



MEME PATOLOJİSİ REHBERİ

PATOLOJİ DERNEKLERİ FEDERASYONU MEME ÇALIŞMA GRUBUNUN
29 EYLÜL 2017 TARİHİNDE İSTANBUL'DA YAPTIKLARI
KONSENSUS TOPLANTISINA AİT METİNDİR

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

- Filiz Aka
- Fügen Aker
- Kemal Kürşat Bozkurt
- Zerrin Calay
- Özlem Canöz
- Şahende Elagöz
- Güldal Esendağlı
- Şennur İlvan
- Nilgün Kapucuoğlu
- Semen Önder
- Necmettin Özdemir
- Figen Öztürk
- Tülin Öztürk
- Hatice Elif Peştereli
- Serpil Dizbay Sak
- Gürdeniz Serin
- Yurdanur Süllü
- Canan Kelten Talu
- Şahsine Tolunay
- Sıtkı Tuzlalı
- Ayşegül Üner
- Ekrem Yavuz
- Osman Zekioğlu

Değerli Meslektaşlarımız,

Meme onkolojisi ile ilgili son yıllarda ortaya çıkan gelişmeler bu rehberin güncellemesini gerekli kılmıştır. Bu güncelleme aşamasında bir önceki rehberdeki gibi, optimum bilginin patoloji raporunda yer alması, ulusal temelde standartların oluşması, hastaya yaklaşımda aynı dilin konuşulması gibi hedefler gözetilmiş ve özlü içerik korunmaya çalışılmıştır. Bu anlamda işimizi kolaylaştıran ilk rehberi hazırlayan ekibe o tarihteki çalışma grubu başkanı Prof. Dr. Sıtkı Tuzlalı'nın şahsında teşekkürlerimizi sunmak isteriz.

Güncelleme aşamasında ülkemizin değişik bölgelerinden meme patolojisi konusunda deneyim sahibi olan meslektaşlarımızla bir araya geldik ve rehberin her tümcesini ayrıntılı bir şekilde değerlendirdik. Uzun tartışmalar sonucunda, genel anlamda hemfikir olarak bu metni ortaya çıkardık. Tartışmalar uzun olsa da metnin özlü olmasına gayret ettik. Toplantı öncesinde üç arkadaşımız (Tülin Öztürk, Gürdeniz Serin ve Kemal Kürşat Bozkurt) farklı bölümlerle ilgili olarak hazırlık yaptılar ve toplantı sırasında metin değişikliği ile ilgili önerilerini sundular. Bu hazırlığın ve sunumların yapılması, metin üzerindeki tartışmaların daha sağlıklı olmasını sağladı. Bu nedenle, bu üç meslektaşımıza çalışma grubumuz adına teşekkürlerimizi sunarız.

Metin içinde, materyalin patoloji laboratuvarına gönderilmesi, immunohistokimyasal ve molekülerin belirteçlerin doğru değerlendirmesi ile ilgili önemli teknik konular da yer almaktadır. Doğru tanı ve yeterli patoloji raporu, doğru klinik yaklaşımı ve doğru tedaviyi sağlar. Bu anlamda, dokunun hasta vücudundan çıkışından, mikroskopik incelemeye hazır bir preparat haline gelmesine kadarki tüm aşamalarda doğru yaklaşımlar kritik öneme sahiptir. Bu nedenle, patoloji uzmanlarının yanı sıra, meme hastalıkları konusunda beraber çalıştığımız diğer disiplinlerden meslektaşlarımızın da bu metinden faydalanabileceklerini düşünüyoruz.

Güncel metinde ilkinden farklı olarak meslektaşlarımıza faydalı olabileceğini düşündüğümüz bazı şekiller de eklenmiştir. İlkinde olduğu gibi bu metnin de federasyonumuzun web sitesinde (www.turkpath.org) yer alması ve bir kitapçık haline getirilmesi hedeflenmiştir.

Saygılarımızla

Prof. Dr. Ekrem Yavuz

Patoloji Dernekleri Federasyonu, Meme Patolojisi Çalışma Grubu adına

İLK METNİN ÖNSÖZÜ

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 vermeye 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 incelemeden de önce başlamaktadır. Özellikle immunohistokimyasal 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 adresinde yer alması ve muhtemel güncellemelerin buradan izlenmesi düşünülmektedir.

Prof Dr Sıtkı Tuzlalı

Patoloji Dernekleri Federasyonu, Meme Patolojisi Çalışma Grubu adına

İLK METNİN HAZIRLANMASINA KATKI SAĞLAYAN ÇALIŞMA GRUBU ÜYELERİ

(SOYADINA GÖRE ALFABETİK SIRAYLA):

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

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
A. MATERYALİN PATOLOJİ LABORATUARINA GÖNDERİLMESİ¹	1
A.1. Patoloji İstem Formu	1
A.2. Oryantasyon İşaretleri	1
A.3. Fiksasyon	2
B. MAKROSKOPİK İNCELEME	2
B.1. Mastektomi Materyalleri	3
B.2. Eksizyon Materyalleri: Palpabl ve Non-Palpabl	6
B.3. Tamamlayıcı Mastektomiler	9
B.4. Reeksizyon Materyalleri	9
B.5. Biyopsi Materyalleri	9
B.6. Neoadjuvan Tedavi Sonrası Mastektomi Materyalleri	9
C. MOLEKÜLER TETKİKLER İÇİN ÖRNEKLEME	10
D. LENF NODLARININ İNCELENMESİ	11
D.1. Aksiller Disseksiyon Materyali	11
D.2. Sentinel Lenf Nodları	11
E. İNTRAOPERATİF PATOLOJİK İNCELEME¹	13
F. MEME KANSERİNDE PROGNOSTİK VE PREDİKTİF İMMÜNHİSTOKİMYASAL/ MOLEKÜLER BELİRTEÇLER	14
F.1. Östrojen ve Progesteron Reseptörünün Değerlendirilmesi	15
F.2. Her2/ C-Erb B2'nin İmmunohistokimyasal Yöntemle Değerlendirilmesi	15
F.3. Her2/ C-Erb B2'nin İn Situ Hibridizasyon Yöntemiyle Değerlendirilmesi	16
F.4. Ki67'nin İmmunohistokimyasal Yöntemle Değerlendirilmesi	17
G. PATOLOJİ RAPORU İÇERİĞİ¹	18
G.1. İnvaziv Karsinom Rapor İçeriği	18
G.2. İn Situ Karsinom Rapor İçeriği	20
EK.1. MEME MATERYALLERİ PATOLOJİ İSTEK FORMU	21
Tablo 3: Meme tümörleri sınıflaması (WHO 2012)	22
Tablo 4: Lenf Nodu Raporlama (AJCC)	24
KAYNAKLAR	25

¹ Cerrah açısından özel önem taşıyan bölümdür

A. MATERYALİN PATOLOJİ LABORATUARINA GÖNDERİLMESİ

A.1. Patoloji İstem Formu:

Tüm meme materyalleri için standardize edilmiş bir form kullanımı önerilmektedir (**Ek 1**). Bu formda yer alan bilgiler gönderilen örnek türüne uygun olmalı ve hastanın demografik/ klinik bilgilerine ek olarak:

1. Operasyonun/biyopsi işleminin gerçekleştiği tarih yazılmalıdır.
2. Gönderilen her bir kabın adedi ve içerikleri belirtilmeli, her bir örnek ayrı ayrı tanımlanmalı ve birbirleri ile olan ilişkileri belirtilmelidir.
3. Klinik öykü ve klinik bulgular: Taraf bilgisi, operasyon/ biyopsinin türü, lezyonların sayısı ve büyüklüğü, meme içerisindeki lokasyonu (saat kadranı veya bulunduğu meme kadranı cinsinden), daha önce yapılmış işlem veya tedaviler, aile öyküsü, neoadjuvan tedavi öyküsünün olup olmadığı/varsayı radyolojik yanıt derecesi belirtilmelidir.
4. Görüntüleme sonuçları (mammografi, ultrason, MRI) yazılmalıdır.
5. Her lezyon için varsa eski biyopsi sonuçları (dış merkezde yapılmış eski biyopsilerin alındığı laboratuvarların ismi ve orjinal rapor) belirtilmelidir.
6. Materyal üzerindeki oryantasyon sütürlarının nereye ait olduğuna dair bir şekil çizilmeli veya açıklama yapılmalıdır.
7. Eğer materyalin görüntülenmesi yapıldıysa tanımlanan lezyonun görülüp görülmediği belirtilmelidir.
8. Radyoaktif işaretleme yapılmış örneklerin radyoaktiviteye sahip olup olmadığı yazılmalıdır.
9. Aksiller örnekler için sentinel lenf nodu mu, non-sentinel lenf nodu mu yoksa aksiller küraja mı ait oldukları belirtilmelidir.
10. Aksiller küraj materyalleri için hangi seviyeden diseksiyon yapıldığı belirtilmelidir

A.2. Oryantasyon işaretleri:

1. Cerrahlar operasyon materyallerinin oryantasyonunu işaretleyerek belirtmelidir. Meme koruyucu cerrahi materyalinde üç cerrahi sınır sütürle işaretlenmeli ve hangi sütürün hangi yönü gösterdiği **MUTLAKA** belirtilmelidir. Deri koruyucu parsiyel mastektomi materyallerinde anterior cerrahi sınır/ meme başı yönü işaretlenmelidir. İşaretleme sütür uzunluk-sayı protokollerine uygun olarak yapılmalı (Uzun sütür (**long**): lateral, kısa sütür (**short**): süperior ...gibi) protokol dışı işaretleme yapılıyor ise bu durum materyal gönderim kağıdında ayrıca belirtilmelidir.

