

Kvalitetsdokument för bröstpatologi

Bilaga till Nationellt vårdprogram för
Bröstcancer

2022-02-17 Version: 4

Innehållsförteckning

Kvalitetsdokument för bröstpatologi	1
Bilaga till Nationellt vårdprogram för Bröstcancer.....	1
Utskärningsanvisningar	1
Preparat med cancer (invasiv och/eller in situ)	1
Preparat utan påvisad cancer	3
Mikroskopisk undersökning och bedömning	3
Gradering av in situ cancer och subtypning	3
Gradering av invasiv bröstcancer	3
Stadieindelning	6
Biomarköranalyser – grundpanel för alla invasiva tumörer	7
Sammanfattning	7
Östrogen- och progesteronreceptorstatus – immunhistokemisk metod	8
Proliferationsmarkör Ki67 – immunhistokemisk metod	9
HER2 status – analysmetoder	9
Biomarköranalyser – tilläggsanalyser	11
Tumörinfiltrerande lymfocyter (sTIL)	11
Histopatologisk utvärdering av preoperativ (neoadjuvant) behandlingssvar	12
PD-L1 analys	12
Genexpressionsprofilering	12
Bildanalys	13
Genomisk profilering – DNA analys	13
Information i remissens svarsdel	13
Koder och beteckningar	16
SNOMED-kodning	16
Kvalitetsindikatorer	21
Författare (KVASt-gruppen för bröstpatologi)	22
Referenser	23

BILAGA 1

Kvalitetsdokument för bröstpatologi

2020-05-06 Version 1.

2020-06-01 Version 2.

2021-10-27 Version 3.

2022-02-17 Version 4.

Förord

Detta är en uppdaterad version av KVASt-dokumentet från år 2020 och är bilaga till nationella vårdprogrammet för bröstcancer. Sedan senaste version år 2020 finns framförallt uppdateringar angående Ki67-bedömning och förtydligande angående utförande av HER2-analys. Dessutom finns ett nytt avsnitt med kvalitetsindikatorer.

Utskrifningsanvisningar

Preparat med cancer (invasiv och/eller in situ)

Mastektomi och bröstbevarande kirurgi (partiell mastektomi, "sektor")

Preparatets vikt och mått i tre dimensioner noteras. Eventuell hud och suturmarkeringar anges.

Preparatröntgen bör utföras på alla partiella mastektomipreparat och kan med fördel utföras även på mastektomipreparat med multipla tumörer, mikrokalk eller icke-palpabla förändringar. Om inte resektionskanter är tuschade av kirurgerna, tuschas alla ytor med separata färger efter ett angivet schema. Sidokanterna (circumferent yta) kan benämnas laterala, mediala, kraniala och kaudala, eller orienteras efter klockslag. Övriga ytor benämns ventral och dorsal (alternativ "hudnära" och "fascial").

Det är av central betydelse att den kliniska tumörbeskrivningen (tumörstorlek, antal, lokalisering) och eventuell tumörmarkering, kan korreleras och spåras genom den makroskopiska beskrivningen, och därmed till den mikroskopiska diagnosen.

Val av tumörmarkeringsmetod kan göras lokalt i samråd mellan kirurgi, radiologi, onkologi och patologi. Kolindikering är enkel och billig att utföra. Den vägleder kirurg men har nackdelen att den inte syns radiologiskt och kan vara svår att återfinna histopatologiskt. Metallclips har fördelen att synas radiologiskt och makroskopiskt. Ett annat alternativ är radioaktiva korn.

Vid neoadjuvant behandling ska tumören alltid markeras preoperativt (innan start av neoadjuvant behandling) för att kunna identifiera tumören i operationspreparatet vid komplett respons.

Största möjliga uppmätta tumörstorlek noteras (av 3 dimensioner) och avstånd till dorsal resektionsyta, ventral och sidoresektionsyta antecknas.

När tumör ses makroskopiskt tydlig och välvgränsad kan hela tumörområdet bäddas i standardklossar. Standardklossar har fördelen att vara lättillgängliga för kompletterande immunhistokemisk undersökning. Vid stora, diffust utbredda, eller svåravgränsade tumörer, är storsnitt till god hjälp. Storsnitt täcker stora ytor med bibehållna relationer mellan olika strukturer och resektionsytor. Storsnitt är till hjälp vid oklart tumörfynd efter neoadjuvant behandling, utbredd DCIS eller utbredd diffust växande lobulär cancer.

I princip skall det bäddas tillräckligt med vävnad – inte för lite och inte för mycket. Hur mycket beror på tumören, preparattypen och tumörutbredningen. Bitar skall tas för fastställande av tumörstorlek, tumörutbredning och radikalitet. Vid unifokal tumör räcker ett mindre antal bitar. Vid mikrokalk utan makroskopiskt synlig tumör är det nödvändigt att bädda mer vävnad, ibland hela preparatet. Från preparatet tas bitar till dokumentation av mikroskopisk tumörstorlek. I de flesta fall med invasiv cancer < 20 mm kan en bit bäddas i en kassett. Vid större tumörer kan storsnitt användas eller kan tumörområdet kartläggas genom att delas i flera små kassetter med motsvarande kanter märkta för orientering. Vid stora tumörer med största tumörmått vinkelrätt mot snittplanet tas snitt med ungefär 1 cm mellanrum och storleken beräknas med hjälp av skivtjocklek och antal tumörensagerade skivor och jämförs eventuellt med radiologiska mått.

Vid flera invasiva tumörer dokumenteras varje tumör som ovan, avstånden mellan tumörerna mäts makroskopiskt. Alternativt kan de avbildas i storsnitt.

Ett snitt vinkelrätt mot dorsal resektionsyta närmast tumören tas om inte denna är med i tumörsnittet. Ange om dorsal fascia är fri och rörlig.

Preliminär radikalitetsbedömning kan göras på preparatröntgen och makroskopiskt men vid definitiv radikalitetsbedömning är de histologiska marginalerna avgörande.

Tumörvävnad till tumörbiobank tillvaratas enligt lokala anvisningar. Tumörvävnad med kontrollerad fixeringstid för biomarkörbestämning kan med fördel tillvaratas färsk och fixeras i separat kassett. Notera tidpunkten då tumörbiten läggs i och tas ur formalinet. Om inte tumörbit tillvaratas färsk skall preparatet skivas enligt beskrivning nedan för att säkerställa god fixering. Vid mikrokalk och multipla tumörer kan skivorna preparatröntgas.

Sentinel node

Varje sentinel node (SN) mäts och bäddas separat. Försiktig dissektion måste användas för att säkra att körtlarna är hela och att antalet är rätt. Syftet med undersökningen är att hitta alla metastaser > 2 mm varför SN makroskopisk skivas i maximalt 2 mm tjocka skivor. I praktiken betyder detta att SN < 4 mm kan undersökas hela, de > 4 mm kan halveras parallellt med längdaxeln. SN > 10 mm skärs i flera bitar där tjockleken på bitarna är 2 mm eller mindre, de kan skäras i 2 mm tunna skivor, vinkelrätt mot längsaxeln.

Vid fryssnitt av färska SN undersöks bitarna med ett eller flera ytliga seriesnitt på samma nivå. Nivåsnittning bör undvikas vid fryssnittning då det finns risk att metastaser bortsnittas. Vid makroskopisk metastas i en SN räcker det med fryssnitt från denna SN. Fryssnittning är resurs- och tidskrävande och undersökningens omfattning bör göras i överenskommelse med det lokala multidisciplinära teamet.

Immunhistokemi på fryssnitt kan användas efter lokala rutiner. Handläggning av efterföljande formalinfixerat och paraffinbäddat material beror på fynden vid fryssnittningen:

- Vid negativt fryssnitt och vid fynd av metastas ≤ 2 mm snittas paraffinsnitt i 3 nivåer med 200 μm emellan.
- Vid fryssnittfynd av metastas > 2 mm är ett paraffinsnitt tillräckligt.

Immunhistokemisk undersökning med cytokeratin bör utföras på negativa sentinel nodes vid diffus (lobulär) tumörväxt och efter neoadjuvant (preoperativ) behandling, i överenskommelse med det lokala multidisciplinära teamet.

