



Patologiprocedurer og molekylærpatologiske analyser ved brystkræft

Version 1.0

GODKENDT

Faglig godkendelse

26. februar 2020 (DBCG)

Administrativ godkendelse

30. april 2020 (Sekretariatet for Kliniske
Retningslinjer på Kræftområdet)

REVISION

Planlagt: 1. marts 2023

INDEKSERING

Anbefaling, patologi, molekylærpatologi,
brystkræft

Indholdsfortegnelse

Om denne kliniske retningslinje.....	2
1. Anbefalinger (Quick guide).....	3
Standard procedure ved udredning	3
Karakterisering af den invasive tumorkomponent.....	3
Lumpektomiudskæring ved invasivt karcinom	3
Mastektomiudskæring ved invasivt karcinom	4
Sentinel node	4
Undersøgelse af aksilresektatet	4
Klassifikation og procedurer for håndtering af præparater med forstadier til brystkræft.....	4
Før og efter neoadjuverende kemoterapi (NACT)	5
Procedure ved lokoregionalt recidiv.....	5
Klassifikation af ikke epiteliale tumorer.....	5
Procedure ved profylaktisk mastektomi	5
2. Introduktion	6
3. Grundlag	7
Standard procedure ved udredning	7
Karakterisering af den invasive tumorkomponent.....	12
Lumpektomiudskæring ved invasivt karcinom	23
Mastektomiudskæring ved invasivt karcinom	24
Sentinel node	26
Undersøgelse af aksilresektatet	28
Klassifikation og procedurer for håndtering af præparater med forstadier til brystkræft.....	29
Før og efter neoadjuverende kemoterapi (NACT)	33
Procedure ved lokoregionalt recidiv.....	39
Klassifikation af ikke epiteliale tumorer.....	41
Procedure ved profylaktisk mastektomi	44
4. Referencer	45
5. Metode	50
6. Monitoreringsplan.....	51
7. Bilag	52

Om denne kliniske retningslinje

Denne kliniske retningslinje er udarbejdet i et samarbejde mellem Danske Multidisciplinære Cancer Grupper (DMCG.dk) og Regionernes Kliniske Kvalitetsudviklingsprogram (RKKP). Indsatsen med retningslinjer er forstærket i forbindelse med Kræftplan IV og har til formål at understøtte en evidensbaseret kræftindsats af høj og ensartet kvalitet i Danmark. Det faglige indhold er udformet og godkendt af den for sygdommen relevante DMCG. Sekretariatet for Kliniske Retningslinjer på Kræftområdet har foretaget en administrativ godkendelse af indholdet. Yderligere information om kliniske retningslinjer på kræftområdet kan findes på:

www.dmcg.dk/kliniske-retningslinjer

Retningslinjen er målrettet klinisk arbejdende sundhedsprofessionelle i det danske sundhedsvæsen og indeholder systematisk udarbejdede udsagn, der kan bruges som beslutningsstøtte af fagpersoner og patienter, når de skal træffe beslutning om passende og korrekt sundhedsfaglig ydelse i specifikke kliniske situationer.

De kliniske retningslinjer på kræftområdet har karakter af faglig rådgivning. Retningslinjerne er ikke juridisk bindende, og det vil altid være det faglige skøn i den konkrete kliniske situation, der er afgørende for beslutningen om passende og korrekt sundhedsfaglig ydelse. Der er ingen garanti for et succesfuldt behandlingsresultat, selvom sundhedspersoner følger anbefalingerne. I visse tilfælde kan en behandlingsmetode med lavere evidensstyrke være at foretrække, fordi den passer bedre til patientens situation.

Retningslinjen indeholder, udover de centrale anbefalinger (kapitel 1), en beskrivelse af grundlaget for anbefalingerne – herunder den tilgrundliggende evidens (kapitel 3+4). Anbefalinger mærket A er stærkest, Anbefalinger mærket D er svagest. Yderligere information om styrke- og evidensvurderingen, der er udarbejdet efter "Oxford Centre for Evidence-Based Medicine Levels of Evidence and Grades of Recommendations", findes her: http://www.dmcg.dk/siteassets/kliniske-retningslinjer---skabeloner-og-vejledninger/oxford-levels-of-evidence-2009_dansk.pdf

Generelle oplysninger om bl.a. patientpopulationen (kapitel 2) og retningslinjens tilblivelse (kapitel 5) er også beskrevet i retningslinjen. Se indholdsfortegnelsen for sidehenvielse til de ønskede kapitler.

For information om Sundhedsstyrelsens kræftpakker – beskrivelse af hele standardpatientforløbet med angivelse af krav til tidspunkter og indhold – se for det relevante sygdoms område: <https://www.sst.dk/>.

Denne retningslinje er udarbejdet med økonomisk støtte fra Sundhedsstyrelsen (Kræftplan IV) og RKKP.

1. Anbefalinger (Quick guide)

Standard procedure ved udredning

1. Triple test bør udføres som standard procedure ved udredning af biopsikrævende forandringer i brystet (A).

Karakterisering af den invasive tumorkomponent

2. Tumorstørrelse bør anføres i mm (D).
3. Den histologiske subtype og malignitetsgrad skal angives for alle invasive karcinomer (B).
4. Tilstedeværelse af karinvasion /skal anføres (B).
5. Der skal udføres immunhistokemisk analyse for østrogenreceptor (ER) og HER2 på alle invasive karcinomer (A).
6. Der kan udføres immunhistokemisk analyse for Ki67 (B).
7. Der skal udføres molekylær subtypebestemmelse med PAM50 på tumurvæv fra alle postmenopausale ER+/HER2- patienter med Prognostisk Score Indeks (PSI): Q2 (A).
8. Der skal udføres molekylær subtypebestemmelse med PAM50 på tumurvæv fra patienter med ER: 1-9% (D).
9. Omfanget af stromale tumor infiltrerende lymfocytter (sTILs) kan angives. Dette er specielt relevant ved ER- og HER2 negativ sygdom (A).
10. Immunhistokemisk analyse for PD-L1 skal udføres på foranledning af onkologerne ved metastaserende og lokalfremskreden ER og HER2 negativ sygdom (B).

Lumpektomiudskæring ved invasivt karcinom

11. Lumpektomipræparat er markeret efter aftale med kirurg og kan udskæres i frisk eller fikseret tilstand. Hvis udskåret i fikseret tilstand bør der om muligt sikres tumurvæv til biobank forud for fiksering (D).

12. Orientering af lumpektomipræparatet udføres i samarbejde mellem kirurg og patolog. Det anbefales at det er patologen, der gennemskærer præparatet og vurderer afstande til resektionsrande (D).
13. Antal tumorer, lokalisation, afstand mellem tumorer og afstande til resektionsrande skal anføres (D).
14. Der bør udtages væv til mikroskopi fra alle verificerede og suspekterede tumorer (D).
15. Der skal udtages væv fra resektionsrande ved afstand < 15 mm til tumor samt fra bundfascie (A).

Mastektomiudskæring ved invasivt karcinom

16. Mastektomipræparatet skal være entydigt markeret og kan udskæres i frisk eller fikseret tilstand. Hvis fikseret skal der være foretaget tætliggende fikseringssnit og tumurvæv til biobank bør om muligt være sikret forud for fiksering (D).
17. Udskæring af tumor er identisk med anbefaling for lumpektomi (D).
18. Hvis afstand til siderand eller undermineringsrand er < 15 mm bør der udtages væv til mikroskopi (A).
19. Det skal angives om der er gennemvækst af bundfascie og afstand til muskelresektionsrand bør i givet fald angives (D).

Sentinel node

20. I tilfælde af frysesnitsundersøgelse på SN kan der max. undersøges 3 lymfeknuder (D).

Undersøgelse af aksilresektatet

21. Alle lymfeknuder fra aksilresektatet skal undersøges mikroskopisk (A).

Klassifikation og procedurer for håndtering af præparater med forstadier til brystkræft.

22. DCIS skal klassificeres efter Van Nuys klassifikation (C).

23. Makroskopisk vurdering af resektionsrande bør undlades og kun tilbydes i de tilfælde, hvor der er tumordannende forandringer (D).
24. Tilstedeværelsen af klassisk LCIS i resektionsrandene nødvendiggør ikke re-resektion (D).

Før og efter neoadjuverende kemoterapi (NACT)

Før NACT

25. Histologisk subtype samt receptorstatus skal afklares på grovnålsbiopsi før NACT (A).

Efter NACT

26. Makrovurdering af resektater efter NACT kan foretages efter aftale med kirurg (D).
27. Receptorstatus gentages efter behandling, hvis der er resttumorvæv (A).
28. SN procedure foretages efter NACT (A).
29. Responsvurdering foretages med Residual Cancer Burden (RCB) (A).
30. ypTN angives (A).
31. Enhver form for spredning til lymfeknude efter NACT skal kodes: Metastase, karcinom (D).

Procedure ved lokoregionalt recidiv

32. Ved Lokoregionalt recidiv, som er håndteret kirurgisk med kurativt sigte, beskrives præparatet i henhold til standard procedure (tumorstørrelse, tumortype, receptorstatus, afstand til resektionsrande) (D).

Klassifikation af ikke-epiteliale tumorer

33. Diagnostik af ikke-epiteliale tumorer i brystet følger WHO's anbefalinger. Der henvises til relevant DMCG gruppe og anbefalinger i relation dertil (D).

Procedure ved profylaktisk mastektomi

34. Ved profylaktisk mastektomi bør der udtages kvadrantsnit, snit i relation til papil samt eventuelt normalt væv til biobank (D).

2. Introduktion

Retningslinjen om behandling af brystkræftpatienter er overvejende baseret på resultatet af patoanatomiske og molekylærpatologiske undersøgelser. De væsentligste parametre i denne henseende er tumordiameter, malignitetsgrad, lymfeknudestatus, histologisk subtype, tilstedeværelse af karinvasion og relation til resektionsrande samt påvisning af prædiktive faktorer og identifikation af molekylær subtype.

Formål

Det overordnede formål med retningslinjen er at understøtte en evidensbaseret kræftindsats af høj og ensartet kvalitet til alle patienter på tværs af Danmark. En standardiseret patoanatomisk diagnostisk udredning samt en optimal makroskopisk og mikroskopisk håndtering af operationspræparater og standardiseret analyse af molekylærpatologiske biomarkører er afgørende for at patienterne efterfølgende kan tilbydes den mest hensigtsmæssige behandling.

Denne retningslinje skal danne basis for den patoanatomiske diagnostik samt for udviklingen indenfor dette område både med hensyn til generel kvalitetssikring af de anvendte metoder samt med henblik på implementering af nye undersøgelsesmodaliteter og molekylærpatologiske analyser til gavn for brystkræftpatienter.

Patientgruppe

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

Målgruppe for brug af retningslinjen

Denne retningslinje skal primært understøtte det kliniske arbejde og udviklingen af den kliniske kvalitet, hvorfor den primære målgruppe er klinisk arbejdende sundhedsprofessionelle i det danske sundhedsvæsen. Retningslinjen er primært målrettet patologer der deltager i det multidisciplinære team, der behandler brystkræft.

3. Grundlag

Standard procedure ved udredning

- 1. Triple test bør udføres som standard procedure ved udredning af biopsikrævende forandringer i brystet (A).**

Litteratur

Anbefalingen tager udgangspunkt i: "European Guidelines for Quality Assurance in Mammography Screening, 4th edition 2006 og supplement 4th edition 2013, Ed. N. Perry et al" (1, 2).

Evidensgennemgang

Der henvises til European Guidelines for Quality Assurance in Mammography Screening, 4th edition 2006 og supplement 4th edition 2013, Ed. N. Perry et al" (1, 2)[1b].

Nålebiopsi

I forbindelse med triple test foretages grovnålsbiopsi (GNB) til histologisk undersøgelse eller alternativt finnålsaspiration (FNA) til cytologisk undersøgelse. GNB er den primært foretrukne metode.

Grovnålsbiopsi

Fremsendelse: Prøven fremsendes i formalin med tilhørende rekvisition i overensstemmelse med afdelingens rutine. Det anbefales, at rekvisitionen indeholder oplysninger om lokalisation, tumorstørrelse, BIRADS klassifikation, evt. forekomst af mikrokalk.

Makroskopi

Biopsiernes længde og antal angives.

Der udføres seriesnit samt eventuelt supplerende trinsnit afhængig af den kliniske problemstilling. Såfremt der ikke findes forandringer, der kan forklare det mammografiske fund, kan der suppleres med yderligere trinsnit og/eller vævsblokkene kan røntgenfotograferes. Forkalkninger kan være tabt under vævspræparationen, eller der kan være tale om oxalatkristaller, der er farveløse og derfor kun ses i polariseret lys, specielt i dilaterede dukter (3, 4).

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

Det anbefales endvidere, at patienter med problemstillingen mikroforkalkninger diskuteres på tværfaglige konferencer med deltagelse af radiolog, kirurg og patolog, jf. Europæiske retningslinier (2)[1b]. I et britisk studium fra 2007 inkluderende 100 nålebiopsier med ovennævnte problemstilling kunne man ved 3 trinsnit stille en definitiv diagnose i 89 % (5). Ved yderligere 3 trinsnit øgedes dette tal til 97 %, og kun i 3 % var det nødvendigt med i alt 9 snit. I et enkelt tilfælde ville de 6 trinsnit have medført benign diagnose, som i trinsnit 7 - 9 ændredes til suspicio for DCIS.

Mikroskopi

Det anbefales, at nålebiopsierne klassificeres efter en 5-trinsskala. Man opnår herved anvendelige standarder til kvalitetssikring.

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 tilføje en kommentar om årsagen til, at biopsien betegnes uegnet.
- B2 Benign/normal.
Det drejer sig om en benign forandring, sædvanligvis en abnormitet, som beskrives detaljeret i teksten. Forskellige former for aldersforandringer og benigne mikroforkalkninger, fibroadenomer, skleroserende adenose samt hamartomer hører også til denne kategori.
- B3 Forandringer af uklar natur.
En abnormitet, som sædvanligvis er benign, men som tilskrives en øget relativ risiko for malignitet eller kan findes samtidig med maligne forandringer. Det kan f.eks. være intraduktalt papillom, lobulært karcinom in situ (ikke pleomorf variant), phyllodes tumor, radiale ar samt læsioner med flad epitelial atypi og atypisk duktal hyperplasi.
- B4 Malignitetssuspekt.
Forandringen er suspekt, men ikke diagnostisk for malignitet. Mistanken kan gælde både invasivt karcinom og karcinom in situ. Årsagen til usikkerheden er ofte artefakt, at det mistænkte område er minimalt, eller at celleforandringerne er inkonklusive. Det kan også dreje sig om mistanke om anden malignitet. Endeligt kirurgisk indgreb bør ikke foretages på en diagnose i denne kategori. Bør drøftes ved multidisciplinær konference.
- B5 Malign.
Repræsentativt materiale med sikkert maligne forandringer, enten invasivt karcinom eller karcinom in situ, i sjældne tilfælde anden malignitet. Ved konsensus med klinisk og/eller radiologisk undersøgelse medfører denne kategori oftest endeligt kirurgisk indgreb.

SNOMED-kodning:

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

B1 M09010 materialet uegnet til diagnostisk vurdering

M09013 materialet ikke sikkert repræsentativt

B2 M09450 ingen tegn på malignitet

B3 M01090 atypisk histologisk forandring

B4 M8000a malignitetssuspekt histologisk forandring

B5 M80103 karcinom

M85002 DCIS

M852a2 LCIS, pleomorf

M80003 malign tumor

Supplerende SNOMED-koder:

M30180 mikroforkalkning påvist

M30181 mikroforkalkning ikke påvist

P30990 nålebiopsi

P30999 nålebiopsi, stereotaktisk

T- koder se SNOMED-koder bilag 3.

Finnålsaspirat fra mamma

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.

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 tilføje en kommentar om årsagen til, at aspiratet betegnes uegnet.

C2

Benign.

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

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

C3

Atypi, formentlig benign.

Alle karakteristika for et benignt aspirat, som beskrevet ovenfor, kan ses.

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

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

Øget cellularitet kan følge ovenstående træk. Det videre patientforløb skal ved denne diagnose afklares på den multidisciplinære mammakonference.

C4

Malignitetssuspekt.

Patologens vurdering er, at materialet er suspekt, men ikke diagnostisk for malignitet.

Der er tre hovedårsager:

1. Prøvematerialet er sparsomt, dårligt bevaret eller dårligt præpareret, men nogle celler med maligne træk er til stede.
2. Prøven viser nogle maligne træk, men overbevisende maligne celler er ikke til stede. Graden af abnormalitet bør være sværere end i kategori C3.

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

C5

Malign.

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

Malignitet bør ikke diagnostiseres på basis af et enkelt kriterium, men på en kombination af flere kriterier.

SNOMED-kodning:

Kodeudsagnet skal altid indeholde en og kun en af flg. M-koder (C1-C5), men der kan evt. suppleres med yderligere koder, om det måtte ønskes:

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 SNOMED-koder bilag 3

Patientværdier og – præferencer

Det er yderst vigtigt at der er konsensus mellem de tre ben i triple diagnostikken således at der kan træffes beslutning om relevant behandling. Endvidere er det afgørende at den anbefalede SNOMED- kodning følges med henblik på kvalitetssikring og indrapportering til kliniske kvalitetsdatabaser.

Rationale

Der er i formuleringen af anbefalingen lagt vægt på vigtigheden af at triple diagnostikken er baseret på tværfagligt samarbejde funderet i den multidisciplinære konsensuskonference.

Karakterisering af den invasive tumorkomponent

2. Tumorstørrelse bør anføres i mm (D).
3. Den histologiske subtype og malignitetsgrad skal angives for alle invasive karcinomer (B).
4. Tilstedeværelse af karinvasion skal anføres (B).
5. Der skal udføres immunhistokemisk analyse for østrogenreceptor (ER) og HER2 på alle invasive karcinomer (A).
6. Der kan udføres immunhistokemisk analyse for Ki67 (B).
7. Der skal udføres molekylær subtypebestemmelse med PAM50 på tumurvæv fra alle postmenopausale ER+/HER2- patienter med Prognostisk Score Indeks (PSI): Q2 (A).
8. Der skal udføres molekylær subtypebestemmelse med PAM50 på tumurvæv fra patienter med ER: 1-9% (D).
9. Omfanget af stromale tumor infiltrerende lymfocytter (sTILs) kan angives. Dette er specielt relevant ved ER- og HER2 negativ sygdom (A).
10. Immunhistokemisk analyse for PD-L1 skal udføres på foranledning af onkologerne ved metastaserende og lokalfremskreden ER og HER2 negativ sygdom (B).

Litteratur

Anbefalingen vedr. karakterisering af den invasive tumorkomponent bygger på den nedenfor anførte litteratur: Der er evidens fra flere kohortestudier, herunder et DBCG studie for at tumorstørrelse er en prognostisk faktor (6, 7) [1a]

Der er evidens for at histopatologisk subtypeklassifikation har prognostisk betydning (8) [2b].

Der er evidens fra flere retrospektive kohortestudier for at malignitetsgradering bidrager med prognostisk information (9, 10) [2b].

Der er evidens for at karinvasion har prognostisk betydning hvilket bl.a. er dokumenteret i to populationsbaserede DBCG studier (11, 12) [2c].

Der er evidens fra EBCTCG metaanalyse (13) for at ER er en prædiktiv faktor for antihormonal behandling [1a].