2. Birden çok materyal gönderildiği durumlarda bunların birbirlerine göre olan oryantasyonları işaretleme ve çizimler ile açıklanmalı, bu şekilde lezyon büyüklüğü ve cerrahi sınırların daha kolay değerlendirilmesi sağlanmalıdır.
3. Aksillanın mastektomi üzerinde olmadığı materyallerde aksilla yönü işaretlenmelidir. Aksiller diseksiyon materyalinde lenf nodlarının seviyelendirilerek incelenmesi isteniyorsa cerrah tarafından gerekli işaretler konulmalıdır.
4. Materyallerin mümkün olduğunca kesi atılmadan, bütün halinde ve taze olarak en kısa sürede patoloji laboratuvarına ulaştırılması sağlanmalıdır.
5. Radyolojik incelemelerle saptanmış, **ele gelmeyen lezyonların** eksizyonlarında **materyal (spesmen) grafisi MUTLAKA gönderilmelidir.**

A.3.Fiksasyon:

1. Tru-cut/ kor biyopsiler, insizyonel biyopsiler, eksizyonel biyopsiler ve lumpektomi materyalleri işlem yapılır yapılmaz, **materyal hacminin en az 2 katı hacimde %10'luk tamponlu formalin içerisine (ideali şeffaf kutu içine) konularak derhal gönderilmelidir.**
2. Mastektomi materyalleri mümkünse taze olarak ve ameliyattan sonra **ilk yarım saat içinde** gönderilmelidir. Formalin içinde gönderileceği durumda sadece mastektomi materyallerine sınırlı olmak üzere posteriordan (fasya) tümörden geçen kraniokaudal tek bir kesi cerrah tarafından yapılarak, materyal hacminin en az 2 katı hacimde %10'luk tamponlu formalin içerisinde **en hızlı şekilde** gönderilmelidir. Formalin içine konmuş materyalde bile santral alanlarda sitoliz olacağından bu materyaller en kısa sürede patolog tarafından dilimlenmelidir.

B. MAKROSKOPİK İNCELEME

Materyal laboratuara ulaştığında:

1. Biyopsinin türü belirlenir²:
2. Tüm cerrahi sınırlar boyanmalıdır (trucut/ kor biyopsi ve diğer insizyonel biyopsiler hariç). Materyalin kurulanmasının ardından çeşitli boyalar (çini mürekkebi, alcian mavisi

² Trucut/ kor biyopsiler- insizyonel biyopsiler- eksizyonlar (telle veya radyoaktif olarak işaretlenmiş) lumpektomiler- kadranektomiler- aksiller diseksiyon içeren/ içermeyen parsiyel mastektomiler aksiller diseksiyon içeren/ içermeyen basit total mastektomiler- modifiye radikal mastektomiler ve radikal mastektomiler

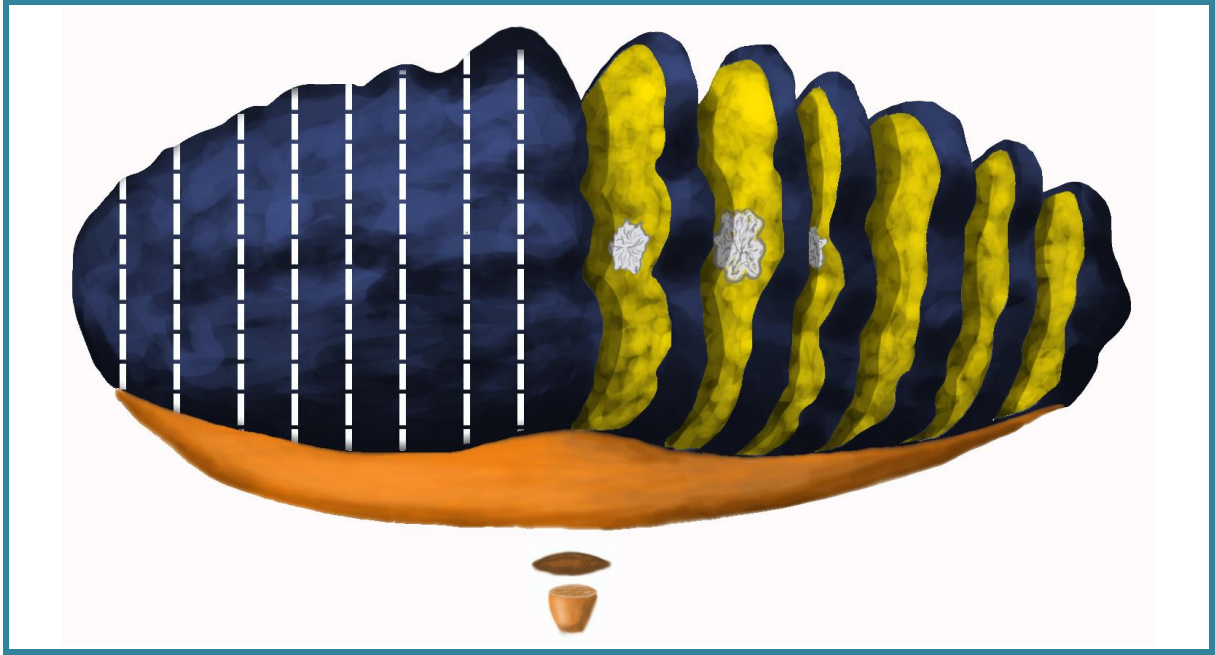
veya çoklu mürekkep metodu, vb...) uygulanarak sağlanır. Çoklu mürekkep metodunun taze dokunun sonrasında yeniden incelenmesi gereken durumlarda oryantasyonu koruma avantajı vardır. Ayrıca büyük blok kullanılmasını da kolaylaştırmaktadır. Boyanın materyale penetrasyonunu sağlamak için Bouin's solüsyonu ya da aseton kullanılabilir.

3. İyi fiksasyon, doğru tanı verilmesi açısından olmazsa olmazdır. Bu nedenle yukarıda belirtildiği gibi, materyal laboratuara geldikten sonra boyutuna uygun bir kaba alınarak kendi boyutunun en az 2 katı hacimde %10'luk tamponlu formalinde, gerekli hazırlayıcı kesiler yapıldıktan sonra fikse edilmelidir.

B.1. Mastektomi Materyallerinin Örneklenmesi

Fiksasyondan önce:

1. Materyalin boyutları ölçülür, tartılır ve mastektominin türü belirlenir.
2. Materyal üzerinde aksilla var ise oryantasyonu bozmayacak şekilde memeden ayrılabilir. Gerekirse ayırım yerine cilde bir işaret konulur. Meme boyutu ayrı, aksilla boyutu ayrı olarak ölçülür. Basit mastektomilerde bile materyale dahil olabilecek alt aksiller lenf nodları lateral kısımda aranmalıdır.
3. Materyal üzerinde deri elipsi var ise ayrıca 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 vb.) kaydedilir.
4. Posterior ve diğer cerrahi sınırlar: Fasyadaki düzensiz alanlar ve fasyaya yapışık iskelet kası, boyutu ve lokalizasyonu ile belirtilmelidir. Fasya cerrahi sınırı boyanmalıdır. Anteriyorda deri dışında izlenen yumuşak doku sınırı, gerekiyorsa (lezyon/ tümör bu alana yakınsa) boyanmalıdır.
5. Materyalin uygun fiksasyonu için, taze meme dokusu patoloji laboratuvarına ulaştıktan ve boyandıktan sonra, laboratuvarın çalışma düzeni doğrultusunda meme dokusu posterior yüzden sagittal aks boyunca maksimum 1 cm kalınlıklarla dilimlenir. Palpapl tümör alanına, tümörün daha iyi fikse olmasını sağlamak amacıyla 0,5 cm aralıklarla ek kesiler uygulanır. Meme derisinin tam kat kesilmemesine dikkat edilmelidir. Sonrasında materyal uygun miktardaki %10 formalin içerisinde 6-72 saat fikse edilmelidir. Daha iyi fiksasyon için kesi dilimleri arasına gazlı bez veya kurutma kağıdı konabilir (Şekil 1).



Şekil 1: Mastektomi materyalinin fiksasyon öncesi dilimlenmesi.

