

3 Patologi

3.1 Patologiprocedurer og molekylærpatologiske analyser

3.1.1 Resumé af DBCG's anbefalinger

Formål

At sikre optimal patoanatomisk diagnostisk udredning og optimal makroskopisk og mikroskopisk håndtering af operationspræparater og dermed sikre, at patienterne får den korrekte behandling.

Metode

Retningslinjerne er udarbejdet på basis af en gennemgang af den nyere litteratur.

De behandlingsmuligheder, der i dag tilbydes brystkræftpatienter, stiller betydelige krav til vores speciale, idet anbefaling om behandling for en stor del er baseret på resultatet af patoanatomiske og molekylærpatologiske undersøgelser. De væsentligste parametre i denne henseende er tumordiameter, malignitetsgrad, lymfeknudestatus, histologisk subtype, tilstedeværelse af karinvasion og relation til resektionsrande samt påvisning af prædiktive faktorer og identifikation af molekylær subtype.

Allokering af brystkræftpatienter i lav- og højrisikogruppe baserer sig ud over alder på patoanatomiske og molekylærpatologiske karakteristika. Her i landet følges både internationale anbefalinger samt anbefalinger udarbejdet på baggrund af nationale DBCG opgørelser. I Danmark klassificeres patienter som tilhørende lavrisikogruppen, hvis de opfylder visse kriterier (se kapitel 6.1. Udvælgelse til systemisk behandling). Alle andre patienter vil få tilbudt adjuverende systemisk behandling.

I det følgende omtales biopsityper og håndtering af disse, udskæringsprocedurer for operationspræparater, inkl. specielle forhold vedr. makroskopisk/mikroskopisk undersøgelse og undersøgelse for prædiktive faktorer og molekylære subtyper. Væsentlige dele af procedureteksten vil være at finde i komprimeret form i vejledningen til patologiskemaer (www.dbcg.dk). Patologiskemaer findes i elektronisk udgave.

3.1.2 Rekommandationer

- **Triple test (palpation, billeddiagnostik samt grovnålsbiopsi (foretrækkes)/ finnålsaspiration) udføres som standard procedure ved udredning af forandringer i brystet. Triple testen danner baggrund for definitiv, præoperativ diagnose, og giver dermed mulighed for at tilrettelægge et optimalt behandlingsforløb, ligesom den diagnostiske usikkerhed ved frysesnitsundersøgelse undgås. Patienter under udredning for brystkræft konfereres på MDT (MultiDisciplinær Teamkonference).**

- I forbindelse med lumpektomi foretages orientering af lumpektomipræparatet i samarbejde mellem kirurg og patolog. Generelt anbefales det, at det er patologen, der gennemskærer præparatet og vurderer afstande til resektionsrande.
- I tilfælde hvor man ikke har en veldefineret tumor, eksempelvis ved fjernelse af suspekterede mikroforkalkninger, undlades makroskopisk vurdering af resektionsrande.
- Bestemmelse af histologisk subtype, receptorerundersøgelse (ER og HER2) samt Ki67 udføres på alle invasive karcinomer. Malignitetsgradering foretages udelukkende på invasivt ductalt og lobulært karcinom (NOS – Not Otherwise Specified). Tumorstørrelse, antal tumorfoci, forekomst af karinvasion samt afstand til resektionsrande anføres.
- Multigen Test. PAM50 udføres på alle postmenopausale ER+/HER2- patienter med ≤ 3 positive lymfeknuder og Prognostisk Score Indeks: Q2.
- Sentinel node (SN). I tilfælde af frysesnitsundersøgelse på SN skal hele lymfeknuden/alle (max. 3) lymfeknuder til frys.
- Aksildissektion (ALND) kan anses kun for komplet, hvis min. 10 lymfeknuder er fjernet.
- DCIS klassificeres efter Van Nuys klassifikation.
- Tilstedeværelsen af klassisk LCIS i resektionsrandene nødvendiggør ikke re-resektion.
- Medicinsk behandling før kirurgisk indgreb tilbydes i forbindelse med:
 - Præoperativ onkologisk behandling til lokalavanceret brystkræft (LABC).
 - Neoadjuverende kemoterapi (NACT) til downsizing/downstaging af primært operable tumorer.
 - Lobulære karcinomer er ikke kandidater til NACT, hvorfor tumortypen skal afklares på præoperativ grovnålsbiopsi.
 - Ved MDT kan besluttes at makrovurdering af resektater fra patienter med MR verificeret totalt tumorsvind efter NACT kan udelades.
 - Receptorstatus gentages efter behandling.
 - SN procedure foretages efter NACT, og som udgangspunkt uden frys.
 - Enhver form for spredning til lymfeknude efter NACT skal kodes: Metastase, karcinom

- Lokoregionalt recidiv håndteres kirurgisk med kurativt sigte og præparatet beskrives i henhold til standard procedure (tumorstørrelse, tumortype, receptorstatus, afstand til resektionsrande, etc.).
- Alle patologidata på primære tumorer og forstadier (duktalt karcinom in situ og lobulært karcinom in situ) indberettes elektronisk til DBCG.
- Diagnostik af ikke-epiteliale tumorer i brystet følger WHO's anbefalinger.
- Ved profylaktisk mastektomi udtages kvadrantsnit, snit i relation til papil samt normalt væv til biobank.
- Immunhistokemiske farvninger skal kvalitetssikres.

3.1.2 Ansvarlig

Dette kapitel er udarbejdet af DBCG's Patologiudvalg.

3.2 REKOMMANDATIONER

- Triple test (palpation, billeddiagnostik samt grovnålsbiopsi (foretrækkes)/ finnålsaspiration) udføres som standard procedure ved udredning af forandringer i brystet. Triple testen danner baggrund for definitiv, præoperativ diagnose, og giver dermed mulighed for at tilrettelægge et optimalt behandlingsforløb, ligesom den diagnostiske usikkerhed ved frysesnitsundersøgelse undgås. Patienter under udredning for brystkræft konfereres på MDT (MultiDisciplinær Teamkonference).

3.2.1 Nålebiopsi

Ved klinisk og/eller mammografisk malignitetssuspekt tumor tages, hvis det er teknisk muligt, GNB til histologisk undersøgelse / FNA til cytologisk undersøgelse. GNB foretrækkes (kapitel 7.1.3).

3.2.1.1 Cytologisk undersøgelse af finnålsaspirater fra mamma

Der er taget udgangspunkt i: "European Guidelines for Quality Assurance in Mammography Screening, 4th edition 2006 og supplement 4th edition 2013, Ed. N. Perry et al" [1, 2].

Makroskopi

Aspiratet modtages udstrøget og tørt. Antal glas og farvning (May-Grünwald-Giemsa) anføres.

Mikroskopi

En endelig diagnose for malignitet eller benignitet bør så vidt muligt afgives. Andelen af endelige diagnoser vil klart øges med erfaringen hos både patolog og aspiratør.

Diagnosen bør altid angives som en af følgende 5 kategorier, men det står patologen frit for at supplere med yderligere diagnostiske udsagn (og SNOMED-koder):

- C1 Uegnet.
Angiver et sparsomt eller acellulært materiale eller dårlig præparering. Betegnelsen "uegnet" for et aspirat er til en vis grad subjektiv og kan afhænge af erfaringen hos den læge, der har foretaget aspirationen, og den læge, der har diagnosticeret prøven. Lav cellularitet (sædvanligvis færre end 5 grupper af epitelceller) er tilstrækkeligt til at kalde et aspirat for uegnet, med mindre der klinisk er mistanke om lipom, og der ses fedtvæv/fedtceller i aspiratet. Præpareringsartefakter, autolyse eller udtalt forekomst af blod kan også være grund til at kalde et aspirat for uegnet.

Præpareringsartefakter er f.eks:

1. Knuste celler, hvor materialet er for hårdt udstrøget.
2. Udtørring, hvor smears får lov til at tørre for langsomt, eller hvor vådfikserede smears er tørret ud før fiksering.
3. Tykke udstrygninger, hvor overliggende blod, proteinrig væske eller celler gør billedet uklart og vurdering umulig.

Det er ofte nyttigt at gøre en kommentar om årsagen til, at aspiratet betegnes uegnet.

- C2 Benign.
Angiver en adækvat prøve, der ikke viser tegn på malignitet. Aspiratet er i denne situation ofte cellefattigt eller moderat cellerigt og består hovedsageligt af regelmæssige, sammenhængende duktusepitelceller. Disse arrangerer sig generelt som monolag, og cellerne har karakteristiske benigne cytologiske træk. Baggrunden udgøres sædvanligvis af nøgne kerner liggende enkeltvis eller parvis. Såfremt der også findes cystiske strukturer i det aspirerede bryst, vil en blanding af skummakrofager og regelmæssige apokrine celler være en del af billedet. Fragmenter af stroma og/eller fedtvæv er almindelige fund. Til denne kategori hører også materiale fra cyste/absces/fedtnekrose trods fravær af epitel.

En diagnose af specifikke tilstande som f.eks. fibroadenom, fedtnekrose, granulomatøs mastitis, lymfeknude etc. kan foreslås, hvis der er tilstrækkelige træk tilstede til, at diagnosen kan afgives med stor sandsynlighed.

- C3 Atypi, formentlig benign.
Alle karakteristika for et benignt aspirat, som beskrevet ovenfor, kan ses.

Desuden er der visse træk, som ikke normalt ses i benigne aspirater, f.eks. en eller flere af følgende:

1. Kernepleomorfi.
2. Delvis tab af cellekohæsion.
3. Kerne- og cytoplasmaforandringer forårsaget af hormonel påvirkning (graviditet, p-piller, HRT) eller behandlingseffekt.

Øget cellularitet kan følge ovenstående træk.

Det videre patientforløb skal ved denne diagnose afklares på den multidisciplinære mammakonference.

- C4 Malignitetssuspekt.
Patologens mening er, at materialet er suspekt, men ikke diagnostisk for malignitet.

Der er tre hovedårsager:

1. Prøvematerialet er sparsomt, dårligt bevaret eller dårligt præpareret, men nogle celler med maligne træk er til stede.
2. Prøven viser nogle maligne træk, men overbevisende maligne celler er ikke til stede. Graden af abnormalitet bør være sværere end i kategori C3.
3. Prøven har generelt et benigt mønster med et stort antal nøgne kerner og/eller sammenhængende celleflager, men viser her og der celler med distinkte maligne træk.

- C5 Malign.
Angiver en adækvat prøve indeholdende celler, der er karakteristiske for karcinom eller anden malignitet: kernepleomorfi, dissociering, cellerigdom. Det kan for det meste ikke afgøres, om tumorcellerne er fra karcinom in situ (CIS) eller invasivt karcinom. Fund af mucin, nekrose eller calcifikationer bør rapporteres.

Den, der fortolker/diagnosticerer på finnålsaspiratet, må føle sig overbevist om diagnosen. Malignitet bør ikke diagnosticeres på basis af et enkelt kriterium, men på en kombination af flere kriterier.

SNOMED-kodning

C1	M09010	materialet uegnet til diagnostisk vurdering
C2	M09462	ingen malignitetssuspekterede celler
C3	M69700	atypiske celler
C4	M69760	malignitetssuspekterede celler
C5	M80013	maligne tumorceller
	P31060	finnålsaspirat
	T-koder	se SNOMEDkoder

3.2.1.2. Grovnålsbiopsi

Histologisk undersøgelse af GNB fra mamma

Anvendelse af GNB er stigende på bekostning af FNA. Begge metoder har imidlertid hver sine fordele og kompletterer hinanden. GNB foretrækkes.

Fremsendelse

Prøven fremsendes i formalin med tilhørende rekvisition i overensstemmelse med afdelingens rutine. Det anbefales, at rekvisitionen indeholder oplysninger om lokalisering, palpations- og mammografifund, specielt om der er mikroforkalkninger, og om biopsien er taget under billeddiagnostisk vejledning (røntgen- eller ultralydsvejledning). BIRADS klassifikation bør fremgå. Fremsendelse med henblik på frysediagnostik kan ikke anbefales.

Makroskopi

Biopsiernes længde og antal angives. Der trinskæres i mindst 3 niveauer og farves rutinemæssigt.

Ved LABC eller hvis NACT overvejes foretages immunhistokemisk analyse for ER, HER2 og Ki67.

GNB til histologisk undersøgelse for mikroforkalkninger (stereotaktisk biopsi) udføres af røntgenafdelingen mhp. påvisning af repræsentative forkalkninger i biopsierne inden fremsendelse til patologiafdelingen. På patologiafdelingen skæres 6 trinsnit af hver biopsi. Såfremt der ikke findes forandringer, der kan forklare det mammografiske fund (dvs. forkalkninger og/eller DCIS), kan der skæres yderligere 3 trinsnit.

Herudover er yderligere snit kun relevant i forsøg på bedre at fremstille evt. fund i de første snit. Forkalkningerne kan være tabt under vævspræparationen, eller der kan være tale om oxalatkrystaller, der er farveløse og derfor kun ses i polariseret lys, specielt i dilaterede dukter [3, 4].

Det anbefales endvidere, at patienter med problemstillingen mikroforkalkninger diskuteres på tværfaglige konferencer med deltagelse af radiolog, kirurg og patolog, jf. Europæiske retningslinier [2].

I et britisk studium fra 2007 inkluderende 100 nålebiopsier med ovennævnte problemstilling kunne man ved 3 trinsnit stille en definitiv diagnose i 89 % [5]. Ved yderligere 3 trinsnit øgedes dette tal til 97 %, og kun i 3 % var det nødvendigt med i alt 9 snit. I et enkelt tilfælde ville de 6 trinsnit have medført benign diagnose, som i trinsnit 7 - 9 ændredes til suspicio for DCIS.

