

# **PATOLOJİ DERNEKLERİ FEDERASYONU**

## **MEME ÇALIŞMA GRUBU**

### **MEME PATOLOJİSİ REHBERİ**

PATOLOJİ DERNEKLERİ FEDERASYONU MEME ÇALIŞMA GRUBUNUN 12-13 TEMMUZ 2008 TARİHLERİNDE ÇEŞME/İZMİR'DE YAPTIKLARI KONSENSUS TOPLANTISINA AİT METİNDİR.

**Bu metin aşağıda adları bulunan patoloğ grubu tarafından hazırlanmıştır (soyadına göre alfabetik sıra ile):**

Tülay Canda, Zerrin Calay, Beyhan Demirhan, Gülnur Güler, Çiğdem IRKKAN, Şennur İlvan, Nilgün Kapucuoğlu, Handan Kaya, Necmettin Özdemir, Işın Pak, Serpil Dizbay Sak, Dinç SÜREN, Sıtkı Tuzlalı, Ekrem Yavuz

## ÖNSÖZ

Değerli meslektaşlarımız,

Meme tümörlü hastaya klinik yaklaşımda patolojinin inkar edilemez önemi, hedefe yönelik tedavilerin yaygınlaşması ile daha da artmıştır. Bu önem beraberinde büyük sorumlulukları da getirmektedir. Tümör boyutlarının ölçümündeki milimetrik farklılıklar kimi zaman çok önemli tedavi değişikliklerine neden olmakta, hormon reseptörü ve c-erb B2 tayininin doğru yapılması çok önemli ve maliyetli ilaçların doğru kullanımını sağlamaktadır. Bu nedenle ülke çapında bazı standartların oluşturulması ve hastaya yaklaşımda aynı dilin konuşulması, optimum bilginin patoloji raporunda verilmiş olması gerekmektedir. Elinizde bulunan metin, bunları sağlayabilmek amacıyla Patoloji Dernekleri Federasyonu bünyesinde oluşturulan “Meme Çalışma Grubu” üyelerinin bir bölümünce yapılan bir ön çalışma ve bunu izleyen iki günlük bir toplantı sonrasında oluşturulmuştur. Bu metinde meme kanseri hastasına yaklaşımda önem taşıyan bilgilerin ne olduğu, bunların ne şekilde belirlenmesi ve nasıl ifade edilmesi gerektiğine ilişkin bilgiler, olabildiğince özet bir biçimde verilmeye çalışılmıştır. Bu rehberin mutlaka eksikleri vardır, bazı tartışmalı konular bugünün bilgileri eşliğinde varılan uzlaşma çerçevesinde bir karara bağlanmıştır. Ancak önümüzdeki dönemlerde uygun periyodlar halinde olarak yapılacak güncellemeler ile dinamik bir rehberimizin olması amaçlanmıştır. Özellikle de teknik konularda oluşan hızlı ilerlemeler bunu gerekli kılmaktadır.

Hasta ile ilgili prognostik ve prediktif parametrelerin doğru belirlenmesi patolojik incelemelerden de önce başlamaktadır. Özellikle immünohistokimyasal ve moleküler parametrelerin belirlenmesi operasyon anından itibaren başlayan titiz bir süreci gerektirmektedir. Patoloji raporundaki bu tür bilgiler laboratuvar standardizasyonu ile ilgili olduğu kadar materyalin cerrah tarafından patolojiye gönderiliş biçimi ile de ilgilidir. Bu anlamda elinizdeki metnin klinikte çalışan meslektaşlarımıza da yararlı olacağı kanısındayız. Metnin [www.turkpath.org.tr](http://www.turkpath.org.tr) adresinde yer alması ve muhtemel güncellemelerin buradan izlenmesi düşünülmektedir.

Prof Dr Sıtkı Tuzlalı

Patoloji Dernekleri Federasyonu, Meme Patolojisi Çalışma Grubu adına

## **İÇİNDEKİLER:**

### **MATERYALİN PATOLOJİ LABORATUARINA GÖNDERİLMESİ\***

Oryantasyon işaretleri

Fiksasyon

Patoloji istem formu

### **MAKROSKOPİK İNCELEME**

Mastektomi materyali

Koruyucu cerrahi materyali

### **LENF NODÜLLERİNİN İNCELENMESİ**

Aksiller disseksiyon materyali

Sentinel lenf nodüllerinin incelenmesi

### **İNTRAOPERATİF PATOLOJİK İNCELEME\***

### **MEME KANSERİNDE PROGNOSTİK VE PREDİKTİF**

### **İMMUNHİSTOKİMYASAL/MOLEKÜLER BELİRTEÇLER**

İmmunhistokimyasal yöntem

Östrojen ve progesteron reseptörünün değerlendirilmesi

Her2/c-erb b2'nin değerlendirilmesi

**(\*): Cerrah açısından özel önem taşıyan bölümlerdir.**

## **A-MATERYALİN GÖNDERİLMESİ:**

### **Oryantasyon işaretleri:**

Meme koruyucu cerrahi materyalinde üç cerrahi sınır sütürlerle işaretlenmeli ve hangi sütürün hangi yönü gösterdiği ve materyalin hangi memeye ait olduğu istem formunda **MUTLAKA** belirtilmelidir.