Axillpreparat

Stora lymfkörtlar delas i längdaxeln och båda halvorna bäddas med en lymfkörtel per kassett. Större lymfkörtlar fördelas i flera kassetter. Lymfkörtlar < 4 mm kan bäddas odelade och flera tillsammans i en kassett. Varje paraffinblock undersöks med ett haematoxylin-eosin färgat (HE) snitt. Från stora lymfkörtlar med makroskopiskt synlig metastas kan det räcka med en bäddad bit, men lymfkörteln skall undersökas i sin helhet om metastasen inte bekräftas mikroskopiskt. Vid misstanke på kvarvarande metastas (t ex fibros) efter neoadjuvant behandling rekommenderas immunhistokemisk undersökning med pan-cytokeratiner.

Preparat utan påvisad cancer

Riskreducerande/profylaktisk mastektomi: Noggrann makroskopisk undersökning och om makroskopisk undersökning är normal undersöks 1 vävnadsbit per kvadrant och mamillbas mikroskopiskt. Korrelation med preoperativ bilddiagnostik bör ske vid den patologiska bedömningen.

Reduktionsplastik: Noggrann makroskopisk undersökning och om inget avvikande ses undersöks 1 vävnadsbit per bröst.

Excisionsbiopsier och diagnostiska biopsier: Omhändertars som partiell mastektomi. Representativa snitt tas från förändringen och från resektionskanter.

Mikroskopisk undersökning och bedömning

Bröstcancer typas morfologiskt i enlighet med internationell referenslitteratur WHO-klassificering 5:e upplagan [1]. Immunhistokemisk undersökning används som komplement till den morfologiska undersökningen för att bedöma till exempel tumörtyp, atypi och invasivitet.

Gradering av in situ cancer och subtypning

För bedömning av premaligna förändringar hänvisas till WHO-klassificering 5:e upplagan [1].

Gradering av invasiv bröstcancer

Morfologisk gradering av tumörgrad sker enligt Nottingham Histologic Grade (NHG). Gradering kan utföras i mikroskop eller digitalt.

Reproducerbarheten av låg (NHG 1) versus hög (NHG 3) tumörgrad är förhållandevis god under förutsättning att graderingen utförs noggrant och i enlighet med de riktlinjer som publicerats [1].

2]. Tumörgraden ska väga tyngre än Ki67-index vid indelning i prognostiska undergrupper (luminal A-lik versus luminal B-lik) [3].

En metodologisk svårighet är att över 50% av samtliga invasiva tumörer hamnar inom intermediärgruppen (NHG2) vilken inte är en tumörbiologisk entitet och dessutom saknar kliniskt värde [4-6]. Det är av stor vikt för behandlande kliniker att kunna dela in ER+, HER2-bröstcancer i hög- resp låg risk, vilket normalt görs genom att väga samman tumörgrad, Ki67 och tumörstadium.

Alla typer av invasiv bröstcancer kan och bör graderas vilket även innefattar preoperativa biopsier för ställningstagande till preoperativ (neoadjuvant) behandling. Graderingen av preoperativa biopsier är preliminär och kan komma att ändras vid bedömning på operationspreparatet. Mikroinvasiv bröstcancer graderas ej. En specifik grad (NHG1, 2 eller 3) bör anges och inte ett intervall (t ex NHG 1-2). I svårbedömda fall, vid mycket små tumörer och vid biopsier kan prefixet ”närmast” anges.

Separata tumörhårdar med olika morfologi graderas separat, detsamma gäller när två morfologiskt helt skilda tumörtyper förekommer inom samma tumör (invasivt blandat carcinom). En god fixering är en förutsättning för korrekt gradering. Dålig fixering omöjliggör säker bedömningen av samtliga tre ingående parametrar i NHG: cellkärnorna blir svullna och vakuoliserade (kärnatypin kan ej värderas), gångepitelet lossnar och dissocierar (andelen öppna tubuli kan ej värderas) samt mitoserna blir svåra att skilja från pyknotiska cellkärnor, apoptotiska celler och autolyserat material. Dessutom minskar antalet mitoser med ökad tid till fixering [7]. Det är därför viktigt att ha en klar gräns för när man avstår från gradering. Bra kvalitet på rutinfärgning med HE är en förutsättning för diagnostik och histologisk gradering inom bröstpatologi, varför det rekommenderas att avdelningar deltar i externa kvalitetssäkringsprogram.

Körtelgrad

Granska samtliga tumörglas i låg förstoring för att bedöma andelen öppna, tubulära invasiva strukturer, med polariserade epitelceller, i procent av hela den invasiva cancerens epitelkomponent. In situ komponenter skall således exkluderas. Kribriforma invasiva strukturer jämförs med tubulära komponenter. Detsamma gäller invasiva papillära formationer, men dessa är extremt ovanliga.

Poäng tilldelas enligt följande:

Poäng	Andel körtelstrukturer
1	> 75 %
2	10–75 %
3	< 10 %

Kärngrad

Kärnatypigraden är den svårast reproducerbara parametern i NHG och kräver att man regelbundet kalibrerar sin uppfattning om kärnatypigrad mot bildmaterial. I det aktuella

preparatet utgör normalt gångepitel den interna referensen. Kärnatypin består av 3 komponenter (kärnstorlek, storleksvariabilitet, kromatinmönster samt nukleoler) som skall värderas inom hela tumörcellspopulationen och alltid jämföras med det normala gångepitelet. Det skall dock poängteras att det är kärnstorleken som är det primära kriteriet. De övriga parametrarna är sekundära. Nedan följer ett försök till verbal beskrivning av kärnatypi:

Poäng	Beskrivning av kärnatypi
1	Små, regelbundna cellkärnor. Låg intercellulär variabilitet. Regelbundet kromatin, små eller inga synliga nukleoler. Lindrig avvikelse från det normala gångepitelet (<1,5 ggr storleken av cellkärnor i det normala gångepitelet)
2	Måttligt förstorade cellkärnor. Måttlig intercellulär variabilitet. Ofta vesikulära cellkärnor med synlig, solitär nukleol. Måttlig avvikelse från det normala gångepitelet (1,5-2 ggr storleken av cellkärnor i det normala gångepitelet).
3	Stora oregelbundna kärnor med hög intercellulär variabilitet. Bisarra kärnor kan förekomma. Vesikulära cellkärnor med en eller flera framträdande nukleoler. Uttalad avvikelse från det normala gångepitelet (>2 ggr storleken av cellkärnor i det normala gångepitelet).

Mitosgrad

Identifiera och räkna mitoser inom en yta motsvarande x40 objektiv (s.k. ”high power fields”) inom det mest proliferativa området, så kallad ”hot spot”. De mest proliferativa områdena är oftast belägna i cancers periferi. Vid lobulär cancer är dock mitoserna i regel lika frekventa centralt som perifert.

Ytterligare och likartade områden för mitosräkning väljs ut slumpmässigt i närliggande fält. Räkna antalet entydiga mitoser i totalt 10 synfält där summan blir underlag för poängtilldelningen efter att synfältsdiametern fastställts och korrigerig av brytpunkterna för mitosräkningen gjorts enligt diagramet på sid 6 i WHO-klassificering 5:e upplagan [1]. Detta gäller även för digital räkning av mitoser.

Om mitos-summan hamnar nära någon brytpunkt – framför allt när den totala graden kan ändras – kontrollräkna i ytterligare några ”hot spots”.

Rapportering av graderingen

De tre parametrarna summeras och resulterar i en malignitetsgrad, som benämns Nottingham Histologic Grade (NHG).

Totalpoäng = körtelpoäng + kärnpöäng + mitospoäng.

Totalpoäng	NHG
3–5	1
6–7	2
8–9	3

Invasiv lobulär cancer kan anta vilken som helst av de tre malignitetsgraderna, men har oftast grad 2. Invasiv lobulär cancer med kärngrad 3 kallas pleomorf lobulär cancer.

Stadieindelning

Tumörstadieindelning baseras på pTNM-klassificering [8, 9].

Stadieindelade tumörstorlek är en tumörs största mått i mm, (vid osäkerhet avrunda till närmaste tröskelvärde). Vid multipla tumörer gäller måttet av största enskilda tumörhård, se nedan. Entydig definition av multifokalitet försvåras av att bröstcancer inte sällan utbreder sig diskontinuerligt i små och stora förband. Detta diskuteras i AJCC, 8:e utgåvan och här föreslås att multipla tumörer föreligger om de är ”makroskopiskt urskiljbara med kliniska och patologiska metoder” [9]. Men om de är ”mycket nära varandra, (till exempel < 5 mm), speciellt om de är histologiskt lika, så är de sannolikt en tumör med komplex form”.