Mikroskopi

Det anbefales, at nålebiopsierne klassificeres efter en 5-trinsskala på samme måde som finnålsbiopsierne (se 3.2.1.1 "Cytologisk undersøgelse af finnålsaspirater fra mamma"). Man opnår herved anvendelige standarder til kvalitetssikring. Det skal imidlertid påpeges, at de 5 kategorier ikke er umiddelbart sammenlignelige.

Diagnosen bør altid angives som en af følgende 5 kategorier, men det står patologen frit for at supplere med yderligere diagnostiske udsagn (og SNOMED-koder):

- B1 Uegnet/ikke sikkert repræsentativ.
Prøven kan være uegnet på grund af artefakt, eller hvis den kun består af stroma. Det kan også dreje sig om normalt væv i tilfælde, hvor der er en klinisk og/eller radiologisk forandring. Det er ofte nyttigt at gøre en kommentar om årsagen til, at biopsien betegnes uegnet.
- B2 Benign/normal.
Det drejer sig om en benign forandring, sædvanligvis en abnormitet, som beskrives detaljeret i teksten. Forskellige former for aldersforandringer og benigne mikroforkalkninger, fibroadenomer, skleroserende adenose samt hamartomer hører også til denne kategori.
- B3 Forandringer af uklar natur.
En abnormitet, som sædvanligvis er benign, men som tilskrives en øget relativ risiko for malignitet eller kan findes samtidig med maligne forandringer. Det kan f.eks. være intraduktalt papillom, lobulært karcinom in situ (ikke pleomorf variant), phyllodes tumor, radiale ar samt læsioner

med flad epitelial atypi og atypisk duktal hyperplasi.

- B4 Malignitetssuspekt.
Forandringen er suspekt, men ikke diagnostisk for malignitet. Mistanken kan gælde både invasivt karcinom og karcinom in situ. Årsagen til usikkerheden er ofte artefakt, at det mistænkte område er minimalt, eller at celleforandringerne er inkonklusive. Det kan også dreje sig om mistanke om anden malignitet. Endeligt kirurgisk indgreb bør ikke foretages på en diagnose i denne kategori. Bør drøftes ved multidisciplinær konference.
- B5 Malign.
Repræsentativt materiale med sikkert maligne forandringer, enten invasivt karcinom eller karcinom in situ, i sjældne tilfælde anden malignitet. Ved konsensus med klinisk og/eller radiologisk undersøgelse medfører denne kategori oftest endeligt kirurgisk indgreb.

SNOMED-kodning

Kodeudsagnet skal altid indeholde en af flg. M-koder (B1-B5), men der kan evt. suppleres med yderligere koder, om det måtte ønskes.

B1	M09010	materialet uegnet til diagnostisk vurdering
	M09013	materialet ikke sikkert repræsentativt
B2	M09450	ingen tegn på malignitet
B3	M01090	atypisk histologisk forandring
B4	M8000a	malignitetssuspekt histologisk forandring
B5	M80103	karcinom
	M85002	DCIS
	M852a2	LCIS, pleomorf
	M80003	malign tumor
	M 30180	mikroforkalkning påvist
	M 30181	mikroforkalkning ikke påvist
	P30990	nålebiopsi
	P30999	nålebiopsi, stereotaktisk
	T- koder	se SNOMEDkoder

Særlige forhold ved GNB hos patienter, der skal indgå i NACT forløb (se afsnit 3.3.2).

- **I forbindelse med lumpektomi foretages orientering af lumpektomipræparatet i samarbejde mellem kirurg og patolog. Generelt anbefales det, at det er patologen, der gennemskærer præparatet og vurderer afstande til resektionsrande.**
- **I tilfælde hvor man ikke har en veldefineret tumor, eksempelvis ved fjernelse af suspekterede mikroforkalkninger, undlades makroskopisk vurdering af resektionsrande.**

- **Bestemmelse af histologisk subtype, receptorundersøgelse (ER og HER2) samt Ki67 udføres på alle invasive karcinomer. Malignitetsgradering foretages udelukkende på invasivt duktalt og lobulært karcinom (NOS – Not Otherwise Specified). Tumorstørrelse, antal tumorfoci, forekomst af karinvasion samt afstand til resektionsrande anføres.**

3.2.2 Lumpektomi

Lumpektomipræparater bør ideelt undersøges og udskæres i ufikseret tilstand peroperativt enten på OP sammen med kirurgen eller på patologiafdelingen med henblik på afstanden til resektionsrandene. Orienteringen af lumpektomipræparatet sker i samarbejde mellem kirurg og patolog. Det kan være med eller uden hud, papil og bundfascie. Hvis bundfascien ikke er medtaget, skal det anføres af kirurgen. Præparatet skal være entydigt markeret. Generelt anbefales det, at det er patologen, der gennemskærer præparatet og vurderer afstanden til resektionsrande [6].

Tumorstørrelse

Tumorstørrelse er en prognostisk faktor ved brystkræft [7]. Med indførelsen af landsdækkende mammografiscreening reduceres tumorstørrelsen [8] hvilket formentlig er en medvirkende årsag til den gunstige overlevelseseffekt af diverse screeningsprogrammer. I Danmark medregnes tumorstørrelse som en risikofaktor, og en opgørelse af lavrisikogruppen i DBCG's 89-program har vist, at patienter med tumorer under 10 mm prognostisk adskiller sig fra større tumorer, også gruppen på 11-20 mm [9]. I dag skal patienter i lavrisikogruppen derfor have en tumor ≤ 10 mm (evidensniveau 1B).

Tumortype

De mest almindelige typer er duktalt karcinom NOS (ca. 80 %) og lobulært karcinom (ca. 10 %). De resterende 10 % fordeler sig på flere forskellige typer hvoraf nogle er forbundet med en god prognose. WHO klassifikation anvendes [10].

Malignitetsgrad

Traditionelt har man siden Bloom og Richardsons første arbejde fra 1957 graderet de duktale karcinomer i 3 prognostiske grupper (gr. I – højt differentieret, gr. II – middelhøjt differentieret, gr. III – lavt differentieret) [11]. Deres metode er siden modificeret flere gange, sidst af Elston et al [12]. Forfatterne argumenterer her for at gradere alle tumortyper. Danmark var det første land, der inkluderede malignitetsgraden i inddelingen af patienter i risikogrupper (DBCG89-protokollen), og selvom reproducerbarheden ikke er optimal, er der dog nu, som nævnt ovenfor, international konsensus om, at faktoren har en tilstrækkelig prognostisk vægt til at kunne bruges i risikovurderingen (evidensniveau 1B).

Makroskopi:

Præparatet måles i tre dimensioner.

Hudbeklædningen måles og vurderes (evt. papil, cicatrice og andre forhold).

Resektionrandene tuschmarkeres, præparatet opskæres i parallelle snit i sin helhed.

Største tumordiameter angives i mm og afstande til resektionsrande angives, og meddeles kirurgen peroperativt. Ved lumpektomi for invasivt karcinom tilstræbes en

afstand på minimum 5 mm; profund er en frit forskydelig bundfascie dog tilstrækkelig.

Mangler bundfascien, skal profunde flade opfattes som en siderand. Ved kavitet

angives relation til resektionsrandene.

Tumors største diameter er baseret på en samlet vurdering af tumorstørrelsen i lumpektomiopræparatet samt størrelsen af resttumor i et evt. reresektat. Ved 2 eller flere tumorer angives lokalisation, tumordiameter i mm og indbyrdes afstand. I DBCG-skemaet anføres kun diameteren af den største tumor.

Som minimum udtages repræsentative snit vinkelret på de 4 sideresektionsrande (medialt, lateralt, kranielt, kaudalt) samt superficielt og profund, såfremt afstand til tumor er under 15 mm. Herefter tages om muligt mindst tre snit fra tumor/kavitets væg, mindst et fra evt. papil. Hvis der er tumorvæv tilbage, anbefales at der udtages væv til opbevaring ved minus 80°C efter Dansk Cancer Biobanks anbefalinger [13]. Øvrige mammavæv vurderes, og der tages snit fra malignitetssuspekterede områder.

Mikroskopi:

Resektionsrande	Ved DCIS kræves en afstand på ≥ 2 mm fri margin, medmindre der gives strålebehandling som boost. Ved invasivt karcinom må der ikke være tumor "on the ink" [14]. LCIS i resektionsranden giver ikke indikation for reresektion. Afstand til undermineringsrand superficielt beskrives selvstændigt.														
Antal karcinomfoci	Hvis der findes flere klart adskilte karcinomfoci anføres det samlede antal og diameteren af de enkelte foci, og så vidt muligt afstand herimellem.														
Karinvasion	Sikkert endothelbeklædt hulrum skal kunne ses omkring tumorcellerne. Det vasculære hulrum skal være beliggende uden for karcinoms randpartier. I tvivlstilfælde kan man supplere med en eller flere endothelmarkører.														
Histologisk type	Tumorer inddeles efter WHO's klassifikation [10]														
Malignitetsgrad	Invasivt duktalt karcinom NOS og invasivt lobulært karcinom graderes efter flg. pointtabel: <table border="0" style="margin-left: 20px;"> <tr> <td style="vertical-align: top;">Tubulusdannelse</td> <td>1 mere end 75%</td> </tr> <tr> <td></td> <td>2 10 - 75%</td> </tr> <tr> <td></td> <td>3 mindre end 10%</td> </tr> <tr> <td style="vertical-align: top;">Mitoser</td> <td>1 færre end 10</td> </tr> <tr> <td></td> <td>2 10 - 19</td> </tr> <tr> <td></td> <td>3 20 eller flere</td> </tr> </table> <p>(det anførte antal gælder ved fielddiameter på 0.6 mm)</p> <p>Mitose-tallet vurderes i den mest mitoserige del af den invasive tumor og tælles optimalt i ca 10 sammenhængende HPF afhængig af field diameter jvnfør WHO's definition [10] (WHO)</p> <table border="0" style="margin-left: 20px;"> <tr> <td style="vertical-align: top;">Kernepleomorfi</td> <td>1 små, ensartede kerner med regelmæssig kromatinstruktur</td> </tr> </table>	Tubulusdannelse	1 mere end 75%		2 10 - 75%		3 mindre end 10%	Mitoser	1 færre end 10		2 10 - 19		3 20 eller flere	Kernepleomorfi	1 små, ensartede kerner med regelmæssig kromatinstruktur
Tubulusdannelse	1 mere end 75%														
	2 10 - 75%														
	3 mindre end 10%														
Mitoser	1 færre end 10														
	2 10 - 19														
	3 20 eller flere														
Kernepleomorfi	1 små, ensartede kerner med regelmæssig kromatinstruktur														

- 2 variabel størrelse og form, vesikulære, små nukleoler
- 3 store, pleomorfe, vesikulære med uregelmæssig kromatinstruktur og store nukleoler

Pointene tælles sammen, og resultatet indføres i DBCG-skemaet som grad I (3 - 5 point), grad II (6 – 7 point) eller grad III (8 – 9 point). Hvis det ikke er muligt at vurdere graden, f.eks. på grund af for lille invasiv komponent, anføres malignitetsgrad ikke.

SNOMED-kodning

P306X3	lumpektomi
P306Y3	mastektomi
P306Y4	mastektomi, subcutan med papilbevarelse
PX2001	billeddiagnostisk markering (f.eks. Frank's nål)
P32940	nedfrysning af væv i biobank

ÆYYYY11	Grad I
ÆYYYY12	Grad II
ÆYYYY13	Grad III

Tillægskoder v. invasivt ductalt karcinom:

ÆF5101	neuroendokrin uddifferentiering
ÆF5104	medullære træk

Størrelsen af tumor/tumorer kodes med:

ÆTDxxx, hvor xxx erstattes af den aktuelle diameter, f.eks. 9 mm kodes ÆTD009

T- og M-koder se SNOMEDkoder [15].

M09421	karinvasion påvist
T04441	bundfascie, højre mamma
T04442	bundfascie, venstre mamma

Kan anvendes når bundfascien fremsendes særskilt.

ÆSRxxx	afstand til sideresektionsrand, hvor xxx angiver antal mm
ÆUMxxx	afstand fra tumor til undermineringsrand, hvor xxx angiver Antal mm (anføres ved mastektomi præparater, når relevant)

P30624	reresektat
--------	------------

For udførlig kodevejledning henvises til Kodevejledning Mammacancer [15].

3.2.3 Mastektomi

Mastektomi præparatet bør om muligt undersøges i ufikseret tilstand og skal være entydigt markeret. Såvel opadtil som nedadtil vil der være mamma kirtelvæv, der ikke er hudbeklædt, nemlig den del af mamma vævet, hvor kirurgen har undermineret den overliggende hud (undermineringsrand). Den profunde flade af præparatet skal være dækket af muskelfascie (m. pectoralis major), eventuelt med områder af muskulatur. Bundfascien skal være intakt, specielt svarende til tumorområdet.

Ved tidligere excision af dybtliggende tumorer har det ofte været nødvendigt samtidig at fjerne muskelfascien. I disse tilfælde er det vurderingen af tumors forhold til fascien på excisionsbiopi/lumpectomi, der er gældende.

