

## 3 Patologi

Ansvarlig for udarbejdelse og opdatering: Patologiudvalget.

### 3.1 Baggrund for DBCG's anbefalinger til patologiprocedure

#### 3.1.1 Resumé af DBCG's anbefalinger

##### Formål

At sikre optimal patoanatomisk diagnostisk udredning og optimal makroskopisk og mikroskopisk håndtering af operationspræparater. Den patoanatomiske diagnostik sikrer dermed, 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 de patoanatomiske undersøgelser. De væsentligste parametre i denne henseende er tumors diameter, malignitetsgrad, lymfeknudestatus, histologisk type samt påvisning af prædiktive faktorer og relation til resektionsrande samt karinvasion.

I det følgende omtales biopsityper og håndtering af disse, udskæringsprocedurer for operationspræparater, inkl. specielle forhold vedr. makroskopisk/mikroskopisk undersøgelse og undersøgelse for prædiktive faktorer. Væsentlige dele af procedureteksten vil være at finde i komprimeret form i vejledningen til patologiskemaerne ([www.dbcg.dk](http://www.dbcg.dk)). Patologiskemaerne, der skal anvendes, findes nu (for de flestes vedkommende) i elektronisk udgave og skal i videst muligt omfang benyttes.

#### 3.1.2 Baggrund

##### 3.1.2.2 Triplettest

Den patoanatomiske diagnostik af cancer mammae er undergået en betydelig udvikling igennem de seneste 30 år. En af de vigtige ændringer har været indførelsen af triple testen (palpation, billeddiagnostik samt finnålsaspirationscytologi/grovnålsbiopsi). Triple testen giver mulighed for at få en definitiv, præoperativ diagnose, og dermed mulighed for at tilrettelægge et optimalt behandlingsforløb, ligesom den diagnostiske usikkerhed ved frysensnitsundersøgelse undgås. Det anbefales i dag at der foreligger en definitiv, præoperativ diagnose hos min. 70% af patienterne, gerne 90 % (1).

I visse tilfælde kan man dog se bort fra triple-diagnostik og gå direkte til endeligt operativt indgreb/neoadjuverende behandling, såfremt der er stillet en histologisk karcinomdiagnose på grovnålsbiopsi. Man skal være opmærksom på, at falsk positiv grovnålsbiopsi forekommer i sjældne tilfælde. Derfor bør også grovnålsbiopsien altid vurderes i relation til de kliniske og billeddiagnostiske undersøgelser.

I forbindelse med landsdækkende organiseret mammografiscreening forventes antallet af nålebiopsier, med problemstillingen mikroforkalkninger at stige. Opgørelser fra mammografiscreeningerne i København, Frederiksberg og på Fyn viser en biopsifrekvens på op til 2 % (både med og uden mikroforkalkninger) af de screenede ved prævalensrunden (1.screeningsrunde), med fald til omtrent 1 % ved de efterfølgende runder (2, 3). Ofte er der tale om non-palpable læsioner, der

mammografisk kan indeholde malignitetssuspekterede mikroforkalkninger (4). Opgørelse fra screeningsprogrammet på Fyn viser, at duktalt carcinoma in situ (DCIS) påvist ved mikroforkalkninger udgør 12 % af de positive screeningsfund (5).

Ved den histologiske undersøgelse vil det typisk være nødvendigt med flere trinsnit for at finde mikroforkalkningerne og de ledsagende histologiske forandringer. I ca. 20 % af nålebiopsier med radiologisk verificerede mikroforkalkninger genfinder man ikke disse forkalkninger ved den histologiske undersøgelse. 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 (6,7).

I et britisk studium fra 2007 inkluderende 100 nålebiopsier med ovennævnte problemstilling kunne man ved 3 trinsnit stille en definitiv diagnose i 89 % (8). 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. Det pointeres også, at multidisciplinære konferencer kan medvirke til at forhindre forkert diagnose.

Et andet studium inkluderende 168 biopsier viste i 3 %, at totalopskæring af nålebiopsierne var nødvendig for en definitiv diagnose, og finder i den forbindelse en omkostningsøgning på 414 % pr. biopsi (8).

På basis af ovenstående, har vi valgt at anbefale proceduren beskrevet i afsnit 2.1.2 (evidensniveau 4).

#### *Patologiens betydning for allokering til adjuverende behandling*

Stadieinddeling af patienterne i lav- og højrisikogruppen baserer sig stort set udelukkende på patoanatomiske karakteristika. Her i landet følger vi generelt de anbefalinger, der blev opnået enighed om ved St. Gallen-konsensuskonferencen 2009 (9). I Danmark klassificeres patienterne som tilhørende lavrisikogruppen, hvis de opfylder visse kriterier (se kapitel 6.1. Udvælgelse til systemisk behandling). Alle andre patienter vil få tilbudt adjuverende strålebehandling og medicinsk behandling.

#### *3.1.3 Diagnostiske faktorer*

##### **Makroskopi**

Den intensiverede diagnostiske aktivitet har betydet, at den gennemsnitlige tumorstørrelse er faldet, specielt i områder med screening, hvor den gennemsnitlige tumorstørrelse er 19 mm ved tumorer fundet ved screening mod 27 mm i ikke-screeningsområder (10). Dette betyder, at flere patienter vil være kandidater til brystbevarende operation, idet det eneste krav er at patienten er i stand til at gennemgå den efterfølgende strålebehandling og at der kan opnås et tilfredsstillende kosmetisk resultat. Størrelsen af tumor er ikke i sig selv en kontraindikation. Det samme gælder for multifokalitet der tidligere var en kontraindikation for brystbevarende operation. Der er ikke i litteraturen enighed om det prognostiske udsagn af multifokalitet, formentlig bl.a. fordi definitionen af multifokalitet ikke er entydig. En opgørelse af DBCG's materiale fra 1996 til 2001 har ikke kunnet påvise at patienter med multifokale tumorer har en dårligere prognose (11). Da nyere kirurgiske teknikker samtidig har gjort det muligt at lave en brystbevarende operation selv i tilfælde af flere tumorer, er multifokalitet ikke mere en kontraindikation. Ud fra et patoanatomisk synspunkt synes det derfor mere relevant at erstatte dette begreb med antal karcinomfoci, uafhængig af deres indbyrdes afstand (evidensniveau 2). Orienteringen af lumpektomiopræparatet sker i samarbejde mellem kirurg og patolog.

Generelt anbefales det, at det er patologen, der gennemskærer præparatet og vurderer afstanden til resektionsrande (12). Det anbefales endvidere, at i de tilfælde hvor man ikke har en veldefineret tumor, eksempelvis fjernelse af suspekte mikroforkalkninger, undlades makroskopisk vurdering af resektionsrande (13).

### ***Mikroskopi***

#### **DCIS**

Der eksisterer talrige klassifikationssystemer for DCIS (14), og der kommer stadig nye til. Ingen af systemerne har vist sig at være hinanden overlegne, hverken hvad angår reproducerbarhed eller prognostisk udsagn (15), 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 (16). WHO accepterede 2003 duktal intraepitelial neoplasi (DIN) terminologi og klassifikation som alternativ til DCIS og lobulær intraepitelial neoplasi (LIN) som optimal betegnelse for spektret indenfor ALH/LCIS læsioner.

Vi har valgt at anbefale Van Nuys klassifikationen. (evidensniveau 4).

I det følgende gennemgås kort tumorstørrelse, tumortype, malignitetsgrad, prædiktive faktorer (ER (østrogenreceptor), PgR (progesteronreceptor), HER2, Ki67 og TOP2A) og lymfeknudestatus. Desuden de specielle forhold omkring neoadjuverende/præoperativ medicinsk behandling.

#### ***Tumorstørrelse***

Størrelsen af tumor er en stærk prognostisk faktor (17). Med indførelsen af screening falder størrelsen af tumorerne (10) 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. I dag skal patienter i lavrisikogruppen derfor have en tumor  $\leq$  10 mm (evidensniveau 1b).

#### ***Tumortype***

De mest almindelige typer er duktalt karcinom NOS (ca. 80 %) og lobulært karcinom (ca. 10 %) (15). De resterende 10 % fordeler sig på flere forskellige typer hvoraf nogle er forbundet med en god prognose (18). Specielt skal nævnes medullært karcinom, der på trods af en triple-negativ profil har en god prognose, idet det dog er vigtigt at kriterierne herfor er strengt opfyldt. Det er derfor en diagnose som bør stilles med stor varsomhed.(19). Denne type vil derfor på trods af sin markørstatus blive rubriceret i lavrisikogruppen under forudsætning af i øvrigt prognostisk favorable markører (størrelse, lymfeknudestatus, TOP2A status) (evidensniveau 4). Det samme gælder muligvis for det apokrine karcinom, idet evidensniveauet her dog er betydelig lavere (evidensniveau 5), formentlig på grund af den sjældne forekomst og deraf manglende sufficente opgørelser.

#### ***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) (20). Deres metode er siden modificeret flere gange, sidst af Elston et al (21). 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 et tilstrækkeligt prognostisk udsagn til at kunne bruges i risikovurderingen (evidensniveau 1b).

