDG-PET/CT vizsgálatot negatív vagy bizonytalan eredetű csontszcintigráfiát követően.

„Ajánlás41

Az összehasonlíthatóság biztosítása érdekében a betegség nyomon követésére a kiinduláskor választott képalkotó modalitást ajánlott alkalmazni. (A)”

Ajánlás41 vonatkozásában gyakorlati alkalmazás mutató, audit kritérium: A vizsgált időszakban az összes malignus emlőtumoros beteg kivizsgálása és gondozása során hány esetben végezték a betegség nyomon követésére a kiinduláskor választott ugyanazon képalkotó modalitást.

„Ajánlás42

A képalkotás és a kezelés megkezdése közötti időköznek ≤ 4 hétnek kell lennie. (A)”

Ajánlás42 vonatkozásában gyakorlati alkalmazás mutató, audit kritérium: A vizsgált időszakban az összes malignus emlőtumoros beteg primer staging képalkotó vizsgálata és a kezelés között mennyi idő telt el.

„Ajánlás43

A terápiás válasz értékelését általában 2-4 havonta javasolt elvégezni, a betegség dinamikájának, a betegség lokalizációjának, az áttét kiterjedésének és a kezelés típusának a függvényében. (B)”

Ajánlás43 vonatkozásában gyakorlati alkalmazás mutató, audit kritérium: A vizsgált időszakban az összes malignus emlőtumoros beteg primer staging illetve restaging képalkotó vizsgálata és a kezelés megkezdése között mennyi idő telt el.

„Ajánlás49

Agyi képalkotás nem javasolt rutinszerűen minden tünetmentes beteg esetében a kezdeti diagnózis felállításakor vagy a betegség nyomon követése céljából. (A)”

Ajánlás49 vonatkozásában gyakorlati alkalmazás mutató, audit kritérium: A vizsgált időszakban az összes malignus emlőtumoros beteg primer staging vizsgálata során hány esetben végeztek rutinszerű agyi MRI vizsgálatot.

„Ajánlás50

A tünetmentes HER2-pozitív és triple-negatív emlőrákban szenvedő betegeknél a metasztatikus emlőrák kezdeti diagnózisakor agyi képalkotás javasolt tünetmentes esetekben is. (C)”

Ajánlás50 vonatkozásában gyakorlati alkalmazás mutató, audit kritérium: A vizsgált időszakban az összes tünetmentes HER2-pozitív és triple-negatív emlőrákban szenvedő betegeknél hány esetben végeztek agyi MRI vizsgálatot.

„Ajánlás52

Recidíva esetén a folyamat kiterjedésének megítélésére, különös tekintettel a távoli áttétekre 18F-FDG-PET/CT alkalmazása ajánlott. (A)”

Ajánlás52 vonatkozásában gyakorlati alkalmazás mutató, audit kritérium: A vizsgált időszakban az összes emlőrákban szenvedő betegeknél hány esetben végeztek recidíva esetén a folyamat kiterjedésének megítélésére, különös tekintettel a távoli áttétekre 18F-FDG-PET/CT vizsgálatot.

„Ajánlás53

Csontszcintigráfia javasolt restagingben, ha tünetmentes betegben terápiát váltanak, ha újkeletű csontfájdalom jelenik meg, ha tünetmentes betegben emelkedik az alkalikus foszfatáz szint, valamint nem csonteredetű recidíva gyanúja felmerülése esetén. (B)”

Ajánlás53 vonatkozásában gyakorlati alkalmazás mutató, audit kritérium: A vizsgált időszakban az összes emlőrákban szenvedő betegeknél hány esetben végeztek restagingben csontszcintigráfias vizsgálatot, ha tünetmentes betegben terápiát váltottak, vagy ha újkeletű csontfájdalom jelent meg, vagy ha tünetmentes betegben emelkedett az alkalikus foszfatáz szint, valamint nem csonteredetű recidíva gyanúja merült fel.

„Ajánlás54

A neoadjuváns terápia hatékonyságának megítélésére 18F-FDG-PET/CT alkalmazása ajánlott, ha a kiindulási PET mérés FDG-aviditást mutatott, valamint a konvencionális képalkotó vizsgálatok lelete nem egyértelmű. (B)”

Ajánlás54 vonatkozásában gyakorlati alkalmazás mutató, audit kritérium: A vizsgált időszakban az összes emlőrákban szenvedő betegeknél hány esetben végeztek neoadjuváns terápia hatékonyságának megítélésére 18F-FDG-PET/CT vizsgálatot, ha a kiindulási PET mérés FDG-aviditást mutatott.

VIII. IRÁNYELV FELÜLVIZSGÁLATÁNAK TERVE

A fejlesztés során felhasznált irányelvek aktuális frissítéseit nyomon követve és az ajánlások módosításainak függvényében kell a jelen egészségügyi szakmai irányelv felülvizsgálatát elvégezni. A felülvizsgálat lehet tervezett vagy soron kívüli, annak mértékét a felmerülő változás jellege határozza meg. Az egészségügyi szakmai irányelv tervezett felülvizsgálata 3 évenként történik, de indokolt esetben ennél hamarabb. A felülvizsgálat folyamata, az érvényesség lejárta előtt fél évvel kezdődik el.

Az egészségügyi szakmai irányelv felülvizsgálatának kezdeményezői és felelősei az Egészségügyi Szakmai Kollégium Nukleáris Medicina Tagozata.

A felülvizsgálat felelős végzői: a Nukleáris Medicina Tagozat által jelölt személyek. Az Egészségügyi Szakmai Kollégium Nukleáris Medicina Tagozat elnöke kijelöli a tartalomfejlesztő felelőst, aki meghatározza a fejlesztő munkacsoport tagjait, illetve befogadja a társtagozatok által delegált szakértőket. A felelős személyek feladata: irányelvek frissítéseinek nyomon követése, szakirodalom kutatás, a fejlesztőcsoport tagok tájékoztatása, megbeszélés, konszenzus, felülvizsgálat kezdeményezése. Az aktuális egészségügyi szakmai irányelv kidolgozásában részt vevő, fejlesztő csoporttagok folyamatosan követik a szakirodalomban megjelenő, illetve a hazai ellátó környezetben bekövetkező változásokat. A tudományos bizonyítékokban, valamint az ellátó környezetben bekövetkező jelentős változás esetén a fejlesztő munkacsoport konszenzus alapján dönt a hivatalos változtatás kezdeményezéséről és annak mértékéről.

IX. IRODALOM

- [1]. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Assessment, diagnosis and interventions for autism spectrum disorders. Edinburgh: SIGN;2016.[June 2016]. <http://www.sign.ac.uk>.
- [2]. GradeDefinitions.U.S.PreventiveServicesTaskForce.[October 2016]
<https://www.uspreventiveservicestaskforce.org/uspstf/about-uspstf/methods-and-processes/grade-definitions>
- [3]. Sárváry Attila dr: A magyarországi emlő- és méhnyakszűrés retrospektív vizsgálatának jellemzői a halálozási és megbetegedési adatok tükrében. Orv.Heti. 2019 160. évfolyam, 49. szám 1948–1956.1948E
- [4]. Francesco G., Naomi Alazraki., John N. Aarsvold., Riccardo A. Audisio, Edwin Glass., Sandra F. Grant., Jolanta Kunikowska., Marjut Leidenius., Valeria M. Moncayo., Roger. Uren., Wim J. G. Oyen., Renato A. Valdés Olmos & Sergi Vidal Sicart: The EANM and SNMMI practice guideline for lymphoscintigraphy and sentinel node localization in breast cancer *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* volume 40, pages 1932–1947 (2013)
- [5]. Ronald Boellaard., Roberto Delgado-Bolton., Bernd J. Krause: FDG PET/CT: EANM procedure guidelines for tumour imaging: version 2.0 *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* volume 42, pages 328–354 (2015)
- [6]. Van den Wyngaert,T., Strobel,K.,Kampen,W.,U. et al. The EANM practice guidelines for bone scintigraphy *Eur J Nucl Mol Imaging* (2016) 43:1723-1738
- [7]. J. Gradishar, W.,J., Meena S. Moran, M.,S., Abraham,J. et al. NCCN Guidelines® Insights: Breast Cancer, Version 4.2021 doi.org/10.6004/jnccn.2021.0023
- [8]. Cardoso,F., Kyriakides,S., Penault-Llorca, F. et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up *Annals of Oncology* 30:1194-1220, 2019
- [9]. Gennari,A., André,F., Barrios,C.,H., et al. ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer: *Annals of Oncology* 2021 (32)
- [10]. Paluch-Shimon, S., Cardoso, F., Partridge, A., H., et al. ESO-ESMO 4th International Consensus Guidelines for Breast Cancer in Young Women *Annals of Oncology* 31:674-696, 2019
- [11]. Forrai G., Kovács E., Barta M., Ambrózay É., Borbély K., Lengyel Zs., Ormándi K., Péntek Z., Tasnádi T., Sebő É. Diagnosztikus Radiológiai/Nukleáris Medicina Szakmai Bizottság: A képalkotó vizsgálmódszerek alkalmazása az emlődaganatok korszerű szűrésében, diagnosztikájában és ellátásában – Szakmai útmutató a IV. Emlőrák Konszenzus Konferencia alapján
- [12]. Borbély K, Sinkovics I, Madaras B, et al. Az emlőrák korszerű képalkotó diagnosztikája: nukleáris medicina-technikák. Orv Hetil, 153:15–22, 2012
- [13]. Borbély K. Újdonságok és új lehetőségek a nukleáris medicina képalkotásban. Magy Onkol 58:232–238, 2014
- [14]. Borbély K. A PET/MR technológia jelene és jövője. Magy Radiol 92(1):43-52, 2018
- [15]. MoyL, Noz ME, Maquire GO et al.: Role of fusion of prone FDG-PET and magnetic resonance imaging of the breasts in the evaluation of breast cancer. Breast j 16:369-376,2010
- [16]. Podoloff DA, Advani RH, Allred C, et al. NCCN task force report: positron emission tomography (PET)/computed tomography (CT) scanning in cancer. JNCCN 5(Suppl 1):S1–S22, 2007
- [17]. Lavayssiere R, Cabée AE, Filmont JE, et al. Positron Emission Tomography (PET) and breast cancer in clinical practice. Eur J Radiol 69:50–58, 2009
- [18]. Poeppel DT, Krause BJ, Heusner TA, et al. PET/CT for staging and follow-up of patients with malignancies. Eur J Radiol 70:382–392, 2009
- [19]. Borbély K, Szilágyi I és Kásler M. IV. PET/CT Multidiszciplináris Nemzeti Konszenzus Konferencia Állásfoglalása. Magy Onkol 55:117–127, 2011
- [20]. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Breast Cancer Screening and Diagnosis Guidelines., Breast Cancer Version 3.2019
- [21]. Forrai G, Ambrózay É, Bidlek M, et. al. A képalkotó vizsgálmódszerek alkalmazása az emlődaganatok korszerű szűrésében, diagnosztikájában és ellátásában – Szakmai útmutató a III. Emlőrák Konszenzus Konferencia alapján. Magy Onkol 60:181–193, 2016
- [22]. Lee JH, Rosen E, Mankoff DA, et al. The role of radiotracer imaging in the diagnosis and management of patients with breast cancer: Part 1-Overview, detection and staging. J Nucl Med 50:569–581, 2009

