Patologiprocedurer og molekylærpatologiske analyser ved brystkræft

Version 2.0

GODKENDT
Faglig godkendelse
6. februar 2024 (DBCG)
Administrativ godkendelse
29. april 2024 (Sekretariatet for Kliniske Retningslinjer på Kræftområdet)

REVISION
Planlagt: 1. marts 2026

INDEKSERING
Anbefaling, patologi, molekylærpatologi, brystkræft

Indholdsfortegnelse

Nyt siden sidst (ændringslog) ... 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 risikoreducerende mastektomi ... 6
2. Introduktion ... 7
3. Grundlag ... 8
Standard procedure ved udredning ... 8
Karakterisering af den invasive tumorkomponent ... 12
Lumpektomiudskæring ved invasivt karcinom ... 25
Mastektomiudskæring ved invasivt karcinom ... 26
Undersøgelse af aksilresektat/alternativt aksilsampling (four node sampling) ved non-detektion af SN ... 31
Klassifikation og procedurer for håndtering af præparater med forstadier til brystkræft ... 32
Før og efter neoadjuverende kemoterapi (NACT) ... 37
Procedure ved lokoregionalt recidiv ... 43
Klassifikation af ikke epiteliale tumorer ... 44
Procedure ved risikoreducerende mastektomi ... 48
4. Referencer ... 50
5. Metode ... 59
6. Monitoreringsplan ... 60
7. Bilag ... 62
Om denne kliniske retningslinje ... 78

Nyt siden sidst (ændringslog)

Nyt siden version 1.3

Ændring	**Beskrivelse**
Litteratur- og evidensgennemgang	Hele kapitlet er gennemgået og litteratur er generelt opdatereret. Tidligere afsnit vedr. *PIK3CA* og Ki67 er taget ud af retningslinjen.
Litteratur- og evidensgennemgang	Specielle forhold Afsnit 3. 3.5. Afsnit vedr. HER2 Low (HER2 lav) kategori er indsat 3.9. Afsnit vedr. aflæsning af PD-L1 er blevet suppleret således at aflæsningsmetode for relevante assays klart fremgår. 3.10 nyt afsnit vedr. udvidede genomiske analyser 3.19 og 3.20. Afsnit om håndtering af SN og aksil er opdateret med anbefaling vedr. reduktion af omfang af trinsnit ved SN (SN efter NACT undtaget). 3.32. I afsnit vedr. ikke epiteliale tumorer er der suppleret med tabel 3.3 - hyppigste mutationer i fibroepiteliale tumorer.

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 skal udføres molekylær subtypebestemmelse med PAM50 på tumorvæv fra alle postmenopausale ER+/HER2- patienter med Prognostisk Score Indeks (PSI): Q2 (A)**
7. **Der skal udføres molekylær subtypebestemmelse med PAM50 på tumorvæv fra patienter med ER: 1-9% (D)**
8. **Omfanget af stromale tumor infiltrerende lymfocytter (sTILs) kan angives (A)**
9. **Immunhistokemisk analyse for PD-L1 skal udføres på foranledning af onkologer ved metastaserende og lokalfremskreden ER og HER2 negativ sygdom (B)**
10. **Udvidede genomiske analyser kan udføres på foranledning af onkologer ved tumor progression (D)**

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 tumorvæv 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 suspekte tumorer (D)**

15. **Der bør udtages væv fra resektionsrande og bundfascie ved afstand < 15 mm til tumor (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. (D)**

17. **Udskæring af tumor er identisk med anbefaling for lumpektomi (D)**

18. **Hvis afstand til siderand, undermineringsrand og bundfascie 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. **Sentinel node: I tilfælde af frysesnitsundersøgelse på SN skal 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 skal så vidt muligt afklares. Det drejer sig primært om hvorvidt der er tale om ILC eller non ILC. Der skal ligeledes foreligge receptorstatus på grovnålsbiopsi før NACT (A)**

26. **Der skal altid anlægges markør i tumor og i lymfeknude med verificeret karcinom metastase før NACT initieres. Dette er uafhængig af planlagt indgreb (D)**

Efter NACT

27. **Makrovurdering af resektater efter NACT foretages efter aftale med kirurg (D)**

28. **Receptorstatus gentages efter behandling, hvis der er resttumorvæv (A)**

29. **SN procedure foretages efter NACT (A.**

30. **Responsvurdering foretages med Residual Cancer Burden (RCB) (A)**

31. **ypTN angives (A)**

32. **Enhver form for spredning til lymfeknude efter NACT skal kodes: Metastase, karcinom (D)**

Procedure ved lokoregionalt recidiv

33. **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

34. **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 risikoreducerende mastektomi

35. Ved risikoreducerende mastektomi bør der udtages snit i relation til papil samt eventuelt normalt væv til biobank (D)

2. Introduktion

Retningslinjen om diagnostisk udredning af brystkræftpatienter er overvejende baseret på resultatet af patoanatomiske og molekylærpatologiske undersøgelser. De væsentligste parametre er tumordiameter, malignitetsgrad, lymfeknudestatus, histologisk type, tilstedeværelse af karinvasion, 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 udredning samt en optimal makroskopisk og mikroskopisk håndtering af operationspræparater og valideret analyse af molekylærpatologiske biomarkører er afgørende for at patienterne efterfølgende kan tilbydes den mest hensigtsmæssige behandling.
.

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.

Målgruppe for brug af retningslinjen

Denne retningslinje skal primært understøtte det klinisk-diagnostiske arbejde med fokus på standardisering og analytisk validitet, hvorfor den primære målgruppe er klinisk arbejdende sundhedsprofessionelle i det danske sundhedsvæsen. Retningslinjen er primært målrettet patologer der deltager i det multidiciplinære team.

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. Finnålsaspirat kan udføres i de tilfælde hvor grovnålsbiopsi ikke skønnes mulig.

Grovnålsbiopsi
Fremsendelse: Prøven fremsendes i formalin med tilhørende rekvisition i overensstemmelse med afdelingens rutine. Rekvirenten skal informere om lokalisation, tumorstørrelse, BIRADS klassifikation og forekomst af mikrokalk.

Makroskopi
Biopsiernes længde og antal angives.
Der kan udføres seriesnit samt eventuelt supplerende trinsnit afhængig af den kliniske problemstilling. Såfremt der ikke findes forandringer, der kan forklare det mammografiske og/eller ultralydsmæssige fund, kan der suppleres med yderligere trinsnit og/eller vævsblokkene kan røntgenfotograferes i de tilfælde hvor der mammografisk er påvist mikrokalk (3, 4). I nogle tilfælde kan forkalkningerne være tabt under vævspræparationen, eller der kan være tale om oxalatkrystaller, der er farveløse og derfor kun ses i polariseret lys, specielt i dilaterede dukter (5, 6). Det anbefales endvidere, at patienter med mikroforkalkninger diskuteres på tværfaglig konference med deltagelse af radiolog, kirurg og patolog, jf. de Europæiske retningslinier (1)[1b].

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, radialt 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 lobulært karcinom in situ, pleomorf variant
M852b2 lobulært karcinom in situ, florid variant

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. Betegnelsen uegnet kan også anvendes hvis finnålsaspirat vurderes uegnet i forhold til problemstillingen.

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, Hormonterapi) eller behandlingseffekt.

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

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 benignt 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 malignitetssuspekte celler
C3	M69700	atypiske celler
C4	M69760	malignitetssuspekte 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 herunder 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 skal udføres molekylær subtypebestemmelse med PAM50 på tumorvæv fra alle postmenopausale ER+/HER2- patienter med Prognostisk Score Indeks (PSI): Q2 (A)**
7. **Der skal udføres molekylær subtypebestemmelse med PAM50 på tumorvæv fra patienter med ER: 1-9% (D)**
8. **Omfanget af stromale tumor infiltrerende lymfocytter (sTILs) kan angives (A)**

9. **Immunhistokemisk analyse for PD-L1 skal udføres på foranledning af onkologer ved metastaserende og lokalfremskreden ER og HER2 negativ sygdom (B)**
10. **Udvidede genomiske analyser kan udføres på foranledning af onkologer ved tumor progression (D)**

Litteratur

Anbefalingen vedr. karakterisering af den invasive tumorkomponent bygger på den nedenfor anførte litteratur: Der er evidens fra flere kohortestudier, herunder et DBCG studie med dokumentation for at tumorstørrelse er en prognostisk faktor (7, 8) [1a] .

Der er evidens for at histopatologisk subtypeklassifikation har prognostisk betydning (9) [2b].

Der er evidens fra flere retrospektive kohortestudier for at malignitetsgradering bidrager med prognostisk information (10, 11) [2b].

Der er evidens for at karinvasion har prognostisk betydning hvilket bl.a. er dokumenteret i to populationsbaserede DBCG studier (12, 13) [2c].

Der er evidens for, at ER er en prædiktiv faktor for antihormonal behandling (14) [1a].

Der er evidens fra flere prospektive studier for at HER2 har både prognostisk prædiktiv betydning (15-18) [1].

Der er evidens fra 3 studier med et prospektivt-retrospektivt design (19-21) 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 et fase 3 studie for den prædiktive betydning af immunhistokemisk påvist forekomst af PD-L1 (CPS) ved behandling med Pembrolizumab til primært dissemineret eller metastaserende ER og HER2 negativ sygdom (1a).Der er evidens fra et fase 3 studie for den prædiktive betydning af immunhistokemisk påvist forekomst af PD-L1 (IC) 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.

Anbefaling vedr. udvidere genomiske analyser bygger på ekspertviden [D].

Evidensgennemgang

Tumorstørrelse

Tumorstørrelse er en prognostisk faktor ved brystkræft (7) (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 (8) (1a).For at kvalificere til lavrisikogruppe skal tumorstørrelse være≤ 10 mm.
Tumors største diameter er baseret på en samlet vurdering af tumorstørrelsen samt størrelsen af resttumor i et evt. reresektat, hvis muligt. Ved 2 eller flere tumorer angives lokalisation, tumordiameter i mm og den indbyrdes afstand. I DBCG-patologiregistreringsskema anføres diameter af den største tumor.

Histopatologiske subtyper

De mest almindelige histopatologiske subtyper er invasivt karcinom af ikke speciel subtype, NOS (invasivt duktalt karcinom) som repræsenterer ca. 70-80% af de epiteliale tumorer. Invasivt lobulært karcinom som udviser tab af E-Cadherin i 90% af tilfældene er den næsthyppigste histologiske subtype og repræsenterer ca. 10-15%. WHO klassifikation anvendes med henblik på histologisk subtypeklassifikation (9). Der henvises til SNOMED kodevejledning, bilag 3.

Malignitetsgrad

Traditionelt har man siden Bloom og Richardsons første arbejde fra 1957 graderet de duktale karcinomer i tre prognostiske grupper (gr. I – højt differentieret, gr. II – middelhøjt differentieret, gr III – lavt differentieret) (22). Deres metode er siden modificeret flere gange, sidst af Elston et al. (10).

Gradering udføres for alle histopatologiske subtyper og anføres iht. pointsystem v. WHO (9) :

Tubulusdannelse som udtryk for kirtelstrukturer og acini med tydeligt lumen omgivet af 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 field diameter på 0.6 mm)

Mitosetallet vurderes i den mest mitoserige del af den invasive tumor og tælles optimalt i ca. 10 sammenhængende High Power Fields (HPF) afhængig af det enkelte mikroskops HPF diameter jvnfør WHO´s definition. Se venligst tabel 1.01 s. 6 i WHO Classification of Tumours, 5th edition, Breast Tumours (9). I forbindelse med digital aflæsning kan omfang mitoser angives ved registrering af antal mitoser indenfor $2mm^2$: 1 point: ≤7; 2 point: 8-14; 3 point ≥15.