Aksillanın mastektomi üzerinde olmadığı materyallerde aksilla yönü işaretlenmelidir.

Aksiller disseksiyon materyalinde lenf nodüllerinin seviyelendirilerek incelenmesi isteniyorsa cerrah tarafından gerekli işaretler konulmalıdır.

**Radyolojik incelemelerle saptanmış ele gelmeyen lezyonların eksizyonlarında spesmen radyografisi mutlaka gönderilmelidir.**

### **Fiksasyon:**

Tru-cut biyopsiler, insizyonel biyopsiler, eksizyonel biyopsiler ve lumpektomi materyalleri, işlem yapılır yapılmaz **hacminin en az iki katı miktarda % 10 tamponlu formalin içerisine konulup derhal gönderilmelidir.**

Mastektomi materyali ideal olarak taze ve ameliyattan sonra ilk yarım saat içinde gönderilmelidir. Bunun mümkün olmadığı durumlarda sadece mastektomi materyallerine sınırlı olmak üzere posteriordan (pektoral) tümörden geçen kraniokaudal tek bir kesi yapılmalı ve materyal hacminin en az iki katı miktarda % 10 tamponlu formalin içerisine konulup derhal gönderilmelidir. Formalin içine konmuş materyalde bile santral alanlarda sitoliz olacağından bu materyaller en kısa sürede *patolog tarafından* dilimlenmelidir.

### **Patoloji İstem Formu:**

İstem formunda hastanın kimlik ve protokol numarası dışında, memenin tarafı (sağ veya sol), memeye yönelik evvelce yapılmış işlem ve tedaviler, aile öyküsü mutlaka belirtilmelidir. Materyal üzerinde bulunan yön işaretlerinin anlamları açıklanmalıdır.

## **B-Materyal patoloji laboratuvarına ulaştığında:**

### **Mastektomi:**

- 1-Tartılır, boyutları ölçölür, mastektominin türü belirlenir.
- 2-Aksilla memeden materyal oryantasyonunu bozmayacak şekilde ayrılır. Gerekirse ayırım yerinde cilde bir işaret konulur. Meme ayrı, aksilla ayrı olmak üzere boyutları ölçölür. Basit mastektomilerde bile, materyale dahil olabilecek alt aksiller lenf nodülleri materyalin lateral kısmında aranmalıdır.
- 3- Deri elipsi incelenir. Boyut, varsa renk değişikliği, retraksiyon, ülserasyon, eski insizyon skarı, deri üzerindeki lezyonlar not edilir. İnsizyon skarının yeri, uzunluğu, meme başına uzaklığı, durumu (taze, sütüre, eski) belirtilir. Meme başı ve areolada izlenen lezyonlar (retraksiyon, inversiyon, kabuklanma, düzensizlik) kaydedilir.
- 4- Derin ve diğer sınırlar: Fasyadaki düzensiz alanlar ve fasyaya yapışık iskelet kası boyutu ve lokalizasyonu ile belirtilmelidir. Fasya cerrahi sınırı çini mürekkebi ya da doku boyası ile boyanmalıdır. Anteriorda deri dışında izlenen yumuşak doku sınırı gerekiyorsa (lezyon/tümör bu alana yakınsa) ayrı bir renk ile boyanmalıdır. Boyanın materyale penetrasyonunu sağlamak için Bouin's solusyonu ya da aseton kullanılabilir.
- 5- Materyal arka yüzden 1cm. lik aralarla dilimlenir. Cilt kesilmemelidir. Tüm dilimler gözle ve elle palpe edilerek incelenmelidir. Tümör, eski tümör kavitesi ya da başka bir lezyon saptandığında, boyutları, rengi, kıvamı, meme başı, deri, derin ve diğer sınırlarla ilişkisi ve mesafesi tarif edilmelidir. Tümörün eski kavite bölgesinde olup olmadığı kaydedilmelidir. Tümörün en az iki boyutu verilmelidir.
- 6- Saptanan tüm bulgular mümkün olan her durumda bir şema üzerinde işaretlenmelidir. Bu mümkün değilse anlaşılabilir kodlarla belirlenmelidir.
- 7- Birden fazla lezyon varsa bunların birbiri ile ilişkisi ve aradaki meme dokusu da tanımlanmalıdır.
- 8- Tümör dışı meme dokusu tanımlanmalıdır (yağdan zengin, fibrotik, parankimden zengin, fibrokistik görünümde gibi).

