

Svensk Förening för Patologi – Svensk Förening för Klinisk Cytologi			
KVASt dokument brösttumörer			Dok.nr 1
Framtagen av Bröst-KVASt/ Dorthe Grabau	Utgåva 3.1.3 (uppdatering)	Fastställd 2014.05.08	Sida 1(18) + 9 appendices

1. Innehållsförteckning

1. Innehållsförteckning	1
2. Klinisk bakgrundsinformation.....	2
3. Anvisningar för provtagarens hantering av provet	3
Cytologimaterial	3
Biopsier.....	3
Partiell mastektomi (sektor) och mastektomi.....	3
Kompletterande mastektomi, re-resektions preparat.....	3
Sentinel node.....	3
Axillpreparat.....	3
Excisionsbiopsier och diagnostiska biopsier	3
4. Anamnestisk remissinformation	3
Cytologimaterial och/eller biopsier.....	4
Partiell mastektomi, mastektomi och diagnostiska biopsier	4
Sentinel node.....	4
Axillpreparat.....	4
Excisionsbiopsier och diagnostiska biopsier	4
5. Utskärningsanvisningar	4
Partiell mastektomi	5
Mastektomi	5
Sentinel node.....	6
Axillpreparat.....	6
Excisionsbiopsier och diagnostiska biopsier	7
6. Analyser.....	7
7. Information i remissens svarsdel	7
A. Makroskopisk beskrivning	7
Partiell mastektomi och mastektomi	7
Sentinel nodes	7
Axillpreparat.....	7
Kompletterande mastektomi, excisionsbiopsier och diagnostiska biopsier	7
Cytologimaterial	7
Biopsier.....	7
Partiell mastektomi och mastektomi	7
Sentinel node.....	9
Kompletterande mastektomi, excisionsbiopsier och diagnostiska biopsier	9
Tumörtyp	9
Malignitetsgrad.....	10
Tumörstadium	10
Kärlinväxt (vaskulär invasion)	10
Diagnostext.....	10
Synpunkter på mikrofoto	10

Neoadjuvant behandling.....	10
8. Rekommenderade klassifikationssystem.....	11
Klassifikation	11
Riktlinjer	11
Böcker.....	11
Diagnostik	11
9. Administrativt.....	11
SNOMED-kodning	11
Tilläggsregistreringar (INCA)	13
Provtypsbeteckningar med definitioner och exempel.....	13
Förslag på kvalitetsindikatorer	13
10. Övrigt.....	14
Gruppens medlemmar inkl adress dit specifika frågor kan skickas	14
Klinisk organisation som granskat och godkänt dokumentet.....	15
Gruppens övriga KVASt-insatser	15
Relevant litteratur inklusive internet-adresser	15
Länkar till gällande onkologiska vårdprogram	17
11. Översikt över appendices.....	18
Appendix 1. Förslag på märkning och tuschning.....	19
Appendix 2. Förslag på standardiserade remisser	21
Appendix 3. Histologiska storsnitt i rutin bröstdiagnostik	25
Appendix 4. Biomarkör analyser	29
Appendix 5. Förslag på standardiserat svar	29
Appendix 6. Molekylär klassifikation av bröstcancer	39
Appendix 7. Malignitetsgradering	41
Appendix 8. TNM och stadium	46
Appendix 9. Referensbilder, gradering, kärlinväxt och Ki67	49

2. Klinisk bakgrundsinformation

Den nationella cancerstrategin från 2009 understryker patientens perspektiv och fokuserar på den totala patientprocessen. Bröstcancerpatienten handläggs i multidisciplinära team med kirurger, röntgenläkare, patologer, onkologer, sjuksköterskor och andra berörda yrkeskategorier. Patologens roll är att leverera säker morfologisk diagnostik som underlag för terapibeslut. Med fokus på den totala bröstcancerpatientprocessen är bröstpatologens roll i det multidisciplinära teamet dessutom att bidra till att underlätta kommunikationen mellan specialiteterna. Detta kan uppnås med standardisering av remisser och svar, men också genom att kvalitetssäkra bedömningen av morfologiska, prognostiska och prediktiva parametrar. Flera regioner har infört ledtider för diagnostik och behandling av bröstcancer patienter. Hur lång tid det tar att producera ett patologisvar är viktigt, men hur vi kommunicerar detta till klinikerna är också av yttersta vikt. Diskussion på multidisciplinär konferens såväl före som efter operation bidrar till att optimera denna kommunikation, och ger patologen möjlighet att spela en central roll i hela patientprocessen.

Standardiserade svar garanterar att all relevant information finns med i utlåtandet och är lättlästa. Detta bidrar till att fler patienter behandlas enligt vårdprogrammet. Direkt överföring av data i patologens datasystem till INCA registret (Informationsnätverk i cancervården) möjliggörs också.

3. Anvisningar för provtagarens hantering av provet **Cytologimaterial**

Finnålsaspiration, imprint, eller sekret omhändertas enligt lokala rutiner.

Biopsier

Grovnål, mellannål, mammotom (vakuum) biopsier eller ”intakt biopsier” läggs i 4% buffrad formaldehydlösning. Biopsier från lesion med mikrokalk kan med fördel röntgenundersökas, varje biopsi fixeras i separat burk och röntgenbilden skickas med till patologen.

Partiell mastektomi (sektor) och mastektomi

Preparatet skickas färskt gärna nerkylt med is. Om preparatröntgen utförs markeras förändringarnas typ och läge enligt lokala rutiner. Patologen bör ha tillgång antingen till kopia av bilden eller till digitala bilden. Systematisk korrelationen med radiologiska fynd vägleder patologen och underlättar bedömningen. Preparatet märks så att orienteringen bevaras vid preparatröntgen. Det finns marknadsförda produkt för detta. Resektionskanter tuschas av kirurg eller patolog enligt lokala rutiner. (Se exempel på märkning och tuschning i appendix 1). Mastektomier skall märkas enligt lokala rutiner. Preparatet bör omhändertas på patologlabbet inom en timme.

Kompletterande mastektomi, re-resektions preparat

Kan skickas i 4% buffrad formaldehydlösning (10 x vävnadsmängden) eller färskt beroende på lokala rutiner.

Sentinel node

För fryssnitt och/eller imprint skickas körteln färsk. Annars läggs de i 4% buffrad formaldehydlösning. Intraoperativ undersökning utförs vanligtvis på maximalt 4 sentinel nodes. Dessa läggs i separata markerade burkar i ordning som bestäms av kirurgen, som också avgör vad som är sentinel nodes och non sentinel nodes. Om det finns non sentinel nodes kan dessa skickas med bröstpreparatet eller på separat remiss. Non sentinel nodes omhändertas som axillära lymfkörtlar. Molekylära metoder används för närvarande endast i studier.

Axillpreparat

Skickas färskt eller i 4% buffrad formaldehydlösning beroende på lokala rutiner.

Excisionsbiopsier och diagnostiska biopsier

Skickas märkt med sutur, färsk eller i 4% buffrad formaldehydlösning beroende på lokala rutiner.

4. Anamnestisk remissinformation

Standardiserade remisser kan med fördel användas efter överenskommelse i det lokala multidisciplinära teamet (se förslag i appendix 2). Nedanstående information skall anges men kan inkomma till patologen på olika sätt. På remisser med primär bröstcancer kan konferensdatum/PAD-besked datum med fördel anges om det finns krav på ledtider i regionen.

Cytologimaterial och/eller biopsier

Ange

- Har förändringen upptäckts vid screening, klinisk undersökning eller under uppföljning.
- Sidoangivelse och placering i bröstet samt om förändringen är palpabel.
- Resultat av mammografi/ultraljud med förändringens storlek, utseende, solitär eller multipel och om det finns mikrokalk.
- Ultraljuds U kod och mammografisk M kod eller radiologisk R kod anges också.

Partiell mastektomi, mastektomi och diagnostiska biopsier

Ange

- Tidigare kirurgi eller neoadjuvant terapi.
- Preparattyp.
- Storlek.
- Förändringens (förändringarnas) lokalisation (sidoangivelse, klockslag och avstånd från mamill; skiss kan användas).
- Resultat av mammografi/ultraljud/MR med radiologisk kod, storlek och antal förändringar, fynd av mikrokalk samt den radiologiska utbredningen.
- Om förändringen är palpabel eller indikerad.
- Resultat om preparatröntgen.
- Tidpunkten när tumören avlägsnas (kall ischemitid se appendix 4).

Sentinel node

Ange

- Uppgift om lokalisation med axill sida.
- Preoperativ diagnos.
- Önskad undersökning (frys, imprint eller svar efter formalinfixering).
- Antal sentinel nodes.
- Eventuellt antal non sentinel nodes

Axillpreparat

Ange

- Orsak till axilldissektion.
- Preoperativt påvisade metastaser.
- Intraoperativ positiv eller falskt negativ sentinel node på frys.
- Multifokala tumörer eller annat.

Excisionsbiopsier och diagnostiska biopsier

Ange

- Klinisk bedömning.
- Resultat av radiologisk undersökning.
- Hur preparatet är märkt.

5. Utskärningsanvisningar

Preparat med cancer (invasiv och in situ)

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 makroskopisk synlig tumör är det nödvändigt att bädda mer vävnad, ibland hela preparatet. Se appendix 3 för storsnittsteknik. Ange om fascial resektionsyta är fri och rörlig.

Tumörvävnad till tumörbank 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 preparatröntgen av skivorna med fördel användas.

Partiell mastektomi

Vikt på bröstpreparat är viktigt vid alla ingrep som inte är ablatio. Vikten kan med fördel anges av kirurgen.

Preparatröntgen bör utföras på alla partiella mastektomi preparat. Om inte resektionskanter är tuschade av kirurgerna, tuschas alla ytor med separata färger efter ett entydigt schema. Sidokanterna (circumferent yta) kan benämnas laterala, mediala, kraniala och kaudala, eller orienteras efter klockslag. "Hudnära" och "fascial" yta är föreslagna benämningar för de andra ytorna. Preparatet mäts i 3 dimensioner. Preparatet skivas i 4-6 mm skivor för god fixering antigen vinkelrätt mot fascian eller parallellt med fascian.

Största makroskopiska tumörstorlek noteras (av 3 dimensioner). Små tumörer skall bäddas i sin helhet och större tumörer bäddas i storsnitt/supernega kassetter och/eller flera små kassetter, helst med ledning av preparatröntgen. Storsnittsteknik kan med fördel användas för att säkerställa mätning av mikroskopisk tumörstorlek, tumörutbredning och marginaler. Alternativt kan supernega kassetter användas. Finns inte preparatröntgen bör storsnitts-/supernega-teknik användas.

Om mamillområdet och circumferenta resektionsytor inte är avbildade i storsnitt skall dessa samplas i separata snitt. Preliminär radikalitetsbedömning kan göras på preparatröntgen men vid definitiv radikalitetsbedömning tas hänsyn till de histologiska marginalerna.

Mastektomi

Hela preparatet och huden mäts. Fascial resektionsyta tuschas närmast tumören. Subkutana mastektomier tuschas efter lokala anvisningar. Preparatet skall vara märkt så att orienteringen kan bibehållas under hela utskärningen. Preparatet skärs i skivor mindre än 1 cm. Preparatet kan fixeras med pappersduk mellan skivorna eller skäras ut färskt.