#### *Hormonreceptorer (østrogen- og progesteronreceptor)*

Siden østrogenreceptoren blev påvist i 1968, har hormonreceptorstatus (HR) været en stærkt prædiktiv faktor i forbindelse med endokrin behandling (22). Indtil slutningen af 1980'erne, begyndelsen af 1990'erne blev HR-status bestemt biokemisk, men efter fremkomsten af monoklonale antistoffer til applikation på vævssnit er man stort set over hele verden gået over til en immunhistokemisk bestemmelse (23). Grænsen for negativ vs. positiv status blev helt arbitrært sat til 10 % positive celler en grænse der siden har vist sig at være et signifikant prædiktivt udsagn (24). Det prognostiske udsagn har derimod vist sig at være mere usikkert (25), lige som den prædiktive værdi af progesteronreceptor er omdiskuteret (26). I de senere år har flere store opgørelser vist at grænsen på 10 % formentlig – ud fra et prædiktivt synspunkt – er sat for højt, og at selv patienter med lavt ER-niveau (1-9%) har effekt af endokrin behandling (27). Vi har her i landet derfor besluttet at definere ER – og PgR-positivitet som  $\geq 1$  % positive tumorceller (evidensniveau 1c).

#### *HER2*

HER2 er en membranbundet tyrosinkinase. Immunhistokemisk findes overekspression i ca. 15-20 % af uselektede mammakarcinomer (28). 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 (29). Siden er der lavet talrige undersøgelser, der har vist, at HER2 er en stærk prognostisk faktor. (30), hvilket har medført, at HER2 blev inkluderet som risikofaktor i St. Gallen kriterierne 2005 (25).

Påvisning af HER2 er først og fremmest en immunhistokemisk undersøgelse med en semikvantitativ gradering af reaktion fra 0 til 3+, hvor 2+ betegnes "equivocal" (usikker), og 3+ anses for positiv. En positiv tumor defineres herefter som IHC 3+ eller genamplifikation ved ISH (FISH, CISH, SISH) (31). Patienter med en positiv tumor er kandidater til behandling med Herceptin®, idet der i tilfælde af en 2+ reaktion suppleres med en ISH-test mhp. påvisning af genamplifikation (32,33).

#### *Ki67/MIB1*

Ki67 er en proliferationsmarkør der i flere undersøgelser har vist sig at have såvel prognostisk som prædiktiv værdi. Der findes ingen entydig cut-off værdi mellem høj og lav proliferationsrate, idet forskellige opgørelser benytter sig af forskellige cut-off værdier (34). Generelt ligger værdierne dog som oftest mellem 10 og 20 % positive celler. Vi har valgt i første omgang at estimere proliferationsraten som %-positive celler, jvnf. Pkt. 2.5 (evidensniveau 4).

#### *TOP2A*

TOP2A (Topoisomerase 2 $\alpha$ ) er et gen, beliggende på kromosom 17, i umiddelbar nærhed af HER2-genet. TOP2A koder for et enzym af samme navn der spiller en essentiel rolle i DNA-replikation. TOP2A er samtidig target for antracyklinholdige kemoterapeutika. TOP2A har i flere opgørelser, bl. a. fra DBCG vist sig at være såvel en prognostisk faktor som en prædiktiv faktor i relation til behandling med antracyklin (35, 36). Disse fund har ført til at der i øjeblikket pågår en prospektiv, randomiseret undersøgelse hvor patienterne indgår i protokollen afhængig af deres TOP2A-status (READ-protokollen).

### *Lymfeknudestatus*

Lymfeknudestatus er en stærkt prognostisk faktor, idet forekomsten af metastaser til de aksillære lymfeknuder i stort set alle undersøgelser er en selvstændig prognostisk faktor (9)). Undersøgelserne baserer sig dog generelt på forekomsten af makrometastaser (defineret som > 2mm). SN-teknikken har betydet, at vi finder flere ganske små metastaser, mikrometastaser ( $\leq 2$  mm eller  $< 100$  celler) og enkeltceller/clusters ( $< 0,2$  mm eller  $\leq 10$  celler) (37). Det prognostiske udsagn af forekomst af de sidstnævnte typer af spredning er usikkert (38, 39, 40, 41). Dette har ført til, at vi i dag inddeler patienterne afhængig af størrelsen af metastaser i 3 grupper, der får forskellig behandling (evidensniveau 4). Vi har foreløbig valgt at fastholde de nuværende definitioner på enkeltceller versus mikrometastaser versus makrometastaser.

### *Sentinel node:*

Indførelsen af princippet om sentinel node (SN) betyder, at en negativ SN opfattes som indikator for en negativ aksilstatus (42). Patienter med negativ SN bliver sparet for aksildissektion. Det er derfor uhyre vigtigt at undgå falsk negative SN, hvorfor disse lymfeknuder undersøges langt mere detaljeret, end vi normalt undersøger aksillymfeknuder. Der findes ingen internationale anbefalinger om håndtering af SN, og en nyligt publiceret undersøgelse i EORTC-regi viser, at metoderne er meget forskellige i de europæiske lande (38). Her i landet har vi, baseret på litteraturgennemgang og hvad der er praktisk gennemførligt, besluttet os for at anbefale en minimumsprocedure (evidensniveau 4) (se afsnit 2.6, "Sentinel node").

### *Aksildissektion:*

Foretages i de tilfælde, hvor der præoperativt er påvist spredning til aksillymfeknude, oftest ved FNA. Foretages også, hvor det ikke er muligt at identificere SN, samt hvor fundet i SN indikerer aksildissektion.

### *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. Præoperativ medicinsk behandling anvendes til brystkræftpatienter med primært inoperabel tumor med henblik på down staging for at opnå kirurgisk operabilitet. 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.

End-point for både neoadjuverende og præoperativ medicinsk behandling er komplet patologisk respons (pCR), hvilket indebærer komplet tumorsvind vurderet på operationspræparatet. pCR er en uafhængig prognostisk faktor hos patienter, der har modtaget neoadjuverende behandling, men i flere studier findes dog kun pCR i op til 10 – 20 % (43, 44, 45) 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 have opnået status som anbefalet standard (46).

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 (47, 48). 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 (49). Dette system anbefales (i modificeret udgave) derfor til vurdering af behandlingsrespons (evidensniveau 4).

#### *Maligne mesenchymale tumorer:*

Det har ikke været tradition at indberette maligne mesenchymale tumorer til DBCG. Da de er sjældne mener pathologiudvalget, at der er behov for at søge at klassificere området og tilnærme en mere ensartet behandling

Malignt lymfom og metastaser vil ikke blive omtalt . De tumortyper, der vil blive beskrevet er phylloides og ægte sarcomer.

Maligne mesenchymale tumorer er sjældne i mamma . De hyppigste er angiosarcom, liposarcom, rhabdomyosarcom, osteosarcom og leiomyosarcom. De spreder sig sjældent til lymfeknuderne snarere hæmatogent. Morfologisk har de samme udseende som i andre bløddelsvæv.

## **3.2 PROCEDURER**

### **3.2.1 Nålebiopsi**

Ved klinisk og/eller mammografisk malignitetssuspekt tumor tages, hvis det er teknisk muligt, finnålsaspirat til cytologisk undersøgelse og/eller grovålsbiopsi til histologisk undersøgelse (se afsnit 2.2.3 "Diagnostiske strategier").

#### *3.2.1.1 Cytologisk undersøgelse af finnålsaspirater fra mamma*

Der er taget udgangspunkt i: "European Guidelines for Quality Assurance in Mammography Screening, 4<sup>th</sup> edition 2006, Ed. N. Perry et al".

#### *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. Nogen 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 indholdende 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 grovnålsbiopsier fra mamma*

Anvendelse af histologisk nålebipsi er stigende på bekostning af finnålsaspirat. Begge metoder har imidlertid hver sine fordele og kompletterer hinanden.

Grovnålsbiopsien har følgende fordele:

1. Det er muligt at skelne mellem invasivt karcinom og karcinom in situ. Man skal dog være opmærksom på, at den eventuelle invasive komponent ikke altid er repræsenteret i biopsien.
2. Det er lettere at diagnosticere højt differentierede invasive karcinomer som tubulære, kribriforme og lobulære typer, der ofte kræver immunhistokemi til påvisning af tab af myoepitel eller for de lobulæres vedkommende, påvisning af cellernes epiteliale natur.
3. Benigne forandringer kan diagnosticeres med stor sikkerhed.
4. Det er muligt at optage præparatrøntgenbilleder for at dokumentere, at evt. mammografisk påviste mikroforkalkninger er med i biopsien, det er muligt at give en bedre karakteristik af læsioner associerede med mikroforkalkninger.
5. Det er lettere at få tilstrækkeligt materiale til immunhistokemi, og de fleste patologi-afdelinger er mere fortrolige med immunhistokemi end med immuncytokemi. Dette er f.eks. aktuelt ved hormonreceptor- og HER2 undersøgelse på primært inoperable cancere.

Operatørens/radiologens og patologens ekspertise er helt afgørende for begge biopsimetoder. Det er vigtigt at sikre sig, at biopsien er repræsentativ. Diagnoseforslagene bør betragtes som vejledende, og et endeligt kirurgisk indgreb bør ikke foretages alene på en biopsidiagnose, men kun efter konsensus med kirurg og/eller radiolog, gerne ved multidisciplinære konferencer.

#### *Fremsendelse*

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

#### *Makroskopi*

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

Ved primært inoperable tumorer eller hvis neoadjuverende terapi overvejes lavet immunhistokemisk hormonreceptorundersøgelse, og evt. undersøgelse for HER2 og TOP2a.