- [23]. Lee JH, Rosen E, Mankoff DA, et al. The role of radiotracer imaging in the diagnosis and management of patients with breast cancer: Part 2-Response to therapy, other indications, and future directions. *J Nucl Med* 50:738–748, 2009
- [24]. E.Bombardieri et al.: European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis. 4. edition, European Commission 2006
- [25]. Cserni G. et al. Az emlőrák patológiai diagnosztikája, feldolgozása és kórszövettani leletezése. Szakmai útmutatás a IV. emlőrák-konszenzuskonferencia alapján. *Magy Onkol* 64:301-328, 2020
- [26]. Cserni G, Francz M, Járny B, Kálmán E, Kovács I, Krenács T, Tóth E, Udvarhelyi N, Vass L, Vörös A, Krivokuca A, Kajo K, Machálekóvá KK, Kulka J. Pathological Diagnosis, Work-Up and Reporting of Breast Cancer 1st Central-Eastern European Professional Consensus Statement on Breast Cancer. *Pathol Oncol Res* 2022;28:1610373. doi: 10.3389/pore.2022.1610373. eCollection 2022.
- [27]. Amendoeira I, Apostolikas N, Bellocq JP, Bianchi S, Boecker W, Borisch B, Bussolati G, Connolly CE, Cserni G, Decker T, Dervan P, Drijckoning M, Ellis IO, Elston CW, Eusebi V, Faverly D, Heikkilä P, Holland R, Kerner H, Kulka J, Jacquemier J, Lacerda M, Martinez-Penuela J, De Miguel C, Nordgren H, Peterse JL, Rank F, Regitnig P, Reiner A, Sapino A, Sigal-Zafrani B, Tanous AM, Thorstenson S, Zozaya E, Wells CA; EC Working Group on Breast Screening Pathology. (Wells CA ed). Quality assurance guidelines for pathology. In: Perry N, Broeders M, de Wolf C, Törnberg S, Holland R, von Karsa L (eds.). European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis. 4th edition. European Commission, Luxembourg, 2006; pp 219-311.
- [28]. 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* (2019) 63:257–273. doi: 10.1159/000499509
- [29]. Field, Wendy Raymond, Fernando Schmitt (Eds.). The International Academy of Cytology Yokohama System for Reporting Breast Fine Needle Aspiration Biopsy Cytopathology. Springer Nature Switzerland AG 2020 <https://doi.org/10.1007/978-3-030-26883-1>
- [30]. 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
- [31]. 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
- [32]. 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
- [33]. 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
- [34]. Clinical Guidelines for the Management of Breast Cancer West Midlands Expert Advisory Group for breast Cancer <https://www.england.nhs.uk/mids-east/wp-content/uploads/sites/7/2018/02/guidelines-for-the-management-of-breast-cancer-v1.pdf>
- [35]. Cserni G, Mátrai Z., Bak M: Az emlőrákok multidiszciplináris megközelítése. In: Mátrai Z, Gulyás G, Kásler M. Az emlőrákok korszerű sebészete. Budapest, medicina, 2015,101-110. ISBN 978 963 226 545 2
- [36]. Cserni G, Mátrai Z, Bak M. Multidisciplinary approach to treatment of breast cancer. In Mátrai Z, Gulyás G, Kovács T, Kásler M. Principles and Practice of Oncoplastic Breast Surgery. Budapest, Medicina, 2019, 89-96. ISBN 978 963 226 725 8
- [37]. Ellis IO, Carder P 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/static/7763be1c-d330-40e8-95d08f955752792a/G148>
- [38]. 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 25.
- [39]. Tot T, Gere M, Pekár G, et al. Breast cancer multifocality, disease extent, and survival. *Hum Pathol* 42:1761–1769, 2011 26.

- [40]. 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
- [41]. Kaufmann M, Morrow M, von Minckwitz G, et al. Locoregional treatment of primary breast cancer: consensus recommendations from an International Expert Panel. *Cancer* 116:1184–1191, 2010 28.
- [42]. 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
- [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]. <http://www.iccr-cancer.org/datasets/datasets-under-consultation/datasets-for-comment/draft-iccr-nt-invasive-breast-1st-edn-v1-bookmark>. Letöltve 2021. 01. 09.
- [45]. 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
- [46]. 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
- [47]. 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
- [48]. Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind Ch (eds). *TNM classification of malignant tumours*, 8th ed. John Wiley and Sons, Chichester 2017
- [49]. 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
- [50]. WHO Classification of Tumours Editorial Board. *WHO classification of tumours of the breast*, 5th ed. International Agency for Research on Cancer, Lyon 2019
- [51]. 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
- [52]. Consensus Conference Committee. Consensus Conference on the classification of ductal carcinoma in situ. *Cancer* 80:1798–1802, 1997
- [53]. 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
- [54]. 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
- [55]. 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
- [56]. Dushyanthen S, Beavis PA, Savas, P et al. Relevance of tumor-infiltrating lymphocytes in breast cancer. *BMC Med* 13:202, 2015
- [57]. Harlow S P et al. Overview of management of the regional lymph nodes in breast cancer. <https://www.uptodate.com/contents/overview-of-management-of-the-regional-lymph-nodes-in-breast-cancer>
- [58]. Pespane F. et al.: Future Directions in the Assessment of Axillary Lymph nodes in patients with Breast cancer. *Medicina* 2023 (59)9 1544.
- [59]. NCCN Clinical practice guidelines in Oncology- breast cancer v4.2013, https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf
- [60]. 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
- [61]. 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. *Ann Surg* 252:426–433, 2010

- [62]. Galimberti V, Cole BF, Zurrida 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
- [63]. Cserni G. Őrszemnyirokcsomó-státus és hónalji blokkdissectio az emlőrák sebészeti ellátásában. *Orv Hetil* 155:203–215, 2014
- [64]. Cserni G. Őrszemnyirokcsomó-biopszia és axilláris blokkdiszekció korai emlőrákban – Algoritmus magyarázatokkal, nyitott kérdésekkel. *Magy Seb* 69:4–13, 2016
- [65]. 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
- [66]. 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
- [67]. Wolff AC, Hammond ME, Hicks DG, et al. Recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Clinical Practice Guideline Update. *Arch Pathol Lab Med* 138:241–256, 2014
- [68]. 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
- [69]. Rakha EA, Pinder SE, Bartlett JM, et al. Updated UK Recommendations for HER2 assessment in breast cancer. *J Clin Pathol* 68:93–99, 2015
- [70]. 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
- [71]. 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
- [72]. 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
- [73]. 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
- [74]. 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
- [75]. 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>
- [76]. Hammond ME, Hayes DF, Dowsett M, et al. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer. *Arch Pathol Lab Med* 134:e48–72, 2010
- [77]. Burstein HJ, Curigliano G, Thürlimann B, Weber WP, Poortmans P, Regan MM, 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* (2021) 32:1216-1235. doi: 10.1016/j.annonc.2021.06.023
- [78]. Allison KH, Hammond MEH, Dowsett M, et al. Estrogen and progesterone receptor testing in breast cancer: ASCO/CAP guideline update. *J Clin Oncol* 38:1346–1366, 2020
- [79]. Estrogen and Progesterone Receptor testing in Breast Cancer Guideline Update <https://www.cap.org/protocols-and-guidelines/cap-guidelines/current-cap-guidelines/guideline-recommendations-for-immunohistochemical-testing-of-estrogen-and-progesterone-receptors-in-breast-cancer>
- [80]. Wolff AC, Hammond MEH, Allison KH, et al. Human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists clinical practice guideline focused update. *Arch Pathol Lab Med* 142:1364–1382, 2018