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

Karinvasion

Karinvasion defineres som påvisning af sikkert endotelbeklædt hulrum omkring tumorcellerne. Det vaskulære hulrum skal være beliggende uden for karcinomets randpartier. I tvivlstilfælde kan man supplere med immunhistokemisk analyse (IHC) af en eller flere endothelmarkører. Karinvasion indgår i DBCG prognostiske score Index (PSI).
Dette er baseret på to populationsbaserede studier heraf et med et formelt prospektivt-retrospektivt design, DBCG99C kohorten (N=6529), som viste at inklusion af karinvasion i den statistiske model som ligger til grund for PSI score bidrog med signifikant prognostisk information ($p<0.0001$) (12, 13) [2b].

SNOMED-kodning:
M09421 karinvasion påvist

Østrogen receptor (ER)

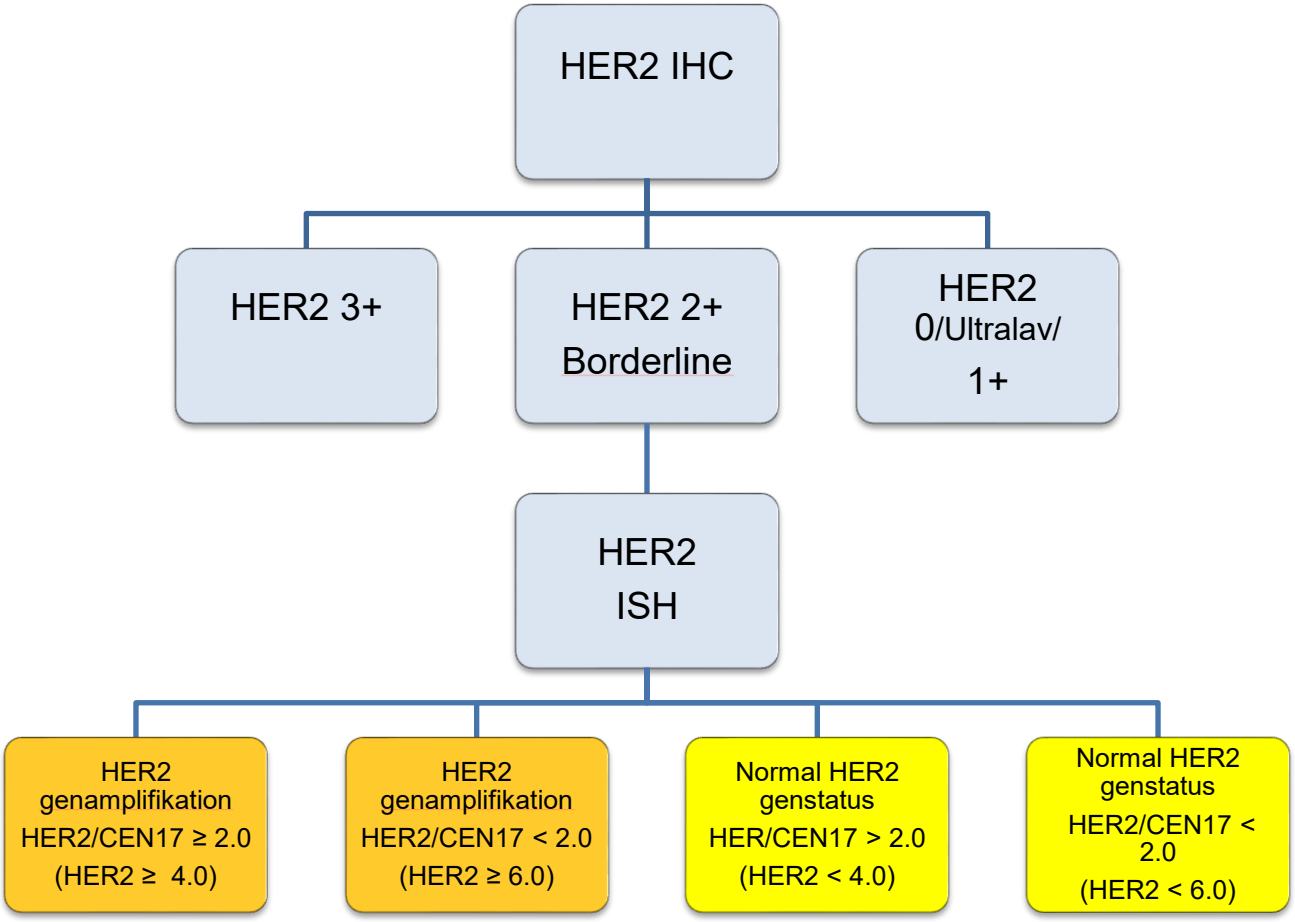
ER blev påvist i 1968 og er en prædiktiv faktor for endokrin behandling (14) (1a). ER findes lokaliseret i tumorcellekernen og visualiseres ved IHC. Der foretages en semikvantitativ vurdering over antallet af positive tumorcellekerner angivet i %. Grænsen for om tumor er positiv ligger ved ≥1% positive tumorcellekerner uden hensyntagen til farvningsintensitet. Sædvanligvis vil ca. 80-85 % af tumorerne være ER positive. ER udføres på alle invasive tumorer i henhold til standardiseret procedure (23). I tilfælde af præoperativ kemoterapi (NACT) gentages analysen på resttumor. I de tilfælde hvor der er komplet patologisk respons (pCR) i brystet men restsygdom i aksillen udføres analysen på aksilmetastasen. Der udføres altid analyse for ER på biopsiverificeret lokalrecidiv og fjernmetastase.

SNOMED-kodning:
ÆKExxx østrogenreceptor positivitet, hvor xxx angiver procent.
F29525 østrogen-receptor negativ

HER2

HER2 er en membranbundet tyrosinkinase. Immunhistokemisk findes HER2 overekspression i ca. 10-15% af uselekterede mammakarcinomer (15)(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 (16)(1b). Siden er der lavet talrige undersøgelser, der har vist, at HER2 er en stærk prognostisk og prædiktiv faktor (17)(1a) og mål for HER2 targeteret behandling (Trastuzumab, Pertuzumab etc.). HER2 targeteret behandling med nye antistof/lægemiddelkonjungater (ex T-DXd) kan tilbydes patienter med metastaserende og/eller lokalfremskreden brystkræft. Det randomiserede fase 3 studie Destiny Breast04 demonstrerede en signifikant OS gevinst hos patienter behandlet med T-DXd (24) (1a) hos patienter med HER2 lav status. Disse patienter er karakteriseret ved at være HER2 score 1+ eller HER2 score 2+ uden genamplifikation.

HER2 skal udføres på alle invasive tumorer i henhold til standardiserede procedurer (18, 25) [1a] og i tilfælde af præoperativ kemoterapi (NACT) gentages analysen på resttumor samt altid på biopsiverificeret metastase, idet flere studier har vist at HER2 status kan ændres under NACT og ved tumorprogression (intra- og intertumorheterogenitet) (26-28). Hvis det ikke er muligt at opnå tilstrækkeligt vævsmateriale fra metastase til HER2 analyse, da kan resultat fra seneste HER2 test anvendes. Dog bør farvningen revurderes ifald tumor oprindelig (før 2023) blev vurderet som HER2 score 0. Baggrunden herfor er ændret anbefaling for HER2 aflæsning (29).
HER2 ekspression kan undersøges ved to metoder: IHC som påviser den transmembranøst lokaliserede receptor eller ved In Situ Hybridisering (ISH) med visualisering af antal HER2 genkopier i kernen vha. forskellige detektionssystemer (fluorescein, kromogen, sølv).
Den anbefalede algoritme for HER2 testning i henhold til ASCO 2018 guidelines ses i figur 3.1. suppleret med differentiering svarende til de lave HER2 kategorier (30). Tabel 3.1 repræsenterer ESMO konsensus 2023 (31).



Figur 3.1: Algoritme for HER2 testning.

Tabel 3.1 ESMO konsensus vedr. HER2 lav

Table 1. **Interpretation by the ASCO/CAP 2018 Guidelines and by the 2023 ESMO Consensus on HER2-low breast cancer regarding each pattern of HER2 staining**

Description of staining	Denomination by 2018 ASCO/CAP Guidelines	Conclusion by 2018 ASCO/CAP Guidelines	Conclusion by 2023 ESMO clinical practice recommendations
- No staining	HER2-0	HER2-negative	**HER2-0** *HER2-null*[a]
- Incomplete or faint staining in ≤10% of invasive tumor cells	HER2-0	HER2-negative	*HER2-ultralow (or >no staining <1+)*[a]
- Incomplete or faint staining in >10% of invasive tumor cells	HER2 1+	HER2-negative	**HER2-low**
- Weak to moderate complete membrane staining in >10% of invasive tumor cells (ISH-negative)	HER2 2+ nonamplified	HER2-negative	**HER2-low**
- Weak to moderate complete membrane staining in >10% of invasive tumor cells (ISH-positive)	HER2 2+ amplified	HER2-positive	**HER2-positive**
- Intense complete membrane staining in >10% of invasive tumor cells	HER2 3+	HER2-positive	**HER2-positive**

Fortolkning af HER2 IHC analyse foretages iht. standardiseret anbefaling (18) med modifikation svarende til de lave HER2 kategorier som aflæses med x 40 (high power field) (30).

HER2 IHC:

0	Ingen reaktion eller svag inkomplet membranreaktion i ≤ 1 % af tumorcellerne.
Ultralav	Svag inkomplet membranfarvning i > 1% og ≤ 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 ≤ 10% af tumorcellerne.
3+	Kraftig komplet membranfarvning i >10% af tumorcellerne.

I tilfælde af 2+ suppleres med ISH-test til påvisning af HER2 genamplifikation (18).

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 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 IHC overekspression eller HER2 genamplifikation kan tilbydes HER2- targeteret behandling. Patienter med metastaserende eller inoperabel brystkræft med HER2 receptor score 1+ eller HER2 receptor borderline /2+) uden genamplifikation kan være kandidater til HER2 targeteret behandling i henhold til DBCGs retningslinjer for systemisk behandling (29).
Der skal være særlig opmærksomhed på valg af assay idet variation i assay sensitivitet har betydning for HER2 ekspression specielt i de lave HER2 kategorier (32).

SNOMED-kodning:

IHC:
F29600 HER2 ekspression score 0
F29604 HER2 ultralav ekspression (1-10%)
F29605 HER2 ekspression score 1+ (>10%)
F29606 HER2 ekspression score 2+
F29607 HER2 ekspression score 3+

ISH:
FE13B1 HER2 genstatus normal
FE13B5 HER2 genamplifikation

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 (8, 25, 29, 33).

Multigen tests anbefales som et betydningsfuldt prognostisk supplement til risikostratificering af postmenopausale ER+/HER2 normale brystkræftpatienter (34). 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% (35).

Flere studier med et prospektivt-retrospektivt design har dokumenteret den prognostiske betydning for flere multigen tests (19, 20, 36-40) [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 (41, 42) [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% (43) [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) (12, 21). 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 (19, 20, 38, 39).

