

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 litteraturen og bygger desuden på de erfaringer, vi har fået gennem de sidste 20 års landsdækkende arbejde. Proceduren inkluderer benigne læsioner og problemstillinger, hvor triple testen indgår.

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 lymfeknudestatus, tumors diameter, malignitetsgrad, receptorstatus 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 receptorundersøgelse. Væsentlige dele af procedureteksten vil være at finde i komprimeret form i vejledningen bag på patologiskemaerne.

3.1.2 Baggrund

Den patoanatomiske diagnostik af cancer mammae er undergået en betydelig udvikling igennem de seneste 20 år. En af de vigtige ændringer har været indførelsen af triple testen (palpation, billeddiagnostik, finnålsaspirationscytologi/grovnålsbiopsi). For detaljeret gennemgang, se kapitel 2.1.4 "Triple test" og 2.2.3 "Diagnostiske strategier". 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 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 snit stille en definitiv diagnose i 89 % (8). Ved yderligere 3 snit øgedes dette tal til 97 %, og kun i 3 % var det nødvendigt med i alt 9 snit. I et enkelt tilfælde ville de 6 snit have medført benign diagnose, som i snit 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 (7).

Det er relevant med retningslinier til håndtering af disse nålebiopsier mhp. anbefaling af antallet af trinsnit, som også tager hensyn til patologiafdelingernes ressourcer og kravet om overholdelse af besvarelestider.

3.1.3 Primær tumor

3.1.3.1 Makroskopi

Den intensiverede diagnostiske aktivitet har betydet, at den gennemsnitlige tumorstørrelse er faldet, specielt i områder med screening, hvor den gennemsnitlige tumorstørrelse er 19mm ved tumorer fundet ved screening mod 27mm i ikke-screeningsområder (9). Dette betyder, at flere patienter vil være kandidater til brystbevarende operation. Udover størrelsen af tumor kræves det, at den er unifokal, og at der kan opnås et tilfredsstillende kosmetisk resultat. Orienteringen af lumpektomipræparatet sker i samarbejde mellem kirurg og patolog. Generelt anbefales det, at det er patologen, der gennemskærer præparatet og vurderer afstanden til resektionsrande (10).

3.1.3.2 Mikroskopi

DCIS

Der eksisterer utallige klassifikationssystemer for DCIS (11), og der kommer stadig nye til (12). Ingen af systemerne har vist sig at være hinanden overlegne, hverken hvad angår reproducerbarhed eller prognostisk udsagn (12), 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 (13), hvorfor vi har valgt at anbefale dette klassifikationssystem (evidensniveau 4).

3.1.3.3 Invasivt karcinom

Stadieinddeling af patienterne i lav- og højrisikogruppen baserer sig stort set udelukkende på patoanatomiske karakteristika. Her i landet følger vi de anbefalinger, der blev opnået enighed om ved St. Gallen-konsensuskonferencen 2003 (14). I Danmark klassificeres patienterne som tilhørende hhv. lav- og højrisikogruppen (se kapitel 6.1.2 "Baggrund for anbefalingerne", tabel 6.1). Patienter, der tilhører højrisikogruppen vil få tilbudt adjuverende strålebehandling og medicinsk behandling.

I det følgende gennemgås kort malignitetsgrad, hormonreceptorer (østrogen- og progesteronreceptor), HER-2, neoadjuverende/præoperativ medicinsk behandling, og endelig lymfeknudestatus.

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) (15). Deres metode er siden modificeret flere gange, sidst af Elston et al (16). 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 (17). 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. Grænsen for negativ vs. positiv status blev helt arbitrært sat til 10 % positive celler, en grænse der siden har vist sig at skelne signifikant, såvel prognostisk (18) som prædiktivt (19). Ved bestemmelse af HR-status er det vigtigt, at kvaliteten af den immunhistokemiske analyse er optimal, idet resultatet afgør patientens videre behandling, uafhængig af andre histologiske karakteristika.

HER-2

HER-2 er en membranbundet tyrosinkinase. Immunhistokemisk findes overekspression i ca. 30 % af mammakarcinomer. Overekspressionen er tæt korreleret til amplifikation af det kodende gen. HER-2 er en vækstfaktor i familie med EGFR (HER-1). HER-2 blev første gang påvist af Slamon et al i 1987 (20). Siden er der lavet talrige undersøgelser, der har vist varierende resultater for så vidt angår det prognostiske udsagn (21). Dog synes hovedparten af de nyere publikationer at pege på, at en HER-2 positiv patient har en dårligere prognose, hvilket har medført, at HER-2 er inkluderet som risikofaktor i St. Gallen kriterierne 2005 (22). I 1998 lanceredes trastuzumab (Herceptin®) som behandlingsmodalitet ved metastaserende brystkræft. Behandlingsprincippet var helt nyt, idet stoffet er et humaniseret monoklonalt antistof rettet mod HER-2. Der er således tale om et targetrelateret lægemiddel i modsætning til den klassiske kemoterapi. Udover at blive brugt som behandling ved metastaserende sygdom, pågår der flere store, internationale undersøgelser, hvor man undersøger effekten af adjuverende Herceptin®.

Påvisning af HER-2 er 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+, med > 30 % celler med kraftig, fuld membranfarvning, eller genamplifikation i FISH, med en ratio på >2,20 (23). Patienter med en positiv tumor er kandidater til behandling med Herceptin®, idet der i tilfælde af en 2+ reaktion suppleres med en FISH-test mhp. påvisning af genamplifikation (24, 25).