6. Materyaldeki tüm dilimler gözle ve palpasyon ile incelenmelidir. Tümör, eski tümör kavitesi, ya da başka bir lezyon saptandığında, üç boyutlu olarak ölçüsü belirtilmeli (lateral-medial, süperior-inferior, anterior-posterior); rengi, kıvamı, meme başı, meme derisi, posterior ve diğer cerrahi sınırlara mesafesi tarif edilmelidir.
7. Birden çok lezyon görüldüğünde bu lezyonların birbirlerine ve cerrahi sınırlara uzaklıkları, kadranları ve her lezyonun boyutu ayrı ayrı tarif edilmelidir.
8. Tümör dışı meme dokusu tanımlanmalıdır: Yağdan zengin, fibrotik, parankimden zengin, fibrokistik görünümde gibi...
9. Saptanan tüm lezyonların mümkünse bir şekil/ şema üzerinde çizerek gösterilmesi önerilir.

Fiksasyondan sonra:

1. Tümörden ve diğer alanlardan örnekler alınır.
2. Tümörden tiplendirme ve grade'lendirme için yeteri kadar örnek alınmalıdır. Bu örnekleme yöntemine ve lezyonun çeşidine göre farklılık gösterebilir. Genel olarak tümör 1 cm'nin altındaysa tamamı, daha büyükse en az 4 blok olacak şekilde, tümör boyutu arttıkça daha fazla parça alınarak örneklenmelidir (mümkünse tamamı, heterojenite açısından ve daha sonraki ek incelemeler için ihtiyaç duyulabileceğinden) (Şekil 2).

3. Birden çok odak varlığında, bu odakların mikroskopik olarak birbirleri ile ilişkili olup olmadığını ve/veya geniş bir in situ karsinom alanını temsil edip, etmediğini göstermek amacıyla, odaklar arası geçiş alanının örneklenmesi önerilir.
4. Mikroskopik incelemede yalnızca bir in situ karsinom mevcut ise, olası invaziv bir odak varlığı açısından söz konusu lezyonun tümüyle örneklenmesi önerilir.
5. Posterior ve diğer sınırlar: Fasyadaki düzensiz alanlar ve fasyaya yapışık iskelet kası boyutu ve lokalizasyonu belirtilmelidir. Posterior cerrahi sınır dik olarak örneklenmelidir. Posterior cerrahi sınırdaki makroskopik tutulum yoksa tümöre en yakın alandan 1 kaset örneklenme yeterlidir. Anteriorda, deri dışında izlenen yumuşak doku sınırı gerekiyorsa (lezyon/ tümör bu alana yakınsa) boyanarak örneklenmelidir. Deri koruyucu parsiyel mastektomi materyallerinde anterior cerrahi sınır rutin olarak örneklenmelidir.
6. Meme derisinden (varsa eski biyopsi bölgesine uyan bölgeden, yoksa tümöre en yakın alandan) ve meme başından mutlaka örneklemeye yapılmalıdır. Meme başı epidermisini ve laktifer duktusları gösterecek şekilde meme başı cilde dik/ paralel olarak örneklenir (tümör invazyonu, in situ duktal karsinom (İSDK) ve Paget hastalığı açısından). Areolada spesifik bir lezyon yoksa rutin olarak örneklemeye yapılması önerilmez.
7. Çevre meme dokusu örneklenirken, her kadrandan meme parankiminden zengin alanlardan en az birer örnek alınmalıdır. Alınan örnekler tümör alanından uzak olmalıdır. Bunun dışında meme parankiminde makroskopik olarak saptanan tüm lezyonlar (ayrıca kodlanarak, kadranda ve cerrahi sınır mesafeleri belirtilerek) örneklenmelidir.
8. Aksiller diseksiyon içermeyen basit mastektomi materyallerinde, materyalin laterali olası aksiller lenf nodları açısından incelenmelidir.
9. Saptanan tüm bulgular mümkünse bir şekil/ şema üzerinde gösterilmeli, bu mümkün değilse anlaşılabilir kodlarla belirlenmelidir. Mümkün olan durumlarda aşağıdaki kodların kullanılması materyalin yeniden değerlendirilmesinde kolaylık sağlayabilir.

T: Tümör (Birden fazla tümör varsa bunlar farklı kodlanmalı)