Största makroskopiska tumörstorlek noteras (av 3 dimensioner) och avstånd till fascial resektionsyta, hud och sidoresektionsyta noteras och/eller dokumenteras med storsnittsteknik. 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/supernega kassett användas eller biten kan delas i flera små kassetter med motsvarande kanter märkta. 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 tumörengagerade 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 flera storsnitt. Vid in situ cancer och in situ med multipel invasion bäddas skivor representativa för största radiologisk utbredningen i storsnitt/supernova kassetter eller i flera märkta sammanhörande små kassetter.

Ett snitt vinkelrätt på fascial resektionsyta närmast tumören tas om inte denna är med i tumorsnittet. Dessutom tas snitt från suspekta förändringar och ett snitt från normal bröstvävnad och eventuellt mamill.

Sentinel node

Varje sentinel node (SN) mäts och bäddas separat.

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 de flesta lymfkörtlar >4 mm kan halveras parallellt med längdaxeln. Större SN skärs i flera bitar där tjockleken på bitarna är 2 mm eller mindre. Om så önskas kan SN också skäras i 2 mm tunna skivor vinkelrätt mot längdaxeln. SN <4 mm kan undersökas hela. Försiktig dissektion måste användas för att säkra att sentinel nodes är hela och att antalet är rätt och överensstämmer med kirurgens.

Vid fryssnitt av färsk SN undersöks bitarna med ett ytligt fryssnitt eller med flera seriesnitt på samma nivå. Nivåsnittning bör undvikas vid fryssnittning då det finns risk att metastaser bortsnittas. Om två bitar från samma SN fryses tillsammans räcker det att få fryssnitt från ena biten (då det finns risk för att metastaser bortsnittas om man går för djupt i frysbiten). Vid makroskopisk metastas i en SN räcker det med fryssnitt från denna SN. Fryssnittning är resurs- och tidkrävande och undersökningens omfattning bör göras i överenskommelse med lokala multidisciplinära teamet.

Immunhistokemi på fryssnitt kan användas efter lokala rutiner. Används enbart imprint cytologi intraoperativt undersöks SN i paraffinbäddade snitt enligt nedan.

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 μ m emellan.

Vid fryssnittfynd av metastas >2 mm är ett paraffinsnitt tillräckligt.

Immunhistokemisk undersökning med cytokeratin rekommenderas på alla negativa sentinel nodes, efter överenskommelse i det lokala multidisciplinära teamet.

Axillpreparat

Lymfkörtlarna fridissekteras en och en och samtliga lymfkörtlar bäddas i sin helhet, därefter undersöks resterande fettväv med sax/kniv och fettets pressas mot underlaget för att hitta de små lymfkörtlarna.

Lymfkörtlarna 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 HTX 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.

Excisionsbiopsier och diagnostiska biopsier

Omhändertas som partiell mastektomi. Representativa snitt tas från förändringen och från resektionskanter. Vid reduktionsplastik utförs en noggrann makroskopisk undersökning och om makroskopin är normal räcker det med en kloss per bröst.

6. Analyser

Bra kvalitet på rutinfärgning med HTX är en förutsättning för diagnostik och histologisk gradering inom bröstpatologi varför det rekommenderas att avdelningar deltar i Equalis HTX program.

För biomarkörer se Appendix 4.

7. Information i remissens svarsdelen

Standardsvar utformade efter lokal överenskommelse i det multidisciplinära teamet kan med fördel användas. Se förslag i appendix 5. Den makroskopiska beskrivningen är inte del av standardsvaret.

Makrofoto eventuellt med anknutet utskärningsprogram kan användas till dokumentation.

A. Makroskopisk beskrivning

Partiell mastektomi och mastektomi

Storlek på preparatet och på eventuell hud samt markering och eventuell tuschning registreras. Tumörstorlek och resektionsmarginaler skall uppmätas makroskopisk och användas till patologisk/röntgenologisk korrelation men behöver inte beskrivas i remissens svarsdelen.

Sentinel nodes

Storlek på SN anges med ett mått per node.

Axillpreparat

Inget.

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 ärrområdet i bröstet registreras.

B. Utlåtande

Cytologimaterial

Förutom en beskrivande diagnos kan ett system med svarskategorier användas¹.

Biopsier

Förutom en beskrivande diagnos kan ett system med svarskategorier användas¹.

Partiell mastektomi och mastektomi

Standardsvar utformade efter lokal överenskommelse i det multidisciplinära teamet kan med fördel användas. Nedanstående standardsvar överensstämmer med de variabler som registreras i INCA registret.

Preparat med invasiv cancer

Svarsparametrar.

Preparat typ. Partiell mastektomi, mastektomi eller grovnålsbiopsi före neoadjuvant behandling.

Sida. Höger eller vänster

Tumörplacering. Använd klockslag med kl. 1-12. Retromammillärt anges med kl. 0

Histologisk diagnos. Invasiv duktal cancer, invasiv lobulär cancer eller annan specificerad typ (enligt gällande WHO klassifikation²).

Antal invasiva tumörer i bröstet. Antal invasiva cancrar som är åtskilda av antingen in situ cancer eller benign bröstvävnad anges. Dock vid flera invasiva foci måste man försäkra sig om att det inte finns kontinuitet med huvudtumören. Kan antalet inte räknas anges detta som ej bedömbart.

Multifokalitet (flera invasiva cancrar med benign bröstvävnad/in situ vävnad mellan). Anges med ja, nej eller diffus växt. Diffus växt (spindelnet) är en kontinuerlig tumörväxt utan välldformerad tumörkropp.

Mikroskopisk storlek av största invasiva focus, mm. Det största måttet av 3 dimensioner anges i mm. (Se appendix 3 sedan 26).

Samlad storlek av alla in situ och invasiva foci (extent), mm. Definieras som område (area eller volym) innehållande alla maligna strukturer i operationsmaterialet (inklusive alla invasiva och in situ partier, DCIS såväl som LCIS samt tumörens engagerade kärl). Registreras 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 cancer in situ, mm: Sammanvägd makro- och mikroskopisk bedömning bestämmer avstånd från DCIS och LCIS till sidoresektionsrand.

Notera att avstånd från sidoresektionsrand mot ADH (atypisk duktal hyperplasi), ALH (atypisk lobulär hyperplasi) och columnar cell lesions inte bör anges.

Kärlinväxt. Peritumoral kärlinväxt bedöms på HTX färgade snitt som förekommande, inte förekommande eller ej bedömbart.

Histologisk grad (NHG). Anges som grad 1, grad 2 eller grad 3, alternativt ej bedömbart vid till exempel små tumörer eller ej utfört vid till exempel total regression efter neoadjuvant behandling

Tubuli. Poäng 1-3

Pleomorfi. Poäng 1-3

Mitos. Poäng 1-3

Östrogen receptor, %. Registreras som uppskattat % positiva kärnor i hela snittet. I praktiken innebär detta att man svarar enligt följande: 0, 1%, 5%, 10%, 20%.....80%, 90%, 95% och 100% positiva celler eller ej utfört, ej bedömbart.

Progesteron receptor, %. Som för östrogen receptor.

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

ISH HER2. Anges med normal, amplifierat, ej utfört, ej bedömbart

Ki67 index, %. Räknas med 10 celler i taget och man räknar totalt 200 celler i "hot spots" (se appendix 4).

Preparat med in situ cancer

Svarsparametrar.

Sida. Höger eller vänster

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

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

Multifokalitet (flera in situ foci med benign bröstvävnad mellan). Anges med ja, nej eller diffus växt. Diffus växt är en kontinuerlig tumörväxt i stora delar av det duktala systemet och är oftast av grad 3 med nekros.

Mikroskopisk storlek av största in situ cancer focus, mm. Det största måttet av 3 dimensioner i mm.

Samlad storlek av alla in situ foci (extent), mm. Anges som den största av 3 dimensioner i mm.

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

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

Nekros. Anges med ja, nej eller ej bedömbart

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 tumör cell clusters där största hård mäter $\leq 0,2$ mm eller innehåller < 200 tumör celler i ett snitt. För definition av ITC ses appendix 8.

Antal positiva sentinel nodes. Antal sentinel nodes med metastas där den största hård mäter $> 0,2$ mm eller innehåller > 200 tumör celler i ett snitt.

Storlek största metastasen, mm. Storleken anges i mm och tumörhärder < 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 argumentation för diagnos.

Tumörtyp

Invasiv ductal cancer (icke specificerad typ). Saknar speciella drag och kan därför inte placeras i andra kategorier.

Invasiv lobulär cancer. Uppbyggs av små och oftast monomorfa dyskohesiva celler av samma utseende som ses i lobulär cancer in situ. Beroende på växtsättet kan tumören delas in i olika grupper. Det är viktigt att påpeka, att invasiv lobulär cancer kan anta vilken som helst av de tre malignitetsgraderna (men oftast grad 2).

Se WHO boken² för definitionen av mer sällsynta typer. Se appendix 6 för avsnitt om molekylärbiologiska typer.

Malignitetsgrad

Histologisk grad (Nottingham histologisk grad, NHG) se appendix 7.

Gradering av duktal carcinoma in situ^{3, 4}

Kärngrad 1: kärnstorlek 1,5-2,0 x normal röd blodkroppsdiometer.

Kärngrad 2: det som varken är grad 1 eller 3.

Kärngrad 3: kärnstorlek >2,5 x normal röd blodkroppsdiometer.

Nekros definierar vi som 5 eller flera pyknotiska kärnor inom ett tvärsnitt av *en* gång.

För att höja kärngraden 1 steg krävs det att >5% av cellerna i *en* gång tillhör den högre kärngraden.

Tumörstadium

Se appendix 8.

Kärlinväxt (vaskulär invasion)

Förekomst av kärlinväxt eftersöks peritumoralt och säkerställs om tumörceller kan verifieras i endotelklädda preformerade hålrum. Man kan känna igen olika mönster av vaskulär invasion vilka kan underlätta i differentialdiagnostiken gentemot artefakter^{5, 6} (se referensbilder). Nyttan av immunfärgning för att visualisera endotelceller i blodkärl och lymfkärl analyseras i pågående studier.

Diagnostext

Diagnostext anges enligt lokala rutiner.

Synpunkter på mikrofoto

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

Neoadjuvant behandling

Patienter som behandlas med neoadjuvant terapi skall ha preoperativ diagnostik med grovnålsbiopsi. På den invasiva komponenten av cancer utförs biomarkörbestämning och eventuell gradering som vägledning för terapi. Det rekommenderas att biomarkörer görs preoperativt och upprepas på eventuell resttumor, då terapi kan ändra biomarköruttrycket.

Erfarenhetsmässigt kan avläsning av biomarkörtest efter neoadjuvant terapi försvåras av terapiinducerade förändringar i cellerna och därför bör särskilt fall där receptor- eller HER2 status har förändras granskas noga.

Den neoadjuvanta terapin ger stora förändringar i histologin och tumören kan gå i totalt regress. Därför är det mycket viktigt att tumörområdet är markerat före behandlingen. Detta kan göras med klips inlagda vid biopsi tagning, med tusch på huden ovanpå tumören eller med kolmarkering av tumören i bröstet. Innan omhändertagning av preparatet måste patologen ha exakt information om tumorlokalisation och antal tumörer. Beskrivning av hur röntgenstrålning, kemoterapi och hormonell terapi inverkar på tumörvävnad och på normalvävnad finns i referens⁷. Tumörtyp och histologisk grad anges som vid inte behandlade tumörer. Det finns olika klassifikationssystem för neoadjuvant behandlade tumörer, men ingen är evidensbaserad. Det enda fyndet med bra prognostisk evidens är total patologisk regress av tumören, så detta måste anges i svaret.

