

Histološka diagnostika raka dojk

Dr. Barbara Gazić, dr. med.

Onkološki inštitut Ljubljana, Oddelek za patologijo

Povzetek

Diagnozo raka dojk postavi patolog na osnovi mikroskopskega pregleda vzorca tkiva. Neinvazivni rak ali karcinom *in situ* je z bazalno membrano omejen na lobularno enoto ali duktus in ne zaseva. Invazivni rak se prek bazalne membrane širi v stromo, lahko pa se razširi po limfnih žilah v bezgavke ali po krvnih žilah v oddaljene organe. WHO-klasifikacija tumorjev dojke deli invazivne rake v invazivni karcinom brez drugih specifičnih lastnosti, ki ga v praksi še vedno imenujemo invazivni duktalni karcinom (80 % vseh karcinomov dojk) in dvajset specialnih tipov, med katerimi je najpogostejši invazivni lobularni karcinom (10–15 % vseh karcinomov dojk). Pri načrtovanju zdravljenja raka dojk se odločamo na podlagi klasičnih napovednih dejavnikov, ki jih s histološkim pregledom tkiva določa patolog in jih poda v standardiziranem histološkem izvidu. Poleg histološkega tipa patolog določi histološki gradus, velikost tumorja, prizadetost pazdušnih bezgavk, prisotnost invazije v limfne in/ali krvne žile, status estrogenskih in progesteronskih receptorjev, proliferacijski indeks in status HER2. Na podlagi velikosti tumorja in prizadetosti pazdušnih bezgavk ter ustreznih preiskav za zamejitev bolezni določimo stadij TNM, ki je pomemben za odločitev o načinu zdravljenja posamezne bolnice in omogoča, da v kliničnih študijah med seboj primerjamo podobne skupine bolnic z rakom dojk.

Histološka klasifikacija tumorjev dojk

Maligne tumorje dojk v grobem razdelimo v dve glavni skupini: karcinome in sarkome.

Karcinomi oz. 'raki' so maligni tumorji, ki vzniknejo iz epitelijske komponente tkiva dojke. Epitelijsko komponento tvorijo celice, ki obdajajo lobule in dukture žleznega parenhima. Karcinomi predstavljajo daleč največjo skupino izmed vseh malignih tumorjev dojk. Sarkomi so redki maligni tumorji dojk, ki vzniknejo iz stromalne komponente (vezivnega tkiva) parenhima dojke. Stromalno komponento tvorijo miofibroblasti, maščevje, živci in krvne žile. Sar-

komi predstavljajo manj kot 1 % primarnih malignih tumorjev dojk. Posebna oblika tumorjev dojk so filodni tumorji, ki so fibroepitelijski tumorji z benigno, mejno maligno ali maligno mezenhimsko in benigno epitelijsko komponento.

Rak dojk je ime za heterogeno skupino epitelijskih tumorjev, ki se med seboj razlikujejo po morfologiji, imunohistokemičnih in molekularnih lastnostih, klinični sliki, odzivu na zdravljenje in prognozi. Razlikovati moramo neinvazivni in invazivni rak dojk.

Neinvazivni rak ali karcinom *in situ* je predinvazivni karcinom, ki je omejen z intaktno bazalno membrano. Tumorske celice proliferirajo znotraj predeksistentnih lobulov oz. duktusov. Karcinom *in situ* ni pravi rak, ker ne prebija bazalne membrane in zato ne zaseva. Glede na mesto vznika in tip tumorskih celic razlikujemo duktalni karcinom *in situ* (DCIS) in lobularni karcinom *in situ* (LCIS). Tudi karcinom *in situ* je heterogena bolezen, ki se loči po morfologiji, molekularnih lastnostih, stopnji malignosti, odzivu na hormonsko zdravljenje in verjetnosti za prehod v invazivni karcinom. Ker pa neinvazivni karcinomi ne zasevajo, jih zdravimo kirurško in z obsevanjem.