Som ved påvisning af HR står påvisning af HER-2 alene i behandlingssammenhæng, hvorfor det også her er uhyre vigtigt, at kvaliteten af både den immunhistokemiske analyse og FISH-analysen er optimal.

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 % (26 - 28) 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 (29).

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 (30, 31). 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 til såvel tid til recidiv som overlevelse (32). Dette system anbefales derfor til vurdering af behandlingsrespons (evidensniveau 4).

Lymfeknudestatus

Sentinel node:

Indførelsen af princippet om sentinel node (SN) betyder, at en negativ SN opfattes som indikator for en negativ aksilstatus (33). Patienter med negativ SN kan derfor teoretisk spares for en 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 (34). Her i landet har vi, baseret på litteraturgennemgang og hvad der er praktisk gennemførligt, besluttet os for at anbefale nedenstående procedure, som en minimumsprocedure (evidensniveau 4) (se afsnit 3.8 "Sentinel node").

Aksildissektion:

Lymfeknudestatus er en stærkt prognostisk faktor, idet forekomsten af metastaser til de aksillære lymfeknuder i stort set alle undersøgelser er en selvstændig prognostisk faktor (14). 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 2mm) og enkeltceller/clusters (< 0,2mm og \leq 10 celler) (35). Det prognostiske udsagn af forekomst af de sidstnævnte typer af

spredning er usikkert (34, 36, 37). Dette har ført til, at vi i dag inddeler patienterne afhængig af størrelsen af metastaser i 3 grupper, der får forskellig behandling (tabel 3.1) (evidensniveau 4) (38).

Tabel 3.1: Behandlingsmæssige konsekvenser

Makrometastaser:	Fuld aksilrømning, adjuverende medicinsk behandling + strålebehandling.
Mikrometastaser:	Fuld aksilrømning, adjuverende medicinsk behandling.
Enkeltceller/clusters:	Fuld aksilrømning.

3.2 Nålebiopsi

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

3.2.1 Finnålsaspirat

Aspiratet modtages udstrøget og tørt. Der farves sædvanligvis med May-Grünwald-Giemsas.

Terminologi

Diagnosen angives som en af følgende kategorier:

- C1 Uegnet.
Sædvanligvis færre end 5 grupper epitelceller eller kvæstet materiale.
- C2 Benign.
Forekomst af benigne epitelflager med eller uden myoepitel. Til denne kategori hører også materiale fra cyste/absces/fedtnekrose trods fravær af epitel.
- C3 Atypi.
Formentlig benign læsion, men med lille usikkerhed. Det videre patientforløb skal ved denne diagnose afklares på den integrerede mammakonference.
- C4 Malignitetssuspekt.
Formentlig malign, men sikker diagnose kan ikke stilles.
- C5 Malign.
Sikkert maligne tumorceller. Det kan for det meste ikke afgøres, om tumorcellerne er fra karcinom in situ (CIS) eller invasivt karcinom.

Se i øvrigt 3.12 "Cytologisk undersøgelse af finnålsaspirater fra mamma".

SNOMED-kodning

- C1 M09010 materialet uegnet til diagnostisk vurdering
- C2 M09462 ingen malignitetssuspekter celler
- C3 M69700 atypiske celler
- C4 M69760 malignitetssuspekter celler
- C5 M80013 maligne tumorceller

- P31060 finnålsaspirat

- T-koder se kodebog

3.2.2 Grovnålsbiopsi

Biopsien fremsendes fikseret med mindre andet er aftalt.

Makroskopi

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

Nålebiopsier til histologisk undersøgelse for mikroforkalkninger (stereotaktisk biopsi) røntgenundersøges af røntgenafdelingen mhp. påvisning af repræsentative forkalkninger i biopsierne inden fremsendelse til patologi-afdelingen. Patologi-afdelingen skal have adgang til røntgenbillederne.

På patologi-afdelingen 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 (38).

Terminologi

Diagnosen angives som en af følgende kategorier.

B1	Uegnet/ikke sikkert repræsentativ.
B2	Benign.
B3	Atypisk histologisk forandring.
B4	Malignitetssuspekt.
B5	Malign/CIS.

Det angives, om der er mikroforkalkninger.

Se i øvrigt 3.13 "Histologisk undersøgelse af grovnålsbiopsier fra mamma".

SNOMED-kodning

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
	M80102	CIS
	M80003	malign tumor
	M 30180	mikrocalculus
	P30990	nålebiopsi
	T- koder	se kodebog

3.2.2.1 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 1,2mm nål. Der foretages malignitetsgradering på nålebiopsien, 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 indeholder minimum 50 % tumorvæv. Anvendelse af Ki67 som markør for tumorrespons er primært beskrevet i forbindelse med neoadjuverende/præoperativ endokrin behandling (39). 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 bioptiske materiale.

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

3.2.3 Triple test

I den klassiske triple test indgår palpation, billeddiagnostik og finnålsaspirat og/eller grovnålsbiopsi. Hvis alle komponenter i testen giver samme udsagn malign/benign, kan man basere sin behandling på testen. I visse tilfælde kan man dog se bort fra triple-diagnostik og gå direkte til endeligt operativt indgreb, 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. (se afsnit 2.1.4 "Triple test" og afsnit 2.2.3 "Diagnostiske strategier")

3.3 Excisionsbiopsi

Uden nålemarkering.