9- Spesmen formalin ile dolu bir kaptaki fiksasyona bırakılmalıdır. **İdeal fiksasyon süresi 6-48 saattir.** Gerekirse dilimlerin arasına ve cilt altına fiksasyonu kolaylaştırmak için gazlı bez veya kurutma kağıdı konulabilir.

### **C- Fiksasyondan sonra:**

1- Fiksasyondan sonra tümörden ve diğer alanlardan örnekler alınır.

2- Meme başı mutlaka örneklenmelidir. Aşağıda belirtilen şekilde örnekleme yapılabilir:

Areoladan deriye paralel bir dilim çıkarılır. Kalan meme başının tümü cilde dik olarak örneklenir.

3- Tümör mümkünse cilt ve fasyaya en yakın olduğu bölgelerde cilt ve fasya ile birlikte örneklenmelidir.

4- Tümör 1 cm ve altındaysa tamamen, daha büyükse en az 4 blok olacak şekilde, tümör boyutu artıka daha fazla parça alınarak örneklenmelidir.

5- Birden fazla lezyon varsa bunların her biri ve aradaki meme dokusu da ayrı ayrı örneklenmelidir.

6- Biyopsi kavitesi, makroskopik inceleme ve ilk biyopsi raporundaki tümör özellikleri (cerrahi sınırları, in-situ karsinom miktarı vb.) göz önüne alınarak gerektiği kadar örneklenmelidir. Çoğu durumda tek bir kesit eski tümör bölgesini yeterince örnekleyemeyeceğinden optimal örnekleme genellikle 4 kesitten az miktarda olmamalıdır.

7-Derin sınır dik örneklenmelidir. Eğer derinde kas mevcutsa cerrahi sınır olarak kas dokusu da örneklenmelidir. Derin cerrahi sınırdaki makroskopik tutulum yoksa tümöre en yakın alandan (fasya ya da kas) bir örnek yeterlidir. Fasya ya da kasta makroskopik olarak tutulum şüphesi varsa yeteri kadar örneklenmelidir.

Birden fazla tümör/şüpheli lezyon varsa her biri için aynı işlem tekrarlanmalıdır. Tümör derinde olmayan subkutan cerrahi sınırlardan birine yakın yerleşmişse bu alan da örneklenmeli, ancak ayrıca kodlanmalıdır.

Örnekleme her durumda cerrahi sınıra dik olmalıdır.

8- Deriden, biopsi skarından ya da tümöre en yakın cilt dokusundan bir kesit, deride tutulum şüphesi, inflamatuvar karsinom ön tanı ya da kuşkusu varsa daha fazla kesit alınmalıdır. Birden fazla tümör varsa her tümör için aynı işlem tekrarlanmalıdır.

Farklı deri lezyonları saptanırsa ayrıca örneklenmelidir.

9-Çevre meme dokusu örneklenirken her kadrandan meme parankiminden zengin alanlardan en az bir örnek alınmalıdır. Alınan örnekler tümör ya da kavite örneklerinden uzakta olmalıdır. Bunun dışında meme parankiminde makroskopik olarak saptanan tüm lezyonlar örneklenmelidir.

10-Aksilla disseksiyonu içermeyen basit mastektomi materyallerinde materyalin laterali alt aksillaya ait lenf nodüllerinin var olma ihtimali göz önüne alınarak incelenmelidir.

11-Alınan tüm parçalar mümkünse bir form üzerinde işaretlenmelidir.

12-Mümkün olan durumlarda aşağıdaki kodların kullanılması materyalin yeniden değerlendirilmesinde kolaylık sağlayabilir.

T- tümör (birden fazla tümör varsa bunlar farklı kodlanmalıdır)

K- kavite, eski tümör bölgesi, poş

TD- deri ilişkisi

TF/TK- fasya/ kas cerrahi sınırı

MB- meme başı

AD- alt dış kadran

ÜD- üst dış kadran

Üİ- üst iç kadran

Aİ- alt iç kadran

M-çevre memede saptanan lezyonlar

Yukarıda belirtilen kodlama sistemleri basit ve anlaşılır olmalı ve patoloji raporunda karşılıkları belirtilmelidir.