- [81]. Farshid G, Bilous M, Morey, A, et al. ASCO/CAP 2018 breast cancer HER2 testing guidelines: summary of pertinent recommendations for practice in Australia. *Pathology* 51:345–348, 2019 69.
- [82]. 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
- [83]. Rakha EA, Pinder SE, Bartlett JM, et al. Updated UK Recommendations for HER2 assessment in breast cancer. *J Clin Pathol* 68:93–99, 2015
- [84]. Schneider F, Maurer C, Friedberg RC. International Organization for Standardization (ISO) 15189. *Ann Lab Med* 37:365–370, 2017
- [85]. Franchet C, Djerroudi L, Maran-Gonzalez A, Abramovici O, Antoine M, Becette V, et al. 2021 update of the GEPICS' recommendations for HER2 status assessment in invasive breast cancer in France. [In French] *Ann Pathol* 41:507-520, 2021
- [86]. Vicente peg et al.: PD-L1 testing based on the SP142 antibody in metastatic triple-negative breast cancer: Summary of an expert round-table discussion. *Future Oncology* Volume 17, Issue 10, April 2021, pages 1209-1218 <https://doi.org/10.2217/fon-2020-1100>
- [87]. Cognetti F et al.: Multigene tests for breast cancer: the physician's perspective. *Oncotarget*, 2021, Vol.12, (No.9), pp:936-947
- [88]. Cheng,G., Kutita,S., Torigian, D.A., et al.: Current status of sentinel lymph-node biopsy in patient with breast cancer *Eur.J.Nucl.,Med.Mol.Imaging*, 2011,38,562-575
- [89]. Buscombe,J., Paganelli,G., Burak,E.Z, et al.:Sentinel node in breast cancer procedural guidelines. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*, 2007, 34, 2154-2159
- [90]. Van der Ploeg, I.M.C., Valdés, Olmos R.A., Kroon, B.B.R., et al.: The hibrid SPECT/CT as an additional lymphatic mapping tool in patients with breast cancer. *World J. Surg.*, 2008, 32, 1930-1934
- [91]. Wendler,T., Herrmann, K., Schnelzer,A., et al.: First demonstration of 3-D lymphatic mapping in breast cancer using freehand SPECT. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*, 2010,37, 1452-1461
- [92]. Kim T, Giuliano AE, Lyman GH, et al. Lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy in early-stage breast carcinoma. A metaanalysis. *Cancer* 106:4–16, 2006
- [93]. Postma EL, Verkooijen HM, van Esser S, et al. Efficacy of 'radioguided occult lesion localisation' (ROLL) versus 'wire-guided localisation' (WGL) in breast conserving surgery for non-palpable breast cancer: a randomised controlled multicentre trial. *Breast Cancer Res Treat* 136(2):469-78, 2012
- [94]. Takács T, Paszt A, Simonka Zs, et al. Radioguided Occult Lesion Localisation Versus Wire-Guided Lumpectomy in the Treatment of Non-Palpable Breast Lesions. *Pathol Oncol Res* 19:267–273, 2013
- [95]. Cardoso F, Paluch-Shimon S, Senkus E, et al. 5th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 5). *Ann Oncol.* 2020;31(12):1623-1649.
- [96]. Lee CI, Gold LS, Nelson HD, et al. Comparative effectiveness of imaging modalities to determine metastatic breast cancer treatment response. *Breast.* 2015;24(1):3-11.
- [97]. Twyla B. Bartel, Manohar Kuruva, Gopinath Gnanasegaran, Mohsen Beheshti, Erica J. Cohen, Alan F. Weissman and Tracy L. Yarbrough: SNMMI Procedure Standard for Bone scintigraphy 4.0 *Journal of Nuclear Medicine Technology* December 2018, 46 (4) 398-404;
- [98]. Bombardieri,E. Aktolun,C.,Baum,R.P., Bishof-Delaloye,A. et al.:Bone scintigraphy: procedure guidelines for tumour imaging, *Eur J Nucl Med Mol Imaging* (2003) 30: BP99–BP106DOI 10.1007/s00259-003-1347-2
- [99]. Van den Wyngaert ,T.,Strobel,K., Kampen,W.,U. et al.: The EANM practice guidelines for bone scintigraphy On behalf of the EANM Bone & Joint Committee and the Oncology Committee. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* (2016) 43:1723–1738 DOI 10.1007/s00259-016-3415-4
- [100]. Han, S., Colville, D., Ainslie-McLaren, G., Lang, J.,Watt, S.: Clinical Impact of SPECT/CT bone scan in the assessment of bone metastases in breast cancer. *J.Nucl.Med.*, 2010, 51 (Suppl.2.), 541.
- [101]. Yang, S.,N., Liang,J.,A., Lin,F.,J., Kao,C.,H. et al.: Comparing whole body 18F-2-deoxyglucose positron emission tomography and technetium-99m methylene diphosphonate bone scan to detect bone metastases in patients with breast cancer *J Cancer Res Clin Oncol* (2002) 128:325-328
- [102]. Nakai,T., Okuyama,C., Kubota,T., Yamada,K., et al.: Pitfalls of FDG-PET for the diagnosis of osteoblastic bone metastases in patients with breast cancer *EJNM* Vol.32, No.11, November 2005

- [103]. Ghosh,P.: The role of SPECT/CT in skeletal malignancies *Semin Musculoskelet Radiol* 2014 Apr;18(2):175-93. doi: 10.1055/s-0034-1371019. Epub 2014 Apr 8.
- [104]. Hyland,C.J., Varghese,F., Yau,C. et al.: Use of 18F-FDG PET/CT as an Initial Staging Procedure for Stage II-III Breast cancer: A Multicenter value Analysis *JNCCN* 2020;18(11):1510-1517
- [105]. Pesapane, F., Downey, K., Rotili, A., Cassano, E. and Koh, D-M.: Imaging diagnosis of metastatic breast cancer *Insights Into Imaging* (2020)11:79
- [106]. Catalano OA., Daye D., Signore A. et al.: Staging performance of wholebody DWI, PET/CT an PET/MR in invasive ductal carcinoma of the breast *Int J Oncol* 51:281-288
- [107]. Koolen BB, Vrancken Peeters MJ., Aukema TS et al.: 18F-FDG PET/CT as a staging procedure in primary stage II and III breast cancer: comparison with conventional imaging techniques. *Breast Cancer Res Treat* (2012) 131:117-126
- [108]. Brennan ME, Houssami N: Evalatuon of evidence of staging imaging for detection of asymptomatic distant matestases in newly diagnosed breast cancer *Breast* (2012) 21:112-123
- [109]. Schmidt GP, Baur-Melnyk A, Haug A. et al.: Comprehensive imaging of tumor recurrence in breast cancer patients using wholw-body MR at 1,5 and 3T compered toFDG-PET/CT. *Eur J radool* 65:47-58
- [110]. Kosmin M, Padhani AR, Gogbashian A, et al. Comparison of wholebody MR, CT, and bone scintigraphy for response evaluation of cancer therapeutics in metastatic breast cancer to bone. *Radiology*. 2020;297(3):622-629. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.09.019> Volume 32- Issue 12- 2021A. Gennari et al. *Annals of Oncology*
- [111]. Fourney DR, Frangou EM, Ryken TC, et al. Spinal instability neoplastic score: an analysis of reliability and validity from the spine oncology study group. *J Clin Oncol*. 2011;29(22):3072-3077.
- [112]. Donohoe,K.J., Cohen,E.,J. et al.: Appropriate Use Criteria for Bone Scintigraphy in Prostate and Breast Cancer
- [113]. Chandra, P., Puranddare, N., Agrawal, A., Shah, S., Rangarajan, V.: Clinical utility of (18)F-FDG PET/CT in brachial plexopathy secondary to metastatic breast cancer. *Indian j Nuc Med* 2016 Apd-Jun;31(2):123-7
- [114]. Palmedo, H., Marx, C., Ebert, A. et al.: Whole-body SPECT/CT for bone scintigraphy: diagnostic value and effect on patient management in oncological patients. *EJNM* 2014;41:59-67
- [115]. Houssami, N, Costelloe, CM.: Imaging bone metastases in breast cancer: evidence on comparative test accuracy *Ann Oncol*. 2012;23:834-843
- [116]. Schwarz, J.D., Bader, M., Jenicke, L.,Hemminger, G., Jäniczke, F., Avril, N. Early Prediction of Response to Chemotherapy in Metastatic Breast Cancer using Sequential 18F-FDG PET *The JNM* 2005;46:1144-1150
- [117]. Schneider-Kolsky,M.E., Hart, S., Fox,J., Midolo,P., Stuckey,J., Hofman,M., Ganju,V., The role of chemotherapeutic drugs in the evaluation of breast tumour response ti chemotherapy using serial FDG-PET *Breast Cancer research*, 2010,12:R37
- [118]. Pérez-Garcia,J.M., Borrego,M.,R., Stradella,A. et.al Chemotherapy de-escalation using an 18F-FDG-PET-based pathological response-adapted strategy in patients with HER2-positive early breast cancer (PHERGain): a multicentre, randomised, open-label, non-comperative, phase 2 trial *lancet Oncol* 2021;22:858-71
- [119]. Coudert, B., Pierga, J-Y., Mouret-Reyner, M-A. , Kerrou, K. et al. Use of [18F]-FDG PET to predict response to neoadjuvant trastuzumab and docetaxel in patients with HER2-positive breast cancer, and addition of bevacizumab to neoadjuvant trastuzumab and docetaxel in [18F]-FDG PET- predicted non-responders (AVATAXHER): an open-label, rnadomised phase 2 trial *Lancet Oncol* 2014;15:1493-502
- [120]. Gebhart,G.,Gámez,C., Holmes,E.,Robles,J., et al. 18F-FDG PET/CT for Early Prediction of Response to Neoadjuvant Lapatinib, Trastuzumab, and Their Combination in HER2-Positive Breast Cancer: Result from Neo-ALTTO *JNM* 2013; 54:1862-1868
- [121]. Krak,N.,C., Jacobus J.M. van der Hoeven, Hoekstra, O.,S., Twisk,J.,W.,R., Elskén van der Wall, Lammertsma,A.,A. Measuring [18F]FDG uptake in breast cancer during chemotherapy: comparison of analytical methods *Eur J Nucl Med Mol Imaging* (2003) 30:674-681
- [122]. So-Youn Jung, Seok-Ki Kim, Byung-Ho Nam, Sun Young Min at al. Prognostic Impact of [18F] FDG-PET in Operable Breast Cancer Treated with Neoadjuvant Chemotherapy *Am Surg Oncol* (2010) 17:247-253