Nålebiopsier til histologisk undersøgelse for mikroforkalkninger (stereotaktisk biopsi) røntgenundersøges 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. Specialfarvninger for kalk (Von Kossa, Alizarin red) er ikke nødvendige, men der tilrådes at undersøge for dobbeltbrydende egenskaber i biopsier uden påviselige mikroforkalkninger for at visualisere evt. oxalatkrystaller. Det anbefales endvidere, at patienter med problemstillingen mikroforkalkninger diskuteres på tværfaglige konferencer med deltagelse af radiolog, kirurg og patolog, jf. Europæiske retningslinier (50).

#### *Mikroskopi*

Det anbefales, at nålebiopsierne klassificeres efter en 5-trinsskala på samme måde som finnålsbiopsierne (se 3.12 "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 karcinoma in situ (ikke pleomorf variant), phylloides tumor eller radiale ar.
- 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
	M85202 +	ÆYYYY0Q LCIS, pleomorf variant (= "LIN3")
	M80003	malign tumor
	M 30180	mikrocalculus
	P30990	nålebiopsi
	T- koder	se SNOMEDkoder

Særlige forhold ved GNB hos patienter, der skal indgå i neoadjuverende behandlingsforløb (se afsnit 3.3).

### **3.2.2 Lumpektomi**

Lumpektomipreparater bør ideelt undersøges og udskæres i ufikseret tilstand peroperativt enten på OP sammen med kirurgen eller på patologiafdelingen med

henblik på afstanden til resektionsrandene. 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, f.eks. med lang sutur lateralt, kort sutur kranielt og klips eller dobbeltsutur i bunden.

### *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 resektionsrandene måles, hvilket

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 biopsikaviteten angives dennes lokalisation samt relation til resektionsrandene.

Tumors største diameter er baseret på en samlet vurdering af tumorstørrelsen i en evt. excisionsbiopsi samt størrelsen af resttumor. Ved 2 eller flere tumorer angives lokalisation, tumordiameter i mm og indbyrdes afstand. I DBCG-skemaet anføres kun diameteren af den største tumor eller den af tumorerne, der med sikkerhed kan relateres til evt. metastaser i axillen.

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/biopsikavitets væg, mindst et fra evt. papil. Hvis der er tumorvæv tilbage, tages væv til opbevaring ved minus 80°C efter den nationale biobanks retningslinjer (BIOBANK). Øvrige mammavæv vurderes, og der tages snit fra malignitetssuspekterede områder.

### *Mikroskopi:*

**Resektionsrande** Ved karcinom kræves en afstand på >0 mm ("not on the ink") til sideresektionsrandene. Ved forekomst af DCIS kræves >/= 2 mm fri margin.

LCIS ("LIN1/2") i resektionsranden afgiver ikke indikation for reresektion.

**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.

**Karinvasjon** Sikkert endotelbeklædt hulrum skal kunne ses omkring tumorcellerne. Det vasculære hulrum skal være beliggende uden for karcinomets randpartier. I tvivlstilfælde kan man supplere med en eller flere endotelmarkører.

**Histologisk type** Tumorer inddeles efter WHO's klassifikation (2003).

**Malignitetsgrad** Invasivt duktalt karcinom NOS og invasivt lobulært karcinom graderes efter flg. pointtabel:

Tubulusdannelse	1	mere end 75%
	2	10 - 75%
	3	mindre end 10%

Mitoser	1	færre end 10
	2	10 - 19
	3	20 eller flere

Mitosetallet vurderes i den mest mitoserige del af den invasive tumor og tælles optimalt i 10 sammenhængende HPF (synsfelter ved forstørrelse X 400).

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
PX2001	billeddiagnostisk markering (f.eks. Frank's nål)
P32940	nedfrysning af væv i biobank

ÆYYYY11	Grad I
ÆYYYY12	Grad II
ÆYYYY13	Grad III

T- og M-koder se SNOMEDkoder

Størrelsen af tumor/største tumor kodes med koden:

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

### **3.2.3 Mastektomi**

Mastektomipræparatet bør om muligt undersøges i ufikseret tilstand og skal være markeret med suturer kl. 12 og lateralt. Såvel opadtil som nedadtil vil der være mammakirtelvæv, der ikke er hudbeklædt, nemlig den del af mammavævet, hvor kirurgen har undermineret den overliggende hud. 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/lumpektomi, 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, tages vinkelrette snit herfra ind mod tumor, efter at resektionranden er tuschmarkeret.

### *Mikroskopi*

Se afsnit 2.3 Lumpektomi

## **3.2.4 Receptorundersøgelse**

### *3.2.4.1 Hormonreceptorer*

I den seneste konsensusrapport fra St. Gallen 2009 (9) anføres, at det er tilstedeværelsen af østrogen receptor (ER) i den invasive tumorkomponent som har afgørende betydning for valg af endokrin behandling.

ER findes lokaliseret i tumorcellekernen og visualiseres via immunhistokemisk farvning. Der foretages en semikvantitativ bestemmelse med et skøn over antallet af positive tumorcellekerner angivet i %. Grænsen for om tumor er positiv ligger ved  $\geq 1$  % positive tumorcellekerner uden hensyntagen til farvningsintensitet. Sædvanligvis vil ca 80 % af tumorerne være ER positive. Da den prædiktive betydning af progesteron receptor (PR) er diskutabel kan denne analyse undlades (9). Ved farvning for PR er både kvantitering og cut-off værdi identisk med ER.

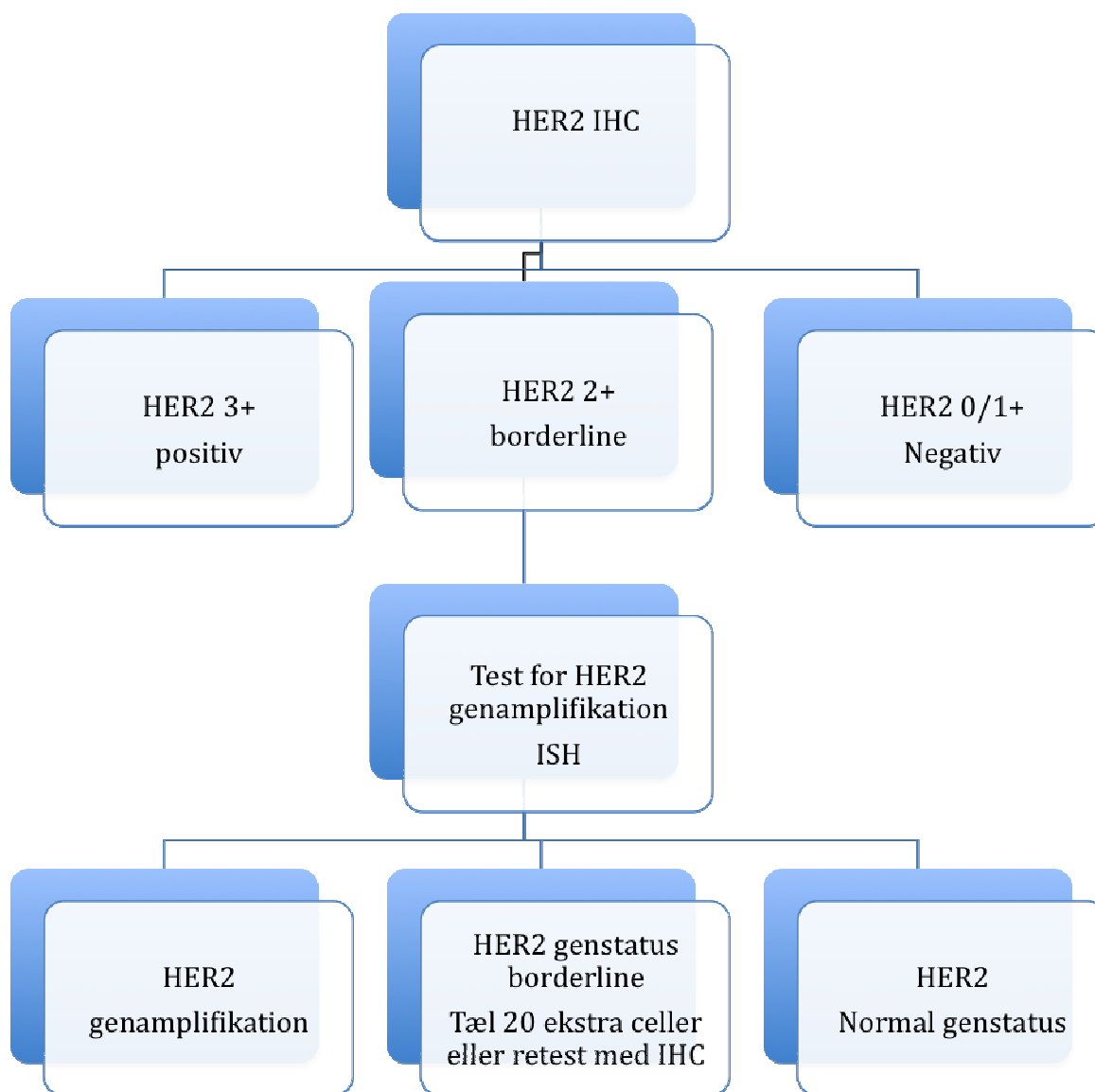
### *SNOMED-kodning*

F29521	østrogen-receptor positiv
F29525	østrogen-receptor negativ
F29551	progesteron-receptor positiv
F29555	progesteron-receptor negativ

### *3.2.4.2 HER2 og topoisomerase II (TOP2A) undersøgelse*

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 kvantiteres efter følgende gradering:

- |    |  |
|----|--|
| 0  | Ingen reaktion eller svag membranreaktion i < 10 % af cellerne               |
| 1+ | Svag reaktion i $\geq 10$ % af cellerne, inkomplet membranfarvning           |
| 2+ | Svag til moderat reaktion i $\geq 10$ % af cellerne, komplet membranfarvning |
| 3+ | Kraftig reaktion i > 10 % af cellerne, komplet membranfarvning               |

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

I tilfælde af 2+ suppleres med en ISH-test til påvisning af genamplifikation. Ved anvendelse af tests med intern kontrolprobe angives resultatet som en ratio mellem antal HER2 genkopier og antal genkontrol kopier (centromer 17(CEN17)), hvor en HER2/CEN17 ratio på  $\geq 2,0$  definerer tilstedeværelsen af HER2 genamplifikation.