I gränsfall föreslås utbredningen beskrivas och bedömningen motiveras i utlåtandet. En konsekvens av uppdelning av tumör i flera är att måttet på den stadieindelade största härden minskar.

Axillära lymfkörtelmetastaser (ej neoadjuvant behandlade)

ITC:	≤ 0,2 mm och < 200 celler
Mikrometastas:	> 0,2 mm eller > 200 celler
Makrometastas:	> 2,0 mm

För att patient ska kategoriseras som makrometastas-positiv ska åtminstone en lymfkörtel innehålla en tumörhård som är > 2,0 mm (makrometastas). För att medräknas i körtelstatus måste ytterligare lymfkörtlar innehålla tumörhårdar som är > 0,2 mm (åtminstone mikrometastas).

Lymfkörtlar som bara innehåller tumörhårdar ≤ 0,2 mm (ITC) räknas inte som positiva lymfkörtlar i N-klassifikationen, men ska registreras som innehållande ITC.

Cancerhårdar som ligger fritt i den axillära fettvävnaden utan histologisk påvisbar rest av lymfkörtel klassas som regional lymfkörtelmetastas (≥N1) när det finns cancer i bröstet.

Huvudmålet med undersökning av lymfkörtlar är att påvisa alla metastaser. Hela lymfkörteln ska inlämnas för undersökning. Större lymfkörtlar delas eller skivas i högst 2 mm tjocka skivor.

Metastasers storlek mäts som största storlek av härd med tumörceller i kontakt med varandra. Skilda härdar får inte adderas. Om metastasen har inducerat desmoplastisk stromareaktion inkluderas det fibrotiska området i metastasmåttet.

Bedömning av metastasstorlek görs oberoende av om tumörhärden är lokaliserad inom en lymfkörtel, i anslutning till kapseln eller ligger helt fritt i fettväv.

Mikrometastaser definieras som tumörhärdar större än 0,2 mm men inte större än 2,0 mm i största mått. En tredimensionell tumörhärd mätande 0,2 mm innehåller i genomsnitt cirka 1 000 tumörceller. Man har beräknat att om man påträffar mer än 200 tumörceller i ett enda snitt av en lymfkörtel, är sannolikheten stor att hela lymfkörteln innehåller mer än 1 000 tumörceller och därmed motsvarar en mikrometastas.

Isolerade tumörceller (ITC) definieras som lymfkörtel innehållande kontinuerlig tumörhärd mätande mindre än 0,2 mm. Dock kan även sådan tumörförekomst kategoriseras som mikrometastas om man i ett enda snitt kan påvisa mer än totalt 200 tumörceller. Tumörcellerna skall räknas i ett enda snitt och fynd i flera snitt skall inte adderas.

Gränsvärdet 200 celler är endast en riktlinje och patologen kan göra en egen bedömning av om en tumörcellansamling mest sannolikt utgör mikrometastas eller isolerade tumörceller.

Intramammara lymfkörtlar ligger i bröstvävnad och kodas som axillära lymfkörtlar när fallet stadielindelas. För detaljerad beskrivning se AJCC, 8:e utgåvan [9].

Efter neoadjuvant behandling är det omöjligt att säkert avgöra om enstaka tumörceller i lymfkörtel utgör äkta ITC eller kvarvarande rest efter given onkologisk behandling. Därför bör varken begreppet ITC, mikro- eller makrometastas användas efter neoadjuvant behandling. Förekomst av metastas anges istället som kvarvarande metastas respektive metastasrest efter neoadjuvant behandling med morfologisk beskrivning och måttangivelser.

Biomarköranalyser – grundpanel för alla invasiva tumörer

Sammanfattning

Biomarkörer analyseras på tumörvävnad med kontrollerad och om möjligt dokumenterad fixeringstid på 24–72 timmar. Kall ischemitid (tid från operation till formalin) dokumenteras om möjligt, och bör understiga en timme för att få optimala biomarköranalyser [10]. Samtliga biomarkörer kan uppvisa intratumoral heterogenitet, men den är mest påtaglig för Ki67 och PR [1]. Detta innebär att ju mindre ytenhet av tumören som analyseras, desto större risk för att det sanna biomarköruttrycket ej uppmärksammas.

Utifrån ovanstående bör därmed primär bröstcancer analyseras avseende östrogen (ER)- och progesteronreceptorer (PR), proliferationsmarkör Ki67 och HER2-status på operationspreparatet [11]. På preoperativa biopsier analyseras dessa markörer enligt lokala rutiner och huvudsakligen som vägledning inför neoadjuvant behandling. Eftersom uttrycket av biomarkörer kan ändras i lokal- eller fjärr-recidiv bör alltid biomarkörerna analyseras på nytt [12]. I första hand sker biomarköranalys på operations- eller biopsimaterial, i andra hand på cytologiskt material.

Vävnad där analys av kontroller inte utfaller korrekt, trots upprepning, kan inte användas till receptorbestämning. Tekniska orsaker till problem kan vara fixering i alkohol eller andra fixativ

än 10 % neutral buffrad formalin, fixering < 6 timmar eller > 72 timmar, kall ischemitid överstigande en timme eller urkalkning i stark syra (exempelvis saltsyra).

Analyserna ska vara kvalitetssäkrade (intern kvalitetssäkring, extern kvalitetssäkring exempelvis NordiQC eller UK NEQAS och populationsnivå genom Equalis). Analysmetod (inkluderande instrument, antikroppar, mm) ska dokumenteras vid laboratoriet, för att kunna utlämnas vid förfrågan. Kontroller, såväl negativa som olika positiva, ska finnas med på glaset.

Om analysmetoden (instrument, protokoll, reagenser) eller preparathantering (fixering, dehydrering, bäddning) ändras, ska validering utföras (6-8).

Enligt nationella vårdprogrammet för bröstcancer har subtypindelningen av bröstcancer ändrats för att efterlikna genexpressionsbaserad (PAM50) subtypindelning. Denna indelning har stort prognostiskt värde men utesluter på intet sätt vanlig morfologisk klassificering. Det ska också poängteras att denna indelning är ett surrogat för äkta genexpressionsbaserad indelning som nu rekommenderas för vissa patientgrupper [13]. Indelning sker med hjälp av en kombination av morfologisk klassificering och immunhistokemi. ER+/HER2- bröstcancer indelas i luminal A eller B. I denna indelning tas hänsyn till både ER, PR och NHG där den senare spelar en avgörande roll. För detaljerad beskrivning hänvisas till Nationella vårdprogrammet bröstcancer, kap 9; "kategorisering av tumören" [13].

Östrogen- och progesteronreceptorstatus – immunhistokemisk metod

Målet för östrogenreceptorbestämning (ER) är att förutsäga kliniskt svar på endokrin terapi [14] och målet för progesteronreceptoranalys (PR) är prognostisk [14]. Bägge har dock betydelse för subtypindelning enl ovan [13].

Om normal bröstvävnad finns med i snittet så fungerar denna som intern kontroll för immunhistokemin. Normala körtelceller uppvisar varierande (ingen till stark) kärninfärgning utmed gångens cirkumferens.

Extern kontroll ska användas i form av extra snitt på glaset av till exempel normal vävnad eller cellinjer (eller vävnad) med varierande receptoruttryck.

Endast invasiva tumörstrukturer avläses och ska vid tveksamhet avseende invasiv eller in situ-komponent i rutinfärgning kompletteras med immunhistokemisk färgning för myoepitel. All invasiv tumör på glaset ska granskas eftersom uttryck kan vara heterogent, i synnerhet avseende PR.

Analys av ER utförs på DCIS-lesioner vid kliniskt önskemål.

Brunfärgade cellkärnor bedöms som positiva oavsett färgintensitet.