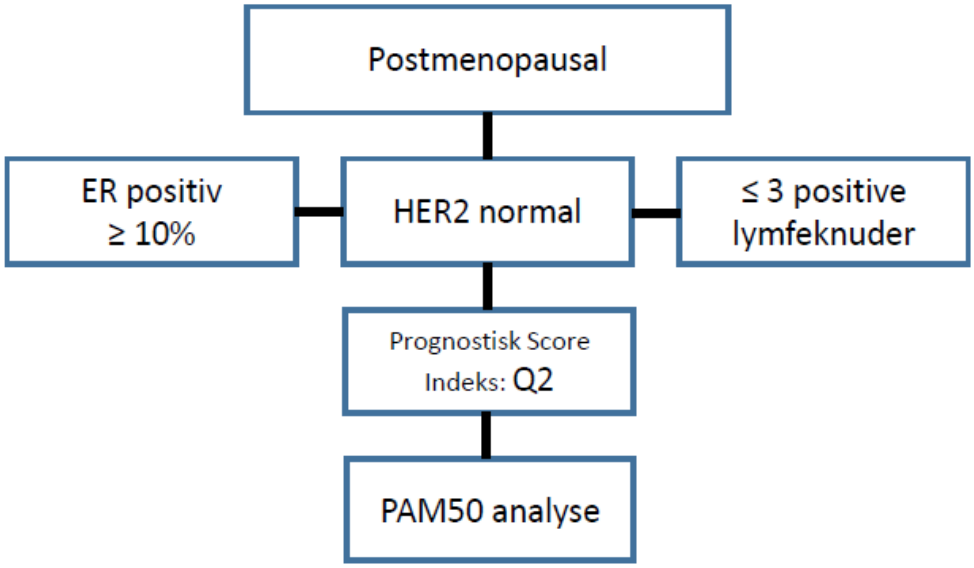
I studier med sammenligning af forskellige multigen tests har PAM50 (Prosigna) og EndoPredict bidraget med væsentlig mere prognostisk information end andre multigen tests (19, 36). Inklusion af dels et genbaseret proliferationsindex, samt kliniske risikofaktorer som tumorstørrelse og lymfeknudestatus i de specifikke beregningsalgoritmer har bidraget væsentligt hertil (44).

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 (45, 46).

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 (47-49).

Forekomsten og den prognostiske betydning af de molekylære subtyper (Luminal A, Luminal B, HER2 enriched og Basallike) har været kendt gennem mange år (50). Kendskab til den molekylære subtype har i stigende grad vist betydning for valg af behandling dels med henblik på at skåne patienter for unødig kemoterapi (Luminal A versus Luminal B) og dels med henblik på at kunne tilbyde målrettet individualiseret behandling og genetisk udredning (Basallike) (51). 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 (12) [1b].

Retningslinjerne for kemoterapi er baseret på viden om patientens forventede overdødelighed i forhold til baggrundsbefolkningen. Overdødeligheden grupperes i kvartiler på basis af Prognostisk Score Index (PSI) og angives som lav risiko (Q1), intermediær lav (Q2), intermediær 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 3.2.



Figur 3.2. 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 (52) [5]. Kun patienter med luminal A og B molekylær subtype tilbydes endokrin behandling.

PAM50 analysen foretages på formalinfikseret paraffinindstøbt tumorvæv fra enten den diagnostiske biopsi eller tumor resektat. Analyse på den diagnostiske biopsi er specielt relevant i tilfælde med ER 1-9% og pCR efter NACT.
PAM50 resultatet har direkte betydning for behandlingsallokering og bør derfor integreres i patologi-besvarelsen (jvnf. UEMS dekret 2013) (53).

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 udføres på HE snit. 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 (54). Tilsvarende er bekræftet i yderligere en metaanalyse inkluderende ER- og HER2 negative patienter fra 9 studier (N=2.148) (55). Den samme prognostiske betydning er vist for HER2 positive tumores bla. i NeoALLTO studiet (56). Det anbefales rutinemæssigt at aflæse sTILs ved ER- og HER2 negativ sygdom (34).
I en poolet 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 (57).

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 (57). 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 (58). På nuværende tidspunkt er den kliniske anvendelighed heraf dog ikke tilstrækkelig dokumenteret.

Sammenlignet med mere immunogene cancere (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 (57). Flere studier vedr. interobservatør variabilitet, incl. et studie udført i DBCG-regi (59), har påvist en rimelig overenstemmelse ved vurdering af "lav" vs. "høj" sTILs. Overenstemmelsen forbedres gennem træning og rutine ligesom implementering af AI metoder formentlig vil bidrage med optimering af aflæsningen og hermed også for betydningen af sTils i forbindelse med responsvurdering (60). En entydig cut off værdi mellem "lav" og "høj" er imidlertid ikke fastlagt, og angives i forskellige studier til 30-60% afhængig af population og tumor fænotype, men er senest anbefalet som 30% ved TNBC (61).
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 (62).
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 område 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 (62) [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 (63, 64). 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 immun check point inhibitorer (ICI) (65).

Algoritmen for PD-L1 aflæsning varierer afhængig af checkpoint inhibitor og anvendt PD-L1 assay. På tværs af assays gælder at aflæsning af reaktion i immunceller skal udføres i tæt association til tumor samt at aflæsning af reaktion i områder med nekrose undlades. Ekspressionen af PD-L1 er heterogen og varierer afhængig af metastaselokalisation med lavest ekspression i levermetastaser. Analyse for PD-L1 udføres på biopsi fra metastase eller alternativt senest modtagne vævsmateriale. Hvis negativ reaktion kan væv fra primær tumor anvendes.

I Fase 3 studiet, Keynote-355 blev patienter randomiseret (2:1) til Pembrolizumab + kemoterapi versus Placebo + kemoterapi. Inklusionskriterier var patienter med primær dissemineret sygdom, lokal fremskreden sygdom og metastaserende sygdom (66). I dette studie blev PD-L1 ekspression vurderet med assay 22C3 og aflæsningen udført som en kombineret positiv score (CPS). Ved en cut-off værdi for CPS ≥ 10 var den mediane OS gevinst på 23.0 måneder i forsøgsarmen vs 16.1 måneder i kontrolarmen (hazard ratio [HR] = 0.73; 95% [CI] = 0.55–0.95; *P* = .0093) og for PFS henholdsvis 9.7 måneder vs. 5.6 måneder (HR = 0.66; 95% CI = 0.50–0.88).

Ved angivelse af CPS vurderes procent positiv reaktion i både tumorceller og immunceller. Den positive reaktion i tumorceller ses som en granuleret/lineær membranfarvning og aflæsningen udføres på minimum 100 vitale tumorceller. Tumorceller med cytoplasmatisk reaktion eller positiv kernereaktion ekskluderes. Positiv reaktion i immunceller ses som en dels cytoplasmatisk dels membranøs farvning. Positiv reaktion i neutrofile granulocytter og eosinofile granulocytter ekskluderes. CPS er et absolut tal som angives som andelen af PD-L1 positive celler i forhold til det samlede omfang af vitale tumorceller med cut-off værdi ≥ 10 (Figur 3.3).

$$\text{CPS} = \frac{\text{PD-L1 positive tumorceller, lymfocytter og makrofager}}{\text{Total antal vitale tumorceller}} \times 100$$

Figur 3.3 PD-L1 kombineret positiv score (CPS) angives som værdi mellem 1-100

I det neoadjuverende fase 3 studie Keynote-522 – var effekt af pembrolizumab uafhængig af PD-L1 (67). Der skal således ikke udføres PD-L1 analyse på patienter som er kandidater til præoperativ kemoterapi.

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 (68). 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 (68, 69). 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 (70).

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 validererede assays som 22C3, 28-8 og SP-263 (71), Dette er ligeledes vist på et standardiseret cellelinjepanel (72).

I IMpassion130 er cut off for PD-L1 positivitet ≥ 1% baseret på areal repræsenterende PD-L1 positive immunceller (IC) 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 dentritceller. 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.

En posthoc korrelationsanalyse præsenteret ved ESMO2019 ved Rugo HS et al. (73) 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. anbefaling for aflæsning af dette assay (CPS score), hvilket vanskeliggør direkte sammenligning af resultaterne.

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. (70) en sammenlignelig PD-L1 ICA scoring med SP142, 22C3 and 28-8, mens en højere PD-L1 positivitet blev observeret med SP263.
Flere studier har vist utilstrækkelig reproducerbarhed ved vurdering af IC, dette uafhængigt af assay (71, 74). PD-L1 reaktionen er heterogen. Dobritoiu et al. påviste således diskrepans i forhold til aflæsningsresultat på nålebiopsi sammenlignet med operationspræparat (75).

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 ≥ 1%. Denne aflæsningsmetode anvendes hvis behandling er målrettet Atezolizumab. 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 immunceller idet der er positiv korrelation mellem forekomst af sTILs og PD-L1 (76)(2b). Positiv reaktion i tumorceller ekskluderes fra

aflæsningen ligesom PD-L1 positive immunceller 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.

Ved behandling med Pembrolizumab anvendes CPS med cut-off på ≥ 10. Aflæsningen inkluderer som beskrevet både tumorceller og immunceller. Det skal understreges at assay SP142 ikke kan anvendes hvis behandling med Pembrolizumab planlægges, idet dette assay som tidligere anført har lavere sensitivitet i forhold til tumorceller. Omvendt kan assay 22C3 anvendes målrettet både Atezolizumab og Pembrolizumab såfremt aflæsningen udføres iht. de respektive anbefalinger for de to behandlingsregimer

SNOMED-kodning:
ÆKPxxx PD-L1 positivitet, hvor xxx angiver procent.
ÆKPA00 PD-L1 positivitet under 1%
ÆKRxxx PD-L1 kombineret positiv score (CPS) 0-100
ÆKRXXX PD-L1 score ikke vurderet

Udvidede genomiske analyser ved dissemineret sygdom
Ved tumor progression i forbindelse med dissemineret sygdom kan behandling rettet mod specifikke genomiske ændringer som beskrevet i SAFIR02-BREAST trial og ligeledes dokumenteret ved den danske fase to ProTarget basket trial være indiceret i protokolleret regi (77, 78). I forbindelse med disse analyser (fokuserede genpaneler, exomsekventering, helgenomsekventering) er det vigtigt at patolog har verificeret indhold af tilstrækkeligt tumorvæv i den vævsprøve der skal analyseres. Ved vurderingen angives omfang af vitalt tumorvæv (%) samt omfang af nekrose (%) ligesom relevante biomarkøranalyser afrapporteres. Når der er tale om analyse på ufikseret væv skal der udtages to tætliggende vævsprøver med orientering til patolog om at en samtidig udtaget vævsprøve sendes til omfattende genomisk analyse. Patologen stiller diagnose og beskriver vævsprøven som ovenfor anført på FFPE delkomponenten.
Det anbefales at patolog deltager i lokale tumor boards således at der sikres sammenhæng mellem patologibeskrivelse, biomarkøranalyser og genomiske analyser.

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 tumorvæv 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 suspekte tumorer (D)**

15. **Der bør udtages væv fra resektionsrande og bundfascie ved afstand < 15 mm til tumor (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. (D)**
17. **Udskæring af tumor er identisk med anbefaling for lumpektomi (D)**
18. **Hvis afstand til siderand, undermineringsrand og bundfascie 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 (79-83) [1a, 1a, 2b, 1b, 1c]. Vedrørende litteratur med henblik på karakterisering af den invasive tumorkomponent henvises til anbefaling 2-9.

Evidensgennemgang

Der henvises til anbefaling 2-9 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 ideélt 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 (84).

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 repræsentative snit vinkelret på de 4 sideresektionsrande (medialt, lateralt, kranielt, kaudalt) samt superficielle ikke hudbekrædte rand og profund, såfremt afstand til tumor er <15 mm. Der udtages om muligt væv til biobank (85) [5]. Ifald der foreligger operationskavitet udtages væv til mikroskopi fra operations-kavitetens væg.