Makroskopi

Huden med papil og evt. cicatrice vurderes. Herefter skæres præparatet fra bunden i tynde, parallelle snit, der ikke gennemskærer huden. Tumorprocessen eller biopsikaviteten lokaliseres, og man vurderer, om tumor er fjernet makroradikalt eller ej. Tumorstørrelse og afstand til resektionsrande angives i mm. Hvis tumor ligger mindre end 15 mm fra en sideresektionrand/undermineringsrand, tages vinkelrette snit herfra ind mod tumor, efter at resektionranden er tuschmarkeret.

Mikroskopi

Se afsnit 3.2.2 Lumpektomi

SNOMED-kodning

Se afsnit 3.2.2 Lumpektomi

3.2.4 Receptorundersøgelse

3.2.4.1 ER

ER blev påvist i 1968 og er en stærk prædiktiv faktor ved brystkræft [16]. ER findes lokaliseret i tumorcellekernen og visualiseres via immunhistokemisk farvning [17]. Der foretages en semikvantitativ bestemmelse med et skøn over antallet af positive tumorcellekerner angivet i %. Grænsen for om tumor er positiv ligger ved ≥ 1 % positive tumorcellekerner uden hensyntagen til farvningsintensitet. Sædvanligvis vil ca. 80-85 % af tumorerne være ER positive. ER udføres på alle invasive tumorer. I den seneste EBCTCG metaanalyse [18] ses, at det er tilstedeværelsen af ER i den invasive tumorkomponent som har betydning for endokrin behandlingsrespons. Da PgR ikke har nogen prædiktiv betydning kan denne analyse undlades.

SNOMED-kodning

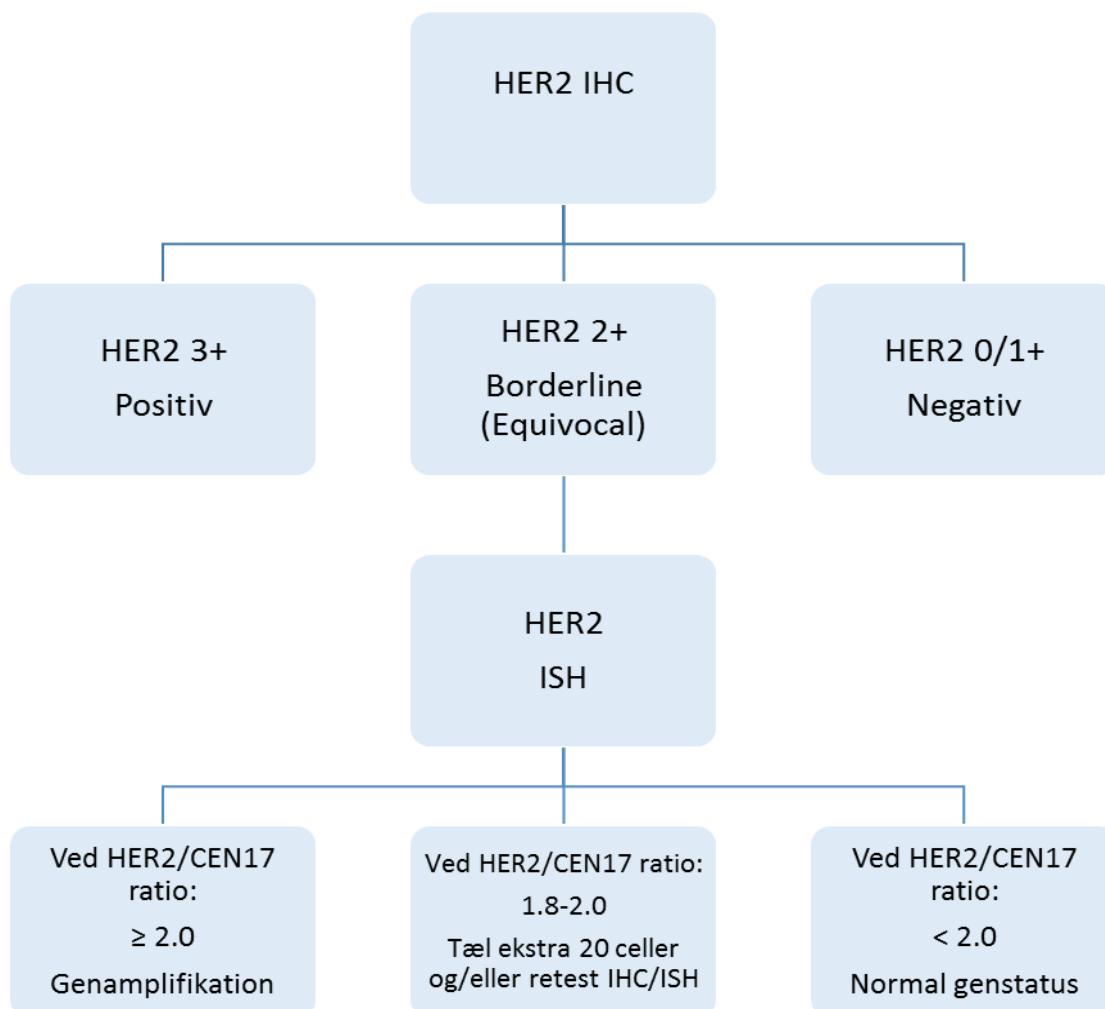
ÆKExxx	østrogenreceptor positivitet % pos. celler (ER)
ÆKFxxx	% pos. celler (PgR)

3.2.4.2 HER2

HER2 er en membranbundet tyrosinkinase. Immunhistokemisk findes HER2 overekspression i ca. 10-15% af uselektede mammakarcinomer [19]. Overekspressionen er tæt korreleret til amplifikation af det kodende gen. HER2 er en vækstfaktor i den såkaldte HER-familie, HER1-HER4. HER2 blev første gang påvist af Slamon et al i 1987 [20]. Siden er der lavet talrige undersøgelser, der har vist, at HER2 er en stærk prognostisk og prædiktiv faktor [21] og mål for anti-HER2 behandling (Trastuzumab, Pertuzumab etc.).

HER2 ekspression kan undersøges via to ligeværdige metoder: IHC som påviser den transmembranøst lokaliserede receptor i cellemembranen eller In Situ Hybridisering, (ISH) med visualisering af antal HER2 genkopier i kernen vha forskellige detektionssystemer (fluorescein, kromogen, sølv).

Den anbefalede algoritme for HER2 testning:



Den immunhistokemiske HER2 reaktion analyseres iht. standardiserede anbefalinger [22]:

- | | |
|----|---|
| 0 | Ingen reaktion eller svag inkomplet membranreaktion i $\leq 10\%$ af tumorcellerne. |
| 1+ | Svag og nærmest utydelig reaktion i $> 10\%$ af tumorcellerne, inkomplet membranfarvning. |
| 2+ | Svag til moderat komplet eller moderat inkomplet (U-formet) membranfarvning i $> 10\%$ af tumorcellerne, eller komplet og kraftig membranfarvning i $\leq 10\%$ af tumorcellerne. |
| 3+ | Kraftig reaktion i $> 10\%$ af tumorcellerne, komplet membranfarvning. |

0 og 1+ vurderes som negativ, 2+ som borderline (equivocal) og 3+ som positiv.

I tilfælde af 2+ suppleres med ISH-test til påvisning af HER2 genamplifikation.

Ved ISH analysen anbefales at der tælles signaler i minimum 20 tumorceller. Hele vævssnittet gennemses, og tælling foretages i de områder, hvor det vurderes, at der er forekomst af et øget antal HER2 gen kopier. HER2 genheterogenitet skal rapporteres, såfremt der er en sekundær population af celler, andragende mere end 10% af det samlede antal, som viser øget antal HER2 genkopier.

Ved anvendelse af ISH tests med to prober angives resultatet som en ratio mellem antal HER2 genkopier og antal CEN17 (centromer 17) kopier, hvor en ratio på $\geq 2,0$ repræsenterer HER2 genamplifikation. Hvis ratio befinder sig i intervallet mellem $> 1,8$ og $< 2,0$ anbefales yderligere tælling af 20 celler samt evt. retest.

Anvendes tests med monocolor probe skal der som definition for HER2 genamplifikation findes ≥ 6 HER2 genkopier/tumorcelle. Der vil være tale om HER2 borderline (equivocal) ved ≥ 4 og < 6 HER2 signaler/tumorcelle og normal HER2 genstatus, når der findes < 4 HER2 signaler/tumorcelle. Er der tale om et resultat, som er borderline (equivocal), anbefales det, at der tælles signaler i yderligere 20 celler samt evt. retestes med IHC og/eller ISH.

I DBCG anbefales ISH test udført med to prober således at det er HER2/CEN17 ratio som danner baggrund for beslutning om behandling.

Patienter med HER2 overekspression eller HER2 genamplifikation kan tilbydes anti-HER targeteret behandling.

SNOMED kodning:

IHC:

F29601 HER2 receptor normal ekspression

F29603 HER2 receptor overekspression

F29602 HER2 receptor borderline

ISH

FE 13B1 HER2 genstatus normal

FE 13B5 HER2 genamplifikation

FE 13B6 HER2 genstatus borderline

3.2.5 Ki67/MIB1

Ki67 er en proliferationsmarkør, der i flere undersøgelser har vist sig at have såvel prognostisk som prædiktiv værdi [23]. Der findes ingen entydig cut-off værdi mellem høj og lav proliferationsrate, idet forskellige opgørelser benytter sig af forskellige cut-off værdier [24]. Generelt ligger værdierne dog som oftest mellem 10-20% positive celler. Vi har valgt i første omgang at estimere proliferationsraten som %-positive celler, vurderet i hot-spots, (evidensniveau 4).

Den immunhistokemiske reaktion for ki67 er lokaliseret til tumorcellekernen.

Farvningen er heterogen med størst antal positive tumorcellekerner svarende til den invasive front af tumor (tumorperiferi). Der angives som for ER et semikvantitativt skøn for antal positive tumorceller i % i den invasive tumorfront og hotspots. Der tages ikke hensyn til farvningens intensitet. Findes under 10% positive tumorceller forsøges at give en mere præcis angivelse af procent positive tumorceller ex. 1% eller 5%. Den nedre grænse er 1%. Ligger den procentvis positive andel af tumorceller mellem 10 og 30 procent angives værdien i 5% intervaller. Ved over 30% positive celler angives værdien i 10% intervaller.

Kode:

ÆKlxxx, hvor xxx angiver procent.

- **Multigen Test. PAM50 udføres på alle postmenopausale ER+/HER2- patienter med ≤ 3 positive lymfeknuder og Prognostisk Score Indeks: Q2**

3.2.6 Multigen tests

Standard klinisk-patologiske risikofaktorer herunder biomarkøranalyse for ER og HER2 indgår i de nationale DBCG anbefalinger som grundlag for behandlingsallokering af de danske brystkræftpatienter [9, 17, 22, 25]. Det fremgår af den danske kvalitetsindikatorrapport for brystkræft 2015, at 93% af primært operable brystkræftpatienter bliver allokeret til systemisk behandling og 56% får kemoterapi alene eller efterfulgt af trastuzumab og/eller i kombination med endokrin terapi [26]. Ved St. Gallen konsensuskonference i 2015 [27] blev multigen tests anført som et betydningsfuldt prognostisk supplement til risikostratificering af postmenopausale ER+/HER2- brystkræftpatienter. Formålet hermed er ønsket om at kunne optimere selektionen af patienter med forventet positiv effekt af kemoterapi overfor de patienter der, grundet tumorbiologiske karaktertræk og molekyler subtype (Luminal A), som udgangspunkt har ringe effekt af kemoterapi eller alternativt har en så lav risiko for tilbagefald efter 10 år at bivirkningerne som følge af behandlingen vejer tungere end den skønnede effekt af kemoterapi som iht. EBCTCG metaanalyse reducerer risiko for tilbagefald med 30% [28].

En forudsætning for implementering af specifikke biomarkøranalyser herunder multigen tests i en klinisk rutinemæssig sammenhæng er at beslutning herom træffes ud fra et evidensbaseret grundlag med udgangspunkt i biomarkørens/testens opfyldelse af følgende tre kriterier: analytisk validitet, klinisk validitet og klinisk anvendelighed svarende til evidensniveau I(A/B) for risiko for tilbagefald efter 10 år [29, 30].

Flere studier med et prospektivt-retrospektivt design har dokumenteret den prognostiske betydning svarende til evidensniveau IB for de i Tabel 1 anførte multigen tests [31-38]. For MammaPrint gælder at de publicerede studier indtil publiceringen af 5 års opfølgning på det randomiserede fase 3 studie MINDACT overvejende har været af retrospektiv observationel karakter [39, 40]. I fase 3 studiet MINDACT (N=6693) blev 1550 kvinder, primært klassificeret som kandidater til kemoterapi ud fra en modificeret version af Adjuvant! Online, men med lav risikoscore ved MammaPrint, randomiseret til +/- kemoterapi. Studiet viste at gruppen randomiseret til ingen kemoterapi havde en 5 års risiko for fjernrecidiv (DR) på 5.6% mens gruppen randomiseret til kemoterapi havde en 5 års DR på 4.1% [41].

En undersøgelse af PAM50 (Prosigna) på DBCG99C kohorten omfattende ER+, HER2- (N0-N1) postmenopausale kvinder (N=2558) allokeret til 5 års endokrin behandling, viste at man kunne identificere en gruppe af patienter med meget lav risiko for tilbagefald svarende til 10 års DR på 4.3% (95% CI 2.8-6.1) $p < 0.0001$ uafhængig af lymfeknudestatus (N0-N1) [37, 42]. Tilsvarende resultater er opnået ved undersøgelse af PAM50 i både ATAC (N=1071) og ABCSG-8 (N=1478), begge randomiserede studier med prospektivt-retrospektivt design og med inklusion af postmenopausale ER+ kvinder [32, 33, 35, 36].