Palpabel tumor, hvor der ikke er taget nålebiopsi, eller hvor denne har været inkonklusiv. Principielt bør der foreligge triple test på denne type læsioner. Hvis resultatet af en eller flere af undersøgelserne i testen ikke er benignt, foretages excision.

Med nålemarkering

Ikke palpabel tumor, men forandringer påvist mammografisk eller ved ultralyd. Biopsien modtages med nålen isat. Det anbefales, at kontrolrøntgenbilledet af det exciserede væv følger præparatet til patologiafdelingen. Den mammografiske forandring kan være densitet med eller uden mikroforkalkninger eller klynger af mikroforkalkninger. Røntgenbilledet skal sikre, at det relevante område er til stede i præparatet.

Makroskopi

Kirurgen kan have markeret denne type af biopsi f.eks. med lang sutur lateralt, kort sutur kranielt og klips/dobbelt sutur i bunden. Hvis bundfascien er medtaget, skal det anføres af kirurgen. Biopsien modtages om muligt ufikseret. Vævsstykket måles i tre dimensioner og vejes. Farvemarkering af resektionsrandene kan foretages, inden vævsstykket opskæres i tynde parallelle snit. Hvis der findes en tumor, angives dennes største diameter i mm. Afstande til resektionsrandene kan ligeledes angives i mm. Der tages om muligt mindst tre snit fra tumor. Hvis der ikke er makroskopisk tumorvæv, indstøbes hele vævsstykket, dog almindeligvis ikke mere end 10 kapsler eksklusiv fedtvæv. Hvis tumor er makroskopisk malign, og der er tilstrækkeligt tumorvæv, tages et stykke fra til opbevaring ved minus 80°C. Frysesnitsundersøgelse frarådes ved ikke makroskopisk malignitetssuspekterede forandringer.

Mikroskopi

Ved maligne tumorer anføres alle i forhold til DBCG-skemaet relevante parametre i besvarelsen, og der udføres immunhistokemisk receptorundersøgelse på egnet tumorsnit.

Terminologi

Benign, med angivelse af type af forandringer. CIS og maligne forandringer klassificeres efter WHO.

SNOMED-kodning

P30611	excisionsbiopsi
Px2001	billeddiagnostisk markering (f.eks. Frank's nål)
P32930	tumoropbevaring ved minus 80°C

T- og M-koder se kodebog.

3.4 Lumpektomi

Lumpektomipræparater kan være med eller uden hud og med eller uden bundfascie. Hvis bundfascien er medtaget, skal det anføres af kirurgen. Præparatet modtages ufikseret og skal være entydigt markeret, f.eks. med lang sutur lateralt, kort sutur kranielt og klips i bunden. Orienteringen kan herefter foregå på baggrund af tumorindtegningen på DBCG-skemaet, som skal følge præparatet.

Makroskopi

Præparatet måles i tre dimensioner og vejes (ufikseret). Hudoverfladen måles og vurderes (evt. papil, cicatrice og andre forhold). Resektionrandene tuschmarkeres, vævsstykket parallelskæres, og tumors største diameter angives i mm. Tumors afstande til resektionsrandene måles i mm og meddeles kirurgen peroperativt. Der tilstræbes en afstand på mindst 10mm. Ved biopsikaviteten angives dennes lokalisation samt relation til resektionsrandene.

Der tages om muligt mindst tre snit fra tumor/biopsikaviteten væg, mindst et fra evt. papil samt repræsentative snit omfattende resektionsrandene. Hvis tumor ligger mindre end 15mm fra resektionsranden, tages snit herfra vinkelret på resektionsranden. Øvrige mammavæv vurderes, og der tages væv omfattende malignitetssuspekterede områder. Hvis der er mere tumorvæv tilbage, tages væv til opbevaring ved minus 80°C.

Mikroskopi

Se under afsnit 3.5 "Mastektomi".

3.5 Mastektomi

Mastektomipræparatet bør om muligt undersøges i ufikseret tilstand og skal være markeret med suturer kl. 12 og i aksiltoppen. 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), hyppigt 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 skal bundfascien vurderes på excisionsbiopsien.

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 15mm fra resektionranden, tages snit herfra vinkelret på resektionsranden, der evt. tuschmarkeres.

Tumors største diameter er baseret på en samlet vurdering af tumorstørrelsen i excisionsbiopsien samt størrelsen af evt. resttumor. Ved 2 eller flere tumorer angives lokalisation, tumordiameter i mm og indbyrdes afstand. Kun den største tumors diameter anføres på DBCG-skemaet.