#### **D- Aksiller disseksiyonun örnekleme:**

1-Apeks işaretlenmişse işaret çevresindeki yaklaşık 2 cm lik doku ayrılarak, ayrıca disseke edilmelidir. İşaret yoksa tüm aksilla bir arada örneklenebilir.

2-Aksilla disseksiyonları genellikle 10-20 lenf nodülü içerir. 10 dan az lenf nodülü varsa yeniden incelenmelidir. Mastektomi materyalinin laterali alt aksillaya ait doku bulunabileceği için yeniden gözden geçirilmelidir. Bazı durumlarda aksilla disseksiyonu çok sınırlı tutulduğundan ya da neo-adjüvan kemoterapiye bağlı olarak elde edilen lenf nodülü sayısı az olabilir. Bu durum cerrah ile iletişim kurularak çözülebilir.

3-Disseke edilen lenf nodülleri sayılmalı, en büyüğünün en büyük çapı ölçülmeli, metastatik lezyon varsa tarif edilmelidir. Makroskopik olarak bariz metastaz içeren nodüller lenf nodülü ve metastatik odanın boyutu ölçüldükten sonra, ekstrakapsüler uzanımı ya da kapsüle en yakın yeri gösterecek şekilde örneklenebilir. Bunların total takibe alınması gerekmez. Beş mm'ye kadar olan lenf nodülleri tümü tek parça halinde ve bir kasete birden fazla lenf nodülü konularak takibe verilebilir. Daha büyük olanlar ise dilimlenerek her lenf nodülünün tümü takibe verilmelidir.

#### **Eksizyonel biyopsiler:**

Materyal ölçülür ve sütürlere göre oryantasyon sağlanır. Cerrahi sınırlar işaretler de göz önüne alınarak boyanır. 2-3 mm aralıklarla dilimlenir. Deri içeren materyallerde deriden de örnekleme yapılır.

A. Makroskopik olarak görülebilen ya da palpe edilebilen bir lezyon varsa, tanımlanır, ölçülür (en az iki boyut belirtilir), cerrahi sınırlara uzaklıkları verilir. Mastektomi materyalinde anlatılan kriterler göz önüne alınarak lezyon ve cerrahi sınırlar örneklendir. Saptanan lezyona makroskopik olarak 1 cm den yakın cerrahi sınırlar mutlaka örneklenebilir, diğer cerrahi sınırlar için tümörün ve çevre meme dokusunun makroskopik özellikleri göz önüne alınarak karar verilmelidir.

B. Radyolojik olarak saptanan ancak makroskopik olarak belirgin lezyon içermeyen materyallerde inceleme ve örnekleme çok daha detaylı yapılmalıdır. Özellikle cerrahi sınırlar daha fazla örnekle incelenmelidir. İdeal inceleme spesmen radyolojisi eşliğinde



yapılan incelemedir. Radyolojik lezyona ya da telin ucuna uyan bölge ayrıca kodlanarak alınmalı ve daha detaylı incelenmelidir. Bu materyallerde alınan örnekler bir şema üzerinde haritalandırılmalıdır. Alınan örnek sayısı materyal boyutu ve laboratuvar koşullarına göre belirlenir. Ancak inceleme nasıl yapılırsa yapılsın tümör boyutu ve tümör cerrahi sınır ilişkisinin doğru olarak belirlenmesi esastır. Beş cm den küçük spesmenlerin tümüyle takibe alınması önerilir.

C. Birden fazla dokunun gönderildiği durumlarda tümör boyutu ve cerrahi sınır durumunun net olarak belirlenmesi güç olabilir. Bu durumda her parçadaki tümör boyutunun ayrı ayrı belirtilip, radyolojik bulgular eşliğinde yaklaşık tümör boyutunun hesaplanması yoluna gidilir.

Reeksizyon materyalleri;

- cerrahi sırasında
- tanısal biyopsiyi takiben olabilir. Reeksizyon materyalinin oryantasyonu, işaretlenmesi cerrah tarafından yapılmış olmalıdır. Cerrahi sınırlar yukarıda belirtilen esaslar doğrultusunda değerlendirilir.

### **E-Sentinel lenf nodülünün incelenmesi:**

Sentinel lenf nodülünün intraoperatif incelemesinde ideal yöntemin ne olduğu tartışmalıdır. İntraoperatif olarak frozen kesit ile veya sitoloji ile değerlendirme yapılabilir. Ancak frozen kesit hazırlandığında %50'ye varan doku kaybı olabileceği, sitolojik incelemenin de düşük spesifite gösterdiği göz önünde bulundurulmalıdır.

Sentinel lenf nodüllerinin intraoperatif incelemesinde sadece frozen kesit ve/ veya imprint yapılabilir.