I studier med sammenligning af forskellige genprofiler har PAM50 (Prosigna) og EndoPredict suppleret med væsentlig mere prognostisk information end de øvrige tests i forhold til at identificere patienter med meget lav risiko for 10 års DR [31, 32]. Inklusion af dels et genbaseret proliferationsindex, samt kliniske risikofaktorer som tumorstørrelse og lymfeknudestatus i de specifikke beregningsalgoritmer har bidraget væsentligt hertil [43].

Som eneste validerede tests kan PAM50 og EndoPredict udføres decentralt i standard patologilaboratorier på formalinfikseret væv med høj reproducerbarhed efter forudgående verifikation af tilstedeværelse af invasivt karcinom i prøvematerialet som forudsætning for et validt prøvesvar [44, 45].

Applikation af forskellige gensignaturer på samme datasæt har demonstreret varierende korrelation på individuelt niveau hvilket betyder, at der bør udvises forsigtighed i tilfælde af ønske om applikation af forskellige tests regionalt såvel som nationalt [46-48].

	MammaPrint	Oncotype DX	EndoPredict	Prosigna	Breast Cancer Index
Test	Agendia 70-gen test	Genomic Health 21-gen recurrence score	Sividon 12-gen test	Nanostring 50-gen test ROR score	Biotheranostics 11-gen test
Platform	DNA microarray	RT-PCR	RT-PCR	NanoString nCounter	RT-PCR
Materiale	Frisk frosset væv eller FFPE	FFPE	FFPE	FFPE	FFPE
Central analyse	Ja	Ja	Nej	Nej	Ja
Population	NO-1	NO-1, ER+	NO-1, ER+/HER2-	Molekylær subtype NO-1, ER+/HER2-	NO-1, ER+/HER2-
Analytisk validitet	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
Klinisk validitet	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
Klinisk anvendelighed	(Ja)	Ja	Ja	Ja	Ja
Evidens niveau	3C	IB	IB (bedre end oncotypeDX)	IB (bedre end oncotypeDX)	IB
Prospektive protokoller	MINDACT ²⁰	TAILORx RxPONDER ADAPT	ADENDOM	OPTIMA ²⁷ PRECISION NEOPAL ECOG-ACRIN EA1131	UDVIDET ENDOKRIN BEHANDLING ¹⁷

Tabel 1. Kommercielt tilgængelige multigen tests [49, 50]

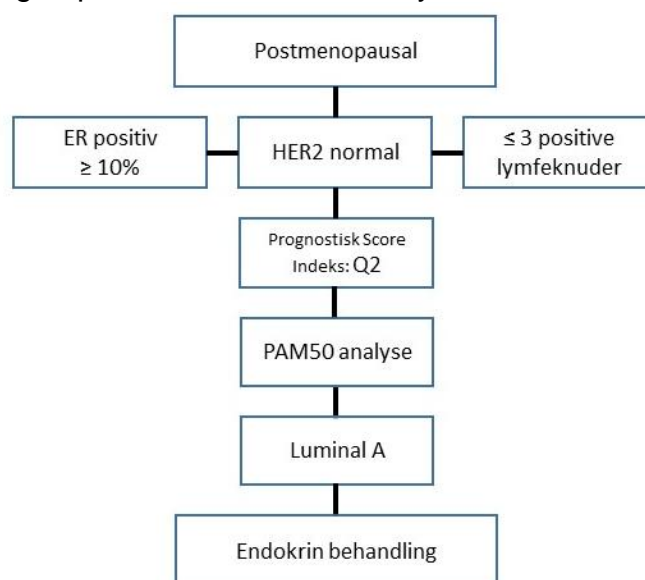
Forekomsten og den prognostiske betydning af de molekulære subtyper (Luminal A, Luminal B, HER2 enriched og Basallike) har været kendt gennem de seneste 16 år [51]. Kendskab til den molekulære subtype har i stigende grad vist betydning for valg af behandling dels med henblik på at skåne patienter for unødigt kemoterapi (Luminal A versus Luminal B) og dels med henblik på at kunne tilbyde målrettet individualiseret behandling og genetisk udredning (Basallike) [52]. Blandt de klinisk validerede tests med evidens niveau 1B er det aktuelt kun PAM50 der angiver de molekulære subtyper.

De fem multigen tests i Tabel 1 er alle klinisk anvendelige. Indtil videre er det PAM50 der umiddelbart kan kombineres med Prognostisk Score Indeks, PSI, som anvendes i DBCG baseret på resultater fra DBCG 99C kohorten [37, 42]. Retningslinjerne for kemoterapi er baseret på viden om patientens forventede overlevning i forhold til baggrundsbefolkningen. Overlevningen grupperes i kvartiler og angives som lav risiko (Q1), intermediær lav (Q2), intermediær høj (Q3) og høj (Q4). Hos patienter, der på baggrund af PAM50 har en Luminal A subtype, kan antallet, der skal tilbydes adjuverende kemoterapi, reduceres ud over det, der allerede sker, vha. PSI (se kapitel 6.1 medicinsk behandling).

Det skal understreges at de prognostiske multigen tests ikke kan erstatte den prædiktive information der opnås ved de standardiserede IHC analyser for henholdsvis ER og HER2.

Flere studier har vist, at subtypeklassifikation med anvendelse af IHC surrogatmarkører (ER, PR, HER2 og Ki67) bidrager med prognostisk og prædiktiv information [53-55]. Der er dog begrænsninger forbundet hermed specielt i forhold til anvendelsen af Ki67, hvilket blandt andet skyldes mangelfuld reproducerbarhed og uenighed om cutoff værdi [24, 56]. Digitaliseret aflæsning forventes at kunne bidrage til en forbedret reproducerbarhed, men der foreligger på nuværende tidspunkt ikke tilstrækkelig evidens herfor [57, 58]. Prat et al. viste i en mini metaanalyse med inklusion af 5994 cases med subtypeklassifikation bestemt ved både PAM50 og IHC en diskrepans på gennemsnitligt 30% (kappa 0.564) på tværs af de fire subtyper med størst diskrepans svarende til klassifikation af Luminal A (37.8%) og Luminal B (48.9%) [46]. En mulig forklaring herpå er, udover de førnævnte for Ki67, at 3 eller 4 IHC surrogatmarkører ikke er tilstrækkelige til at kunne gengive de molekulære subtyper. IHC surrogatmarkører kan således for nuværende ikke erstatte den genbaserede molekulære subtypebestemmelse [49, 50].

Algoritme til allokering af patienter til PAM50 analyse:



PAM50 analysen foretages på formalinfikseret paraffinindstøbt tumorvæv. Den invasive tumorkomponent afmærkes på HE snit (Figur 1).

Afhængig af den invasive tumorkomponents udbredning/areal (Tabel 2) foretages skæring af snit med snittykkelse på 10 µm til makrodissektion med henblik på RNA oprensning og PAM50 analyse.



Figur 1

Tumor areal	Antal snit til makrodissektion
4 – 19 mm ²	6
20 – 99 mm ²	3
≥ 100 mm ²	1

Tabel 2

Da resultatet af PAM50 analysen har direkte betydning for behandlingsallokering anbefales analysen udført på patienter i PSI Q2 gruppen og resultatet bør integreres i patologibesvarelsen (jvnf. UEMS dekret 2013)[59].

Den molekylær subtype - indtastes i DBCG patologiskema.
SNOMED koder for de molekylære subtyper er under oprettelse.

3.2.7 Lymfeknudestatus

Lymfeknudestatus er en stærk prognostisk faktor, idet forekomsten af metastaser til de aksillære lymfeknuder i stort set alle undersøgelser er en selvstændig prognostisk faktor [27]. Der henvises i øvrigt til rekommandationer for sentinel node procedure i kap.12.

- **Sentinel node (SN). I tilfælde af frysesnitsundersøgelse på SN skal hele lymfeknuden/alle (max. 3) lymfeknuder til frys.**

3.2.7.1 Sentinel Node

Sentinel node fremsendes fra kirurgisk afdeling (ufikseret, hvis der ønskes frysesnitundersøgelse) med angivelse af antal lymfeknuder, og gerne om de er påvist med tracerteknik (counts)og/eller farvestofmetode (blå). Der modtages almindeligvis 3 eller færre lymfeknuder.

Makroskopi

Lymfeknuder skæres i skiver eller indstøbes hele, dog altid således at ingen skive må være mere end 2 mm tyk. Alt indstøbes.

I tilfælde af frysesnitsundersøgelse skal hele lymfeknuden/alle (max. 3) lymfeknuder til frys.

Mikroskopi

Hvis der ikke i frysesnit findes metastaser, foretages HE + cytokeratinfarvning og supplerende trin af 0,35 mm tykkelse (350 my) ned i de paraffinindstøbte vævsblokke på 3 niveauer (d.v.s i alt 4 sæt).

Ved metastase i en lymfeknude forstås såvel makrometastase som mikrometastase. Metastasen registreres som mikrometastase, hvis det største tumorområde (vurderet på ét snit) er >200 celler eller $> 0,2$ mm og/eller ≤ 2 mm. Som mikrometastase medtages tumoremboli i lymfeknudens kapsel og randsinus. Derudover findes begrebet enkeltceller/clusters (ITC) der defineres som enkeltliggende celler og/eller små grupper af celler med totalt celletal på ≤ 200 celler eller et samlet mål på $\leq 0,2$ mm. (vurderet på ét snit).

Om der foreligger sentinel node og hvor mange samt hvilke typer metastaser disse evt. indeholder (enkelceller, mikrometastaser eller makrometastaser (definition se aksilpræparat) anføres i de relevante rubrikker i skemaet. Det registreres, om metastasen er fundet i det primære HE-snit eller efter trinskæring og immunfarvning.

SNOMED

T0835A	lymfeknude i mamma, sentinel
T0835B	lymfeknude i højre mamma, sentinel
T0835C	lymfeknude i venstre mamma, sentinel

T0871A	lymfeknude i aksil, sentinel
T0871B	lymfeknude i højre aksil, sentinel
T0871C	lymfeknude i venstre aksil, sentinel
T0835B	lymfeknude, parasternalt, sentinel
P30611	excisionsbiopsi
M-koder	se SNOMEDkoder [15]
ÆF5160	mikrometastase (>200 celler eller >0,2mm og/eller ≤2mm)
ÆF5170	enkeltcelleinfiltration

Ved kodning af enkeltcelleinfiltration kodes M09470 (ingen tegn på metastase) i kombination med ÆF5170

ÆLYxxx	antal lymfeknuder
ÆLXxxx	antal lymfeknuder med metastase
M094B0	perinodal vækst ikke påvist
M094B1	perinodal vækst påvist

- **Aksildissektion (ALND) kan kun anses for komplet, hvis min. 10 lymfeknuder er fjernet.**

3.2.8 Aksilpræparat

Kirurgen fjerner aksilvæv til og med niveau II. Dette medfører, at der sædvanligvis påvises mindst 10 lymfeknuder, og ikke sjældent findes 15-20 lymfeknuder.

Makroskopi

Aksilpræparatet kan vurderes i ufikseret eller fikseret tilstand. Lymfeknuder isoleres enkeltvis. De enkelte lymfeknuder deles om muligt og indstøbes totalt. Hvis udelte kan der være flere lymfeknuder i samme kapsel (husk at angive antal). Ved makroskopisk åbenbar metastase kan man nøjes med et snit, men vær opmærksom på muligheden for perinodal vækst.

Antal lymfeknuder

Isolerede tumorinfiltrater i aksillen betegnes som lymfeknudemetastaser og angiver samtidig perinodal tumorvækst. Lymfeknuder tælles makroskopisk, og det er ikke muligt mikroskopisk at ændre udsagnet. Ved konglomerat af lymfeknuder søger man makroskopisk at vurdere hvor mange lymfeknuder, der indgår i konglomeratet. Dette er naturligvis et skøn.

Mikroskopi

Se under sentinel node, afsnit 3.2.7.1

Det registreres, hvor mange lymfeknuder der indeholder de forskellige typer af tumorinfiltrater, makrometastaser, mikrometastaser og enkeltceller/clusters. Enkeltceller/clusters har ikke behandlingskonsekvens i form af adjuverende behandling.

SNOMED-kodning

T08711	lymfeknude i aksil, højre.
--------	----------------------------

3.2.9 Sentinel node/aksilpræparat ved neoadjuverende/præoperativ medicinsk behandling

Se pkt. 3.3.2: Neoadjuverende behandling.

3.3 SÆRLIGE FORHOLD

3.3.1 Non palpable læsioner

I forbindelse med mammografiscreening vil mange små tumores være non-palpable og nålemarkerede. Følger i øvrigt vejledning under lumpektomi (afsnit 3.2.2.).

Her vil procedurebeskrivelse omhandle:

Carcinoma in situ/suspekter mikroforkalkninger

- **I tilfælde hvor man ikke har en veldefineret tumor, eksempelvis ved fjernelse af suspekter mikroforkalkninger, undlades makroskopisk vurdering af resektionsrande.**

3.3.1.1 DCIS

Der eksisterer flere klassifikationssystemer for DCIS [60, 61]. Ingen af systemerne har vist sig at være hinanden signifikant overlegne, hverken hvad angår reproducerbarhed eller prognostisk udsagn [10], dog er der en tendens til, at Van Nuys klassifikationen har et lidt bedre prognostisk udsagn og en lidt bedre reproducerbarhed end de andre systemer [62], hvorfor Patologiudvalget har valgt at anbefale Van Nuys klassifikationen [63].