Axillära lymfkörtlar efter neoadjuvant terapi anges med antal undersökta, antal med metastas och antal med förändringar som vid total regress av metastas (fibros, hämosiderofager, xanthogranulomatös inflammation, osv.)

8. Rekommenderade klassifikationssystem

Klassifikation

WHO classification of malignant tumours²
 UICC 7th 8 / AJCC 7th 9

Riktlinjer

European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis¹
 HER2 guidelines¹⁰
 ER/PgR guidelines^{11, 12}
 St Gallen 2009¹³
 CAP protocol¹⁴

Böcker

AFIP. Atlas of Tumor Pathology. Series 4. Tumors of the Mammary Gland.¹⁵
 Biopsy Interpretation Series. Biopsy of the Mammary Gland.¹⁶
 Systemic Pathology . Volumen 13. The Breast.⁶
 Rosen's Breast Pathology.¹⁷
 Practical Breast Pathology¹⁸
 Breast Cancer – A lobar disease.¹⁹

Diagnostik

Skillnad mellan in situ och invasiv cancer med IHC för myoepiteliala celler.^{2, 20}
 Expression av E-cadherin i invasiv lobulär och duktal cancer.^{21, 22}
 Mucinös och neuroendokrin cancer.²³
 Papillom, papillom med in situ och hur man ser invasion.^{2, 24}
 In situ carcinoma och E-cadherin expression.²⁵
 Lobulär carcinoma in situ inklusive pleomorf typ.²⁶⁻²⁸
 Columnar cell lesions.²⁹⁻³²
 Skillnad mellan vanlig duktal hyperplasi och ADH (atypisk duktal hyperplasi).^{33, 34}
 Skillnad mellan fibroadenom och phylloides tumör, benign, borderline, malign.^{34, 35}

9. Administrativt

SNOMED-kodning

Kodningen följer de principiella beslut, som antagits av KVASt.

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

Följande T-koder kan användas:

T04000 Bröst UNS (de flesta använder nog denna kod för kvinnligt bröst, annars är den korrekta koden egentligen enligt nedan T04010)

T04040 Manligt bröst

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 (2003) ²och 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. Förslag finns att om man så önskar kan man använda 7 = recidiv.

SNOMED-koder för anmälningspliktiga maligna brösttumörer enligt WHO 2003.

Epiteliala tumörer		
Invasiv duktal cancer, UNS		85003
Cancer, blandad typ		SAKNAS
Cancer, pleomorf		80223
Cancer med osteoklastiska jätteceller		80353
Cancer med choriocarcinoma drag		SAKNAS
Cancer med melanocytära drag		SAKNAS
Invasiv lobulär cancer		85203
Tubulär cancer		82113
Invasiv kribriform cancer		82013
Medullär cancer		85103
Mucinös cancer och andra tumörer med rikligt med mucin		
Mucinös cancer		84803
Cystadenocarcinom och columnar cell mucinös cancer		84803
Signetringscells cancer		84903
Neuroendokrina tumörer		
Solid neuroendokrin cancer		SAKNAS
Atypisk carcinoid tumör		82493
Small cell / oat cell cancer		80413
Storcells neuroendokrin cancer		80133
Invasiv papillär cancer		85033
Invasiv mikropapillär cancer		85073
Apokrin cancer		84013
Metaplastisk cancer		85753
Rena epitheliala metaplastiska cancrar		85753
Skivepitelcancer	80703	
Adenocarcinom med spolcells metaplasi	85723	
Adenoskvamös cancer	85603	
Mucoepidermoid cancer	84303	
Blandad epithelial/mesenkymal metaplastisk cancer		85753
Lipidrik cancer		83143
Sekretorisk cancer		85023

Onkocytär cancer	82903
Adenoidcystisk cancer	82003
Acinic cell cancer	85503
Glykogenrik klarcellscancer	83153
Sebakös cancer	84103
Inflammatorisk cancer	85303
Malignt myoepiteliom	89823
Malign phyllodestumör	90203
Paget's disease of the nipple	85403
Lobulär neoplasi	
Lobulär cancer in situ	85202
Intraduktal proliferativ lesion	
Duktal cancer in situ	85002
Intraduktal papillär neoplasi	
Intraduktal papillär cancer	85032
Intracystisk papillär cancer	

Tilläggsregistreringar (INCA)

I det nationella kvalitetsregistret för bröstcancer (INCA) registreras den första bröstcancern (invasiv eller in situ) i höger respektive vänster bröst. INCA innehåller patologidata och för närvarande fyller patologer eller kirurger manuellt i en blankett med data som senare överförs i ett on-line register av en sekreterare. Det pågår ett intensivt arbete för att skapa en gemensam databas för patologisvar och INCA-registrering i laboratorieinformationssystemet. Patologivariabler (enligt standardsvar) ska matas in i databasen genom ett separat fönster i datasystemet. En kopia förs in i patologisvaret och data skickas automatisk till INCA. Detta kräver att variabler i den lokala laboratedatabasen, i databasen på lokalt onkologiska centrum och i det nationella INCA-registret är helt kongruenta.

Provtypsbeteckningar med definitioner och exempel

Till exempel

Kod för resektat (partiell mastektomi och excisionsbiopsier)

Kod för mastektomi

Kod för sentinel node

Kod för axill.

Förslag på kvalitetsindikatorer

Parameter	Värde
Antal invasiva cancrar	Antal nydiagnostiserade invasiva cancrar per år
Andel enbart DCIS	% av samtliga nydiagnostiserade cancrar
NHG 1	% av samtliga nydiagnostiserade invasiva graderade cancrar
NHG 2	% av samtliga nydiagnostiserade invasiva graderade cancrar
NHG 3	% av samtliga nya nydiagnostiserade invasiva graderade cancrar
Kärlinväxt	% av samtliga nydiagnostiserade invasiva cancrar
ER ≤10%	% av samtliga nydiagnostiserade invasiva cancrar

ER >10%	% av samtliga nydiagnostiserade invasiva cancrar
PGR ≤10%	% av samtliga nydiagnostiserade invasiva cancrar
PGR >10%	% av samtliga nydiagnostiserade invasiva cancrar
IHC HER2 0	% av samtliga nydiagnostiserade invasiva cancrar
IHC HER2 1+	% av samtliga nydiagnostiserade invasiva cancrar
IHC HER2 2+	% av samtliga nydiagnostiserade invasiva cancrar
IHC HER2 3+	% av samtliga nydiagnostiserade invasiva cancrar
Ampl (ISH) HER2 2+	% av IHC HER2 2+ nydiagnostiserade
Ampl (ISH) HER2 3+	% av IHC HER2 3+ nydiagnostiserade
Ki67 ≤20%	% av samtliga nydiagnostiserade invasiva cancrar
Ki67 >20%	% av samtliga nydiagnostiserade invasiva cancrar

10. Övrigt

Gruppens medlemmar inkl adress dit specifika frågor kan skickas

Anikó Kovács
 aniko.kovacs@vgregion.se
 Patologen Sahlgrenska Universitetssjukhuset
 Gula stråket 8
 413 45 Göteborg

Egle Tolockiene,
 Egle.Tolockiene@vll.se
 Patologen Umeå Norrlands Universitetssjukhus.
 901 85 Umeå

Maria Sylvan,
 Maria.Sylvan@karolinska.se
 Patologen Karolinska Universitetslaboratoriet
 Danderyds sjukhus
 182 88 Stockholm

Tibor Tot
 tibor.tot@ltdalarna.se
 Avdelningen för klinisk patologi och cytologi
 Falu Lasarett
 791 82 Falun

Dorthe Grabau,
 dorthe.grabau@skane.se
 Klinisk patologi Lund
 LabMedicin Skåne
 221 85 Lund

Från 2010 11 01
 Sten Stemme

sten.stemme@karolinska.se
 Avdelningen för klinisk patologi och cytologi
 Karolinska Universitetssjukhuset Solna
 171 76 Stockholm

Från 2012 09 01
 Anna Bodén
 Anna.C.Boden@lio.se
 Klinisk Patologi
 Universitetssjukhuset i Linköping
 58185 Linköping

Klinisk organisation som granskat och godkänt dokumentet

Dokumentet är godkänt av Svenska Bröstcancergruppen, Svensk Bröstkirurgisk Förening, Svensk förening för onkologi, Bröst Onkologisk Förening och BRO.

Gruppens övriga KVASt-insatser

Bröstkörtelförändringar. Utgåva 2.0. Framtagen av Bröst-KVASt/Sten Thorstenson.
 Fastställd 2006-05-18.
 Referensbilder. Sten Thorstenson

Relevant litteratur inklusive internet-adresser

1. *European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis*. 4th ed. Belgium: European communities; 2006.
2. *World health organization of tumours. Pathology and genetics. Tumours of the breast and female organs*. Lyon: IARC press; 2003.
3. Douglas-Jones AG, Gupta SK, Attanoos RL, Morgan JM, Mansel RE. A critical appraisal of six modern classifications of ductal carcinoma in situ of the breast (DCIS): correlation with grade of associated invasive carcinoma. *Histopathology* 1996 Nov;**29**(5):397-409.
4. Consensus conference on the classification of ductal carcinoma in situ. *Hum. Pathol* 1997 Nov;**28**(11):1221-1225.
5. Örbo A, Stalsberg H, Kunde D. Topographic criteria in the diagnosis of tumor emboli in intramammary lymphatics. *Cancer* 1990;**66**:972-977.
6. Elston CW, Ellis IO. *Systemic Pathology. The Breast*. 3th ed. Churchill Livingstone; 1998.
7. Murray M. Nonneoplastic alterations of the mammary epithelium can mimic atypia. *Arch Pathol Lab Med*. 2009 May;**133**(5):722-728.

8. UICC International Union Against Cancer. TNM Classification of Malignant Tumours. In L H Sobin, M K Gospodarowicz, C Wittekind, eds. 7th ed. Wiley-Blackwell; 2009.
9. AJCC Cancer Staging Manual. In Edge SB, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A, eds. 7 ed. Springer Verlag; 2010.
10. Wolff AC, Hammond ME, Schwartz JN, *et al.* American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer. *Arch Pathol Lab Med.* 2007;**131**(1):18-43.
11. Hammond ME, Hayes DF, Dowsett M, *et al.* American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer. *Arch Pathol Lab Med.* 2010 Jun;**134**(6):907-922.
12. Fitzgibbons PL, Murphy DA, Hammond ME, Allred DC, Valenstein PN. Recommendations for validating estrogen and progesterone receptor immunohistochemistry assays. *Arch Pathol Lab Med.* 2010 Jun;**134**(6):930-935.
13. Goldhirsch A, Ingle JN, Gelber RD, Coates AS, Thurlimann B, Senn HJ. Thresholds for therapies: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the primary therapy of early breast cancer 2009. *Ann Oncol* 2009 Aug;**20**(8):1319-1329.
14. Lester SC, Bose S, Chen YY, *et al.* Protocol for the examination of specimens from patients with invasive carcinoma of the breast. *Arch Pathol Lab Med.* 2009 Oct;**133**(10):1515-1538.
15. Tavassoli FA, Eusebi V. *AFIP Atlas of tumor pathology. Series 4. Fascicle 10. Tumors of the mammary gland.* ARP Press. Silver Spring, Maryland; 2009.
16. Schnitt SJ, Collins LC. *Biopsy interpretation series. Biopsy Interpretation of the breast.* Philadelphia, USA: Lippencott Williams & Wilkins; 2009.
17. Rosen PP. *Rosen's Breast Pathology.* 3th ed. Philadelphia: Lippincott. Williams and Wilkins; 2009.
18. Tot T, Tabar L, Dean P. *Practical Breast Pathology.* Georg Thieme Verlag; 2002.
19. Tot T. *Breast Cancer – A lobar disease.* Springer London Ltd; 2010.
20. Hilson JB, Schnitt SJ, Collins LC. Phenotypic Alterations in Ductal Carcinoma In Situ-associated Myoepithelial Cells. Biologic and Diagnostic Implications. *Am J Surg Pathol* 2009;**33**:227-232.
21. Rakha EA, Patel A, Powe DG, *et al.* Clinical and biological significance of E-cadherin protein expression in invasive lobular carcinoma of the breast. *Am J Surg Pathol* 2010 Oct;**34**(10):1472-1479.