Der er evidens fra flere prospektive studier for at HER2 er både en prognostisk og prædiktiv faktor (14-17) [1a].

Den prognostiske og prædiktive betydning af Ki67 er demonstreret i flere kohortestudier og review artikler (18-20). Den kliniske anvendelighed er begrænset grundet mangelfuld analytisk validitet (21, 22) [2b].

Der er evidens fra 3 studier med et prospektivt-retrospektivt design (23-25) for den prognostiske betydning af PAM50 hos ER positive HER2 normale postmenopausale brystkræftpatienter [1b].

Der er begrænset evidens vedr. anbefaling af PAM50 hos patienter med lav ER (1-9%). Anbefalingen er baseret på ekspertvurdering [5].

Der er evidens for den prognostiske betydning af stromale tumorinfiltrerende lymfocytter (sTILs) ved ER og HER negativ sygdom samt ved HER2 positiv sygdom. Evidensvurderingen er baseret på 2 metaanalyser samt 1 randomiseret studie [1a].

Der er evidens fra 1 randomiseret studie for den prædiktive betydning af immunhistokemisk påvist forekomst af PD-L1 i immunceller i forbindelse med immuntargeteret behandling med Atezolizumab til lokal fremskreden eller metastaserende ER og HER2 negativ sygdom [1a] for klinisk anvendelig men [2b] for analytisk validitet.

Evidensgennemgang

Tumorstørrelse

Tumorstørrelse er en prognostisk faktor ved brystkræft (6)[1a]. 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, herunder gruppen på 11-20 mm (7)[1a]. I dag skal patienter i lavrisikogruppen derfor have en tumor ≤ 10 mm. Tumors største diameter er baseret på en samlet vurdering af tumorstørrelsen samt størrelsen af resttumor i et evt. reresektat. Ved 2 eller flere tumorer angives lokalisation, tumordiameter i mm og indbyrdes afstand. I DBCG-patologiregistreringsskema anføres diameter af den største tumor.

Histopatologiske subtyper

De mest almindelige histopatologiske subtyper er duktalt karcinom NOS (ca. 80%) og lobulært karcinom (ca. 10%). De resterende 10% fordeler sig på flere forskellige typer (26) 2b. WHO klassifikation anvendes (8). Der henvises til SNOMED kodevejledning, bilag 3.

Malignitetsgrad

Traditionelt har man siden Bloom og Richardsons første arbejde fra 1957 graderet de duktales karcinomer i tre prognostiske grupper (gr. I – højt differentieret, gr. II – middelhøjt differentieret, gr. III – lavt differentieret) (27). Deres metode er siden modificeret flere gange, sidst af Elston et al. (9). Forfatterne argumenterer her for at gradere alle tumortyper, hvilket også er anbefalingen fra WHO (8, 26). Danmark var det første land, hvor malignitetsgraden indgår i opdeling af patienter i risikogrupper (DBCG89-protokollen), og selvom reproducerbarheden ikke er optimal, er der dog international konsensus om, at faktoren har en tilstrækkelig prognostisk vægt til at kunne anvendes i risikovurderingen (10)[2b].

Malignitetsgradering anføres iht. pointsystem v. WHO (8, 26):

Tubulusdannelse som udtryk for kirtelstrukturer og acini med tydeligt centralt lumen omgivet af et polariseret neoplastisk epitel:

- 1 point: mere end 75%
- 2 point: 10 - 75%
- 3 point: mindre end 10%

Mitoser:

- 1 point: færre end 10
- 2 point: 10 - 19
- 3 point: 20 eller flere
(det anførte antal gælder ved fielddiameter på 0.6 mm)

Mitose-tallet vurderes i den mest mitoserige del af den invasive tumor og tælles optimalt i ca. 10 sammenhængende HPF afhængig af det enkelte mikroskops high power field diameter jvnfør WHO's definition (8, 26).

Kernepleomorfi:

- 1 point: <1.5 x størrelsen af en normal epitelcellekerne; små, ensartede kerner med regelmæssig kromatinstruktur
- 2 point: 1.5-2 x størrelsen af en normal epitelcellekerne; variabel størrelse og form, vesikulære, små nukleoler.
- 3 point: >2 x størrelsen af en normal epitelcellekerne; store, pleomorfe, vesikulære med uregelmæssig kromatin-struktur 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:

- ÆYYY11 Grad I
- ÆYYY12 Grad II
- ÆYYY13 Grad III

Karinvasjon

Karinvasjon defineres som påvisning af sikkert endothelbeklædt hulrum omkring tumorcellerne. Det vaskulære hulrum skal være beliggende uden for karcinomens randpartier. I tvivlstilfælde kan man supplere med immunhistokemisk analyse (IHC) af en eller flere endothelmarkører. Karinvasjon indgår i DBCGs Prognostiske score Index (PSI) risikoalgoritme.

Dette er baseret på to populationsbaserede studier heraf et med et formelt prospektivt-retrospektivt design, DBCG99C kohorten (N=6529), som viste at inklusion af karinvasjon i den statistiske model som ligger til grund for PSI score bidrog med signifikant prognostisk information ($p < 0.0001$) (11, 12)[2b].

SNOMED-kodning:

M09421 karinvasion påvist

Østrogen receptor (ER)

ER blev påvist i 1968 og er en stærk prædiktiv faktor ved brystkræft (28). ER findes lokaliseret i tumorcellekernen og visualiseres via IHC. Der foretages en semikvantitativ vurdering 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. 80-85 % af tumorerne være ER positive. ER udføres på alle invasive tumorer i henhold til standardiserede procedurer (29) og i tilfælde af neoadjuverende behandling gentages analysen på resttumor samt altid på biopsiverificeret metastase.

I den seneste EBCTCG metaanalyse (13)[1a] ses, at det er tilstedeværelsen af ER i den invasive tumorkomponent som har betydning for endokrin behandlingsrespons.

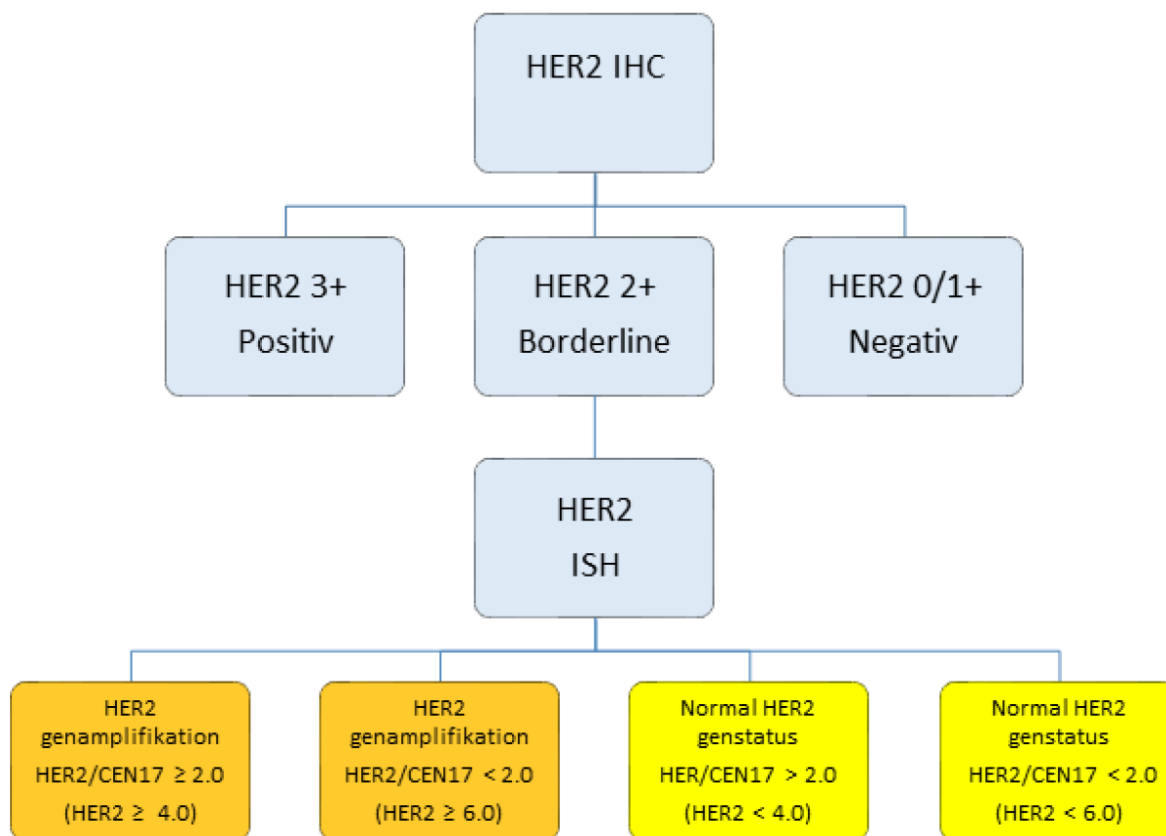
SNOMED-kodning:

ÆKExxx østrogenreceptor positivitet, hvor xxx angiver procent.

HER2

HER2 er en membranbundet tyrosinkinase. Immunhistokemisk findes HER2 overekspression i ca. 10-15% af uselektede mammakarcinomer (14)[1a]. 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 (15)[1b]. Siden er der lavet talrige undersøgelser, der har vist, at HER2 er en stærk prognostisk og prædiktiv faktor (16)[1a] og mål for anti-HER2 behandling (Trastuzumab, Pertuzumab etc.). HER2 udføres på alle invasive tumorer i henhold til standardiserede procedurer (17, 30)[1a] og i tilfælde af neoadjuverende behandling gentages analysen på resttumor samt altid på biopsiverificeret metastase. HER2 ekspression kan undersøges via to 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 ses i figur 2.1.



Figur 2.1: Algoritme for HER2 testning.

Fortolkning af HER IHC analyse foretages iht. standardiseret anbefaling (17).

- 0 Ingen reaktion eller svag inkomplet membranreaktion i $\leq 10\%$ af tumorcellerne.
- 1+ Svag til moderat inkomplet membran farvning i $> 10\%$ af tumorcellerne.
- 2+ Svag til moderat komplet membranfarvning i $> 10\%$ af tumorcellerne, eller komplet og kraftig membranfarvning i $\leq 10\%$ af tumorcellerne.
- 3+ Kraftig komplet membranfarvning i $> 10\%$ af tumorcellerne.

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

I tilfælde af 2+ suppleres med ISH-test til påvisning af HER2 genamplifikation (17).

Ved ISH analysen anbefales at der tælles signaler i minimum 20 tumorceller. Hele vævssnittet gennemses, og tælling foretages i de områder, hvor det vurderes, at der er forekomst af et øget antal HER2 signaler. HER2 genheterogenitet skal rapporteres, såfremt der er en sekundær population af celler, andragende mere end 10% af det samlede antal, som viser øget antal HER2 signaler. I tilfælde af diskrepans mellem HER2/CEN17

ratio og det gennemsnitlige antal HER2 signaler pr. celle (Figur 2.1) anbefales det at tælle signaler i yderligere 20 tumorceller.

Ved anvendelse af ISH tests med to prober angives resultatet som en ratio mellem antal HER2 signaler og antal centromer 17 signaler (CEN17), hvor en ratio på ≥ 2.0 som hovedregel repræsenterer HER2 genamplifikation. Der er begrænset evidens for effekt af HER2 targeteret behandling svarende til de sjældne tilfælde med HER2 ratio ≥ 2.0 men < 4.0 HER2 signaler/tumorcelle. Efter grundig samlet evaluering af IHC og ISH registreres et sådant tilfælde som normal HER2 genstatus. I særlige tilfælde findes på trods af ratio < 2.0 et højt antal HER2 signaler, og ved ≥ 6.0 HER2 signaler/celle registreres dette som HER2 genamplifikation.

Anvendes tests med monocolor probe skal der som definition for HER2 genamplifikation findes ≥ 6 HER2 signaler/tumorcelle og normal HER2 genstatus når der findes < 4 HER2 signaler/tumorcelle. Er der tale om et resultat ≥ 4 og < 6 HER2 signaler/tumorcelle anbefales det, at supplere med 2-probe ISH test.

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

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

SNOMED-kodning:

IHC:

F29601 HER2 receptor normal ekspression

F29603 HER2 receptor overekspression

F29602 HER2 receptor borderline

ISH:

FE13B1 HER2 genstatus normal

FE13B5 HER2 genamplifikation

Ki67/MIB1

Immunhistokemisk analyse for Ki67 kan udføres. Ki67 er en proliferationsmarkør, der i flere undersøgelser har vist sig at have såvel prognostisk som prædiktiv værdi (18, 20)[2b]. Der findes ingen entydig cut-off værdi mellem høj og lav proliferationsrate, idet forskellige opgørelser benytter sig af forskellige cut-off værdier (19). Generelt ligger værdierne dog som oftest mellem 10-20% positive tumorceller. Afhængig af valg af aflæsningsmetode vurderes reaktionen semikvantitativt i % i hotspot (standard lysmikroskopi) eller som gennemsnitligt estimat af proliferationsraten angivet i % via automatiseret billedanalyse (AI). Analysen er behæftet med mangelfuld analytisk validitet i forhold til reproducerbarhed hvorfor der internationalt pågår flere valideringsstudier med henblik på optimering af såvel den mikroskopiske og AI baserede aflæsning (21, 22)[2b].

Den immunhistokemiske reaktion for ki67 er lokaliseret til tumorcellekernen. Farvningen er heterogen med størst antal positive tumorcellekerner svarende til den invasive front af tumor. Reaktionen angives som et

semikvantitativt skøn for antal positive tumorceller i % svarende til den invasive tumorfront i hotspots eller som et gennemsnitligt estimat af positive tumorceller hvis AI anvendes. Der tages ikke hensyn til farvningens intensitet. Der angives en så præcis procentandel positive tumorceller som muligt.

SNOMED-Kodning:

ÆKIxxx Ki67 positive tumorceller, hvor xxx angiver procent.

Multigen Tests

Standard klinisk-patologiske risikofaktorer herunder biomarkøranalyse for ER og HER2 indgår i de nationale DBCG anbefalinger som grundlag for behandlingsallokering af de danske brystkræftpatienter (7, 30-32).

Ved den seneste St. Gallen konsensuskonference (33) blev multigen tests anbefalet som et betydningsfuldt prognostisk supplement til risikostratificering af postmenopausale ER+/HER2- brystkræftpatienter. Formålet hermed er ønsket om at kunne optimere selektionen af patienter med forventet positiv effekt af kemoterapi overfor de patienter der, grundet tumorbiologiske karaktertræk og molekylær subtype (Luminal A), som udgangspunkt har ringe effekt af kemoterapi eller en så lav risiko for tilbagefald efter 10 år at bivirkningerne som følge af behandlingen vejer tungere end den skønnede effekt af kemoterapi som iht. EBCTCG metaanalyse reducerer risiko for tilbagefald med 30% (34).

Flere studier med et prospektivt-retrospektivt design har dokumenteret den prognostiske betydning for flere multigen tests (23, 24, 35-39) [1b]. For MammaPrint gælder at de publicerede studier indtil publiceringen af 5 års opfølgning på det randomiserede fase 3 studie MINDACT overvejende har været af retrospektiv observationel karakter (40, 41)[1b]. I fase 3 studiet MINDACT (N=6693) blev 1550 kvinder, primært klassificeret som kandidater til kemoterapi ud fra en modificeret version af Adjuvant! Online, men med lav risikoscore ved MammaPrint, randomiseret til +/- kemoterapi. Studiet viste at gruppen randomiseret til ingen kemoterapi havde en 5 års risiko for fjernrecidiv (DR) på 5.6% mens gruppen randomiseret til kemoterapi havde en 5 års DR på 4.1% (42) [1a]. .

En undersøgelse af PAM50 (Prosigna) på DBCG99C kohorten omfattende ER+, HER2- (N0-N1) postmenopausale kvinder (N=2558) allokeret til 5 års endokrin behandling, viste at man kunne identificere en gruppe af patienter med meget lav risiko for tilbagefald svarende til 10 års DR på 4.3% (95% CI 2.8-6.1) $p < 0.0001$ uafhængig af lymfeknudestatus (pN0-pN1) (11, 25). Tilsvarende resultater er opnået ved undersøgelse af PAM50 i både ATAC (N=1071) og ABCSG-8 (N=1478), begge randomiserede studier med et prospektivt-retrospektivt design og med inklusion af postmenopausale ER+ brystkræftpatienter (23, 24, 37, 38).

I studier med sammenligning af forskellige multigen tests har PAM50 (Prosigna) og EndoPredict bidraget med væsentlig mere prognostisk information end andre multigen tests (23, 35). Inklusion af dels et genbaseret proliferationsindex, samt kliniske risikofaktorer som tumorstørrelse og lymfeknudestatus i de specifikke beregningsalgoritmer har bidraget væsentligt hertil (43).

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

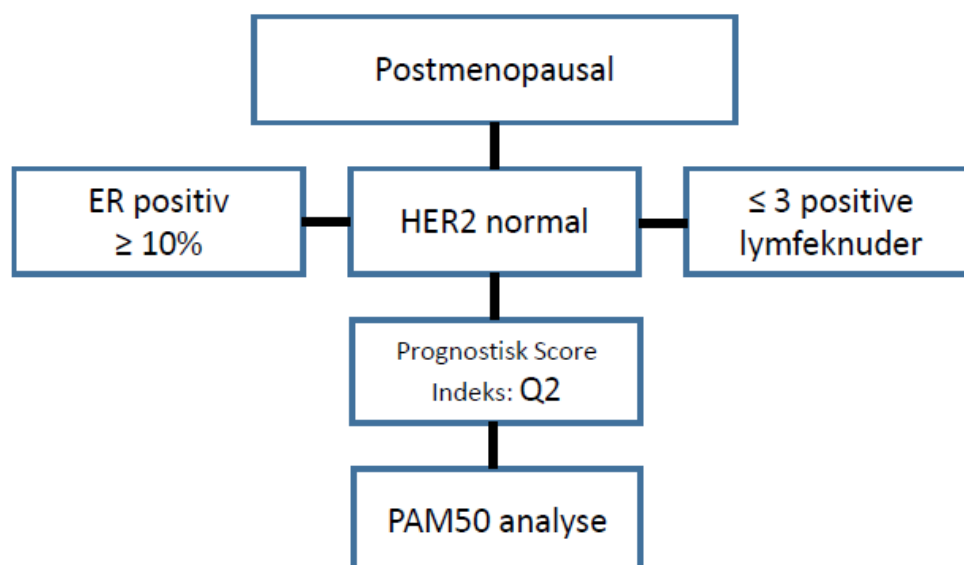
Applikation af forskellige gensignaturer på samme datasæt har demonstreret varierende korrelation på individuelt niveau hvilket betyder, at der bør udvises forsigtighed i tilfælde af ønske om applikation af forskellige tests regionalt såvel som nationalt (46-48).

Forekomsten og den prognostiske betydning af de molekylære subtyper (Luminal A, Luminal B, HER2 enriched og Basallike) har været kendt gennem de mange år (49). Kendskab til den molekylære subtype har i stigende grad vist betydning for valg af behandling dels med henblik på at skåne patienter for unødigt kemoterapi (Luminal A versus Luminal B) og dels med henblik på at kunne tilbyde målrettet individualiseret behandling og genetisk udredning (Basallike) (50). Blandt de klinisk validerede tests er det aktuelt kun PAM50 der angiver de molekylære subtyper og indtil videre er det PAM50 der umiddelbart kan kombineres med PSI score, som anvendes i DBCG, baseret på resultater fra DBCG 99C kohorten (11) [1b].