Anvendes tests uden intern kontrol probe skal der som definition for HER2 genamplifikation findes > 6 HER2 genkopier/celle. Der vil være tale om normal HER2 genstatus når der findes <4 HER2 signaler/celle.

Ved ISH analysen anbefales at der tælles signaler i minimum 20 tumorceller. Er der tale om et resultat som ligger tæt på cut-off værdien (1,8-2,2 ved dobbeltfarvning, 4-6 ved enkeltfarvning), anbefales at der tælles signaler i yderligere 20 celler samt evt retestning med IHC.

Patienter med positiv HER2 status eller HER2 genamplifikation vil få tilbudt anti-HER targeteret behandling.

Snomed kodning:

IHC:

FE29601 normal HER2 onkogen ekspresion (0 og 1+)

FE29603 HER2 onkogen overekspresion (3+)

FE29602 HER2 ekspresion borderline (2+)

ISH

FE 13b1 HER2 genstatus normal ( $< 2,00$ )

FE 13b5 HER2 genamplifikation ( $\geq 2,00$ )

Ved undersøgelse for TOP2A laves udelukkende FISH-test med intern kontrol probe således at der angives en ratio mellem antal TOP2a genkopier og antal kontrol genkopier (Centromer 17 regionen) pr. celle. Der tælles som minimum 60 TOP2a signaler. Amplifikation defineres som en TOP2a/CEN 17 ratio  $\geq 2,00$ . Herudover registreres deletion som defineres som en ratio på  $< 0,80$ .

Hvis der findes et resultat, der ligger tæt på grænseværdien (1,8–2,2 for amplifikationer og 0,7–0,9 for deletioner), anbefales tælling af yderligere 60 TOP2a signaler.

FE13a1 TOP2a genstatus normal (0,80-1,99)

FE13a4 TOP2a gendeletion ( $< 0,80$ )

FE 13a5 TOP2a genamplifikation ( $\geq 2,00$ )

### 3.2.5 Ki67/MIB1

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 % svarende til tumor i relation til den invasive tumorfront. Der tages ikke hensyn til farvningens intensitet. Findes  $< 10$  % 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  $> 30$  % positive celler angives værdien i 10 % intervaller.

### 3.2.6 Sentinel Node

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

### *Makroskopi*

Lymfeknuder 4 mm i diameter eller mindre indstøbes hele. Lymfeknuder over 4 mm i diameter flækkes så vidt muligt i ækvatorialplanet. Store lymfeknuder skæres i skiver, og alt indstøbes.

Der kan laves frysesnitsundersøgelse eller imprintcytologi, hvis det ønskes, men dette er ikke noget krav. I tilfælde af frysesnitsundersøgelse skal hele lymfeknuden/ alle lymfeknuderne til frys. HE-farvningen kan evt. suppleres med cytokeratin. Hvis der makroskopisk er metastase i en lymfeknude tages kun 1 snit til frys HE. Evt. fraskåret fedtvæv kan indstøbes til almindelig rutine.

### *Mikroskopi*

Hvis der ikke i frysesnit eller initiale HE-snit (+/- cytokeratin) findes metastaser, foretages cytokeratinfarvning og trin 0,5mm ned i blokkene, og der fremstilles yderligere et HE-snit og et snit til cytokeratinfarvning.

Ved metastase i en lymfeknude forstås såvel makrometastase som mikrometastase. Metastasen registreres som mikrometastase, hvis det største tumorområde (vurderet på ét snit) er højst 2 mm i diameter eller < 100 celler. Som mikrometastase medtages tumoremboli i lymfeknudens kapsel og randsinus. Derudover findes begrebet enkeltceller/clusters der defineres som enkeltliggende celler og/eller små grupper af celler med totalt celletal på  $\leq 10$  celler eller et samlet mål på < 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-kodning*

T0835A	sentinel node i mamma
T0871A	sentinel node i aksil
T0835B	sentinel node parasternalt
P30611	excisionsbiopsi
M-koder	se SNOMEDkoder
ÆF5160	mikrometastase, ( > 10 celler <100 celler og $\leq 2$ mm )
ÆF5170	enkeltcelleinfiltration

Ved kodning af enkeltcelleinfiltration kodes M09470 + ÆF5170

### **3.2.7 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. Lymfeknuderne isoleres en efter en. De enkelte lymfeknuder deles om muligt og indstøbes totalt. Ved makroskopisk åbenbar metastase kan man nøjes med et snit.

### *Antal lymfeknuder*

Isolerede tumorinfiltrater i aksillen betegnes som lymfeknudemetastaser og angiver samtidig perinodal tumorvækst. Lymfeknuder tælles makroskopisk, og det er ikke muligt mikroskopisk at bedre 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.

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*

T08710                      lymfeknude i aksil

Se i øvrigt under Sentinel Node.

## **3.2.8 Sentinel node/aksilpræparat ved neoadjuverende/præoperativ medicinsk behandling**

Se pkt. 3.3 under neoadjuverende behandling.

## **3.3 SÆRLIGE FORHOLD**

### **3.3.1 Non palpable læsioner**

I forbindelse med indføring af mammografiscreening vil mange små tumores være non-palpable og nålemarkerede. Følger i øvrigt vejledning under lumpektomi (se pkt.2.3).

Her vil procedurebeskrivelse omhandle:

#### **3.3.1.1 Carcinoma in situ/suspekterede mikroforkalkninger**

##### *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. Præoperativ 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.

##### *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

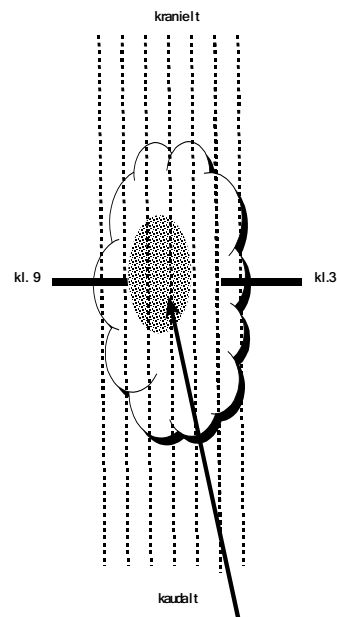
mikroforkalkning/ densitet er identificeret og indstøbt i sin helhed (antal skiver anføres). Det er herefter muligt efterfølgende at give en vurdering af forandringens udstrækning gennem flere skiver. Afstanden til resektionsrandene kan kun vurderes i tilfælde af en afgrænset læsion. Ved diffuse forandringer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

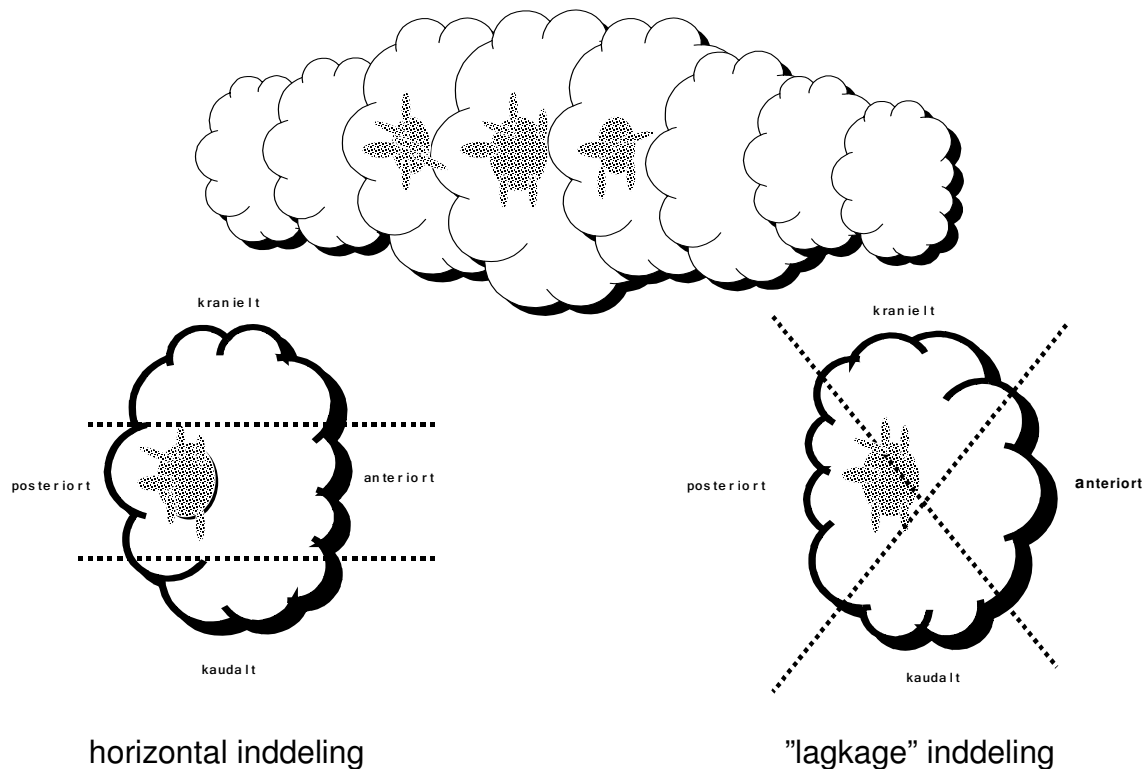
Det må anbefales, at man opretholder den fulde orientering af det makroskopiske præparat.