Invazivni rak se širi zunaj lobulov in duktusov prek bazalne membrane in infiltrira stromo v okolici, lahko pa se razširi po limfnih žilah v bezgavke ali po krvnih žilah v oddaljene organe. WHO-klasifikacija tumorjev dojk deli invazivne rake v invazivni karcinom brez drugih specifičnih lastnosti, ki ga v praksi še vedno imenujemo invazivni duktalni karcinom (80 % vseh karcinomov dojk), in dvajset specialnih tipov, med katerimi je najpogostejši invazivni lobularni karcinom (10–15 % vseh karcinomov dojk). Invazivni duktalni karcinom in invazivni lobularni karcinom se po svoji morfologiji večinoma precej razlikujeta. Lobularni karcinom raste običajno izrazito disociativno in multifokalno, od duktalnega karcinoma pa se razlikuje tudi po svojih imunohistokemičnih in molekularnih lastnostih. Drugi specialni tipi, kot so mucinozni karcinom, tubularni karcinom, karcinom z medularnimi značilnostmi in metaplastični karcinom, imajo značilno histološko sliko in prognozo, različno pa je tudi njihovo zdravljenje.

Rak dojk pri moških in otrocih/adolescentih

Rak dojk se lahko pojavi tudi pri moških in otrocih. Delež raka dojk pri moških je manj kot 1 % vseh rakov dojk, rak pa je lahko invaziven ali *in situ*. Histološka

slika raka dojk pri moških je identična histološki sliki raka pri ženskah, večinoma pa gre za invazivni duktalni karcinom. Vendar pa večino tumorskih sprememb v dojki pri moškem povzroča ginekomastija in ne rak. Ginekomastija se lahko pojavi v eni dojki (unilateralna) ali obeh dojkah (bilateralna). Raki dojk pri otrocih/adolescentih so redki. Lahko so benigni, kot na primer juvenilni fibroadenom, ali pa maligni, najpogostejši je sekretorni karcinom. Pri otrocih moramo zato vedno misliti tudi na možnost sekundarnega tumorja, kot sta limfom ali rabdomiosarkom. Zasevki v dojki so pri otrocih precej pogostejši od primarnih tumorjev.

Histološka diagnostika raka dojk

Zdravljenje raka dojk je multidisciplinarni izziv in naloga patologa je, da na podlagi histološke slike postavi pravilno diagnozo. Za opredelitev sprememb v dojki patolog dobi v preiskavo debeloigelno biopsijo (stebričast vzorec spremembe v dojki) ali ekscizijo (kirurško odstranjen manjši del dojke s spremembo). Na podlagi tkivnega vzorca igelne biopsije patolog opredeli spremembe oz. določi tip tumorja, spremembe pa na osnovi klasifikacije 'B' uvrsti tudi v ustrezno kategorijo 'B'. Klasifikacija 'B' vključuje kategorije od 1 do 5 in deli lezije v dojki na benigne (B1 ali B2), na lezije nejasnega malignega potenciala (B3), lezije, ki so sumljive za karcinom (B4), in maligne lezije (B5). Predoperativna diagnostika s pomočjo debele igle omogoča tudi načrtovanje systemskega zdravljenja raka dojk še pred kirurškim posegom in lahko vpliva na načrt kirurškega posega. Kadar so spremembe zelo globoko v dojki, blizu stene prsnega koša, jih pogosto ne moremo doseči z debelo iglo. V takšnih primerih je kirurška ekscizija edini način, s katerim lahko dobimo ustrezen tkivni vzorec za histološko diagnozo.

Napovedni dejavniki raka dojk

Sodobno zdravljenje številnih malignih tumorjev, ne le raka dojk, temelji na visoko specifičnih protokolih zdravljenja. Zdravljenje je individualno in zahteva zelo natančno opredelitev tumorja. Napovedni dejavniki poteka bolezni bolnic z rakom dojk so tiste lastnosti primarnega tumorja, na podlagi katerih lahko predvidimo naravni potek bolezni brez zdravljenja. Od napovednih dejavnikov, ki napovedujejo potek bolezni (prognostični dejavniki), ločimo napovedne dejavnike, ki so povezani z odgovorom na določeno systemsko zdravljenje (prediktivni dejavniki).