Retningslinjerne for kemoterapi er baseret på viden om patientens forventede overlevning i forhold til baggrundsbefolkningen. Overlevningen grupperes i kvartiler på basis af Prognostisk Score Index (PSI) og angives som lav risiko (Q1), intermedier lav (Q2), intermedier høj (Q3) og høj (Q4). Patienter med PSI score Q2 der på baggrund af PAM50 har en Luminal A subtype kan således skånes for kemoterapi (der henvises til DBCGs retningslinjer for medicinsk behandling).

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

Algoritme for PAM50 analyse ses i figur 2.2.



Figur 2.2 Algoritme til allokering af patienter til PAM50 analyse i henhold til PSI score (Q1-Q4).

PAM50 på tumorer med lav ER positivitet (1-9%).

Der henvises til DBCGs retningslinjer for medicinsk behandling med henblik på litteraturgennemgang. Der udføres PAM50 på tumorer med ER status mellem 1-9%. Denne gruppe udgør ca. 2% af de primært operable brystkræftpatienter i Danmark (51)[5]. Kun patienter med luminal A og B molekylær subtype tilbydes endokrin behandling.

PAM50 analysen foretages på formalinfikseret paraffinindstøbt tumorvæv.

PAM50 resultatet har direkte betydning for behandlingsallokering og bør derfor integreres i patologi-besvarelsen (jvnf. UEMS dekret 2013) (52).

Den molekylær subtype - indtastes i relevant DBCG patologiskema.

SNOMED-kodning:

- ÆSM001 luminal A, molekylær subtype
- ÆSM002 luminal B, molekylær subtype
- ÆSM003 HER2 enriched, molekylær subtype
- ÆSM004 basallike, molekylær subtype

Stromale tumor infiltrerende lymfocytter (sTILs)

Aflæsning af sTILs kan udføres på HE snit fra ER – og HER2 negative samt HER2 positive tumorer.

Forekomsten af sTILs har vist både prognostisk og prædiktiv betydning i brystkræft. Den prognostiske effekt er velbeskrevet særligt i ER- og HER2 negative og HER2 positive tumores. I en metaanalyse inkluderende 2987 TNBC pts. (8 studier) beskrives at for hver 10% stigning i sTILs findes en ca. 15-20% reduktion i risiko for recidiv, fjernmetastaser og mortalitet (53). Tilsvarende er bekræftet i yderligere en metaanalyse inkluderende ER- og HER2 negative patienter fra 9 studier (N=2.148) (54). Den samme prognostiske betydning er vist for HER2 positive tumores bla. i NeoALLTO studiet (55). I forbindelse med den seneste St. Gallen konference blev det anbefalet at aflæse sTILs rutinemæssigt ved ER- og HER2 negativ sygdom (33).

I en poollet analyse af 3771 patienter fra GePar studierne er der beskrevet en modsatrettet sammenhæng mellem overlevelse og sTILs for patienter med ER + /HER2 negativ (luminal) brystkræft, hvor stigende sTILs er associeret med kortere overall survival (56).

For alle molekylære subtyper er der ydermere beskrevet en prædiktiv værdi i form af forbedret respons på neoadjuverende kemoterapi ved højt sTILs niveau i biopsier taget før opstart af kemoterapi (56). Ligeledes er en positiv prognostisk effekt af sTILs i kombination med vurdering af residual cancer byrde (RCB) efter kemoterapi påvist i et studie af Luen et al. med inklusion af 4 patientkohorter (57). På nuværende tidspunkt er den kliniske anvendelighed heraf dog ikke tilstrækkelig dokumenteret.

Sammenlignet med mere immunogene cancers (f.eks. lunge- og coloncancer) er forekomsten af sTILs i brystkræft relativt lav, og kun ca. 10% af invasive karcinomer i mamma findes med højt niveau af sTILs. Højt, intermediært og lavt niveau af sTILs kan findes blandt alle molekylære subtyper af brystkræft, men et højt niveau findes især ved ER- og HER2 negativ og HER2 positiv brystkræft. Flere studier vedr. interobservatør

variabilitet, incl. et studie udført i DBCG-regi (58), har påvist en rimelig overenstemmelse ved vurdering af "lav" vs. "høj" sTILs. Overenstemmelsen forbedres gennem træning og rutine. En entydig cut off værdi mellem "lav" og "høj" er imidlertid ikke fastlagt, og angives i forskellige studier til 30-60%.

I henhold til internationale rekommandationer for aflæsning af sTILs, vurderes sTILs på HE-snit ved semikvantitativ estimering af det areal af det intratumorale stroma, som udgøres af tumorinfiltrerende, mononukleære inflammatoriske celler (lymfocytter og plasmaceller) i forhold til det totale tumorrelaterede stroma (59).

sTILs vurderes indenfor det invasive karcinoms område, og mononukleære inflammatoriske celler udenfor tumorområdet og omkring DCIS og normale lobuli skal ikke inkluderes. Ligeledes skal områder med kvæstningsartefakter, nekrose og områder med følger efter biopsitagning undgås. Der skal ikke fokuseres på hotspots, der skal angives en gennemsnitlig værdi af sTILs i tumorområdet. Der anvendes fuldsnit, medmindre det drejer sig om sTILs på biopsier før kemoterapi. sTILs angives som en kontinuerlig procentværdi og angives så præcist, som det findes muligt. Der henvises til guidelines mhp. aflæsning (59)[1a], samt til www.tilsinbreastcancer.org for praktisk tutorial.

$$\text{TILs (\%)} = \frac{\text{areal af intra-tumoralt stromalt væv udgjort af mononukleære inflammatoriske celler}}{\text{totalt intra-tumoralt stromalt areal}}$$

SNOMED kodning:

ÆKLxxx Tumor infiltrerende lymfocytter, stroma (TILS), hvor xxx angiver procent.

PD-L1

PD-L1 (Programmed Cell Death 1 Ligand 1) påvist ved IHC vurderes som en prædiktiv faktor for immun-targeteret behandling (60, 61). Der foreligger aktuelt resultater fra flere fase 1 og 2 studier med overbevisende responsrater ved behandling af patienter med metastaserende ER- og HER2 negativ sygdom med PD-1/PD-L1 inhibitorer (62).

I det dobbeltblindede fase 3 studie, IMpassion130 blev patienter med metastaserende eller lokal fremskreden inoperabel ER- HER2 negativ sygdom randomiseret til atezolizumab + nab-paclitaxel overfor placebo + nab-paclitaxel. Den immunhistokemiske analyse for PD-L1 blev udført på enten primær tumor eller metastase (63). I den senest opdaterede interimanalyse blev der påvist en median progressionsfri overlevelsesgevinst på 7.5 måneder i gruppen af PD-L1 positive patienter der modtog kombinationen af atezolizumab og kemoterapi versus 5.3 måneder i gruppen der modtog placebo; HR 0.63 [95% CI 0.50–0.80], $p < 0.0001$ (63, 64). I IMpassion130 udviste 41% af de testede tumorer positiv reaktion for PD-L1 (assay SP142) og i over 60% af disse lå den registrerede positive reaktion på mellem 1-5%.

Andre studier har vist positiv PD-L1 reaktion i 50% af de testede tumorer, også ved anvendelse af SP142 (65). Algoritmen for PD-L1 aflæsning varierer afhængig af checkpoint inhibitor og anvendt PD-L1 assay.

I IMpassion130 blev SP142 anvendt. SP142 er et assay med svagere sensitivitet i forhold til PD-L1 ekspression svarende til tumorceller og immunceller (lymfocytter, makrofager, dendritceller og granulocytter)

sammenlignet med andre validerede assays som 22C3, 28-8 og SP-263 (66), Dette er ligeledes vist på et standardiseret cellelinjepanel (67).

I IMpassion130 er cut off for PD-L1 positivitet $\geq 1\%$ baseret på areal repræsenterende PD-L1 positive immunceller (ICA) i forhold til arealet af det samlede tumorområde. En evt. positiv reaktion i tumorceller ekskluderes fra aflæsningen. SP142 er et assay baseret på tyramid signal amplifikation, og en positiv reaktion ses som en brun punktformet reaktion svarende til IC og peritumoralt stroma. En cirkumferentiel membranfarvning kan ses ved specielt makrofager og/eller dendritceller. Positiv reaktion i neutrofile granulocytter inkluderes kun i aflæsningen hvis de findes i tumorstroma. Positiv reaktion i neutrofile granulocytter i endothelklædte hulrum, og i relation til nekrose ekskluderes. Der skal være opmærksomhed på risiko for rapportering af et falsk positivt resultat forårsaget af fokalt uspecifik grynet brunlig farvning samt ligeledes i forbindelse med ophobning af hæmosiderinpigment i makrofager.

PD-L1 reaktionen er heterogen. Dobritoiu et al. påviste således diskrepans i forhold til aflæsningsresultat på nålebiopsi sammenlignet med operationspræparat (68).

En god biomarkør skal have dokumenteret analytisk validitet. Flere studier har vist utilstrækkelig reproducerbarhed ved vurdering af IC, dette uafhængigt af assay (66, 69). Fortløbende træning vil formentlig forbedre dette.

En posthoc korrelationsanalyse præsenteret ved ESMO2019 ved Rugo HS et al. (70) med sammenligning af SP142, 22C3 og SP263 viste en signifikant sammenhæng mellem behandlingseffekt og PD-L1 positivitet både med hensyn til PFS: SP142, HR 0.60 (0.47, 0.78); 22C3, HR 0.68 (0.56, 0.82) og SP263, HR 0.64 (0.53, 0.79) og OS: SP142 HR 0.74 (0.54, 1.01); 22C3 HR 0.78 (0.62, 0.99) og SP263 0.75 (0.59, 0.96). Supplerende subgruppe analyser indikerede at behandlingseffekten var størst i gruppen af SP142 PD-L1 positive patienter, der var dog tale om små subgrupper hvorfor statistisk test for interaktion ikke kunne udføres. Ligeledes blev aflæsningen af 22C3 udført på både tumorceller og IC iht. den oprindelige anbefaling for aflæsning af dette assay (CPS score, omfang af positiv reaktion i tumorceller og IC aflæst som procentdel af det samlede tumorområde), hvilket vanskeliggør direkte sammenligning af resultaterne.

Posthoc analysen præsenteret ved ESMO2019 viste yderligere at ekspressionen af PD-L1 varierer afhængig af metastaselokalisation med lavest ekspression i levermetastaser samt at behandlingsrespons er uafhængig af om PD-L1 analysen udføres på primær tumor eller metastase. Sidstnævnte er baseret på et lille antal patienter hvor der var adgang til parrede prøver i IMpassion130.

I et konkordansstudie med inklusion af fire PD-L1 assays aflæst på 30 ER- og HER2 negative tumorer af 7 observatører som led i et multicenterstudie, viste Noske A et al. (65) en sammenlignelig PD-L1 ICA scoring med SP142, 22C3 and 28-8, mens en højere PD-L1 positivitet blev observeret med SP263.

Konklusivt anbefales anvendelse af et valideret assay til påvisning af PD-L1. Den positive reaktion angives som areal positive immunceller (ICA) i % i forhold til arealet af det samlede tumorområde med cut off $\geq 1\%$. Denne aflæsningsmetode anvendes uafhængig af antistof. Omfanget af sTILs vurderet på et HE farvet nabosnit kan i denne forbindelse være en hjælp til vurdering af reaktionen. Hvis der ikke er forekomst af sTILs vil der næppe være tilstedeværelse af PD-L1 positive IC idet der er positiv korrelation mellem forekomst af

sTILs og PD-L1 (71)[2b]. Positiv reaktion i tumorceller ekskluderes fra aflæsningen ligesom PD-L1 positive IC udenfor tumorområdet heller ikke inkluderes i aflæsningen. Det skal understreges at der på nuværende tidspunkt ikke er tilfredsstillende evidens for reproducerbarhed ved aflæsning af IC.

SNOMED-kodning:

ÆKPxxx PD-L1 positivitet, hvor xxx angiver procent.

ÆKPA00 PD-L1 positivitet under 1%

Patientværdier og – præferencer

Det vægtes tungt at de anførte analyser udføres således at patienterne tilbydes den mest hensigtsmæssige behandling som kan bidrage med bedst mulig sandsynlighed for overlevelse og med hensyntagen til at begrænse omfang af bivirkninger for hermed at øge livskvaliteten under behandlingsforløbet.

Rationale

Det vægtes tungt at de beskrevne analyser (histopatologiske såvel som molekylærpatologiske) udføres og vurderes iht. anbefalede standarder da resultatet har afgørende betydning for risikoallokering og herved for beslutning om hvorvidt og i givet fald hvilken medicinsk behandling patienten kan tilbydes.

Bemærkninger og overvejelser

Patologiafdelingene er tilknyttet nationale og/eller internationale kvalitetssikringsmoduler således at kvaliteten af de molekylærpatologiske analyser til stadighed monitoreres.

Lumpektomiudskæring ved invasivt karcinom

- 11. Lumpektomipræparat er markeret efter aftale med kirurg og kan udskæres i frisk eller fikseret tilstand. Hvis udskåret i fikseret tilstand bør der om muligt sikres tumurvæv til biobank forud for fiksering (D).**
- 12. Orientering af lumpektomipræparatet udføres i samarbejde mellem kirurg og patolog. Det anbefales at det er patologen, der gennemskærer præparatet og vurderer afstande til resektionsrande (D).**
- 13. Antal tumorer, lokalisation, afstand mellem tumorer og afstande til resektionsrande skal anføres (D).**
- 14. Der bør udtages væv til mikroskopi fra alle verificerede og suspekterede tumorer (D).**
- 15. Der skal udtages væv fra resektionsrande ved afstand < 15 mm til tumor samt fra bundfascie (A).**

Mastektomiudskæring ved invasivt karcinom

16. Mastektomipræparatet skal være entydig markeret og kan udskæres i frisk eller fikseret tilstand. Hvis fikseret skal der være foretaget tætliggende fikseringssnit og tumorvæv til biobank bør om muligt være sikret forud for fiksering (D).
17. Udskæring af tumor er identisk med anbefaling for lumpektomi (D).
18. Hvis afstand til siderand eller undermineringsrand er < 15 mm bør der udtages væv til mikroskopi (A).
19. Det skal angives om der er gennemvækst af bundfascie og afstand til muskelresektionsrand bør i givet fald angives (D).

Litteratur

Anbefaling vedr. retningsorientering og udskæring af lumpektomi og mastektomi bygger på ekspertviden. Anbefalingen angående resektionsafstande bygger på 1 metaanalyse, 1 guideline, 2 kohortestudier og 1 databasestudie (72-76)[1a, 1a, 2b, 1b, 1c]. Vedrørende litteratur med henblik på karakterisering af den invasive tumorkomponent henvises til anbefaling 2-10.

Evidensgennemgang

Der henvises til anbefaling 2-10 med henblik på evidensgennemgang af karakterisering af den invasive tumorkomponent. Der henvises til retningslinje for Kirurgisk behandling af brystkræft, med henblik på evidensgennemgang af håndtering af resektionsrande.

Lumpektomiudskæring

Lumpektomipræparater bør ideelt undersøges i ufikseret tilstand peroperativt enten på OP sammen med kirurgen eller på patologiafdelingen. Orienteringen af lumpektomipræparatet sker i samarbejde mellem kirurg og patolog. Den kan være med eller uden hud, papil og bundfascie. Det skal anføres af kirurgen om bundfascien er med. Præparatet skal være entydigt markeret. Det anbefales at det er patologen, der gennemskærer præparatet og vurderer afstanden til resektionsrande (77).

Makroskopisk undersøgelse

Præparatet måles i tre dimensioner. Hudbeklædningen måles og vurderes (evt. papil, cicatrice og andre forhold). Resektionrandene tuschmarkeres, præparatet opskæres i parallelle snit i sin helhed. Største tumordiameter angives i mm og afstande til resektionsrande angives, og meddeles kirurgen peroperativt. Ved lumpektomi for invasivt karcinom tilstræbes en afstand på minimum 5 mm; profund er en frit forskydelig bundfascie dog tilstrækkelig. Mangler bundfascien, skal profunde flade opfattes som en siderand. Ved kavitet angives relation til resektionsrandene.

Tumors største diameter er baseret på en samlet vurdering af tumorstørrelsen i lumpektomipræparatet samt størrelsen af resttumor i et evt. reresektat. Ved 2 eller flere tumorer angives lokalisation, tumordiameter i mm og indbyrdes afstand. I DBCG patologiskema anføres diameteren af den største tumor. Der udtages snit fra tumor og som minimum udtages repræsentative snit vinkelret på de 4 sideresektionsrande (medialt, lateralt, kranielt, kaudalt) samt superficielt og profund, såfremt afstand til tumor er <15 mm. Der udtages om muligt væv til biobank (78)[5]. Ifald der foreligger operationskavitet udtages væv til mikroskopi fra operationskavitets væg.

Mastektomi udskæring

Mastektomipræparatet bør om muligt undersøges i ufikseret tilstand og skal være entydigt markeret. Såvel opadtil som nedadtil vil der være mamma-kirtelvæv, der ikke er hudbeklædt, nemlig den del af mammavævet, hvor kirurgen har undermineret den overliggende hud (undermineringsrand). Den profunde flade af præparatet skal være dækket af muskelfascie (m. pectoralis major), eventuelt med områder af muskulatur. Bundfascien skal være intakt, specielt svarende til tumorområdet. Ved tidligere excision af dybtliggende tumorer har det ofte været nødvendigt samtidig at fjerne muskelfascien. I disse tilfælde er det vurderingen af tumors forhold til fascien på excisionsbiopsi/lumpectomi, der er gældende.

Makroskopi

Huden med papil og evt. cicatrice vurderes. Herefter skæres præparatet fra bunden i tynde, parallelle snit, der ikke gennemskærer huden. Tumorprocessen eller biopsikaviteten lokaliseres, og man vurderer, om tumor er fjernet makroradikalt eller ej. Tumorstørrelse og afstand til resektionsrande angives i mm. Hvis afstand fra tumor er <15 mm fra en sideresektionrand/undermineringsrand, udtages snit herfra til mikroskopi.

Mikroskopisk undersøgelse for lumpektomi og mastektomi:

Resektionsrande: Ved DCIS og LCIS af pleomorf type kræves en afstand på ≥ 2 mm fri margin, medmindre der gives strålebehandling som boost.

Ved invasivt karcinom må der ikke være tumor "on the ink" (74). Ved mikroskopisk afstand < 2 mm tilbydes boost eller alternativt reresektion.

LCIS af klassisk type i resektionsranden giver ikke indikation for reresektion.

Afstand til undermineringsrand superficielt beskrives selvstændigt.

Der henvises i øvrigt til anbefaling 2-10 og retningslinjer for kirurgi.

SNOMED-kodning

P306X3 lumpektomi

P306Y3 mastektomi

P306Y4 mastektomi, subcutan med papilbevarelse

PX2001 billeddiagnostisk markering (f.eks. Frank's nål)

P32940 nedfrysning af væv i biobank

T04441 bundfascie, højre mamma

T04442 bundfascie, venstre mamma

Kan anvendes når bundfascien fremsendes særskilt.

ÆRAxxx afstand til resektionsrand, hvor xxx angiver antal mm

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

ÆSRX01 Afstand til sideresektionsrand under 1 mm

P30624 reresektat

For udførlig kodevejledning henvises til Kodevejledning Mammacancer (79) og bilag 3.