Rapportering

Resultatet anges som helt negativt eller med uppskattad andel positiva tumörceller i den invasiva komponenten i hela snittet (kontinuerligt medelvärde 0-100 %). Detta är också det format som används i nationella kvalitetsregistret för bröstcancer. I samråd med SweBCG och nationella vårdprogramgruppen ska positivitet anges enligt följande:

Positiv ER-status $\geq 10\%$

Positiv PR-status $\geq 10\%$

Proliferationsmarkör Ki67 – immunhistokemisk metod

Andel Ki67-positiva invasiva tumörceller (Ki67 index) korrelerar till prognos och har ett visst behandlingsprediktivt värde för ER-positiv bröstcancer [15-18]. Bedömningen, vilken rapporteras som procentandel positiva tumörceller, utförs på invasiva cancerceller över hela tumörytan. Tidigare KVASt-riktlinjer har förordat räkning inom hot spot. I enlighet med internationella riktlinjer rekommenderar nu KVASt-gruppen att övergå till räkning av andel Ki67-positiva cellkärnor i hela infärgade tumörytan (sk weighted global score) [19]. Den huvudsakliga anledningen är ett stort behov av att förbättra reproducerbarheten och minska variabiliteten av Ki67.

Räkning kan ske manuellt med ”visual scoring method” enligt publicerade riktlinjer (se appendix Ki67 till KVASt-dokument, ”International Ki67 in breast cancer working group”). Samtliga invasiva cancer indelas enligt denna metod i fyra olika områden baserat på ytandel respektive nivå av Ki67-uttrycksnivå; områden med negativ, låg, intermediär och hög nivå av Ki67, liksom deras procentuella andel av tumörytan. En nedladdningsbar app (se appendix) är användbar för att på ett enkelt sätt beräkna weighted global score. Öppningar för digitala metoder nämns i detta sammanhang, och en validerad och i första hand CE-godkänd digital bildanalys är att föredra. Ett antal kommersiella system finns tillgängliga.

Exempel på Ki67-positiva celler beskrivs närmare i appendix. Resultatet anges som ett medelvärde av Ki67 (kontinuerligt värde 0–100 %). Det formatet kommer att användas i nationella kvalitetsregistret för bröstcancer. I enlighet med nya riktlinjer från ”International Ki67 working group” bör patologer använda två fasta brytpunkter renderande följande tre grupper; Ki67-låg <6 %, Ki67-intermediär 6-29 % och Ki67-hög > 29 %. Gruppindelningen baseras utifrån den av International Ki67 in breast cancer working group utförda studien, vilken påvisade bristande tillförlitlighet i Ki67-analysen inom området 5-30 % mellan olika bedömare. I området < 5 % och området > 30 % var däremot samstämmigheten mellan olika bedömare närmast total. Dessa nya riktlinjer och brytpunkter ersätter tidigare lab-specifika brytpunkter och förordas av både SweBCG och KVASt-gruppen och börjar gälla från och med 1 mars 2022 eller i samråd med lokala bröstteamet. Under en övergångsperiod bör man ange vilken analysmetod som använts, hot-spot eller medelvärde.

HER2 status – analysmetoder

Kontroller och validering

HER2 är en prognostisk och prediktiv biomarkör som identifierar patienter som har nytta av HER2-riktad behandling [20-23]. Rutinmässigt analyseras HER2 med immunhistokemi och kompletteras med in situ hybridisering (ISH) vid tvetydiga utfall (HER2 2+). Aktuella studier visar att även sekvenseringsbaserad analys (DNA- och RNA-sekvensering) kan utgöra en

tillförlitlig metod för att bedöma HER2-status [24-26], men kräver intern validering om egna laboratoriespecifika test används (se tilläggsanalyser).

Vid immunhistokemisk färgning används extern kontroll. Här används bröstcancervävnad alternativt cellinjer med varierande uttryck av HER2-protein (0 till 3+). Normal bröstvävnad i snittet fungerar som intern kontroll. I normal bröstvävnad skall ses en svag, inkomplett infärgning i utförsgångar. För ISH utgör normal bröstvävnad eller exempelvis stroma i provet en intern kontroll. Som extern kontroll kan vävnad med olika antal HER2-kopior användas (icke amplifierad, tvetydig, amplifierad).

Om resultatet i kontrollerna inte utfaller som väntat måste analysen göras om. Om cytoplasmatisk färgning döljer membranfärgningen måste testet göras om och/eller ISH utföras.

Avläsning

Immunhistokemiskt uttryck för HER2 ska avläsas i cellmembranet på den invasiva komponenten, gärna tillsammans med tillhörande rutinfärgat glas.

IHC-avläsning

HER2 IHC avläses med 10x objektivet.

All tumörvävnad i snittet granskas och andel tumör med signifikant membraninfärgning (styrka och utbredning), uppskattas enligt nedan.

- 0: Ingen infärgning eller inkomplett membranfärgning som är svag/knappt synlig i $\leq 10\%$
- 1+: Inkomplett membranfärgning som är svag/knappt synlig i $>10\%$
- 2+: Komplet svag/måttlig membranfärgning i $>10\%$. U-format basolateral kraftig positiv membranfärgning där den luminala delen av membranen är negativ (mindre vanligt, kan ses vid mikropapillär differentiering) [27] och skall betraktas som 2+). Komplet kraftig membranfärgning i $\leq 10\%$.

IHC 2+ fall verifieras upparbetas med ISH.

3+: Komplet, kraftig membranfärgning i $>10\%$. Dessa fall kan konfirmeras med ISH om lokala rutiner kräver detta, men är ej nödvändigt enligt senaste internationella guidelines som betraktar dessa fall som HER2-positiva [28].

ISH-avläsning

Analys av ISH sker enligt algoritm som finns beskriven i detalj i internationella guidelines samt enligt tillverkarens rekommendationer [1, 29]. Om tumören är heterogen ska signalerna räknas i den del av tumören som har det högsta proteinuttrycket enligt immunhistokemisk infärgning. Som intern kontroll används stromala celler. Om inte majoriteten av dessa uppvisar 1-2 signaler i tumörcellskärnorna av vardera kromosom 17 (CEP17) och HER2 bör man överväga att göra om analysen. Likaledes bör analysen göras om ifall rikligt med cytoplasmatiska eller extracellulära signaler ses. Minst 20 icke överlappande cellkärnor ska räknas. I de fall där resultatet hamnar nära gränsvärden eller tumören uppvisar stor heterogenitet räknas minst ytterligare ett område om 20 cellkärnor. Både medelantalet HER2-kopior per cellkärna samt kvoten mellan antalet HER2-kopior och CEP17 ska räknas. HER2-signaler som ligger närmare varandra än diametern på en svart (HER2) signal räknas som enbart en signal ("dubbeltsignal").

Det är de celler som är representativa för cellpopulationen med högst medelantal HER2-signaler som ska räknas. Dessa celler behöver alltså inte ligga intill varandra och celler med bara enstaka signaler bör inte tas med i räkningen om det i samma område finns celler med många signaler. E

Målet är att identifiera om det föreligger en HER2-amplifierad population som utgör minst 10% av tumören och innebär inte att man ska leta igenom tumörmaterialet för att lokalisera enskilda celler med ökat kopiaantal. Vanligen räcker det med ca 2-3 synfält (x40) för att hitta tillräckligt många celler som är både bedömbara och representativa. Om heterogenitet föreligger gäller som för IHC3+ att om den amplifierade klonen utgör > 10 % av hela snittet bedöms tumören som positiv. Vid heterogenitet bör uppskattad %-andel amplifierade tumörceller anges i svaret.

Om resultatet ligger nära gränsvärdet eller om det är svårt att hitta bedömbara celler kan dock flera områden behöva undersökas och dessa fall bör bedömas av ytterligare en patolog eller skickas för extern konsultation.

Rapportering HER2-status

Positivt HER2 status:

- IHC färgning 3+
- IHC 2+ med ISH kvot ≥ 2 **och** samtidigt kopior ≥ 4
- IHC 2+ med ISH kvot < 2 och HER2 kopior ≥ 6

Negativt HER2 status:

Samtliga fall som inte är positiva

I svaret rapporteras IHC utfall (0, 1+, 2+, 3+) och om ISH utförts rapporteras även HER2-kvot och antal HER2-kopior per cell.

Vävnad där interna kontroller inte utfaller korrekt, trots att testet har upprepats och undersökts med både IHC och ISH, kan inte bedömas och besvaras som ”icke bedömbart resultat”.