K: Kavite-poş

TD: Tümör-Deri

TF/TK/FCS: Fasya/ Kas cerrahi sınırı

MB: Meme başı

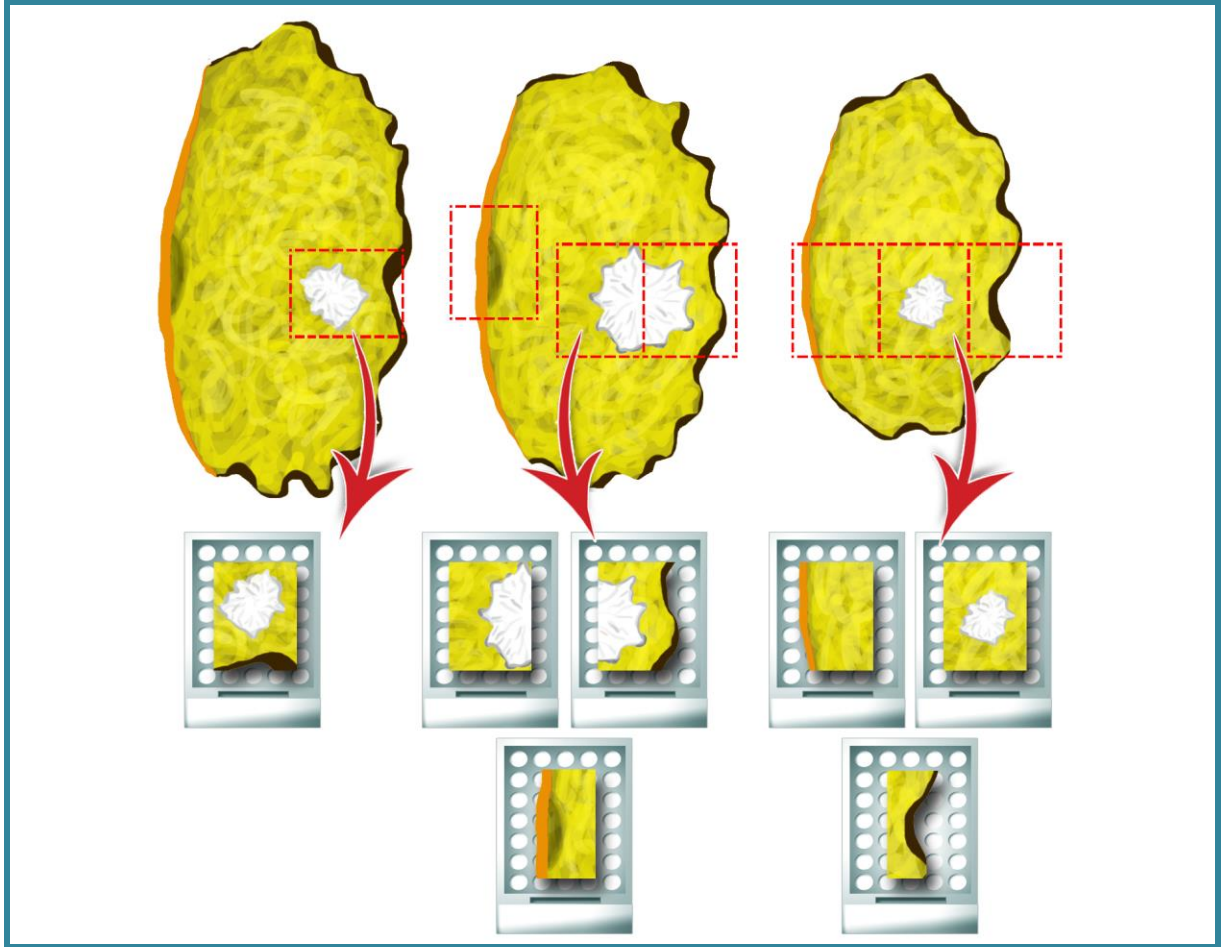
AD: Alt dış kadranda

ÜD: Üst dış kadranda

Üi: Üst iç kadranda

Ai: Alt iç kadranda

M veya Ç: Çevre memede saptanan lezyonlar



Şekil 2: Mastektomi materyali içindeki kitlenin örneklenmesi

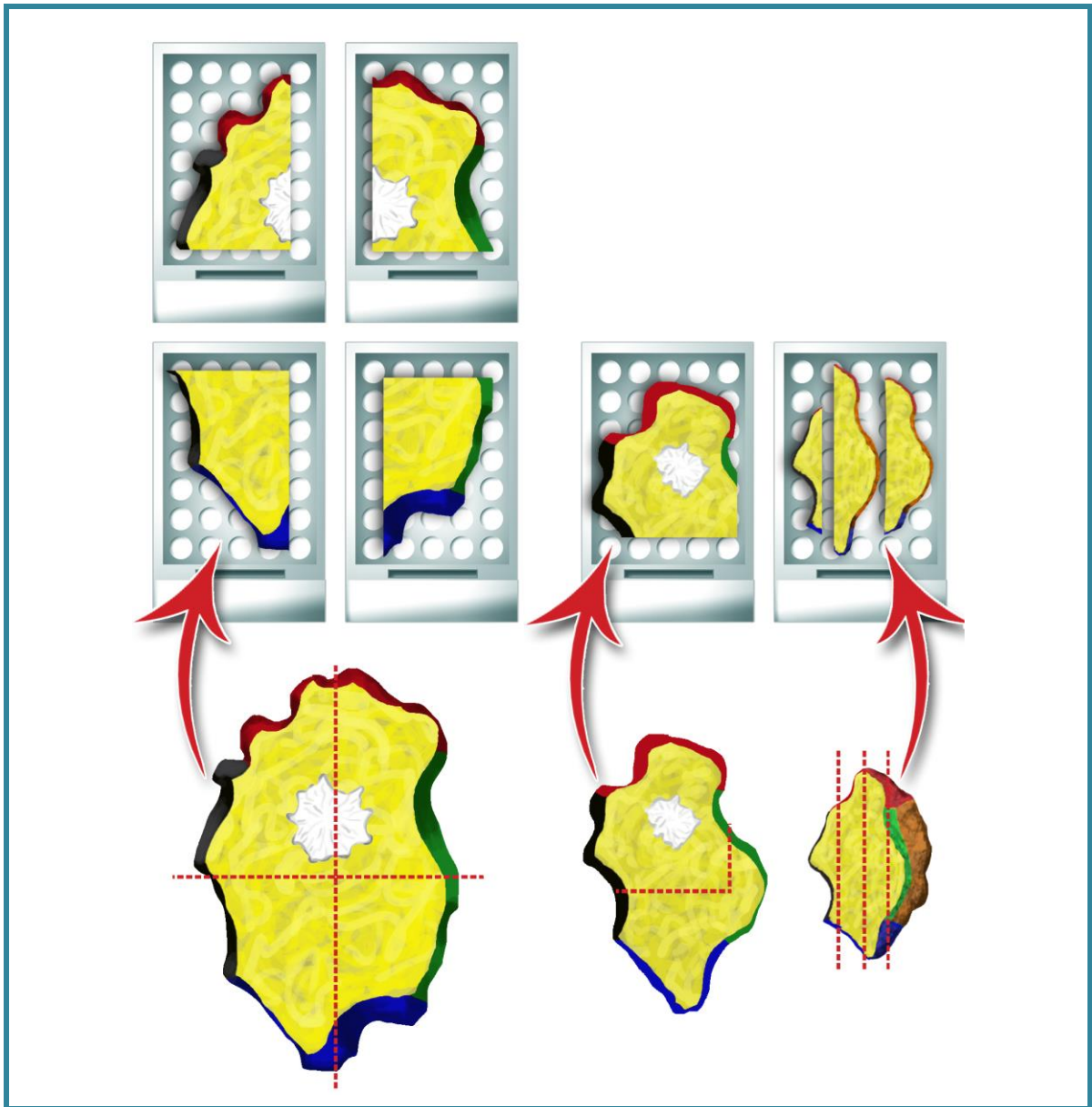
B.2. Eksizyon Materyallerinin (Parsiyel Mastektomi, Eksizyon, Tel ve Roll ile İşaretli Eksizyon Materyalleri) Örneklenmesi:

1. Gönderilen materyaller, cerrah tarafından tüm cerrahi sınırların oryantasyonu yapılacak şekilde işaretlenmiş olmalıdır. Meme başı altına denk gelen cerrahi sınır ayrıca belirtilerek işaretlenmelidir. Bunun dışında en yakın anterior cerrahi sınır ve posterior sınır ayrıca örneklenmelidir. Varsa telin eksizyon materyaline giriş yerine göre oryantasyon sağlanır.
2. Materyalin boyutları (üç boyut) ölçülür. Belirtilen cerrahi sınırlar mümkünse farklı renk boyalar ile boyanır.

B.2.a. Palpabl lezyonlar:

1. Materyal belirlenen bir taraftan diğerine doğru (örneğin lateralden mediale doğru) uzun eksene dik olarak, 3-5 mm aralıklar ile dilimlenir, 6-72 saat süresince %10 tamponlu formalinle fikse edilir.

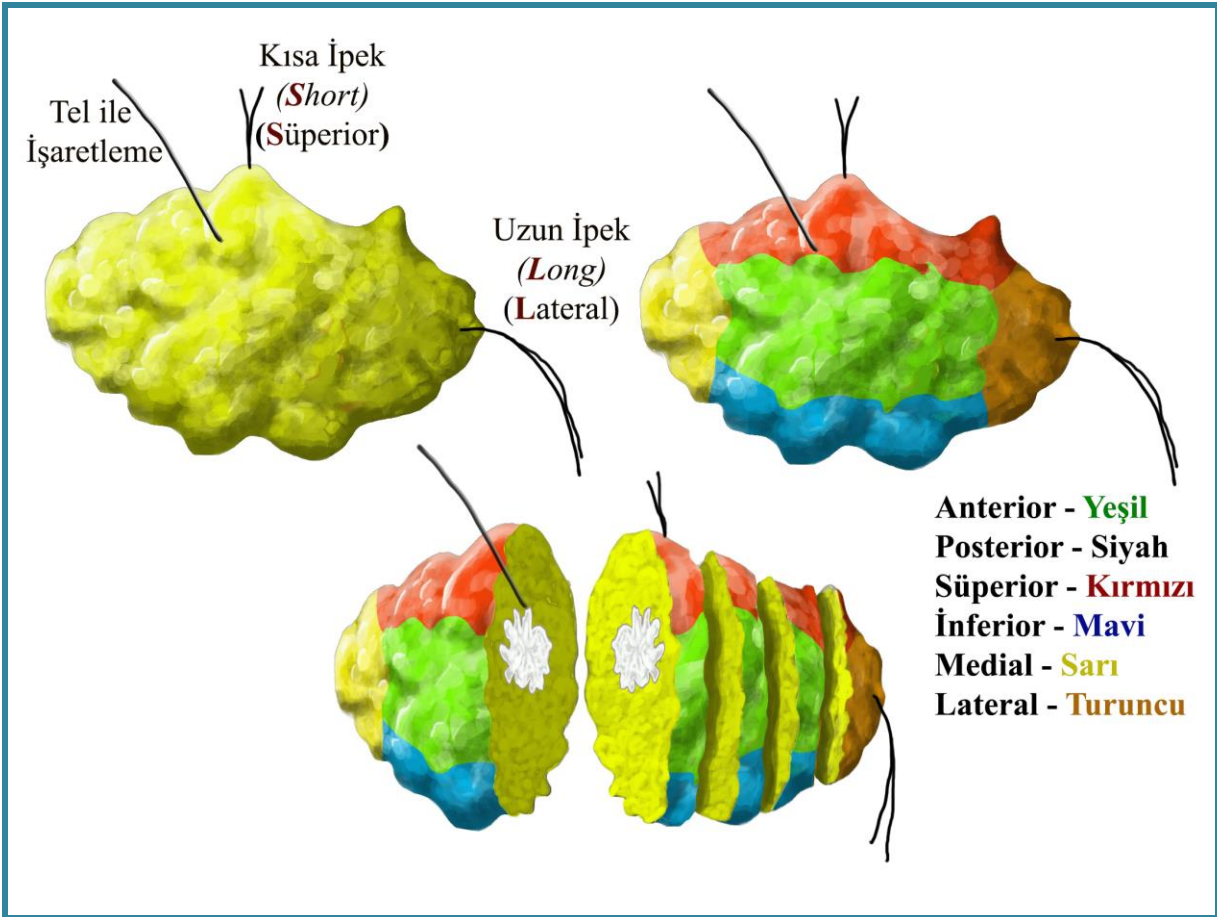
2. Bir cm'den küçük tümörlerin tamamı kasete alınarak örneklenir. Tümör örnekleri, en yakın cerrahi sınırlardan birini içeriyorsa makroskopi kağıdında bunun hangi blokta olduğu ve hangi cerrahi sınırı gösterdiği ayrıca belirtilmelidir. Bunun haricinde tüm cerrahi sınırlardan tümöre en yakın bölgeyi içerecek şekilde tümöre dik veya paralel olarak örnekleme yapılmalıdır (Şekil 3).
3. Deri içeren materyallerde öncelikle tümör ve deri ilişkisini gösterecek şekilde meme derisinden de örnekleme yapılmalıdır.
4. Birden fazla dokunun gönderildiği durumlarda tümör boyutu ve cerrahi sınırlar net olarak belirlenemeyebilir. Bu durumda her parçadaki tümör boyutu ayrı ayrı belirtilmeli, radyolojik bulgular eşliğinde yaklaşık tümör boyutu hesaplanmalıdır.