Mastektomi makroskopi og udskæring

Mastektomipræparatet bør om muligt undersøges i ufikseret tilstand og skal være entydigt markeret. Huden med papil og evt. cikatrice vurderes. Herefter skæres præparatet fra bunden i tynde, parallelle snit, der ikke gennemskærer huden. Såvel opadtil som nedadtil vil der være mammakirtelvæv, der ikke er hudbeklædt, nemlig den del af mammavævet, hvor kirurgen har undermineret den overliggende hud (undermineringsrand). I tilfælde af hudbesparende mastektomi har kirurgen foretaget dissektion langs superficielle fascie som ikke er synlig makroskopisk. Hvis der er mistanke om kort afstand til invasivt karcinom eller DCIS-lignende forandringer angives så vidt muligt lokalisation og der udtages væv herfra.
Den profunde flade af præparatet skal være dækket af muskelfascie (m. pectoralis major), eventuelt med områder af muskulatur. Bundfascien skal være intakt, specielt svarende til tumorområdet. Ved tidligere excision af dybtliggende tumorer har det ofte været nødvendigt samtidig at fjerne muskelfascien. I disse tilfælde er det vurderingen af tumors forhold til fascien på excisionsbiopi/lumpectomi, der er gældende. I tilfælde af papilbesparende mastektomi tages snit fra papilbasis tangentielt.

Makroskopi

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. Der kan være flere tumorprocesser og afstand mellem disse angives samt størrelse og afstand til den tumor der er tættest på en rand.

Mikroskopisk undersøgelse for lumpektomi og mastektomi:

Resektionsrande:	Ved DCIS og LCIS af pleomorf eller florid 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” (81). 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 2-9 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 mastektomipræparater, når relevant)

ÆSRX01 Afstand til sideresektionsrand under 1 mm
P30624 reresektat

For udførlig kodevejledning henvises til Kodevejledning Mammacancer (86) og bilag 3.

Patientværdier og – præferencer

Anbefalingen lægger vægt på at udskæringsprocedurer 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

20. Sentinel node: I tilfælde af frysesnitsundersøgelse på SN skal der max. undersøges 3 lymfeknuder (D)

Litteratur

Anbefalingen er baseret på 1 metaanalyse (87)(1a) samt opdateret litteratur vedr. håndtering af lymfeknuder herunder SN (88) samt fortolkning af metastatiske foci (89-91).

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. Makro-og mikroskopisk vurdering af sentinelle lymfeknuder tager udgangspunkt i

vigtigheden af at identificere makrometastaser. Der gælder dog særlige forhold for patienter som har modtaget præoperativ kemoterapi (89-91).

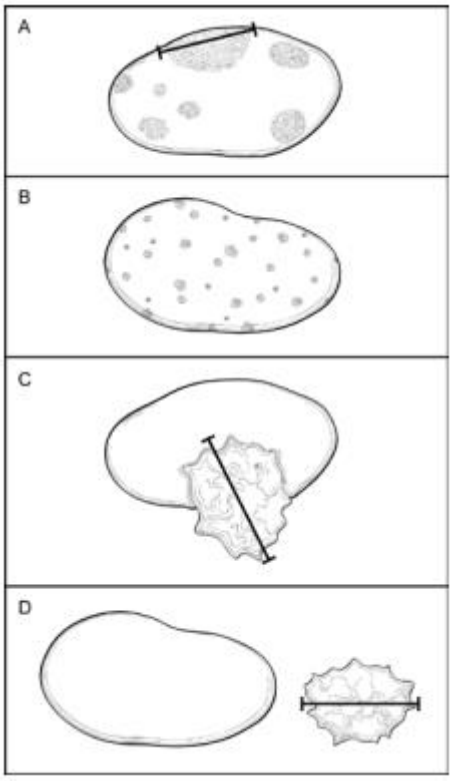
Sentinel Node
Sentinel node fremsendes fra kirurgisk afdeling (ufikseret, hvis der ønskes frysesnitundersøgelse) med angivelse af antal lymfeknuder, og gerne om de er påvist med tracerteknik (counts)og/eller farvestofmetode (blå). Klinisk suspekt lymfeknude i aksillen er pr. definition sentinel uanset opladningsmønster (92). 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 lymfoidt væv indstøbes.
I tilfælde af frysesnitsundersøgelse udføres denne procedure på max 3 lymfeknuder uanset fremsendt antal. Dette er baseret på ekspert konsensus.

Mikroskopi
Hvis der ikke i frysesnit findes metastaser, foretages HE + cytokeratinfarvning og supplerende trin af 0,5 mm tykkelse (500 my) ned i de paraffinindstøbte vævsblokke på 2 niveauer (d.v.s i alt 3 sæt). Ifald der ikke foretages frysesnit udføres HE + cytokeratinfarvning på i alt tre niveauer med 0,5 mm (500 my) mellemrum. Ved metastase i en lymfeknude forstås såvel makrometastase som mikrometastase. Metastasen registreres som makrometastase, hvis største samlede tumorområde er > 2 mm. Mikrometastase anføres, hvis det største tumorområde er >200 celler eller >0,2 mm og ≤2 mm (93). Fund af enkeltliggende tumorceller og/eller små grupper af celler med totalt celletal på ≤200 celler og et samlet mål på ≤0,2 mm kan indgå i selve patologibeskrivelsen, men kodes udelukkende som M09470 – ingen tegn på metastase og registreres ikke på DBCG-skema.

Figur 3.4 viser eksempler på variation (88): Foci registreret i flere på hinanden efterfølgende snit adderes ikke (A). Findes der flere metastasefoci i samme snit angives størrelsen af det største samlede fokus. Som mikrometastase medtages tumoremboli i lymfeknudens kapsel og randsinus, hvis den i øvrigt opfylder krav for mikrometastase.
For at undgå underestimation af disperse tumorceller (specielt ved metastase fra lobulære karcinomer) vil disperst lejrede enkelt celler > 200 celler i et enkelt snit kunne registreres som makrometastase og ikke enkeltcelleinfiltration (B). Det vil være patologens afgørelse at sikre den mest korrekte N klassifikation i disse tilfælde. Perinodal vækst inkluderes i udmåling af metastase størrelse (C). Isolerede tumorinfiltrater i aksillen betegnes som lymfeknudemetastaser og repræsenterer samtidig perinodal tumorvækst (D). Ifald der er samtidig DCIS eller normalt brystvæv tilstede i nær relation til det lymfatiske væv bør primært karcinom i aksillen overvejes.

Om der foreligger sentinel node og hvor mange samt hvilke typer metastaser disse evt. indeholder (mikrometastaser eller makrometastaser (definition se aksilpræparat)) anføres i de relevante rubrikker i DBCG patologiskema. Intramammær lymfeknude er kun sentinel, hvis den klinisk er anført som sådan.



Figur 3.4 Eksempler på lejring af metastaser i lymfeknude (88).

Sentinel lymfeknude efter NACT

Undersøgelse af sentinel lymfeknude efter præoperativ kemoterapi kræver fortsat identifikation at metastase ned på enkeltcelleniveau, idet dette har behandlingsmæssig konsekvens, Der foretages således HE + cytokeratinfarvning på i alt 4 niveauer med 0.35 mm (350 my) mellemrum. Tilstedeværelse af billeddiagnostisk markering (coil) registreres og ved mikroskopi anføres evt. behandlingsrespons. Enhver form for spredning efter præoperativ kemoterapi skal kodes som metastase, således også enkeltcelleinfiltration.

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 (86) og bilag 3

M80106 metastase, karcinom
ÆF5160 mikrometastase (> 200 celler eller > 0,2mm og ≤ 2mm) (anvendes kun hvis mikrometastase er eneste fund)

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

ÆLXRxx antal lymfeknuder med metastase og respons
ÆLYRxx antal lymfeknuder uden metastase, men med respons

P51010 præoperativ onkologisk behandling

Patientværdier og – præferencer
Der henvises til retningslinjer for kirurgisk behandling af brystkræft

Rationale
Anbefalingen er en afvejning af vigtigheden af at påvise metastaser uden unødig ressourceforbrug.

Undersøgelse af aksilresektat/alternativt aksilsampling (four node sampling) ved non-detektion af SN

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. Ved aksilsampling fjernes minimum 4 lymfeknuder, Palpatorisk suspekte lymfeknuder fremsendes som SN og håndteres laboratoriemæssigt som sådan.

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). Alternativt kan lymfeknuder i samme kapsel farvemarkeres for sikker identifikation. Ved makroskopisk åbenbar metastase kan man nøjes med et snit, men vær opmærksom på muligheden for perinodal vækst.

Antal lymfeknuder
Lymfeknuder tælles makroskopisk, og verificeres mikroskopisk. Ved konglomerat af lymfeknuder søger man makroskopisk at vurdere hvor mange lymfeknuder, der indgår i konglomeratet.

Mikroskopi
Det registreres, hvor mange lymfeknuder der indeholder de forskellige typer af tumorinfiltrater, makrometastaser, mikrometastaser og enkeltceller/clusters (sidstnævnte kun relevant efter NACT).

SNOMED-kodning:
T08711 lymfeknude i højre aksil.
T08712 lymfeknude i venstre aksil.

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 (94-96)[4].

Der er evidens for at mikropapillær DCIS udgør en særlig gruppe med dårligere outcome (9, 97) [2b].

Der er evidens for brug af IHC som beslutningsstøttevæktøj i problematiske tilfælde (9, 98) [4].

Der er tvivlsom evidens for metoden til størrelsesudmåling af in situ læsioner (99) [4].

Der er evidens for at vurdering af resektionsrande har prognostisk betydning (100) [1b].

Der er evidens for at Mb. Paget meget hyppigt er associeret med in-situ eller invasivt karcinom (101)[4].

Evidensgennemgang

DCIS

Der eksisterer flere klassifikationssystemer for DCIS (95)(4). Ingen af systemerne har vist sig at være hinanden signifikant overlegne, hverken hvad angår reproducerbarhed eller prognostisk udsagn (96) [4]. I Danmark har man valgt at anvende Van Nuys klassifikationen (94) [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 billeddiagnostisk markeret. 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

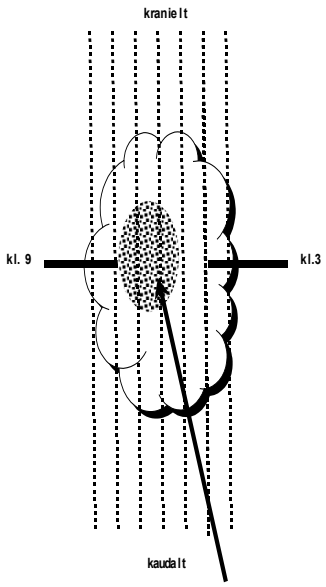
Operationspræparatet vil i tilfælde af lumpektomi ligne det, der modtages ved invasiv cancer, med suturmarkeringer, så det kan orienteres korrekt. Det registreres, om præparatet har huddække og bundfascie. Præparatet måles i 3 dimensioner, hvorefter det tuschmarkeres med henblik på orientering af resektionsrande. Udskæringen kan foretages efter nedenstående figur (Figur 3.4) Det anbefales, at præparatet udskæres i parallelle skiver med retningsangivelse, hvor den indbyrdes rækkefølge opretholdes, indtil indekslæsionen, tumor eller mammografisk mikroforkalkning/densitet er identificeret og indstøbt i sin helhed (antal skiver anføres). Det er herefter muligt efterfølgende at give en vurdering af forandringens udstrækning gennem flere skiver. Afstanden til resektionsrandene kan kun vurderes i tilfælde af en afgrænset læsion. Ved diffuse forandringer kan der ikke foretages makroskopisk radikalitetsvurdering og læsionens maksimale udbredelse kan ofte først afgøres ved konsensuskonference.