22. Rakha EA, bd El RD, Pinder SE, Lewis SA, Ellis IO. E-cadherin expression in invasive non-lobular carcinoma of the breast and its prognostic significance. *Histopathology* 2005 Jun;**46**(6):685-693.
23. Weigelt B, Geyer FC, Horlings HM, Kreike B, Halfwerk H, Reis-Filho JS. Mucinous and neuroendocrine breast carcinomas are transcriptionally distinct from invasive ductal carcinomas of no special type. *Mod. Pathol* 2009 Nov;**22**(11):1401-1414.
24. Ueng SH, Mezzetti T, Tavassoli FA. Papillary neoplasms of the breast: a review. *Arch Pathol Lab Med.* 2009 Jun;**133**(6):893-907.
25. Jacobs TW, Pliss N, Kouria G, Schnitt SJ. Carcinomas in situ of the breast with indeterminate features: role of E-cadherin staining in categorization. *Am J Surg Pathol* 2001 Feb;**25**(2):229-236.
26. Sullivan ME, Khan SA, Sullu Y, Schiller C, Susnik B. Lobular carcinoma in situ variants in breast cores: potential for misdiagnosis, upgrade rates at surgical excision, and practical implications. *Arch Pathol Lab Med.* 2010 Jul;**134**(7):1024-1028.
27. Pinder SE, Provenzano E, Reis-Filho JS. Lobular in situ neoplasia and columnar cell lesions: diagnosis in breast core biopsies and implications for management. *Pathology* 2007 Apr;**39**(2):208-216.
28. Middleton LP, Palacios DM, Bryant BR, Krebs P, Otis CN, Merino MJ. Pleomorphic lobular carcinoma: morphology, immunohistochemistry, and molecular analysis. *Am J Surg Pathol* 2000 Dec;**24**(12):1650-1656.
29. Pinder SE, Reis-Filho JS. Non-operative breast pathology. *J Clin Pathol* 2007 Dec;**60**(12):1297-1299.
30. Schnitt SJ, Vincent-Salomon A. Columnar cell lesions of the breast. *Adv. Anat. Pathol* 2003 May;**10**(3):113-124.
31. Schnitt SJ. The diagnosis and management of pre-invasive breast disease: flat epithelial atypia--classification, pathologic features and clinical significance. *Breast Cancer Res* 2003;**5**(5):263-268.
32. Lerwill MF. Flat epithelial atypia of the breast. *Arch Pathol Lab Med.* 2008 Apr;**132**(4):615-621.
33. Collins LC, Schnitt SJ. Papillary lesions of the breast: selected diagnostic and management issues. *Histopathology* 2008 Jan;**52**(1):20-29.
34. Putti TC, Pinder SE, Elston CW, Lee AH, Ellis IO. Breast pathology practice: most common problems in a consultation service. *Histopathology* 2005 Nov;**47**(5):445-457.
35. Giri D. Recurrent challenges in the evaluation of fibroepithelial lesions. *Arch Pathol Lab Med.* 2009 May;**133**(5):713-721.

Länkar till gällande onkologiska vårdprogram

Nationellt vårdprogram (ROC)
<http://www.roc.se/>

Svenska bröstcancergruppen
<http://www.swebcg.se/index.asp?P=Start>

INCA
<http://www.incanet.se/>

Socialstyrelsens riktlinjer
<http://www.socialstyrelsen.se/publikationer2007/2007-102-9>

Nationell cancerstrategi
<http://www.sweden.gov.se/sb/d/1938/a/120966>

UK guidelines
<http://www.cancerscreening.nhs.uk/breastscreen/publications/pathology.html#p-qag>

Poster med gradering
<http://www.cancerscreening.nhs.uk/breastscreen/publications/nhsbsp58-poster.pdf>

Stanford School of Medicine
<http://surgpathcriteria.stanford.edu>

11. Översikt över appendices

Appendix 1. Märkning och tuschning, förslag

Appendix 2. Standard remisser

Appendix 3. Storsnittsteknik

Appendix 4. Biomarkörer

Appendix 5. Synoptiska standardsvar, förslag

Appendix 6. Tumörtyper

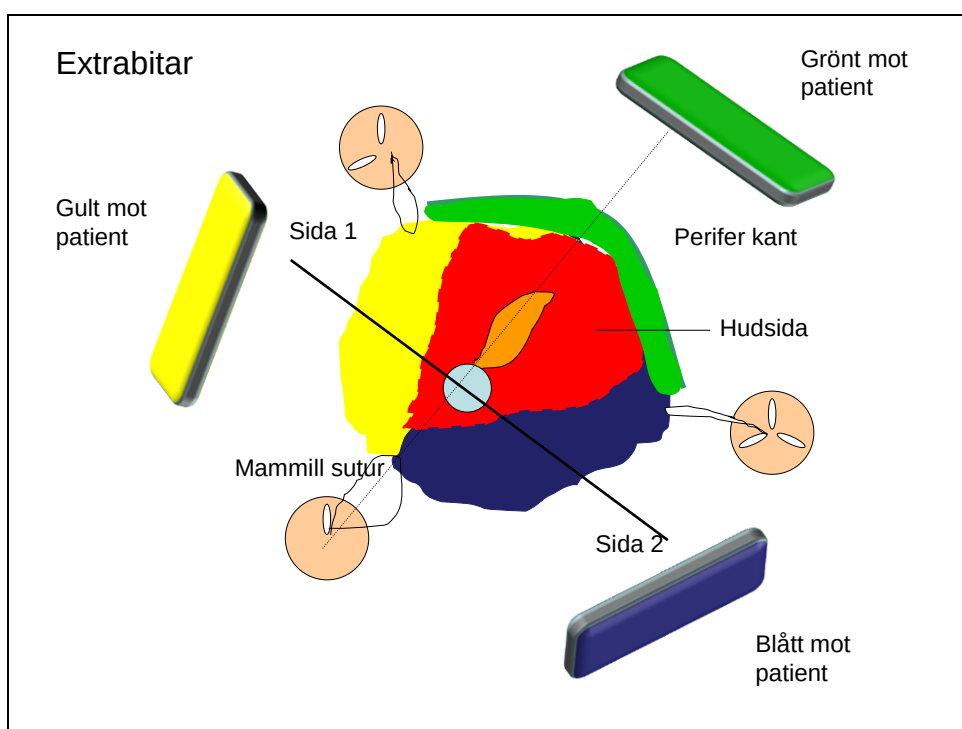
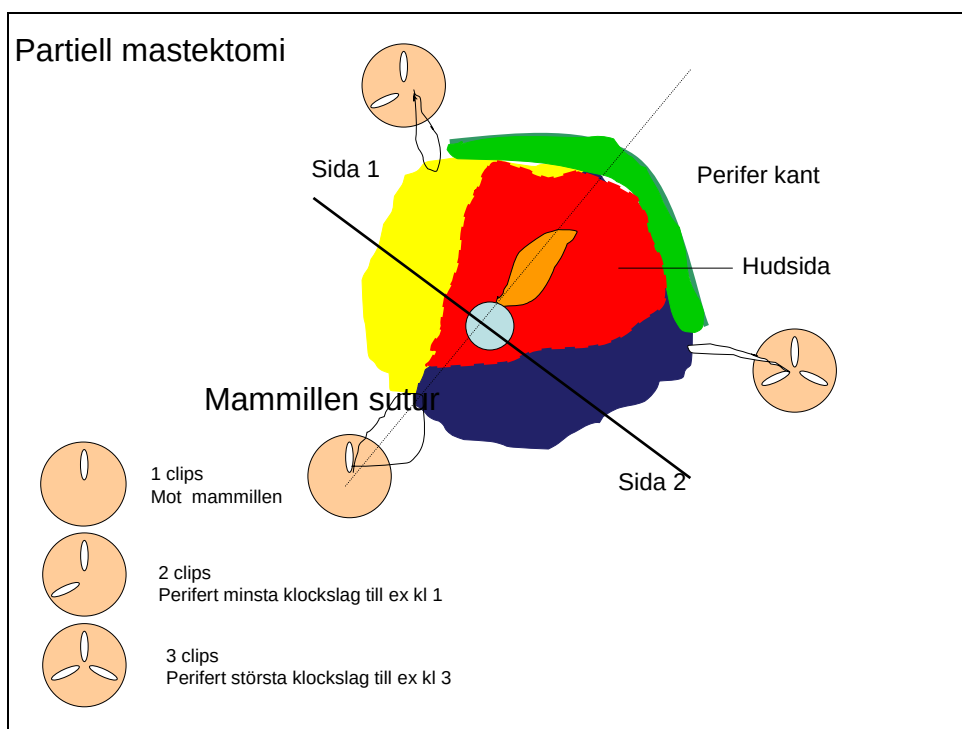
Appendix 7. Histologisk gradering (NHG)

Appendix 8. TNM

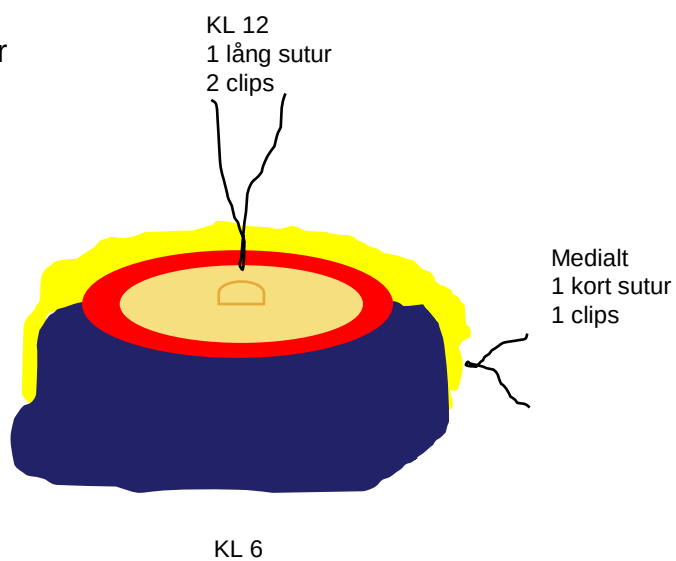
Appendix 9. Referensbilder för gradering, kärlinväxt och Ki67

Appendix 1. Förslag på märkning och tuschning

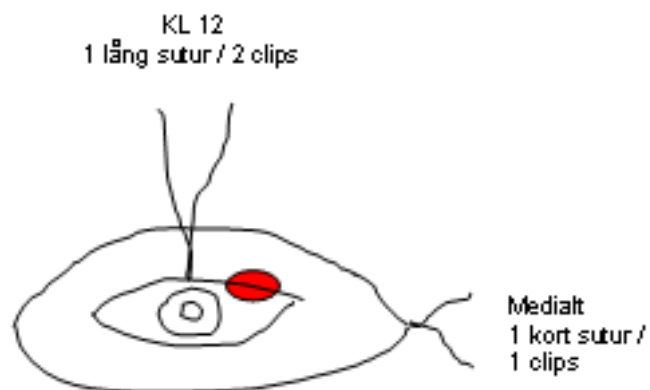
På resektat tuschas djupa (fascial) resektionsytan svart.