Præparatrøntgen med mikroforkalkninger



Skematisk tegning af orienteret lumpektomi





Sagittale skive 4, 5 og 6 repræsenterer læsionen og kan enten indstøbes in toto (evt som megasnit) eller fordeles til flere kapsler (feks som horizontale 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 medsendt mammografibeskrivelse, som bør følge mastektomien til patologiafdelingen.

### *Mikroskopisk procedure*

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

Klassifikationen baserer sig udelukkende på kernemorfologi og tilstedeværelsen af nekrose.

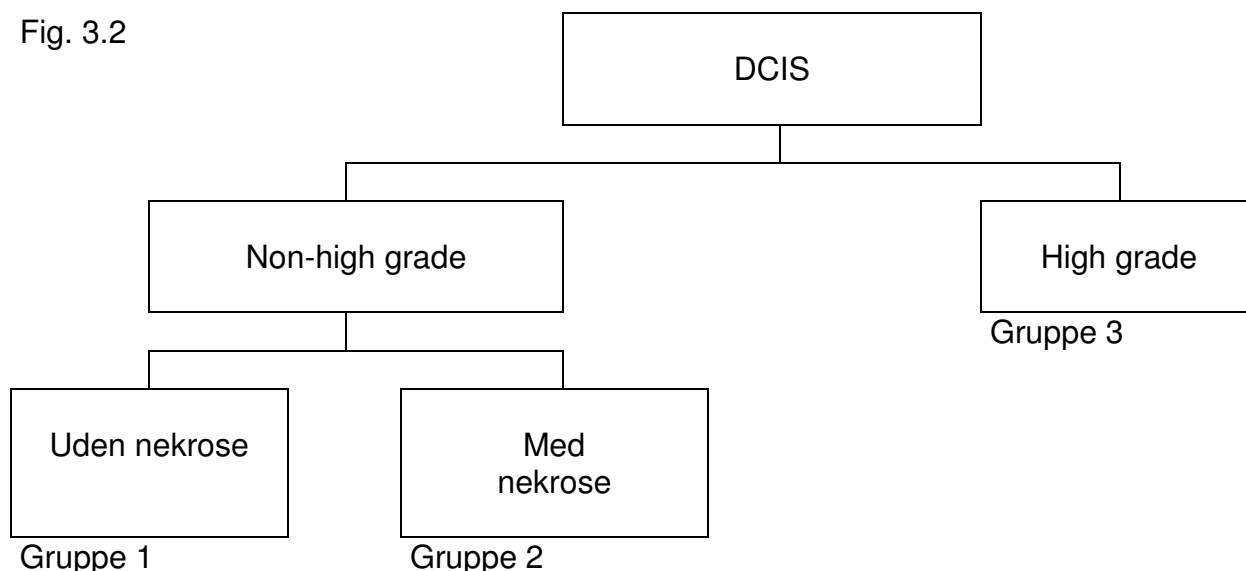
Kernemorfologien inddeles i 3 grader:

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.

Fig. 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 (51,52)

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.

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. (53, 54). 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.

Receptorstatus har hidtil ikke haft behandlingsmæssig konsekvens hvorfor vi ikke anbefaler denne undersøgelse.

#### SNOMED-kodning

T- og M-koder generelt se kodebog  
M30180 mikrocalculus

PX2001 billediagnostisk markering  
ÆYYYY90 mikropapillær

### 3.3.1.2 Paget's disease of the nipple

Paget's disease of the nipple er meget hyppigt (55) ledsaget af invasivt eller in-situ karcinom i mamma, hvorfor patienten altid bør udredes herfor.

*SNOMED-kodning*

M85402

Paget's disease of the nipple

### 3.3.1.3 Lobulært carcinoma in situ (Lobulær intraepitelial neoplasi LIN1-3)

Indtil videre betragtes klassisk lobulært karcinom in situ (LCIS = LIN1-2)) stadig som et tilfældigt fund, men med øget risiko for udvikling af karcinom. Tilstedeværelsen af klassisk LCIS (LIN1-2) i resektionsrandene nødvendiggør ikke re-excision på grund af ofte tilstedeværende multicentricitet. Der skal således ikke tages specielle forholdsregler i udkæring eller mikroskopering ved fund af LCIS (LIN1-2). Sjældne varianter af LCIS (LIN) som for eksempel den pleomorfe variant, som ofte er ledsaget af central nekrose og evt. mikroforkalkninger (LIN3) (56, 57, 58) skal behandles som DCIS.

I de tilfælde, hvor man har differentialdiagnostiske problemer i relation til LCIS (LIN) vs. DCIS, kan man have glæde af farvning for E-cadherin, der oftest vil være negativ i tilfælde af LCIS og oftest positiv i tilfælde af DCIS. HMW CK (34betaE12) er positiv i LCIS (LIN) men oftest negativ i DCIS.

*SNOMED-kodning*

T- og M-koder generelt se SNOMEDkoder

ÆYYYY0Q

pleomorf type/LIN 3 (kode der dækker alle LIN 3)

### 3.3.2 Neoadjuverende/Præoperativ behandling

*Grovnålsbiopsi ved Neoadjuverende/præoperativ medicinsk behandling*

Når en patient skal indgå i et neoadjuverende/præoperativt medicinsk behandlingsforløb, sikres den primære diagnostik ved grovnålsbiopsi. Det anbefales, at der tages minimum 2 biopsier med 1,2 mm nål. Der foretages malignitetsgradering på nålbiopsien, 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 behandlingsresponsgradering.

Der skal endvidere på grovnålsbiopsien foretages immunhistokemisk analyse for ER, (PgR) og HER-2 samt Ki67. Dette vil ofte forudsætte, at biopsierne, for at være egnede, tilstræbes at indeholde minimum 50 % tumurvæv. Anvendelse af Ki67 som markør for tumorrespons er primært beskrevet i forbindelse med neoadjuverende/præoperativ endokrin behandling (59). Med hensyn til aflæsning af den immunhistokemiske farvning for HER-2 på grovnålsbiopsien skal der være særlig opmærksomhed mod overfortolkning af forstærket positiv kantreaktion på det biopiske materiale.

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

*Operationspræparat efter neoadjuverende/præoperativ medicinsk behandling*  
*Makroskopisk undersøgelse*

Hvad enten der er tale om lumpektomi- eller mastektomipræparat, er udkæringsproceduren af tumorområdet den samme.

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. Ved pCR vil der vanligvis findes 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 subtype 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.

Malignitetsgradering foretages som tidligere nævnt 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.

Responsgraderingen er en modificering af Miller - Payne klassifikationen (49):

- |                |   |
|----------------|---|
| Responsgrad 1: | Ingen tilstedeværelse af invasive tumorceller (der må godt være tilstedeværelse af DCIS). |
| 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*

Æ83200

Antineoplastisk medikament

Æ83875	Antiøstrogenbehandling
ÆYYBR1	Behandlingsresponsgrad 1
ÆYYBR2	Behandlingsresponsgrad 2
ÆYYBR3	Behandlingsresponsgrad 3
ÆYYBR4	Behandlingsresponsgrad 4

T-, M- og P-koder      Se SNOMEDkoder

#### *Receptorstatus efter neoadjuverende/præoperativ behandling*

*Hvis der findes resttumor i det endelige kirurgiske præparat, gentages de immunhistokemiske analyser for ER, (PgR), HER2 og Ki67.*

Der kan i behandlingsforløbet være opstået et selekteret tumorcellehenfald, således at ER/PgR status ændres. Endvidere udviser nogle tumorer udtalt heterogenitet for specielt PgR, således at der kan være diskrepans mellem PgR i nålebiopsi og i det endelige tumorpræparat.

Endelig medfører endokrin behandling påvirkning af flere signalveje i tumorcellerne, som kan være årsag til tab af ER/PgR og ændring af HER-2 status .(60, 61)

#### *SN/Aksilpræparat ved neoadjuverende/præoperativ medicinsk behandling*

Før kemoterapi start foretager kirurgisk afdeling sentinel node undersøgelse uden frys. Der henvises til tidligere beskrivelse i pkt 2.7.