Klinično uporaben napovedni dejavnik je tista lastnost tumorja, ki jo lahko rutinsko in ponovljivo objektivno določamo oz. merimo in je dokazano povezana z dobrim ali slabim potekom bolezni. Napovedni dejavniki pomagajo pri izbiri ustreznega individualnega zdravljenja in razložijo razlike v učinkovitosti enakega zdravljenja različnih tumorjev.

Pri načrtovanju zdravljenja raka dojke se odločamo na podlagi klasičnih napovednih dejavnikov, ki jih s histološkim pregledom tkiva določa oz. meri patolog in jih poda v standardiziranem histološkem izvidu. Klasični napovedni dejavniki so histološki tip tumorja, stopnja diferenciacije tumorja oz. histološki gradus, velikost tumorja, prizadetost pazdušnih bezgavk ter status hormonskih receptorjev (estrogenskih in progesteronskih) in onkogeno oz. onkoproteina HER2. Standardiziran histološki izvid vsebuje tudi informacijo o proliferacijski aktivnosti tumorja, proliferacijski indeks MIB-1, ki pa ni klasični napovedni dejavnik, ker ne poznamo dovolj objektivne metode za njegovo ponovljivo določanje. Na podlagi velikosti tumorja, prizadetosti pazdušnih bezgavk in prisotnosti oddaljenih zasevkov lahko določimo stadij bolezni.

Histološki gradus

S histološkim gradusom opredelimo stopnjo malignosti tumorja. Tumorji 'nizkega gradusa' so bolje diferencirani in v splošnem manj agresivni od tumorjev 'visokega gradusa', ki so slabo diferencirani in imajo agresivnejši potek. Gradus določamo vsem invazivnim karcinomom dojke, tudi na vzorcih debeloigelnih biopsij, kadar je v vzorcu dovolj tumorskega tkiva. Gradus je pomemben napovedni dejavnik, ki močno korelira s preživetjem bolnic z rakom dojke in napoveduje tudi odgovor na sistemsko zdravljenje, zato je ključnega pomena pri načrtovanju zdravljenja.

Poznamo več različnih sistemov razvrščanja. Eden izmed njih je Elston-Ellisova modifikacija določanja stopnje diferenciacije po Bloom-Richardson-Elstonu (t. i. Nottingham Histologic Score system), pri katerem patolog oceni delež žleznih formacij, jedrne značilnosti oz. jedrni 'pleomorfizem' in število mitoz.

Vsako izmed naštetih lastnosti patolog oceni s točkami 1–3, točke sešteje in na podlagi vsote točk uvrsti tumor v eno izmed treh kategorij: gradus 1 (3–5 točk, dobro diferenciran), gradus 2 (6–7 točk, zmerno diferenciran) ali gradus 3 (8–9 točk, slabo diferenciran).

Stadij

Tumorski stadij

Najpogostejši sistem določanja stadija (razširjenosti) raka je klasifikacija TNM (T – velikost tumorja, N – prizadetost bezgavk, M – prisotnost oddaljenih zasevkov oz. metastaz). S kombinacijo različnih kategorij T, N in M ločimo pet stadijev (stadij 0, I, II, III in IV). Določitev stadija je pomembna za odločitev o načinu zdravljenja posamezne bolnice in omogoča, da v kliničnih študijah med seboj primerjamo podobne skupine bolnic z rakom dojk.