Mikroskopi

Restkarcinom	Kun invasivt karcinom regnes for restkarcinom. Dette skal være i direkte kontinuitet med operationskaviteten.							
Resektionsrande	Der kræves minimum 5mm's afstand fra den invasive tumorkomponent til sideresektionsrandene.							
Multifokalt karcinom	Tumor defineres som multifokal, hvis der findes isolerede tumorfoci med mere end 20mm imellem. Flere foci indenfor 20mm klassificeres som "unifokal med satellitter".							
Karinvasion	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 endotelmarkør.							
Histologisk type	Tumorer inddeles efter WHO's kriterier.							
Malignitetsgrad	Invasivt duktalt karcinom NOS og invasivt lobulært karcinom graderes efter flg. pointtabel:							
	Tubulusdannelse	<table border="0"> <tr> <td>1</td> <td>mere end 75%</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>10 - 75%</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>mindre end 10%</td> </tr> </table>	1	mere end 75%	2	10 - 75%	3	mindre end 10%
1	mere end 75%							
2	10 - 75%							
3	mindre end 10%							
	Mitoser	<table border="0"> <tr> <td>1</td> <td>færre end 10</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>10 - 19</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>20 eller flere</td> </tr> </table>	1	færre end 10	2	10 - 19	3	20 eller flere
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	<table border="0"> <tr> <td>1</td> <td>små, ensartede kerner med regelmæssig kromatinstruktur</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>variabel størrelse og form, vesikulære, små nukleoler</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>store, pleomorfe, vesikulære</td> </tr> </table>	1	små, ensartede kerner med regelmæssig kromatinstruktur	2	variabel størrelse og form, vesikulære, små nukleoler	3	store, pleomorfe, vesikulære
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

P306X0	mastektomi
P306X3	lumpektomi
PX2001	billeddiagnostisk markering (f.eks. Frank's nål)
P32930	tumoropbevaring ved minus 80 grader Celcius.

T- og M-koder se kodebog

3.6 Operationspræparat efter neoadjuverende/præoperativ medicinsk behandling

Makroskopisk undersøgelse

Hvad enten der er tale om lumpektomi- eller mastektomipræparat, er udskæringsproceduren 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 primær diagnosetidspunktet, og beskriver den behandlingsinducerede ændring af cellulariteten i tumorområdet, vurderet på operationstidspunktet.

Responsgraderingen er en modificering af Miller - Payne klassifikationen (32):

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

T-, M- og P-koder Se kodebog

3.7 DCIS

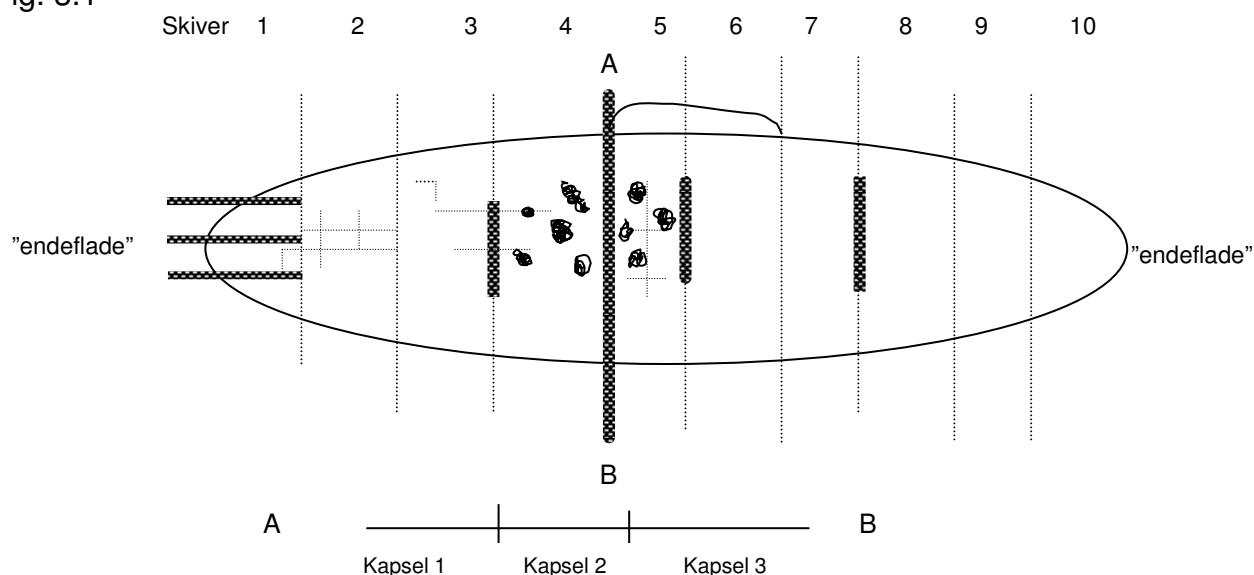
3.7.1 Makroskopisk procedure

Som nævnt i kapitel 10 kan patienter med duktal karcinom in situ (DCIS) få lavet enten lumpektomi eller mastektomi, afhængig af størrelsen og udbredelsen af læsionen. Ofte vil det primære indgreb være en excision, udført som lumpektomi, da man ikke har nogen præoperativ diagnose. Dette vil især gælde for de non-palpable læsioner, der derfor også som regel vil være nålemarkerede.

Operationspræparatet vil i tilfælde af lumpektomi ligne det, vi modtager ved invasiv cancer, med suturmarkeringer, så det kan orienteres korrekt. Mammografibeskrivelse og røntgenbillede af præparat ved non-palpable forandringer giver god vejledning i identifikation af indekslæsionen. Præparatet vejes og måles i 3 dimensioner, hvorefter det tuschmarkeres med henblik på orientering af resektionsrande. Det anbefales, at præparatet udskæres i parallelle skiver, hvor den indbyrdes rækkefølge opretholdes, indtil indekslæsionen, tumor eller mammografisk mikroforkalkning/ densitet er identificeret og indstøbt i sin helhed. Man kan eventuelt få hjælp af faxitronundersøgelse af det skivede præparat med mikroforkalkninger og/eller indstøbning i storsnit. Det er herefter muligt efterfølgende at give en vurdering af forandringens udstrækning gennem flere skiver. Ved diffuse forandringer kan der ikke foretages makroskopisk radikalitetsvurdering. Det registreres, om præparatet har huddække og bundfascie.