Makroskopisk procedure:

- Klinisk præsentation af CIS har i vid udstrækning skiftet fra en palpabel læsion til non-palpabel læsion på grund af mammografisk detekterede mikroforkalkninger. Præ-operativ diagnose kan være stillet på grovnålsbiopsi (herunder stereotaktisk biopsi). Afhængig af udbredning vil det operative indgreb være mastektomi eller excision (udført som lumpektomi), der ofte vil være nålemarkeret. Der bør være digital adgang til røntgenbilleder. Det operative indgreb kan være ledsaget af SN procedure. I tilfælde hvor man ikke har en veldefineret tumor, eksempelvis ved fjernelse af suspekter mikroforkalkninger, undlades makroskopisk vurdering af resektionsrande.

Lumpektomi

Operationspræparatet vil i tilfælde af lumpektomi ligne det, der modtages ved invasiv cancer, med suturmarkeringer, så det kan orienteres korrekt. Det registreres, om præparatet har huddække og bundfascie.

Præparatet måles i 3 dimensioner, hvorefter det tuschmarkeres med henblik på orientering af resektionsrande.

Udskæringen kan foretages efter nedenstående figur (*fig. 3.1*) Det anbefales, at præparatet udskæres i parallelle skiver med retningsangivelse, hvor den indbyrdes

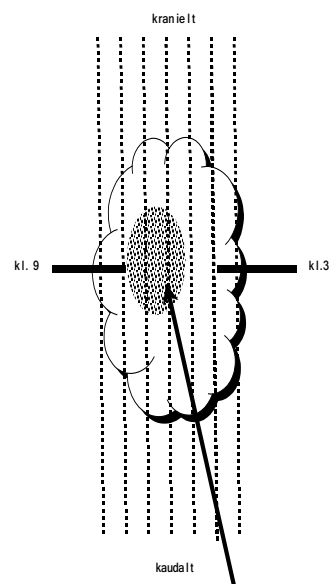
rækkefølge opretholdes, indtil indekslæsionen, tumor eller mammografisk mikroforkalkning/ densitet er identificeret og indstøbt i sin helhed (antal skiver anføres). Det er herefter muligt efterfølgende at give en vurdering af forandringens udstrækning gennem flere skiver. Afstanden til resektionsrandene kan kun vurderes i tilfælde af en afgrænset læsion. Ved diffuse forandringer kan der ikke foretages makroskopisk radikalitetsvurdering og læsionens maksimale udbredelse kan ofte først afgøres ved konsensuskonference.

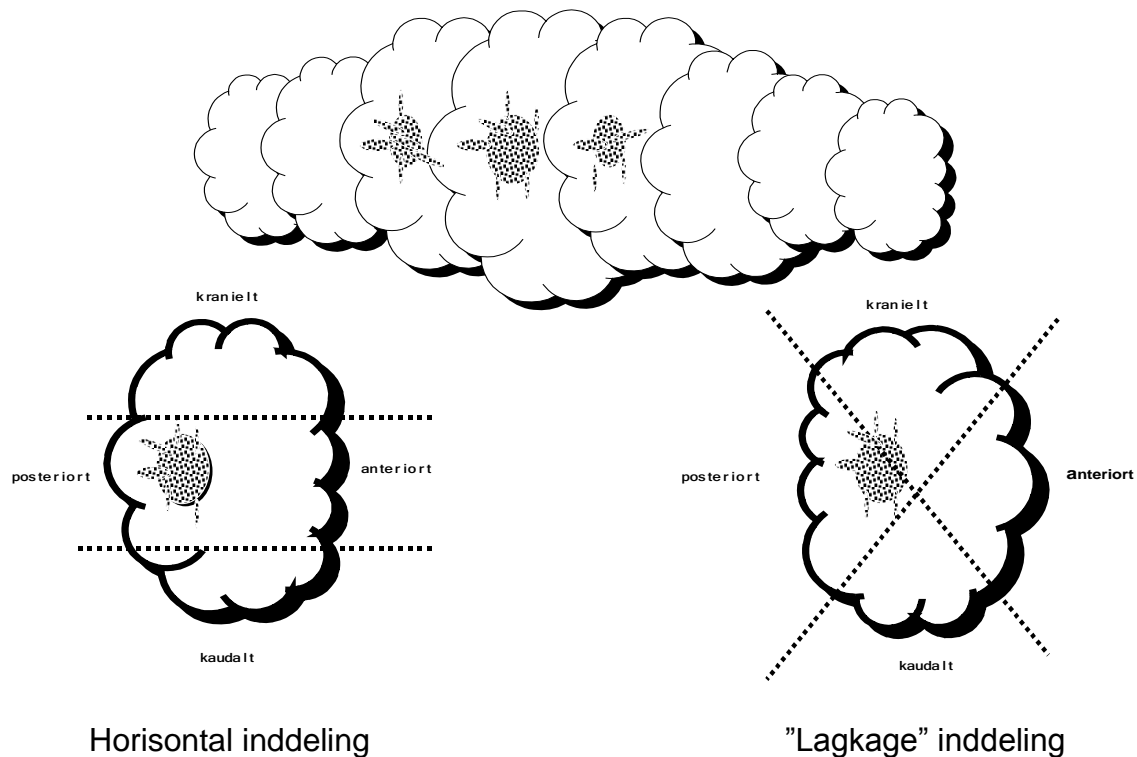
Figur 3.1

Præparatrøntgen med mikroforkalkninger



Skematisk tegning af orienteret lumpektomi





Sagittale skive 4, 5 og 6 repræsenterer læsionen og kan enten indstøbes in toto (evt med fordel i makrokapsler) eller fordeles til flere kapsler (f.eks som horisontale snit eller "lagkage" snit). Jvf ovenstående udskæringsprocedure er resektionsrandene repræsenteret som vinkelrette snit undtagen endefladerne. Herfra kan tages vinkelrette snit eller tangentielle snit afhængig af afstanden til læsionen.

Mastektomi

I tilfælde af meget udbredte forandringer, evt. kombineret med et lille bryst, vil patienten få tilbudt en simpel mastektomi evt ledsaget af SN procedure. I tilfælde af en afgrænset læsion, makroskopisk eller mammografisk, følges udskæringsproceduren for mastektomi. Hvis der ikke er tale om mere afgrænsede forandringer, kan man ved sin udskæring få hjælp af mammografibeskrivelsen og tilhørende digitale billeder.

Mikroskopisk procedure

I henhold til Van Nuys klassifikation inddeles forandringerne i 3 grupper, gruppe 1, 2 og 3. (fig. 3.2)

Klassifikationen baserer sig udelukkende på kernemorfologi og tilstedeværelsen af nekrose.

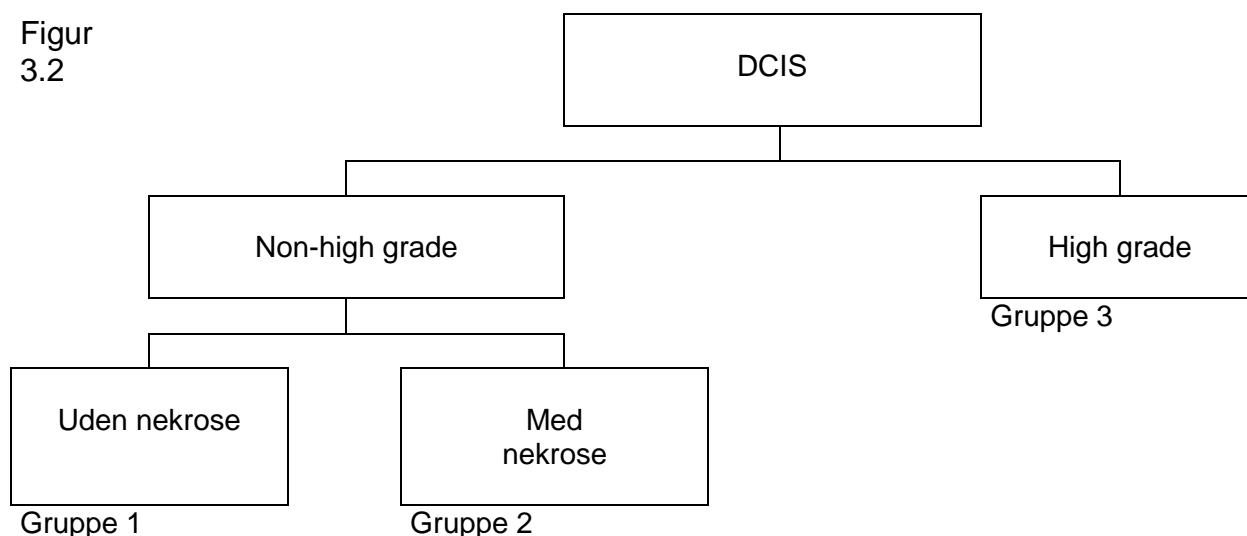
Kernemorfologien inddeles i 3 grader:

Grad 1: Kerner 1 - 1,5 x erythrocytdiameter med diffus kromatin og utydelige nukleoler.

Grad 2: Kerner 1 - 2 x erythrocytdiameter med groft kromatin og sjældne nukleoler.

Grad 3: Kerner større end 2 erythrocytdiameter med vesikulært kromatin og 1 til flere nukleoler.

Figur
3.2



De 3 grupper i Van Nuys klassifikationen defineres herefter som følger:

Gruppe 1: Kernegrad 1 eller 2, ingen nekrose.

Gruppe 2: Kernegrad 1 eller 2, plus nekrose (comedotype).

Gruppe 3: Kernegrad 3, nekrose kan være til stede eller ej.

Det registreres om der foreligger en ren mikropapillifer type, idet denne type ofte er meget udbredt i brystet med deraf følgende dårlig prognose [64, 65].

I den mikroskopiske undersøgelse af DCIS lægges stor vægt på at udelukke invasiv vækst. Man bør derfor være rundhåndet med supplerende immunhistokemisk farvning for myoepiteliale celler, f.eks. med antistofferne CK14, SMMS1, p63 [66].

Angivelse af størrelse/udbredning kan være vanskelig og sammenligning med mammografi eller præparatrøntgen er vigtig. Ved en makroskopisk identificerbar tumorproces defineres læsionens udbredelse som tumors største diameter. Når større læsioner er tilstede i multiple kontinuerlige vævsblokke kan et estimat af læsionens udbredning gives ud fra antal involverede skiver, hvor tykkelsen er kendt [67, 68]. Små læsioner kan udmåles direkte på histologiske snit. I tilfælde af at der foreligger en proces uden makroskopisk og/eller røntgenologisk afgrænset læsion/tumor, og der er flere spredte foci, med normalt mammavæv imellem, defineres læsionens udbredelse som største focus' største diameter. Bemærk at et focus, jf. udskæringsproceduren, godt kan udbrede sig over flere snit.

Der tilstræbes minimum 2 mm fri resektionsrand.

ER, HER2 og andre molekylærpatologiske analyser har hidtil ikke haft behandlingsmæssig konsekvens hvorfor vi ikke anbefaler disse undersøgelser.

SNOMED-kodning

T- og M-koder generelt se kodebog [15].

M85003	duktalt karcinom in situ
M852a2	lobulært karcinom in situ, pleomorf variant
M85032	papillært duktalt karcinom in situ
M850a2	duktalt karcinom in situ, mikropapillær type

M85092	solidt papillært karcinom in situ
M30180	mikroforkalkning påvist
M30181	mikroforkalkning ikke påvist
PX2001	billediagnostisk markering
ÆYYYY90	mikropapillær

3.3.1.2 Paget's disease of the nipple

Paget's disease of the nipple er hyppigt [69] ledsaget af invasivt eller in-situ karcinom i mamma, hvorfor patienten altid bør udredes herfor.

SNOMED-kodning

M85402	Paget's disease of the nipple
--------	-------------------------------

- **Tilstedeværelsen af klassisk LCIS i resektionsrandene nødvendiggør ikke re-resektion.**

3.3.1.3 Lobulært carcinoma in situ

Indtil videre betragtes klassisk lobulært karcinom in situ stadig som et tilfældigt fund, men med øget risiko for udvikling af karcinom. Tilstedeværelsen af klassisk LCIS i resektionsrandene nødvendiggør ikke re-excision på grund af ofte tilstedeværende multicentricitet. Der skal således ikke tages specielle forholdsregler i udskæring eller mikroskopering ved fund af LCIS. Sjældne varianter af LCIS som for eksempel den pleomorfe variant, som ofte er ledsaget af central nekrose og evt. mikroforkalkninger [10] skal behandles som DCIS.

I de tilfælde, hvor man har differentialdiagnostiske problemer i relation til LCIS vs. DCIS, kan man have glæde af farvning for E-cadherin evt. i kombination med p120 catenin. E-cadherin vil oftest være negativ i tilfælde af LCIS og oftest positiv i DCIS, mens farvning for p120 catenin i tilfælde af LCIS vil være cytoplasmatisk mens farvningen ved DCIS er lokaliseret til cellemembranen [66, 70].