Razlikovati moramo med kliničnim in patološkim stadijem. Klinični stadij določimo na podlagi kliničnega pregleda in slikovnih preiskav. Patološki stadij T in N pa določimo na podlagi makroskopskega in mikroskopskega pregleda kirurškega vzorca ekscizije ali resekcije dojke in varovalne bezgavke ali disekcije pazdušnih bezgavk. T določimo na podlagi velikosti invazivnega karcinoma, ki jo izmeri patolog pri mikroskopskem pregledu tumorja oz. makroskopskem pregledu pri večjih tumorjih. Pri multiplih invazivnih tumorjih upoštevamo velikost največjega tumorja. Večkrat moramo za določitev ustrezne kategorije T korelirati rezultate makroskopske, mikroskopske in slikovne preiskave.

Za pravilno določitev kategorije N moramo vzorčiti vse bezgavke na način, ki omogoča histološko identifikacijo vseh zasevkov, večjih od 0,2 cm. Kategorijo M največkrat opredelimo na osnovi radioloških preiskav, posamezne metastaze pa potrdimo tudi s histološko preiskavo.

Vse pomembnejše postaja predoperativno (neoadjuvantno) zdravljenje raka dojk, ki za določitev najverjetnejšega stadija TNM pred kirurškim posegom in pred sistemskim zdravljenjem zahteva korelacijo rezultatov kliničnih, slikovnih in histoloških preiskav. Stadij po neoadjuvantnem zdravljenju določamo na tkivnih vzorcih po definitivni kirurgiji (yT, yN). Stadij pred zdravljenjem in po njem je pomemben napovedni dejavnik preživetja pri bolnicah z rakom dojk.

Invazija limfnih in krvnih žil

Invazija limfnih in/ali krvnih žil pomeni prisotnost skupkov tumorskih celic v manjših žilah parenhima dojke zunaj tumorja, največkrat na obodu tumorja. Invazija limfnih in/ali krvnih žil je povezana z večjo verjetnostjo zasevkov v

bezgavkah, hkrati pa je tudi samostojen napovedni dejavnik za ponovitev bolezni in zato vpliva na odločitev o zdravljenju. Bolnice z invazijo limfnih/krvnih žil in zasevki v bezgavkah imajo slabšo napoved poteka bolezni v primerjavi z bolnicami, pri katerih so prisotni zgolj zasevki ali samo invazija limfnih/krvnih žil. Invazije limfnih/krvnih žil ne prištevamo med klasične napovedne dejavnike, ker ni konsenza o tem, kako definirati limfovaskularno invazijo, ali je treba razlikovati med invazijo limfnih in krvnih žil ter na kakšen način in kako meriti obsežnost invazije.

Prizadetost pazdušnih bezgavk

Prizadetost pazdušnih bezgavk je najpomembnejši samostojni prognostični dejavnik za večino rakov dojke. Prisotnost zasevkov v pazdušnih bezgavkah močno korelira z velikostjo tumorja. Preživetje se niža z vsako prizadeto pazdušno bezgavko. Prizadetost pazdušnih bezgavk je hkrati znak večje verjetnosti za razsoj bolezni, kirurška odstranitev bezgavk pa glede na sedanje raziskave nima večjega vpliva na preživetje.

Na preživetje vplivajo zasevki (imenujemo jih tudi makrozasevki), ki so večji od 0,2 cm v najdaljšem premeru. Večino zasevkov lahko identificiramo v bezgavkah, ki jih pravilno vzorčimo tako, da jih narežemo na 2-mm rezine, vklopimo v parafin v pravilnem zaporedju in iz vsakega bloka pregledamo po eno reprezentativno rezino HE. Če makroskopsko nesumljivih bezgavk ne pregledamo ustrezno v celoti, lahko zgrešimo do 40 % zasevkov. Za dokaz mikrozasevkov (večji od 0,2 mm in manjši od 2 mm) in izoliranih tumorskih celic so potrebne dodatne imunohistokemične preiskave, njihova prisotnost v pazdušnih bezgavkah pa ne vpliva bistveno na prognozo.