Patientværdier og – præferencer

Anbefalingen lægger vægt på at udsæringsprocedurer udføres standardiseret med henblik på at opnå ensartet høj kvalitet nationalt for hermed at sikre optimal efterfølgende behandling af patienten i onkologisk regi.

Rationale

Se ovenfor

Bemærkninger og overvejelser

Ingen øvrige

Sentinel node

20. I tilfælde af frysesnitsundersøgelse på SN kan der max. undersøges 3 lymfeknuder (D).

Litteratur

Anbefalingen er baseret på 1 metaanalyse (80)[1a].

Evidensgennemgang

En metaanalyse af 4 store studier inkluderende endpoint som aksil recidiv, OS og DFS, sammenholdt med patoanatomisk evaluering af sentinel lymfeknude. De største af de 4 studier inkluderer 3986 patienter. Der henvises endvidere til retningslinjer for Kirurgisk behandling af brystkræft med henblik på evidensgennemgang.

Sentinel Node

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

Makroskopi

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

I tilfælde af frysensnitundersøgelse udføres denne procedure på max 3 lymfeknuder uanset fremsendt antal. Dette er baseret på ekspert konsensus.

Mikroskopi

Hvis der ikke i frysensnit findes metastaser, foretages HE + cytokeratinfarvning og supplerende trin af 0,35 mm tykkelse (350 my) ned i de paraffinindstøbte vævsblokke på 3 niveauer (d.v.s i alt 4 sæt). Ved metastase i en lymfeknude forstås såvel makrometastase som mikrometastase. Metastasen registreres som mikrometastase, hvis det største tumorområde (vurderet på ét snit) er >200 celler eller $>0,2$ mm og ≤ 2 mm. Foci registreret i flere på hinanden efterfølgende snit adderes ikke. Findes der flere metastasefoci i samme snit angives størrelsen af det største samlede fokus. Som mikrometastase medtages tumoremboli i lymfeknudens kapsel og randsinus. Derudover findes begrebet enkeltceller/clusters (ITC) der defineres som enkeltliggende tumorceller og/eller små grupper af celler med totalt celletal på ≤ 200 celler og et samlet mål på $\leq 0,2$ mm. (vurderet på ét snit) (81).

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 DBCG patologiskema.

Undersøgelse af sentinel lymfeknude efter præoperativ medicinsk behandling udføres på samme måde som hvis der ikke er givet præoperativ medicinsk behandling, dog med den forskel at tilstedeværelse af billeddiagnostisk markering registreres og ved mikroskopi anføres evt. behandlingsrespons. Se endvidere anbefaling 25-31.

SNOMED-kodning:

- T0835A lymfeknude i mamma, sentinel
- T0835B lymfeknude i højre mamma, sentinel
- T0835C lymfeknude i venstre mamma, sentinel
- T0871A lymfeknude i aksil, sentinel
- T0871B lymfeknude i højre aksil, sentinel
- T0871C lymfeknude i venstre aksil, sentinel
- T0835B lymfeknude, parasternalt, sentinel

P30611 excisionsbiopsi

M-koder se SNOMED koder (79) og bilag 3

ÆF5160 mikrometastase (> 200 celler eller > 0,2mm og ≤ 2mm)

ÆF5170 enkeltcelleinfiltration

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

ÆLYxxx antal lymfeknuder

ÆLXxxx antal lymfeknuder med metastase

M094B0 perinodal vækst ikke påvist

M094B1 perinodal vækst påvist

Patientværdier og – præferencer

Der henvises til retningslinjer for kirurgisk behandling af brystkræft

Rationale

Anbefalingen er en afvejning af vigtigheden af at finde makrometastaser, mikrometastaser og ITC uden unødige ressourceforbrug.

Undersøgelse af aksilresektat

21. Alle lymfeknuder fra aksilresektatet skal undersøges mikroskopisk (A).

Litteratur og evidensgennemgang

Der henvises til retningslinjer for kirurgisk behandling af brystkræft.

Aksilpræparat

Kirurgen fjerner sædvanligvis aksilvæv til og med niveau II. Dette medfører, at der sædvanligvis påvises mindst 10 lymfeknuder inklusiv evt. SN.

Makroskopi

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

Antal lymfeknuder

Isolerede tumorinfiltrater i aksillen betegnes som lymfeknudemetastaser og repræsenterer samtidig perinodal tumorvækst. Lymfeknuder tælles makroskopisk, og verificeres mikroskopisk. Ved konglomerat af lymfeknuder søger man makroskopisk at vurdere hvor mange lymfeknuder, der indgår i konglomeratet.

Mikroskopi

Som anbefaling 20.

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

SNOMED-kodning:

T08711 lymfeknude i aksil, højre.

T08712 lymfeknude i aksil, venstre.

Klassifikation og procedurer for håndtering af præparater med forstadier til brystkræft

22. DCIS skal klassificeres efter Van Nuys klassifikation (C).
23. Makroskopisk vurdering af resektionsrande bør undlades og kun tilbydes i de tilfælde, hvor der er tumordannende forandringer (D).
24. Tilstedeværelsen af klassisk LCIS i resektionsrandene nødvendiggør ikke re-resektion (D).

Litteratur

Anbefalingen vedr. karakterisering af in situ forandringer bygger på den nedenfor anførte litteratur:

Der er dårlig evidens for valg af klassifikation, men Van Nuys er valgt pga. historik og mulighed for databaseopgørelse i DBCG (82-84)[4].

Der er evidens for at mikropapillær DCIS udgør en særlig gruppe med dårligere outcome (8, 26, 85)[2b].

Der er evidens for brug af IHC som beslutningsstøttevæktøj i problematiske tilfælde (8, 26, 86)[4].

Der er tvivlsom evidens for metoden til størrelsesudmåling af in situ læsioner (87)[4].

Der er evidens for at vurdering af resektionsrande har prognostisk betydning (88)[1b].

Der er evidens for at Mb. Paget meget hyppigt er associeret med in-situ eller invasivt karcinom (89)[4].

Evidensgennemgang

DCIS

Der eksisterer flere klassifikationssystemer for DCIS (83)[4]. Ingen af systemerne har vist sig at være hinanden signifikant overlegne, hverken hvad angår reproducerbarhed eller prognostisk udsagn (84)[4]. I Danmark har man valgt at anvende Van Nuys klassifikationen (82)[4].

Makroskopisk procedure

Klinisk præsentation af CIS har i vid udstrækning skiftet fra en palpabel læsion til non-palpabel læsion på grund af mammografisk detekterede mikroforkalkninger. Præ-operativ diagnose kan være stillet på grovnålsbiopsi (herunder stereotaktisk biopsi). Afhængig af udbredning vil det operative indgreb være mastektomi eller excision (udført som lumpektomi), der kan være nålemarkeret. Der bør være digital adgang til røntgenbilleder. Det operative indgreb kan være ledsaget af SN procedure. Makroskopisk vurdering af resektionsrande bør undlades og kun tilbydes i de tilfælde, hvor der er tumordannende forandringer.

Lumpektomi

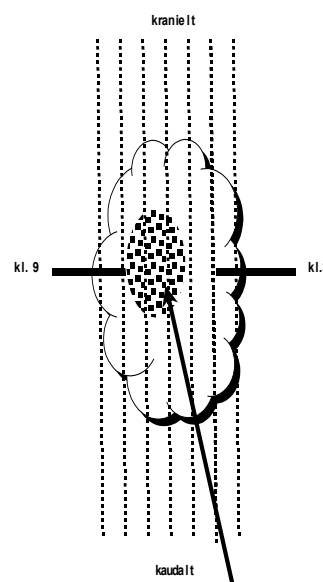
Operationspræparatet vil i tilfælde af lumpektomi ligne det, der modtages ved invasiv cancer, med suturmarkeringer, så det kan orienteres korrekt. Det registreres, om præparatet har huddække og bundfascie. Præparatet måles i 3 dimensioner, hvorefter det tuschmarkeres med henblik på orientering af resektionsrande. Udskæringen kan foretages efter nedenstående figur (Figur 6.1) Det anbefales, at præparatet udskæres i parallelle skiver med retningsangivelse, hvor den indbyrdes rækkefølge opretholdes, indtil indekslæsionen, tumor eller mammografisk mikroforkalkning/densitet er identificeret og indstøbt i sin helhed (antal skiver anføres). Det er herefter muligt efterfølgende at give en vurdering af forandringens udstrækning gennem flere skiver. Afstanden til resektionsrandene kan kun vurderes i tilfælde af en afgrænset læsion. Ved diffuse forandringer kan der ikke foretages makroskopisk radikalitetsvurdering og læsionens maksimale udbredelse kan ofte først afgøres ved konsensuskonference.

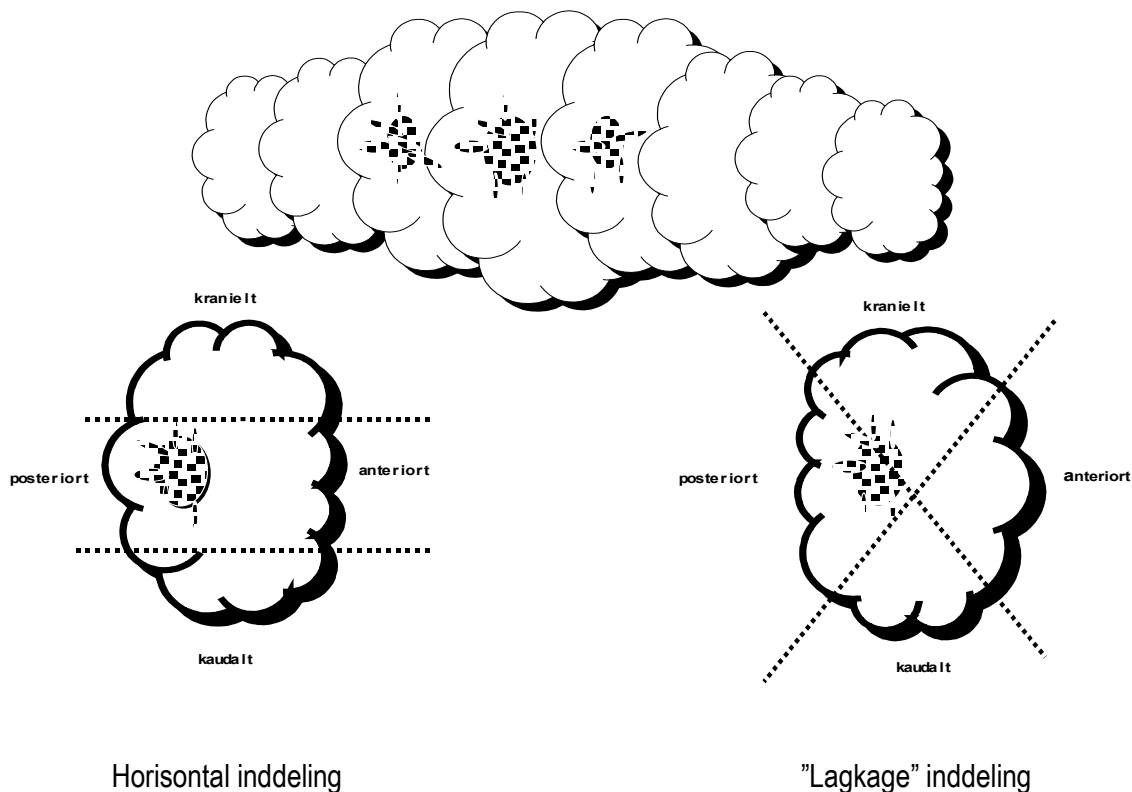
Figur 6.1 (fortsættes med billeder på næste side).

Præparatrøntgen med mikroforkalkninger



Skematisk tegning af retningsorienteret lumpektomi





Figur 6.1 fortsat: Sagittale skive 3, 4 og 5 repræsenterer læsionen og kan enten indstøbes in toto (evt. i makrokapsler) eller fordeles til flere kapsler (f.eks. som horisontale snit eller "lagkage" snit). Jvf. ovenstående udskæringsprocedure er resektionsrandene repræsenteret som vinkelrette snit undtagen endefladerne. Herfra kan tages vinkelrette snit eller tangentielle snit afhængig af afstanden til læsionen.

Mastektomi

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

Mikroskopisk procedure

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

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 mikropapillær type, idet denne type ofte er meget udbredt i brystet og forbundet med dårligere prognose (8, 84)[2c].

I den mikroskopiske undersøgelse af DCIS lægges stor vægt på at udelukke invasiv vækst. Ved tvivlstilfælde kan der med fordel suppleres med IHC for myoepiteliale celler, f.eks. med antistofferne CK14, SMMS1 og p63 (8)[4].

Mikroinvasion defineres som invasiv tumor ≤ 1 mm (8, 26).

Angivelse af størrelse/udbredning kan være vanskelig og sammenligning mellem makroskopi og mikroskopi samt billeddiagnostik er vigtig. 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 (87)[4]. 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. udkæringsproceduren, godt kan udbrede sig over flere snit.

Der tilstræbes minimum 2 mm fri resektionsrand (88)[1b].

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

SNOMED-kodning:

M85003 duktalt karcinom in situ

M852a2 lobulært karcinom in situ, pleomorf variant

M85032 papillært duktalt karcinom in situ

M850a2 duktalt karcinom in situ, mikropapillær type

M85092 solidt papillært karcinom in situ

M30180 mikroforkalkning påvist

M30181 mikroforkalkning ikke påvist

PX2001 billediagnostisk markering

Paget's Disease of the Nipple

Paget's disease of the nipple er hyppigt ledsaget af invasivt eller in-situ karcinom i mamma, hvorfor patienten altid bør udredes herfor (89)[4].

SNOMED-kodning:

M85402 Paget's disease of the nipple

Lobulært karcinom in situ (LCIS)

Indtil videre betragtes klassisk lobulært karcinom in situ stadig som et tilfældigt fund, men med øget risiko for udvikling af karcinom. Tilstedeværelsen af klassisk LCIS i resektionsrandene nødvendiggør ikke reresektion. Der skal således ikke tages specielle forholdsregler i udkæring eller mikroskopering ved fund af LCIS. Sjældne varianter af LCIS som for eksempel den pleomorfe variant, som ofte er ledsaget af central nekrose og evt. mikroforkalkninger (26) skal behandles som DCIS.

I de tilfælde, hvor man har differentialdiagnostiske problemer i relation til LCIS vs. DCIS, kan man have glæde af farvning for E-cadherin evt. i kombination med p120 catenin. E-cadherin vil være positiv i DCIS og oftest negativ i tilfælde af LCIS (90), mens farvning for p120 catenin i tilfælde af LCIS vil være cytoplasmatisk mens farvningen ved DCIS er lokaliseret til cellemembranen (86, 91)[4].

SNOMED-kodning:

T- og M-koder se bilag 3

M85202 lobulært karcinom in situ

M852a2 lobulært karcinom in situ, pleomorf

Patientværdier og –præferencer

Håndteringen af disse præparater relaterer sig kun indirekte til patientpræferencer (f.eks ønske om mastektomi og evt. rekonstruktion).

Rationale

Håndteringen af disse præparater er med vægt på udbredning, radikalitet og fund af evt. invasive foci.

Bemærkninger og overvejelser

Der henvises i øvrigt til det multidisciplinære DCIS retningslinjekapitel kapitel.

Før og efter neoadjuverende kemoterapi (NACT)

Før NACT

25. Histologisk subtype samt receptorstatus skal afklares på grovnålsbiopsi før NACT (A).

Efter NACT

26. Makrovurdering af resektater efter NACT kan foretages efter aftale med kirurg (D).
27. Receptorstatus gentages efter behandling, hvis der er resttumorvæv (A).
28. SN procedure foretages efter NACT (A).
29. Responsvurdering foretages med Residual Cancer Burden (RCB) (A).
30. ypTN angives (A).
31. Enhver form for spredning til lymfeknude efter NACT skal kodes: Metastase, karcinom (D).

Litteratur

Flere metaanalyser har bekræftet at Residual Cancer Burden respons vurdering efter NACT er en vigtig prognostisk markør uafhængig af molekylær subtype for recidivfri overlevelse og general overlevelse (57, 92, 93) [1a]. Vedrørende evidensgennemgang og evidensgrundlag henvises til retningslinjer for Neoadjuverende kemoterapi (NACT).

Evidensgennemgang

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, der henvises til retningslinjer for NACT. Præoperativ medicinsk behandling anvendes også til brystkræftpatienter med primært inoperabel tumor med henblik på down staging for at opnå kirurgisk operabilitet, der henvises til LABC retningslinjer. Samtidig er det også målet at sikre, at der hos disse patienter, ikke udføres unødvendigt omfattende aksilindgreb. Derfor udføres der først sentinel node i forbindelse med operationen efter kemoterapi. Undtagelse herfra er patienter med inflammatorisk brystkræft hvor der som hovedregel udføres radikal mastektomi. Ved at behandle patienterne præoperativt opnås yderligere en mere præcis viden om den enkelte patients umiddelbare behandlingsrespons, som på sigt vil have betydning for både tid til recidiv og overlevelse. Lobulære karcinomer er ikke kandidater til NACT, hvorfor den histologiske subtype skal afklares på den diagnostiske grov nålsbiopsi (94, 95).

Endpoint for både neoadjuverende og præoperativ medicinsk behandling er komplet patologisk respons (pCR), hvilket indebærer komplet tumorsvind vurderet på operationspræparatet, dog kan der være DCIS og/eller karinvasion tilstede. Der må ikke være restmetastase i aksil eller sentinel node (96). 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 % (97) af de behandlede patienter, og der er derfor et behov for en mere differentieret gradering af behandlingsrespons for bedre at kunne vurdere den enkelte patients behov for supplerende behandling. Internationalt er flere klassifikationssystemer beskrevet med henblik på at vurdere tumorrespons uden dog at nogen af disse har opnået status som anbefalet standard (98).

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 (99-101). Det betyder, at tumorstørrelse som eneste markør for behandlingsrespons ikke er sufficient, og det anbefales at inddrage beregning af Residual Cancer Burden (RCB) indeks og RCB klasser i kombination med ypTN klassifikation (102)[1a], se bilag 5.

Grovnålsbiopsi ved Neoadjuverende/præoperativ medicinsk behandling

Når en patient skal indgå i et neoadjuverende/præoperativt medicinsk behandlingsforløb, sikres den primære diagnostik ved grovnålsbiopsi. Der tages flere histologiske nålbiopsier (16G eller nål, der måler 1,6 mm) (98). Der skal være tilstrækkeligt væv til korrekt diagnose, angivelse af histologisk subtype, gradering, ER, HER2, evt. Ki67 og evt. multigen test.

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

Grovnålsbiopsierne beskrives og undersøges mhp. at fastslå:

- ER
- HER2 status
- Histologisk subtype
- Malignitetsgrad, hvis muligt

DBCG neobiopsiskema udfyldes

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

SN/Aksilpræparat ved neoadjuverende/præoperativ medicinsk behandling

Sentinel node biopsi udføres efter NACT hos alle patienter med mindre der præoperativt (efter afslutning af NACT) bekræftes tumorspredning til aksil ved FNA eller grovnålsbiopsi (103, 104). Der er ingen anbefaling om frysens procedure ved SN og det er op til de enkelte mammacentre at vurdere om denne procedure skal foretages.

Patienter, der verificeres med metastatisk spredning til lymfeknuder i aksillen før NACT, skal inden NACT have foretaget markering af afficeret lymfeknude med for eksempel coil, således at man efter NACT kan sikre, at den specifikt markerede lymfeknude fjernes og analyseres mhp. vurdering af behandlingsrespons (104).