I forbindelse med eventuelt endelig aksilrømning 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. På skemaet angives antal lymfeknuder, antal metastaser og type samt om der er behandlingrespons.

### **3.3.3 Lokoregionært recidiv**

#### *Primær undersøgelse*

Recidiv bekræftes ved finnålsbiopsi eller histologisk biopsi. Kirurgen afgør, om behandlingen af lokalrecidiv er med palliativt eller kurativt sigte. I henhold til protokollen tilstræbes det, at det kirurgiske indgreb er kurativt.

#### *Efter mastektomi*

Makrobeskrivelse og udsikring af hudrecidiver med små noduli, større eller multiple recidivområder, som kan være dybtliggende og indeholde muskulatur og i sjældne tilfælde costae. Kirurgen tilstræber 10 mm fri resektionsrand. Resektatet er markeret kl. 12 og lateralt.

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, opfattes den som en ny primær tumor. Det noteres, om der indvækst i huden og evt. ulceration. Afstanden til resektionsrande måles både i tilfælde for invasivt karcinom og DCIS. Det registreres, om der er residuelt mammakirtelvæv og/eller CIS forandringer.

### *Klassifikation*

Karcinom klassifikation sker efter WHO, Histological Typing of Breast Carcinoma, 2003 (seneste).

Der foretages receptor og HER2 undersøgelse, idet receptorstatus kan have ændret sig under behandlingen.

### *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 2.4 "Mastektomi".

### *Aksil recidiv efter tidligere udtagning af sentinel node*

Der modtages aksilfedt svarende til niveau I og II.

Makroskopisk isoleres alle lymfeknuder, som beskrevet i afsnit 3.7 "Sentinel node".

### *Aksil recidiv efter tidligere aksilrømning*

Ofte udtages kun enkelte lymfeknuder eller mindre markerede resektater.

Antal lymfeknuder angives og proceduren er som beskrevet under afsnit 3.14.2 "Efter mastektomi".

## **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 udgået fra mamma ses i 1/2% 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 bløddelstumorer. (62, 63).

#### *Fibroepiteliale tumorer*

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

#### *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. Resektionsafstand bør være 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 fex 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.(64, 65, 66,67)

Phyllodes tumor	Benign	Borderline	Malign
Størrelse makroskopisk	Mindre end 5 cm (73 %)		Større end 7 cm
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 40x		Ingen epitel kun stroma i 1 snit ved 40X
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,

### **3.4 KVALITETSSIKRING, STANDARDER, INDIKATORER**

#### **3.4.1. Indberetning til DBCG**

Indberetning af patologidata sker ved elektronisk indberetning via DBCS's hjemmeside. DBCG er en klinisk database og de indberettede data anvendes i sådant øjemed. DBCG skemaer er IKKE et juridisk dokument, idet den tilhørende patologibesvarelse registreret i Patobank til enhver tid er gældende.

Ved registrering af bilateral cancer eller flere foci i samme mamma kombineres data således at den værste samlede kombination (mest behandlingsudløsende) registreres, idet der (foreløbig) kun kan registreres et sæt data. Dette for at sikre patienten den mest optimale behandling.

Alle maligne tumorer skal indberettes. Dette inkluderer således også sarkomer og maligne phyllodestumorer. Der er ligeledes indberetningspligt ved DCIS samt biopsi forud for neoadjuverende behandling.

#### **3.4.2 Kvalitetskontrol af diagnoser på finnålsaspirat og grovnålsbiopsi**

Man kan med fordel benytte sig af kvalitetskontrollsystemet Cyres i Logica til monitorering af kvalitetskravene ved finnålsaspirat og grovnålsbiopsi.

##### **3.4.2.1 Kvalitetskontrol af diagnoser på finnålsaspirat**

Kvaliteten af finnålsdiagnostikken kan beskrives vha. en række statistiske parametre for sensitivitet, specificitet m.v. Det skal bemærkes, at statistikken har til hensigt at afspejle kvaliteten af finnålsdiagnostikken som helhed snarere end laboratoriekomponenten alene. Uegnede finnålsaspirater udelades derfor ikke fra beregningerne, som det gøres i visse publikationer.

Cytologer, der måtte ønske at evaluere deres egen diagnostiske nøjagtighed alene, kan evt. udregne tallene på en anden måde.

#### *Diagnostisk sensitivitet (C5)*

Antallet af karcinomer diagnosticeret som sådan (C5), udtrykt som procentdel af det totale antal karcinomer, der blev aspireret.

#### *Komplet sensitivitet (C3, C4 og C5)*

Antallet af karcinomer, som ikke var afgjort negative eller uegnede på finnål, udtrykt som en procentdel af det totale antal aspirerede karcinomer.

#### *Specificitet*

Antal korrekt identificerede benigne læsioner (antal af C2 resultater minus antallet af falsk negative), udtrykt som en procentdel af det totale antal benigne læsioner, der blev aspireret.

#### *Positiv prædiktiv værdi af en C5-diagnose*

Antal korrekt identificerede cancere (antal af C5 minus antal falsk positive resultater) udtrykt som en procentdel af det totale antal positive resultater (C5).

#### *Falsk negativt tilfælde*

Et tilfælde med negativ finnålsdiagnose, som efterfølgende viser sig at være cancer. Follow-up perioden kan f.eks. sættes til 2 år, sv.t. screeningsintervallet. Denne gruppe vil både inkludere tilfælde, hvor canceren ikke blev ramt af nålen og tilfælde, hvor det cytologiske præparat blev mistolket.

#### *Falsk positivt tilfælde*

Et tilfælde, som blev betegnet som C5-cytologi, men som viser sig ved åben kirurgi at have en benign læsion (inklusive atypisk hyperplasi).

#### *Falsk negativ rate*

Antal falsk negative resultater udtrykt som procentdel af det totale antal aspirerede karcinomer.

#### *Falsk positiv rate*

Antal falsk positive resultater udtrykt som procentdel af det totale antal aspirerede karcinomer.

#### *Uegnet rate*

Antal uegnede aspirater udtrykt som procentdel af det totale antal aspirater.

#### *Suspekt rate*

Antal af C3- og C4-diagnoser udtrykt som procentdel af det totale antal cytologieresultater.

#### *Anbefalede minimumsstandarder*

Såfremt cytologidiagnosen indgår som led i en triple-diagnostik med direkte implikationer for den kirurgiske behandling, anbefales nedenstående minimumsstandarder:

	Minimum	Anbefalet
• Diagnostisk sensitivitet	> 60 %	>70 %
• Komplet sensitivitet	> 80 %	>90 %
• Specificitet	> 60 %*	>65 %
• Positiv prædiktiv værdi (C5)	> 98 %	>99 %
• Falsk negativ rate	< 5 %**	< 4 %
• Falsk positiv rate	< 1 %	<0,5 %
• Uegnet rate	< 25 %	<15 %
• Uegnet rate i prøver taget fra karcinomer	< 10 %	<5 %
• Suspekt rate	< 20 %	<15 %

\*Her angiver de europæiske retningslinier som minimum >55 %

\*\*Her angiver de europæiske retningslinier som minimum <6 % (50)

Disse tal afhænger selvfølgelig af aspirationsteknik samt erfaring og omhu hos den, der tager prøven, og vil variere meget fra den ene afdeling til den anden. Tallene er indbyrdes afhængige, og forsøg på at forbedre en af værdierne vil påvirke de andre. F.eks. vil forsøg på at reducere den uegnede rate ofte øge antallet af suspekter, og forsøg på at forbedre specificiteten vil øge den falske negative rate osv. At reducere raten for benigne biopsier ved at undlade at aspirere størstedelen af læsionerne med benign cytologi vil reducere specificiteten, der hvor denne er baseret på tilfælde med benign histologi snarere end på det totale antal.

Hvis en stor andel af finnålsaspiraterne stammer fra ikke palpable læsioner, forværres tallene i en given serie, eftersom der er større risiko for, at man ikke rammer et lille område med mikroforkalkninger. Det fører til et falsk negativt eller uegnet resultat og en større sandsynlighed for at aspirere atypisk hyperplasi, radiale ar og tubulære karcinomer, hvilket giver et højt niveau af suspekter eller atypiske aspirater.

Hvis man i et screeningsprogram vælger også at aspirere ikke palpable læsioner, vil resultaterne sandsynligvis afsløre lavere værdier end dem, der fås i en symptomatisk population.

#### *Praktiske forhold*

Data fra alle finnålsaspirerede patienter indføres i et skema (*tabel 3.2*) sammen med den korresponderende histologi eller andet follow-up resultat. En gang årligt indtastes tallene i et PC-baseret regneark, som automatisk udregner de statistiske variable efter nedenstående formler.

Tabel 3.2: Arbejdsskema

Histologi	Cytologidiagnose					
	C5 Malign	C4 Malign- suspekt	C3 Atypi	C2 Benign	C1 Uegnet	Total
Totalt antal maligne	Boks 1	Boks 2	Boks 3	Boks 4	Boks 5	Boks 6
Invasive	Boks 7	Boks 8	Boks 9	Boks 10	Boks 11	Boks 12
DCIS	Boks 13	Boks 14	Boks 15	Boks 16	Boks 17	Boks 18
Totalt antal benigne	Boks 19	Boks 20	Boks 21	Boks 22	Boks 23	Boks 24
Ingen histologi	Boks 25	Boks 26	Boks 27	Boks 28	Boks 29	Boks 30
Total	Boks 31	Boks 32	Boks 33	Boks 34	Boks 35	Boks 36

### Udregninger

Hver af boksene i ovenstående tabel er beregnet ud fra antallet af finnålsaspirater med en bestemt C-kode (C1, C2, osv.) krydsrefereret med den værste histologidiagnose på de pågældende patienter. Hvis der er to finnålsaspirater på samme tumor, medtages kun det højeste C-nummer. Kun afsluttede patientforløb bør indgå.