Palpacija ali katerakoli slikovna preiskava ne moreta z gotovostjo izključiti možnosti zasevka v pazdušnih bezgavkah. Večina bolnic ima ob diagnozi le posamezne bezgavke zajete z manjšimi zasevki. Tumorske celice se iz dojke drenirajo v eno ali dve bezgavki v pazduhi, le izjemoma v bezgavke druge regije. Te bezgavke imenujemo varovalne bezgavke in jih kirurg lahko identificira med operacijo s pomočjo ustreznega barvila ali kontrasta in pošlje na histološko preiskavo. Če v varovalni bezgavki ni tumorja, je velika verjetnost, da ga ni niti v drugih pazdušnih bezgavkah. Manj kot 10 % bolnic ima namreč ob negativni varovalni bezgavki zasevke v drugih, nevarovalnih pazdušnih bezgavkah. Intramamarne bezgavke so le redko varovalne bezgavke, seveda pa jih

moramo, če so v njih zasevki, prišteti k pazdušnim bezgavkam pri določanju stadija. Biopsija varovalne bezgavke je učinkovita metoda za ugotavljanje prizadetosti pazdušnih bezgavk pri bolnicah z rakom dojk. Kirurška odstranitev vseh pazdušnih bezgavk pri bolnicah brez zasevkov v varovalnih bezgavkah oz. z minimalno prizadetostjo varovalnih bezgavk (izolirane tumorske celice ali mikrozasavki) ni potrebna.

Estrogenski receptorji, progesteronski receptorji in HER2

V rutinski obravnavi bolnic z invazivnim rakom dojk imajo trije molekularni označevalci, estrogenski receptorji (ER), progesteronski receptorji (PR) in HER2, ključno vlogo in jih določamo rutinsko na vseh invazivnih karcinomih. Vsi trije so prognostični in prediktivni dejavniki. Natančno določanje statusa ER, PR in HER2 je ključnega pomena za uspešno zdravljenje bolnic z rakom dojk in naloga oddelka za patologijo je, da zagotavlja pravilne rezultate dodatnih preiskav, s katerimi molekularne označevalce določamo. V ta namen uporabljamo ustrezne kontrole, s katerimi zagotavljamo nadzor nad kakovostjo dodatnih preiskav, oddelk za patologijo pa mora biti vključen tudi v vsaj eno izmed evropskih shem za zunanjo oceno in nadzor kakovosti v patologiji (NEQAS, NORDIC ...).

ER je jedrni transkripcijski faktor, ki ga aktivira hormon estrogen in nato stimulira rast normalnega epitelija dojke. Na enak način spodbuja tudi rast tumorskih celic. ER določamo imunohistokemično. Metoda je enostavna, senzitivna in specifična. Patolog s pomočjo mikroskopskega pregleda oceni delež pozitivnih jeter tumorskih celic. Približno 80 % invazivnih karcinomov dojk izraža ER, delež pa variira od 1 % do 100 %. Status ER je močan prediktivni dejavnik odgovora na hormonsko zdravljenje in to je tudi glavni razlog, da ga določamo na vseh invazivnih karcinomih.

Tudi PR določamo imunohistokemično. ER regulirajo izražanje PR. PR aktivira hormon progesteron, PR pa nato stimulirajo tumorsko proliferacijo. PR izraža 60–70 % vseh invazivnih karcinomov dojk, delež pozitivnih jeter pa prav tako kot pri ER variira od 1 % do 100 %. Obstaja neposredna korelacija med deležem tumorskih celic, ki izražajo hormonske receptorje, in odgovorom na hormonsko zdravljenje.