Den markerede lymfeknude fjernes i samme seance som SN. Opskæres og trinskæres som SN, Frysemikroskopi kan udføres.

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

I forbindelse med SN eller eventuelt ALND efter afsluttet neoadjuverende/præoperativ behandling kan effekten af kemoterapi vurderes i lymfeknuderne, idet der i mange tilfælde kan ses reaktiv fibrose og/eller områder med nekrose, evt. tillige hæmosiderofager med muligvis kun få spredtliggende tilbageværende grupper af tumorceller. Dette angives som behandlingsrespons. Det skal bemærkes at små fibrøse ar og hæmosiderofager kan ses i lymfeknuder uden forudgående behandling og lymfeknuder, der har fået påvist metastase, kan se helt normale ud efter behandling. På DBCG patologiskema angives antal lymfeknuder, antal metastaser og type samt om der er behandlingsrespons.

SNOMED-kodning

Enhver form for spredning til lymfeknuder uanset størrelse kodes:

M80106 metastase, karcinom

SNOMED-koder for angivelse af behandlingsrespons i lymfeknuder:

ÆLYRXX Lymfeknuder uden metastase, med respons, antal

ÆLXRX Lymfeknuder med metastase, med respons, antal

Operationspræparat efter neoadjuverende/præoperativ medicinsk behandling

Makroskopisk undersøgelse

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

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

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

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

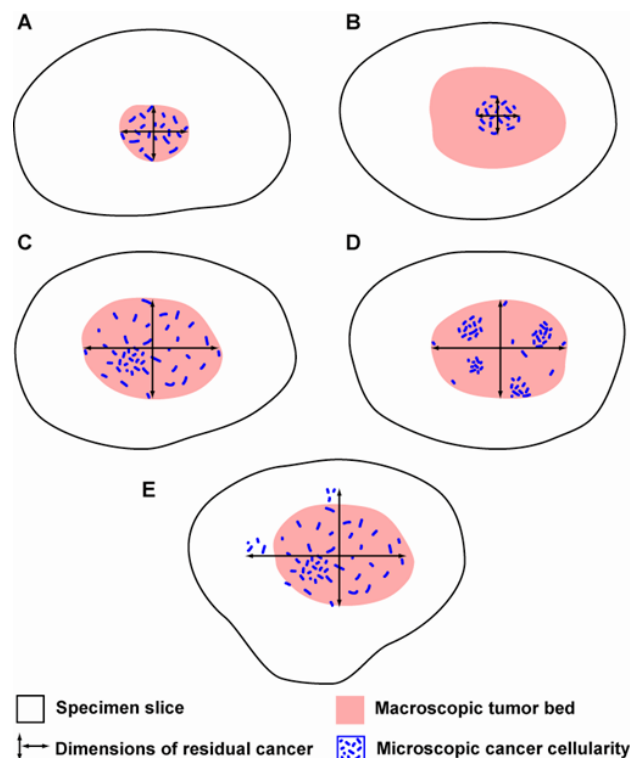
I de tilfælde hvor tumor kan identificeres makroskopisk, udtages der minimum 5-10 snit fra tumorområdet afhængig af størrelse. Hvis der findes flere tumorfoci angives diameteren i mm af det største samlede tumorområde samt antallet af øvrige påviste tumorfoci.

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

Mikroskopisk undersøgelse

Det oprindelige tumorområde verificeres. I tilfælde af pCR skal der påvises område med et reaktivt stroma med makrofager og ofte lymfocytter. Ligeledes kan der i disse situationer forekomme både områder med DCIS og tumorceller i kar uden samtidig tilstedeværelse af invasivt karcinom.

Ved tilstedeværelse af resttumor angives histologisk type samt størrelsen i mm af det største samlede tumorområde. Herudover angives det samlede antal af yderligere identificerede tumorfoci (jvnfør figur 7.1). Karinvasion samt mulig indvækst i brystvæg og hud beskrives.



Figur 7.1 Udmåling af tumorstørrelse efter præoperativ onkologisk behandling

Responsgredning

Residual cancer burden (RCB) estimeres ud fra en vurdering af omfang af resttumor i brystet og i de regionale lymfeknuder efter afslutning af den neoadjuverende behandling. Seks variable er inkluderet i en beregningsformel (tumordiameter i 2 dimensioner, procent af invasive tumorceller i det todimensionelle område, procent af DCIS i området, antal lymfeknuder med tumorspredning og diameter af største metastase).

Den beregnede RCB indekssværdi kan også kategoriseres som 1 af 4 RCB klasser:

- RCB - 0 (komplet respons, pCR)
- RCB - I (minimal residual sygdom)
- RCB - II (moderat residual sygdom)
- RCB - III (ekstensiv residual sygdom)

RCB beregningen kan foretages via nedestående link:

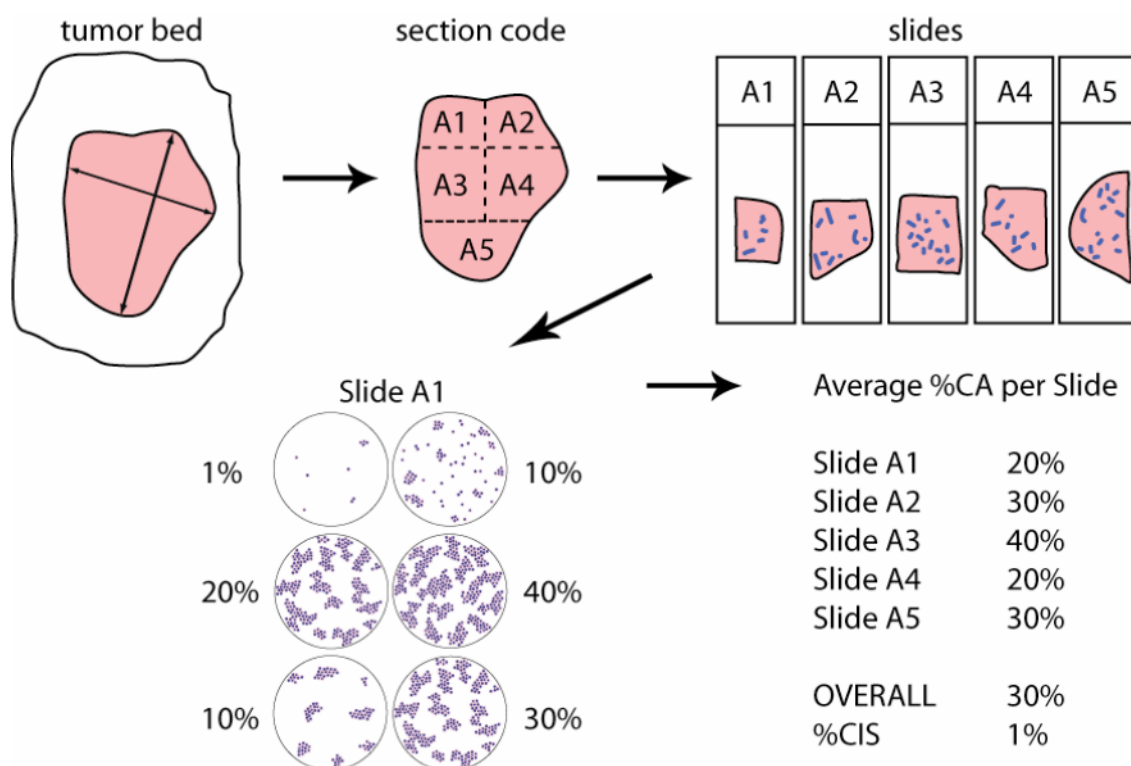
<http://www3.mdanderson.org/app/medcalc/index.cfm?pagename=isconvert3> eller kan udføres manuelt ved brug af formel som vist i bilag 1.

Formlen er implementeret i DBCG neo-lumpektomi og neo-mastektomi skema.

I formelen indgår følgende parametre, hvor:

- d1 og d2 svarer til tumordimensioner (figur 7.1)
- % CIS svarer til procent af DCIS i det todimensionelle tumorområde
- % CA svarer til procent af invasiv tumor i det todimensionelle tumorområde
- LN svarer til antal af lymfeknuder med tumorspredning
- dmet svarer til diameter af største lymfeknude metastase

Eksempel på evaluering af tumorprocent og DCIS procent ses i figur 7.2 nedenfor:



Relevant patologiskema for neoadjuverende behandling udfyldes og i forbindelse med indtastning af de ovenfor anførte RCB parametre i skemaet fremkommer både RCB indeks og RCB klasse.

Resultatet (både RCB indeks og RCB klasse) inkluderes i patologibeskrivelsen.

SNOMED-kodning

P51010 præoperativ onkologisk behandling

Snomed-koder (RCB klasser):

ÆYRCB0	Residual Cancer Burden klasse 0
ÆYRCB1	Residual Cancer Burden klasse I
ÆYRCB2	Residual Cancer Burden klasse II
ÆYRCB3	Residual Cancer Burden klasse III

T-, M- og Æ koder for ypTN samt P-koder, se bilag 3 og 5.

Receptorstatus efter neoadjuverende/præoperativ behandling.

Hvis der findes resttumor i det endelige kirurgiske præparat, gentages IHC for ER og HER2. I tilfælde af komplet patologisk respons i mamma men resttumor i aksil skal analysen foretages på aksilpræparatet. Der kan i behandlingsforløbet være opstået et selekteret tumorcellehenfald, således at ER og HER2 status ændres (105). Endelig medfører endokrin behandling påvirkning af flere signalveje i tumorcellerne, som kan være årsag til tab af ER og ændring af HER-2 status (106).

Patientværdier og – præferencer

Anbefalingen lægger vægt på at udskæringsprocedurer og mikroskopibeskrivelse udføres standardiseret med henblik på at opnå ensartet høj kvalitet nationalt for hermed at sikre optimal efterfølgende behandling af patienten i onkologisk regi.

Rationale

Se ovenfor.

Procedure ved lokoregionalt recidiv

32. Ved Lokoregionalt recidiv, som er håndteret kirurgisk med kurativt sigte, beskrives præparatet i henhold til standard procedure (tumorstørrelse, tumortype, receptorstatus, afstand til resektionsrande) (D).

Litteratur og evidensgennemgang

Der henvises til retningslinje for Lokoregionalt recidiv samt til anbefaling 2-10; Karakteristik af den invasive tumorkomponent.

Lokoregionalt recidiv kan forekomme 1. efter mastektomi, 2. efter lumpektomi og/eller 3. efter aksilindgreb.

Primær undersøgelse

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

Efter mastektomi

Der er typisk tale om hudrecidiver med små, solitære noduli eller med større eller multiple recidivområder, som kan være dybtliggende og indeholde muskulatur og i sjældne tilfælde involverer costae. Kirurgen tilstræber 10 mm fri resektionsrand. Resektatet er entydigt markeret.

Makrobeskrivelse og udskæring

Hudresektatet måles i 3 dimensioner, og tumorernes antal og diameter samt afstand i mm til nærmeste sideresektionsrand og profunde resektionsrand 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 histologisk type end den primære og/eller i tilfælde af forekomst af DCIS i recidivet kan læsionen opfattes som ny primær tumor. Det noteres, om der er indvækst i huden og evt. ulceration. Afstande til resektionsrande måles både for invasivt karcinom og DCIS. Det registreres, om der er residuelt mamma-kirtelvæv og/eller CIS forandringer. Der foretages ER og HER2 undersøgelse, idet receptorstatus kan have ændret sig under den adjuverende behandling (107).

Klassifikation og kodning:

Karcinomklassifikation sker efter WHO, Classification of Tumours, Breast Tumours 5th Edition, 2019 (8).

Recidiv kan kodes med suffix "7" for recidiv f.eks:

M85007 invasivt duktalt karcinom, recidiv

Efter lumpektomi

Kirurgen foretager sædvanligvis simpel mastektomi (markeret kl.12 og lateralt) samt SN-biopsi og/eller axilrømning.

Makroskopisk beskrivelse og udskæring samt mikroskopi og kodning foretages som beskrevet i Anbefaling 11-19 "Mastektomi", idet der tages særligt hensyn til beskrivelse af relationen til område for tidligere lumpektomi.

Aksilrecidiv efter tidligere udtagning af sentinel node:

Der modtages aksilfedt svarende til niveau I og II.

Aksilrecidiv efter tidligere aksilrømning:

Ofte udtages kun enkelte lymfeknuder eller mindre, markerede resektater.

Antal lymfeknuder angives og proceduren er som beskrevet i Anbefaling 21. Bygger på ekspertkonsensus.

Rationale

Det er vigtigt for patientens videre behandling, at procedurerne udføres på en standardiseret måde.

Klassifikation af ikke-epiteliale tumorer

33. Diagnostik af ikke-epiteliale tumorer i brystet følger WHO's anbefalinger. Der henvises til relevant DMCG gruppe og anbefalinger i relation dertil (D).

Litteratur og evidensgennemgang

Der henvises til relevant DMCG gruppe og retningslinjer i relation dertil hvor også evidensgrundlag fremgår.

Sarkomer

Sarkomer i mamma er meget sjældne tumorer og patienter med sarkomdiagnose henvises til de nationale sarkomcentre.

Makroskopi

Materialet der modtages kan være en lumpektomi eller mastektomi der beskrives som anført i anbefaling 2-10 og 11-19. Tumor er ofte solid, velafgrænset med moderat fast konsistens. Tumorstørrelse kan være 0,5-30 cm. Tumor beskrives, måles og udbredning af evt. nekrose eller blødning angives om muligt i %.

Rhabdomyosarkom, liposarkom og leiomyosarkom kan være velafgrænsede trods histologisk påvist invasion. Afstande til resektionsrande angives. Afstand til resektionsrand skal være mindst 10 mm. Der udtages mindst 1 snit per cm, som inkluderer siderande samt repræsentative udsnit af tumor og nekrotiske områder. Eventuelle knogle/bruskhårde områder afkalkes.

Mikroskopi

For alle sarkomer gælder at der mikroskopisk angives tumortype og gradering i henhold til WHO for bløddelstumorer (108).

Angiosarkomer udgået fra mamma ses i ½% af alle maligne mammatumorer og inddeles i sporadisk og post irradiation angiosarkom. Sidstnævnte opstår sekundært efter lokal strålebehandling. Angiosarkom graderes i low-, intermedier- eller highgrade ud fra de tilstedeværende histopatologiske karakteristika. Der kan evt. udføres c-myc med henblik på stråleinduceret ætiologi.

Liposarkom har ren adipocyt uddifferentiering. Alle varianter af liposarcom kan opstå i brystet og tumor har samme immunfænotype som ved andre lokalisationer.

Osteosarkom er en malign bløddelstumor med pleomorfe spindle celler associeret med knogle eller brusk lignende væv.

Leiomyom og leiomyosarkom hhv. benign og malign variant er tumorer som udviser glatmuskelcelle differentiering. Leiomyosarkom er ligeledes meget sjælden i mamma. Immunfænotype typisk med fokal positiv reaktion for desmin, vimentin, SMA H-caldesmon.

Fibroepiteliale tumorer

Phyllodes tumor udgør 0,3-1% af alle brysttumorer og 2-3% af alle fibroepiteliale tumorer. Phyllodes tumor ses hyppigst i aldersgruppen 40-50 år (26).

Makroskopi

Makroskopisk angives om læsionen er velafgrænset og om overfladen er glat. Det angives om der er kløftdannelser/bladform. Mukoide, hæmorrhagiske og nekrotiske områder angives. Afstand til resektionsrande angives. Ved nålebiptisk mistanke om benign phyllodes tumor bør læsionen fjernes i sin helhed i sundt væv. En bred omgivende vævsbræmme af normalt væv synes dog ikke påkrævet (109). I tilfælde af borderline eller malign phyllodes tumour bør afstand til resektionsrand være på minimum 10 mm.

Mikroskopi

Phyllodes tumor i nålebiopsi:

Kriterier:

- Øget celletæthed i 50% af nål
- Få kirtellumina (stromal overvækst)
- 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 epitheliale komponent i form af epithelhyperplasi og CIS-forandringer, men hyppigst ses forandringerne i stromakomponenten i form af stromal overvækst. Der kan være områder med sarkom fx liposarkom, kondrosarkom eller angiosarkom. Såfremt disse er de eneste komponenter bør tumor klassificeres som sarkom.

Periduktal stromal tumor vurderes som en undergruppe af phyllodes tumor med den forskel at den ikke indeholder de kløverbladslignende konfigurationer. Stromacellerne er ER, PR negative, og CD34 og S100 positive.

Gradering

Gradering er semikvantitativ og inkluderer stromal cellularitet, stromal fordeling, antal mitoser og afgrænsning i forhold til brystvævet i øvrigt (110-112) som vist i figur 9.1.

Phyllodes tumor	Benign	Borderline	Malign
Størrelse makroskopisk	Mindre end 5 cm (73 %)		Større end 7 cm
Ki67	Mindre end 20%	20-50%	Mere end 50%
Antal mitoser pr 10 HPF	0-4	5-9	Mere end 10
Stromal overvækst	Både epitel og stroma i snit ved 4x objektiv		Ingen epitel kun stroma i 1 snit ved 4x objektiv
Stromal kernepolymorfi	Sparsom	Moderat	Udtalt
Afgrænsning	Velafgrænset	Ikke helt velafgrænset	Infiltrativ
Heterolog stromal uddifferentiering	Sjælden	Sjælden	Hyppig

Figur 9.1. Klassifikation af phyllodes tumorer.

Lymfomer

Alle lymfomtyper forekommer i brystvæv og diagnostik af malignt lymfom varetages af hæmatopatologer. Særligt bør dog nævnes Brystimplantat-associeret Anaplastic Large Cell Lymphoma som ofte undersøges af mammapatologer da implantatkapselvæv undersøges sammen med seromvæske.

Brystimplantat-associeret Anaplastic Large Cell Lymphoma

Et sjældent non-Hodgkin T-celle lymfom udgående fra serom/bindevævs-kapsel hos patienter med brystimplantater med tekstureret overflade. Skønnet incidens 1-2 pr. 100.000 kvinder (113). Hidtil registrerede tilfælde har alle været CD30 positive og ALK negative (114, 115).

Makroskopi

Materialet, der modtages, kan udgøres af seromvæske og/eller kapselvæv. Seromvæsken kan dels modtages udstroget på glas dels i spidsglas. Sidstnævnte er vigtigt mhp. fremstilling af koagel til immunfarvninger. Kapselvæv beskrives. Der udtages væv fra kapslen. Der henvises til udskæringsprocedure beskrevet af Lyapichev KA et al. (116).

Mikroskopi

Tumorcellerne udgøres af forstørrede, pleomorfe T-lymfocytter, herunder evt. hallmark celler med excentrisk beliggende hesteskoformede kerner (114). Ved infiltrativ vækst i kapslen/omgivende væv kan der desuden ses sklerosering, nekrose og et tæt, blandet inflammatorisk infiltrat (115).

IHC inkluderer blandt andet CD30, CD3 og CD20.

Patientværdier og – præferencer

Anbefalingen vedrørende kendskab til særlige tumortyper skal sikre at patienter med disse tumorer håndteres af relevante fagspecialer.

Rationale

Se ovenfor

Procedure ved profylaktisk mastektomi

34. Ved profylaktisk mastektomi bør der udtages kvadrantsnit, snit i relation til papil samt eventuelt normalt væv til biobank (D)

Litteratur

Retningslinjen beror på praktisk/organisatorisk standard, uden evidens i litteratur.