Udskæringen kan foretages efter nedenstående figur (*fig. 3.1*) (40). Skiverne 3, 4, 5 og A - B repræsenterer læsionen og indstøbes primært in toto, evt. delt til flere kapsler. I tilfælde af forandringer i et af de primært perifert udtagne snit (f.eks. fra 3), kan tages yderligere snit fra naboskiven (f.eks. fra 2). Det må derfor anbefales, at man opretholder den fulde orientering af det makroskopiske præparat.

Fig. 3.1



Der tilstræbes minimum 10mm fri resektionsrand, savei makroskopisk som mikroskopisk. Forholdet kan iht. ovenstående selvfølgelig kun vurderes makroskopisk i tilfælde af en afgrænset læsion/tumor. Jf. ovenstående udskæringsprocedure er resektionsrande repræsenteret som vinkelrette snit, undtagen "endefladerne". De kan tages som vinkelrette eller tangentielle snit afhængig af afstanden til indekslæsionen.

3.7.2 Mastektomi

I tilfælde af meget udbredte forandringer, evt. kombineret med et lille bryst, vil patienten få tilbudt en simpel mastektomi. I tilfælde af en afgrænset læsion, makroskopisk eller mammografisk, følger udskæringsproceduren ovenstående. Hvis der ikke er tale om mere afgrænsede forandringer, kan man ved sin udskæring få hjælp af mammografibeskrivelsen. Det anbefales, at præparatet opskæres i ca. 1cm tykke skiver, og derefter tager 1 randomsniit pr. skive af kirtelvæv. Dette gælder selvfølgelig kun i tilfælde af, at der hverken er vejledning i form af makroskopisk tumorproces eller mammografisk lokaliseret forandring.

3.7.3 Mikroskopisk procedure

Læsionen klassificeres i henhold til Van Nuys klassifikation(41), der inddeler forandringen i 3 grupper, gruppe 1, 2 og 3. (fig. 3.2)

Klassifikationen baserer sig udelukkende på kernemorfologi og tilstedeværelsen af nekrose.

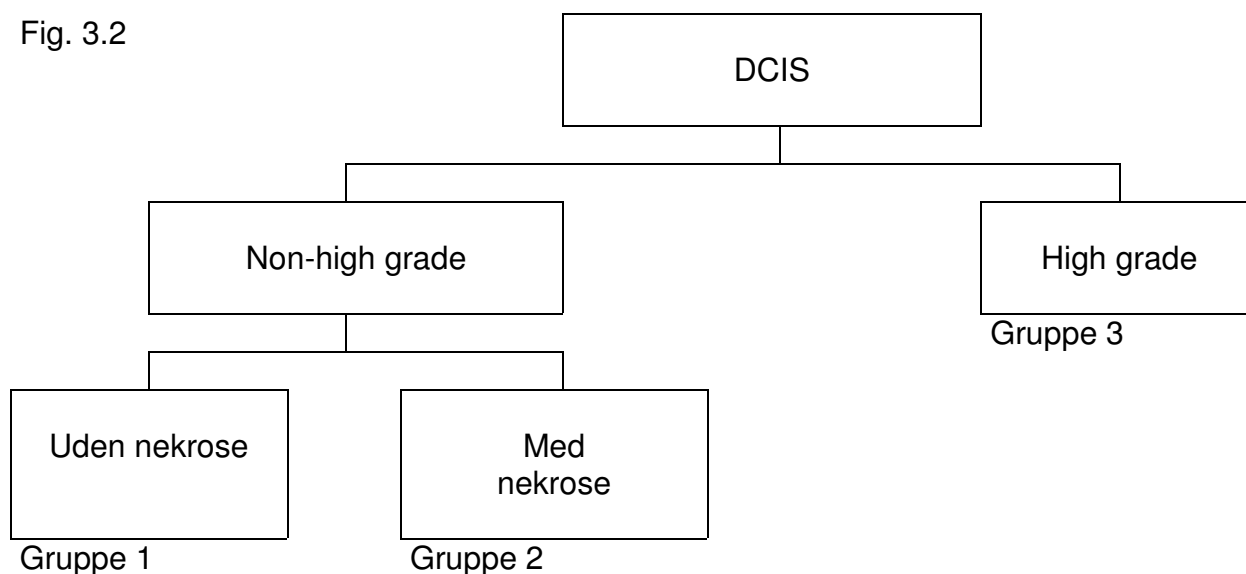
Kernemorfologien inddeles i 3 grader:

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.

Den tidligere inddeling af DCIS i forhold til arkitektur og vækstform skal derfor ikke benyttes mere. En undtagelse er dog registrering af, om der foreligger en ren mikropapillifer type, idet denne type tilsyneladende ofte er meget udbredt i brystet med deraf følgende dårlig prognose(42).

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 og glat muskelaktiner.

Læsionens udbredelse registreres i mm. Størrelsen er en kombination af makroskopisk og mikroskopisk vurdering. Ved en makroskopisk identificerbar tumorproces defineres læsionens udbredelse som tumors største diameter. I andre tilfælde vil størrelsen være et skøn i kombination med mikroskopiske og røntgenologiske fund. Det kan være nødvendigt at foretage en endelig udmåling ved fælles konference med samlet patoanatomisk og mammografisk vurdering. 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. udsukkeringsproceduren, godt kan udbrede sig over flere snit.