Biomarköranalyser – tilläggsanalyser

Tumörinfiltrerande lymfocyter (sTIL)

Utvärdering av stromala tumörinfiltrerande lymfocyter (sTIL) har prognostisk betydelse framförallt för bröstcancerpatienter med trippelnegativa tumörer [1, 30] men även HER2-positiv cancer. Hög andel sTILs är kopplat till ett bättre kliniskt utfall och ett bättre svar på neoadjuvant behandling i trippelnegativa men även HER2 positiva bröstcancrar. Kvantifiering av sTILs utförs på HE snitt enligt internationella riktlinjerna [31]. sTILs utvärderas i stromat av hela tumörområdet med en visuell uppskattning. Resultatet presenteras som en procentuell andel, avrundas till närmaste hela 10-tal. Analysen utförs manuellt men mycket snart förväntas digital bildanalys finnas tillgängliga. KVASt rekommenderar att utvärdering av sTILs utförs på samtliga trippelnegativa bröstcancrar innan behandling enligt lokala rutiner och i samråd med kliniker. Det gäller preoperativa biopsier såväl som exciderade tumörer. Framöver kan analysen även komma att utföras vid HER2-positiv cancer.

Histopatologisk utvärdering av preoperativt (neoadjuvant) behandlingssvar

Mängden av kvarvarande cancer efter neoadjuvant behandling har prognostisk betydelse. Från operationsmaterialet bör rikligt med material från tumörbädden undersökas mikroskopiskt. Kvarvarande tumör ska graderas och mätas enligt riktlinjer från AJCC/TNM. Om all invasiv tumör är bortbehandlad i bröst såväl som i axillära lymfkörtlar benämns detta patologisk komplett respons (pCR) [32]. Partiell patologisk respons är tyvärr ett trubbigt begrepp som innefattar allt från nästan komplett respons till knappt någon respons. Därför krävs mer exakta bedömningssystem. Residual cancer burden (RCB) är den mest väletablerade metoden för att mäta kvarvarande tumör och rekommenderas av WHO (5:e upplagan, sid 92) [1]. Den baseras på största storleken på tumörbädden, ytandel kvarvarande invasiv cancer och/eller DCIS, antal positiva lymfkörtlar och storlek på den största metastasen [33, 34]. Här anges största sammanhängande metastasdiameter. Tumörbädden avser det område inom vilket det finns kvarvarande cancer (in situ eller invasiv) och anges med största mått i två dimensioner. Variablerna matas in på MD Anderson Cancer Center hemsida och patienten blir indelad i en av fyra riskgrupper: RCB-0 till RCB-III. För detaljerad beskrivning av analysen och inrapportering i analysverktyget hänvisas till hemsidan vid MD Anderson Cancer Center [35]. Utvärdering med RCB ska utföras vid önskemål från kliniker.

PD-L1 analys

Immunhistokemisk färgning och analys av PD-L1 rekommenderas (i vissa fall) för ställningstagande till behandling med anti-PD-L1, s.k. checkpoint-hämmare vid trippelnegativ bröstcancer [36]. Det är viktigt att poängtera att olika checkpoint-hämmare har egna, specifika validerade analyspaneler vilka inkluderar antikropp, reagens, plattform och avläsningsalgoritm. Beställning, utförande och besvarande av analyser måste därför vara tydligt inriktade och beskrivna för varje frågeställning. I nuläget finns två godkända analysmetoder för bröstcancer; PD-L1 SP-142 assay behandlingsprediktiv för atezolizumab samt 22C3 assay behandlingsprediktiv för pembrolizumab. För bedömning krävs utbildning. Vg se detaljerad beskrivning av respektive analys på tillverkarens hemsida. Analysen utförs på begäran från kliniker.

Genexpressionsprofilering

Morfologisk subtypning av den invasiva tumören är av begränsat kliniskt värde. Som komplement kan genexpressionsprofilering (GEP) utföras vilket möjliggör både biologisk och klinisk relevant subtypning. I enlighet med nationella vårdprogrammet för bröstcancer utförs GEP på ER+ HER2- postmenopausal bröstcancer där det föreligger svårigheter att bedöma patientens risk för recidiv med rutinmetoder (huvudsakligen NHG2 och Ki67-intermediär) [37]. Det finns ett flertal kommersiella metoder som ger prognostisk och i vissa fall behandlingsprediktiv information [38-40]. Till detta tillkommer forskningsprojekt som förhoppningsvis kommer kunna appliceras i rutindiagnostiken framöver [41]. I nuläget rekommenderar TLV och MTP-rådet att samtliga regioner använder antingen Prosigna eller OncotypeDx för klinisk rutindiagnostik. Vid Prosigna-analys bör mikrometastaser räknas som N1 för att inte underskatta patientens risk vid bedömningen. GEP utförs efter beställning från kliniker.

Bildanalys

Manuell mikroskopisk räkning av immunhistokemiskt färgade vävnadssnitt för biomarköranalys är tidskrävande och brister i reproducerbarhet. Idag finns flera validerade program för bildanalys av biomarkörer från digitaliserade vävnadsbilder [42]. Digital bildanalys bör ingå som en del i det digitala arbetsflödet för bröstdiagnostik, i synnerhet för biomarköranalys. Digital patologi möjliggör också utveckling av mer avancerade bildanalytiska system baserat på AI [43, 44]. Sådana tekniker kan snart komma att användas för en rad kliniska applikationer, till exempel som beslutsstöd till patologen och för prognostisk analys. För bildanalys bör i första hand CE-godkända system användas.

Genomisk profilering – DNA analys

Genomisk profilering av tumören med DNA-sekvensering utförs rutinmässigt för t ex lungcancer [45] men det finns ett ökande behov av sekvensering även av bröstcancer. Mutationer i HER2, BRCA, ESR1, PIK3CA och ev NTRK har ett prognostiskt och/eller behandlingsprediktivt värde [46-48] vid avancerad sjukdom. Bred genomisk profilering kommer bli ett viktigt komplement till morfologisk diagnostik och kan identifiera behandlingsgrundande DNA-förändringar [49]. Dessa förändringar kan inte hittas med klassiska histopatologiska tekniker såsom immunhistokemi eller in situ hybridisering. På flertalet svenska molekylärpatologiska enheter finns idag möjlighet att analysera mindre genpaneler. Genomic Medicine Sweden är en landsomfattande akademisk satsning som syftar till att integrera breda och validerade genpaneler i rutinsjukvården framöver [50]. Men redan idag finns kommersiella CE godkända metoder tillgängliga för bred genomisk profilering [51, 52].

Information i remissens svarsdel

Makroskopisk beskrivning

Standardsvar utformade efter lokal överenskommelse i det multidisciplinära teamet bör användas. Den makroskopiska beskrivningen är inte del av standardsvaret.

Makrofoto, eventuellt med stöd av digital programvara, kan användas för dokumentation.

Operationspreparat

Storlek på preparatet och på eventuell hud samt markering och eventuell tuschning registreras. Tumörstorlek och resektionsmarginaler skall mätas makroskopiskt och användas för patologisk/röntgenologisk korrelation men behöver inte beskrivas i remissens svarsdel.

Det är centralt att den kliniska tumörbeskrivningen (tumörstorlek, antal, lokalisering) och eventuell tumörmarkering, kan korreleras och spåras genom den makroskopiska beskrivningen, och därmed till den mikroskopiska diagnosen.

Sentinel node

Storlek på SN anges med ett mått per lymfkörtel.

Axillpreparat

Ingen.

Kompletterande mastektomi, excisionsbiopsier och diagnostiska biopsier

Storlek på preparatet och eventuell hud samt markering registreras. Lokalisation och storlek av eventuellt ärr på huden samt storlek av eventuellt ärrområde i bröstet registreras.

Mikroskopiutlåtande

Cytologimaterial

Förutom en beskrivande diagnos kan ett system med svars-koder användas.

Biopsier

Förutom en beskrivande diagnos kan ett system med svars-koder användas.

Partiell mastektomi och mastektomi

Standardsvar utformade efter lokal överenskommelse i det multidisciplinära teamet bör användas. Nedanstående överensstämmer med de variabler som registreras i nationella kvalitetsregistret för bröstcancer.

Preparat med invasiv cancer

Svarsparametrar

Preparattyp. Mastektomi, bröstbevarande kirurgi/ sektor. Tidigare biopsi, ev neoadjuvant behandling.

Preparatstorlek. Mått/vikt

Sida. Höger eller vänster.

Tumörplacering. Vid mastektomi kan klockslag med klockslag 1–12, och avstånd till mamill anges. Retromamillärt anges med kl. 0. Vid partiell mastektomi är relation till mamill ofta inte bevarad och tumörens lokalisation kan istället beskrivas med relation till eventuell tumörmarkering (nål, preparatröntgen) eller position i resektatet.