Central sektor

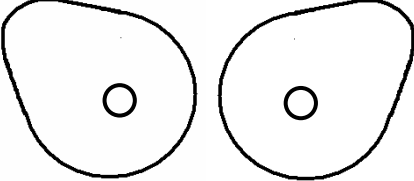


Mastektomi

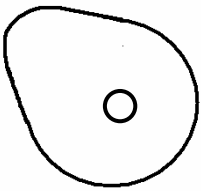


Appendix 2. Förslag på standardiserade remisser

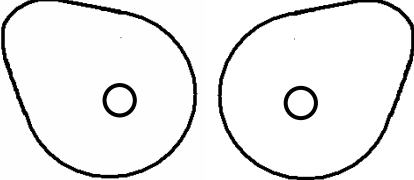
Remiss patologi BRÖST

Tidigare bröstkirurgi ☐ Ja ☐ Nej RT bröst ☐ Ja ☐ Nej Neoadj beh ☐ Ja ☐ Nej		Studiepatient ☐ Nej ☐ Ja			
Storlekmm Lokalisation kl...../cm från mammill	☐ Höger		☐ Vänster Vikt		
Mammografi/Ultraljud Kod M.....U..... ☐ Solitär ☐ Multipla ☐ Mikrokalk		Tidpunkt och datum då preparatet har avlägsnats 20...-...-... Kl....			
Finnål/Mellannål ☐ Cancer ☐ DCIS ☐ Atypi ☐ Benigt					
Operation ☐ Mastektomi ☐ Partiell mastektomi ☐ Indikering ☐ Sentinel node ☐ Non sentinel node ☐ Axill					
Preparatröntgen ☐ Ja ☐ Nej		<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 50%;">Antal skickade burkar</td> <td style="width: 50%;"></td> </tr> </table>		Antal skickade burkar	
Antal skickade burkar					
Konferensdatum PAD-besked datum					
Datum: Remitterande läkare:		RSID			
		Tidpunkt och datum i formalin 20...-...-... Kl..... Tidpunkt och datum ur formalin 20...-...-... Kl.....			

Remiss cytologi BRÖST

BRÖST ☐ Höger  ☐ Vänster		☐ Finnål, antal glas____ ☐ Sekret Studiepatient ☐ Nej ☐ Ja
☐ Klinisk ☐ Screening	Palpabel ☐ Ja ☐ Nej Lokalisation kl..... /cm från mammillen	
Mammografi / ultraljud Storlek.....mm Kod M.....U..... ☐ Tumör ☐ Solitär ☐ Strålighet ☐ Multipla ☐ Distorsion ☐ Mikrokalk		
☐ Ultraljudsled ☐ Stereotaktisk Grovlek på nål.....		
Övrig information		
Konferensdatum Diagnos besked datum		
Datum: Remitterande läkare:		

Remiss patologi BRÖST

Tidigare bröstkirurgi ☐ Ja ☐ Nej RT bröst ☐ Ja ☐ Nej Neoadj beh ☐ Ja ☐ Nej		Studiepatient ☐ Nej ☐ Ja	
Storlekmm Lokalisation kl...../cm från mammill	☐ Höger  ☐ Vänster	Vikt Tidpunkt och datum då preparatet har avlägsnats 20...-...-... Kl....	
Mammografi/Ultraljud Kod M.....U..... ☐ Solitär ☐ Multipla ☐ Mikrokalk			
Finnål/Mellannål ☐ Cancer ☐ DCIS ☐ Atypi ☐ Benigt			
Operation ☐ Mastektomi ☐ Partiell mastektomi ☐ Indikering ☐ Sentinel node ☐ Non sentinel node ☐ Axill			
Preparatröntgen ☐ Ja ☐ Nej			
Konferensdatum PAD-besked datum			
Datum: Remitterande läkare:			

Remiss patologi Sentinel node BRÖST

<u>Sentinel node</u> Bröst ☐ Höger ☐ Vänster				☐ Fryssnitt tel	
Preop diagnos ☐ Invasiv bröstcancer (C5/B5/M5) ☐ DCIS (C5/B5/M5) ☐ Misstanke om bröstcancer (C4/B4/M4-5)				Studiepatient ☐ Nej ☐ Ja 	
Antal SN (axill) (blue / hot / palpabel)	Burk 1 Burk 2	Burk 3 Burk 4			
Antal non SN					
Annat					
Konferensdatum PAD-besked datum				Antal skickade burkar	
Datum: Remitterande läkare :				RSID	

Remiss patologi AXILL BRÖST

<u>Axill</u> Bröst ☐ Höger ☐ Vänster			
Sentinel node ☐ Ja ☐ Nej			
Fryssnitt positivt ☐ Ja ☐ Nej			
Falskt negativt fryssnitt ☐ Ja ☐ Nej			
Konferensdatum PAD-besked datum			
Datum: Remitterande läkare :			

Appendix 3. Histologiska storsnitt i rutin bröstdiagnostik

I den nuvarande mammografiska eran upptäcks flera makroskopiskt osynliga förändringar. Tumörerna är ofta små, ofta in situ och ofta multifokala med betydande intratumoral heterogenitet. Under dessa omständigheter är den traditionella histologiska bearbetningen av bröstpreparat (sampling av makroskopiskt synliga förändringar och registrering av makroskopiska mått) bristande; storsnittstekniken är ett effektivare alternativ. Användandet av megakassetter (supermegakassetter, standard mått på objektglas 75 x 55 mm) är ett stor steg i rätt riktning; standardiserade storsnitt (objektglas 120 x 90 mm) är ännu effektivare. Målet är att avbilda tvärsnitt av hela preparatet i det mest representativa nivån eller i flera representativa nivåer och komplettera eller ersätta den makroskopiska bedömningen med ”subgross” och med mikroskopisk bedömning.

För att åstadkomma adekvata storsnitt bör man alltid utgå ifrån den samlade informationen om fallet som presenteras på preoperativa kliniska ronderna. Hålls inga preoperativa ronder ska denna information inhämtas på annat sätt; utan denna information är risken för bristfällig bearbetning a operationspreparat stor. Radiologiska fynd (mammografi, ultraljud, MR, PET och andra metoder), ofta bekräftade med morfologisk diagnostik (FNAB, core biopsi, annat), typ av den planerade kirurgiska interventionen (bröstbevarande kirurgi eller mastektomi) samt uppgift om eventuell neoadjuvant onkologisk behandling leder patologen att ändamålsenligt planera utskärningen. Följande parametrar ska alltid anges, preoperativt baserat huvudsakligen på radiologiska fynd, postoperativt baserat på histologisk analys och på resultat av radiologisk – patologisk korrelation på postoperativa ronderna.

1. **Sjukdomens utbredning** (”extent” of the disease” eller ”whole tumor measurement”)

Se definition i KVASt dokumentet.

Den preoperativt angivna utbredningen representerar en viktig information för operatören om hur stor del av bröstets vävnad som bör avlägsnas. Den histologiska utbredningen (som är ofta större än den mammografiska men korrelerar betydligt bättre med ultraljuds och MR fynd), representerar en viktig feedback till radiologen och kirurgen och kan motivera kompletterande intervention eller radioterapi. Denna parameter är samtidigt av prognostiskt betydelse gällande lokala återfall. Allmänt, ju större utbredning, desto större risk av återfall vid sektorresektion och desto större behov av mastektomi. Tumörer med begränsad utbredning (”limited extent”) representerar lämpliga fall för bröstbevarande kirurgi och definieras som tumörer med area mindre än 40 mm i största dimension. Inte mer än hälften av bröstcancrar har en begränsad utbredning enligt dessa kriterier om de undersöks med storsnittsteknik.

2. **Sjukdomens distribution** (unifokal, multifokal eller diffus, eller multicentrisk) skall analyseras separat för den invasiva och in situ komponenten och anges sammanfattande.

Se definitioner i KVASt dokumentet.

Trots att det inte råder någon enighet i litteraturen gällande definition av dessa termer (med undantag av ”**multicentrisk**” vilket för de flesta innebär närvaro av tumörer i olika

kvadranter), är KVAST gruppen enig om att man bör informera klinikern om de maligna strukturerna vid mikroskopisk undersökning av preparatet upptar ett välavgränsat fokus (**unifokal**, solitär: *en välformerad invasiv fokus med eller utan in situ komponent i samma fokus*), flera separata välavgränsade foci (**multifokal**, *flera välformerade invasiva och/eller in situ foci separeade med icke involverad vävnad*) eller förekommer i stora områden utan att man kan särskilja något välavgränsat tumörfokus (**diffus**). Avståndet mellan tumörfoci verkar ha mindre betydelse än närvaro av icke involverad bröstvävnad emellan dessa foci. Unifokala och multifokala in situ tumörer oftast växer i TDLU, diffusa in situ cancrar/in situ komponent engagerar stora gångar och kan bara mätas som ett område. Exempel på diffusa invasiva tumörer är diffus typ av invasiv lobulär cancer och inflammatorisk cancer. Cirka en tredjedel av bröstcancrarna är unifokala, en tredjedel har multipla invasiva foci, resterande är inte unifokala pga multifokal eller diffus in situ komponent. Tumörkomponenterna utvecklas oftast från en och samma lob. Distribution av tumörstrukturer är en prognostiskt viktig parameter gällande såväl lokala återfall som metastasbenägenhet och sjukdomsrelaterad överlevnad: unifokala har bäst, diffusa sämst prognos.

3. Invasiva tumörens storlek:

Mätning av tumörstorlek är komplex uppgift. Man bör notera tumörens största makroskopiska dimension på tvärsnittet av preparatet (bäst om ofixerad), avbilda denna dimension histologiskt (genom att bädda skivan med största tumördimension i sin helhet) och sen jämföra histologiska måttet med motsvarande makroskopiska och radiologiska mått. Modern radiologi ger oftast korrekt information om tumörens storlek, som bör vara vägledande vid histologisk analys. Det är däremot den histologiska tumörstorleken som ska registreras. Sfäriska/ovala tumörer mäts lätt, men spikulerade/stjärnformiga tumörer kan ha långa utskott innehållande invasiva strukturer. I de sistnämnda korrelerar radiologiska måtten bäst med histologisk storlek av tumörkroppen utan inkluderade utskott. Betydande avvikelser från radiologiska mått bör diskuteras på kliniska ronder.

I vissa situationer är tumörens histologiska storlek ej relevant, som vid regression av tumören efter preoperativ behandling. Diffust växande tumörer har ingen välformad tumörkropp och därför bättre karakteriseras med sin utbredning (extent).

4. Intratumoral och intertumoral heterogenitet ska också avbildas och noteras.

Patologen planerar utskärning så att preparaten ska realistisk avbilda tumörens komponenter. Vid en radiologiskt unifokal stor tumör kan det räcka med ett storsnitt taget i nivån av största tumördimensionen; i sådana fall en röntgenbild av intakt preparat kan vara tillräckligt informativ. Vid multifokala tumörer och mikroförkalkningar bör dock flera preparatnivåer avbildas varför det är fördelaktigt att röntga det uppskivade preparatet också. Observera att invasiva tumör foci kan vara radiologiskt och makroskopiskt icke synliga och att utbredning av in situ cancer är ofta större än området av radiologiskt verifierade mikroförkalkningar!