Som noget nyt skal der endvidere laves receptorstatus.

3.7.4 LCIS

Indtil videre betragtes lobulær karcinom in situ (LCIS) stadig som et tilfældigt fund, med øget risiko for udvikling af karcinom. Der skal således ikke tages specielle forholdsregler i udsukkering eller mikroskopering ved fund af LCIS. Det skal specielt bemærkes, at man ikke kan operere sig ud af en LCIS, og relationen til resektionsrandene er derfor uden betydning. I de tilfælde, hvor man har differentialdiagnostiske problemer i relation til LCIS vs. DCIS, kan man have glæde af en farvning for E-cadherin, der vil være positiv i tilfælde af DCIS og negativ i tilfælde af LCIS.

SNOMED-kodning

T- og M-koder generelt se kodebog
M30180 mikrocalculus

PX2001 nålemarkering (Frank's nål)

Æyyy96 multifokal
Æyyy90 mikropapillær

3.8 Sentinel node

Sentinel node fremsendes fra kirurgisk afdeling om muligt ufikseret med angivelse af antal lymfeknuder, og om de er påvist med tracerteknik og/eller farvestofmetode.

Makroskopi

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

Der kan laves frysensnitsundersøgelse eller imprintcytologi, hvis det ønskes, men dette er ikke noget krav. I tilfælde af frysensnitsundersøgelse skal hele lymfeknuden/ alle lymfeknuderne til frys. HE-farvningen kan evt. suppleres med cytokeratin. Evt. fraskåret fedtvæv kan indstøbes til almindelig rutine.

Mikroskopi

Hvis der ikke i det initiale HE-snit findes metastaser, skæres et snit til cytokeratinfarvning. Herefter skæres 0,5mm ned i blokkene, og der fremstilles yderligere et HE-snit og et snit til cytokeratinfarvning.

Om der foreligger sentinel node og hvor mange samt hvilke typer metastaser disse evt. indeholder (enkelceller, mikrometastaser eller makrometastaser) 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

T0800A sentinel node
T0835A sentinel node i mamma
T0871A sentinel node i aksil
T0835B sentinel node parasternalt

P30611 excisionsbiopsi

M-koder se kodebog

ÆF5150 mikrometastase
ÆF5170 enkeltcelleinfiltration

3.9 Aksilpræparatet

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.

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.

Ved metastase i en lymfeknude forstås såvel makrometastase som mikrometastase. Metastasen registreres som mikrometastase, hvis det samlede tumorområde er højst 2mm 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 ≤ 10 celler eller et samlet mål på $< 0,2\text{mm}$).

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. Denne klassifikation kan derfor kun foretages, hvis der foreligger fuld aksilrømning.

SNOMED-kodning

T08710 lymfeknude i aksil

P30620 resektat

M-koder se kodebog

ÆF5160 kun mikrometastaser, > 10 celler og $\leq 2\text{mm}$

ÆF5170 isolerede celler (enkeltceller/clusters), ≤ 10 celler

3.10 Aksilpræparat ved neoadjuverende/præoperativ medicinsk behandling

I forbindelse med stadievurdering inden påbegyndelse af neoadjuverende behandling bliver der foretaget billeddiagnostisk vurdering af lymfeknuder i aksillen. Hvis den billeddiagnostiske undersøgelse er upåfaldende, kan patienten tilbydes SN før start af den neoadjuverende behandling. Ifald der påvises billeddiagnostisk patologiske lymfeknuder i aksillen foretages nålebiopsi.

Nogle studier indikerer, at pCR vurderet på aksillymfeknuder er en stærkere prognostisk faktor for sygdomsprogression og overlevelse end vurdering af pCR på tumorområdet i brystet alene (43). Derfor anbefales det i DBCG regi, at aksilstatus før indgang i behandlingsforløbet registreres.

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 fibrose og områder med nekrose med muligvis kun få spredtliggende tilbageværende grupper af tumorceller. Denne angivelse af behandlingsrespons i kombination med resttumor i aksillymfeknuderne menes at have prog-

nostisk værdi. Ifald der efter oprindelig positiv nålebiopsi ikke ved aksilrømning kan påvises resttumor i lymfeknuderne, er der tale om pCR i aksillen.

3.11 Receptorundersøgelse

3.11.1 Østrogen- og progesteronreceptor

Såvel østrogen- som progesteron-receptor påvises på paraffinsnit, evt. på duppræparater/finnålsaspirater. Det anbefales kun at benytte sidstnævnte i de få tilfælde, hvor der ikke foreligger histologisk materiale fra tumor. Kun den invasive komponent vurderes.

Der foretages en semikvantitativ bestemmelse ud fra en helhedsvurdering af snittet, med et skøn over antallet af positive tumorcellekerner. Tumor defineres som positiv, hvis blot én af receptorfarvningerne er positiv. Grænsen for om tumor er positiv ligger ved 10 % positive tumorcellekerner. Sædvanligvis vil 70 – 80 % af tumorerne være receptorpositive.