- [123]. Khatcheressian, J.L., Hurley, P., Bantung, E., Esserman, L., Grunfeld, E., Halberg, F. et al. Breast Cancer Follow-up and Management After primary Treatment: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update J Clin Oncol 31:961-965
- [124]. Takács T, Paszt A, Simonka Z, et al. Radioguided occult lesion localisation versus wire-guided lumpectomy in the treatment of non-palpable breast lesions. Pathol Oncol Res 19:267–273, 2013
- [125]. Chan BK, Wiseberg-Firtell JA, Jois RH, et al. Localization techniques for guided surgical excision of non-palpable breast lesions. Cochrane Database Syst Rev 12:CD009206, 2015
- [126]. Lázár Gy, Bursics A, Farsang Z, et al. III. Emlőrák Konszenzus Konferencia – Az emlőrák korszerű sebészeti kezelése. Magy Onkol 60:194–207, 2016
- [127]. 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. Ann Oncol 26:1533–1546, 2015
- [128]. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Guidelines. Breast Cancer. www.nccn.org Version 3.2020
- [129]. Zagouri F, Liakou P, Bartsch R, et al. Discrepancies between ESMO and NCCN breast cancer guidelines: An appraisal. Breast 24:513–523, 2015
- [130]. Goldhirsch A, Winer EP, Coates AS, et al. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer. Ann Oncol 24:2206–2223, 2013
- [131]. Narod SA. The impact of contralateral mastectomy on mortality in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers with breast cancer. Breast Cancer Res Treat 128:581–583, 2011
- [132]. Nijenhuis MV, Rutgers EJ. Conservative surgery for multifocal/multicentric breast cancer. Breast 24(Suppl 2):S96–99, 2015
- [133]. Gentilini O, Botteri E, Rotmensz N, et al. Conservative surgery in patients with multifocal/multicentric breast cancer. Breast Cancer Res Treat 113:577–583, 2009
- [134]. Mallon P, Feron JG, Couturaud B, et al. The role of nipple-sparing mastectomy in breast cancer: a comprehensive review of the literature. Plast Reconstr Surg 131:969–984, 2013
- [135]. Maráz R, Boross G, Pap-Szekeres J, et al. Internal mammary sentinel node biopsy in breast cancer. Is it indicated? Pathol Oncol Res 20:169–177, 2014
- [136]. Hennigs A, Hartmann B, Rauch G, et al. Long-term objective esthetic outcome after breast-conserving therapy. Breast Cancer Res Treat 153:345–351, 2015
- [137]. Losken A, Dugal CS, Styblo TM, et al. A meta-analysis comparing breast conservation therapy alone to the oncoplastic technique. Ann Plast Surg 72:145–149, 2014
- [138]. Association of Breast Surgery at BASO; Association of Breast Surgery at BAPRAS; Training Interface Group in Breast Surgery, Baildam A, Bishop H, Boland G, et al. Oncoplastic breast surgery – a guide to good practice. Eur J Surg Oncol 33(Suppl 1):S1–23, 2007
- [139]. Goldhirsch A, Ingle JN, Gelber RD, et al. Thresholds for therapies: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the primary therapy of early breast cancer 2009. Ann Oncol 20:1319–1329, 2009
- [140]. Mátrai Z, Gulyás G, Kásler M. Az emlőrák korszerű sebészete. Medicina, 2015
- [141]. Motomura K, Inaji H, Komoike Y, et al. Sentinel node biopsy guided by indocyanine green dye in breast cancer patients. Jpn J Clin Oncol 29:604–607, 1999
- [142]. Lin J, Lin LS, Chen DR, et al. Indocyanine green fluorescence method for sentinel lymph node biopsy in breast cancer. Asian J Surg 2020, doi: 10.1016/j.asjsur.2020.02.003
- [143]. Thill M, Kurylcio A, Blechmann R, et al. The SentiMag Study: sentinel node biopsy with superparamagnetic iron oxide (SPIO) vs. radioisotope. Eur J Cancer 49:S260–S261, 2013
- [144]. Mok CW, Tan SM, Zheng Q, Shi L. Network meta-analysis of novel and conventional sentinel lymph node biopsy techniques in breast cancer. BJS Open 3:445–452, 2019
- [145]. Goonawardena J, Yong C, Law M. Use of indocyanine green fluorescence compared to radioisotope for sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer: systematic review and meta-analysis. Am J Surg 220:665–676, 2020
- [146]. Banys-Paulochowski et al.: Surgical Management of the Axilla in Clinically Node-Positive Breast Cancer Patients Converting to Clinical Node Negativity through Neoadjuvant Chemotherapy: Current Status,