Fra ovenstående tabel udregnes sensitivitet og specificitet m.v. i procent for hver af kategorierne i cytologi dokumentet. Tallene sv.t. boks-numrene i ovenstående tabel.

1. Diagnostisk sensitivitet  $(1+25)/(6+25)$   
(Dette forudsætter, at alle ubiopterede C5-resultater er karcinomer, som ikke er blevet opereret)
2. Komplet sensitivitet  $(1+2+3+25)/(6+25)$
3. Specificitet  $(22+28)/(24+27+28+29)$   
(Dette forudsætter, at alle ubiopterede tilfælde af atypi (C3) er benigne)
4. Positiv prædiktiv værdi (C5)  $(31-19)/31$
5. Falsk negativ rate  $4/(6+25)$   
(Dette er eksklusive uegnede finnåle)
6. Falsk positiv rate  $19/(6+25)$
7. Uegnet rate  $35/36$
8. Uegnet rate fra karcinomer  $5/(6+25)$
9. Suspekt rate  $(32+33)/36$

De således udregnede specificiteter er tilnærmede og bliver mere præcise med længere follow up.

### 3.4.2.2 Kvalitetskontrol af diagnoser på grovnålsbiopsi

Kvaliteten af biopsidiagnostikken kan beskrives vha. de samme statistiske parametre for sensitivitet, specificitet m.v. som beskrevet i afsnit 2.1.1 "Cytologisk undersøgelse af finnålsaspirater fra mamma".

#### *Praktiske forhold*

Data fra alle biopterede patienter indføres i et skema (*tabel 3.3*) sammen med den korresponderende endelige histologi eller andet follow-up resultat. En gang årligt indtastes tallene i et PC-baseret regneark, som automatisk udregner de statistiske variable på samme måde som beskrevet for finnålsaspiraterne.

Tabel 3.3: Arbejdsskema

Endelig Histologi	Biopsidiagnose					
	B5 Malign	B4 Malign-suspekt	B3 Uklar natur	B2 Benign/normal	B1 Uegnet	Total
Totalt antal maligne	Boks 1	Boks 2	Boks 3	Boks 4	Boks 5	Boks 6
Invasive	Boks 7	Boks 8	Boks 9	Boks 10	Boks 11	Boks 12
DCIS	Boks 13	Boks 14	Boks 15	Boks 16	Boks 17	Boks 18
Totalt antal benigne	Boks 19	Boks 20	Boks 21	Boks 22	Boks 23	Boks 24
Ingen endelig histologi	Boks 25	Boks 26	Boks 27	Boks 28	Boks 29	Boks 30
Total	Boks 31	Boks 32	Boks 33	Boks 34	Boks 35	Boks 36

### 3.4.3 Kvalitetssikring af immunhistokemiske farvninger

Deltagelse i kvalitetssikringsprogrammer som NordiQC eller UK Nequas anbefales.

### 3.4.4 Kvalitetsindikatorrapport for brystkræft. Landsdækkende kvalitetsdatabase for brystkræft

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

Kvalitetsindikatorrapport udkommer årligt

Af de 11 indikatorer er de seks direkte patologirelaterede. Det drejer sig om:

Indikator 2: Brystkræftpatienter med en præoperativ diagnose stillet ved nålebiopsi.

Indikator 3: Malign/benign operationsratio.

Indikator 4: Nneg aksilstatus baseret på sentinel node metoden.  
 Indikator 5: Npos brystkræftpatienter, som ved tenderet kurativ aksiloperation får fjernet  $\geq 10$  lymfeknuder.  
 Indikator 7: Brystkræftpatienter, der indberettes til DBCG register.  
 Indikator 11: Sen sentinel node

## REFERENCER

1. Eusoma Workshop: Quality assurance in the diagnosis of breast disease. *Eur J Cancer* 2001;37:159-72.
2. Njor SH, Olsen AH, Bellstrøm T et al.: Mammography screening in the county of Fyn, November 1993- December 1999. *APMIS suppl.* 2003 no. 110. vol.111 1-31.
3. Tange UB, Hirsch FR, Jensen M B et al: Mammagrafiscreeening I Københavns kommune, populationsresultater fra de første 3.screeningsrunder. *UFL* 2002;164 (08):1048-52.
4. Hussain HK, Ng YY, Wells CA et al: The significance of new densities and microcalcification in the second round of breast screening. *Clin Radiol* 1999 54(4): 243-7.
5. Lænkholm A-V, Jensen M-B, Kroman N, Rank F: Breast cancer in situ. From pre-malignant lesion of uncertain significance to well-defined non-invasive malignant lesion. The Danish Breast Cancer Cooperative Group Register 1977-2007 revisited. *Acta Oncol* 2008; 47: 765-771.
6. Fischmann A, Pietsch-Bretfeld B, Müller-Schimpfle M et al.: Radiologic-histopathologic correlation of microcalcifications from 11g vacuum biopsy: analysis of 3196 core biopsies. *Rofo.* 2004 Apr; 176 (4): 538-43.
7. Grimes MM, Karageorge LS, Hogge JP et al.: Does exhaustive search for microcalcifications improve diagnostic yield in stereotactic core needle breast biopsies? *Mod Pathol* 2001; 14 (4): 350-353.
8. V. Kumaraswamy, P J. carder: Examination of breast needle core biopsy specimens performed for screen-detected microcalcification. *J clin pathol* 2007; 60:681-684.
9. A. Goldhirsch, J. N. Ingle, R. D. Gelber, A. S. Coates, B. Thu"rlimann, H.-J. Senn. Thresholds for therapies: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2009. *Ann Oncol* 20:1319-1329, 2009
10. Jensen AV, Madsen AH, Overgaard J. Trends in breast cancer during three decades in Denmark: Stage at diagnosis, surgical management and survival. *Acta Oncol* 47: 537-544, 2008
11. Joergensen LE et al. Multifocality as a prognostic factor in breast cancer patients registered in Danish Breast Cancer Cooperative Group (DBCG) 1996-2001. *the breast* 17: 587-591, 2008Blichert-Toft M, Smola, MG, Cataliotti L et al: Principles and guidelines for surgeons-management of symptomatic breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 1997; 23: 101-09.
12. Blichert-Toft M, Smola, MG, Cataliotti L et al: Principles and guidelines for surgeons-management of symptomatic breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 1997; 23: 101-09.
13. Lagios MD. Practical pathology of duct carcinoma in situ: how to derive optimal data from the pat5hologic examination. In: Silverstein MJ *Ductal carcinoma in situ of the breast.* 2<sup>nd</sup> ED. Chp. 16. Lippincott Williams &Williams, 2002.
14. Shoker BS, Sloane JP: DCIS grading schemes and clinical implications. *Histopath* 1999; 35: 393-400.

15. Tavassoli FA, Devilee P (Eds): World Health Organization Classification of tumours. Pathology and genetics of tumours of the breast and female genital organs. IARC Press: Lyon 2003.
16. Bethwaite P, Smith N, Delahunt B et al: Reproducibility of new classification schemes for the pathology of ductal carcinoma in situ of the breast. *J Clin Pathol* 1998; 51: 450-54.
17. Walker RA (Ed): Prognostic and predictive factors in breast cancer. Martin Dumitz, Taylor & Francis Group. London 2003.
18. Ellis IO et al. Pathological prognostic factors in breast cancer. II. histological type. Relationship with survival in a large study with long-term follow-up. *Histopath* 20: 479-489, 1992
19. Jacquemier J et al. Typical medullary breast carcinomas have a basal/myoepithelial phenotype. *J pathol* 207: 260-268, 2005
20. Bloom HJG, Richardson WW: Histological grading and prognosis in breast cancer. *Br J Cancer* 1957; 11: 359.
21. Elston CW, Ellis IO: Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. *Histopath* 1991; 19: 403-410.
22. Rose C, Andersen KW, Mouridsen HT et al: Beneficial effect of adjuvant tamoxifen therapy in primary breast cancer patients with high oestrogen receptor values. *Lancet* 1985; (8419), 16-19.
23. Harvey JM, Clarck GM, Osborne CK et al: Estrogen receptor status by immunohistochemistry is superior to the ligand-binding assay for predicting response to adjuvant endocrine therapy in breast cancer. *J Clin Oncol* 1999; 17: 1474-81.
24. Barnes DM, Harris WH, Smith P et al: Immunohistochemical determination of oestrogen receptor: comparison of different methods of assessment of staining and correlation with clinical outcome of breast cancer patients. *Br J Cancer* 1996; 74: 1445-57.
25. Goldhirsch A, Glick JH, Gelber RD et al: International expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2005. *Ann Oncol* 2005; 16: 1569-83.
26. Birgitte B Rasmussen, Meredith M Regan, Anne E Lykkesfeldt, Patrizia Dell'Orto, Barbara Del Curto, Katrine L Henriksen, Mauro G Mastropasqua, Karen N Price, Eliane Méry, Magali Lacroix-Triki, Stephen Braye, Hans J Altermatt, Richard D Gelber, Monica Castiglione-Gertsch, Aron Goldhirsch, Barry A Gusterson, Beat Thürlimann, Alan S Coates, Giuseppe Viale, for the BIG 1-98 Collaborative and International Breast Cancer Study Groups Adjuvant letrozole versus tamoxifen according to centrally-assessed ERBB2 status for postmenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer: supplementary results from the BIG 1-98 randomised trial. *Lancet Oncol* 9: 23–28 2008;
27. Giuseppe Viale, Meredith M. Regan, Eugenio Maiorano, Mauro G. Mastropasqua, Patrizia Dell'Orto, Birgitte Bruun Rasmussen, Johnny Raffoul, Patrick Neven, Zsolt Orosz, Stephen Braye, Christian O' hlschlegel, Beat Thu"rlimann, Richard D. Gelber, Monica Castiglione-Gertsch, Karen N. Price, Aron Goldhirsch, Barry A. Gusterson, and Alan S. Coates. Prognostic and Predictive Value of Centrally Reviewed Expression of Estrogen and Progesterone Receptors in a Randomized Trial Comparing Letrozole and Tamoxifen Adjuvant Therapy for Postmenopausal Early Breast Cancer: BIG 1-98 *J Clin Oncol* 25:3846-3852.2007
28. Köninki K, Tanner M, Auvinen A, Isola J: HER2 positive breast cancer; decreasing proportion but stable incidence in Finnish population from 1982-2005. *Breast Cancer Res. Treat* 2009, 11 Online.