Şekil 3: Palpabl tümör içeren eksizyon materyalinin örnekleme yöntemi

B.2.b. Non-Palpabl Lezyonlar (Tel ve Roll ile işaretli eksizyon materyalleri)

1. Radyolojik olarak saptanan ancak makroskopik olarak belirgin lezyon içermeyen materyallerde örnekleme çok daha detaylı yapılmalıdır.
2. İdeal inceleme materyal (**spesmen**) **grafisi eşliğinde** olmalıdır.
3. Özellikle cerrahi sınırlar fazla sayıda örnekle, mümkünse tümüyle incelenmelidir.
4. Radyolojik olarak tespit edilen lezyon ya da telin ucuna denk gelen alan ayrıca kodlanarak alınmalıdır. Bu materyallerden alınan örnekler bir şema üzerinde haritalandırılmalıdır (**Şekil 4**).
5. Alınan örnek sayısı, materyal boyutu ve laboratuvar koşullarına göre belirlenir. Beş cm'den küçük materyallerin tümüyle takibe alınması önerilir (ROLL ile eksizyon materyalleri genellikle non palpabl lezyonlar için yapılmış olduğundan materyalin tamamının haritalandırılarak örneklenmesi önerilir)



Şekil 4: Tel ile işaretli eksizyon materyalinin örneklenmesi

B.3. Tamamlayıcı Mastektomi (İnkomplet Eksizyon veya Geniş Lokal Eksizyon Sonrası) Materyallerinin Örneklenmesi

1. Bu mastektomi materyalleri de yukarıda belirtildiği gibi fikse edilmeli, boyanmalı ve dilimlenmelidir. Önceki girişim alanı genellikle hemorajik granülasyon dokusu ve yağ nekrozu içerebilir veya bir kavite olarak gözlenebilir.
2. Önceki raporda cerrahi sınıra yakın/ sınıra bitişik olarak tarif edilen alanlardaki kavite duvarının tamamı ve kavitenin diğer alanlarından da çok sayıda örnekleme (rezidüel tümör çapını doğru verebilmek için birbirini takip eden dilimler halinde veya saat kadranı yönünde) yapılmalıdır.
3. Materyalde meme başı varsa, mastektomide tarif edildiği şekilde örneklenmelidir.
4. Makroskopik olarak başta şüpheli alanlar olmak üzere diğer kadranlardan da örnekleme yapılır.

B.4. Reeksizyon Materyalinin Örneklenmesi:

1. Reeksizyon materyalleri ölçümün ardından, belirtilen yeni cerrahi sınır tarafı boyanıp, 3-5 mm kalınlıkta dilimlenir.
2. Kesitler olası tümöral alan açısından gözle ve palpasyon ile incelenir.
3. Eğer şüpheli alan gözlenirse, bu alan olası rezidüel tümör boyutu ve cerrahi sınırlara uzaklığı belirlemeye imkan verecek şekilde örneklenir.
4. Eğer materyalde hiç tümör yoksa orijinal parçaya göre yeni cerrahi sınırların tümöre olan uzaklığı belirtilmelidir (materyal küçükse tamamı örneklenebilir).

B.5. Tru-cut/kor Biyopsi ve İnsizyonel Biyopsi Materyallerinin Örneklenmesi:

Söz konusu biyopsi(ler)in boyutları, sayısı, rengi, kıvamı belirtilir. Kurutma kağıdına alınmış olan biyopsi materyali çok küçük kırıntı şeklindeyse üzerine 1 damla eozin damlatılıp görünür hale gelmesi sağlanır. Kutu içinde veya kapağında biyopsi parçası kalmadığından emin olunmalıdır.

B.6. Neoadjuvan Tedavi Sonrası Gerçekleştirilen Geniş Lokal Eksizyon ve Mastektomi Materyallerinin Örneklenmesi³:

1. Neoadjuvan tedavi sonrası yapılan mastektomi materyallerinin incelenmesi özellikle iyi ya da komplet sistemik yanıt alınan durumlarda zor olmaktadır. Bu durumlarda

³ Neoadjuvan tedavi öncesi primer tümör sahasının bir klips ile işaretlenmesi, patolojik incelemeyi önemli ölçüde kolaylaştırmaktadır. Bu nedenle bu materyallerde klipsle işaretleme önerilmektedir.

materyallerin örnekleme klinik bilgiye, görüntüleme ve meme içindeki tümöral alanın radyolojik olarak belirtildiği kadrana göre yapılmalıdır.

2. Palpasyon ve dilimleme sonrası tam regrese olmamış tümöral bölgeler belirlenebilir ve bu alanlar diğer primer rezeksiyon materyallerindeki gibi örnekleme. Orjinal görüntülemelerde saptanana kıyasla daha küçük bir kitle alanı gözleniyorsa, bu alan ve çevre dokudan çok sayıda örnekleme yapılmalıdır.
3. Eğer belirgin tümör yanıtı var ise tümöral alanın gözle ve palpasyonla tanımlanması güç olabilir; makroskopik olarak yalnızca sınırları net seçilemeyen, soluk, ödemli bir fibrotik alan izlenebilir. Bu durumda (önceki radyolojik lokalizasyonlara da uyduğunu teyit ederek) tümör yatağının tümü, rezidüel hastalığın belirlenmesi amacıyla, haritalandırılarak takibe alınmalıdır.
4. Neoadjuvan tedavi sonrası yapılan geniş lokal eksizyon ve mastektomi materyallerinde şüpheli alana en yakın olan cerrahi sınır belirtilerek, tüm cerrahi sınırlardan örnekleme yapılmalıdır.
5. Lenf nodları ise neoadjuvan tedavi almamış hastalarınkine benzer şekilde örnekleme.

C. EK MOLEKÜLER TETKİKLER İÇİN ÖRNEKLEME

Taze doku gerektiren moleküler incelemelerde, DNA ve RNA izolasyonu için örnek alımı şu şekilde olmalıdır:

Bir cm ve üzeri taze tümör dokusundan cerrahi sınır incelemesini etkilemeyecek şekilde, yaklaşık 3-5 mm boyutunda, tümör dokusu ve tümörden uzak çevre meme dokusunu içeren örnekler alınmalıdır. Materyal en kısa süre içinde ependorf içine konulup, -80 °C'de, derin dondurucuda saklanır. Örnekleme patolog yönetiminde yapılmalıdır.

D. LENF NODLARININ İNCELENMESİ

D.1. Aksiller Diseksiyon Materyalinin İncelenmesi:

1. Apeks işaretlenmişse, işaret çevresindeki yaklaşık 2 cm' lik doku ayrılarak ayrıca diseke edilmelidir; işaret yoksa tüm aksilla bir arada örneklenebilir.
2. Aksilla diseksiyonları genellikle 10-20 lenf nodu içerir. 10'dan az lenf nodu varsa yeniden incelenmelidir. Mastektomi materyalinin laterali alt aksillaya ait doku içermeye ihtimali nedeniyle yeniden incelenmelidir. Bazı durumlarda aksiller diseksiyon çok sınırlı tutulduğundan ya da neoadjuvan kemoterapiye bağlı olarak, elde edilen lenf nodu sayısı az olabilir. Bu durum cerrah ile iletişim kurularak çözümlenmelidir.
3. Diseke edilen lenf nodları sayılmalı, konglomere olup olmadığı belirtilmeli, en büyüğünün, en büyük çapı ölçülmeli ayrıca metastatik lezyon varsa tarif edilmelidir. Makroskopik olarak bariz metastaz içeren lenf nodları, lenf nodunun ve metastatik odağın boyutu ölçüldükten sonra ekstrakapsüler uzanımı en iyi gösterecek şekilde örneklenebilir. Ancak tümüyle takibe alınması gerekmez. Çapı 5 mm'ye kadar olan lenf nodlarının tümü tek parça halinde ve 1 kasete birden çok lenf nodu konularak takibe alınabilir. Daha büyük olanlar ise uzun eksenlerine dik ya da paralel olarak 2 mm aralıklarla dilimlenerek tamamı takibe alınmalıdır.

D.2.- Sentinel Lenf Nodunun İncelenmesi:

D.2.a. Sentinel lenf nodunun intraoperatif incelemesi:

Sentinel lenf nodunun intraoperatif incelemesi "klinik olarak gerekli olduğu" durumlarda yapılır. İntraoperatif sentinel lenf nodu incelemesinin klinik olarak gerekli olduğu durumların patoloji uzmanının da yer aldığı multidisipliner ekip tarafından belirlenmesi gereklidir.

Sentinel lenf nodunun intraoperatif incelemesinde ideal yöntemin ne olduğu tartışmalıdır. İntraoperatif olarak frozen kesit, imprint sitoloji veya moleküler yöntemlerle değerlendirme yapılabilir. Patoloğun deneyimine ve teknik imkanlara göre bu yöntemlerden biri veya birkaçı birlikte kullanılabilir. Ancak frozen kesit hazırlandığında %50'ye varan doku kaybı olabileceği, sitolojik incelemenin düşük spesifite gösterdiği ve moleküler yöntemlerin⁴ de düşük pozitif prediktif değeri göz önünde bulundurulmalıdır.

⁴ İntraoperatif inceleme moleküler yöntemlere göre yapılacak ise medikolegal izinlerin alınmış olması önemlidir.