Aşağıda sentinel lenf nodülü incelemede genel kabul gören temel prensipler sıralanmıştır:

1-Cerrah tarafından sentinel lenf nodülü olarak gönderilen materyalin makroskopik incelemesinde: her birinin boyutu, rengi (mavi boya almış mı?) ve kapsül özelliği tanımlanmalıdır. Saptanan sentinel lenf nodülü ortalama olarak 2 adettir, ancak daha fazla lenf nodülü bulunabilir.

2- Her lenf nodülü uzun eksenine dik ya da paralel olarak 2-3 mm aralıklar ile dilimlenerek, ayrı kasetlerde ya da her biri ayrı renge boyanarak aynı kasette takibe alınmalıdır. Eğer intraoperatif inceleme frozen kesit ile yapılacaksa ve belirgin metastaz yoksa tüm parçalar dondurulmalıdır. İntraoperatif yöntem sırasında HE dışında bir boyama yöntemi standart olarak önerilmez. Her diskte bir lenf nodülüne ait parçalar bulunmalıdır. Doku kaybını azaltmak için tam yüzey elde edene kadar olan kesitler de boyanıp incelenmelidir. Hangi yöntemi kullanırsak kullanalım intraoperatif incelemede saptanamayan metastazlar olabileceği akılda tutulmalıdır.

3- Parafin blok incelemesinde; kesitler her bloktan tek seviyede ya da değişik derinlik seviyelerinde yapılabilir, immunhistokimyasal yöntem standart olarak önerilmez, ancak kullanıldıysa belirtilmelidir. H&E kesitte metastaz için şüpheli hücreler varsa kesin tanı için keratin immünohistokimyası kullanılması önerilir. H&E kesitte olmayan metastaz odakları saptanırsa, bu metastazların İHK yardımıyla bulunduğu raporda belirtilmelidir.

4- Saptanan metastazların raporda belirtilmesi AJCC evreleme sistemine göre yapılır.

### **İntraoperatif Patolojik İnceleme:**

Meme lezyonlarında intraoperatif inceleme şu üç amaçla yapılır:

- 1- Cerrahi sınır değerlendirmesi,
- 2- SLN değerlendirilmesi,
- 3- Tümörün primer olarak tanısının konulması.

Bu değerlendirmeler için ülkemiz koşullarında standart olarak tek bir yöntem önerilemez. Dolayısıyla frozen kesit, imprint/kazıma sitolojisi, makroskopik gözlem gibi yöntemlerin biri veya birkaçı kombinasyon halinde olacak şekilde, patoloğun deneyimi ve çalışma koşullarına göre kullanılır.

İntraoperatif inceleme ile ilgili olarak aşağıdaki esaslar patolog ve ilgili klinisyen tarafından ön kabul görmelidir:

İntraoperatif inceleme bazı kısıtlamaları olan bir yöntemdir.

Cerrahi sınır incelemesinde makroskopik bulgu esastır.

**Ayrırt edilebilir kitle lezyonu olmayan eksizyonlarda intraoperatif mikroskopik inceleme yapılması önerilmez.**

Tümörle ilgili prognostik parametrelerin belirlenmesi hastanın postoperatif tedavisinin belirlenmesinde çok önemlidir. Dolayısıyla bu parametrelerin saptanmasını kısıtlayan durumlarda **(1 cm'den küçük boyutlu lezyonlarda parafin incelemeye yeterli miktarda doku kalmaması)** frozen kesit ile mikroskopik inceleme önerilmez.

## **MEME KANSERİNDE PROGNOSTİK VE PREDİKTİF İMMUNHİSTOKİMYASAL/MOLEKÜLER BELİRTEÇLER:**

**Östrojen, progesteron reseptörü ve c-erb B2** postoperatif tedavinin belirlenmesi ve prognozun tahmininde kritik öneme sahiptir. Dolayısıyla bu belirteçlerin durumu patoloji raporunun standart bir parçasıdır. **Bu üçünün dışındaki belirteçler standart olarak önerilmez.** Opsiyonel olarak düşünülür.

***Bu belirteçlerin saptanmasında kullanılan immunhistokimyasal yöntemin doğruluğunu arttırıcı önlemler şöyle sıralanabilir:***

- 1- Dokular vücuttan çıkar çıkmaz tamponlu formalin ile fikse edilmeli. Nötral tamponlu formalin dışında materyalde fikse edilen dokular kullanılmamalı.
- 2- Kor biopsi materyalleri 1 saatten az fikse edilmemiş olmalı.
- 3- Eksizyonel biopsi materyalleri en az 6 saat en çok 48 saat fikse edilmiş olmalı.
- 4- Ezilme artefaktlı küçük biopsiler kullanılmamalı.
- 5- Histolojik özelliklerine baktığımızda, sonucundan kuşkulu olduğumuz testler tekrar edilmeli.
- 6- Mümkün oldukça kor biopsi materyalinde değil büyük (eksizyonel/operasyonel) materyal üzerinde çalışma yapılmalı. Tümör heterojenitesine bağlı hatalı negatiflikleri önlemek açısından etkili olacaktır.
- 7- Daima eksternal pozitif kontrol doku ile çalışılmalı.