Evidensgennemgang

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

SNOMED-kodning

P306Y4 mastektomi, subkutan med papilbevarelse

Æ00131 profylakse

Patientværdier og – præferencer

Nedfrysning af normalt væv i biobank giver mulighed for genetisk udredning af patient og eventuelt familie.

Rationale

Praktisk/organisatorisk standard, for at sikre ensartet landsdækkende håndtering. Papilsnit/tangentielt snit under papil sikrer at ikke erkendt DCIS eller Pagets' Disease of the Nipple bliver identificeret.

4. Referencer

1. European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis, 4th edition - Supplements 2013.
2. European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis 4th edition 2006.
3. Fischmann A, Pietsch-Breitfeld B, Muller-Schimpfle M, Siegmann K, Wersebe A, Rothenberger-Janzen K, et al. [Radiologic-histopathologic correlation of microcalcifications from 11g vacuum biopsy: analysis of 3196 core biopsies]. *RoFo : Fortschritte auf dem Gebiete der Rontgenstrahlen und der Nuklearmedizin*. 2004;176(4):538-43.
4. Grimes MM, Karageorge LS, Hogge JP. Does exhaustive search for microcalcifications improve diagnostic yield in stereotactic core needle breast biopsies? *Mod Pathol*. 2001;14(4):350-3.
5. Kumaraswamy V, Carder PJ. Examination of breast needle core biopsy specimens performed for screen-detected microcalcification. *J Clin Pathol*. 2007;60(6):681-4.
6. Heimann R, Hellman S. Clinical progression of breast cancer malignant behavior: what to expect and when to expect it. *J Clin Oncol*. 2000;18(3):591-9.
7. Christiansen P, Bjerre K, Ejlersen B, Jensen MB, Rasmussen BB, Laenkholm AV, et al. Mortality rates among early-stage hormone receptor-positive breast cancer patients: a population-based cohort study in Denmark. *J Natl Cancer Inst*. 2011;103(18):1363-72.
8. Board TWCoTE. WHO Classification of Tumours, 5th Edition. 2019.
9. 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. *Histopathology*. 1991;19(5):403-10.
10. Rakha EA, Reis-Filho JS, Baehner F, Dabbs DJ, Decker T, Eusebi V, et al. Breast cancer prognostic classification in the molecular era: the role of histological grade. *Breast Cancer Res*. 2010;12(4):207.
11. Ejlersen B, Jensen MB, Mouridsen HT, Danish Breast Cancer Cooperative G. Excess mortality in postmenopausal high-risk women who only receive adjuvant endocrine therapy for estrogen receptor positive breast cancer. *Acta Oncol*. 2014;53(2):174-85.
12. Ejlersen B, Jensen MB, Rank F, Rasmussen BB, Christiansen P, Kroman N, et al. Population-based study of peritumoral lymphovascular invasion and outcome among patients with operable breast cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2009;101(10):729-35.
13. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative G, Dowsett M, Forbes JF, Bradley R, Ingle J, Aihara T, et al. Aromatase inhibitors versus tamoxifen in early breast cancer: patient-level meta-analysis of the randomised trials. *Lancet*. 2015;386(10001):1341-52.
14. Koninki K, Tanner M, Auvinen A, Isola J. HER-2 positive breast cancer: decreasing proportion but stable incidence in Finnish population from 1982 to 2005. *Breast Cancer Res*. 2009;11(3):R37.
15. Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, Levin WJ, Ullrich A, McGuire WL. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science*. 1987;235(4785):177-82.
16. Loibl S, Gianni L. HER2-positive breast cancer. *Lancet*. 2016.
17. Wolff AC, Hammond MEH, Allison KH, Harvey BE, Mangu PB, Bartlett JMS, et al. Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Clinical Practice Guideline Focused Update. *J Clin Oncol*. 2018;36(20):2105-22.
18. Ellis MJ, Suman VJ, Hoog J, Goncalves R, Sanati S, Creighton CJ, et al. Ki67 Proliferation Index as a Tool for Chemotherapy Decisions During and After Neoadjuvant Aromatase Inhibitor Treatment of Breast Cancer: Results From the American College of Surgeons Oncology Group Z1031 Trial (Alliance). *J Clin Oncol*. 2017;35(10):1061-9.
19. Dowsett M, Nielsen TO, A'Hern R, Bartlett J, Coombes RC, Cuzick J, et al. Assessment of Ki67 in breast cancer: recommendations from the International Ki67 in Breast Cancer working group. *J Natl Cancer Inst*. 2011;103(22):1656-64.
20. Yerushalmi R, Woods R, Ravdin PM, Hayes MM, Gelmon KA. Ki67 in breast cancer: prognostic and predictive potential. *The Lancet Oncology*. 2010;11(2):174-83.
21. Leung SCY, Nielsen TO, Zabaglo LA, Arun I, Badve SS, Bane AL, et al. Analytical validation of a standardised scoring protocol for Ki67 immunohistochemistry on breast cancer excision whole sections: an international multicentre collaboration. *Histopathology*. 2019;75(2):225-35.
22. Rimm DL, Leung SCY, McShane LM, Bai Y, Bane AL, Bartlett JMS, et al. An international multicenter study to evaluate reproducibility of automated scoring for assessment of Ki67 in breast cancer. *Mod Pathol*. 2019;32(1):59-69.

23. Dowsett M, Sestak I, Lopez-Knowles E, Sidhu K, Dunbier AK, Cowens JW, et al. Comparison of PAM50 risk of recurrence score with oncotype DX and IHC4 for predicting risk of distant recurrence after endocrine therapy. *J Clin Oncol.* 2013;31(22):2783-90.
24. Gnant M, Filipits M, Greil R, Stoeger H, Rudas M, Bago-Horvath Z, et al. Predicting distant recurrence in receptor-positive breast cancer patients with limited clinicopathological risk: using the PAM50 Risk of Recurrence score in 1478 postmenopausal patients of the ABCSG-8 trial treated with adjuvant endocrine therapy alone. *Ann Oncol.* 2014;25(2):339-45.
25. Laenkholm AV, Jensen MB, Eriksen JO, Rasmussen BB, Knoop AS, Buckingham W, et al. PAM50 Risk of Recurrence Score Predicts 10-Year Distant Recurrence in a Comprehensive Danish Cohort of Postmenopausal Women Allocated to 5 Years of Endocrine Therapy for Hormone Receptor-Positive Early Breast Cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology.* 2018;36(8):735-40.
26. Brahmer JR, Tykodi SS, Chow LQ, Hwu WJ, Topalian SL, Hwu P, et al. Safety and activity of anti-PD-L1 antibody in patients with advanced cancer. *N Engl J Med.* 2012;366(26):2455-65.
27. Bloom HJ, Richardson WW. Histological grading and prognosis in breast cancer; a study of 1409 cases of which 359 have been followed for 15 years. *Br J Cancer.* 1957;11(3):359-77.
28. Rose C, Thorpe SM, Andersen KW, Pedersen BV, Mouridsen HT, Blichert-Toft M, et al. Beneficial effect of adjuvant tamoxifen therapy in primary breast cancer patients with high oestrogen receptor values. *Lancet.* 1985;1(8419):16-9.
29. Allison KH, Hammond MEH, Dowsett M, McKernin SE, Carey LA, Fitzgibbons PL, et al. Estrogen and Progesterone Receptor Testing in Breast Cancer: ASCO/CAP Guideline Update. *J Clin Oncol.* 2020:JCO1902309.
30. Wolff AC, Hammond ME, Hicks DG, Dowsett M, McShane LM, Allison KH, et al. Recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists clinical practice guideline update. *J Clin Oncol.* 2013;31(31):3997-4013.
31. www.dbcg.dk. [
32. Hammond ME, Hayes DF, Dowsett M, Allred DC, Hagerty KL, Badve S, et al. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer (unabridged version). *Arch Pathol Lab Med.* 2010;134(7):e48-72.
33. Burstein HJ, Curigliano G, Loibl S, Dubsy P, Gnant M, Poortmans P, et al. Estimating the Benefits of Therapy for Early Stage Breast Cancer The St Gallen International Consensus Guidelines for the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2019. *Ann Oncol.* 2019.
34. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative G, Peto R, Davies C, Godwin J, Gray R, Pan HC, et al. Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100,000 women in 123 randomised trials. *Lancet.* 2012;379(9814):432-44.
35. Buus R, Sestak I, Kronenwett R, Denkert C, Dubsy P, Krappmann K, et al. Comparison of EndoPredict and EPclin With Oncotype DX Recurrence Score for Prediction of Risk of Distant Recurrence After Endocrine Therapy. *J Natl Cancer Inst.* 2016;108(11).
36. Sgroi DC, Sestak I, Cuzick J, Zhang Y, Schnabel CA, Schroeder B, et al. Prediction of late distant recurrence in patients with oestrogen-receptor-positive breast cancer: a prospective comparison of the breast-cancer index (BCI) assay, 21-gene recurrence score, and IHC4 in the TransATAC study population. *Lancet Oncol.* 2013;14(11):1067-76.
37. Sestak I, Cuzick J, Dowsett M, Lopez-Knowles E, Filipits M, Dubsy P, et al. Prediction of late distant recurrence after 5 years of endocrine treatment: a combined analysis of patients from the Austrian breast and colorectal cancer study group 8 and arimidex, tamoxifen alone or in combination randomized trials using the PAM50 risk of recurrence score. *J Clin Oncol.* 2015;33(8):916-22.
38. Gnant M, Sestak I, Filipits M, Dowsett M, Balic M, Lopez-Knowles E, et al. Identifying clinically relevant prognostic subgroups of postmenopausal women with node-positive hormone receptor-positive early-stage breast cancer treated with endocrine therapy: a combined analysis of ABCSG-8 and ATAC using the PAM50 risk of recurrence score and intrinsic subtype. *Ann Oncol.* 2015;26(8):1685-91.
39. Sanft T, Aktas B, Schroeder B, Bossuyt V, DiGiovanna M, Abu-Khalaf M, et al. Prospective assessment of the decision-making impact of the Breast Cancer Index in recommending extended adjuvant endocrine therapy for patients with early-stage ER-positive breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2015;154(3):533-41.
40. Buysse M, Loi S, van't Veer L, Viale G, Delorenzi M, Glas AM, et al. Validation and clinical utility of a 70-gene prognostic signature for women with node-negative breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2006;98(17):1183-92.
41. Drukker CA, van Tinteren H, Schmidt MK, Rutgers EJ, Bernards R, van de Vijver MJ, et al. Long-term impact of the 70-gene signature on breast cancer outcome. *Breast Cancer Res Treat.* 2014;143(3):587-92.
42. Cardoso F, van't Veer LJ, Bogaerts J, Slaets L, Viale G, Delaloge S, et al. 70-Gene Signature as an Aid to Treatment Decisions in Early-Stage Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2016;375(8):717-29.

43. Martin M, Brase JC, Ruiz A, Prat A, Kronenwett R, Calvo L, et al. Prognostic ability of EndoPredict compared to research-based versions of the PAM50 risk of recurrence (ROR) scores in node-positive, estrogen receptor-positive, and HER2-negative breast cancer. A GEICAM/9906 sub-study. *Breast Cancer Res Treat.* 2016;156(1):81-9.
44. Nielsen T, Wallden B, Schaper C, Ferree S, Liu S, Gao D, et al. Analytical validation of the PAM50-based Prosigna Breast Cancer Prognostic Gene Signature Assay and nCounter Analysis System using formalin-fixed paraffin-embedded breast tumor specimens. *BMC cancer.* 2014;14:177.
45. Kronenwett R, Bohmann K, Prinzler J, Sinn BV, Haufe F, Roth C, et al. Decentral gene expression analysis: analytical validation of the Endopredict genomic multianalyte breast cancer prognosis test. *BMC cancer.* 2012;12:456.
46. Prat A, Parker JS, Fan C, Cheang MC, Miller LD, Bergh J, et al. Concordance among gene expression-based predictors for ER-positive breast cancer treated with adjuvant tamoxifen. *Ann Oncol.* 2012;23(11):2866-73.
47. Zhao X, Rodland EA, Sorlie T, Vollan HK, Russnes HG, Kristensen VN, et al. Systematic assessment of prognostic gene signatures for breast cancer shows distinct influence of time and ER status. *BMC cancer.* 2014;14:211.
48. Bartlett JM, Bayani J, Marshall A, Dunn JA, Campbell A, Cunningham C, et al. Comparing Breast Cancer Multiparameter Tests in the OPTIMA Prelim Trial: No Test Is More Equal Than the Others. *J Natl Cancer Inst.* 2016;108(9).
49. Perou CM, Sorlie T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey SS, Rees CA, et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature.* 2000;406(6797):747-52.
50. Prat A, Pineda E, Adamo B, Galvan P, Fernandez A, Gaba L, et al. Clinical implications of the intrinsic molecular subtypes of breast cancer. *Breast.* 2015;24 Suppl 2:S26-35.
51. Sestak I. Identifying Biomarkers to Select Patients with Early Breast Cancer Suitable for Extended Adjuvant Endocrine Therapy. *Breast Care (Basel).* 2017;12(3):146-51.
52. UEMS Specialists SoP. Declaration on Molecular Pathology. 2013.
53. Ibrahim EM, Al-Foheidi ME, Al-Mansour MM, Kazkaz GA. The prognostic value of tumor-infiltrating lymphocytes in triple-negative breast cancer: a meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat.* 2014;148(3):467-76.
54. Loi S, Drubay D, Adams S, Pruneri G, Francis PA, Lacroix-Triki M, et al. Tumor-Infiltrating Lymphocytes and Prognosis: A Pooled Individual Patient Analysis of Early-Stage Triple-Negative Breast Cancers. *J Clin Oncol.* 2019;37(7):559-69.
55. Salgado R, Denkert C, Campbell C, Savas P, Nuciforo P, Aura C, et al. Tumor-Infiltrating Lymphocytes and Associations With Pathological Complete Response and Event-Free Survival in HER2-Positive Early-Stage Breast Cancer Treated With Lapatinib and Trastuzumab: A Secondary Analysis of the NeoALTTO Trial. *JAMA Oncol.* 2015;1(4):448-54.
56. Denkert C, von Minckwitz G, Darb-Esfahani S, Lederer B, Heppner BI, Weber KE, et al. Tumour-infiltrating lymphocytes and prognosis in different subtypes of breast cancer: a pooled analysis of 3771 patients treated with neoadjuvant therapy. *Lancet Oncol.* 2018;19(1):40-50.
57. Luen SJ, Salgado R, Dieci MV, Vingiani A, Curigliano G, Gould RE, et al. Prognostic implications of residual disease tumor-infiltrating lymphocytes and residual cancer burden in triple-negative breast cancer patients after neoadjuvant chemotherapy. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology.* 2019;30(2):236-42.
58. Tramm T, Di Caterino T, Jylling AB, Lelkaitis G, Laenholm AV, Rago P, et al. Standardized assessment of tumor-infiltrating lymphocytes in breast cancer: an evaluation of inter-observer agreement between pathologists. *Acta Oncol.* 2018;57(1):90-4.
59. Salgado R, Denkert C, Demaria S, Sirtaine N, Klauschen F, Pruneri G, et al. The evaluation of tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) in breast cancer: recommendations by an International TILs Working Group 2014. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology.* 2015;26(2):259-71.
60. Herbst RS, Baas P, Kim DW, Felip E, Perez-Gracia JL, Han JY, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2016;387(10027):1540-50.
61. McDermott DF, Sosman JA, Sznol M, Massard C, Gordon MS, Hamid O, et al. Atezolizumab, an Anti-Programmed Death-Ligand 1 Antibody, in Metastatic Renal Cell Carcinoma: Long-Term Safety, Clinical Activity, and Immune Correlates From a Phase Ia Study. *J Clin Oncol.* 2016;34(8):833-42.
62. Wein L, Luen SJ, Savas P, Salgado R, Loi S. Checkpoint blockade in the treatment of breast cancer: current status and future directions. *Br J Cancer.* 2018;119(1):4-11.
63. Schmid P, Adams S, Rugo HS, Schneeweiss A, Barrios CH, Iwata H, et al. Atezolizumab and Nab-Paclitaxel in Advanced Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2018;379(22):2108-21.
64. Schmid P, Rugo HS, Adams S, Schneeweiss A, Barrios CH, Iwata H, et al. Atezolizumab plus nab-paclitaxel as first-line treatment for unresectable, locally advanced or metastatic triple-negative breast cancer (IMpassion130): updated efficacy results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2020;21(1):44-59.

65. A N. Reproducibility and concordance of 4 clinically developed programmed death-ligand 1 (PD-L1) immunohistochemistry (IHC) assays in triple-negative breast cancer. *Ann Oncol.* 2019;30 (suppl_5):v104-v42.
66. Buttner R, Gosney JR, Skov BG, Adam J, Motoi N, Bloom KJ, et al. Programmed Death-Ligand 1 Immunohistochemistry Testing: A Review of Analytical Assays and Clinical Implementation in Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol.* 2017;35(34):3867-76.
67. Martinez-Morilla S, McGuire J, Gaule P, Moore L, Acs B, Cougot D, et al. Quantitative assessment of PD-L1 as an analyte in immunohistochemistry diagnostic assays using a standardized cell line tissue microarray. *Lab Invest.* 2019.
68. Dobritoiu F. CA, Billingham K., Chenard M., Vaziri R., Lacroix-Triki M., Waydelich A., Erb G., Toro P., Wedden S., D'Arrigo C. PD-L1 testing in triple negative breast cancer. *Virchows Arch.* 2019;475 (Suppl 1):S1-S436.
69. Rimm DL, Han G, Taube JM, Yi ES, Bridge JA, Flieder DB, et al. Reanalysis of the NCCN PD-L1 companion diagnostic assay study for lung cancer in the context of PD-L1 expression findings in triple-negative breast cancer. *Breast Cancer Res.* 2019;21(1):72.
70. Rugo HS. Performance of PD-L1 immunohistochemistry (IHC) assays in unresectable locally advanced or metastatic triple-negative breast cancer (mTNBC). *Annals of Oncology.* 2019;30 (suppl_5):v851-v934.
71. Wimberly H, Brown JR, Schalper K, Haack H, Silver MR, Nixon C, et al. PD-L1 Expression Correlates with Tumor-Infiltrating Lymphocytes and Response to Neoadjuvant Chemotherapy in Breast Cancer. *Cancer Immunol Res.* 2015;3(4):326-32.
72. Houssami N, Macaskill P, Marinovich ML, Morrow M. The association of surgical margins and local recurrence in women with early-stage invasive breast cancer treated with breast-conserving therapy: a meta-analysis. *Ann Surg Oncol.* 2014;21(3):717-30.
73. Moran MS, Schnitt SJ, Giuliano AE, Harris JR, Khan SA, Horton J, et al. Society of Surgical Oncology-American Society for Radiation Oncology consensus guideline on margins for breast-conserving surgery with whole-breast irradiation in stages I and II invasive breast cancer. *J Clin Oncol.* 2014;32(14):1507-15.
74. Bodilsen A, Bjerre K, Offersen BV, Vahl P, Amby N, Dixon JM, et al. Importance of margin width in breast-conserving treatment of early breast cancer. *Journal of surgical oncology.* 2016;113(6):609-15.
75. Dixon JM, Thomas J, Kerr GR, Williams LJ, Dodds C, Kunkler IH, et al. A study of margin width and local recurrence in breast conserving therapy for invasive breast cancer. *Eur J Surg Oncol.* 2016;42(5):657-64.
76. Yoon TI, Lee JW, Lee SB, Sohn G, Kim J, Chung IY, et al. No Association of Positive Superficial and/or Deep Margins with Local Recurrence in Invasive Breast Cancer Treated with Breast-Conserving Surgery. *Cancer Res Treat.* 2018;50(1):275-82.
77. Blichert-Toft M, Smola MG, Cataliotti L, O'Higgins N. Principles and guidelines for surgeons--management of symptomatic breast cancer. *European Society of Surgical Oncology.* *Eur J Surg Oncol.* 1997;23(2):101-9.
78. <http://www.cancerbiobank.dk/>.
79. <http://www.patobank.dk/>.
80. Maguire A, Brogi E. Sentinel Lymph Nodes for Breast Carcinoma: A Paradigm Shift. *Archives of pathology & laboratory medicine.* 2016;140(8):791-8.
81. AJCC. *AJCC Cancer Staging Manual.* 2017:605 - 9.
82. Silverstein MJ, Poller DN, Waisman JR, Colburn WJ, Barth A, Gierson ED, et al. Prognostic classification of breast ductal carcinoma-in-situ. *Lancet.* 1995;345(8958):1154-7.
83. Allred DC. Ductal carcinoma in situ: terminology, classification, and natural history. *Journal of the National Cancer Institute Monographs.* 2010;2010(41):134-8.
84. Cserni G, Sejbien A. Grading Ductal Carcinoma In Situ (DCIS) of the Breast - What's Wrong with It? *Pathol Oncol Res.* 2019.
85. Castellano I, Marchio C, Tomatis M, Ponti A, Casella D, Bianchi S, et al. Micropapillary ductal carcinoma in situ of the breast: an inter-institutional study. *Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc.* 2010;23(2):260-9.
86. Wen HY, Brogi E. Lobular Carcinoma In Situ. *Surg Pathol Clin.* 2018;11(1):123-45.
87. Dadmanesh F, Fan X, Dastane A, Amin MB, Bose S. Comparative analysis of size estimation by mapping and counting number of blocks with ductal carcinoma in situ in breast excision specimens. *Arch Pathol Lab Med.* 2009;133(1):26-30.
88. Morrow M, Van Zee KJ, Solin LJ, Houssami N, Chavez-MacGregor M, Harris JR, et al. Society of Surgical Oncology-American Society for Radiation Oncology-American Society of Clinical Oncology Consensus Guideline on Margins for Breast-Conserving Surgery with Whole-Breast Irradiation in Ductal Carcinoma In Situ. *Ann Surg Oncol.* 2016;23(12):3801-10.