Aşağıda sentinel lenf nodu ile ilgili incelemede genel kabul gören temel prensipler sıralanmıştır:

Cerrah tarafından sentinel lenf nodu olarak gönderilen materyalin makroskopik incelemesinde: her birinin boyutu, rengi (mavi boya almış mı?) ve kapsül özelliği tanımlanmalıdır. Saptanan sentinel lenf nodu ortalama olarak 2-4 adet olabilir, ancak daha fazla lenf nodu bulunabilir⁵. Cerrah tarafından sentinel lenf nodlarına komşu palpabl nonsentinel lenf nodları da intraoperatif inceleme için gönderilebilir. Nonsentinel lenf nodları da sentinel lenf nodları gibi incelenmelidir.

Her lenf nodu 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 dondurulabilir. İntraoperatif yöntem sırasında H&E dışında bir boyama yöntemi standart olarak önerilmez. Her diskte bir lenf noduna ait parçalar bulunmalıdır. Doku kaybını azaltmak için tam yüzey elde edene kadar olan kesitler de boyanıp incelenebilir.



Hangi yöntemi kullanırsak kullanalım, intraoperatif incelemede saptanamayan metastazlar olabileceği akılda tutulmalıdır.

D.2.b. Sentinel lenf nodunun parafin blok incelemesi:

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

⁵ Sentinel lenf nodu sayısı arttıkça intraoperatif inceleme süresinin uzadığı ve değerlendirmenin zorlaştığı bilinmelidir.

E. İNTRAOPERATİF PATOLOJİK İNCELEME

Meme lezyonlarında intraoperatif inceleme su üç amaçla yapılır:

1. Cerrahi sınır değerlendirmesi,
2. Sentinel lenf nodu değerlendirmesi,
3. Tümörün primer olarak tanısının konulması (güncel olarak uygulama sıklığı azalmıştır).

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:

1. İntraoperatif inceleme bazı kısıtlamaları olan bir yöntemdir.
2. Cerrahi sınır incelemesinde makroskopik bulgu esastır.
3. Ayırt 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.

F. MEME KANSERİNDE PROGNOSTİK VE PREDİKTİF İMMUNOHİSTOKİMYASAL / MOLEKÜLER BELİRTEÇLER

İnvaziv meme karsinomlarında **östrojen** ve **progesteron** reseptörü, **c-erb B2 (HER2)** ve **Ki-67** ekspresyon durumlarının belirlenmesi preoperatif (neoadjuvan) ve postoperatif tedavinin belirlenmesinde, prognoz tahmininde kritik öneme sahiptir. Ki-67'nin değerlendirilmesi uluslararası rehberlerde opsiyonel olarak yer alsa da ülkemiz şartlarında primer invaziv meme karsinomu ile ilgili patoloji raporunun bir parçası olması gerektiği çalışma grubumuzun kanısındır⁶. Bilateral meme karsinomlarında her iki tarafa, multifokal-multisentrik karsinomlarda ise eğer lezyonlar benzer morfolojide ise en büyük tümör nodülüne, farklı morfolojilerde ise her bir nodüle ayrı ayrı 4 biyobelirteç yapılmalıdır. Teknik nedenlerle ve başka türlü gerek görüldüğü durumlarda ise bu inceleme metastatik lenf nodlarında da yapılabilir.

İSDK'larda ise yalnızca östrojen ve progesteron reseptörü ekspresyonlarının belirlenmesi gereklidir.

Bu belirteçlerin saptanmasında kullanılan immunohistokimyasal yöntemin doğruluğunu arttırıcı önlemler şöyle sıralanabilir:

1. Dokular vücuttan çıkar çıkmaz tamponlu formalin (materyalin en az 2 katı hacminde) ile fikse edilmeli ve soğuk iskemi süresi mutlaka 1 saatten az olmalıdır. %10'luk tamponlu formalin dışında fikse edilen dokular kullanılmamalıdır. Tüm materyaller için ideal fiksasyon süresi 6-72 saattir.
2. Tru-cut/ kor biopsi materyalleri 6 saatten az fikse edilmemiş olmalıdır.
3. Eksizyonel biopsi ve operasyon materyalleri en az 24 saat, en çok 72 saat fikse edilmiş olmalıdır.
4. Ezilme artefaktlı küçük biopsiler mümkün olduğunca kullanılmamalıdır.
5. Tümörün histolojik özellikleri ile uyumsuz olan ve sonucundan kuşku duyulan testler tekrar edilebilir.
6. İnceleme tru-cut/ kor biopsi ve büyük materyallerde (eksizyon/ operasyon materyali) yapılabilir. Tümör heterojenitesine bağlı hatalı negatiflikleri önlemek açısından büyük materyallerde inceleme yapmak yerine göre daha avantajlı olabilir.
7. Daima eksternal pozitif kontrol dokusu ile çalışılmalıdır.

⁶ Günümüz koşullarında referans moleküler testlere ulaşmanın zorluğu yanı sıra maliyetinin yüksekliği nedeniyle Ki-67 immunohistokimyasal incelemesi tümörün biyolojik davranışını kısmen öngördüğü için diğer 3 belirteçle birlikte yapılması önerilmektedir. Ancak Ki-67'nin metastaz, neoadjuvan tedavi sonrası gibi durumlarda yapılması önerilmemektedir. Bunun dışında östrojen ve progesteron reseptörü negatif, Her2 pozitif ya da negatif olan meme karsinomlardaki uygulamasının da önemli katkı vermediği bilinmelidir.

8. Östrojen ve progesteron reseptörü için internal kontrol olan normal meme epitel hücrelerinin pozitif boyanmış olmasına dikkat etmeli ve çalışma bu tür bir blokta yapılmalıdır. c-erb B2 (HER2) için pozitif internal kontrol olmadığı bilinmelidir.
9. Mümkünse bu yöntemin tek bir teknisyen tarafından uygulanması sağlanmalıdır.
10. Bütün immunohistokimyasal yöntemlerde olduğu gibi bu 4 belirtecin belirlenmesinde kalite kontrolünün çok önemli olduğu bilinmelidir.

F.1. Östrojen ve Progesteron Reseptörünün Değerlendirilmesi:

Mikroskopik incelemede:

- Normal epitel hücrelerinin veya İSDK alanının değil, sadece invaziv tümör hücrelerinin değerlendirildiğinden emin olunmalıdır.
- Yöntemle ilgili detaylar (Retrieval, antikor, dilüsyon, vs) raporda belirtmelidir.
- Tedavi seçimi açısından boyanma yüzdesi yazılmalıdır, boyanma şiddeti (yoğunluğu) baskın olan yoğunluk esas alınarak ayrıca belirtilebilir.

Az sayıda hücrede immun boyanma saptandığı zaman (örneğin %1) “negatif” deyimini yerine boyanma yüzdesi verilmelidir. Bunun nedeni negatiflik sınırının değişken ve ne olduğu konusunun tartışmalı oluşudur. Ancak son kılavuzlarda her iki reseptör için pozitiflik sınırı %1 ve üzeri olarak belirlenmiştir.

F.2. HER2/ c-erb B2'nin Immunohistokimyasal Yöntemle Değerlendirilmesi:

Tablo 1. İnvaziv meme karsinomlarında c-erb B2 (HER2)'nin immunohistokimyasal yöntemle değerlendirilmesi.

Sonuç	c-erb B2 (HER2)
Skor: 0 (negatif)	Boyanma yok ya da invaziv tümöral hücrelerin %10 veya daha azında sitoplazmik membranı tümüyle çevrelemeyen, zayıf, güçlükle algılanabilen boyanma
Skor: 1+ (negatif)	İnvaziv tümöral hücrelerin %10'undan fazlasında sitoplazmik membranı tümüyle çevrelemeyen, zayıf, güçlükle algılanabilen boyanma
Skor: 2+ (şüpheli)*	İnvaziv tümöral hücrelerin %10'undan fazlasında sitoplazmik membranı tümüyle çevreleyen, zayıf-orta şiddette boyanma ya da invaziv tümöral hücrelerin %10 veya daha azında sitoplazmik membranı tümüyle çevreleyen, kuvvetli boyanma
Skor: 3+ (pozitif)	İnvaziv tümöral hücrelerin %10'undan fazlasında sitoplazmik membranı tümüyle çevreleyen, kuvvetli boyanma

* Orta derecede ya da kuvvetli ancak sitoplazmik membranı tümüyle çevrelemeyen boyanma da skor: 2+ olarak kabul edilir.



İmmunohistokimyasal olarak skor 2+ olarak değerlendirilen tümörlerde, aynı materyalde refleks in situ hibridizasyon testi yapılır.

İmmunohistokimyasal Testin Tekrarlanmasının Önerildiği Durumlar:

1. Teknik nedenlerle immunohistokimyasal test çalışmadığında
2. Kor biopside yeterli invaziv tümöral hücre olmaması durumunda
3. Heterojen tümörlerde
4. Eksizyonel biopside farklı histolojik özellikte ya da multifokal tümör saptandığında
5. Refleks in situ hibridizasyon testi sınırda negatif (HER2/CEP17: 1,8-1,99) olduğunda

F.3. HER2/ c-erb B2'nin İn Situ Hibridizasyon Yöntemiyle Değerlendirilmesi:

- Floresan mikroskopta FISH yöntemiyle ya da ışık mikroskopunda CISH ya da SISH yöntemleriyle değerlendirme yapılabilir (Tablo 2). CISH ve SISH yöntemleri floresan mikroskop gerektirmemesi, morfolojik korelasyonun FISH yöntemine göre kolay oluşu ve arşivleme avantajları gibi üstünlükler taşımaktadır.
- Değerlendirmede mümkünse 3 farklı alanda en az 20-60 invaziv tümör hücresinde sinyal sayımı yapılmalıdır. Heterojen tümörlerde bu sayı artabilir.