SNOMED-kodning

T- og M-koder generelt se SNOMEDkoder [15]

M85202	lobulært karcinom in situ
M852a2	lobulært karcinom in situ, pleomorf

- **Medicinsk behandling før kirurgisk indgreb tilbydes i forbindelse med:**
 - **Præoperativ onkologisk behandling til lokalavanceret brystkræft (LABC).**
 - **Neoadjuverende kemoterapi (NACT) til downsizing/downstaging af primært operable tumorer.**
 - **Lobulære karcinomer er ikke kandidater til NACT, hvorfor tumortypen skal afklares på præoperativ grov nålsbiopsi.**

- **Ved MDT kan besluttes at makrovurdering af resektater fra patienter med MR verificeret totalt tumorsvind efter NACT kan udelades.**
- **Receptorstatus gentages efter behandling**
- **SN procedure foretages efter NACT, og som udgangspunkt uden frys**
- **Enhver form for spredning til lymfeknude efter NACT skal kodes: Metastase, karcinom**

3.3.2 Neoadjuverende/Præoperativ behandling

Neoadjuverende/præoperativ medicinsk behandling:

Neoadjuverende medicinsk behandling anvendes i stigende grad til patienter med primært operable tumorer med det formål at reducere tumorstørrelse og hermed øge andelen af patienter, der kan få tilbudt brystbevarende operation (NACT. Se kap.7). Præoperativ medicinsk behandling anvendes til brystkræftpatienter med primært inoperabel tumor med henblik på down staging for at opnå kirurgisk operabilitet (LABC. Se kap. 14). Samtidig er det også målet at sikre, at der hos patienter, der har gennemgået NACT, ikke udføres unødvendigt omfattende aksilindgreb. Derfor udføres der først sentinel node i forbindelse med operationen efter kemoterapi. Ved at behandle patienterne præoperativt opnås yderligere en mere præcis viden om den enkelte patients umiddelbare behandlingsrespons, som på sigt vil have betydning for både tid til recidiv og overlevelse. Lobulære karcinomer er ikke kandidater til NACT, hvorfor dette skal afklares på GNB [71, 72].

End-point for både neoadjuverende og præoperativ medicinsk behandling er total komplet patologisk respons (tpCR), hvilket indebærer komplet tumorsvind vurderet på operationspræparatet, dog kan der være DCIS og/eller karinvasion tilstede. Der må ikke være restmetastase i aksil eller sentinel node [73]. tpCR er en uafhængig prognostisk faktor hos patienter, der har modtaget neoadjuverende behandling, men i flere studier findes dog kun tpCR i op til 10 – 20 % [74] af de behandlede patienter, og der er derfor et behov for en mere differentieret gradering af behandlingsrespons for bedre at kunne vurdere den enkelte patients behov for supplerende behandling. Internationalt er flere klassifikationssystemer beskrevet med henblik på at vurdere tumorrespons uden dog at nogen af disse har opnået status som anbefalet standard [75].

Afhængig af typen af neoadjuverende behandling vil tumorsvind foregå på forskellig vis. Med kemoterapi vil tumorområdet ofte opsplittes i mindre størrelsesvarierende øer med nedsat cellularitet og forekomst af nekrotiske områder til følge, mens endokrin behandling hyppigere vil medføre en generel tumorskrumpning med fibrose [76-78]. Det betyder, at tumorstørrelse som eneste markør for behandlingsrespons ikke er sufficient, og det anbefales internationalt at vurdere ændring af tumorcelletæthed som et supplerende mål for tumorrespons. Et specifikt graderingssystem (Miller - Payne) er baseret på ændring af tumorcelletæthed, og anvendelsen af dette graderingssystem har vist en signifikant korrelation mellem patologisk vurderet respons og tid til såvel

recidiv som overlevelse [79]. Dette system anbefales (i modificeret udgave) derfor til vurdering af behandlingsrespons (evidensniveau 4).

Grovnålsbiopsi ved Neoadjuverende/præoperativ medicinsk behandling

Når en patient skal indgå i et neoadjuverende/præoperativt medicinsk behandlingsforløb, sikres den primære diagnostik ved grovnålsbiopsi. Der tages flere histologiske nålbiopsier (16G eller nål, der måler 1,6 mm) [75]. Der skal være væv nok til korrekt diagnose, vurdering af celletæthed, gradering, hormonreceptorer, HER2, Ki67 og evt. multigen test.

Malignitetsgradering foretages på nålbiopsien hvis muligt, idet neoadjuverende/præoperativ behandling kan forårsage en accentuering af kernepleomorfien.

Celletætheden vil ofte ændres i forbindelse med neoadjuverende/præoperative behandling, hvorfor celletætheden vurderet i grovnålsbiopsien er udgangspunkt for vurdering af behandlingsrespons (gradering i operationspræparatet).

Grovnålsbiopsierne beskrives og undersøges mhp. at fastslå:

- ER
- HER-2 status
- Ki67
- Type (duktal, lobulær, anden type)
- Malignitetsgradering, hvis muligt
- (Celletæthed)

Før behandlingsstart anlægges coil med henblik på at markere tumors primære lokalisation i brystet

SN/Aksilpræparat ved neoadjuverende/præoperativ medicinsk behandling

Sentinel node biopsi udføres efter NACT hos patienter, der før NACT er klinisk lymfeknudenegative. De skal naturligvis fortsat være lymfeknudenegative på operationstidspunktet. Denne karakteristik forudsætter, at der ikke er mistanke om metastaser i aksillen ved UL, eller mistanken om metastaser afkræftes ved FNA/grovnålsbiopsi fra den forstørrede lymfeknude.

Patienter, der behandles med NACT, kan med tilfredsstillende sikkerhed få foretaget SN efter NACT [80, 81].

Patienter, der verificeres med metastatisk spredning til lymfeknuder i aksillen før NACT, skal inden NACT have foretaget markering af afficeret lymfeknude med coil, således at man efter NACT kan sikre sig, at en metastatisk lymfeknude analyseres mhp. respons af behandling [81].

Denne lymfeknude fjernes i samme seance som SN. Frysemikroskopi udføres ikke peroperativt, da diskrimination mellem de forskellige typer af forandringer ikke med sikkerhed kan udføres på frysensnit.

Hvis der findes residual sygdom i SN efter NACT udføres ALND. Dette gælder også ved fund af ITC og mikrometastase, da patienterne har gennemgået systemisk behandling.

I forbindelse med eventuelt ALND efter afsluttet neoadjuverende/præoperativ behandling kan effekten af kemoterapi vurderes i lymfeknuderne, idet der i mange tilfælde kan ses reaktiv fibrose og/eller områder med nekrose, evt. hæmosiderofager med muligvis kun få spredtliggende tilbageværende grupper af tumorceller. Dette angives som behandlingsrespons. Det skal bemærkes at små fibrøse ar kan ses i lymfeknuder uden behandling og lymfeknuder, der har fået påvist metastase, kan se

helt normale ud efter behandling. På skemaet angives antal lymfeknuder, antal metastaser og type samt om der er behandlingsrespons.

SNOMED-kodning

Enhver form for spredning til lymfeknuder uanset størrelse skal kodes:

M80106 metastase, karcinom

SNOMED koder for angivelse af behandlingsrespons i lymfeknuder er under oprettelse

 Lymfeknuder uden metastase, med respons, antal

 Lymfeknuder med metastase, med respons, antal

Operationspræparat efter neoadjuverende/præoperativ medicinsk behandling

Makroskopisk undersøgelse

Makrovurdering under operationen af lumpektomipræparater kan ikke altid udføres. Det vurderes i forbindelse med MDT-konference, om det er relevant at foretage en sådan vurdering. Hvad enten der er tale om lumpektomi- eller mastektomipræparat, er udsæringsproceduren af tumorområdet den samme.

Ved lumpektomi tilstræbes resektion med 5 mm makroskopisk fri bræmme, men ved den endelige vurdering anses det kirurgiske indgreb sufficient og radikalt, hvis der er en mikroskopisk fri rand ('tumor not on ink'). Ved DCIS er afstanden dog stadig 2 mm.

Ved billedmæssig komplet respons tilstræbes resektion af et vævsstykke med en diameter på 2 cm med coil i centrum af præparatet forudsat, at denne var placeret i centrum af tumor.

Ifald der ikke kan identificeres resttumor makroskopisk, indstøbes det oprindelige tumorområde (markeret med coil) i sin helhed. Området vil oftest være hvidligt fast/elastisk og fibrøst omdannet.

I de tilfælde hvor tumor kan identificeres makroskopisk, udtages der minimum 5-10 snit fra tumorområdet afhængig af størrelse. Hvis der findes flere tumorfoci angives diameteren i mm af det største samlede tumorområde samt antallet af øvrige påviste tumorfoci.

Hvis der makroskopisk er tydelig forekomst af nekrose, beskrives dette, og ligeledes anføres afstande til sideresektionsrande samt eventuel forekomst af indvækst i brystvæg og hud.

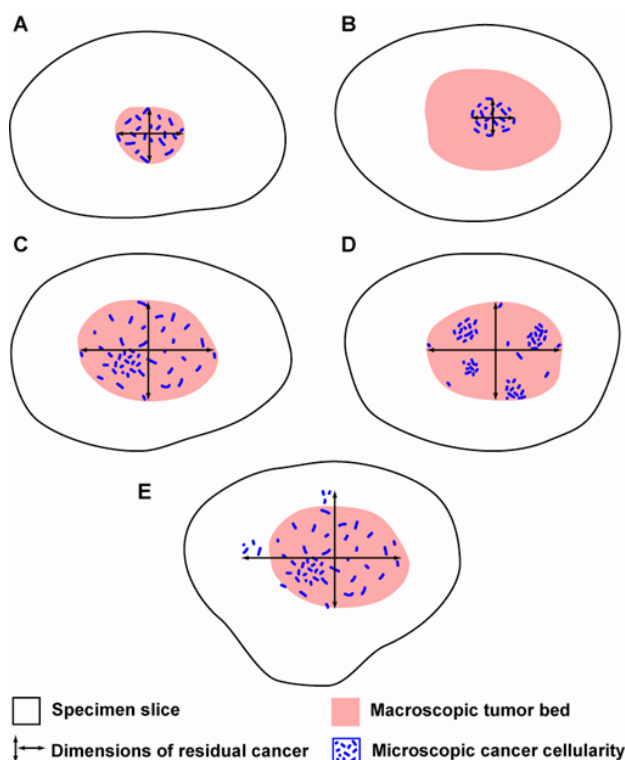
Mikroskopisk undersøgelse

Det oprindelige tumorområde verificeres. I tilfælde af tpCR skal der påvises område med et reaktivt stroma med makrofager og ofte lymfocytter. Ligeledes kan der i disse

situationer forekomme både områder med DCIS og tumorceller i kar uden samtidig tilstedeværelse af invasivt karcinom.

Ved tilstedeværelse af resttumor angives histologisk type samt størrelsen i mm af det største samlede tumorområde. Herudover angives det samlede antal af yderligere identificerede tumorfoci. Omfanget af nekrose og fibrose i tumorområdet beskrives, ligesom tilstedeværelsen af mitoser anføres med henblik på angivelse af tumors viabilitet. Karinvasion samt mulig indvækst i brystvæg og hud beskrives.

Udmåling af tumorstørrelse efter præoperativ onkologisk behandling



Malignitetsgradering foretages (hvis muligt) på den primære diagnostiske grovnålsbiopsi.

Responsgradering

I forbindelse med den mikroskopiske undersøgelse af tumorområdet foretages responsgradering som supplement til angivelse af tumorstørrelse.

Responsgraderingen tager udgangspunkt i tumorcelletætheden, beskrevet i grovnålsbiopsien på det primære diagnosetidspunkt, og beskriver den behandlingsinducerede ændring af cellulariteten i tumorområdet, vurderet på operationstidspunktet.

Vurdering af tumorsvind er en kombination af respons i tumor, Miller-Payne klassifikationen [79] og respons i aksillymfeknuder jvnfør yPTN klassifikationen [82]. Angivelse af tpCR indebærer komplet tumorsvind vurderet på operationspræparatet, dog kan der være DCIS og/eller karinvasion tilstede. Der må ikke være restmetastase i aksil eller sentinel node. Hvad enten der er tale om lumpektomi- eller mastektomi-præparat, er mikroskopi med vurdering af receptorer og Ki67 den samme. Ifald der ikke er resttumor, men positiv axil, kan receptorundersøgelse foretages herpå.

Responsgrad 1:	Ingen tilstedeværelse af invasive tumorceller (der må godt være tilstedeværelse af DCIS og tumorembolier i kar).
Responsgrad 2:	Mere end 90 % tab af tumorceller.
Responsgrad 3:	Mellem 30 og 90 % tab af tumorceller.
Responsgrad 4:	Mindre end 30 % tab af tumorceller.

Patologiskema for neoadjuverende behandling udfyldes.

SNOMED-kodning

P51010	præoperativ onkologisk behandling
ÆYYBR1	Behandlingsresponsgrad 1
ÆYYBR2	Behandlingsresponsgrad 2
ÆYYBR3	Behandlingsresponsgrad 3
ÆYYBR4	Behandlingsresponsgrad 4

T-, M- og P-koder Se SNOMEDkoder [15]

Receptorstatus efter neoadjuverende/præoperativ behandling

Hvis der findes resttumor i det endelige kirurgiske præparat, gentages de immunhistokemiske analyser for ER, HER2 og Ki67. I tilfælde af komplet patologisk respons i mamma men resttumor i aksil skal analysen foretages på aksilpræparatet. Der kan i behandlingsforløbet være opstået et selekteret tumorcellehenfald, således at ER/HER2 status ændres [83].

Endelig medfører endokrin behandling påvirkning af flere signalveje i tumorcellerne, som kan være årsag til tab af ER og ændring af HER-2 status [84].