89. Caliskan M, Gatti G, Sosnovskikh I, Rotmensz N, Botteri E, Musmeci S, et al. Paget's disease of the breast: the experience of the European Institute of Oncology and review of the literature. *Breast Cancer Res Treat.* 2008;112(3):513-21.
90. Horne HN, Oh H, Sherman ME, Palakal M, Hewitt SM, Schmidt MK, et al. E-cadherin breast tumor expression, risk factors and survival: Pooled analysis of 5,933 cases from 12 studies in the Breast Cancer Association Consortium. *Sci Rep.* 2018;8(1):6574.
91. Dabbs DJ, Bhargava R, Chivukula M. Lobular versus ductal breast neoplasms: the diagnostic utility of p120 catenin. *Am J Surg Pathol.* 2007;31(3):427-37.
92. Muller HD, Posch F, Suppan C, Bargfrieder U, Gumpoldsberger M, Hammer R, et al. Validation of Residual Cancer Burden as Prognostic Factor for Breast Cancer Patients After Neoadjuvant Therapy. *Ann Surg Oncol.* 2019;26(13):4274-83.
93. Campbell JI, Yau C, Krass P, Moore D, Carey LA, Au A, et al. Comparison of residual cancer burden, American Joint Committee on Cancer staging and pathologic complete response in breast cancer after neoadjuvant chemotherapy: results from the I-SPY 1 TRIAL (CALGB 150007/150012; ACRIN 6657). *Breast Cancer Res Treat.* 2017;165(1):181-91.
94. Loibl S, Volz C, Mau C, Blohmer JU, Costa SD, Eidtmann H, et al. Response and prognosis after neoadjuvant chemotherapy in 1,051 patients with infiltrating lobular breast carcinoma. *Breast Cancer Res Treat.* 2014;144(1):153-62.
95. Nagao T, Kinoshita T, Hojo T, Tsuda H, Tamura K, Fujiwara Y. The differences in the histological types of breast cancer and the response to neoadjuvant chemotherapy: the relationship between the outcome and the clinicopathological characteristics. *Breast.* 2012;21(3):289-95.
96. Cortazar P, Geyer CE, Jr. Pathological complete response in neoadjuvant treatment of breast cancer. *Ann Surg Oncol.* 2015;22(5):1441-6.
97. Cortazar P, Zhang L, Untch M, Mehta K, Costantino JP, Wolmark N, et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. *Lancet.* 2014;384(9938):164-72.
98. Provenzano E, Bossuyt V, Viale G, Cameron D, Badve S, Denkert C, et al. Standardization of pathologic evaluation and reporting of postneoadjuvant specimens in clinical trials of breast cancer: recommendations from an international working group. *Mod Pathol.* 2015;28(9):1185-201.
99. 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(4):409-17.
100. Thomas JS, 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(2):219-26.
101. Chen AM, Meric-Bernstam F, Hunt KK, Thames HD, Oswald MJ, Outlaw ED, et al. Breast conservation after neoadjuvant chemotherapy: the MD Anderson cancer center experience. *J Clin Oncol.* 2004;22(12):2303-12.
102. TNM Classification of Malignant Tumours 8th Edition, UICC2016.
103. Rubio IT. Sentinel lymph node biopsy after neoadjuvant treatment in breast cancer: Work in progress. *Eur J Surg Oncol.* 2016;42(3):326-32.
104. Caudle AS, Yang WT, Krishnamurthy S, Mittendorf EA, Black DM, Gilcrease MZ, et al. Improved Axillary Evaluation Following Neoadjuvant Therapy for Patients With Node-Positive Breast Cancer Using Selective Evaluation of Clipped Nodes: Implementation of Targeted Axillary Dissection. *J Clin Oncol.* 2016;34(10):1072-8.
105. Jabbour MN, Massad CY, Boulos FI. Variability in hormone and growth factor receptor expression in primary versus recurrent, metastatic, and post-neoadjuvant breast carcinoma. *Breast Cancer Res Treat.* 2012;135(1):29-37.
106. Dowsett M, Ebbs SR, Dixon JM, Skene A, Griffith C, Boeddinghaus I, et al. Biomarker changes during neoadjuvant anastrozole, tamoxifen, or the combination: influence of hormonal status and HER-2 in breast cancer--a study from the IMPACT trialists. *J Clin Oncol.* 2005;23(11):2477-92.
107. Jensen JD, Knoop A, Ewertz M, Laenkholm AV. ER, HER2, and TOP2A expression in primary tumor, synchronous axillary nodes, and asynchronous metastases in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2012;132(2):511-21.
108. WHO Classification of Tumours of Soft Tissue and Bone, 4th edition 2013.
109. Mylvaganam S, Toro C, Frank L, Vestey S, Thrush S. Phylloides tumours of the breast: best practice for follow-up. *Updates in surgery.* 2015;67(1):91-5.
110. Guerrero MA, Ballard BR, Grau AM. Malignant phyllodes tumor of the breast: review of the literature and case report of stromal overgrowth. *Surgical oncology.* 2003;12(1):27-37.
111. Kleer CG, Giordano TJ, Braun T, Oberman HA. Pathologic, immunohistochemical, and molecular features of benign and malignant phyllodes tumors of the breast. *Mod Pathol.* 2001;14(3):185-90.

112. Ang MK, Ooi AS, Thike AA, Tan P, Zhang Z, Dykema K, et al. Molecular classification of breast phyllodes tumors: validation of the histologic grading scheme and insights into malignant progression. *Breast Cancer Res Treat.* 2011;129(2):319-29.
113. Sundhedsstyrelsen. Brystimplanterede kvinder har minimal øget risiko for udvikling af lymfekræft. Information til relevante specialer. 2015.
114. Peters W. Update on anaplastic large cell lymphoma in women with breast implants. *Plastic surgery.* 2014;22(4):267-9.
115. Laurent C, Delas A, Gaulard P, Haioun C, Moreau A, Xerri L, et al. Breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma: two distinct clinicopathological variants with different outcomes. *Ann Oncol.* 2016;27(2):306-14.
116. Lyapichev KA, Pina-Oviedo S, Medeiros LJ, Evans MG, Liu H, Miranda AR, et al. A proposal for pathologic processing of breast implant capsules in patients with suspected breast implant anaplastic large cell lymphoma. *Mod Pathol.* 2019.

5. Metode

Litteratursøgning

Litteraturen er overvejende fremsøgt ad hoc, idet der har været taget udgangspunkt i det eksisterende retningslinjekapitel omhandlende patologi, senest opdateret i 2017.

Litteraturgennemgang

Denne version af retningslinjer for patologiprocedurer og molekylærpatologiske analyser bygger overvejende på den tidligere version af DBCG's anbefalinger på området. Litteraturen der danner baggrund for anbefalingerne er gennemgået og vurderet af DBCG's videnskabelige udvalg for Patologi (se nedenfor). Der har udelukkende været søgt i dansk- og engelsksproget litteratur. Evidensgraduering bygger på Oxford-skalaen (Oxford Centre for Evidence-based Medicine – Levels of Evidence (March 2009)).

Formulering af anbefalinger

Oplæg til anbefalingerne er formuleret af patologiuudvalgets medlemmer og efterfølgende er der opnået konsensus på møder i patologiuudvalget.

Interessentinvolvering

Der har ikke været involvering af andre DMCG-ere eller interessegrupper i arbejdet.

Høring og godkendelse

Retningslinjen har været til høring i DBCG's Retningslineudvalg og er herefter tiltrådt af DBCG's bestyrelse.

Anbefalinger, der udløser betydelig merudgift

Ingen anbefalinger vurderes at udløse betydelig merudgift.

Behov for yderligere forskning

Ikke relevant.

Forfattere

Anbefalingen er udarbejdet af DBCGs Patologiudvalg:

- Anne-Vibeke Lænkholm, overlæge, Patologiafdelingen, Sjællands Universitetshospital. Interessekonflikt: ingen
- Anja Høegh Brüggmann, ledende overlæge, Patologiafdelingen, Aalborg Universitetshospital. Interessekonflikt: ingen.
- Anne Marie Bak Jylling, overlæge, Afdeling for Klinisk Patologi, Odense Universitetshospital. Interessekonflikt: ingen.
- Eva Balslev, overlæge, Patologisk Institut, Herlev Universitetshospital. Interessekonflikt: ingen.
- Giedrius Lelkaitis, overlæge, Patologisk afdeling, Rigshospitalet. Interessekonflikt: ingen.
- Ljudmilla Aithne Ginn Nielsen, afdelingslæge, Patologisk Klinik, Sygehus Sønderjylland. Interessekonflikt: ingen.
- Maj-Lis Møller Talmann, overlæge, Patologisk Afdeling, Rigshospitalet. Interessekonflikt: ingen.
- Martin Bak, overlæge, Klinik for Patologisk Anatomi, Sydvestjysk Sygehus, Esbjerg. Interessekonflikt: ingen.
- Peter Rago, overlæge, Patologisk Institut, Regionshospitalet Viborg. Interessekonflikt: ingen.
- Tomasz Piotr Tabor, overlæge, Klinisk patologi, Sygehus Lillebælt, Vejle Sygehus. Interessekonflikt: ingen.
- Trine Tramm, overlæge, Patologisk Institut, Århus Universitetshospital. Interessekonflikt: ingen.

6. Monitoreringsplan

Standarder og indikatorer

Indberetning af patologidata til den kliniske database har afgørende betydning for validiteten af data publiceret i den årlige kvalitetsindikatorrapport for brystkræft. Følgelig monitoreres patologiafdelingerne på deres dataindberetning som er en helt essentiel kvalitetsindikator. Herudover vurderes løbende hvilke øvrige patologirelaterede faktorer der bør opstilles som indikatorer. Den senest implementerede indikator er genprofilanalyse som har betydning for hvorvidt patienter med brystkræft kan skånes for kemoterapi.

Plan for audit og feedback

Den foreliggende retningslinje erstatter eksisterende afsnit i DBCG-retningslinje: Kap. 3. Patologi. Anbefalingerne er løbende til drøftelse i patologiudvalget. Næste revision forventes gennemført i 2023.

7. Bilag

Bilag 1 - Algoritme til beregning af residual cancer burden

$$d_{prim} = \sqrt{d_1 \times d_2}$$

$$f_{inv} = \left(1 - \frac{\%cis}{100}\right) \times \frac{\%ca}{100}$$

$$RCB = 1,4(d_{prim} \times f_{inv})^{0,17} + [4(1 - 0,75^{LN}) \times d_{met}]^{0,17}$$

Hvor:

- d1 og d2 svarer til tumordimensioner (mm)
- %CIS svarer til procent af DCIS i det todimensionelle tumorområde
- %CA svarer til procent af invasiv tumor i det todimensionelle tumorområde
- LN svarer til antal af lymfeknuder med tumorspredning
- dmet svarer til diameter af største lymfeknudemetastase (mm)

Bilag 2.

Der henvises til www.Nordiqc.org vedr. kvalitetssikring af immunhistokemiske analyser.

Bilag 3 - SNOMED kodevejledning:

T-koder for topografi

Den mest specifikke T-kode anvendes.

Mamma:

T04020 Højre mamma feminina
 T04030 Venstre mamma feminina
 T04050 Højre mamma masculina
 T04060 Venstre mamma masculina
 T04001 Højre mamma
 T04002 Venstre mamma
 T04100 Papilla mamma
 T0410A Papilla mamma, højre
 T0410B Papilla mamma, venstre
 T0420A Areola, højre
 T0420B Areola, venstre
 T04280 Processus axillaris mamma
 T0428A Processus axillaris mamma, højre
 T0428B Processus axillaris mamma, venstre
 T04441 Højre mammabundfascie

T04442 Venstre mammabundfascie

Aksil

TY8101 Højre aksil

TY8102 Venstre aksil

Lymfeknuder:

Sentinel Node

T0835A Lymfeknude i mamma, sentinel

T0835C Lymfeknude i højre mamma, sentinel

T0835D Lymfeknude i venstre mamma, sentinel

T0871A Lymfeknude i aksil, sentinel

T0871B Lymfeknude i højre aksil, sentinel

T0871C Lymfeknude i venstre aksil, sentinel

T0835B Lymfeknude, parasternal sentinel

Aksil

TY8101 Højre aksil

TY8102 Venstre aksil

T08710 Lymfeknude i aksil

T08711 Lymfeknude i aksil, højre

T08712 Lymfeknude i aksil, venstre

Mamma

T08352 Lymfeknude i mamma

T08353 Lymfeknude i højre mamma

T08354 Lymfeknude i venstre mamma

T08720 Lymfeknude i processus axillaris

T08721 Lymfeknude i højre processus axillaris

T08722 Lymfeknude i venstre processus axillaris

T08281 Lymfeknude i højre infraklavikulær region

T08282 Lymfeknude i venstre infraklavikulær region

T08221 Lymfeknude i højre supraklavikulær region

T08222 Lymfeknude i venstre supraklavikulær region

Hud på mamma

T0243A Hud på mamma, højre

T0243B Hud på mamma, venstre

Brystvæg

TY2150 Brystvæg

TY2960 Bløddelsvæv på thorax

M-koder for morfologi

Nålebiopsi

Finnålsaspirat

Diagnosen bør altid angives som en af følgende 5 kategorier. Der kan eventuelt suppleres med yderligere diagnostiske udsagn, men man bør være tilbageholdende hermed.

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

Grovnålsbiopsi

Diagnosen bør altid angives som en af følgende 5 kategorier, således at nålebiopsierne klassificeres efter en 5-trinsskala på samme måde som finnålsbiopsierne. Man opnår herved anvendelige standarder til kvalitetssikring. Det skal imidlertid påpeges, at de 5 kategorier ikke er umiddelbart sammenlignelige. Der kan eventuelt suppleres med yderligere diagnostiske udsagn, men man bør være tilbageholdende hermed.

- 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 duktalt karcinom in situ
 - M852a2 lobulært karcinom in situ, pleomorf variant
 - M80003 malign tumor

Ved relevant problemstilling bør der altid suppleres med nedenstående:

- M30180 mikroforkalkning påvist
- M30181 mikroforkalkning ikke påvist

Resektater

Andre koder kan anvendes såfremt de findes relevante.

- M80103 karcinom
- M85003 invasivt duktalt karcinom
- M850a3 invasivt duktalt karcinom, dominerende intraduktal komponent
- M85203 invasivt lobulært karcinom
- M852a3 invasivt lobulært karcinom, pleomorf variant
- M85223 kombineret invasivt duktalt og lobulært karcinom
- M80703 planocellulært karcinom
- M82003 adenoidcystisk karcinom
- M82013 kribriformt karcinom
- M82113 tubulært karcinom
- M84013 apokrint karcinom

M84803 mucinøst adenokarcinom
M85033 papillært duktalt karcinom
M85073 mikropapillært karcinom
M85093 invasivt solidt papillært karcinom
M85043 invasivt intracystisk karcinom

M857x3 metaplastisk karcinom
M88003 sarkom
M90203 malign phylloides tumor

OBS PRO

Alle neoplasier med en M-kode, der ender på -3, har en modifikation, som ender på -X.

f.eks.:

M8500X invasivt duktalt karcinom, OBS PRO

Carcinoma in situ

M85002 duktalt karcinom in situ
M85202 lobulært karcinom in situ
M850a2 duktalt karcinom in situ, mikropapillær type
M85032 papillært duktalt karcinom in situ
M85092 solidt papillært karcinom in situ
M852a2 lobulært karcinom in situ, pleomorf variant
M85402 Paget's disease of the nipple

M85042: intracystisk karcinom, ikke invasivt

Karinvasion

M09420 karinvasion ikke påvist
M09421 karininvasion påvist

Sentinel node/Lymfeknuder

M09470 ingen tegn på metastase
M80106 metastase, karcinom (kan evt. suppleres med tumortype, hvis ønskeligt)
M094B1 perinodal vækst påvist

Recidiv

Kodes med suffix "7" for recidiv f.eks.:

M85007 invasivt duktalt karcinom, recidiv

Æ-koder for ætiologi og moderatorer

Tumordiameter

ÆTDxxx hvor xxx angiver tumordiameter i mm, f.eks.:

ÆTD009 tumordiameter 9 mm.

Antal tumorfoci

ÆTFxxx hvor xxx angiver antal tumorfoci f.eks.: ÆTF003 3 tumor foci.

Malignitetsgrad kodes som moderator på M-koden

ÆYYY11 grad I

ÆYYY12 grad II

ÆYYY13 grad III

ÆF5101 neuroendokrin uddifferentiering

ÆF5104 medullære træk

Østrogenreceptorpositivitet

ÆKExxx Østrogenreceptorpositivitet hvor xxx er den procentvise forekomst af østrogenreceptorpositive kerner f.eks.:

ÆKE085 østrogenreceptorpositivitet 85%

Molekylære subtyper

ÆSM001 luminal A, molekylær subtype

ÆSM002 luminal B, molekylær subtype

ÆSM003 HER2 enriched, molekylær subtype

ÆSM004 basallike, molekylær subtype

Ki-67 proliferationsindex

ÆKIxxx Ki67 i %, hvor xxx svarer til den procentvise forekomst af Ki-67 f.eks.:

ÆKI100 Ki67 index 100%

Tumorerfiltrerende lymfocytter

ÆKLxxx Tumor infiltrerende lymfocytter, stroma (TILS), hvor xxx angiver procent.