SNOMED-kodning

P3b000	immunhistokemisk undersøgelse
F29521	østrogen-receptor positiv
F29525	østrogen-receptor negativ
F29551	progesteron-receptor positiv
F29555	progesteron-receptor negativ

3.11.2 HER-2 og topoisomerase II (TOP2A) undersøgelse

HER-2-undersøgelsen laves på samme snit som hormonreceptorerne. Reaktionen semikvantiteres efter følgende gradering:

0	Ingen reaktion eller svag reaktion i < 10 % af cellerne
1+	Svag reaktion i > 10 % af cellerne, kun delvis membranfarvning
2+	Svag til moderat reaktion i > 10 % af cellerne, fuld membranfarvning
3+	Kraftig reaktion i > 30 % af cellerne, fuld membranfarvning

0 og 1+ vurderes som negativ, 2+ og 3+ som positiv

I tilfælde af 2+ suppleres med en FISH-test til påvisning af genamplifikation. Resultatet angives som en ratio mellem gen og kromosom, hvor en ratio på $\geq 2,20$ definerer tilstedeværelsen af amplifikation.

En ratio på $\geq 1,80$ men $< 2,20$ betegnes som usikker (equivocal)

Hvis der laves undersøgelse for TOP2A, er dette en ren FISH-test, hvor man udover amplifikation ($\geq 2,00$) også registrerer tilfælde af deletion, defineret som en ratio på $< 0,80$.

3.11.3 Receptorstatus efter neoadjuverende/præoperativ behandling

Hvis der findes resttumor i det endelige kirurgiske præparat, gentages de immunhistokemiske analyser for ER, PgR, HER-2 og Ki67.

Der kan i behandlingsforløbet være opstået et selekteret tumorcellehenfald, således at ER/PgR status ændres. Endvidere udviser nogle tumorer udtalt heterogenitet for spe-

cielt 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 (44, 45).

Referencer:

1. Eusoma Workshop: Quality assurance in the diagnosis of breast disease. *Eur J Cancer* 2001; 37: 159-72.
2. Tange UB, Hirsch FR, Jensen M-B et al.: Mammografiscreening i Københavns kommune, populationsresultater fra de første 3 screeningsrunder. *UFL* 2002; 164 (08): 1048-52.
3. 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.
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 micro-calcifications 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. Senie RT, Lesser M, Kinne DW et al: Method of tumor detection influences Disease-free survival of women with breast carcinoma. *Cancer* 1994; 73: 1666-72.
10. 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.
11. Shoker BS, Sloane JP: DCIS grading schemes and clinical implications. *Histopath* 1999; 35: 393-400.
12. 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.
13. 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.
14. Goldhirsch A, Wood WC, Gelber RD et al: Meeting highlights: Updated International Expert Consensus on the Primary Therapy of Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21: 3367-65.
15. Bloom HJG, Richardson WW: Histological grading and prognosis in breast cancer. *Br J Cancer* 1957; 11: 359.
16. 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.
17. 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.
18. 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.
19. Harvey JM, Clark GM, Osborne CK et al: Estrogen receptor status by immunohistochemistry in is superior to the ligand-binding assay for predicting response to adjuvant endocrine therapy in breast cancer. *J Clin Oncol* 1999; 17: 1474-81.
20. 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.
21. Walthers RA (Ed): Prognostic and predictive factors in breast cancer. Martin Dunitz, Taylor & Francis Group. London 2003.
22. 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.
23. 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.

24. 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.
25. 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.
26. Jones RL, Smith IE. Neoadjuvant treatment for early-stage breast cancer: opportunities to assess tumour response. *Lancet Oncol.* 2006;7:869-74.
27. 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.
28. 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.
29. 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.
30. 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.
31. 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.
32. 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.
33. Schwartz GF, Giuliano AE, Veronesi U et al: Proceedings of the consensus conference on the role of sentinel lymph node biopsy in carcinoma of the breast: April 19-22, 2001, Philadelphia, Pennsylvania. *Cancer* 2002; 94: 2542-51.
34. 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.
35. 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.
36. 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.
37. 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.
38. European Commission: The European Guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis. 4th edition. 2006.
39. Dowsett M, [Ebbs SR](#), [Dixon JM](#), [Skene A](#), [Griffith C](#), [Boeddinghaus I](#), [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..
40. Douglas-Jones AG, Logan A, Morgan JM et al: Effect of margins of excision on recurrence after local excision of ductal carcinoma in situ of the breast. *J Clin Pathol* 2002; 55: 581-6.
41. Silverstein M, Poller DN et al: Prognostic classification of breast ductal carcinoma in situ. *Lancet* 1995; 1154-57.
42. Consensus conference of the classification of ductal carcinoma in situ. *Cancer* 1997; 80: 1798-1802.
43. Hennessy BT, Hortobagyi GN, Rouzier R, Kuerer H, Sneige N, Buzdar AU, Kau SW, Fornage B, Sahin A, Broglio K, Singletary E, Valero V. Outcome after pathological complete eradication of cytologically proven breast cancer axillary node metastases following primary chemotherapy. *J Clin Oncol* 2005;23:9304-11.
44. 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.
45. 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.

3.12 Kvalitetskontrol af diagnoser på nålebiopsier

3.12.1 Cytologisk undersøgelse af finnålsaspirater fra mamma

Der er taget udgangspunkt i: "European Guidelines for Quality Assurance in Mammography Screening, 2nd edition 1996, Ed. J. Sloane".

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. Præpareringsartefakter 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 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.

En positiv 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.

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 1.
3. Prøven har generelt et benignt mønster med et stort antal nøgne kerner og/eller sammenhængende celleflager, men viser her og der celler med distinkte maligne træk.

Således defineret vil denne gruppe forventes at bestå af ca. 80% tilfælde, der efterfølgende viser sig at være maligne.