- **Lokoregionalt recidiv håndteres kirurgisk med kurativt sigte og præparatet beskrives i henhold til standard procedure (tumorstørrelse, tumortype, receptorstatus, afstand til resektionsrande, etc.)**

3.3.3 Lokoregionalt recidiv

Primær undersøgelse

Recidiv bekræftes ved finnålsbiopsi eller histologisk biopsi (som foretrækkes). Kirurgen afgør, om behandlingen af lokalrecidiv er med palliativt eller kurativt sigte. I henhold til anbefalinger kapitel 17 tilstræbes et kurativt indgreb.

Efter mastektomi

Makrobeskrivelse og udkæring af hudrecidiver med små noduli, større eller multiple recidivområder, som kan være dybtliggende og indeholde muskulatur og i sjældne tilfælde costae. Kirurgen tilstræber 5 mm fri resektionsrand. Resektatet er entydigt markeret.

Hudresektatet måles i 3 dimensioner, og tumorernes antal og diameter samt afstand til nærmeste sideresektionsrand og bund i mm angives. Der udtages snit fra hver af de fundne tumorer samt sideresektionsrand og profunde resektionsrand i relation til det tumorinfiltrat, der ligger nærmest.

Mikroskopi

Hvis beskrivelsen af primær tumor er tilgængelig, sammenlignes med denne, og hvis tumor er af en anden type end den primære og/eller i tilfælde af forekomst af DCIS kan læsionen opfattes som ny primær tumor. Det noteres, om der er indvækst i huden

og evt. ulceration. Afstande til resektionsrande måles både for invasivt karcinom og DCIS. Det registreres, om der er residualt mamma-kirtelvæv og/eller CIS forandringer.

Klassifikation

Karcinom klassifikation sker efter WHO, Classification of Tumours of the breast, 2012 [10].

Der foretages ER og HER2 undersøgelse, idet receptorstatus kan have ændret sig under behandlingen [85].

Efter lumpektomi

Kirurgen foretager vanligvis simpel mastektomi (markeret kl.12 og lateralt) og SN og/eller axilrømning.

Makroskopisk beskrivelse og udskæring samt mikroskopi og kodning foretages som beskrevet i afsnit 3.2.3 "Mastektomi".

Recidiv kodes med suffix "7" for recidiv f.eks:
M85007 invasivt duktalt karcinom, recidiv

Aksil recidiv efter tidligere udtagning af sentinel node

Der modtages aksilfedt svarende til niveau I og II.

Aksil recidiv efter tidligere aksilrømning

Ofte udtages kun enkelte lymfeknuder eller mindre markerede resektater.

Antal lymfeknuder angives og proceduren er som beskrevet under afsnit 3.2.7.

- **Diagnostik af ikke-epiteliale tumorer i brystet følger WHO's anbefalinger.**

3.3.4 Særlige tumortyper. Ikke epiteliale tumorer i brystet.

Sarkomer

Sarkomer i mamma er sjældne tumores.

Makroskopi

Materialet der modtages kan være en lumpektomi eller mastektomi. Tumor er ofte velafgrænset.

Tumor beskrives, måles og udbredning af evt. nekrose angives om muligt i %.

Rhabdomyosarkom, liposarkom og leiomyosarkom kan være velafgrænsede. Afstand til resektionsrande angives. Resektionsafstanden skal være mindst 10 mm.

Der udtages 1 snit pr cm som inkluderer siderande samt repræsentative udsnit af tumor og nekrotiske områder. Evt knogle/ bruskhårde områder afkalkes.

Mikroskopi

Angiosarkom

Angiosarkomer udgør fra mamma ses i ½% af alle maligne mammatumorer og inddeles i

1. primært opstået i mamma

2. sekundært opstået i hud og bløddelsvæv efter mastektomi med aksilrømning og ødem af arm
3. sekundært opstået i hud og bløddelsvæv på thorax efter fokal strålebehandling
4. sekundært opstået i hud eller bryst væv efter lumpektomi og strålebehandling

Periduktalt stroma sarkom (low grade sarkom).

Periduktal stroma sarkom har dukter med åbenstående lumen, ER og PgR positiv. I det omkringliggende fedtvæv og i stromaet periduktalt ses kernepolymorfi. Stromacellerne er ER, PgR negative og CD34 og S100 positive.

For alle sarkomer gælder at der mikroskopisk angives tumortype og gradering i henhold til WHO for bløddelstumor [10, 86]

Fibroepiteliale tumorer

Phyllodes tumor udgør 0,3-1% af alle brysttumorer og 2-3% af alle fibroepiteliale tumorer. Phyllodes tumor ses hyppigst i aldersgruppen fra 40-50 år [10].

Makroskopi

Makroskopisk angives om læsionen er velafgrænset og om overfladen er glat. Det angives om der er kløftdannelser/ bladform. Mukoide, hæmorrhagiske og nekrotiske områder angives. Afstand til resektionsrande angives. Ved nålebioptisk mistanke om benign phylloides tumor bør læsionen fjernes i sin helhed i sundt væv. En bred omgivende vævsbræmme af normalt væv synes dog ikke påkrævet [87]. I tilfælde af borderline eller malign phylloides tumour bør afstand til resektionsrand være på minimum 10 mm.

Mikroskopi

Phyllodes tumor i nålebiopsi:

Kriterier:

- Øget celletæthed i 50% af nål
- Få kirtellumina (stromal overgrowth)
- Fedtvæv i stromakomponent (kan også ses i hamartom)
- Mitoser
- Kernepleomorfi er mindre egnet ses også i fibroadenomer
- Høj Ki67 (50%)

Der kan være forandringer i den epiteliale komponent i form af epitelhyperplasi og CIS-forandringer, men hyppigst ses forandringerne i stromakomponenten i form af stromal overvækst. Der kan være områder med sarkom fx liposarkom, kondrosarkom eller angiosarkom. Såfremt disse er de eneste komponenter bør tumor klassificeres som sarkom (Se sarkom afsnit).

Gradering

Gradering er semikvantitativ som inkluderer stromal cellularitet, stromal fordeling, mitose antal og afgrænsning i forhold til brystvævet i øvrigt [88-90].

Phyllodes tumor	Benign	Borderline	Malign
Størrelse	Mindre end 5 cm (73)		Større end 7 cm

makroskopisk	%)		
Ki 67	Mindre end 20%	20-50%	Mere end 50%
Antal mitoser pr 10 HPF	0-4	5-9	Mere end 10
Stromal overvækst	Både epitel og stroma i snit ved 4x objektiv		Ingen epitel kun stroma i 1 snit ved 4Xobjektiv
Stromal kernepolymorfi	Sparsom	Moderat	Udtalt
Afgrænsning	Velafgrænset	Ikke helt velafafgrænset	Infiltrativ
Heterolog stromal uddifferentiering	Sjælden	Sjælden	Hyppig

Differential diagnose

Spindle celle carcinom få cytokeratin positive celler. Enkelte celler med CK34beta E12, AE1/AE3 pos. CD 34 neg, P63 pos.

Lymfomer

Brystimplantat-associeret Anaplastic Large Cell Lymphoma

Et sjældent non-Hodgkin T-celle lymfom udgående fra serom/bindevævs-kapsel hos patienter med brystimplantater med tekstureret overflade. Skønnet incidens 1-2 pr. 100.000 kvinder [91]. Hidtil registrerede tilfælde har alle været CD30 positive og ALK negative [92, 93].

Makroskopi

Materialet, der modtages, kan udgøres af seromvæske og/eller kapselvæv. Seromvæsken kan dels modtages udstrøget på glas dels i spidsglas. Sidstnævnte er vigtigt mhp. fremstilling af koagel til immunfarvninger. Kapselvæv beskrives. Der udtages 2 snit samt supplerende snit fra evt. fortykkede områder af kapslen.

Mikroskopi

Tumorcellerne udgøres af forstørrede, pleomorfe T-lymfocytter, herunder evt. hallmark celler med excentrisk beliggende hesteskoformede kerner [92]. Ved infiltrativ vækst i kapslen/omgivende væv kan der desuden ses sklerosering, nekrose og et tæt, blandet inflammatorisk infiltrat [93].

Immunhistokemi

CD30, CD3 og CD20.

Ved bestyrket mistanke udføres supplerende immunfarvninger/analyser i samarbejde med hæmatopatolog.

- **Ved profylaktisk mastektomi udtages kvadrantsnit, snit i relation til papil samt normalt væv til biobank.**

3.3.5 Profylaktisk mastektomi

Ved profylaktisk mastektomi hos højrisikopatienter anbefales det (under forudsætning af at der ikke findes fokale forandringer, som altid bør undersøges) at udtage kvadrantsnit samt væv til nedfrysning i biobank. Ligeledes bør papilsnit eller hvis papilbevarende operation, tangentielt snit svarende til under papillen udtages.

SNOMED-kodning

P306Y4 mastektomi, subkutan med papilbevarelse
Æ00131 profylakse

- **Immunhistokemiske farvninger skal kvalitetssikres.**

3.4 Kvalitetssikring

3.4.1 Kvalitetssikring af immunhistokemiske farvninger.

Deltagelse i kvalitetssikringsprogrammer som NordiQC [94] eller UK NEQAS [95] anbefales.

3.4.2 Kvalitetsindikatorrapport for brystkræft. Landsdækkende kvalitetsdatabase for brystkræft.

Der henvises til DBCG's hjemmeside: <http://www.dbcg.dk/> - kvalitetsdatabase. Kvalitetsindikatorrapport udkommer årligt.

Referencer

1. European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis, 4th edition - Supplements. 2013.
2. European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis 4th edition. 2006.
3. Fischmann, A., et al., [Radiologic-histopathologic correlation of microcalcifications from 11g vacuum biopsy: analysis of 3196 core biopsies]. *Rofo*, 2004. **176**(4): p. 538-43.
4. Grimes, M.M., L.S. Karageorge, and J.P. Hogge, Does exhaustive search for microcalcifications improve diagnostic yield in stereotactic core needle breast biopsies? *Mod Pathol*, 2001. **14**(4): p. 350-3.
5. Kumaraswamy, V. and P.J. Carder, Examination of breast needle core biopsy specimens performed for screen-detected microcalcification. *J Clin Pathol*, 2007. **60**(6): p. 681-4.
6. Blichert-Toft, M., et al., Principles and guidelines for surgeons--management of symptomatic breast cancer. European Society of Surgical Oncology. *Eur J Surg Oncol*, 1997. **23**(2): p. 101-9.
7. Heimann, R. and S. Hellman, Clinical progression of breast cancer malignant behavior: what to expect and when to expect it. *J Clin Oncol*, 2000. **18**(3): p. 591-9.
8. Jensen, M.B., et al., Improvements in breast cancer survival between 1995 and 2012 in Denmark: The importance of earlier diagnosis and adjuvant treatment. *Acta Oncol*, 2016. **55 Suppl 2**: p. 24-35.
9. Christiansen, P., et al., Mortality rates among early-stage hormone receptor-positive breast cancer patients: a population-based cohort study in Denmark. *J Natl Cancer Inst*, 2011. **103**(18): p. 1363-72.
10. WHO Classification of Tumours of the Breast, 4th edition. 2012.
11. Bloom, H.J. and W.W. Richardson, Histological grading and prognosis in breast cancer; a study of 1409 cases of which 359 have been followed for 15 years. *Br J Cancer*, 1957. **11**(3): p. 359-77.
12. Elston, C.W. and I.O. Ellis, 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**(5): p. 403-10.

13. <http://www.cancerbiobank.dk/>.
14. Bodilsen, A., et al., Importance of margin width in breast-conserving treatment of early breast cancer. *J Surg Oncol*, 2016. **113**(6): p. 609-15.
15. <http://www.patobank.dk/>.
16. Rose, C., et al., Beneficial effect of adjuvant tamoxifen therapy in primary breast cancer patients with high oestrogen receptor values. *Lancet*, 1985. **1**(8419): p. 16-9.
17. Hammond, M.E., et al., American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer (unabridged version). *Arch Pathol Lab Med*, 2010. **134**(7): p. e48-72.
18. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative, G., et al., Aromatase inhibitors versus tamoxifen in early breast cancer: patient-level meta-analysis of the randomised trials. *Lancet*, 2015. **386**(10001): p. 1341-52.
19. Koninki, K., et al., HER-2 positive breast cancer: decreasing proportion but stable incidence in Finnish population from 1982 to 2005. *Breast Cancer Res*, 2009. **11**(3): p. R37.
20. Slamon, D.J., et al., Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science*, 1987. **235**(4785): p. 177-82.
21. Loibl, S. and L. Gianni, HER2-positive breast cancer. *Lancet*, 2016.
22. Wolff, A.C., 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. *J Clin Oncol*, 2013. **31**(31): p. 3997-4013.
23. Yerushalmi, R., et al., Ki67 in breast cancer: prognostic and predictive potential. *Lancet Oncol*, 2010. **11**(2): p. 174-83.
24. Dowsett, M., et al., Assessment of Ki67 in breast cancer: recommendations from the International Ki67 in Breast Cancer working group. *J Natl Cancer Inst*, 2011. **103**(22): p. 1656-64.
25. www.dbcg.dk.
26. Kvalitetsindikatorrapport for Brystkræft. 2015.
27. Coates, A.S., et al., Tailoring therapies--improving the management of early breast cancer: St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2015. *Ann Oncol*, 2015. **26**(8): p. 1533-46.
28. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative, G., et al., Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100,000 women in 123 randomised trials. *Lancet*, 2012. **379**(9814): p. 432-44.
29. Simon, R.M., S. Paik, and D.F. Hayes, Use of archived specimens in evaluation of prognostic and predictive biomarkers. *J Natl Cancer Inst*, 2009. **101**(21): p. 1446-52.
30. Teutsch, S.M., et al., The Evaluation of Genomic Applications in Practice and Prevention (EGAPP) Initiative: methods of the EGAPP Working Group. *Genet Med*, 2009. **11**(1): p. 3-14.
31. Buus, R., et al., Comparison of EndoPredict and EPclin With Oncotype DX Recurrence Score for Prediction of Risk of Distant Recurrence After Endocrine Therapy. *J Natl Cancer Inst*, 2016. **108**(11).
32. Dowsett, M., et al., Comparison of PAM50 risk of recurrence score with oncotype DX and IHC4 for predicting risk of distant recurrence after endocrine therapy. *J Clin Oncol*, 2013. **31**(22): p. 2783-90.