Morfologisk subtyp (se Klassificering av tumören samt Koder och beteckningar) [1].

Multifokalitet (flera invasiva tumörhärdar med benign bröstvävnad eller in situ vävnad mellan). Anges med ja, nej eller diffus växt. Med diffus växt avses finfördelad eller diskontinuerlig tumörväxt utan välavgränsad tumörkropp. Antal invasiva tumörer som är åtskilda av antingen in situ cancer eller benign bröstvävnad anges.

Mikroskopisk storlek av största invasiva focus, mm. Det största måttet av 3 dimensioner anges i mm.

Samlad storlek av alla in situ och invasiva foci (extent), mm. Definieras som område (area eller volym) innehållande alla maligna strukturer i operationsmaterialet (Invasiv cancer, DCIS, pleomorf och florid LCIS samt tumörens engagerade kärl. Obs! Inte ”vanlig” LCIS). Rapporteras som den största av 3 dimensioner i mm.

Minsta avstånd till sidoresektionsyta från invasiv cancer, mm. Sammanvägd makro- och mikroskopisk bedömning.

Minsta avstånd till sidoresektionsyta från DCIS, mm. Sammanvägd makro- och mikroskopisk bedömning bestämmer avstånd från DCIS till sidoresektionsrand. Resektionsmarginal för vanlig LCIS rapporteras ej.

Histologisk grad (NHG). Körtelgrad + kärngrad + mitosgrad = totalpoäng. NHG anges som grad 1, grad 2 eller grad 3, alternativt ej bedömbart eller uppskattad NHG vid till exempel små tumörer eller ej utfört vid komplett respons efter neoadjuvant behandling.

Östrogenreceptor, %. Registreras som uppskattat procent positiva kärnor i hela snittet. Besvaras som procent-andel positiva celler, ej utfört eller ej bedömbart.

Progesteronreceptor, %. Som för östrogenreceptor.

HER2 protein. Anges med 0, 1+, 2+, 3+, ej utfört eller ej bedömbart.

ISH HER2. Anges med negativ/positiv, ej utfört, ej bedömbart. Ange även antal HER2-kopior, antal CEP17-kopior samt kvot.

Ki67 index, %. Anges som global score, medelvärde Ki67 enl ovan. I svaret anges även cut-off värden och grupp.

sTIL, %. Vid trippelnegativ cancer, innan påbörjad systemisk behandling. Andel stromala tumörinfiltrerande lymfocyter (se ovan).

Kärlinväxt. Peritumoral kärlinväxt bedöms på HE-färgade snitt som förekommande, inte förekommande eller ej bedömbart. I enstaka fall kan immunhistokemisk undersökning med endotelmarkörer vara av värde. Kärlinväxt inrapporteras inte till nationella kvalitetsregistret.

Synpunkter på mikrofoto

Mikroskopisk fotodokumentation och digital mätning/markering av tumörstorlek eller storlek av lymfkörtelmetastaser kan med fördel användas för att illustrera och dokumentera de histopatologiska fynden.

Systemisk preoperativ (neoadjuvant) behandling

Patologisk respons. Ange om patologisk komplett respons, partiell respons eller ingen respons. Vid önskemål ange RCB-score (se ovan).

Om systemisk preoperativ behandling övervägs krävs preoperativ diagnostik med biopsi med biomarkörbestämning och tumörgradering som vägledning för behandling.

Biomarkörbestämning och gradering upprepas på eventuell resttumör, då behandlingen kan påverka biomarköruttrycket. Den neoadjuvanta behandlingen ger stora förändringar i histologin och tumören kan gå i total regress. Även normalvävnad påverkas av behandlingen [53]. Därför är det mycket viktigt att tumörområdet är markerat före behandlingen. Detta kan göras med klips inlagda vid biopsitagning, med tusch på huden ovanpå tumören eller med kolmarkering av tumören i bröstet. Innan omhändertagning av preparatet måste patologen ha exakt information om tumörlokalisering och antal tumörer. Axillära lymfkörtlar efter neoadjuvant behandling anges med antal undersökta, antal med metastas och största metastasdiameter. Förekomst av förändringar talande för total regress av metastas (fibros, hämosiderofager, xanthogranulomatös inflammation, osv) ska rapporteras.

Preparat med in situ cancer

Svarsparametrar

Sida. Höger eller vänster

Tumörplacering, kl. Använd klockslag. Retromamillärt anges med kl. 0.

Histologisk typ. Duktal cancer in situ, lobulär cancer in situ eller annan specificerad typ.

Multifokalitet (flera härdar av in situ med benign bröstvävnad mellan). Anges med ja eller nej.

Mikroskopisk storlek av största in situ cancer focus, mm Det största måttet av tre dimensioner i mm.

Samlad storlek av alla duktal cancer in situ foci (extent), mm. Anges som den största av tre dimensioner i mm.

Minsta avstånd till sidokant från in situ cancer, mm: Sammanvägd makro- och mikroskopisk bedömning.

Kärngrad. Anges som kärngrad 1, 2, 3 eller ej bedömbart.

Nekros. Anges med ja, nej eller ej bedömbart

Mikroinvasion. Ja/Nej

Sentinel node

Svarsparametrar

Intraoperativ undersökning. Anges med ja eller nej

Sida. Höger eller vänster

Antal sentinel nodes. Antal sentinel nodes undersökta med sentinel node-teknik.

Antal sentinel nodes med ITC. Antal sentinel nodes med isolerade tumörcellsclusters där största härd mäter $\leq 0,2$ mm och innehåller < 200 tumörceller i ett snitt. För definition av ITC ses [\[32\]](#).

Antal positiva sentinel nodes. Antal sentinel nodes med metastas där den största härd mäter $> 0,2$ mm eller innehåller > 200 tumörceller i ett snitt. Ange antal mikro- och/eller makrometastser.

Storlek största metastasen, mm. Storleken anges i mm och tumörhärdar < 2 mm anges med decimal.

Svarsparametrar för non sentinel nodes och för axill är desamma som för sentinel nodes.

Kompletterande mastektomi, excisionsbiopsier och diagnostiska biopsier

Beskrivning av histologin och underlag för diagnos.

Koder och beteckningar

SNOMED-kodning

Topografikoderna följer SNOMED II med tillägget 1 = höger, 2 = vänster, 9 = sida okänd.

Följande T-koder kan användas:

T04000 Bröst UNS (används ibland för kvinnligt bröst, annars är den korrekta koden egentligen enligt nedan T04010)

Vidare används även:

T04020	Kvinnligt bröst, höger
T04030	Kvinnligt bröst, vänster
T04040	Manligt bröst
T04050	Manligt bröst, höger
T04060	Manligt bröst, vänster
T04800	Bröst hö + vä
T04100	Mamill

De som önskar topografikoda mer detaljerat kan använda följande T-koder, som således ej är obligatoriska:

T04001	Retromamillärt
T04002	Övre inre kvadranten
T04003	Nedre inre kvadranten
T04004	Övre yttre kvadranten
T04005	Nedre yttre kvadranten
T04010	Kvinnligt bröst
T04200	Areola
T04280	Axillary tail (bröst)

Tumörnomenklaturen (morfologikoderna, M-koderna) i SNOMED II kapitel 8 och 9 sammanfaller med få undantag med SNOMED III, WHO och ICD-O. SNOMED II kan således användas med uppdateringar från senaste WHO (2019) och ICD-O (v.3).

Siffran i M-kodens 5:e position användes på sedvanligt vis: 0 = benigt, 1 = malignitetsmisstanke/borderline, 2 = in situ cancer, 3 = invasiv malignitet, 6 = metastas, 9 = oklart om primär eller sekundär malignitet.

Vanligt förekommande SNOMED-koder för bröstförändringar enligt WHO.