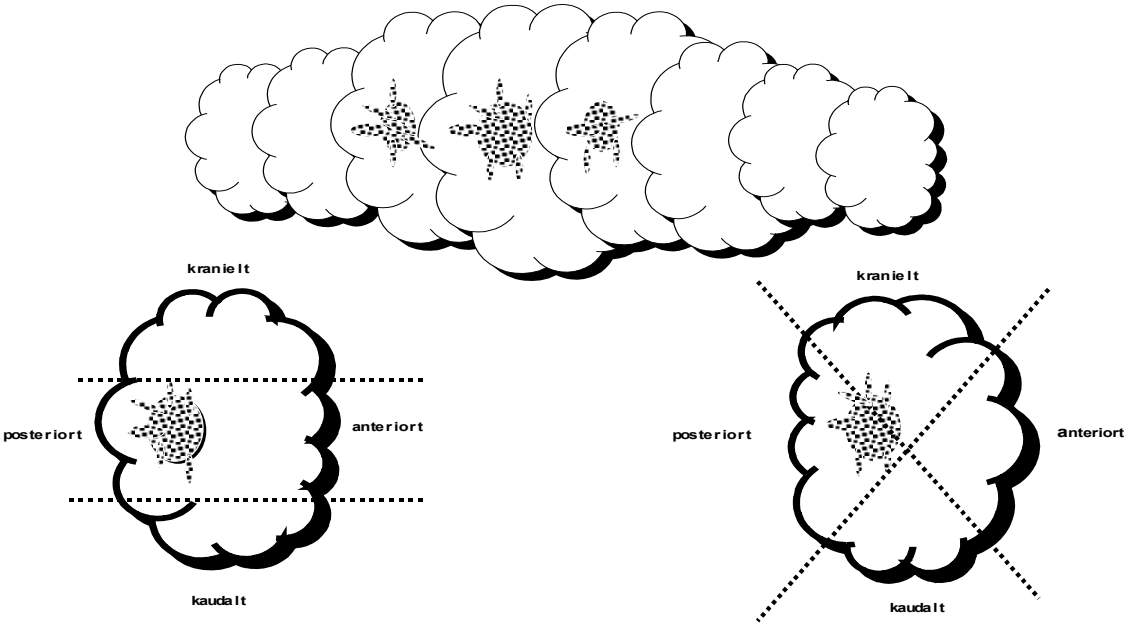
Figur 3.5 (fortsættes med billeder på næste side).

Præparatrøntgen med mikroforkalkninger

Skematisk tegning af retningsorienteret lumpektomi







Horisontal inddeling ”Lagkage” inddeling

Figur 3.5 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 erytrocytdiameter med diffus kromatin og utydelige nukleoler.
Grad 2: Kerner 1 - 2 x erytrocytdiameter med groft kromatin og sjældne nukleoler.
Grad 3: Kerner større end 2 erytrocytdiameter 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 (9, 96) [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, SMMS1og p63 (4).

Mikroinvasion defineres som invasiv tumor ≤ 1mm (9). I tilfælde af mikroinvasivt karcinom skal indberetning til DBCG foretages på skemaer målrettet invasivt karcinom.

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 (99) [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. udskæringsproceduren, godt kan udbrede sig over flere snit.

Der tilstræbes minimum 2 mm fri resektionsrand (100)(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
M80102 karcinom in situ
M85032 papillært duktalt karcinom in situ
M850a2 duktalt karcinom in situ, mikropapillær type
M85092 solidt papillært karcinom in situ
M85042 intracystisk karcinom, ikke invasivt
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 (101)(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 udskæring eller mikroskopering ved fund af LCIS. Sjældne varianter af LCIS som for eksempel den pleomorfe eller floride variant, som ofte er ledsaget af central nekrose og evt. mikroforkalkninger 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 (102), mens farvning for p120 catenin i tilfælde af LCIS vil være cytoplasmatisk mens farvningen ved DCIS er lokaliseret til cellemembranen (98, 103).

SNOMED-kodning:
T- og M-koder se bilag 3
M85202 lobulært karcinom in situ
M852a2 lobulært karcinom in situ, pleomorf variant
M852b2 lobulært karcinom in situ, florid variant

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 skal så vidt muligt afklares. Det drejer sig primært om hvorvidt der er tale om ILC eller non ILC. Der skal ligeledes foreligge receptorstatus på grovnålsbiopsi før NACT (A)**
26. **Der skal altid anlægges markør i tumor og i lymfeknude med verificeret karcinom metastase før NACT initieres. Dette er uafhængig af planlagt indgreb (D)**

Efter NACT

27. **Makrovurdering af resektater efter NACT foretages efter aftale med kirurg (D)**
28. **Receptorstatus gentages efter behandling, hvis der er resttumorvæv (A)**
29. **SN procedure foretages efter NACT (A).**
30. **Responsvurdering foretages med Residual Cancer Burden (RCB) (A)**
31. **ypTN angives (A)**
32. **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 (58, 104, 105) [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 grovnålsbiopsi (106, 107).

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 (108). 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 % (109) 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 (110).

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 (111-113). 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 (114) [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 nålebiopsier (16G eller nål, der måler 1,6 mm) (110). Der skal være tilstrækkeligt væv til korrekt diagnose, angivelse af histologisk subtype, gradering, ER, HER2, evt. Ki67 og evt. multigen test.

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

Grovnålsbiopsierne beskrives og undersøges mhp. at fastslå:

- ER
- HER2 status
- Histologisk subtype, (ILC/non ILC) hvis muligt
- Malignitetsgrad, hvis muligt
- DBCG neobiopsiskema udfyldes

Før behandlingsstart anlægges markør 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 grovnålbiopsi (115, 116). Der er ingen anbefaling om frysesnits-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 anlæggelse af markør i lymfeknude med metastase, således at man efter NACT kan sikre, at den specifikt markerede lymfeknude fjernes og analyseres mhp. vurdering af behandlingsrespons (116).

Den markerede lymfeknude fjernes i samme seance som SN. Opskæres og trinskæres som SN, Frysemikroskopi kan udføres.
Hvis den markerede lymfeknude ikke kan identificeres af kirurg efter NACT, foretages aksil rømning (b).
I de tilfælde hvor patienten er klinisk node negativ på diagnosetidspunktet og der er non-dektion af SN statueres patienten med four-node sampling (D).
Lymfeknuder som kirurg angiver som suspekte ved sampling betragtes som SN og undersøges som sådan.

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
ÆLXRXX Lymfeknuder med metastase, med respons, antal

Operationspræparat efter neoadjuverende/præoperativ medicinsk behandling

Makroskopisk undersøgelse

Peroperativ makrovurdering af lumpektomipræparat kan ikke altid udføres. Det vurderes i forbindelse med MDT-konference, om det er relevant at foretage en sådan vurdering. Hvad enten der er tale om lumpektomi eller mastektomipræparat, er udskæringsproceduren af tumorområdet den samme.

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

Ved billedmæssig komplet respons tilstræbes kirurgisk resektion af et vævsstykke med en diameter på 2 cm med tumormarkør 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 markør) i sin helhed. Området vil oftest være hvidligt fast/elastisk og fibrøst omdannet.

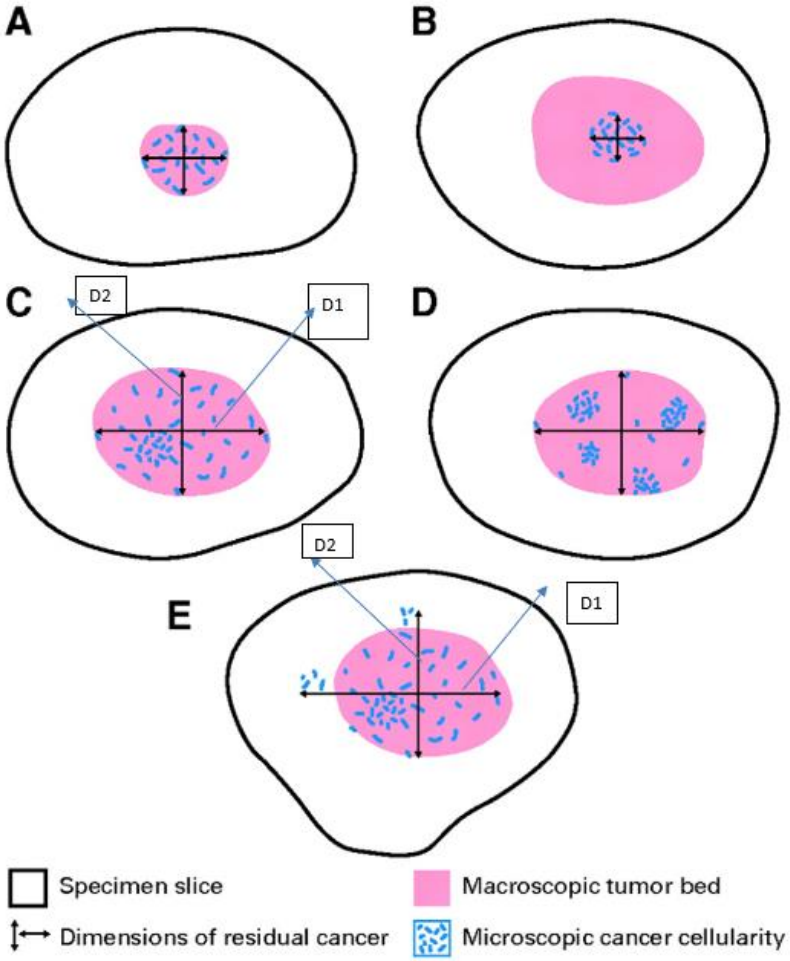
I de tilfælde hvor tumor kan identificeres makroskopisk, udtages der minimum 5-10 snit fra tumorområdet afhængig af størrelse i to dimensioner. Hvis der findes flere tumorfoci angives diameteren i mm af det største samlede tumorområde samt antallet af øvrige påviste tumorfoci.

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 3.5). Karinvasion samt mulig indvækst i brystvæg og hud beskrives.



Figur 3.6 Udmåling af tumorstørrelse efter præoperativ onkologisk behandling

Responsgradering

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 (d1 x d2); % CA; % CIS; antal lymfeknuder med tumorspredning og diameter af største metastase.