- Knowledge Gaps, and Rationale for the EUBREAST-03 AXSANA Study., The Axsana Study Group. *Cancers* (Basel). 2021 Mar 29;13(7):1565
- [147]. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Guidelines Version 2. 2021-Distress Management; 20213%3333 <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=3&id=1431>. Accessed August 7, 2021.
- [148]. Caplan G. Principles of preventive psychiatry. New York: Basic Books; 1964.
- [149]. Kovács P, Konz Zs, Peti J, et al. Az onkopszichológiai rehabilitáció területei és kihívásai. *Magyar Onkológia* 2017;61:284-291.
- [150]. Wasserman D, et al. The European Psychiatric Association (EPA) guidance on suicide treatment and prevention. *Eur Psychiatry*. 2012;27:129-41.
- [151]. Rihmer Z, Németh A, Kurimay T, et al. A felnőttkori öngyilkos magatartás felismerése, ellátása és megelőzése. *Psychiat Hung* 2017;32:4-44
- [152]. Kalmár S, Németh A, Rihmer Z. Az öngyilkosság orvosi szemmel. Budapest: Medicina Könyvkiadó; 2012.
- [153]. Stenager E, Stenager E. Somatic diseases and suicidal behaviour. In: Wasserman D, Wasserman C. *Oxford textbook of suicidology and suicide prevention: a global perspective*. Oxford: Oxford University Press; 2009. p. 293-299.
- [154]. Sokero P, Eerola M, Rytala H, et al. Decline in suicidal ideation among patients with MDD is preceded by decline in depression and hopelessness. *J Affect Disord* 2006;95:95-102.
- [155]. Henson KE, Brock R, Charcock J, Wickramasinghe B, Will O, Pitma A. Risk of Suicide After Cancer Diagnosis in England. *Jama Psychiatry*; 2018 doi:10.1001/jamapsychiatry.2018.3181
- [156]. Chan MKY, Bhatti H, Meader N, et al. Predicting suicide following self-harm: Systematic review of risk factors and scales. *Br J Psychiatry* 2016;209:277-283.
- [157]. Vizin G, Farkas K. A kognitív viselkedésterápia lehetőségei az onkológiai ellátásban. *Magy Onkol* 2020;64:62-69.
- [158]. Finlay L. *Relational Integrative Psychotherapy: Process and Theory in Practice*, Chichester, Sussex: Wiley; 2015.
- [159]. Moorey S, Greer S. *Oxford guide to CBT for people with cancer*. New York: Oxford University Press; 2011.
- [160]. Gödény A, Horváth D. A pszichoedukáció jelentősége sugárterápiában részesülő betegek ellátásában. In: Gerlinger L, Kovács P. *Egy hajóban...* Budapest: Medicina Kiadó; 2018. p. 123-136
- [161]. D.M. Kimberly, R. Siegel, C.C. Lin, A.B. Mariotto, J. Kramer, J.H. Rowland, K.D. Stein, R. Alteri, A. Jemal, *Cancer Treatment and Survivorship Statistics*. *CA Cancer J. Clinicians* 66, 271–289 (2016)
- [162]. R.L. Siegel, K.D. Miller, A. Jemal, *Cancer Statistics*. *CA Cancer J. Clinicians* 66, 7–30 (2016)
- [163]. K. Hodgkinson, P. Butow, G.E. Hunt et al. The development and evaluation of a measure to assess cancer survivors' unmet supportive care needs: the CaSUN (Cancer Survivor's Unmet Needs measure). *Psycho-Oncol*. 16, 796–804 (2007)
- [164]. Kásler M. (szerk.) (2008): *A komplex onkodiagnosztika és onkoterápia irányelvei*, Semmelweis kiadó, Budapest
- [165]. Kahán Z, Szántó I, Dudás R, Kapitány Z, Molnár M, Koncz Z, Mailáth M. Emlőrák: gondozás, rehabilitáció, pszichoonkológia Ajánlás a IV. Emlőrák Konszenzus Konferencia alapján. *Magyar Onkológia* 2020;64:384-398.
- [166]. Riskó Á. Az onkopszichológia szakmai protokollja. In: Bagdy E, Túry F. *A klinikai és mentálhigiéniai szakpszichológia szakmai protokollja (második, átdolgozott változat)*. Budapest: Animula Kiadó; 2005.
- [167]. Horti J, Riskó Á. *Onkopszichológia a gyakorlatban*. Budapest: Medicina Kiadó; 2006.
- [168]. Kovács P, Esperger Z, Horváth D, Lacsán K, Patyi D, Stefanovits N, Zsoldos L, Horváth O. Pszichológiai jelenségek és tünetek, illetve az onkopszichológiai intervenciók lehetőségei a komprehenzív onkológiai ellátás során. *Magyar Onkológia* 2021;65:78-88.
- [169]. Tari A. Pszichoszociális folyamatok az onkológiai teamben. In: Horti J, Riskó Á. *Onkopszichológia a gyakorlatban*. Budapest: Medicina Kiadó; 2006.

X. FEJLESZTÉS MÓDSZERE

1. Fejlesztőcsoport megalakulása, a fejlesztési folyamat és a feladatok dokumentálásának módja

Az egészségügyi szakmai irányelv fejlesztése az Egészségügyi Szakmai Kollégium Nukleáris Medicina Tagozat és az emlő daganat-ellátásában együttműködő társ-szaktársak kollégiumi Tagozatai részéről tett javaslatok alapján felkért multidiszciplináris fejlesztőcsoport közreműködésével készült.

A felkért Szakértők (lásd: I. fejezet) neve mellett a képviselt szakterület került feltüntetésre, a fejlesztőcsoport munkáját a kapcsolattartó Szakértő koordinálta. Az egészségügyi szakmai irányelvfejlesztés a Szakértők szakmai tapasztalatainak felhasználásával és a releváns nemzetközi szakirodalomban publikált közlemények, irányelvek és evidenciák feldolgozásával történt, a 18/2013. (III. 5.) EMMI rendelet által meghatározott szerkezeti formában.

A fejlesztőcsoport tagjai elfogadták a kapcsolattartó személyére tett javaslatot és megállapodtak abban, hogy a fejlesztés során elsősorban elektronikus úton fogják tartani a kapcsolatot. A fejlesztés dokumentációját ennek megfelelően elsősorban az archivált és/vagy kinyomtatott dokumentumok képezik.

Az egészségügyi szakmai irányelv tervezet elkészülte után, a véleményező tagozatok véleményezték a tervezetet. Az egészségügyi szakmai irányelv készítése során a szerzői függetlenség nem sérült.

2. Irodalomkeresés, szelekció

A jelen egészségügyi szakmai irányelv fejlesztése a kapcsolódó európai irányelvek (EANM, SNMMI) hazai adaptációjával, valamint az egyéb releváns – a hivatkozásokban feltüntetett – külföldi és hazai szakirodalom feldolgozásával történt.

A magyarra fordított és kritikusan értékelt ajánlások és magyarázatok mögött a kapcsolódó hivatkozások megjelölése is szerepel, illetve ezen források összegyűjtve az egészségügyi szakmai irányelv IX. Irodalom című fejezetében külön is feltüntetésre kerültek.

Az irodalomkeresés az adaptált irányelveknek és a releváns szakirodalom keresési stratégiáinak megfelelően történt. Az első keresésre az adaptált irányelvek adott fejezetei irodalmazásának záró időpontjai és 2022.09.30. között került sor.

A fellelt szakirodalmak szelekciója során a fejlesztőcsoport első sorban a magas szintű bizonyítékokat tartalmazó publikációkat, illetve a szisztematikus áttekintéseket vette figyelembe. Legtöbb esetben az ismertetett vizsgálatok, retrospektív elemzések, nagyobb multicentrikus tanulmányok és jól megtervezett kontrollált vizsgálatok eredményei álltak rendelkezésre. Ettől csak néhány esetben térünk el, mivel bizonyos adatok esetében csak néhány randomizált, kontrollált vizsgálat érhető el, amelyekben erős bizonyítékok nem állnak rendelkezésre. Az irodalomkutatás a Cochrane Database of Systematic Reviews, a Cochrane Library of Controlled Clinical Trials, Pubmed és a Medline alapján történt. (Az alkalmazott keresőszavak: breast cancer, nuclear medicine, PET/CT, SPECT/CT, mammascintigraphy, bone scintigraphy, sentinel, review, randomized, controlled, diagnosis, treatment, therapy, imaging, follow-up). Az irodalomkeresés és kiválasztás, valamint a nemzetközi szakirodalomban közzétett irányelvek adaptálása a fejlesztőcsoport tagjainak egyetértésével (konszenzusával) történt – az adott témában publikált nemzeti/nemzetközi szakmai irányelvek (guideline-ok), metaanalysisek és egyéb szakértői álláspontok (expert opinion) szakirodalmi vizsgálata-feldolgozása és összegző eljárása során, a feldolgozott forrásművek közlésével és szövegekzi jelölésével.

3. Felhasznált bizonyítékok erősségének, hiányosságainak leírása (kritikus értékelés, „bizonyíték vagy ajánlás mátrix”), bizonyítékok szintjének meghatározási módja

A fejlesztőcsoport kritikusan értékelte az adaptációra kiválasztott és a hivatkozott irányelvek bizonyíték és ajánlás-besorolási rendszerét és ennek alapján döntötte el, hogy a jelen egészségügyi szakmai irányelvben mely ajánlás-erősségi rendszert alkalmazza. A fejlesztőcsoport mindig ellenőrizte a bizonyítékok hazai viszonyok közötti relevanciáját. Amennyiben a bizonyíték nem a magyarországi viszonyoknak megfelelő kiindulási adatokra támaszkodott, ott a fejlesztőcsoport konszenzusa volt mérvadó.

4. Ajánlások kialakításának módszere

A fejlesztőcsoport munkájában való közreműködésre irányuló felkérés elsődleges szempontja az egészségügyi szakmai irányelv témája szerint érintett társszakmák álláspontjainak kölcsönös kifejtése, képviselte és az egészségügyi szakmai irányelv kiadásához szükséges konszenzus létrehozása volt.

5. Véleményezés módszere

Az egészségügyi szakmai irányelv szakmai tartalmának összeállítását követően kiküldésre került az ellátási folyamatban érintett, véleményezésre kijelölt Egészségügyi Szakmai Kollégium Tagozatoknak. A visszaérkező javaslatok beillesztésre kerültek az egészségügyi szakmai irányelv szövegébe, vagy azok alapján módosításra került a dokumentum szerkezete, amennyiben az irányelvfejlesztők egyetértettek azok tartalmával. Az egészségügyi szakmai irányelvben foglaltak megfelelnek a véleményezőkkal kialakított konszenzusnak.

6. Független szakértői véleményezés módszere

Nem került bevonásra.

XI. MELLÉKLET

1. Alkalmazást segítő dokumentumok

1.1. Betegtájékoztató, oktatási anyagok

Nem készültek.

1.2. Tevékenységsorozat elvégzésekor használt ellenőrző kérdőívek, adatlapok

Ajánlás emlőrákos minta szövettani leletének sémájára/tartalmára [25]

Szövettani naplósám:

Név:

Születési adatok:

TAJ-szám:

Beküldő:

Klinikai adatok:

Preoperatív komplex emlővizsgálat eredménye (RKU- vagy BI-RADS-besorolások, lokalizáció, méret(ek), elváltozás jellege (spikulált, körülírt, szerkezeti torzulás, mikromeszesedés stb.), többgócúság, hónalji nyirocsomóstatusz; 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: őrszemnyirokcsomó/tumor/reszekciós felszín

Típusa (lenyomatacitológia – 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 közölhető)

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 tumorméret): mm

(többgócúság esetén a legnagyobb góc)

A tumor(ok) (in situ és invazív komponens együtt) legnagyobb mikroszkópos kiterjedése: mm

In situ karcinóma:

DCIS

Típus: (Pl.: DCIS, bimbó Paget-kórja, enkapszulált papilláris karcinóma stb.)