C5 Malign.
Angiver en adækvat prøve indholdende celler, der er karakteristiske for karcinom eller anden malignitet.

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

Mikroforkalkninger

Det kan være en hjælp for radiologen, hvis patologen angiver tilstedeværelse af evt. mikroforkalkninger i finnålsaspiratet. Det skal dog bemærkes, at mikroforkalkninger alene ikke kan bruges til at skelne mellem benigne og maligne forandringer.

SNOMED-koder

Kodeudsagnet skal altid indeholde en og kun en af flg. M-koder, men der kan evt. suppleres med yderligere koder, om det måtte ønskes.

C1	M09010	materialet uegnet til diagnostisk vurdering
C2	M09462	ingen malignitetssuspekter celler
C3	M69700	atypiske celler
C4	M69760	malignitetssuspekter celler
C5	M80013	maligne tumorceller
	P31060	finnålsaspirat

3.12.1.1 Kvalitetsudvikling

Definitioner

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 i amter med screening. 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 tilfælde, der blev aspireret.

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:

- Diagnostisk sensitivitet > 60 %
- Komplet sensitivitet > 80 %
- Specificitet > 60 %
- Positiv prædiktiv værdi (C5) > 98 %
- Falsk negativ rate < 5 %
- Falsk positiv rate < 1 %
- Uegnet rate < 25 %
- Uegnet rate i prøver taget fra karcinomer < 10 %
- Suspekt rate < 20 %

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 tilfælde, forværres tallene i en given serie, eftersom der er større chance 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.

3.12.2 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, kribri-forme og lobulære typer.
3. Benigne forandringer kan diagnosticeres med stor sikkerhed.
4. Det er muligt at optage præparatrøntgenbillede for at dokumentere, at evt. mammografisk påviste mikroforkalkninger er med i biopsien.
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 receptorundersøgelse på primært inoperable cancere.

Operatørens 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.

Fremsendelse

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

Makroskopi

Vævsstykkerne beskrives med antal og længde. Alt indstøbes, trinskæres og rutinefarves. Ved primært inoperable tumorer laves immunhistokemisk receptorundersøgelse.

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 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 ofte findes samtidig med maligne forandringer. Det kan f.eks. være perifert intraduktalt papillom eller radialt 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.
- 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.

Mikroforkalkninger

Uanset kategori anbefales det at beskrive, hvorvidt biopsien indeholder mikroforkalkninger eller ej. Det er naturligvis specielt vigtigt, hvis indikationen for biopsi netop er mammografisk påviste mikroforkalkninger. I disse tilfælde kan præparatrøntgen overvejes.

SNOMED-koder

Kodeudsagnet skal altid indeholde en og kun en af flg. M-koder, men der kan evt. suppleres med yderligere koder, om det måtte ønskes.

B1	M09010	materialet uegnet til diagnostisk vurdering
	M09014	materialet ikke repræsentativt
B2	M09450	ingen tegn på malignitet
B3	M01090	atypisk histologisk forandring
B4	M8000a	malignitetssuspekt histologisk forandring
B5	M80103	karcinom
	M80102	karcinom in situ
	M80003	malign tumor
	P30990	nålebiopsi

3.12.2.1 Kvalitetsudvikling

Kvaliteten af biopsidiagnostikken kan beskrives vha. de samme statistiske parametre for sensitivitet, specificitet m.v. som beskrevet i afsnit 3.12 "Cytologisk undersøgelse af finnålsaspirater fra mamma".

Praktiske forhold

Data fra alle bioterede 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

3.13 Lokoregionalt recidiv-procedure

3.13.1 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.

3.13.2 Efter mastektomi

Makrobeskrivelse og udskæring af hudrecidiver med små noduli, større eller multiple recidiv områder, som kan være dybt liggende og indeholde muskulatur og evt. costae. Kirurgen tilstræber 10mm 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 tumor samt sideresektionsrand og profunde resektionsrand i relation til det infiltrat, der ligger nærmest.

Mikroskopi

Hvis primær tumor er tilgængelig, sammenlignes med denne. Hvis tumor er af en anden type end primær tumor, opfattes processen som en ny primær tumor. Det noteres, om der indvækst i huden og evt. ulceration. Hvis afstanden til resektionsrand er mindre end 10mm måles denne, både i tilfælde af invasivt karcinom og duktalt karcinom in situ, DCIS. Det registreres, om der er residuelt mamma-kirtelvæv og/eller CIS forandringer.

Klassifikation

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

Der foretages østrogen og progesteron receptor undersøgelse, og HER2 status foretages, hvis analysen på primær tumor ikke allerede foreligger.

3.13.3 Efter lumpektomi

Kirurgen foretager vanligvis simpel mastektomi (markeret kl.12) og evt. aksilrømning.

Makroskopisk beskrivelse og udskæring samt mikroskopi og kodning foretages som beskrevet i afsnit 3.5 "Mastektomi".

3.13.4 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".

3.13.5 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".

3.13.6 Kodning

Snomed kodning: T-M koder, se kodebog

F29601	normal HER2 onkogen ekspresion
F29603	HER2 onkogen overekspresion
FE1330	genamplifikation
F29521	østrogenreceptor positiv
F29525	østrogenreceptor negativ
F29551	progesteronreceptor positiv
F29555	progesteronreceptor negativ
P31060	finnålsaspirat

T-koder se kodebog