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

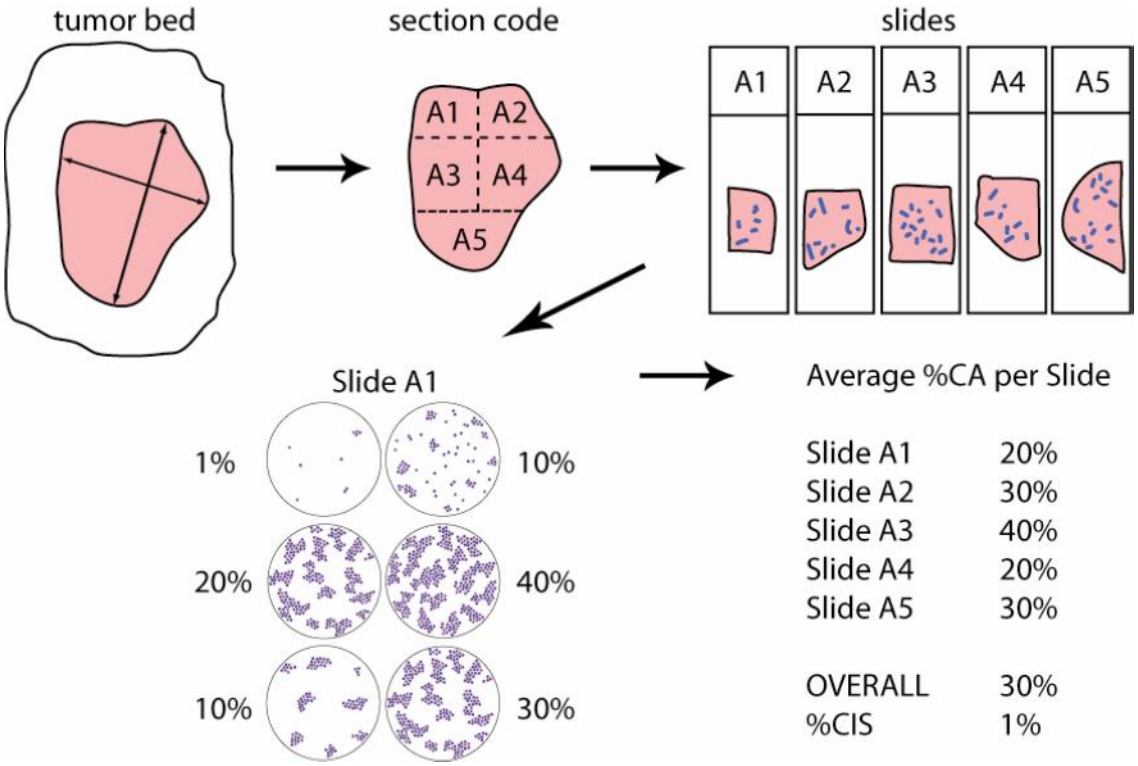
- RCB - 0 (komplet respons, pCR)
- RCB - I (minimal residual sygdom)
- RCB - II (moderat residual sygdom)
- RCB - III (ekstensiv residual sygdom)

RCB beregningen kan foretages via nedestående link:
http://www3.mdanderson.org/app/medcalc/index.cfm?pagename=jsconvert3 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 formlen indgår følgende parametre, hvor:

- d1 og d2 svarer til tumordimensioner hvor både invasivt karcinom og DCIS indgår (figur 7.1)
- % CA: Procent CA udgøres af procent af invasivt karcinom og DCIS indenfor d1 x d2.
- % CIS udgøres af procent DCIS ud af det samlede CA.
- LN svarer til antal af lymfeknuder med tumorspredning
- dmet svarer til diameter af største lymfeknude metastase

Eksempel på evaluering af % CA og % CIS ses i figur 3.7 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 (117). Endelig medfører endokrin behandling påvirkning af flere signalveje i tumorcellerne, som kan være årsag til tab af ER og ændring af HER-2 status (118).

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

33. 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 2-9; 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 5 mm makroskopisk margen og 2 mm mikroskopisk margen fra såvel DCIS som invasivt karcinom. 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 residualt mammakirtelvæv og/eller CIS forandringer. Der foretages ER og HER2 undersøgelse, idet receptorstatus kan have ændret sig under den adjuverende behandling (27).

Klassifikation og kodning:
Karcinomklassifikation sker efter WHO, Classification of Tumours, Breast Tumours 5th Edition, 2019 (9).
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 10-18 "Mastektomi", idet der tages særligt hensyn til beskrivelse af relationen til område for tidligere lumpektomi.

Aksilrecidiv efter tidligere udtagning af sentinel node eller aksilrømning:
Der modtages Re-SN efter lymfescintigrafi og aksilfedt svarende til niveau I og II ved non-detektion.

Isoleret aksilrecidiv:
Der modtages aksilfedt efter ikke-adekvat tidligere aksilrømning eller resektion af recidiv ifald der tidligere er udført adekvat aksilrømning.
Antal lymfeknuder angives og proceduren er som beskrevet i Anbefaling 20. Bygger på ekspertkonsensus.

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

Klassifikation af ikke epiteliale tumorer

34. 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.

Særlige tumortyper. Ikke-epiteliale tumorer i brystet.

Desmoid fibromatose, i mamma er en sjælden, lokal aggressiv, ikke-metastaserende, bløddelstumor, udgået fra fibroblaster og myofibroblaster. Disse patienter skal som udgangspunkt ikke opereres. Der henvises til retningslinje: Desmoid fibromatose - udredning og behandling, DMCG.dk (119).

Sarkomer

Sarkomer i mamma er meget sjældne tumorer og patienter med sarkomdiagnose henvises til de nationale sarkomcentre. Differentialdiagnostisk skal malign phyllodestumor og metaplastisk karcinom overvejes.

Makroskopi

Materialet der modtages, kan være en lumpektomi eller mastektomi, der beskrives som anført i anbefaling 2 og 3. Tumor er ofte solid, velafgrænset med moderat fast konsistens. Tumorstørrelse kan være 0,5-30 cm.Tumor beskrives, måles og udbredning af evt. nekrose i % af det samlede tumorvæv angives. Sarkomer kan være makroskopisk velafgrænsede trods histologisk invasion. Afstande til resektionsrande angives. Resektionsafstanden skal være mindst 10 mm. Der udtages mindst 1 snit per cm tumor, (ved meget store tumorer 1 snit pr. 2 cm), som inkluderer siderande nærmere end 15 mm, samt repræsentative udsnit af tumor og nekrotiske områder. Eventuelt knogle/ brusk indhold beskrives og afkalkes ved behov.

Mikroskopi

For alle sarkomer gælder at der mikroskopisk angives tumortype og gradering i henhold til WHO for bløddelstumorer (120).

Angiosarkomer i mamma udgør <1 % af alle maligne mammatumorer og inddeles i sporadisk og stråleinducerede angiosarkomer (121). Førstnævnte ses typisk i mammaparenkymet, Sidstnævnte opstår sekundært til lokal strålebehandling, oftest i huden og kan også involvere mammaparenkymet. Angiosarkomer er altid højmaligne, og graderes ikke (120). Der kan evt. udføres c-myc med henblik på stråleinduceret ætiologi.

Liposarkom har adipocyt uddifferentiering. Alle varianter af Liposarkom kan opstå i brystet og tumor har samme immunfænotype som i andre lokalisationer, fraset komponent af højt differentieret liposarkom i phyllodestumorer.

Ekstraskeletal Osteosarkom er en malign knoglederiveret tumor med pleomorfe spindleceller associeret med osteoid samt, knogle og evt. brusk. Der kan med fordel suppleres med enzymfarvning for alkalisk fosfatase, der udføres på frisk eller frosset væv.

Leiomyom og leiomyosarkom hhv. benign og malign variant af tumorer som udviser glatmuskelcelle differentiering. Leiomyosarkom er ligeledes meget sjælden i mamma. Immunfænotypen typisk med positiv reaktion for desmin, vimentin, SMA og 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 fra 40-50 år (122).

Makroskopi
Makroskopisk angives om læsionen er velafgrænset og om overfladen er glat. Det angives om der er kløftdannelser/ bladform. Mukoide, hæmorragiske og nekrotiske områder angives. Der udtages snit af evt. uskarpt afgrænsede områder med overgang til normalt væv. Afstand til resektionsrande angives.

Makroskopi
Makroskopisk angives om læsionen er velafgrænset og om overfladen er glat. Det angives om der er kløftdannelser/bladform. Mukoide, hæmorragiske og nekrotiske områder angives. Afstand til resektionsrande angives. Ved nålebioptisk 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 (123). 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 epiteliale komponent i form af epitelhyperplasi og CIS-forandringer, men hyppigst ses forandringerne i stromakomponenten i form af stromal overvækst. Der kan være heterologe elementer, fx liposarkom, osteosarkom, kondrosarkom eller angiosarkom. Såfremt der ikke er en epitelial komponent, bør tumor klassificeres som sarkom (Se sarkom afsnit). Det anbefales at diagnosen malign phyllodestumor ikke alene stilles på basis af en komponent af højt differentieret liposarkom, men på basis af andre stromale forandringer, jf. nedenfor. Højt differentieret liposarkom-komponent i phyllodestumorer er i modsætning til andre højt differentierede liposarkomer, negative i MDM2 og CDK4 (124). Periduktal stromal tumor vurderes som en undergruppe af phyllodes tumor med den forskel, at den ikke indeholder de kløverbladslignende konfigurationer. Stromacellerne er ER, PgR negative, og CD34 og S100 positive (9) .

Gradering
Gradering er semikvantitativ som inkluderer stromal cellularitet, stromal fordeling, mitose antal og afgrænsning i forhold til brystvævet i øvrigt (125-128) som vist i Tabel 3.2.

Tabel 3.2. Klassifikation af phyllodes tumorer

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	Fokal infiltrativ	Infiltrativ
Heterolog stromal uddifferentiering	Sjælden	Sjælden	Hyppig

Molekylære analyser:

Mutationer i MED12 i stromale celler ses både i fibroadenomer og benigne phyllodestumorer, FLNA, SEDT2, KMT2 MFL. er set i phyllodestumorer og TERT- mutationer fremmer progression af phyllodestumorer til borderline og malign type, og ses hovedsagelig i maligne phyllodestumorer (122, 129).

Tabel 3.3 Mutationer i fibroepiteliale tumorer

Fibroadenom	Benign phyllodes	Borderline phyllodes	Malign phyllodes
MED12, RARA	MED 12, RARA, FLNA, SETD2, KMT2D, MLL2, BCOR, MAP3K, RASSF1A, TWIST 1	FLNA, SETD2, KMT2D, MLL2, BCOR, MAP3K, RASSF1A, TWIST 1, NF1, RB1, PIK3CA, EGFR, TP53, ERBB4	FLNA, SETD2, KMT2D, MLL2, BCOR, MAP3K, RASSF1A, TWIST 1, NF1, RB1, PIK3CA, EGFR, TP53, ERBB4, TERT

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/bindevævskapsel hos patienter med brystimplantater med tekstureret overflade. Skønnet incidens i Danmark 1:7061 (130) . Hidtil registrerede tilfælde har alle været CD30 positive og ALK negative (120, 131). .

Makroskopi
Materialet, der modtages, kan udgøres af seromvæske og/eller kapselvæv. Det anbefales, at der sendes min. 10-50 ml seromvæske i spidsglas med henblik på cytospin/udtryg, fremstilling af koagel til immunhistokemi samt flow cytometri (120, 131, 132). Kapselvæv beskrives. Der udtages væv fra kapslen herunder fra evt. fibrin på overfladen, hvor flertallet af tumorcellerne befinder sig. Der henvises til udskæringsprocedure beskrevet af Lyapichev KA et al. (133).

Mikroskopi
Tumorcellerne udgøres af forstørrede, pleomorfe T-lymfocytter, herunder evt. hallmark celler med excentrisk beliggende hesteskoformede kerner. Ved infiltrativ vækst i kapslen/omgivende væv kan der desuden ses nekrose og et varierende akut inflammatorisk infiltrat (131). IHC inkluderer blandt andet CD30, CD20 og et panel af T-celle markører. Der kan henvises til videre udredning ved hæmatopatolog.

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 risikoreducerende mastektomi

35. Ved risikoreducerende mastektomi bør der udtages 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 risikoreducerende mastektomi hos højrisikopatienter anbefales det (under forudsætning af at der ikke findes fokale forandringer, som altid bør undersøges) at udtage snit fra papil eller hvis papilbevarende operation, tangentielt snit svarende til område under papillen. Der udtages evt. normalt væv til biobank. Anbefalingen bygger på ekspert konsensus.