33. Gnant, M., et al., Predicting distant recurrence in receptor-positive breast cancer patients with limited clinicopathological risk: using the PAM50 Risk of Recurrence score in 1478 postmenopausal patients of the ABCSG-8 trial treated with adjuvant endocrine therapy alone. *Ann Oncol*, 2014. **25**(2): p. 339-45.
34. Sgroi, D.C., et al., Prediction of late distant recurrence in patients with oestrogen-receptor-positive breast cancer: a prospective comparison of the breast-cancer index (BCI) assay, 21-gene recurrence score, and IHC4 in the TransATAC study population. *Lancet Oncol*, 2013. **14**(11): p. 1067-76.
35. Sestak, I., et al., Prediction of late distant recurrence after 5 years of endocrine treatment: a combined analysis of patients from the Austrian breast and colorectal cancer study group 8 and arimidex, tamoxifen alone or in combination randomized trials using the PAM50 risk of recurrence score. *J Clin Oncol*, 2015. **33**(8): p. 916-22.
36. Gnant, M., et al., Identifying clinically relevant prognostic subgroups of postmenopausal women with node-positive hormone receptor-positive early-stage breast cancer treated with endocrine therapy: a combined analysis of ABCSG-8 and ATAC using the PAM50 risk of recurrence score and intrinsic subtype. *Ann Oncol*, 2015. **26**(8): p. 1685-91.
37. Laenkholm, A.V., et al., Prediction of 10yr distant recurrence (DR) using the Prosigna (PAM50) assay in a Danish Breast Cancer Cooperative Group (DBCG) cohort of postmenopausal Danish women with hormone receptor-positive (HR+) early breast cancer (EBC) allocated to 5yr of endocrine therapy (ET) alone. *J Clin Oncol* 2015. **33** (suppl; abstr 546).
38. Sanft, T., et al., Prospective assessment of the decision-making impact of the Breast Cancer Index in recommending extended adjuvant endocrine therapy for patients with early-stage ER-positive breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*, 2015. **154**(3): p. 533-41.
39. Buyse, M., et al., Validation and clinical utility of a 70-gene prognostic signature for women with node-negative breast cancer. *J Natl Cancer Inst*, 2006. **98**(17): p. 1183-92.
40. Drukker, C.A., et al., Long-term impact of the 70-gene signature on breast cancer outcome. *Breast Cancer Res Treat*, 2014. **143**(3): p. 587-92.
41. Cardoso, F., et al., 70-Gene Signature as an Aid to Treatment Decisions in Early-Stage Breast Cancer. *N Engl J Med*, 2016. **375**(8): p. 717-29.
42. Ejlertsen, B., et al., Excess mortality in postmenopausal high-risk women who only receive adjuvant endocrine therapy for estrogen receptor positive breast cancer. *Acta Oncol*, 2014. **53**(2): p. 174-85.
43. Martin, M., et al., Prognostic ability of EndoPredict compared to research-based versions of the PAM50 risk of recurrence (ROR) scores in node-positive, estrogen receptor-positive, and HER2-negative breast cancer. A GEICAM/9906 sub-study. *Breast Cancer Res Treat*, 2016. **156**(1): p. 81-9.
44. Nielsen, T., et al., Analytical validation of the PAM50-based Prosigna Breast Cancer Prognostic Gene Signature Assay and nCounter Analysis System using formalin-fixed paraffin-embedded breast tumor specimens. *BMC Cancer*, 2014. **14**: p. 177.
45. Kronenwett, R., et al., Decentral gene expression analysis: analytical validation of the Endopredict genomic multianalyte breast cancer prognosis test. *BMC Cancer*, 2012. **12**: p. 456.
46. Prat, A., et al., Concordance among gene expression-based predictors for ER-positive breast cancer treated with adjuvant tamoxifen. *Ann Oncol*, 2012. **23**(11): p. 2866-73.

47. Zhao, X., et al., Systematic assessment of prognostic gene signatures for breast cancer shows distinct influence of time and ER status. *BMC Cancer*, 2014. **14**: p. 211.
48. Bartlett, J.M., et al., Comparing Breast Cancer Multiparameter Tests in the OPTIMA Prelim Trial: No Test Is More Equal Than the Others. *J Natl Cancer Inst*, 2016. **108**(9).
49. Harris, L.N., 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**(10): p. 1134-50.
50. Schmidt, M., C. Thomssen, and M. Untch, Intrinsic Subtypes of Primary Breast Cancer--Gene Expression Analysis. *Oncol Res Treat*, 2016. **39**(3): p. 102-10.
51. Perou, C.M., et al., Molecular portraits of human breast tumours. *Nature*, 2000. **406**(6797): p. 747-52.
52. Prat, A., et al., Clinical implications of the intrinsic molecular subtypes of breast cancer. *Breast*, 2015. **24 Suppl 2**: p. S26-35.
53. Knoop, A.S., et al., Estrogen receptor, Progesterone receptor, HER2 status and Ki67 index and responsiveness to adjuvant tamoxifen in postmenopausal high-risk breast cancer patients enrolled in the DBCG 77C trial. *Eur J Cancer*, 2014. **50**(8): p. 1412-21.
54. Nielsen, T.O., et al., High risk premenopausal Luminal A breast cancer patients derive no benefit from adjuvant cyclophosphamide-based chemotherapy: results from the DBCG77B clinical trial. *Clin Cancer Res*, 2016.
55. Cheang, M.C., et al., Ki67 index, HER2 status, and prognosis of patients with luminal B breast cancer. *J Natl Cancer Inst*, 2009. **101**(10): p. 736-50.
56. Polley, M.Y., et al., An international study to increase concordance in Ki67 scoring. *Mod Pathol*, 2015. **28**(6): p. 778-86.
57. Roge, R., et al., Proliferation assessment in breast carcinomas using digital image analysis based on virtual Ki67/cytokeratin double staining. *Breast Cancer Res Treat*, 2016. **158**(1): p. 11-9.
58. Stalhammar, G., et al., Digital image analysis outperforms manual biomarker assessment in breast cancer. *Mod Pathol*, 2016. **29**(4): p. 318-29.
59. UEMS Specialists, S.o.P., Declaration on Molecular Pathology. 2013.
60. Shoker, B.S. and J.P. Sloane, DCIS grading schemes and clinical implications. *Histopathology*, 1999. **35**(5): p. 393-400.
61. Allred, D.C., Ductal carcinoma in situ: terminology, classification, and natural history. *J Natl Cancer Inst Monogr*, 2010. **2010**(41): p. 134-8.
62. Bethwaite, P., et al., Reproducibility of new classification schemes for the pathology of ductal carcinoma in situ of the breast. *J Clin Pathol*, 1998. **51**(6): p. 450-4.
63. Silverstein, M.J., et al., A prognostic index for ductal carcinoma in situ of the breast. *Cancer*, 1996. **77**(11): p. 2267-74.
64. Castellano, I., et al., Micropapillary ductal carcinoma in situ of the breast: an inter-institutional study. *Mod Pathol*, 2010. **23**(2): p. 260-9.
65. Fisher, E.R., et al., Pathologic variables predictive of breast events in patients with ductal carcinoma in situ. *Am J Clin Pathol*, 2007. **128**(1): p. 86-91.
66. Lee, A.H., Use of immunohistochemistry in the diagnosis of problematic breast lesions. *J Clin Pathol*, 2013. **66**(6): p. 471-7.
67. Dadmanesh, F., et al., Comparative analysis of size estimation by mapping and counting number of blocks with ductal carcinoma in situ in breast excision specimens. *Arch Pathol Lab Med*, 2009. **133**(1): p. 26-30.

68. Grin, A., et al., Measuring extent of ductal carcinoma in situ in breast excision specimens: a comparison of 4 methods. *Arch Pathol Lab Med*, 2009. **133**(1): p. 31-7.
69. Caliskan, M., et al., Paget's disease of the breast: the experience of the European Institute of Oncology and review of the literature. *Breast Cancer Res Treat*, 2008. **112**(3): p. 513-21.
70. Dabbs, D.J., R. Bhargava, and M. Chivukula, Lobular versus ductal breast neoplasms: the diagnostic utility of p120 catenin. *Am J Surg Pathol*, 2007. **31**(3): p. 427-37.
71. Loibl, S., et al., Response and prognosis after neoadjuvant chemotherapy in 1,051 patients with infiltrating lobular breast carcinoma. *Breast Cancer Res Treat*, 2014. **144**(1): p. 153-62.
72. Nagao, T., et al., The differences in the histological types of breast cancer and the response to neoadjuvant chemotherapy: the relationship between the outcome and the clinicopathological characteristics. *Breast*, 2012. **21**(3): p. 289-95.
73. Cortazar, P. and C.E. Geyer, Jr., Pathological complete response in neoadjuvant treatment of breast cancer. *Ann Surg Oncol*, 2015. **22**(5): p. 1441-6.
74. Cortazar, P., et al., Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. *Lancet*, 2014. **384**(9938): p. 164-72.
75. Provenzano, E., et al., Standardization of pathologic evaluation and reporting of postneoadjuvant specimens in clinical trials of breast cancer: recommendations from an international working group. *Mod Pathol*, 2015. **28**(9): p. 1185-201.
76. Pinder, S.E., et al., Laboratory handling and histology reporting of breast specimens from patients who have received neoadjuvant chemotherapy. *Histopathology*, 2007. **50**(4): p. 409-17.
77. Thomas, J.S., et al., Histopathology of breast carcinoma following neoadjuvant systemic therapy: a common association between letrozole therapy and central scarring. *Histopathology*, 2007. **51**(2): p. 219-26.
78. Chen, A.M., et al., Breast conservation after neoadjuvant chemotherapy: the MD Anderson cancer center experience. *J Clin Oncol*, 2004. **22**(12): p. 2303-12.
79. Ogston, K.N., et al., A new histological grading system to assess response of breast cancers to primary chemotherapy: prognostic significance and survival. *Breast*, 2003. **12**(5): p. 320-7.
80. Rubio, I.T., Sentinel lymph node biopsy after neoadjuvant treatment in breast cancer: Work in progress. *Eur J Surg Oncol*, 2016. **42**(3): p. 326-32.
81. Caudle, A.S., et al., Improved Axillary Evaluation Following Neoadjuvant Therapy for Patients With Node-Positive Breast Cancer Using Selective Evaluation of Clipped Nodes: Implementation of Targeted Axillary Dissection. *J Clin Oncol*, 2016. **34**(10): p. 1072-8.
82. TNM Classification of Malignant Tumours 8th Edition, UICC. 2016.
83. Jabbour, M.N., C.Y. Massad, and F.I. Boulos, Variability in hormone and growth factor receptor expression in primary versus recurrent, metastatic, and post-neoadjuvant breast carcinoma. *Breast Cancer Res Treat*, 2012. **135**(1): p. 29-37.
84. Dowsett, M., et al., Biomarker changes during neoadjuvant anastrozole, tamoxifen, or the combination: influence of hormonal status and HER-2 in breast cancer--a study from the IMPACT trialists. *J Clin Oncol*, 2005. **23**(11): p. 2477-92.

85. Jensen, J.D., et al., ER, HER2, and TOP2A expression in primary tumor, synchronous axillary nodes, and asynchronous metastases in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*, 2012. **132**(2): p. 511-21.
86. WHO Classification of Tumours of Soft Tissue and Bone, 4th edition. 2013.
87. Mylvaganam, S., et al., Phylloides tumours of the breast: best practice for follow-up. *Updates Surg*, 2015. **67**(1): p. 91-5.
88. Guerrero, M.A., B.R. Ballard, and A.M. Grau, Malignant phyllodes tumor of the breast: review of the literature and case report of stromal overgrowth. *Surg Oncol*, 2003. **12**(1): p. 27-37.
89. Kleer, C.G., et al., Pathologic, immunohistochemical, and molecular features of benign and malignant phyllodes tumors of the breast. *Mod Pathol*, 2001. **14**(3): p. 185-90.
90. Ang, M.K., et al., Molecular classification of breast phyllodes tumors: validation of the histologic grading scheme and insights into malignant progression. *Breast Cancer Res Treat*, 2011. **129**(2): p. 319-29.
91. Sundhedsstyrelsen, Brystimplanterede kvinder har minimal øget risiko for udvikling af lymfekræft. Information til relevante specialer. 2015.
92. Peters, W., Update on anaplastic large cell lymphoma in women with breast implants. *Plast Surg (Oakv)*, 2014. **22**(4): p. 267-9.
93. Laurent, C., et al., Breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma: two distinct clinicopathological variants with different outcomes. *Ann Oncol*, 2016. **27**(2): p. 306-14.
94. <http://www.nordiqc.org/>.
95. <http://www.ukneqas.org.uk/>.