Det är en fördel att skiva upp preparaten färskt för bättre fixering och sampling av tumörvävnad för specialundersökningar. Vid utskärning bör preparatet markeras så att dess orientation bevaras. Segmentresektat och biopsier kan med fördel skivas upp parallellt med hudytan för att kunna undersöka den cirkumferentiella kirurgiska marginalen. Samtidigt tar

man skivorna i samma plan som man gör preparatröntgen vilket är en fördel vid jämförelse med mammografiska fynd. Mastektomipreparat skärs perpendikulärt mot hudytan eller radierande genom mamillen att avbilda den sjuka loben och preparatets fasciala marginal.

De mest representativa skivorna bäddas för histologisk undersökning. Radiologens markeringar på preparatröntgen eller på röntgenbild av skivorna är vägledande men makroskopiskt suspekta förändringar bör bäddas in även om de inte är märkta på preparatröntgen! Man måste ta ett storsnitt i nivå med förändringens största diameter. Vid multifokalitet bör man försöka modifiera utskärningen för att fånga flera tumörhärddar i samma snitt. Tumörskivan bäddas antingen i sin helhet (upp till 9 cm i största dimension), eller delad i samhörande storsnittsklossar eller megakassetter för att kunna rekonstruera skivan från färdiga snitt. På detta sätt undersöker man den representativa tvärskivan i sin helhet. Ett och samma storsnitt kan vara representativ för tumörens storlek, utbredning, distribution samt för tumörens omgivning och för vissa resektionsränder, men man ska väga samman fynden i samtliga storsnitt tagna vid ett fall för definitiv diagnos.

Fördelar av storsnittsteknik jämfört med traditionell histologisk bearbetning av bröstpreparat är många. Med storsnittstekniken dokumenteras tumörens storlek och utbredning så att dessa parametrar kan reproducerbart analyseras vid olika tillfällen; man påvisar multifokalitet oftare än med konventionell histologisk teknik och bevarar relationen mellan de olika tumörfoci. Resektionsmarginalerna undersöks i större utsträckning och kan direkt mätas och bedömas. Storsnittet är den bästa möjligheten för mammografisk - patologisk jämförelse. Storsnittsglas kan projekteras som overhead och direkt korreleras med fynd på mammogram, preparatröntgen, ultraljudsbild och inte minst MR bild. Användandet av projekterade storsnitt på kliniska ronder ger bättre feedback till radiologer och kirurger jämfört med demonstration av mikroskopiska fynd. Kostnader knutna till användning av storsnittsteknik i rutindiagnostik har också studerats; avbildning av en representativ tvärskiva av preparatet sker billigare med storsnittsteknik än med konventionell histologi.

Relevanta referenser:

- Biesemier KW, Alexander CM (2005) Enhancement of mammographic-pathologic correlation utilizing large format histology for malignant breast diseases. *Semin Breast Dis* 8:152-162
- Boyages J, Jayasinghe UW, Coombs N (2010) Multifocal breast cancer and survival: each focus does matter particularly for larger tumors. *Eur J Cancer* 46(11):1990-1996
- Egan RI (1982) Multicentric breast carcinomas: clinical – radiographic-pathologic whole organ studies and 10-year survival. *Cancer* 49:1123-1130
- Faverly DRG, Henricks JHCL, Holland R (2001) Breast carcinoma of limited extent. Frequency, radiologic – pathologic characteristics, and surgical margin requirements. *Cancer* 91: 647-659
- Fochsini MP, Tot T, Eusebi V (2002) Large section (macrosection) histologic slides. In Silverstein MJ. ed. *Ductal Carcinoma in situ of the Breast*, 2nd ed. Lippincott, Williams and Wilkins, Philadelphia, pp. 249 – 254
- Holland R, Velting SH, Mravunac M, Hendriks JH (1985) Histologic multifocality of Tis, T1-2 breast carcinomas. *Cancer* 56:979-990
- Holland R, Hendricks JH, Vebeek AL, Mravunac M, Schuurman S, Stekhoven JH (1990) Extent, distribution, and mammographic/histological correlation of breast ductal carcinoma

- in situ. *Lancet* 335(8688):519-522
- Jackson PA, Merchant W, McCormick CJ, Cook MG (1994) A comparison of large block macrosectioning and conventional techniques in breast pathology. *Virchows Arch* 425:243-248
- Mechine-Neuville A, Chenard MP, Gairard B, Mathelin C, Bellocq JP (2000) Large sections in routine breast pathology. A technique adapted to conservative surgery *Ann Pathol* 20(3):275-209
- Tot T (2003) The diffuse type of invasive lobular carcinoma of the breast: morphology and prognosis. *Virchows Arch* 443:718-724
- Tot T (2005) DCIS, cytokeratins and the theory of the sick lobe. *Virchows Arch* 447:1-8
- Tot T (2007) The clinical relevance of the distribution of the lesions in 500 consecutive breast cancer cases documented in large-format histological sections. *Cancer* 110:2551-2560
- Tot T (2009) The metastatic capacity of multifocal breast carcinomas: extensive tumors versus tumors of limited extent. *Hum Pathol* 40:199-205
- Tot T, Gere M (2008) Radiological – pathological correlation in diagnosing breast carcinoma: the role of pathology in the multimodality era. *Pathol Oncol Res* 14(2):173-178
- Tot T, Tabár L, Dean PB (2002) *Practical Breast Pathology*. Springer, Stuttgart – New, York, pp.115-123
- Tot T (2010) Cost-benefit analysis of using large-format histology sections in routine diagnostic breast care. *The Breast* 19(4): 284-88
- Weissenbacher TM, Zschage M, Janni W, Jeschke U, Dimpfl T, Mayr D, Rack B, Schindlbeck C, Friese K, Dian D (2010) Multicentric and multifocal versus unifocal breast cancer: is the tumor-node-metastasis classification justified? *Breast Cancer Res Treat* 122(1):27-34, 2010

Appendix 4. Biomarkör analyser

Biomarkörer analyseras på tumörvävnad med kontrollerad och om möjligt dokumenterad fixeringstid på 24-72 timmar. Kall ischemitid (tiden det tar från att preparatet har tagits från patienten tills det kommer i formalin) anges om möjligt. En tumörbit som läggs i kassett i formalin kan med fördel tas redan från det färskaste bröstpreparatet. Analyserna **skall** vara kvalitetssäkrade (intern kvalitetssäkring, extern kvalitetssäkring (testnivå ex NordiQC eller UK-nequas och populationsnivå ex SweQA/Equalis)). Primär bröstcancer och behandlingskrävande recidiv skall analyseras avseende östrogen- och progesteron receptorer, proliferationsmarkör och HER2 status på histopatologisk material. Det är viktigt att patologen informerar kliniker om vilka antikroppar, ISH prober och immunfärgmaskiner som användas samt om namn på leverantör. Med fördel kan kontroller, såväl negativa som olika positiva, finnas med på glaset.

Validering av analyserna och dokumentation skall utföras när testmetoden ändras, sålunda när det sker ändringar i fixeringsmedel och tid, dehydrering, förbehandling, använd antikropp eller probe och vid ändring i och byte av maskiner¹⁻³.

Östrogen- och progesteronreceptorstatus utförs med immunhistokemisk metod

Validering

En relevant standard är en test där de specifika preanalytiska och analytiska komponenter överensstämmer exakt med tests där resultatet har validerats mot klinisk effekt av endokrin terapi. För ER- och PgR positiva kategorin skall 90% vara överensstämmande och för den ER- och PgR negativa kategorin skall 95% vara överensstämmande.

Antikroppar som är klinisk validerade i litteraturen är ER klonerna 1D5, 6F11, SP1, och 1D5+ER.2.123 (cocktail). För PgR är det klonerna 1A6, 1294 och 312. FDA 510(k)-cleared ER/PgR kit kan också användas².

Kontroller

Vid den immunhistokemiska färgning användas externa kontroll såsom endometrievävnad eller vävnad från cervix/portio uteri eller cellinjer med graderad intensitet (0, 1-2+ 3+). Samtidig har man en intern kontroll med färgning av normalvävnad. Normala bröstkörtlar skall vara färgade med olika intensitet. Några, men inte alla luminala celler får vara starkt färgade. Stromaceller och myoepiteliala celler måste vara negativa.

Avläsning

Immunhistokemi avläses tillsammans med tillhörande HTX och/eller IHC glas för att lokalisera den invasiva cancer. Om så krävs så utförs immunhistokemisk färgning för myoepiteliala celler. In situ cancer skall inte avläsas, om inte så särskilt begärts.

Rapportering

Resultatet anges som helt negativt eller med uppskattat positiv procent avläst i den invasiva komponenten i hela snittet. I praktiken innebära detta att det man svarar enligt följande:

- Uppskattat % positiva celler anges med 0, 1%, 5%, 10%, 20%..80%, 90%, 95% och 100%.

Brunfärgade kärnor bedöms som positiva oavsett färgintensitet. Det innebär, att man får använda högförstoring för att upptäcka en svag infärgning, som trots detta kan förekomma i en stor andel av cellkärnorna.

Inte evaluerbara tests

Vävnad där interna kontroller inte utfaller korrekt trots att testet har upprepats kan inte användas till receptorbestämning. Dessutom kan det uppstå problem vid grovnåls biopsier som har varit fixerat i alkohol eller andra fixativ än 10% neutral buffrad formalin, biopsier som har varit fixerade i <6 timmar eller >72 timmar och biopsier där kall ischemitid överstiger 1 timme. Urkalkat material som har legat i stark syra kan också ge resultat som inte kan evalueras.

Proliferationsmarkör Ki67 (alternativt cyclin A) utförs med immunhistokemisk metod

- Bedömningen utförs på invasiv cancer inom det (de) område(n) som har det högsta antalet Ki67-positiva cancercellskärnor/ytenhet ("hot spot"). Ett sådant område brukar omfatta **minst 200 celler**.
- Vid minsta tvekan om vilka områden som utgörs av invasiv cancer skall immunhistokemisk färgning för myoepiteliala celler (ex p63, SMMS1) göras.
- I vissa fall (ex riklig lymfocytinfiltration, kraftig stromareaktion) kan dubbelfärgning för Ki67 och cytokeratin underlätta bedömningen.
- Bedömningen utförs med x40 objektiv.
- Räkna index på 200 celler med 10 celler i taget. Detta kan normalt göras i 1-2 synfält.
- Som positiva celler räknas alla kärnor färgat för DAB (brun) och hematoxylinfärgade (blå) kärnor räknas som negativa⁴.
- Index anges med så exakt siffra som möjligt; ingen intervallbedömning.

Se Ki67 gränsfall bilden på hemsidan.

Antikroppen MIB1 är den oftast använda vid bröstcancer. Brytpunkten för högproliferativ cancer är den procentnivå som särskiljer den tredjedel av tumörerna som har högst proliferation, från de två tredjedeler av populationen som inte anses som högproliferativa. Nivån brukar ligga vid 20% Ki67 inmärkning. Färgmaskin, immunhistokemisk teknik och val av antikropp (klon) har betydelse för var brytpunkten för översta tredjedelen ligger, därför är det nödvändigt att avdelningarna undersöker sina egna färgningar på eget material och meddelar klinikerna resultatet.