SNOMED-kodning
P306Y4 mastektomi, subkutan med papilbevarelse
P306Y5 mastektomi, subkutan
Æ00361 risikoreducerende operation

Patientværdier og – præferencer

Nedfrysning af normalt væv i biobank giver mulighed for genetisk udredning af patient og eventuel 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 edition2006.
2. European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis, 4th edition - Supplements2013.
3. Gallagher R, Schafer G, Redick M, Inciradi M, Smith W, Fan F, Tawfik O. Microcalcifications of the breast: a mammographic-histologic correlation study using a newly designed Path/Rad Tissue Tray. Ann Diagn Pathol. 2012;16(3):196-201.
4. Kumaraswamy V, Carder PJ. Examination of breast needle core biopsy specimens performed for screen-detected microcalcification. J Clin Pathol. 2007;60(6):681-4.
5. 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. 2004;176(4):538-43.
6. 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.
7. 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.
8. Christiansen P, Bjerre K, Ejlertsen 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.
9. Board IAfRoCL. Breast Tumours, WHO Classification of Tumours, 5th Edition. 2019;2.
10. 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.
11. 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.
12. Ejlertsen 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.
13. Ejlertsen 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.
14. 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.
15. 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.
16. 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.
17. Loibl S, Gianni L. HER2-positive breast cancer. Lancet. 2016.

18. 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.
19. 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.
20. 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.
21. 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. J Clin Oncol. 2018;36(8):735-40.
22. 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.
23. 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.
24. Modi S, Jacot W, Yamashita T, Sohn J, Vidal M, Tokunaga E, et al. Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Low Advanced Breast Cancer. N Engl J Med. 2022;387(1):9-20.
25. 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.
26. Wilking U, Karlsson E, Skoog L, Hatschek T, Lidbrink E, Elmberger G, et al. HER2 status in a population-derived breast cancer cohort: discordances during tumor progression. Breast Cancer Res Treat. 2011;125(2):553-61.
27. 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.
28. Coiro S, Gasparini E, Falco G, Santandrea G, Foroni M, Besutti G, et al. Biomarkers Changes after Neoadjuvant Chemotherapy in Breast Cancer: A Seven-Year Single Institution Experience. Diagnostics (Basel). 2021;11(12).
29. www.dbcg.dk. [
30. Wolff AC, Somerfield MR, Dowsett M, Hammond MEH, Hayes DF, McShane LM, et al. Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer: ASCO-College of American Pathologists Guideline Update. J Clin Oncol. 2023;41(22):3867-72.
31. Tarantino P, Viale G, Press MF, Hu X, Penault-Llorca F, Bardia A, et al. ESMO expert consensus statements (ECS) on the definition, diagnosis, and management of HER2-low breast cancer. Ann Oncol. 2023;34(8):645-59.

32. Rüschoff J, Friedrich M, Nagelmeier I, Kirchner M, Andresen LM, Salomon K, et al. Comparison of HercepTest™ mAb pharmDx (Dako Omnis, GE001) with Ventana PATHWAY anti-HER-2/neu (4B5) in breast cancer: correlation with HER2 amplification and HER2 low status. Virchows Archiv : an international journal of pathology. 2022;481(5):685-94.
33. 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.
34. Burstein HJ, Curigliano G, Loibl S, Dubsky 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.
35. 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.
36. Buus R, Sestak I, Kronenwett R, Denkert C, Dubsky 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).
37. 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.
38. Sestak I, Cuzick J, Dowsett M, Lopez-Knowles E, Filipits M, Dubsky 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.
39. 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.
40. 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.
41. Buyse 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.
42. Drukker CA, van Tinteren H, Schmidt MK, Rutgers EJ, Bernards R, van de Vijver MJ, Van't Veer LJ. Long-term impact of the 70-gene signature on breast cancer outcome. Breast Cancer Res Treat. 2014;143(3):587-92.
43. 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.

44. 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.
45. 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.
46. 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.
47. 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.
48. 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.
49. 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).
50. 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.
51. 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.
52. 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.
53. UEMS Specialists SoP. Declaration on Molecular Pathology. 2013.
54. 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.
55. 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.
56. 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.
57. 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.
58. 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. Ann Oncol. 2019;30(2):236-42.

59. Tramm T, Di Caterino T, Jylling AB, Lelkaitis G, Laenkholm 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.
60. Fanucci KA, Bai Y, Pelekanou V, Nahleh ZA, Shafi S, Burela S, et al. Image analysis-based tumor infiltrating lymphocytes measurement predicts breast cancer pathologic complete response in SWOG S0800 neoadjuvant chemotherapy trial. npj Breast Cancer. 2023;9(1):38.
61. Loi S, Salgado R, Adams S, Pruneri G, Francis PA, Lacroix-Triki M, et al. Tumor infiltrating lymphocyte stratification of prognostic staging of early-stage triple negative breast cancer. NPJ Breast Cancer. 2022;8(1):3.
62. 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. Ann Oncol. 2015;26(2):259-71.
63. 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.
64. 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.
65. 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.
66. Cortes J, Cescon DW, Rugo HS, Nowecki Z, Im SA, Yusof MM, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy for previously untreated locally recurrent inoperable or metastatic triple-negative breast cancer (KEYNOTE-355): a randomised, placebo-controlled, double-blind, phase 3 clinical trial. Lancet. 2020;396(10265):1817-28.
67. Schmid P, Cortes J, Dent R, Pusztai L, McArthur H, Kummel S, et al. Event-free Survival with Pembrolizumab in Early Triple-Negative Breast Cancer. N Engl J Med. 2022;386(6):556-67.
68. 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.
69. 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.
70. 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.
71. 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.
72. 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.

73. 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.
74. 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.
75. 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.
76. 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.
77. Andre F, Filleron T, Kamal M, Mosele F, Arnedos M, Dalenc F, et al. Genomics to select treatment for patients with metastatic breast cancer. Nature. 2022;610(7931):343-8.
78. Kringelbach T, Højgaard M, Rohrberg K, Spanggaard I, Laursen BE, Ladekarl M, et al. ProTarget: a Danish Nationwide Clinical Trial on Targeted Cancer Treatment based on genomic profiling - a national, phase 2, prospective, multi-drug, non-randomized, open-label basket trial. BMC cancer. 2023;23(1):182.
79. 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.
80. 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.
81. 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. J Surg Oncol. 2016;113(6):609-15.
82. Dixon JM, Thomas J, Kerr GR, Williams LJ, Dodds C, Kunkler IH, Macaskill EJ. 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.
83. 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.
84. 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.
85. http://www.cancerbiobank.dk/.
86. http://www.patobank.dk/.
87. Maguire A, Brogi E. Sentinel Lymph Nodes for Breast Carcinoma: A Paradigm Shift. Arch Pathol Lab Med. 2016;140(8):791-8.
88. CAP. CAP Cancer Protocol Bresast Invasive. 2018.
89. Harrison B. Update on sentinel node pathology in breast cancer. Seminars in diagnostic pathology. 2022;39(5):355-66.

90. Balla A, Weaver DL. Pathologic Evaluation of Lymph Nodes in Breast Cancer: Contemporary Approaches and Clinical Implications. Surg Pathol Clin. 2022;15(1):15-27.
91. Weaver DL, Le UP, Dupuis SL, Weaver KA, Harlow SP, Ashikaga T, Krag DN. Metastasis detection in sentinel lymph nodes: comparison of a limited widely spaced (NSABP protocol B-32) and a comprehensive narrowly spaced paraffin block sectioning strategy. Am J Surg Pathol. 2009;33(11):1583-9.
92. Carmon M, Olsha O, Rivkin L, Spira RM, Golomb E. Intraoperative palpation for clinically suspicious axillary sentinel lymph nodes reduces the false-negative rate of sentinel lymph node biopsy in breast cancer. Breast J. 2006;12(3):199-201.
93. AJCC. AJCC Cancer Staging Manual. 2017:605 - 9.
94. 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.
95. Allred DC. Ductal carcinoma in situ: terminology, classification, and natural history. J Natl Cancer Inst Monogr. 2010;2010(41):134-8.
96. Cserni G, Sejben A. Grading Ductal Carcinoma In Situ (DCIS) of the Breast - What's Wrong with It? Pathol Oncol Res. 2019.
97. 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. Mod Pathol. 2010;23(2):260-9.
98. Wen HY, Brogi E. Lobular Carcinoma In Situ. Surg Pathol Clin. 2018;11(1):123-45.
99. 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.
100. 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.
101. 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.
102. 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.
103. 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.
104. 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.
105. 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.

106. 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.
107. 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.
108. Cortazar P, Geyer CE, Jr. Pathological complete response in neoadjuvant treatment of breast cancer. Ann Surg Oncol. 2015;22(5):1441-6.
109. 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.
110. 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.
111. 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.
112. 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.
113. 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.
114. TNM Classification of Malignant Tumours 8th Edititon, UICC2016.
115. Rubio IT. Sentinel lymph node biopsy after neoadjuvant treatment in breast cancer: Work in progress. Eur J Surg Oncol. 2016;42(3):326-32.
116. 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.
117. 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.
118. 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.
119. dmcg.dk/Kliniske-retningslinjer-opdelt-paa-dmcg/sarkomer/desmoid-fibrose--udredning-og-behandling. 2023.
120. Jones JL, Hanby AM, Wells C, Calaminici M, Johnson L, Turton P, et al. Breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma (BIA-ALCL): an overview of presentation and pathogenesis and guidelines for pathological diagnosis and management. Histopathology. 2019;75(6):787-96.

121. Bonito FJP, de Almeida Cerejeira D, Dahlstedt-Ferreira C, Oliveira Coelho H, Rosas R. Radiation-induced angiosarcoma of the breast: A review. Breast J. 2020;26(3):458-63.
122. Lissidini G, Mulè A, Santoro A, Papa G, Nicosia L, Cassano E, et al. Malignant phyllodes tumor of the breast: a systematic review. Pathologica. 2022;114(2):111-20.
123. Chen K, Chen Y, Cartwright P, Jacobs L. Optimizing Surgical Treatment for Phyllodes Tumor. Current Breast Cancer Reports. 2018;10(2):55-61.
124. Inyang A, Thomas DG, Jorns J. Heterologous Liposarcomatous Differentiation in Malignant Phyllodes Tumor is Histologically Similar but Immunohistochemically and Molecularly Distinct from Well-differentiated Liposarcoma of Soft Tissue. Breast J. 2016;22(3):282-6.
125. Guerrero MA, Ballard BR, Grau AM. Malignant phyllodes tumor of the breast: review of the literature and case report of stromal overgrowth. Surg Oncol. 2003;12(1):27-37.
126. 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.
127. 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.
128. Papas Y, Asmar AE, Ghandour F, Hajj I. Malignant phyllodes tumors of the breast: A comprehensive literature review. Breast J. 2020;26(2):240-4.
129. Dadmanesh F, Li X, Leong M, Maluf H, Balzer B. The Genetic Landscape of Fibroepithelial Lesions of the Breast. Advances in anatomic pathology. 2023;30(6):415-20.
130. Lægemiddelstyrelsen. Brystimplanterede kvinder har minimal øget risiko for udvikling af lymfekræft. Information til sundhedsfaglige. 2021.
131. Jaffe ES, Ashar BS, Clemens MW, Feldman AL, Gaulard P, Miranda RN, et al. Best Practices Guideline for the Pathologic Diagnosis of Breast Implant-Associated Anaplastic Large-Cell Lymphoma. J Clin Oncol. 2020;38(10):1102-11.
132. Santanelli di Pompeo F, Clemens MW, Atlan M, Botti G, Cordeiro PG, De Jong D, et al. 2022 Practice Recommendation Updates From the World Consensus Conference on BIA-ALCL. Aesthetic surgery journal. 2022;42(11):1262-78.
133. 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 april 2022.

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 patologiudvalgets medlemmer og efterfølgende er der opnået konsensus på møder i patologiudvalget.