- 8- Östrojen ve progesteron reseptörü için internal kontrol olan normal meme epitel hücrelerinin pozitif boyanmış olmasına dikkat etmeli ve çalışma bu tür bir bloktayapılmalıdır. Her-2 için pozitif internal kontrol olmadığı bilinmeli.
- 9- Mümkünse bu yöntemin tek bir teknisyen tarafından uygulanması sağlanmalı.
- 10- Bütün immunhistokimyasal yöntemlerde olduğu gibi bu üç belirtecin belirlenmesinde kalite kontrolünün çok önemli olduğu bilinmelidir.

### **ÖSTROJEN VE PROGESETERON RESEPTÖRÜNÜN DEĞERLENDİRİLMESİ:**

Mikroskopik incelemede:

-İnvaziv karsinom alanını değerlendirilmelidir.

-Tercihen yöntemle ilgili detayları (fiksatifin cinsi ve süresi, retrieval, antikor, dilusyon vs) raporda belirtmeliyiz.

-Tedavi seçimi açısından boyanma yüzdesi yazılmalıdır, boyanma şiddeti (yoğunluğu) baskın olan yoğunluk esas alınarak ayrıca belirtilebilir.

Daha ayrıntılı yöntemler olmakla beraber, sadece boyanma yüzde ve şiddetinin belirlenmesi tedaviyi belirlemede yeterli olduğundan ve tekrar edilebilirliği yüksek olduğundan kullanılması önerilir.

**Az sayıda hücrede immunboyanma saptandığı zaman (örneğin %5) “negatif” deyimini yerine boyanma yüzdesi verilmelidir. Bunun nedeni negatiflik sınırının değişken ve ne olduğu konusunun tartışmalı oluşudur.**

### **HER2/C-ERB B2’NİN İMMUNHİSTOKİMYASAL YÖNTEMLE DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Skor 3:** İmmunhistokimyasal yöntemde invaziv karsinom hücrelerinin en az %30’unda tüm sitoplazmik membranı çevreleyen tarzda kuvvetli immunboyanma olması durumunda (+++) kararına varılır.

**Skor 2:** Benzer şekilde invaziv karsinom hücrelerinin en az %10’unda sitoplazmik membranı tümüyle çevreleyen ancak orta şiddette boyanma var ise ya da %30’undan daha az ama kuvvetli membranöz boyanma varlığında (++) kararına varılır.

**Skor 1:** Hücrelerde membranı çevrelemeyen, varlığı zor saptanan, tam membranöz olmayan boyanmalarda (+) sonucuna varılır.

**Skor 0:** Hücrelerde immün boyanma olmamasıdır.

**Skor 0 ve 1:** İmmunhistokimya negatif demektir. İn situ hibridizasyon önerilmez.

**Skor 3:** İmmunhistokimyasal olarak kuvvetli pozitifdir. İn situ hibridizasyon önerilmez.

**Skor 2:** İmmunhistokimyasal olarak şüpheli pozitif demektir. İn situ hibridizasyon ile doğrulanmalıdır.

### **HER2/C ERB B2’NİN İN SİTU HİBRİDİZASYON YÖNTEMİYLE DEĞERLENDİRİLMESİ:**

Floresan mikroskopta FISH yöntemiyle ya da ışık mikroskopunda CISH ya da SISH yöntemleriyle değerlendirme yapılabilir. CISH ve SISH yöntemleri floresan mikroskop gerektirmemesi, morfolojik korrelasyonun FISH yöntemine göre kolay oluşu ve arşivleme avantajları gibi üstünlükleri taşımaktadır.

Kullanılan yöntem ne olursa olsun materyal türü, fiksasyon süresi ve tekniğin ayrıntıları raporda yer almalıdır. Değerlendirme yapılırken bu konudaki en ayrıntılı ve güncel uzlaşma metni olan CAP (College of American Pathologist)(Ref 8) yayınındaki kriterler esas alınmalıdır.

#### **Her2/c erb B2’nin değerlendirilmesinde hangi yöntem kullanılmalıdır?**

Ülkemiz şartlarında bütün meme karsinomu olgularına in situ hibridizasyon uygulanması önerilmez.