HER2 status utförs med immunhistokemisk metod och eventuellt in situ hybridisering **Validering**

Det rekommenderas att för att utföra HER2 testning bör laboratoriet visa 95% överensstämmelse med ett annat validerat test för positiva och negativa värden. Det är viktigt att alla nya tester blir jämförda med ett referenstest där det föreligger en klinisk validering, vilket betyder att referenstestet kan förutsäga kliniskt resultat^{1,5}.

Erfarenhet av FISH testning på cytologiskt material är god. Protokollet, särskilt med hänseende på förbehandling, avviker emellertid från vävnadbaserad testning och behöver därför optimeras och valideras lokalt. P.g.a. bristande validering och risk för

samlingsartefakter kan FISH analys som bestämning av HER2 status på cytologiskt material bara göras på patienter med recidiv och inte på patienter med primär bröstcancer. HER2 protein kan inte bestämmas på cytologiskt material med immunhistokemi.

Kontroller

IHC

Vid immunhistokemisk färgning används extern kontroll. Med fördel kan bröstcancervävnad med varierande uttryck av HER2 protein användas (fall med 0, 1+, 2+ och 3+ där in situ hybridisering (ISH) tidigare har utförts) som kontroll. Dessutom kan cell linjer med varierande uttryck användas. Samtidig används intern kontroll där det i normal bröstvävnad skall ses en svag, ej komplett infärgning i utförsgångar.

Om resultatet i kontrollerna inte är som väntat måste testet göras om, särskilt om normala utförsgångar och körtlar visar stark infärgning eller om artefakter döljer resultatet.

Om cytoplasmatisk färgning döljer membranfärgningen måste testet göras om eller ISH utföras.

ISH

Vid ISH test kan extern kontroll användas med normal, tveksamt och amplifierat HER2 uttryck. Om inte kontrollerna utfaller som väntat måste testet göras om.

Avläsning

HER2 IHC avläsas med 10x objektivet. Vid bedömning granskas hela snittet och skärningspunkten på 10% bedömmas av alla invasiva tumörceller.

Immunhistokemi för HER2 och ISH bör avläsas tillsammans med tillhörande HTX och/eller IHC glas för att lokalisera den invasiva cancer. Om nödvändigt utförs immunhistokemisk färgning för myoepiteliala celler. In situ cancer skall inte avläsas.

HER2 kan bestämmas som proteinuttryck i membranet med immunhistokemi (IHC) och/eller med gen amplifikation status med in situ hybridisering (ISH). Båda metoderna kan användas till bestämning av patientens HER2 status. Båda testen har sina diagnostiska problem som bör observeras. Beroende på materialet och sampling kan den ena testet föredras framför det andra. Patologen som har ansvar för histologin bör bestämma den optimala test typen, men fortfarande skall alla IHC 2+ och 3+ undersökas med ISH.

IHC

0: Ingen in färgning eller inkomplett membranfärgning som är svag/nästen inte synlig i $\leq 10\%$

1+: Inkomplett membranfärgning som är svag/nästen inte synlig i $> 10\%$

2+: Komplet svag/måttlig membranfärgning infärgning i $> 10\%$

U-format basolateral kraftig positiv membranfärgning där den luninala del av membranen är negativ (sällsynta fall)⁶

Komplett kraftig membranfärgning i $\leq 10\%$

3+: Komplet, kraftig membranfärgning i $> 10\%$

ISH

Vid bedömning granskas hela snittet och skärningspunkten på 10% bedömmas av hela snittet. HER2 IHC glaset kan användas till att bedöma vilka celler som skall räknas.

Avläsning kan göras av en specialutbildad BMA men en patolog måste konfirmera att resultaten är korrekta och att invasiv cancer har undersökts. Räkna minst 20 inte överlappande kärnor i vardera minst 2 separata områden med invasiv cancer. Om resultatet är tveksamt eller om expressionen är heterogen måste minst två oberoende personer bedöma resultatet.

Heterogenitet kan förekomma i en form med sammanhängande amplifierade celler (en klon amplifierat) eller en form med spretigt liggande amplifierade celler⁷.

Sammanhängande amplifierade celler: Räkna 20-60 sammanhängande inte överlappande celler i flera områden av den amplifierade klon.

Om den amplifierade klon utgör >10% av hela snittet är fallet HER2 positivt. Uppskattat andel amplifierade celler anges i svaret.

Spretigt liggande amplifierade celler: Räkna 20-60 sammanhängande inte överlappande celler i flera områden inkluderande de amplifierade celler och resultatet anges som genomsnittet.

Om resultatet ger positiv HER2 status anges uppskattat andel HER2 amplifierade celler i svaret.

Fall med <10% HER2 amplifierade celler är HER2 status negativa.

Rapportering

Vid rapportering av resultat rekommenderas en algoritm som definierar HER2 status utifrån positiva och negativa resultat för båda HER2 protein expression och HER2 gen amplifikation¹.

Positivt HER2 status

IHC färgning med 3+ eller 2+ med kvot ≥ 2 och/eller antal HER2 kopior ≥ 4

Negativt HER2 status

IHC färgning med 0, 1+ eller 2+ av cellmembran protein expression och
ISH resultat med en ISH kvot <2,0.

I svaret anges

HER2 IHC: 0, 1+, 2+, 3+, ej utfört, bedömning ej möjlig

HER2 ISH Kvot: ≥ 2 , <2, ej utfört, bedömning ej möjlig

HER2 ISH antal kopior: ≥ 4 , <4, ej utfört, bedömning ej möjlig

Sammantagit

HER2 status: positiv, negativ, ej utfört, bedömning ej möjlig

Om kvoten ligger nära 2 eller antal kopior av HER2 ligger nära 4 skall det anges i svaret.

Inte evaluerbara tests

Vävnad där interna kontroller inte utfaller korrekt trots att testet har upprepats och som är undersökt med båda IHC och ISH kan inte användas till HER2 testning. Urkalkat material måste alltid undersökas med ISH om det finns DNA kvar.

Relevante referenser

1. Wolff AC, Hammond ME, Hicks DG, *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. *Arch. Pathol. Lab Med.* 2014 Feb;**138**(2):241-256.
2. Hammond ME, Hayes DF, Dowsett M, *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 Jul;**134**(7):e48-e72.
3. Fitzgibbons PL, Murphy DA, Hammond ME, Allred DC, Valenstein PN. Recommendations for validating estrogen and progesterone receptor immunohistochemistry assays. *Arch. Pathol. Lab Med.* 2010 Jun;**134**(6):930-935.
4. Dowsett M, Nielsen TO, A'Hern R, *et al.* Assessment of Ki67 in breast cancer: recommendations from the International Ki67 in Breast Cancer working group. *J. Natl. Cancer Inst.* 2011 Nov 16;**103**(22):1656-1664.
5. Hanna WM, Ruschoff J, Bilous M, *et al.* HER2 in situ hybridization in breast cancer: clinical implications of polysomy 17 and genetic heterogeneity. *Mod. Pathol.* 2014 Jan;**27**(1):4-18.
6. Rakha EA, Stanczyński 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.* 2013 Dec 30;10.
7. Data Supplement.
http://www.asco.org/sites/www.asco.org/files/final_her2_testing_ds_10-3-13.pdf. 2013.

Appendix 5. Förslag på standardiserat svar

Partiell mastektomi med invasiv bröstcancer

Partiell mastektomi

Nerfryst tumörvävnad?

Data sparad i kvalitetsregistret?

Mått, cm:

Tuschning av marginaler

Sidoresektionsyta gul från mynt/klips 1 till kl.

Sidoresektionsyta blå från mynt/klips 1 till kl.

Storsnittsteknik använt?

Sida:

Tumörplacering, kl:

Histologisk diagnos:

Antal invasiva tumörer i bröstet:

Multifokalitet (flera invasiva cancer med benign bröstvävnad/in situ vävnad mellan):

Mikroskopisk storlek av största invasiva focus, mm:

Samlad storlek av alla in situ och invasiva foci (extent), mm:

Minsta avstånd till sidoresektionsyta från invasiv cancer, mm:

Minsta avstånd till sidoresektionsyta från duktal cancer in situ, mm:

Kärlinväxt:

Histologisk grad (NHG):

Tubuli:

Pleomorfi:

Mitos:

Östrogen receptor, %:

Progesteron receptor, %:

HER2 protein:

ISH HER2:

Ki67 index,%:

Fri text

Diagnos:

Partiell mastektomi:

Sida:

Histologisk diagnos:

Tumörstorlek, invasiva komponenten, mm:

Histologisk grad (NHG):

Östrogen receptor, %:

Progesteron receptor, %:

HER2 protein:

ISH HER2:

Ki67 index, %:

Mastektomi med invasiv bröstcancer

Mastektomi

Nerfrysad tumörvävnad?

Data sparad i kvalitetsregistret?

Mått, cm:

Storsnittsteknik använt?

Sida:

Tumörplacering, kl:

Histologisk diagnos:

Antal invasiva tumörer i bröstet:

Multifokalitet (flera invasiva cancer med benign bröstvävnad/in situ vävnad mellan):

Mikroskopisk storlek av största invasiva focus, mm:

Samlad storlek av alla in situ och invasiva foci (extent), mm:

Minsta avstånd till sidoresektionsyta från invasiv cancer, mm:

Minsta avstånd till sidoresektionsyta från duktal cancer in situ, mm:

Kärlinväxt:

Histologisk grad (NHG):

Tubuli:

Pleomorfi:

Mitos:

Östrogen receptor, %:

Progesteron receptor, %:

HER2 protein:

ISH HER2:

Ki67 index,%:

Fri text

Mastektomi:

Sida:

Histologisk diagnos:

Tumörstorlek, invasiva komponenten, mm:

Histologisk grad (NHG):

Östrogen receptor, %:

Progesteron receptor, %:

HER2 protein:

FISH-analys HER2:

Ki67 index, %:

Partiell mastektomi med in situ cancer

Partiell mastektomi

Data sparad i kvalitetsregistret?

Mått, cm:

Tuschning av marginaler

Sidoresektionsyta gul från mynt/klips 1 till kl.

Sidoresektionsyta blå från mynt/klips 1 till kl.

Storsnittsteknik använt?

Sida:

Tumörplacering, kl:

Histologisk typ:

Multifokalitet (flera in situ foci med benign bröstvävnad mellan):

Mikroskopisk storlek av största in situ cancer focus, mm:

Samlad storlek av alla in situ foci (extent), mm:

Kärngrad:

Nekros:

Minsta avstånd till sidoresektionsyta från in situ cancer, mm:

Fri text

Diagnos

Partiell mastektomi:

Sida:

Histologisk typ:

Mikroskopisk storlek av största in situ cancer focus, mm:

Kärngrad:

Nekros:

Mastektomi med in situ cancer

Mastektomi

Data sparad i kvalitetsregistret?

Mått, cm:

Storsnittsteknik använt?

Sida:

Tumörplacering, kl:

Histologisk typ:

Multifokalitet (flera in situ foci med benign vävnad mellan):

Mikroskopisk storlek av största in situ cancer focus, mm:

Samlad storlek av alla in situ foci (extent), mm:

Kärngrad:

Nekros:

Minsta avstånd till sidoresektionsyta från in situ cancer, mm:

Fri text

Diagnos

Mastektomi:

Sida:

Histologisk typ:

Mikroskopisk storlek av största in situ cancer focus, mm:

Kärngrad:

Nekros:

Lymfkörtlar

Sentinel node

Intraoperativ undersökning?
Data sparad i kvalitetsregistret?
Sida:
Antal sentinel nodes:
Antal sentinel nodes med ITC:
Antal positiva sentinel nodes:
Storlek största metastasen, mm:
Immunhistokemi använt?