Tablo 2. İnvaziv meme karsinomlarında c-erb B2 (HER2)'nin in situ hibridizasyon yöntemi ile değerlendirilmesi.

Sonuç	Single Probe	Dual Probe (Dual Colour Systems)
Negatif (amplifikasyon yok)	Ortalama HER2 kopya sayısı <4	HER2/CEP17 <2 ve ortalama HER2 kopya sayısı <4
Şüpheli*	Ortalama HER2 kopya sayısı ≥4 ve <6	HER2/CEP17 <2 ve ortalama HER2 kopya sayısı ≥4 ve <6
Pozitif (amplifikasyon var)	Ortalama HER2 kopya sayısı ≥6	HER2/CEP17 ≥2 ya da ortalama HER2 kopya sayısı ≥6

* Single probe kullanıldıysa refleks İSH testi ya da yeni test (İHK ya da İSH) yapılır. Dual probe kullanıldıysa refleks İHK testi, alternatif CEP17 problu İSH testi ya da yeni test (İHK ya da İSH) yapılır.

- Kullanılan yöntem ne olursa olsun materyal türü, değerlendirilen invaziv tümöral hücre sayısı, ortalama HER2 sinyal sayısı, ortalama CEP17 sinyal sayısı, HER2/CEP17 oranı raporda belirtilmelidir.
- Nükleer çözünürlüğün zayıf olması, sinyallerin zayıf olması, sinyallerin >%10 sitoplazma üzerinde olması, en az iki invaziv tümör alanı bulunamaması durumlarında test tekrarlanır.

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 yapmalıdır ?

- Nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte in situ duktal karsinom alanlarında, invaziv karsinom alanlarına kıyasla daha fazla HER2 pozitifliği olmaktadır. Dolayısıyla bu değerlendirmeyi yapan kişi in situ duktal karsinom ile invaziv karsinom ayırımını yapabilecek deneyimde (tercihen meme patolojisi konusunda deneyimli) bir **patoloji uzmanı** olmalıdır.

F.4. Ki67'nin İmmunohistokimyasal Yöntemle Değerlendirilmesi:

Ki67 sonucu için en yoğun olduğu bölgede (hot spot) nükleer pozitiflik gösteren hücrelerin yüzdesi belirlenir.

G. PATOLOJİ RAPORU AŞAĞIDAKİ BİLGİLERİ İÇERMELİDİR:

G.1. İnvaziv Karsinom Raporu:

1. **Kimlik bilgileri:** Ad, soyad, yaş, cinsiyet, protokol ve rapor numarası
2. **Klinik bilgiler:** Gönderen klinisyenin 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 kadranı
3. **Makroskopik bulgular**
4. **Mikroskopik bulgular**
 - a. **Histolojik Tip:** WHO 2012 sınıflaması kullanılır (Tablo 3).
 - 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. İnvaziv tümör çapı ≤ 1 mm olan tümörler mikroinvaziv karsinom olarak sınıflandırılır.
 - c. **İnvaziv tümörün histolojik derecesi:** Modifiye Bloom-Richardson sistemi önerilir.
 - d. **Tümör sayısı:** Multifokal ya da multisentrik tümör var ise belirtilir.
 - e. **İn situ duktal karsinom (İSDK):** Yaygın İSDK var ise belirtilir. İSDK, invaziv tümörün dışında devam ediyorsa bu durum belirtilmeli ve bunun boyutu ayrıca verilmelidir. İSDK yapısal patern, nükleer derece ve nekroz durumu belirtilir.
 - f. **Tümör yayılımı:** Deri, meme başı, iskelet kası, göğüs duvarı tutulumu durumu belirtilir.
 - g. **Cerrahi sınır durumu:** Meme koruyucu, subkutan mastektomi, reeksizyon vb materyallerdeki cerrahi sınır türleri makroskopik inceleme ve örnekleme kısmında tanımlanmıştır. Bahsedilen materyallerde invaziv karsinom ya da in situ duktal karsinom varlığında (pleomorfik in situ lobüler ve florid tip in situ lobüler karsinomlar da in situ duktal karsinom gibi düşünülebilir) cerrahi sınır durumu raporlanmalıdır.
 - Boyalı cerrahi sınırlarda tümör görülmediği belirtilmelidir.
 - Tüm cerrahi sınırlar için 1 cm' e kadar cerrahi sınıra uzaklıklar raporda belirtilmelidir.
 - Boyalı cerrahi sınır pozitifliği durumunda yaygın ve fokal pozitiflik durumu belirtilmelidir⁷.

7 İnvaziv karsinom için fokal sınır pozitifliği: Tek odakta 4 mm ve daha az büyüklükte sınır pozitifliğidir.

İnvaziv karsinom için yaygın sınır pozitifliği: 5 mm ve daha geniş alanda sınır pozitifliğidir.

İn situ duktal karsinom için fokal sınır pozitifliği: Tek blokta 1 mm genişlikte bir alanda sınır pozitifliğidir.

İn situ duktal karsinom için Yaygın sınır pozitifliği: 15 mm'den geniş sınır pozitifliği ya da 5 ya da daha fazla küçük büyütme alanında pozitiflik, ya da 8 blok kesitinde sınır pozitifliği olmasıdır.

İntermediate (orta derecede) sınır pozitifliği: Fokal ve Yaygın arasında kalan sınır pozitiflikleri

- İnvaziv karsinoma eşlik eden İSDK (pleomorfik ya da florid in situ lobuler karsinom da İSDK gibi kabul edilebilir) için de cerrahi sınır durumu benzer kurallar dahilinde verilir.
- Olağan in situ lobüler karsinom için cerrahi sınır durumu bildirmeye gerek yoktur.

h. Lenf nodu durumu: Metastatik (makro-, mikro-, izole tümör hücreleri) ve nonmetastatik lenf nodu sayısı, en büyük metastatik nodun ve metastaz odağının boyutu, perikapsüler yumuşak doku invazyonu varlığı da varsa belirli durumlarda belirtilir. Aşağıda sentinel lenf nodu raporlamasında yazılan ilkeler aksiller diseksiyona ait lenf nodlarında da geçerlidir.

Sentinel lenf nodunun raporlanması:

1. Saptanan metastazların raporda belirtilmesi AJCC evreleme sistemine (Tablo 4) göre yapılır.
2. Lenf nodu evresinin N1 (1-3 lenf nodu metastazı) olduğu durumlarda kapsül dışı yumuşak doku invazyonu varsa derecelendirilmeli ya da ölçülmelidir.
3. Neoadjuvan kemoterapi sonrasında sentinel lenf nodunda mümkünse regresyon bulgusu olup olmadığı belirtilmelidir. Hem regresyon bulgusu hem de rezidüel metastaz olan olgularda ypN durumunu belirlemek güç olabilir. Bu durumlarda ayrıntılı bir tarif ile birlikte patoloğun kişisel yorumu eklenebilir.

i. Tümör periferinde ve dermal lenfovasküler invazyon

j. Neoadjuvan tedavi etkisi:

Tümörde tedavi etkisi: Tümörde yanıt yok, parsiyel yanıt ve patolojik tam yanıt şeklinde belirtilir.

Lenf nodlarında tedavi etkisi: Yanıt yok, parsiyel yanıt ve tam yanıt olarak tanımlanırken, bu bulguların yanında metastaz varlığı-yokluğu belirtilir.