ÆKLxxx Tumor infiltrerende lymfocytter, stroma (TILS), ikke vurderet

PD-L1

ÆKPxxx PD-L1 positivitet, hvor xxx angiver procent.

ÆKPA00 PD-L1 positivitet under 1%

Afstande til resektionsrande

ÆRAxxx afstand til nærmeste resektionsrand i mm f.eks.:

ÆRA012 afstand til resektionsrand 12 mm.

Afstande til side- og undermineringsrande

ÆSRX01 – afstand til sideresektionsrand under 1 mm

ÆUM000 – ÆUM100 afstand til undermineringsrand hvor de 3 cifre angiver afstanden i mm.

Lymfeknuder

ÆLYxxx antal lymfeknuder

ÆELxxx antal lymfeknudemetastaser

ÆF5160 mikrometastase bruges i sammenhæng med M80106 metastase karcinom (bruges kun hvis udelukkende mikrometastaser)

ÆF5170 enkeltcelleinfiltration bruges i sammenhæng med M09470 ingen tegn på metastase (bruges kun hvis udelukkende enkeltcelleinfiltration)

Angivelse af residual cancer burden (RCB)

ÆYRCB0 Residual Cancer Burden klasse 0

ÆYRCB1 Residual Cancer Burden klasse I

ÆYRCB2 Residual Cancer Burden klasse II

ÆYRCB3 Residual Cancer Burden klasse III

Angivelse af behandlingsrespons i lymfeknuder

ÆLYRXX Lymfeknuder uden metastase, med respons, antal

ÆLXRXX Lymfeknuder med metastase, med respons, antal

Carcinoma in situ

ÆYYVN1 Van Nuys gruppe 1

ÆYYVN2 Van Nuys gruppe 2

ÆYYVN3 Van Nuys gruppe 3

Profylaktiske indgreb

Æ00131 profylakse

Fjernmetastaser

ÆF4220 udgangspunkt i mamma

F-koder for funktion

Østrogenreceptor

F29521 østrogen-receptor positiv (angives så vidt muligt som ÆKExxx)

F29525 østrogen-receptor negativ

HER2 receptor

F29601 HER2 receptor normal ekspression

F29602 HER2 receptor borderline ekspression

F29603 HER2 receptor overekspression

FE13b1 HER2 genstatus normal

FE13b2 HER2 genstatus borderline

FE13b5 HER2 genamplifikation

P-koder for procedure

P31060 finnålsaspirat

P30610 biopsi

P30990 nålebiopsi

P30613 stansebiopsi
P30611 excisionsbiopsi
P306X3 lumpektomi
P306Y3 mastektomi
P30620 resektat
P30624 reresektat
P306Y4 mastektomi, subkutan med papilbevarelse
P30999 nålebiopsi, stereotaktisk
P11000 ekscision
P11800 rekonstruktion (bruges sammen med: TY2960
"Bløddelsvæv på thorax")
PX2001 billediagnostisk markering (f.eks. Frank's nål)
P32640 nedfrysning af væv i biobank
PYY940 intet væv til biobank
P01602 Screening brystkræft
P51010 præoperativ onkologisk behandling

Bilag 4 - Vejledende tekst til patologiskemaer

Vejledning – lumpektomi og mastektomi

Patologiskemaet indberettes online via DBCG's hjemmeside (www.dbcg.dk) for enhver patient med primær invasiv carcinoma mammae.

Restkarcinom i kavitetstvæg: Kun invasivt karcinom regnes for restkarcinom. Restkarcinomet skal ligge i direkte kontinuitet med operationskaviteten. Spørgsmålet skal kun besvares ved excisionsbiopsier, idet de andre biopsi-metoder definatorisk er udtagning af mindre vævsprøver. Der vil derfor altid være "restkarcinom" i disse tilfælde (incision, nål).

Karinvasion: Sikkert endotelbeklædt hulrum skal kunne erkendes omkring tumorcelleinfiltratet, før vaskulær invasion kan anses for verificeret. Det vaskulære hulrum skal endvidere være beliggende uden for selve det invasive karcinoms randpartier. Der skelnes ikke mellem blod- og lymfekar. Er der tvivl om vaskulær invasion, registreres den som "0".

Antal Karcinomer: Angiv antal karcinomfoci.

Invasive tumors største diameter, mm: Samlet vurdering af tumorvæv i biopsi og tumorrestvæv. Karcinomfiltratets størrelse er en kombination af det makroskopiske mål og en vurdering af, hvor langt eventuelle mikroskopiske udløbere af invasivt karcinom strækker sig ud i det umiddelbart omgivende væv.

1: Antallet af karcinomfoci angives.

2: Ved flere foci registreres diameteren på det største karcinomfiltrat.

3: Foci af lymfekar- eller blodkarinvasion inkluderes ikke i målet for største diameter. Ved "karcinom med dominerende in situ komponent" angives største diameter svarende til det mikroskopiske invasive fokus størrelse, og ikke svarende til hele tumor-processen. Hvis diameteren ikke kan måles, udfyldes rubrikken med "999". Hvis flere mikroinvasive foci, måles det største fokus.

Afstand til nærmeste sideresektionsrand: Korteste afstand, hvad enten det er til invasivt karcinom eller DCIS. Hvis der ikke er bundfascie på præparatet, betragtes den profunde resektionsrand som resektionsrand på linie med de 4 øvrige sideresektionsrande, hvor afstanden måles til den nærmeste af disse. Tilsvarende for superficielle rand, hvis der ikke er hud.

Hudinvasion: Tumorceller i dermale stroma, ikke i kar.

Gennemvækst af bundfascie: Tumorceller i tværstribet muskulatur, ikke i kar.

Aksilfedt, præparat foreligger: Registreres om der foreligger fuld aksildissektion eller ej. De tilfælde, hvor der er fjernet ekstra lymfeknuder uden egentlig aksildissektion, afkrydses som "andet" herunder også. Intramammære lymfeknuder.

Antal påviste lymfeknuder: Isolerede tumorinfiltrater i aksilfedtet må pr. definition betegnes og medregnes som metastatisk lymfeknude og angiver samtidig perinodal tumorvækst. Ved konglomerat af metastatiske lymfeknuder søger man makroskopisk at vurdere antallet af lymfeknuder, der indgår i konglomeratet. Dette er naturligvis et skøn. Det er ikke muligt mikroskopisk at bedre udsagnet.

Antal lymfeknuder med metastaser: Giver kun problemer ved lymfeknudekonglomerat, jf. ovenstående.

Mikrometastaser: Herved forstås lymfeknudemetastaser, > 0.2 mm og/eller > 200 celler og ≤ 2 mm, målt på 1 snit. Disse metastaser SNOMED-kodes ÆF5160.

Isolerede tumorceller (enkeltceller/clusters): Defineres som små grupper (clusters) ≤ 0,2 mm og ≤ 200 isolerede tumorceller målt på 1 snit. Disse celler SNOMED-kodes M09470 (ingen tegn på metastaser) og ÆF5170.

Perinodal vækst: Karcinomvækst uden for lymfeknudens kapsel, idet dog tumorvæv i lymfekar og blodkar ikke medregnes.

Tubulusdannelse: 1 = mere end 75 % 2 = 10 – 75 % 3 = mindre end 10 %
Registreringen baseres på en samlet vurdering af tubulusforekomst i alle foreliggende tumorsnit.

Mitoser: 1 = færre end 10 2 = 10 – 19 3 = flere end 19
Antal mitoser i 10 sammenhængende HPF (x 400) vurderes i den mest cellerige del af den invasive tumor.

Kernepolymorfi: 1 = små, ensartede kerner med regelmæssig kromatinstruktur
2 = variabel størrelse og form, vesikulære kerner, små nukleoler
3 = store og polymorfe, vesikulære kerner, uregelmæssig kromatinstruktur og store nukleoler.

Malignitetsgrad (hist.): Anføres i skemaet som et "I", "II" eller "III" og ikke som en samlet pointsum. Malignitetsgrad anføres ikke, hvis det ikke er muligt at vurdere graden (for lille invasiv komponent, for dårligt bevaret væv).

ER-bestemmelse: Positiv reaktion betyder, at mindst 1% af tumorcellernes kerner i den invasive komponent viser positiv reaktion.

HER-2 status: Negativ hvis IHC score = 0 eller 1 og ISH ratio <2,0 eller ≥ 2.0 men < 4.0 HER2 signaler/tumorcelle. Positiv hvis IHC score = 3 eller ISH ratio ≥ 2,0 eller < 2.0 men ≥ 6.0 HER2 signaler/tumorcelle. Ved ISH tælles min 20 celler. Ratio angives som gen/centromer og med 2 decimaler.

Ki67: Der angives en så præcis procentandel positive tumorceller som muligt.

TILs: Areal af tumorinfiltrerende mononukleære inflammatoriske celler angives i % i forhold til arealet af det totale intratumorale stroma.

PAM50 Klassifikation: Molekylær subtype angives på baggrund af multigen test som Luminal A, Luminal B, HER2 enriched og Basallike.

Kun lumpektomiskema:

Reresektion: Hvis der er foretaget reoperation med reresektion af ikke tilstrækkelige resektionsrande, anføres den nye afstand fra hhv. invasivt karcinom og DCIS. Den afstand der oprindeligt er angivet skal ikke ændres.

Kun mastektomiskema:

Afstand til undermineringsrand: Afstanden måles til superficielle rand hvor der ikke er huddække. Hvis tumor ligger under huddække skrives 900.

Vejledning neo-lumpektomi og neo-mastektomi

Patologiskemaet indberettes online via DBCG's hjemmeside (www.dbcg.dk) for enhver patient med primær invasiv carcinoma mammae.

Karinvasion: Sikkert endotelbeklædt hulrum skal kunne erkendes omkring tumorcelleinfiltratet, før vaskulær invasion kan anses for verificeret. Det vaskulære hulrum skal endvidere være beliggende uden for selve det invasive karcinoms randpartier. Der skelnes ikke mellem blod- og lymfekar. Er der tvivl om vaskulær invasion, registreres den som "0".

Antal Karcinomer: Angiv antal karcinomfoci.

Invasive tumors største diameter, mm: Samlet vurdering af tumorvæv i biopsi og tumorrestvæv.

Karcinomfiltratets størrelse er en kombination af det makroskopiske mål og en vurdering af, hvor langt eventuelle mikroskopiske udløbere af invasivt karcinom strækker sig ud i det umiddelbart omgivende væv.

1: Antallet af karcinomfoci angives.

2: Ved flere foci registreres diameteren på det største karcinomfiltrat.

3: Foci af lymfekar- eller blodkarinvasion inkluderes ikke i målet for største diameter. Ved "karcinom med dominerende in situ komponent" angives største diameter svarende til det mikroskopiske invasive fokus størrelse, og ikke svarende til hele tumor-processen. Hvis diameteren ikke kan måles, udfyldes rubrikken med "999". Hvis flere mikroinvasive foci, måles det største fokus.

Afstand til nærmeste sideresektionsrand: Korteste afstand, hvad enten det er til invasivt karcinom eller DCIS. Hvis der ikke er bundfascie på præparatet, betragtes den profunde resektionsrand som resektionsrand på linie med de 4 øvrige sideresektionsrande, hvor afstanden måles til den nærmeste af disse. Tilsvarende for superficielle rand, hvis der ikke er hud.

Hudinvasion: Tumorceller i dermale stroma, ikke i kar.

Gennemvækst af bundfascie: Tumorceller i tværstribet muskulatur, ikke i kar.

Residual cancer burden (RCB) efter neoadjuverende behandling:

Angives dels som indeks og dels som RCB klasse: 0, I, II, III

Beregning udføres i henhold til algoritme baseret på:

Tumordiameter i to dimensioner d1 og d2 (mm)

Omfang af DCIS i tumorlejet (%)

Omfang af invasivt karcinom i tumorlejet (%)

Antal lymfeknuder med metastase (omfatter alle lymfeknuder med karcinomfiltration uafhængig af metastasestørrelse)

Diameter af største lymfeknudemetastase (mm).

Antal påviste lymfeknuder: Isolerede tumorinfiltrater i aksilfedtet må pr. definition betegnes og medregnes som metastatisk lymfeknude og angiver samtidig perinodal tumorvækst. Ved konglomerat af metastatiske lymfeknuder søger man makroskopisk at vurdere antallet af lymfeknuder, der indgår i konglomeratet. Dette er naturligvis et skøn. Det er ikke muligt mikroskopisk at bedre udsagnet.

Antal lymfeknuder med metastaser: Giver kun problemer ved lymfeknudekonglomerat, jf. ovenstående.

Mikrometastaser: Herved forstås lymfeknudemetastaser, > 0.2 mm og/eller > 200 celler og ≤ 2 mm, målt på 1 snit.

Isolerede tumorceller (enkeltceller/clusters): Defineres som små grupper (clusters) $\leq 0,2$ mm og ≤ 200 isolerede tumorceller målt på 1 snit.

Perinodal vækst: Karcinomvækst uden for lymfeknudens kapsel, idet dog tumorvæv i lymfekar og blodkar ikke medregnes.

Behandlingsrespons: Fibrose og/eller histiocytinfiltrat og/eller nekrose.

Markeret lymfeknude: Registrering af om en modtaget lymfeknude er markeret. Der er forskellige markeringsmetoder hvorfor dette ikke er udspecificeret i skemaet.

ER bestemmelse: Positiv reaktion betyder, at mindst 1 % af tumorcellernes kerner i den invasive komponent viser positiv reaktion.

HER-2 status: Negativ hvis IHC score = 0,1 og ISH ratio $< 2,0$ eller ≥ 2.0 men < 4.0 HER2 signaler/tumorcelle. Positiv hvis IHC score = 3 eller ISH ratio $\geq 2,0$ eller < 2.0 men ≥ 6.0 HER2 signaler/tumorcelle. Ved ISH tælles min 20 celler. Ratio angives som gen/centromer og med 2 decimaler.

Ki67: Der angives en så præcis procentandel positive tumorceller som muligt.

TILs: Areal af tumorinfiltrerende mononukleære inflammatoriske celler angives i % i forhold til arealet af det totale intratumorale stroma.

PAM50 Klassifikation: Molekylær subtype angives på baggrund af multigen test som Luminal A, Luminal B, HER2 enriched og Basallike.

Kun Neo lumpektomiskema:

Reresektion: Hvis der er foretaget reoperation med reresektion af ikke tilstrækkelige resektionsrande, anføres den nye afstand fra hhv. invasivt karcinom og DCIS. Den afstand der oprindeligt er angivet skal ikke ændres.

Kun Neo mastektomiskema:

Afstand til undermineringsrand: Afstanden måles til superficielle rand hvor der ikke er huddække. Hvis tumor ligger under huddække skrives 900.

Vejledning – Biopsi alene eller før neoadjuverende medicinsk behandling.

Patologiskemaet indberettes online via DBCG's hjemmeside (www.dbcg.dk) for enhver patient med primær invasiv carcinoma mammae.

Mikrometastaser: Herved forstås lymfeknudemetastaser, > 0.2 mm og/eller > 200 celler og ≤ 2 mm, målt på 1 snit.

Isolerede tumorceller (enkeltceller/clusters): Defineres som små grupper (clusters) ≤ 0,2 mm og ≤ 200 isolerede tumorceller målt på 1 snit.

Tubulusdannelse: 1 = mere end 75 % 2 = 10 – 75 % 3 = mindre end 10 %
Registreringen baseres på en samlet vurdering af tubulusforekomst i alle foreliggende tumorsnit.

Mitoser: 1 = færre end 10 2 = 10 – 19 3 = flere end 19
Antal mitoser i 10 sammenhængende HPF (x 400) vurderes i den mest cellerige del af den invasive tumor.

Kernepolymorfi: 1 = små, ensartede kerner med regelmæssig kromatinstruktur
2 = variabel størrelse og form, vesikulære kerner, små nukleoler
3 = store og polymorfe, vesikulære kerner, uregelmæssig kromatinstruktur og store nukleoler.

Malignitetsgrad (histologisk malignitetsgrad): Anføres i skemaet som et "I", "II" eller "III" og ikke som en samlet pointsum. Malignitetsgrad anføres ikke, hvis det ikke er muligt at vurdere graden (for lille invasiv komponent, for dårligt bevaret væv).

ER- -bestemmelse: Positiv reaktion betyder, at mindst 1 % af tumorcellernes kerner i den invasive komponent viser positiv reaktion.

HER-2 status: Negativ hvis IHC score = 0,1 og ISH ratio < 2,0 eller ≥ 2.0 men < 4.0 HER2 signaler/tumorcelle. Positiv hvis IHC score = 3 eller ISH ratio ≥ 2,0 eller < 2.0 men ≥ 6.0 HER2 signaler/tumorcelle. Ved ISH tælles min 20 celler. Ratio angives som gen/centromer og med 2 decimaler.

Ki67: Der angives en så præcis procentandel positive tumorceller som muligt.

TILs: Areal af tumorinfiltrerende mononukleære inflammatoriske celler angives i % i forhold til arealet af det totale intratumorale stroma.

PAM50 Klassifikation: Molekylær subtype angives på baggrund af multigen test som Luminal A, Luminal B, HER2 enriched og Basallike.

Bilag 5 - TNM klassifikation og SNOMED koder

Efter NACT angives T og N klassifikation med præfix y og p, hvor y angiver at vurderingen er udført efter neoadjuverende behandling og p angiver at vurderingen er udført i forbindelse med såvel makroskopisk som mikroskopisk undersøgelse af operationspræparat. Klassifikationen udføres i henhold til UICC Eight edition 2017 (102).

Æ koder for yPTN:

ÆY1810 ypTis
ÆY181A ypTa
ÆY1820 ypT0
ÆY1830 ypT1
ÆY1831 ypT1a
ÆY1832 ypT1b
ÆY1833 ypT1c
ÆY1839 ypT1mi
ÆY1840 ypT2
ÆY1850 ypT3
ÆY1860 ypT4
ÆY1863 ypT4c
ÆY186A ypT4a
ÆY186B ypT4b
ÆY1870 ypTx
ÆY1900 ypN0
ÆY1902 ypN0(i+)
ÆY1905 ypN0(sn)
ÆY1906 ypN0(i+)(sn)
ÆY1910 ypN1
ÆY1911 ypN1a
ÆY1912 ypN1b
ÆY1913 ypN1c
ÆY1914 ypN1(mi)
ÆY1915 ypN1(sn)
ÆY1916 ypN1(mi)(sn)
ÆY1917 ypN1a(sn)
ÆY1918 ypN1b(sn)
ÆY1919 ypN1c(sn)
ÆY1920 ypN2
ÆY1921 ypN2a
ÆY1922 ypN2b
ÆY1923 ypN2(sn)
ÆY1924 ypN2a(sn)
ÆY1925 ypN2b(sn)
ÆY1930 ypN3
ÆY1931 ypN3a
ÆY1932 ypN3b
ÆY1933 ypN3c
ÆY1934 ypN3a(sn)
ÆY1935 ypN3b(sn)
ÆY1936 ypN3c(sn)
ÆY1950 ypNx