Domináló struktúra:

Nukleáris grade: LG – IG – HG

Komedónekrózis: igen – nem

Sebészi szél: érintett/nem érintett; távolsága: mm (irány:)

Mintázat: egygócú – többgócú – diffúz

Kiterjedés: mm

Mikrokalcifikáció: van/nincs

Van Nuys osztályozás [10. táblázat]:

1 nem HG, nincs nekrózis

2 nem HG, +nekrózis.....

3 HG ±nekrózis

.....

LG – low grade, jól differenciált; IG – intermediate grade, közepesen differenciált; HG – high grade, rosszul differenciált

University of Southern California/Van Nuys Prognosztikai Index (6. táblázat):

jó prognózis (4–6 pont) ☐

mérsékelt prognózis (7–9 pont) ☐

rossz prognózis (10–12 pont) ☐

Lobuláris intraepiteliális neoplázia (LCIS)

típusa: Klasszikus / Florid/Pleomorf (DCIS-nek megfelelő információk megadása) ☐

Mikrokalcifikáció: van/nincs

Többgócúság: van/nincs

Invazív karcinóma

Szövettani típus [WHO-besorolás alapján]:

(Nottinghami vagy kombinált) szövettani grade:

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) érinvázio: van – nincs – bizonytalan

Sebési szélek: nem épek – épek – nem ítélt meg

Ha nem épek, a szélben azonosított tumor: invazív – in situ – mindkettő – nem ítélt meg

Legközelebbinek ítélt szél:.....

Távolság a legközelebbi széltől: mm

Egyéb közeli szél megjelölése és távolsága:..... mm

Esetleges molekuláris vizsgálat céljára kiválasztott blokk(ok):

Nyirokcsomóstátusz:

Szentinel nyirokcsomó(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:

Extrakapszuláris terjedés: van – nincs

PST esetén: metasztázist és/vagy regresszió jeleit mutató/nem mutató nyirokcsomók száma

pT..... pN..... (M.....)*

Nottingham Prognosztikai Index (5. 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) 4,4 –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): (7. táblázat)

PR..... %-ban pozitív, átlagos intenzitás: gyenge – közepes – erős. Allred- vagy gyors pontszám (quick score): (7. táblázat)

HER2/Neu státusz értékelése (immunhisztokémiával): 0 1+ 2+ 3+ (1. ábra)

HER2-ISH szükséges: igen – nem; ISH értékelése:

Egyéb immunhisztokémia:

Megjegyzés:

Dátum: Aláírás:

*A TNM 8. kiadása szerint (4. táblázat)

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

1.3. Táblázatok

1. táblázat: Nukleáris medicina képalkotó módszerek az emlődaganatos betegekben – saját szerkesztés

PET/SPECT nyomjelző	Leképezés alapja	Szerepe emlőrákban
^{99m} Tc-HDP; ^{99m} Tc-MDP (SPECT)	Osteoblast aktivitás	High risk betegségben staging, Restaging Csontmetasztázisok kimutatása Magas szenzitivitás, alacsony specificitás
¹⁸ F-NaF (Csont-PET)	Osteoblast aktivitás	Csontmetasztázisok kimutatása (szenzitivitása, diagnosztikai pontossága nagyobb a HDP/MDP SPECT-nél)
¹⁸ F-FDG (PET)	Glükóz-metabolizmus	Staging előrehaladott betegségben, restaging igazolt kiújulás esetén, terápiára adott válasz felmérése előrehaladott / áttétes betegségben
^{99m} Tc-nanoalbumon	nyirokelvezetés	Axilláris staging
^{99m} Tc-MIBI ^{99m} Tc-tetrofosmin	Mitokondrium aktivitás	Emlődaganat, regionális nyirokcsomók megítélésében kiegészítő szerep lehet

2. táblázat: Képalkotó módszerek az emlőrák primer stagingjében – saját szerkesztés

Képalkotó modalitás	Indikációk és előnyök	Hátrányok
Csontrendszer vizsgálata		
Csontszcintigráfia MDP/HDP SPECT/CT)	Egésztest leképezés, széles körben elérhető, osteoblastikus metastázisok megjelenítésére alkalmas, követés céljával	Osteolitikus metastázisok esetén Nem tumorspecifikus Flair mechanizmus Ionizáló sugárzással jár
¹⁸ F-FDG-PET/CT	Elsősorban osteolitikus és kevert típusú metastázisok kimutatására	Ionizáló sugárzással jár
¹⁸ F-NaF (Csont-PET)	Nagy szenzitivitás	Csontmetasztázisok kimutatásában Nem tumorspecifikus Flair mechanizmus Ionizáló sugárzással jár
Viszcerális metastázisok leképezése		
¹⁸ F-FDG-PET/CT	III-IV. stádiumban Korai stádiumban N2-3 esetén, más vizsgálat vagy klinikai	Low grade tumor <5 mm metastatikus léziók kimutatásában alacsony

	körülmény távoli áttétre utal	érzékenység Ionizáló sugárzással jár
--	-------------------------------	---

3. táblázat: Citológiai diagnosztikus kategóriák C1-C5 és a Yokohama nomenklátúra nekik megfeleltethető malignitási kockázata [26-29]

Egyesült Királyság / Európai ajánlás	Nemzetközi Citológiai Akadémia ajánlás, Yokohama, (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 (in situ és invazív egyaránt)	Malignus (99%-100%)

4. táblázat: pTNM (8. kiadás) [47], [48]

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	In situ carcinóma.
Tis (DCIS)	Duktális in situ carcinóma.
Tis (LCIS)	Lobuláris in situ carcinóma*.
Tis (Paget)	Paget-kór társuló in situ vagy invazív tumor nélkül (ha a Paget-kór in situ 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 cm-nél 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 (narancshéj tünet) vagy a bőr kifekélyesedése vagy szatellita bőrgöbök azonos emlőben.
T4c	Ha a T4a és T4b kritériumok együttesen vannak jelen.
T4d	Gyulladásos (inflammatorikus) karcinóma (elsősorban klinikai staging kategória).

pN – regionális nyirokcsomók patológiai osztályozása

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). 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 hónalj mintavétel keretein túl; 6-nál több „őrszemnyirokcsomó” esetén az „(sn)” megjelölés nem alkalmazható.)

pNx	A regionális nyirokcsomók nem ítélték meg. (Nincs vizsgálatra eltávolítva vagy már előzőleg eltávolították.)
pN0	Nincs regionális nyirokcsomóáttét.
pN0(i-)	Szövettanilag nincs kimutatható regionális nyirokcsomóáttét, negatív IHC [immunhisztokémia].
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 [reverz transzkripció polimeráz láncreakció] vagy OSNA (one step nucleic acid amplification)).
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	<i>Áttét 1–3 azonos oldali hónalji nyirokcsomóban és/vagy arteria mammaria interna menti nyirokcsomókban, utóbbi esetben őrszemnyirokcsomó-meghatározással észlelt, klinikailag nem kimutatható.</i>
pN1a	Áttét 1–3 hónalji nyirokcsomóban.
pN1b	Áttét az arteria mammaria interna menti nyirokcsomókban, csak őrszemnyirokcsomó-vizsgálattal észlelt mikroszkopikus betegség, képalkotó vagy fizikai vizsgálattal nem detektálható.
pN1c	Áttét 1–3 hónalji nyirokcsomóban és az arteria mammaria interna menti nyirokcsomókban, utóbbi a pN1b alatt leírt feltételekkel.
pN2	<i>Áttét 4–9 hónalji nyirokcsomóban vagy fizikális vizsgálattal és/vagy képalkotóval kimutatható arteria mammaria interna nyirokcsomóáttét, hónalji nyirokcsomóáttét nélkül.</i>
pN2a	Áttét 4–9 hónalji nyirokcsomóban.
pN2b	Klinikailag kimutatható arteria mammaria interna menti nyirokcsomóáttét hónalji nyirokcsomóáttét nélkül.
pN3	<i>Áttét 10 vagy több hónalji nyirokcsomóban vagy infraklavikuláris nyirokcsomókban, vagy klinikailag kimutatható azonos oldali arteria mammaria interna nyirokcsomókban 1 vagy több áttétes hónalji nyirokcsomó jelenlétében, vagy áttét több mint 3 hónalji nyirokcsomóban klinikailag ki nem mutatható mikroszkopikus arteria mammaria interna menti nyirokcsomóáttétekkel, vagy azonos oldali szupraklavikuláris nyirokcsomóáttétek.</i>
pN3a	Áttét több mint 10 hónalji nyirokcsomóban vagy áttét az infraklavikuláris nyirokcsomókban.
pN3b	Klinikailag kimutatható áttét azonos oldali arteria mammaria interna menti nyirokcsomókban 1 vagy több áttétes hónalji nyirokcsomóval együtt, vagy áttét több mint 3 hónalji nyirokcsomóban és arteria mammaria 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 azonban ajánl a szinte kizárólag kvantitatív molekuláris vizsgálattal elemzett és ezáltal azonosított, pN0(mol+) kategóriánál nagyobb volumenű áttétek jelölésére; az ICCR ajánlásban is szerepel.