Interessentinvolvering

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

Høring

Har ikke været i offentlig høring.

Godkendelse

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

Administrativ godkendelse:
29. april 2024.

Anbefalinger, der udløser betydelig merudgift

Ingen anbefalinger vurderes at udløse betydelig merudgift.

Behov for yderligere forskning

Ikke relevant.

Forfattere og habilitet

Anbefalingen er udarbejdet af DBCGs Patologiudvalg:

- Anne-Vibeke Lænkholm, overlæge, Patologiafdelingen, Sjællands Universitetshospital. Formand for patologiudvalget. Interessekonflikt: ingen
- Anne Marie Bak Jylling, overlæge, Afdeling for Klinisk Patologi, Odense Universitetshospital. Interessekonflikt: ingen.
- Anne Roslind, overlæge, Patologiafdelingen Herlev-Gentofte Universitetshospital. Interessekonflikt: ingen.
- Amuras Samulionis, Patologiafdelingen, Aalborg Universitetshospital. Interessekonflikt: ingen.
- Afrodita Mustafa-Guguli, Patologiafdelingen, Aabenrå. Interessekonflikt: ingen.
- Eva Balslev, overlæge, Patologiafdelingen Herlev-Gentofte Universitetshospital
- Lada Thomsen, Klinisk Diagnostisk Afdeling, Klinisk Patologisk Anatomi, Esbjerg. Interessekonflikt: ingen.
- Maj-Lis Møller Talmann, overlæge, Patologiafdelingen, Rigshospitalet. Interessekonflikt: ingen.
- Peter Rago, overlæge, Patologisk Institut, Regionshospitalet Viborg. Interessekonflikt: ingen.
- Trine Tramm, overlæge, Patologisk Institut, Århus Universitetshospital. Interessekonflikt: ingen.
- Unnar Torshamar, overlæge, Klinisk Patologi, Vejle Sygehus. Interessekonflikt: ingen.

Jf. Habilitetspolitikken henvises til deklaration via Lægemiddelstyrelsens hjemmeside for detaljerede samarbejdsrelationer: https://laegemiddelstyrelsen.dk/da/godkendelse/sundhedspersoners-tilknytning-til-virksomheder/lister-over-tilknytning-til-virksomheder/apotekere,-laeger,-sygeplejersker-og-tandlaeger

Plan for opdatering

Næste revision forventes gennemført i 2026.

Version af retningslinjeskabelon

Retningslinjen er udarbejdet i version 9.3 af skabelonen.

6. Monitoreringsplan

Udvikling af kvaliteten på dette område understøttes af viden fra DBCG i regi af Regionernes Kliniske Kvalitetsudviklingsprogram (RKKP), idet indikatorerne i databasen skal belyse relevante kliniske retningslinjer.

Den kliniske kvalitetsdatabases styregruppe har mandatet til at beslutte databasens indikatorsæt, herunder hvilke specifikke processer og resultater der monitoreres i databasen.

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.

7. Bilag

Bilag 1 - Algoritme til beregning af residual cancer burden

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

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

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

Hvor:

- d1 og d2 svarer til tumordimensioner (mm)
- %CA svarer til procent af invasivt tumor og DCIS i det todimensionelle tumorområde
- %CIS svarer til procent af DCIS 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 https://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 malignitetssuspekte celler
C3 M69700 atypiske celler
C4 M69760 malignitetssuspekte 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

M852B2 lobulært karcinom in situ, florid 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 karcinomM84803 mucinøst adenokarcinom
M85033 papillært duktalt karcinom
M85073 mikropapillært karcinom
M85093 invasivt solidt papillært karcinom
M85043 invasivt intracystisk karcinom
M857x3 metaplastisk karcinom
M82463 Neuroendokrint karcinom
M82403 Neuroendokrin tumor
M82903 Onkocytært karcinom
M83143 Lipidrigt karcinom
M83143 Glykogenrigt karcinom
M84103 Sebaceocellulært karcinom
M84703 Mucinøst cystadenokarcinom
M85503 Acinic cell karcinom
M85023 Sekretorisk karcinom
M84303 Mukoepidermoidt karcinom
M85253 Polymorft adenokarcinom

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
M850a2 duktalt karcinom in situ, mikropapillær type
M85032 papillært duktalt karcinom in situ
M85092 solidt papillært karcinom in situ
M85042: intracystisk karcinom, ikke invasivt
M85202 lobulært karcinom in situ
M852a2 lobulært karcinom in situ, pleomorf variant
M852B2 lobulært karcinom in situ, florid variant
M85402 Paget's disease of the nipple

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
ÆTD0C1 tumordiameter ≤0.5 mm
ÆTD0A1 tumordiameter ≤ 1 mm (kan ved behov suppleres med ÆF5140 mikroinvasiv)

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

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

PD-L1
ÆKPxxx PD-L1 positivitet, hvor xxx angiver procent.
ÆKPA00 PD-L1 positivitet under 1%

PD-L1 kombineret positiv score (CPS)
ÆKRxxx PD-L1 CPS, hvor xxx angiver den kombinerede score som et absolut tal fra 0-100

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
ÆLXxxx 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

Risikoreducerende indgreb
Æ00361 operativt indgreb, profylaktisk

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
F29600 HER2 ekspression score 0
F29604 HER2 ultralav ekspression (1-10%)
F29605 HER2 ekspression score 1+ (>10%)
F29606 HER2 ekspression score 2+
F29607 HER2 ekspression score 3+

FE13b1 HER2 genstatus normal
FE13b2 HER2 genstatus borderline
FE13b5 HER2 genamplifikation

PIK3CA
FE13F0 PIK3CA mutation ikke påvist
FE13F3 PIK3CA gen muteret

P-koder for procedure

P31060 finnålsaspirat
P30610 biopsi
P30990 nålebiopsi
P11005 vakuumassisteret ekscision
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 billeddiagnostisk 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 vedr. indberetning, patologi:
https://www.dbcg.dk/images/PDF/Web-bruger/Vejledning_vedr%C3%B8rende_indberetning_210624.pdf

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

Restkarcinom i kavitetsvæg: 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 definitorisk 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. Karcinominfiltratets 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 karcinominfiltrat.
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.

Afstand til superficielle flade (superficielle subcutane fascie): Korteste afstand hvad enten det er fra invasivt karcinom eller DCIS til ikke hudbeklædt superficiel subcutan fascie.

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.

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
Mitosetallet vurderes i den mest mitoserige del af den invasive tumor og tælles optimalt i ca. 10 sammenhængende High Power Fields (HPF) afhængig af det enkelte mikroskops HPF diameter.

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: 0: hvis IHC score = 0, Ultralav: < 10%, lav: 1+ eller 2+ 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.

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.

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. Karcinominfiltratets 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 karcinominfiltrat.
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.

Afstand til superficielle flade (superficielle subcutane fascie): Korteste afstand hvad enten det er fra invasivt karcinom eller DCIS til ikke hudbeklædt superficiel subcutan fascie.

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:
Procent CA udgøres af procent af invasivt karcinom og DCIS indenfor d1 x d2.
Procent CIS udgøres af procent DCIS ud af det samlede CA.
Antal lymfeknuder med metastase (omfatter alle lymfeknuder med karcinominfiltration 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) ≤ 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: 0: hvis IHC score = 0, Ultralav: ≤10%, lav: 1+ eller 2+ 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.

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.

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
Mitosetallet vurderes i den mest mitoserige del af den invasive tumor og tælles optimalt i ca. 10 sammenhængende High Power Fields (HPF) afhængig af det enkelte mikroskops HPF diameter. Vær opmærksom på særlig anbefaling ved digital aflæsning. Se retningslinje

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: 0: hvis IHC score = 0, Ultralav: ≤ 10%, lav: 1+ eller 2+ 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.

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.

Vejledning – In Situ skema.
Hvis der stilles en in situ diagnose uden samtidig invasivt karcinom, indtastes In Situ Patologiskema online via DBCG's hjemmeside (www.dbcg.dk).

Histologiske subtyper:
DCIS:
Der skelnes mellem ren mikropapillifer type og non-mikropapillifer type. Herudover findes øvrige papillære varianter, der fremgår af drop-down menu.
LCIS:
Der skelnes mellem klassisk lobulært karcinom in situ (LCIS), florid lobulært karcinom in situ (FLCIS) og pleomorft lobulært karcinom in situ (PLCIS).
E-cadherin kan anvendes til at differentiere mellem DCIS og LCIS. Er positiv i DCIS og (oftest) negativ i LCIS.

Læsionens størrelse:
Læsionens udbredelse registreres i mm. Størrelsen er en kombination af makroskopisk og mikroskopisk vurdering.
Ved en makroskopisk identificerbar tumorproces defineres læsionens udbredelse som tumors største diameter. I andre tilfælde vil størrelsen være et skøn med endelig udmåling på baggrund af en samlet patoanatomisk og billeddiagnostisk vurdering.
I tilfælde af, at der foreligger en proces uden makroskopisk og/eller røntgenologisk afgrænset læsion/tumor, og der er flere spredte foci med normalt mammavæv imellem, defineres læsionens udbredelse som største fokus' største diameter.
Bemærk, at et fokus, jf. udskæringsproceduren, godt kan udbrede sig over flere snit.

Afstand til nærmeste sideresektionsrand (DCIS og F/PLCIS):
Hvis der ikke er bundfascie på præparatet, betragtes den profunde resektionsrand som resektionsrand på linje med de øvrige sideresektionsrande, hvor afstanden angives til den nærmeste af disse.

Afstand til superficielle flade (superficielle subcutane fascie): Korteste afstand hvad enten det er fra invasivt karcinom eller DCIS til ikke hudbeklædt superficiel subcutan fascie.

Kernegradering af DCIS:
Grad 1: Kerner 1 - 1,5 x erytrocytdiameter med diffus kromatin og utydelige nukleoler.
Grad 2: Kerner 1 - 2 x erytrocytdiameter med grov kromatin og sjældne nukleoler.
Grad 3: Kerner større end 2 x erytrocytdiameter med vesikulært kromatin og en til flere nukleoler.
Gradering foretages på lavest differentierede foci, som ikke nødvendigvis behøver at være de dominerende.

Van Nuys klassifikation:
Gruppe 1: Kernegrad 1 eller 2, ingen nekrose.
Gruppe 2: Kernegrad 1 eller 2, + nekrose (comedotype).
Gruppe 3: Kernegrad 3, nekrose kan være til stede eller ej.

Sentinel node:
Antal lymfeknuder anføres. Kun hvis samtlige lymfeknuder er uden tegn på malignitet eller udelukkende har enekeltcelleinfiltration anvendes In Situ-skemaet. Hvis der i blot én lymfeknude påvises makro- eller mikro-metastase anvendes skema for invasivt karcinom.

Biomarkørundersøgelse:
Østrogenreceptor aflæses og angives i %, hvis relevant.

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 (114).

Æ koder for yPTN:

ÆY1810	ypTis
ÆY181A	ypTa
ÆY1811	ypTis(DCIS)
ÆY1812	ypTis(LCIS)
ÆY1813	ypTis(Paget)
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

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, ud over de centrale anbefalinger (kapitel 1 – quick guide), en beskrivelse af grundlaget for anbefalingerne – herunder den tilgrundliggende evidens (kapitel 3), referencer (kapitel 4) og anvendte metoder (kapitel 5).
Anbefalinger mærket A baserer sig på stærkeste evidens og anbefalinger mærket D baserer sig på svageste evidens. 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:

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

Retningslinjeskabelonen er udarbejdet på baggrund af internationale kvalitetskrav til udvikling af kliniske retningslinjer som beskrevet af både AGREE II, GRADE og RIGHT.

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

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