Gen HER2 na kromosomu 17 kodira receptor za rastni faktor na površini normalnih epiteljskih celic dojke. Gen HER2 je pomnožen (amplificiran) v 15 %

invazivnih karcinomov dojk. Posledica amplifikacije gena je višje izražanje proteina HER2, posledica je več receptorjev za rastni faktor in hitrejša proliferacija tumorskih celic. Status HER2 določamo imunohistokemično in/ali s fluorescentno hibridizacijo *in situ* (FISH). Za določanje statusa HER2 obstajajo natančne smernice, ki jih morajo oddelki za patologijo upoštevati, da bi zagotovili kar se da natančne rezultate preiskave in uspeh zdravljenja. Povezava med statusom HER2 in izidom bolezni je precej kompleksna. HER2-pozitivni tumorji dobro odgovorijo na zdravljenje s tarčnimi zdravili, ki se vežejo na HER2-protein na površini tumorske celice (npr. trastuzumab in lapatinib). Glavni namen določanja statusa HER2 je iskanje bolnic z invazivnim karcinomom dojk, ki so primerne za zdravljenje s tarčnimi zdravili. HER2-pozitivni tumorji imajo močno pozitivno sklenjeno membransko imunohistokemično reakcijo (IHK 3+) v več kot 10 % celic in/ali HER2-amplifikacijo, ki jo dokažemo s preiskavo FISH. Pozitivni so tudi tumorji, ki imajo srednje močno pozitivno sklenjeno membransko imunohistokemično reakcijo (IHK 2+) in amplifikacijo gena HER2. Tumorji, ki so imunohistokemično negativni ali imajo šibko membransko imunohistokemično reakcijo (0 ali 1+), imajo praviloma normalno število genov HER2 in so HER2-negativni.

Številni dejavniki vplivajo na določanje ER, PR in HER2. Pomemben predanalitični dejavnik je fiksacija. Tumorje moramo fiksirati takoj po odvzemu in zagotoviti ustrezen čas fiksacije, ki ne sme biti prekratek ali predolg. Analitična faza zahteva uporabo validiranih postopkov in izurjeno osebje v laboratoriju, postanalitična faza pa izkušene patologe in standardiziran izvid. Rezultati določanja statusa ER, PR in HER2 so ključni za izbor optimalnega zdravljenja bolnic z invazivnim rakom dojk.

Vsem primarnim invazivnim karcinomom moramo torej rutinsko določiti status ER, PR in HER2. Ker se status pri majhnem deležu bolnic s ponovitvijo bolezni lahko spremeni, moramo status hormonskih receptorjev in HER2 določiti tudi na recidivnem tumorju/zasevkih.

MIB-1

Proliferacijski indeks MIB-1 (tudi Ki-67) je nehistski jedrni protein, ki je prisoten v vseh fazah celičnega cikla, od G1 do M, v mirujočih celicah (G0) pa ni izražen. Dokažemo ga imunohistokemično. Ocenjujemo delež pozitivnih tumorskih celic. Nekatere študije so nedvomno dokazale, da je MIB-1 neodvisen

napovedni dejavnik slabšega preživetja bolnic z rakom dojk in negativnimi pazdušnimi bezgavkami. Ker je metoda semikvantitativna in subjektivna, saj ni jasnih protokolov za vrednotenje rezultatov, MIB-1 ni splošno sprejet napovedni dejavnik in po priporočilih ameriških patologov ni obvezni del histološkega izvida. Kljub subjektivnosti metode pa ga številni kliniki uporabljajo pri odločitvi o zdravljenju določenih invazivnih karcinomov dojk in ga zato v mnogih evropskih državah, tudi v Sloveniji, določamo rutinsko in rezultat zapišemo v histološki izvid.