Patolojik tam yanıt memede ve lenf nodunda stromal invaziv tümör hücresi kalmaması olarak tanımlanmaktadır. Parsiyel yanıtın alt derecelendirmesi için çok sayıda derecelendirme sistemi mevcuttur, bu nedenle kullanılan sınıflama sisteminin raporda belirtilmesi gerekmektedir.

k. Ek patolojik bulgular

l. Östrojen reseptörü, progesteron reseptörü, HER2 ve Ki-67 durumu

5. **Opsiyonel parametreler:** Tümör nekrozu, tümörü infiltre eden lenfositler⁸, in situ lobuler karsinom (İSLK) (AJCC 8. baskı'ya göre pTis olarak sınıflandırılmamaktadır), mikrokalsifikasyon, patolojik evreleme (AJCC-8. baskı)

G.2. İn Situ Duktal Karsinom Raporu:

1. **Kimlik bilgileri:** Ad, soyad, yaş, cinsiyet, protokol ve rapor numarası
2. **Klinik bilgiler:** Gönderen klinisyenin adı, klinik öykü, radyolojik ve fizik muayene bulguları, klinik (ön) tanı, yapılan işlem (eksizyonel biyopsi, lumpektomi, vs), işlem tarihi, laboratuara giriş tarihi, materyalin alındığı meme ve kadranı
3. **Makroskopik bulgular**
4. **Mikroskopik bulgular**
 - a. **Genişlik:** Milimetre olarak ölçü verilebilir ya da tümör içeren blok sayısı yazılabilir.
 - b. **Yapısal patern:** Solid, komedo, kribriiform, mikropapiller, papiller, meme başının Paget hastalığı
 - c. **Nükleer grade**
 - d. **Nekroz:** Komedo ya da punktat nekroz var ise belirtilir.
 - e. **Cerrahi sınır durumu:** İn situ duktal karsinom dışında pleomorfik ve florid tipte İSLK için cerrahi sınır değerlendirilmesi invaziv karsinomlar gibi yapılabilir.
 - f. **Mikrokalsifikasyon:** Lokalizasyonu ve lezyon ile ilişkisi belirtilmelidir.
 - g. **Ek patolojik bulgular**
 - h. **Östrojen ve progesteron reseptörü durumu**
5. **Opsiyonel parametreler:** Patolojik evreleme pTis (İSDK) ya da pTis (Paget) olarak belirtilebilir.

⁸ Tümör alanı içerisindeki stromada ve tümörün 1 mm çevre stromasında (invaziv kenar) % değer olarak mononükleer hücre (lenfosit+ plazma hücresi) infiltrasyon yoğunluğu olarak belirtilir.

EK.1.

MEME MATERYALLERİ PATOLOJİ İSTEK FORMU			
Hasta Adı Soyadı		Ameliyathane No	
Hasta Protokolü		Operasyon Tarihi	
Yaş	Cinsiyet	K <input type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/>	Mat. Gönderildiği Tarih
Operasyonu Yapan Doktor			
Lütfen şekil üzerinde tümör lokasyonunu işaretleyiniz			
Materyalin Alındığı Meme		SAĞ <input type="checkbox"/>	SOL <input type="checkbox"/>
Materyalin türü			
Materyalin sayısı			
Materyalin Lokalizasyonu			
Oryantasyon İşaretleri			
Süperior			
Lateral			
Diğer.....			
Reeksizyon materyali			
Taraf ve lokalizasyon			
Oryantasyon işaretleri			
Lenf nodları			
Sentinel Lenf Nodu			
Nonsentinel Lenf Nodu			
Aksiller Lenf Nodu			
Klinik Hikaye:		Görüntüleme Sonuçları:	
Neoadjuvan tedavi		Var <input type="checkbox"/> Yok <input type="checkbox"/>	
Multifokalite		Var <input type="checkbox"/> Yok <input type="checkbox"/>	
		Multisentrisite	
		Var <input type="checkbox"/> Yok <input type="checkbox"/>	
Önceki Patoloji Sonuçları (Biyopsi No, Tanı, Yapıldığı laboratuvar)			

Tablo 3: Meme tümörleri sınıflaması (WHO 2012)

Epitelyal tümörler

İnvaziv karsinomlar:

Mikroinvaziv karsinom

İnvaziv karsinom/özel tip olmayan (invaziv duktal karsinom)

Pleomorfik karsinom

Osteoklast benzeri dev hücreler içeren karsinom

Koriokarsinomatöz görünümlü karsinom

Melanotik görünümlü karsinom

İnvaziv lobuler karsinom

Klasik, solid, alveoler, pleomorfik, tubulolobuler, mikst alt tipler

Tubuler karsinom

Kribriiform karsinom

Müsinöz karsinom

Medüller görünümlü karsinom

Medüller karsinom, Atipik medüller karsinom, medüller görünümlü invaziv karsinom

Apokrin diferansiyasyonlu karsinom

Taşlı yüzük diferansiyasyonlu karsinom

İnvaziv mikropapiller karsinom

Metaplastik karsinom/özel tip olmayan

Low-grade adenoskuamöz karsinom

Fibromatozis benzeri metaplastik karsinom

Skuamöz hücreli karsinom

İğsi hücreli karsinom

Mezenkimal diferansiyasyonlu metaplastik karsinom (Kondroid, osseöz ve diğerleri)

Mikst metaplastik karsinom

Myoepitelyal karsinom

Nadir tipler

Nöroendokrin diferansiyasyonlu karsinom

İyi diferansiye nöroendokrin tümör

Az diferansiye nöroendokrin karsinom (küçük hücreli karsinom)

Nöroendokrin diferansiyasyonlu karsinom

Sekretuar karsinom

İnvaziv papiller karsinom

Asinik hücreli karsinom

Mukoepidermoid karsinom

Polimorfik karsinom

Onkositik karsinom

Lipidden zengin karsinom

Glikojenden zengin berrak hücreli karsinom

Sebaseöz karsinom

Tükrük bezi/deri eki türü tümörler

Epitelyal-myoepitelyal tümörler

Pleomorfik adenom

Adenomyoepitelyom

Karsinom içeren adenomyoepitelyom

Adenoid kistik karsinom

Öncü lezyonlar

İn situ duktal karsinom

Lobuler neoplazi

İn situ lobuler karsinom (klasik ve pleomorfik alt tip)

Atipik lobuler hiperplazi

İntraduktal proliferatif lezyonlar

Olağan duktal hiperplazi

Kolumnar hücreli lezyon (flat atipi dahil)

Atipik duktal hiperplazi

Papiller lezyonlar

İntraduktal papillom

Atipik hiperplazi içeren

İn situ duktal karsinom içeren

İn situ lobuler karsinom içeren

İntraduktal papiller karsinom

Enkapsüle papiller karsinom

İnvazyon içeren

Solid papiller karsinom

İn situ

İnvaziv

Benign epitelyal proliferasyonlar

Sklerozan adenozis, apokrin adenozis, mikroglanduler adenozis, radial skar/kompleks sklerozan lezyon, adenom (tubuler, laktasyon, apokrin, duktal adenom)

Mezenkimal tümörler

Fibroepitelyal tümörler

Fibroadenom, Filloides tümör (benign, borderline, malign), low-grade periduktal stromal tümör, hamartom

Meme başının tümörleri

Meme başı adenomu, sringomatöz adenom, Meme başının Paget hastalığı

Malign lenfoma

Metastatik tümörler

Erkek meme tümörleri

Jinekomasti, invaziv karsinom, in situ karsinom

Klinik paternler

İnflamatuar meme karsinomu, bilateral meme karsinomu

Tablo 4: Lenf Nodu Raporlama (AJCC)

İzole tümör hücreleri:
<ul style="list-style-type: none">• Tek bir kesitte $\leq 0,2$ mm yada 200 den az tümör hücresi• Pozitif LN sayısına eklenmez• pN0 (i) pN0 (i+)
Mikrometastaz:
<ul style="list-style-type: none">• 0,2 mm den büyük- 2mm yada 200 den fazla tümör hücresi• Pozitif LN sayısına eklenir (başka bir lenf nodunda makrometastaz olduğu takdirde)• pN1mi
Makrometastaz:
<ul style="list-style-type: none">• 2 mm den büyük
Moleküler teknik:
<ul style="list-style-type: none">• pN0 (mol-): RT-PCR ile negatif/Histolojik değerlendirme yok/negatif• pN0 (mol+): RT-PCR ile pozitif/Histolojik değerlendirme yok/negatif

KAYNAKLAR

1. Fitzgibbons PL, et al. CAP Protocol for the Examination of Specimens From Patients With Invasive Carcinoma of the Breast , June 2017. (www.cap.org)
2. Fitzgibbons PL, et al. CAP Protocol for the Examination of Specimens From Patients With Ductal Carcinoma In Situ (DCIS) of the Breast, June 2017. (www.cap.org)
3. Fitzgibbons PL, et al. CAP Template for Reporting Results of Biomarker Testing of Specimens From Patients With Carcinoma of the Breast, December 2014. (www.cap.org)
4. Wolff AC, 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. 2014; 138(2): 241–256.
5. Rakha E, et al. Updated UK Recommendations for HER2 assessment in breast cancer. J Clin Pathol 2015; 68: 93–99.
6. Li X, et al. New developments in breast cancer and their impact on daily practice in pathology. Arch Pathol Lab Med. 2017; 141: 490–498.
7. Tot T, et al. Optimal breast cancer pathology manifesto. Eur J Cancer 2015; 51: 2285– 2288.
8. Harris LN, et al. Use of biomarkers to guide decisions on adjuvant systemic therapy for women with early-stage invasive breast cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. J Clin Oncol 2016; 34: 1134-1150.
9. Page DL, Ellis IO, Elston CW. Histologic grading of breast cancer. Let's do it. Am J Clin Pathol 1995, 103: 123–124.
10. Amin MB, et al. AJCC Cancer Staging Manual, 8th ed, 2017.
11. Lakhani S, Ellis I, Schnitt S, et al. WHO Classification of Tumours of the Breast. IARC Press, Lyon, 2012.
12. www.cancer.org.au/content/pdf/HealthProfessionals/ClinicalGuidlines/Pathology_reporting_breastcancer