För översiktens skull har även icke-cancerösa förändringar medtagits

EPITELIALA TUMÖRER	
Invasiv duktal cancer / invasivt carcinom NST	85003
Invasiv lobulär cancer	85203
Tubulär cancer	82113
Invasiv kribriform cancer	82013
Mucinös cancer	84803
Invasiv apokrin cancer/cancer med apokrin differentiering	84013
Invasiv mikropapillär cancer	85073
Metaplastisk cancer	85753
Ovanliga cancerformer	
Neuroendokrin tumör	82403
Sekretorisk cancer	85023
Acinic cell cancer	85503
Mucoepidermoid cancer	84303
Polymorf cancer	85253
Prekursorlesioner	
Duktal cancer in situ	85002
Lobulär cancer in situ	85202
Epiteliala-myoepiteliala tumörer	
Pleomorft adenom	89400
Adenomyoepiteliom	89830
Adenoidcystisk cancer	82003
Papillära lesioner	
Intraduktalt papillom	85030
Intraduktal papillär cancer	85032
Inkapslad papillär cancer (stadieindelas som in situ-cancer)	85042
Solid papillär cancer (stadieindelas som in situ-cancer)	85092

Benigna epiteliala proliferationer	
Skleroserande adenos	74200
Apokrin adenos	74200
Mikroglandulär adenos	74200
Fibroadenos	74200
Radierande (stråligt) ärr	49061
Komplex skleroserande lesion	74220
Adenom (tubulärt/lakterande/apokrint/duktalt)	81400
Intraduktal epitelial hyperplasi (UDH)	76080
Intraduktal epitelial hyperplasi med atypi (ADH)	76085
MESENKYMALA TUMÖRER	
Nodulär fasciit	88280
Myofibroblastom	88250
Desmoid-typ fibromatos	88211
Inflammatorisk myofibroblastisk tumör	88251
Hemangiom	91200
Pseudoangiomatös stromal hyperplasi (PASH)	72430
Granularcellstumör	95800
Neurofibrom	95400
Schwannom	95600
Lipom	88500
Liposarkom	88503
Angiosarkom	91203
Rhabdomyosarkom	89003
Osteosarkom	91803
Leiomyom	88900
Leiomyosarkom	88903
FIBROEPITELIALA TUMÖRER	
Fibroadenom	90100
Phyllodestumör	90201
Benign	90200
Borderline	90201
Malign	90203

Hamartom	75500
TUMÖRER I BRÖSTVÅRTAN	
Adenom (Nipple adenoma)	85060
Syringomatös tumör	84070
Mb Paget	85403
MALIGNT LYMFOM	
Diffust storcelligt B-cellslymfom	96873
METASTASER	xxxx6
TUMÖRER I MANLIGT BRÖST	
Gynekomasti	71000
Cancer, invasiv	85003
Cancer, in situ	85002
Övriga koder	
Strålförändring	11600
Fettvävsnekros	54110
Laktation, graviditet	79000
Gångectasi	32100
Protes, implantat	15800
Förkalkning	55400

Tilläggsregistreringar

I det nationellt kvalitetsregister för bröstcancer registreras den första bröstcancer (invasiv eller in situ) i höger respektive vänster bröst. Kvalitetsregistret för bröstcancer (NKBC) innehåller patologidata och för närvarande fyller patologer, kirurger, sjuksköterskor eller sekreterare manuellt i ett formulär med data som senare överförs i ett on-lineregister. På vissa håll i landet fyller man i data direkt i registret. Arbete pågår för att skapa en gemensam databas för patologisvar och registrering i kvalitetsregistret i laboratorieinformationssystemet. Patologivariabler (enligt standard svar) ska matas in i databasen genom ett separat fönster i datasystemet. En kopia förs in i patologisvaret och data skickas automatisk till kvalitetsregistret. Detta kräver att variabler i den lokala laboratedatabasen, i databasen på regionalt cancercentrum och i det nationella kvalitetsregistret är helt kongruenta. För komplett lista på parametrar som ska rapporteras hänvisas till NKBC, RCC.

Kvalitetsindikatorer

Följande kvalitetsindikatorer rekommenderas för både biopsier och operationspreparat vid invasiv cancer:

- **Morfologisk gradering enligt NHG (NHG 1 / NHG 2 / NHG 3)**
- **ER-status (positiv / negativ)**
- **HER2-status (positiv / negativ)**
- **Ki67-grupp (låg / intermediär / hög)**
- **Histopatologisk respons efter neoadjuvant behandling enl AJCC/TNM (komplett respons/ partiell respons / ingen respons)**

Författare (KVAST-gruppen för bröstpatologi)

Johan Hartman (sammankallande), Karolinska Universitetslaboratoriet, Stockholm.

Johan.hartman@ki.se

Anna Ehinger, Universitetssjukhuset, Lund

Anikó Kovács, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg

Helena Olofsson, Akademiska Sjukhuset, Uppsala

Eugenia Colon-Cervantes, Unilabs S:t Göran, Stockholm

Sten Stemme, Karolinska Universitetslaboratoriet, Stockholm

Suzanne Johansson, Länssjukhuset i Kalmar

Referenser

1. WHO Classification of Tumours Editorial Board. Breast tumours. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2019.
2. 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*. 2002;41(3A):154-61.
3. Lundgren C, Bendahl PO, Borg A, Ehinger A, Hegardt C, Larsson C, et al. Agreement between molecular subtyping and surrogate subtype classification: a contemporary population-based study of ER-positive/HER2-negative primary breast cancer. *Breast cancer research and treatment*. 2019;178(2):459-67.
4. Ivshina AV, George J, Senko O, Mow B, Putti TC, Smeds J, et al. Genetic reclassification of histologic grade delineates new clinical subtypes of breast cancer. *Cancer Res*. 2006;66(21):10292-301.
5. Sotiriou C, Wirapati P, Loi S, Harris A, Fox S, Smeds J, et al. Gene expression profiling in breast cancer: understanding the molecular basis of histologic grade to improve prognosis. *Journal of the National Cancer Institute*. 2006;98(4):262-72.
6. Acs B, Fredriksson I, Rönnlund C, Hagerling C, Ehinger A, Kovács A, et al. Variability in Breast Cancer Biomarker Assessment and the Effect on Oncological Treatment Decisions: A Nationwide 5-Year Population-Based Study. *Cancers*. 2021;13(5).
7. Start RD, Flynn MS, Cross SS, Rogers K, Smith JH. Is the grading of breast carcinomas affected by a delay in fixation? *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol*. 1991;419(6):475-7.
8. Brierley J, Gospodarowicz MK, Wittekind C. *TNM classification of malignant tumours*. Chichester, West Sussex, UK ; John Wiley & Sons, Inc.; 2017.
9. Amin MB, Greene FL, Edge SB, Compton CC, Gershenwald JE, Brookland RK, et al. The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more “personalized” approach to cancer staging. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2017;67(2):93-9.
10. Khoury T, Sait S, Hwang H, Chandrasekhar R, Wilding G, Tan D, et al. Delay to formalin fixation effect on breast biomarkers. *Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc*. 2009;22(11):1457-67.
11. Robertson S, Rönnlund C, de Boniface J, Hartman J. Re-testing of predictive biomarkers on surgical breast cancer specimens is clinically relevant. *Breast cancer research and treatment*. 2019;174(3):795-805.
12. Lindstrom LS, Karlsson E, Wilking UM, Johansson U, Hartman J, Lidbrink EK, et al. Clinically used breast cancer markers such as estrogen receptor, progesterone receptor, and human epidermal growth factor receptor 2 are unstable throughout tumor progression. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2012;30(21):2601-8.
13. Regionala Cancercentrum i Samverkan. Nationellt vårdprogram Bröstcancer. Available from: <https://kunskapsbanken.cancercentrum.se/diagnoser/brostcancer/>.
14. EBCTCG. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Lancet*. 2005;365(9472):1687-717.
15. Denkert C, Budczies J, von Minckwitz G, Wienert S, Loibl S, Klauschen F. Strategies for developing Ki67 as a useful biomarker in breast cancer. *Breast*. 2015;24 Suppl 2:S67-72.