#### **Her2/ c erb B2’nin değerlendirmesini kimler yapmalı?**

Nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte in situ duktal karsinom alanlarında, invaziv karsinom alanlarına kıyasla daha fazla Her2 pozitifliği olmaktadır. **Dolayısıyla bu değerlendirmeyi yapan in situ duktal karsinom ile invaziv karsinom ayırımını yapabilecek deneyimde (tercihen meme patolojisi konusunda deneyimli) bir patoloji uzmanı olmalıdır.**

## **PATOLOJİ RAPORU AŞAĞIDAKİ BİLGİLERİ İÇERMELİDİR:**

### **1- Kimlik bilgileri:**

adı, soyadı, yaşı, cinsiyet, protokol ve rapor numarası

### **2- Klinik bilgiler:**

klinsiyenin adı, klinik öykü, radyolojik ve fizik muayene bulguları, klinik (ön) tanı, yapılan işlem (eksizyonel biyopsi, lumpektomi,...), işlem tarihi, laboratuara giriş tarihi, materyalin alındığı meme ve kadran

### **3- Makroskopik bulgular**

### **4- Mikroskopik bulgular**

4-a **Histolojik Tip:** WHO 2003 sınıflaması kullanılır

4-b **İnvaziv tümörün boyutu:** Makroskopide ölçülen tümör boyutu mikroskopi ile de verifiye edilmelidir. En büyük boyut verilmelidir. Birden çok odak varsa, en büyükten başlayarak sırayla belirtilmeli ve birbirlerine olan uzaklıkları bildirilmelidir.

4-c **Hormon reseptörü ve c-erb B2 durumu**

Yukarıdaki metinde belirtildiği şekilde.

4-d **İn situ tümör** invaziv tümörün dışında devam ediyorsa bu durum belirtilmeli ve bunun boyutu ayrıca verilmelidir

4-e **İnvaziv tümörün histolojik derecesi:** Modifiye Bloom-Richardson sistemi önerilir.

4-f invaziv tümöre eşlik eden **in situ tümörün derecesi** (nükleer derecelendirme yapılıdır), paterni, nekroz içerip içermediği, invaziv tümör içi veya dışındaki yaygınlığı (oranı) belirtilir.

4-g **Peritümöral lenfovasküler invazyon** olup olmadığı, yaygınsa belirtilmeli

4-h Koruyucu cerrahi materyalinde **mikrokalsifikasyon** varlığı lokalizasyonu (tümöral ve nontümöral dokuda) belirtilmeli

4-ı Koruyucu cerrahi materyallerinde in situ ve invaziv tümör ile tutulan, ayrıca 1 cm altındaki tüm **cerrahi sınırlar** belirtilmeli.

4-j Deri, meme başı (stroma), lenfatik, duktus tutulumu ve Paget karsinomu varlığı belirtilmeli

4-k Pektoral fasya cerrahi sınırları da belirtilmeli

**5- Aksiller lenf düğümleri:**

5-a Toplam lenf nodülü sayısı

5-b En büyük metastatik lenf nodülünün boyutu (en büyük metastazın boyutu)

5-c Lenf nodülü dışına yayım yazılmalı

**6- Sentinel lenf nodu:** Metastaz varlığında AJCC evreleme sistemine göre rapor edilir.

**6-Tümör dışı proliferatif değişiklikler**

**7- Opsiyonel parametreler:**

Tümör nekrozu, peritümöral lenfositer infiltrasyon ve yoğunluğu

## **BAZI REFERANSLAR:**

- 1- Association of Directors of Anatomic and Surgical Pathology: Recommendations for the reporting of breast carcinoma. *Human Pathology* 1996; 27: 220-224
- 2- Elston CW, Ellis IO. Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. *Histopathology*, 1991, 19: 403–410
- 3- Fechner RE: Frozen section examination of breast biopsies: practice parameter. *Am J Clin Pathol* 1995;103: 6-7
- 4- Fitzgibbons PL, Page DL, Weaver D, et al. Prognostic factors in breast cancer: College of American Pathologists consensus statement, 1999. *Arch Pathol Lab Med.* 2000;124:966-978
- 5- Henson DE, Ries L, Freedman LS, Carriaga M. Relationship among outcome, stage of disease, and histologic grade for 22,616 cases of breast cancer. *Cancer* 1991;68:2142-2149
- 6- Page DL, Ellis IO, Elston CW. Histologic grading of breast cancer. Let's do it. *American Journal of Clinical Pathology*, 1995, 103: 123–124
- 7- Tavassoli, F, Devilee, P (ed.s): WHO Classification of Tumors: Tumors of the Breast and Female Genital Organs. IARC Press, Lyon, 2003
- 8- Wolff AC, Hammond ME, Schwartz JN, et al. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Guideline recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer. *Arch Pathol Lab Med* 2007;131:18-43
- 9- <http://cancerscreening.org.uk/breastscreen/publications/nhsbsp58-high-resolution.pdf>
- 10- [http://www.cap.org/apps/docs/committees/cancer/cancer\\_protocols/2005/breast05pw.pdf](http://www.cap.org/apps/docs/committees/cancer/cancer_protocols/2005/breast05pw.pdf)