Tumor-infiltrativni limfociti (TIL)

V zadnjih nekaj letih so študije dokazale, da so limfociti, ki infiltrirajo tumor (TIL), pomemben prediktivni napovedni dejavnik odgovora na neoadjuvantno kemoterapijo pri bolnikih s trojno negativnim rakom dojk (TNBC) in HER2-pozitivnim rakom dojk. Popoln patološki odgovor na neoadjuvantno kemoterapijo je tem verjetnejši, čim višji je delež TIL. Posamezne študije so prediktivni napovedni pomen TIL za odgovor na neoadjuvantno zdravljenje dokazale tudi pri hormonsko odvisnem raku. V posameznih raziskavah so ugotovili, da je višji TIL povezan tudi z daljšim preživetjem bolnic s TNBC in HER2-pozitivnim rakom dojk, nasprotno pa je bil višji TIL v skupini bolnic s hormonsko odvisnimi tumorji povezan s krajšim preživetjem. Patolog na podlagi mikroskopskega pregleda po standardizirani metodi oceni TIL: glede na delež tumorske strome, ki jo zajemajo limfociti, granulociti in makrofagi, opredeli TIL kot blag (0–10 % infiltrirane tumorske strome), zmeren (11–59 % infiltrirane tumorske strome) ali izrazit (≥ 60 % infiltrirane tumorske strome). Ocena je semikvantitativna in subjektivna, še zlasti na vzorcih debeloigelnih biopsij, kjer meja med intratumorsko stromo in okolico velikokrat ni jasna, kljub temu pa TIL odraža intenzivnost imunskega odgovora na tumor in sugerira, da aktivacija ustreznega imunskega odgovora na tumor vpliva na preživetje bolnikov z rakom dojk.

PD-1/PD-L1

Imunoterapija z zaviralci imunskih nadzornih točk PD-1/PD-L1 je v zadnjem desetletju botrovala zelo uspešnemu zdravljenju nekaterih tumorjev, ki so neodzivni na konvencionalno sistemsko zdravljenje, kot sta npr. maligni melanom in nedrobnocelični rak pljuč. Posamezne novejšje klinične raziskave pa so potrdile njeno učinkovitost tudi pri zdravljenju metastatskega raka dojk,

predvsem TNBC. Zaradi visokih stroškov zdravljenja z zaviralci PD-1/PD-L1 in možnih toksičnih stranskih učinkov bo treba poiskati zanesljive prediktivne dejavnike odgovora na imunoterapijo, da bomo lahko zdravili le tiste bolnike z rakom dojk, pri katerih bo takšno zdravljenje učinkovito. Zaenkrat je edini prediktivni dejavnik imunohistokemično določanje izražanja PD-L1 na tumorskih in imunskih celicah, ki ga določamo patologi z mikroskopskim pregledom tumorskega tkiva. Reakcijo ocenimo semikvantitativno in rezultat v histološkem izvidu zapišemo kot delež pozitivnih tumorskih in/ali imunoloških celic. Metoda za rak dojk zaenkrat še ni standardizirana, zato je v rutinski diagnostiki še ne uporabljamo.

Literatura

1. Lakhani SR, Ellis IO, Schnitt SJ, Tan PH, Van de Vijver MJ, eds. (2012). WHO classification of Tumors of the Breast. IARC Press: Lyon.
2. Edge SB, Byrd DR, eds (2010). AJCC cancer staging manual. 7th edition. Springer: New York.
3. Čufer T. Vpliv lastnosti primarnega raka dojk na kraj in čas razvoja pri bolnicah z rakom dojke stadijev I in II. Doktorsko delo. Ljubljana: medicinska fakulteta, 1995.
4. Elston CW, Ellis IO. Assesment of histologic grade. In: Elston CW, Ellis IO, eds. Systemic pathology. 3rd ed. The Breast. Churchill Livingstone: Edinburgh.
5. Weiss JR, Moysich KB, Swede H. Epidemiology of male breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005: 20-26.
6. Denkert C, von Minckwitz G, Darb-Eswahani S, Lederer B et al. Tumor-infiltrating lymphocytes and prognosis in different subtypes of breast cancer: a pooled analysis of 3771 patients treated with neoadjuvant therapy. *Lancet Oncol* 2018: 40-50.
7. Wein L, Luen SJ, Savas P, Salgado R and Loi S. Checkpoint blockade in the treatment of breast cancer: current status and future directions. *Br J Cancer* 2018: 4-11.