16. Denkert C, Loibl S, Muller BM, Eidtmann H, Schmitt WD, Eiermann W, et al. Ki67 levels as predictive and prognostic parameters in pretherapeutic breast cancer core biopsies: a translational investigation in the neoadjuvant GeparTrio trial. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2013;24(11):2786-93.
17. Ellis MJ, Suman VJ, Hoog J, Goncalves R, Sanati S, Creighton CJ, et al. Ki67 Proliferation Index as a Tool for Chemotherapy Decisions During and After Neoadjuvant Aromatase Inhibitor Treatment of Breast Cancer: Results From the American College of Surgeons Oncology Group Z1031 Trial (Alliance). *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2017;35(10):1061-9.
18. Dowsett M, Nielsen TO, A'Hern R, Bartlett J, Coombes RC, Cuzick J, et al. Assessment of Ki67 in breast cancer: recommendations from the International Ki67 in Breast Cancer working group. *Journal of the National Cancer Institute*. 2011;103(22):1656-64.
19. Leung SCY, Nielsen TO, Zabaglo LA, Arun I, Badve SS, Bane AL, et al. Analytical validation of a standardised scoring protocol for Ki67 immunohistochemistry on breast cancer excision whole sections: an international multicentre collaboration. *Histopathology*. 2019;75(2):225-35.
20. Slamon DJ, Godolphin W, Jones LA, Holt JA, Wong SG, Keith DE, et al. Studies of the HER-2/neu proto-oncogene in human breast and ovarian cancer. *Science (New York, NY)*. 1989;244(4905):707-12.
21. Ross JS, Fletcher JA. The HER-2/neu oncogene: prognostic factor, predictive factor and target for therapy. *Semin Cancer Biol*. 1999;9(2):125-38.
22. Gianni L, Dafni U, Gelber RD, Azambuja E, Muehlbauer S, Goldhirsch A, et al. Treatment with trastuzumab for 1 year after adjuvant chemotherapy in patients with HER2-positive early breast cancer: a 4-year follow-up of a randomised controlled trial. *The lancet oncology*. 2011;12(3):236-44.
23. Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, Goldhirsch A, Untch M, Smith I, et al. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *The New England journal of medicine*. 2005;353(16):1659-72.
24. Rantalainen M, Klevebring D, Lindberg J, Ivansson E, Rosin G, Kis L, et al. Sequencing-based breast cancer diagnostics as an alternative to routine biomarkers. *Sci Rep*. 2016;6:38037.
25. Ross DS, Zehir A, Cheng DT, Benayed R, Nafa K, Hechtman JF, et al. Next-Generation Assessment of Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (ERBB2) Amplification Status: Clinical Validation in the Context of a Hybrid Capture-Based, Comprehensive Solid Tumor Genomic Profiling Assay. *J Mol Diagn*. 2017;19(2):244-54.
26. Ross JS, Gay LM, Wang K, Ali SM, Chumsri S, Elvin JA, et al. Nonamplification ERBB2 genomic alterations in 5605 cases of recurrent and metastatic breast cancer: An emerging opportunity for anti-HER2 targeted therapies. *Cancer*. 2016;122(17):2654-62.
27. Rakha EA, Starczynski J, Lee AH, Ellis IO. The updated ASCO/CAP guideline recommendations for HER2 testing in the management of invasive breast cancer: a critical review of their implications for routine practice. *Histopathology*. 2014;64(5):609-15.
28. Lin L, Sirohi D, Coleman JF, Gulbahce HE. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists 2018 Focused Update of Breast Cancer HER2 FISH Testing Guidelines Results From a National Reference Laboratory. *Am J Clin Pathol*. 2019;152(4):479-85.

29. 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. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2018;36(20):2105-22.
30. Group ITW. International Immuno-Oncology. Biomarker Working Group on Breast Cancer. Available from: <https://www.tilsinbreastcancer.org/>.
31. Hendry S, Salgado R, Gevaert T, Russell PA, John T, Thapa B, et al. Assessing Tumor-infiltrating Lymphocytes in Solid Tumors: A Practical Review for Pathologists and Proposal for a Standardized Method From the International Immunooncology Biomarkers Working Group: Part 1: Assessing the Host Immune Response, TILs in Invasive Breast Carcinoma and Ductal Carcinoma In Situ, Metastatic Tumor Deposits and Areas for Further Research. *Adv Anat Pathol*. 2017;24(5):235-51.
32. Edge SB. *AJCC Cancer Staging Manual*. 8th ed: Springer; 2017.
33. Symmans WF, Peintinger F, Hatzis C, Rajan R, Kuerer H, Valero V, et al. Measurement of residual breast cancer burden to predict survival after neoadjuvant chemotherapy. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2007;25(28):4414-22.
34. Bossuyt V, Provenzano E, Symmans WF, Boughey JC, Coles C, Curigliano G, et al. Recommendations for standardized pathological characterization of residual disease for neoadjuvant clinical trials of breast cancer by the BIG-NABCG collaboration. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2015;26(7):1280-91.
35. MD Anderson Cancer Center. Residual Cancer Burden Calculator: The University of Texas. Available from: <http://www3.mdanderson.org/app/medcalc/index.cfm?pagename=jsconvert3>.
36. Schmid P, Adams S, Rugo HS, Schneeweiss A, Barrios CH, Iwata H, et al. Atezolizumab and Nab-Paclitaxel in Advanced Triple-Negative Breast Cancer. *The New England journal of medicine*. 2018;379(22):2108-21.
37. Prat A, Ellis MJ, Perou CM. Practical implications of gene-expression-based assays for breast oncologists. *Nature reviews Clinical oncology*. 2012;9(1):48-57.
38. 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. *The New England journal of medicine*. 2016;375(8):717-29.
39. Paik S, Shak S, Tang G, Kim C, Baker J, Cronin M, et al. A multigene assay to predict recurrence of tamoxifen-treated, node-negative breast cancer. *The New England journal of medicine*. 2004;351(27):2817-26.
40. Parker JS, Mullins M, Cheang MC, Leung S, Voduc D, Vickery T, et al. Supervised risk predictor of breast cancer based on intrinsic subtypes. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2009;27(8):1160-7.
41. Saal LH, Vallon-Christersson J, Hakkinen J, Hegardt C, Grabau D, Winter C, et al. The Sweden Cancerome Analysis Network - Breast (SCAN-B) Initiative: a large-scale multicenter infrastructure towards implementation of breast cancer genomic analyses in the clinical routine. *Genome medicine*. 2015;7(1):20.
42. Stalhammar G, Fuentes Martinez N, Lippert M, Tobin NP, Molholm I, Kis L, et al. Digital image analysis outperforms manual biomarker assessment in breast cancer. *Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc*. 2016;29(4):318-29.

43. Robertson S, Azizpour H, Smith K, Hartman J. Digital image analysis in breast pathology-from image processing techniques to artificial intelligence. *Translational research : the journal of laboratory and clinical medicine*. 2018;194:19-35.
44. Acs B, Hartman J. Next generation pathology: artificial intelligence enhances histopathology practice. *The Journal of pathology*. 2020;250(1):7-8.
45. Shames DS, Wistuba, II. The evolving genomic classification of lung cancer. *The Journal of pathology*. 2014;232(2):121-33.
46. Bose R, Kavuri SM, Searleman AC, Shen W, Shen D, Koboldt DC, et al. Activating HER2 mutations in HER2 gene amplification negative breast cancer. *Cancer discovery*. 2013;3(2):224-37.
47. Robinson DR, Wu YM, Vats P, Su F, Lonigro RJ, Cao X, et al. Activating ESR1 mutations in hormone-resistant metastatic breast cancer. *Nature genetics*. 2013;45(12):1446-51.
48. Juric D, Rodon J, Tabernero J, Janku F, Burris HA, Schellens JHM, et al. Phosphatidylinositol 3-Kinase alpha-Selective Inhibition With Alpelisib (BYL719) in PIK3CA-Altered Solid Tumors: Results From the First-in-Human Study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2018;36(13):1291-9.
49. Zehir A, Benayed R, Shah RH, Syed A, Middha S, Kim HR, et al. Mutational landscape of metastatic cancer revealed from prospective clinical sequencing of 10,000 patients. *Nature medicine*. 2017;23(6):703-13.
50. GMS. Genomic Medicine of Sweden. Available from: <https://genomicmedicine.se/>.
51. Janusinfo. NT-rådet (nya terapier) Stockholm. Available from: <https://www.janusinfo.se/nationelltordnatinforande/saarbetarvi/rollerochkontaktuppgifter/roller/ntradetnyaterapier.5.4771ab7716298ed82ba5e87.html>.
52. Frampton GM, Fichtenholtz A, Otto GA, Wang K, Downing SR, He J, et al. Development and validation of a clinical cancer genomic profiling test based on massively parallel DNA sequencing. *Nat Biotechnol*. 2013;31(11):1023-31.
53. Murray M. Nonneoplastic alterations of the mammary epithelium can mimic atypia. *Archives of pathology & laboratory medicine*. 2009;133(5):722-8.



Regionala cancercentrum – regionernas nationella samverkan inom cancervården.
Med patienter och närstående för hela människan, i dagens och framtidens cancervård.
www.cancercentrum.se