**EK:**

**MEME TÜMÖRLERİ WHO 2003 SINIFLAMASI:**

**EPİTELYAL TÜMÖRLER:**

İnvaziv duktal karsinom (özellik göstermeyen tip)

Mikst tipte karsinomlar

Pleomorfik karsinom

Osteoklastik dev hücreler içeren karsinom

Melanositik özellikler içeren karsinom

İnvaziv lobüler karsinom

Tubuler karsinom

İnvaziv kribriform karsinom

Medüller karsinom

Müsinöz karsinom ve belirgin müsin içeren diğer karsinomlar

Müsinöz karsinom

Kistadenokarsinom ve kolumnar hücreli müsinöz karsinom

Taşlı yüzük hücreli karsinom

Nöroendokrin tümörler

Solid nöroendokrin karsinom

Atipik karsinoid tümör

Küçük hücreli / oat cell karsinom

Büyük hücreli nöroendokrin karsinom

İnvaziv papiller karsinom

İnvaziv mikroapiller karsinom

Apokrin karsinom

Metaplastik karsinomlar

Saf epitelyal metaplastik karsinomlar

Skvamöz hücreli karsinom

İğsi hücre metaplazili adenokarsinom

Adenoskuamöz karsinom

Mukoepidermoid karsinom

Mikst epitelyal/mezenkimal metaplastik karsinomlar

Lipidden zengin karsinom (lipid-rich carcinoma)

Sekretuar karsinom

Onkositik karsinom

Adenoid kistik karsinom

Asinüs hücreli karsinom (acinic cell carcinoma)

Glikojenden zengin berrak hücreli karsinom

Sebaseöz karsinom

İnflamatuar karsinom

Lobüler neoplazi

Lobüler karsinoma in situ

İntraduktal proliferatif lezyonlar

Olağan duktal hiperplazi

Yassı epitelyal atipi (flat epithelial atypia)

Atipik duktal hiperplazi

Duktal karsinoma in situ

Mikroinvaziv karsinom

İntraduktal papiller neoplaziler

Santral papillom

Periferik papilom

Atipik papillom

İntraduktal papiller karsinom

İntrakistik papiller karsinom

Benign epitel proliferasyonları

Adenozis ve varyantları

Sklerozan adenozis

Apokrin adenozis

Blunt duct adenozis

Mikroglandüler adenozis

Adenomyoepitelyal adenozis

Radyal skar / kompleks sklerozan lezyon

Adenomlar

Tubuler adenom  
Laktasyon adenom  
Apokrin adenom  
Pleomorfik adenoma  
Duktal adenoma

### **MYOEPİTELYAL LEZYONLAR:**

Myoepitelyozis  
Adenomyoepitelyal adenozis  
Adenomyoepitelyoma  
Malign myoepitelyoma

### **MEZENKİMAL TÜMÖRLER**

Hemanjiom  
Anjiomatozis  
Hemanjioperisitoma  
Psödaoanjiomatöz stromal hiperplazi (PASH)  
Myofibroblastom  
Fibromatozis (agresiv)  
İnflamatuar myofibroblastik tümör  
Lipom  
    Anjiolipom  
Granüler hücreli tümör  
Nörofibrom  
Schwannom  
Anjiosarkom  
Liposarkom  
Rabdomyosarkom  
Osteosarkom  
Leiomyom  
Leiomyosarkom

## **FİBROEPİTELYAL TÜMÖRLER**

Fibroadenom

Filloides tümör

Benign

Borderline

Malign

Periduktal stromal sarkom, düşük grade

Meme hamartomu

## **MEMEBAŞI TÜMÖRLERİ**

Memebaşı adenomu

Siringomatöz adenom

Memebaşının Paget hastalığı

## **MALİGN LENFOMA**

Diffüz B hücreli lenfoma

Burkitt lenfoma

MALT tipinde ektranodal marginal zon B hücreli lenfoma

Foliküler lenfoma

## **METASTATİK TÜMÖRLER**

### **ERKEK MEMESİNİN TÜMÖRLERİ**

Jinekomasti

Karsinom

İnvaziv

İn situ