29. Slamon DJ, Clark GM, Wong SG et al: Human breast cancer: Correlation of relapse and survival with amplification of the HER2/new oncogene. *Science* 1987; 235: 177-82.
30. Sun JM, Han W, Im SA, Kim TY, Park IA, Noh DY et al. A combination of HER2 status and the St. Gallen classification provides useful information on prognosis in lymph node-negative breast carcinoma. *Cancer* 2004; 101(11):2516-2522.
31. Wolff AC, Hammond MEH, Schwartz JN et al: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Guideline. Recommendations for Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer. *Arch Pathol Lab Med* 2007; 131: 18-43.
32. Mass RD, Sanders C, Charlene K et al: The concordance between the clinical trials assay (CTA) and fluorescence in situ hybridisation (FISH) in the Herceptin pivotal trials. *Prac Am Soc Clin Oncol* 2000; 19: 75 A.
33. Dowsett M, Cooke T, Ellis I et al: Assessment of HER2 status in breast cancer: Why, when and how? *Eur J Cancer* 2000; 36: 170-76.
34. Rinat Yerushalmi, Ryan Woods, Peter M Ravdin, Malcolm M Hayes, Karen A Gelmon Ki67 in breast cancer: prognostic and predictive potential *Lancet Oncol* 11: 174-83 2010;
35. Knoop AS, Knudsen H, Balslev E, Rasmussen BB, Overgaard J, Nielsen KV et al. retrospective analysis of topoisomerase II $\alpha$  amplifications and deletions as predictive markers in primary breast cancer patients randomly assigned to cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil or cyclophosphamide, epirubicin, and fluorouracil: Danish Breast Cancer Cooperative Group. *J Clin Oncol* 2005; 23(30):7483-7490
36. Di Leo A, Desmedt C, Bartlett JM, Ejlertsen B, et al. Final results of a meta-analysis testing HER2 and topoisomerase II $\alpha$  genes as predictors of incremental benefit from anthracyclines in breast cancer. *J Clin Oncol* 2010;102(abstr 442324).
37. Singletary ES, Allred C, Ashley P et al: Revision of the American joint committee on cancer staging system for breast cancer. *J Clin Oncol* 2002; 20: 3628-36.
38. Cserni G, Amendoeira I, Apostolikas N et al: Discrepancies in current practice of pathological evaluation of sentinel lymph nodes in breast cancer. Results of a questionnaire based survey by the European Working Group for Breast Screening Pathology. *J Clin Pathol* 2004; 57: 695-701.
39. Dowlathshahi K, Fan M, Bloom KJ et al: Occult metastases in the sentinel lymph nodes of patients with early stage breast cancer. *Cancer* 1999; 86: 990-96.
40. Colpaert C, Vermeulen P, Jeuris W et al: Early distant relapse in "node-negative" breast cancer patients is not predicted by occult axillary lymph node metastases, but by the features of the primary tumour. *J Pathol* 2001; 193: 442-49.
41. De Boer M, van Deurzen HM, van Diick JAAM: Micrometastases or isolated tumorcells and the outcome of breast cancer. *New engl J. Med.* 2009;361:653-63.
42. Schwartz GF, Giuliano AE, Veronesi U et al: Proceedings of the consensus conference on the on the role of sentinel lymph node biopsy in carcinoma of the breast: April 19-22, 2001, Philadelphia, Pennsylvania. *Cancer* 2002; 94: 2542-51.
43. Jones RL, Smith IE. Neoadjuvant treatment for early-stage breast cancer: opportunities to assess tumour response. *Lancet Oncol.* 2006;7:869-74.
44. Jones RL, Lakhani SR, Ring AE, Ashley S, Walsh G, Smith IE. Pathological complete response and residual DCIS following neoadjuvant chemotherapy for breast carcinoma. *Br J Cancer.* 2006;13:358-62.
45. Chaturvedi S, McLaren C, Schofield AC, Ogston KN, Sarkar K, Hutcheon AW, Miller ID, Heys SD. Patterns of local and distant disease relapse in patients with breast cancer treated with primary chemotherapy: do patients with a complete

- pathological response differ from those with residual tumour in the breast? *Breast Cancer Res Treat* 2005;93:151-58.
46. Kuroi K, Toi M, Tsuda H, Kurosumi M, Akiyama F. Issues in the assessment of the pathologic effect of primary systemic therapy for breast cancer. *Breast Cancer*. 2006;13:38-48.
  47. Pinder SE, Provenzano E, Earl H, Ellis IO. Laboratory handling and histology reporting of breast specimens from patients who have received neoadjuvant chemotherapy. *Histopathology* 2007;50:409-17.
  48. Thomas JSJ, Julian HS, Green RV, Cameron DA, Dixon MJ. Histopathology of breast carcinoma following neoadjuvant systemic therapy: a common association between letrozole therapy and central scarring. *Histopathology* 2007;51:219-26.
  49. Ogston KN, Miller ID, Payne S, Hutcheon AW, Sarkar TK, Smith I, Schofield A, Heys SD. A new histological grading system to assess response of breast cancers to primary chemotherapy: prognostic significance and survival. *The Breast* 2003;12:320-27.
  50. European Commission: The European Guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis. 4th edition. 2006.
  51. Castellano I et al. Micropapillary ductal carcinoma in situ of the breast: An interinstitutional study. *Mod Pathol* 2010;23:260-9.
  52. Fisher ER et al. Pathological variables predictive of breast events in patients with ductal carcinoma in situ. *AM J Clin Pathol* 2007;128:86-91..
  53. 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;133:26-30.
  54. 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;133:31-37
  55. 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 Dec;112(3):513-21.
  56. AFIP. Tavassoli FA and Eusebi V. AFIP Atlas of Tumor Pathology, series 4. Tumors of the Mammary Gland. 2009.
  57. Fadare O et al. Lobular intraepithelial neoplasia (Lobular carcinoma in situ) with comedo-type necrosis. *Am J Surg Pathol* 2006;30:1445-53.
  58. Tavassoli FA. Lobular and ductal intraepithelial neoplasia. *Pathology* 2008;suppl 2;19:107-11.
  59. Dowsett M, Ebbs SR, Dixon JM, Skene A, Griffith C, Boeddinghaus J, Salter J, Detre S, Hills M, Ashley S, Francis S, Walsh G, Smith IE. 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;23:2477-92..
  60. Massarweh S, Schiff R. resistance to endocrine therapy in breast cancer: exploiting estrogen receptor/growth factor signalling crosstalk. *Endocrine-Related Cancer* 2006;13:S15-24.
  61. Osborne KC, Schiff R, Arpino G, Lee SA, Hilsenbeck VG. Endocrine responsiveness: Understanding how progesterone receptor can be used to select endocrine therapy. *The Breast* 2005;14:458-65.
  62. Donelle . *Am J Surg Pathol* 1981,5:629-42.
  63. WHO. Pathology and genetics of tumours of the breast and female genital organs, 2003.
  64. Guerrero MA, Ballard BR, Grau AM. Malignant Phyllodes tumor of the breast: review of the literature and case report of stromal overgrowth. *Surg Oncol* .2003;12:27-37

65. Kleer CG, Giordano TJ, Braun T, Oberman HA. Pathologic, immunohistochemical, and molecular features of benign and malignant phyllodes tumours of the breast. *Mod Pathol.* 2001;14:185-190
66. Ang MK, Ooi AS, Thike AA, Tan, P, Zhang Z, Dykema K, Furge K, The BT, Tan PH. Molecular classification of breast phyllodes tumours: validation of the histologic grading scheme and insights into malignant progression. *Breast cancer res treat.* 2010 ahead of print
67. O'Malley. *Breast Pathology* 2006. Elsevier.