5. táblázat: Nottingham prognosztikai index (NPI) [51]

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

6. táblázat: A DCIS prognózisának meghatározása: University of Southern California/Van Nuys prognosztikai index [53]

Pontozás	1	2	3
Tumorméret (mm)	≤15	16–40	≥41
Sebési szél (mm)	≥10	1–9	<1
Szöveti 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)

7. táblázat: Ösztrogén- és progeszteronreceptor-meghatározás az Allred-féle gyors pontozással [83]

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 növekvő pontszámmal arányosan fokozottan várható.)

Recidív vagy metasztatikus tumorok 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.

8. táblázat: Az emlőrákok terápiás besorolását segítő, immunhisztokémián alapuló beosztás a 2015. évi St. Gallen-i konszenzuskonferencia ajánlásai alapján [77]

<i>Klinikai osztályozás</i>	<i>Megjegyzések</i>
Tripla-negatív	ER-/PR-/HER2-
Hormonreceptor-negatív, HER2-pozitív	kritériumokat lásd fentebb
Hormonreceptor-pozitív, HER2-pozitív	kritériumokat lásd. fentebb
Hormonreceptor-pozitív, HER2-negatív:	
luminális tumorok spektruma	
Erős hormonreceptor-pozitivitás, alacsony proliferáció, kis tumortömeg (luminális A-szerű)	Erős hormonreceptor-expresszió, alacsony Ki67-jelölődési index. pN0- pN1, pT1-pT2
Intermedier	
Kevésbé hormonreceptor-pozitív, fokozott proliferáció, nagy tumortömeg (luminális B-szerű)	Alacsonyabb hormonreceptor-expresszió, magas Ki67-jelölődési index, $\geq$ pN2, hisztológiai grade 3, extenzív limfovaskuláris invázió, $\geq$ pT3

Megjegyzések:

Az 1–9% közötti ER-pozitivitást a St. Gallen-i konszenzuskonferencia bizonytalannak minősítette, a tumorok prognózisa rosszabb, mint a $\geq 10\%$ -os pozitivitás esetén; emiatt az egyedüli adjuváns hormonkezelés indikációjához nem tűnik elégségesnek.

A Ki67-jelölődési index megítélése folyamatosan változik, jelenleg a $\leq 5\%$ érték egyértelműen alacsony, a $\geq 30\%$ érték biztosan magas.

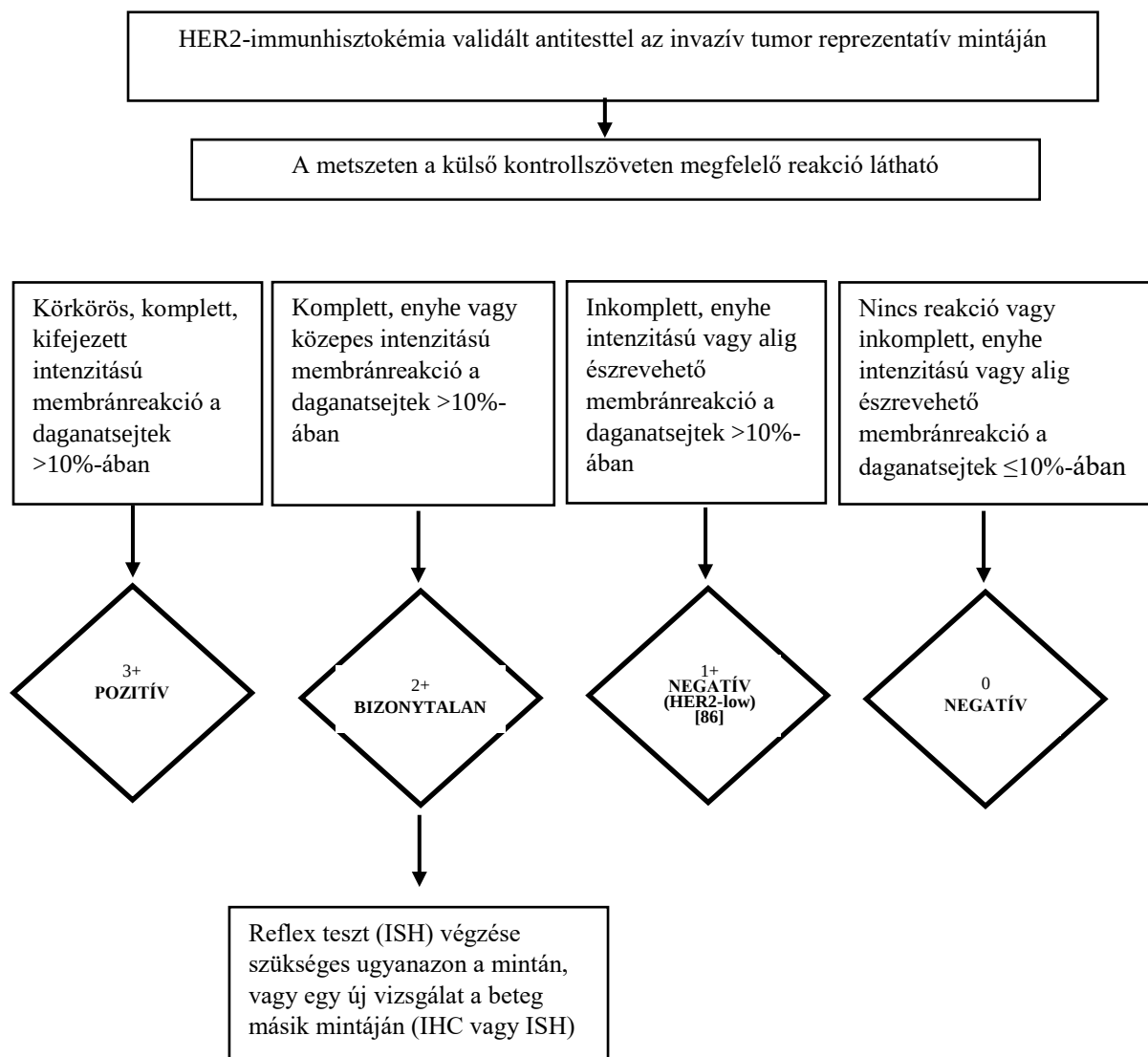
9. táblázat: Az emlőtumoros megbetegedésben előforduló gyakori pszichoszociális problémák, tünetek, és javasolt kezelési irányelvek. A felsorolt pszichológiai tünetek az adott szakaszban a legjellemzőbbek, de más stádiumban is előfordulhatnak. ([165] alapján saját szerkesztés)

A betegség lefolyásának szakaszai	Leggyakoribb pszichés tünetek	Onkopszichológiai intervenciók
Onkológiai tünetek és betegségjelzők megjelenése, Kivizsgálás, Szűrővizsgálat, Képalkotó vizsgálatok	Önerőből leküzdhetetlennek érzett distressz növekedése (egyéni/családi), szorongás a bizonytalanságtól és a kivizsgálás eredményétől. Depresszív tünetek, tagadás, hárítás, halogatás, kognitív torzítások, bagatellizálás. Anticipált szorongás, pánikreakciók, klausztofóbia. <i>A betegség belátásának hiánya (különösen ha komorbid pszichiátriai zavar áll fenn) a további segítség/vizsgálat elutasításával is járhat.</i>	Barátságos légkör és bizalomteljes kommunikáció megteremtése a vizsgálatok kapcsán. Pszichológiai szűrés, kivizsgálás és szükség esetén krízisintervenció a korai szakaszban is felmerül. Javasolt, hogy a pszichológus legyen elérhető már ebben a fázisban, a vizsgálatot végző szakemberek kapjanak segítséget az esetleges szélsőséges reakciók körülményeként és tapintatos kezeléséhez, a pszichiátriai zavarok felismeréséhez. Amennyiben szükséges: hozzátartozók segítése.
Szövettani vizsgálat /biopszia/	Distressz erősödése, szorongás a testi integritás „áttörésétől”, félelem a fájdalomtól.	Szupportáció, kommunikációs problémák segítése, kríziskezelés, relaxációs technikák alkalmazása.
Diagnózisközlés, leletek és kezelési terv megbeszélése	Fokozott szorongás, depresszív tünetek, halálfélelem, érzelmi hullámlás, felfokozott érzelmi reakciók a maradandó testi elváltozások lehetőségére,	Akut stressz kezelése, onkopszichológus elérhetőségének biztosítása mind a beteg, mind hozzátartozói számára.

	szenzitivitás fokozódása, tagadás, halogatás, lelki disszociáció, beszűkült tudati állapot, impulzivitás, szuggesztibilitás, döntésképtelenség, kognitív és kommunikációs zavarok, poszttraumás stresszbetegség (PTSD), megváltozott viselkedés, pszichofiziológiai tünetek, kapcsolati problémák. Genetikai érintettség kérdésköre. <i>Az esetleges pszichiátriai komorbiditás további komplikációkat generálhat. Az énkép és a jövőkép összeomlása, a kapcsolatokba vetett bizalom elvesztése, reménytelenség érzése, melyek együttes és tartós fennállása szuicidumhoz vezethet.</i>	Önkéntes, komplex pszichoszociális szűrővizsgálat elvégzése (szociodemográfiai adatok, esetleges pszichológiai/pszichiátriai kísérőbetegségek adatai, depresszió, szorongás és társas támogatottság mértékének felmérése pszichológiai kérdőívek használatával). A vizsgálat alapján a megfelelő onkopszichológiai intervenciók egyénre szabása.
Onkoterápia - Műtéti beavatkozások	A beteg szövetek műtéti úton való részleges vagy teljes elvesztése fizikai és lélektani traumával jár. A nehezen eltakarható torzulás (emlő eltávolítása, rekonstrukciót követően új testrészhöz történő alkalmazkodás), illetve funkcionális károsodás (karok használata, ödéma stb.) a beteg önképét és társas, párkapcsolati és társadalmi beilleszkedési lehetőségét mélyebben érintheti.	A megváltozott testkép megfelelő kezelése az intervenciók fókuszában (pszichoedukáció, szupportív terápia). A család együttműködése nagymértékben könnyíti a beteg alkalmazkodását az új helyzethez (családterápia, rendszer szemléletű egyéni tanácsadás).
Onkoterápia - Sugárterápia	Sugárkezelés megkezdése előtt normatív jelenség a szorongás fokozódása, mely irányulhat magára a kezelésre (izoláció, mellékhatások, "sugárfertőzéssel" kapcsolatos félelmek), valamint a kezelést követő otthoni izolációs időszakra (fantáziált és valós veszély elkülönítésének nehézsége a közvetlen környezettel kapcsolatban pl.házastárs, gyermekek sugárterhelése, ha megöleli).	Pszichoedukációs csoportfoglalkozás/felkészítés a várható kezelés menetéről, a mellékhatásokról, azok menedzseléséről (átkeretezés, figyelemelterelési technikák elsajátítása), illetve az otthoni (rehabilitációs) időszakkal kapcsolatos félelmek, túlzó fantáziák racionalitással való egyeztetése. Személyre szabott relaxációs technikák elsajátítása.
Onkoterápia - Hormonterápia	Érzelmi instabilitás, súlygyarapodás, 'fatigue'- krónikus fáradtság, átmeneti affektív zavar (mélyülő hangulat, szorongás, depresszív tünetek), döntési nehézségek, fokozódó szorongás, kognitív zavarok.	Pszichoedukatív csoportfoglalkozások tartása, egyéni konzultáció keretében pszichoedukáció biztosítása a fizikális mellékhatások menedzselésének megkönnyítésére. Kognitív teljesítményromlás esetén az önfigyelés vagy a hozzátartozó jelzése esetén neuropszichológiai kivizsgálás javasolt.
Onkoterápia - Kemoterápia	Kemoterápia, gyógyszeres terápia mellékhatásai – ismert daganatellenes gyógyszer mellékhatások – idegrendszeri és	Pszichoedukáció. Aktív kemoterápia alatt szupportív követés javasolt. Ha a beteg fizikai állapota lehetővé teszi:

1.4. Algoritmusok

1. ábra: HER2 meghatározás algoritmus [80] [81] [82]



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 $\leq 10\%$ -ban látható komplett, kifejezett intenzitású membránpozitivitás (heterogenitás). Ezeket az eseteket 2+-ként értékeljük, de nem ritka, hogy a tumor további mintáiban eltérő eredményt látunk.

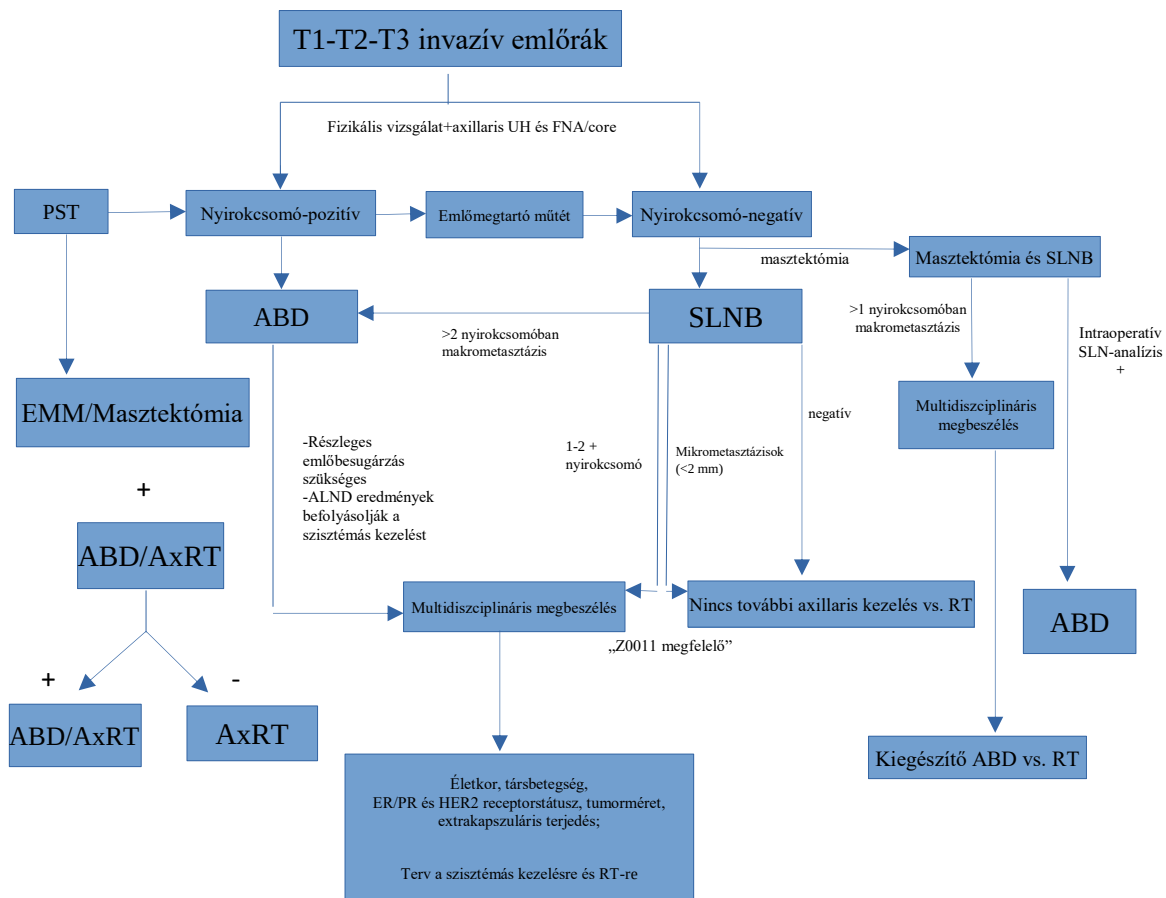
HER2 (kettős próbával végzett) ISH eredménye alapján történő csoportosítás

- 1. csoport: POZITÍV;** HER2/CEP17 arány ≥ 2 ÉS az átlagos HER2-kópiaszám sejtenként ≥ 4
- 2. csoport: NEGATÍV** (HER2 alacsony (low), ha IHC 1+ vagy 2+), illetve **POZITÍV**, ha a HER2 IHC 3+; HER2/CEP17 arány ≥ 2 ÉS az átlagos HER2-kópiaszám sejtenként < 4
- 3. csoport: NEGATÍV** (HER2 alacsony (low), ha IHC 1+), illetve **POZITÍV**, ha a HER2 IHC 2+ vagy 3+; HER2/CEP17 arány sejtenként < 2 ÉS az átlagos HER2 – kópiaszám sejtenként ≥ 6
- 4. csoport: NEGATÍV** (HER2 alacsony (low), ha IHC 1+ vagy 2+), illetve **POZITÍV**, ha a HER2 IHC 3+; HER2/CEP17 arány < 2 ÉS az átlagos HER2 – kópiaszám sejtenként ≥ 4 és < 6
- 5. csoport: NEGATÍV;** HER2/CEP17 arány < 2 ÉS az átlagos HER2 – kópiaszám sejtenként < 4

Az immunhisztokémiával 3+ értékelésű esetek pozitívnak tekintendők célzott kezelés szempontjából, míg a 2+ értékelésűek, beleértve a $< 10\%$ arányban erős membránfestődést mutató eseteket, bizonytalanok. A 0 és 1+ értékelésű esetek hagyományosan negatívnak tekintendők. (F)ISH vizsgálat kötelező a 2+ bizonytalan esetekben.

A HER2-alacsony kategória az amplifikációt nem mutató 1+ és 2+ esetek, és ennek megfelelően az ISH “nem-pozitív” esetek a 2, 3 és 4 csoportból [85].

2. ábra: Az axilla sebészi kezelése – terápiás algoritmus [146]



1.5. Egyéb dokumentumok

Nem készültek.