Diagnos

Sida:
Antal sentinel nodes:
Antal positiva sentinel nodes:

Non sentinel node

Data sparad i kvalitetsregistret?
Sida:
Antal non sentinel nodes:
Antal non sentinel nodes med ITC:
Antal non positiva sentinel nodes:
Storlek största metastasen, mm:

Diagnos

Sida:
Antal non sentinel nodes:
Antal non positiva sentinel nodes:

Axill

Data sparad i kvalitetsregistret?
Sida:
Antal axill lymfkörtlar:
Antal axill lymfkörtlar med ITC:
Antal positiva axill lymfkörtlar:
Storlek största metastasen, mm:

Diagnos

Sida:
Antal axill lymfkörtlar:
Antal positiva axill lymfkörtlar:

Appendix 6. Molekylär klassifikation av bröstcancer

Molekylär klassifikation^{1, 2}

1. Luminal A (ER+ och/eller PR+ HER2-)
2. Luminal B (ER+ och/eller PR+, HER2+)
3. Normal breast like ("null type": ER-, PR- HER2- samt basal markör-)
4. HER2 overexpressing (ER-, PR-, HER2+)
5. Basal like (ER-, PR-, HER2-, basala markörerna är positiva såsom t ex CK5/6+)

Ki67 kan också vara av hjälp för att särskilja de mest aggressiva tumörtyperna till exempel luminal B^{3, 4}.

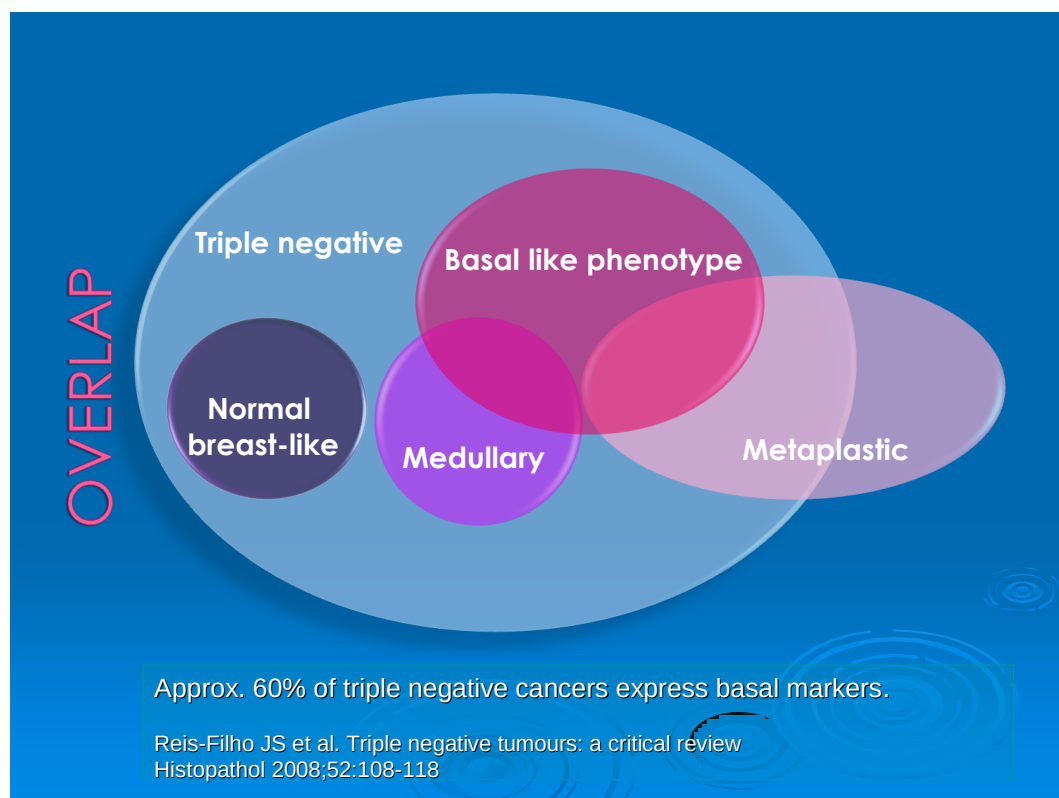
Immunhistokemisk bestämning av **basal like phenotype**, enligt Nielsen⁵, som är mest accepterad:

Med 4 antikroppar:

1. ER-
2. HER2-
3. EGFR+ (>60%)
4. CK 5/6+

Hittills ingen internationell konsensus gällande kriterierna för basal like phenotype. Ingen cut off point bestämd avseende % av positiva celler infärgade med olika basala markörer, så som t ex CK5/6, CK14, CK17, p63 osv.

Ungefär 60% av trippel negativa bröstcancrar uttrycker basala markörer⁶.



Relevanta referenser

1. Perou CM, Sorlie T, Eisen MB, *et al.* Molecular portraits of human breast tumours. *Nature* 2000 Aug 17;**406**(6797):747-752.
2. Calza S, Hall P, Auer G, *et al.* Intrinsic molecular signature of breast cancer in a population-based cohort of 412 patients. *Breast Cancer Res* 2006;**8**(4):R34.
3. Cheang MC, Chia SK, Voduc D, *et al.* Ki67 index, HER2 status, and prognosis of patients with luminal B breast cancer. *J Natl. Cancer Inst.* 2009 May 20;**101**(10):736-750.
4. Schnitt SJ. Classification and prognosis of invasive breast cancer: from morphology to molecular taxonomy. *Mod. Pathol* 2010 May;**23 Suppl 2**:S60-S64.
5. Nielsen TO, Hsu FD, Jensen K, *et al.* Immunohistochemical and clinical characterization of the basal-like subtype of invasive breast carcinoma. *Clin Cancer Res* 2004 Aug 15;**10**(16):5367-5374.
6. Reis-Filho JS, Tutt AN. Triple negative tumours: a critical review. *Histopathology* 2008 Jan;**52**(1):108-118.

Appendix 7. Malignitetsgradering

Sten Thorstensson (oförändrat version från 2006)

Gradering av bröstcancer enligt Elston/Ellis (ofta benämnd "Elstongradering" i Sverige) kallas numera i publikationer Nottingham histologic grade (NHG) vilken är den benämning, som förordas.

Reproducerbarheten av NHG är god [1, 2] under förutsättning att graderingen utföres noggrant och i enlighet med de riktlinjer ("protokoll"), som publicerats av Nottinghamgruppen [3, 4]. Om å andra sidan detta "protokoll" ej följes blir reproducerbarheten låg och metodens prognostiska värde med all rätt ifrågasatt av behandlande kliniker. Svenska Bröstcancergruppen har f.ö. vid möte 051129 starkt betonat vikten av en reproducerbar gradering av bröstcancer eftersom NHG ofta ingår som en viktig parameter i vårdprogrammen.

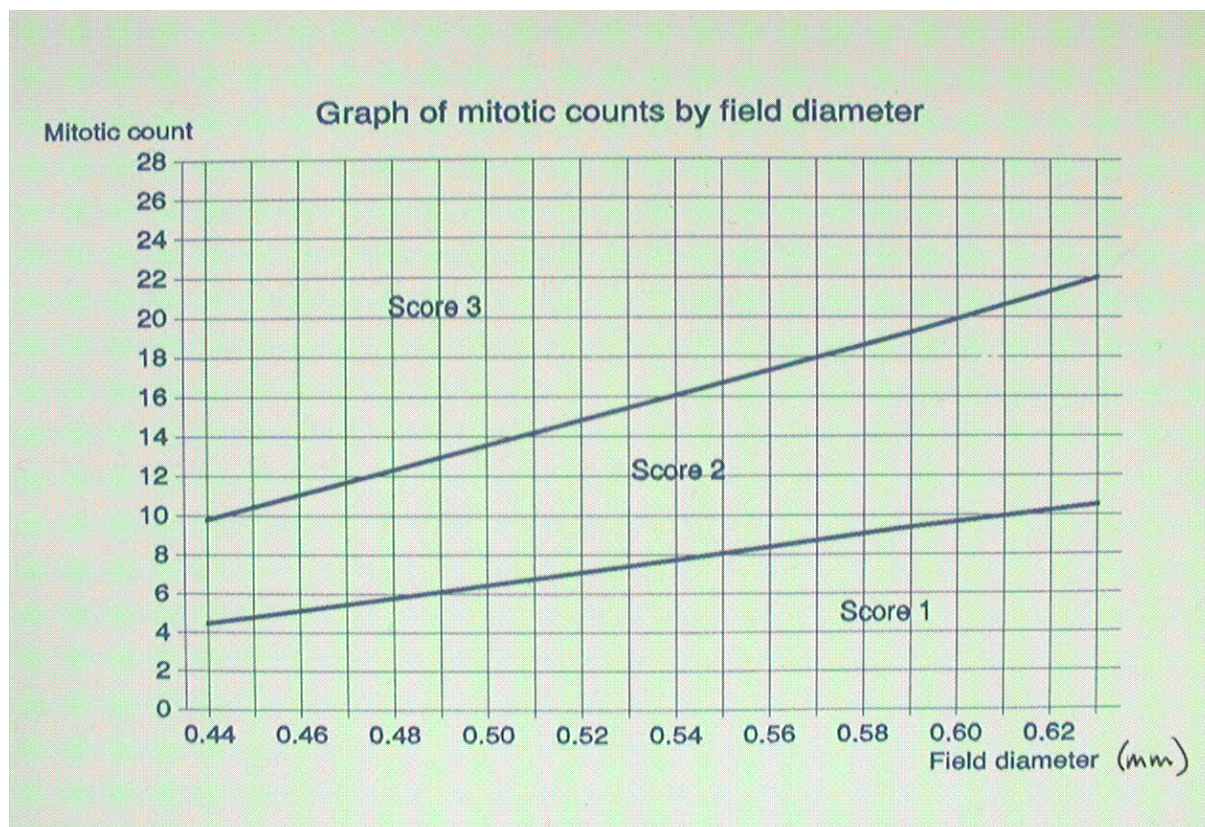
NHG är genom distinkta definitioner en vidareutveckling av Bloom & Richardson's gradering från 1950-talet och tillkom i samband med bröstcancerstudien Tenovus, som startade på 1970-talet i Nottingham. Studien kom att omfatta mer än 2000 fall av kliniskt upptäckt (ej mammografiskt screenad) bröstcancer med lång uppföljningstid. Sundquist et al [5] har klart visat, att NHG är lika tillämplig och prognostiskt värdefull i en mammografiscreenad svensk population som i Tenovus studien.

Vilka cancertyper kan graderas?

Alla typer av invasiv bröstcancer kan och bör graderas med undantag av tumörer mindre än 2 till 3 mm, där tumörytan i praktiken är för liten för att tillåta adekvat gradering.

Mitosfrekvens i relation till mikroskopets synfältsdiameter

Innan graderingen överhuvudtaget påbörjas måste det användas mikroskopets synfältsdiameter i 400x förstoring fastställas, då det föreligger betydande skillnader i synfältsarea mellan olika fabrikat av mikroskop [3]. Dessa skillnader har betydelse för valet av cut off vid räkningen av mitoser. Diagrammet nedan kan användas för detta ändamål [6]:



Rent praktiskt kan man enkelt bestämma den maximala synfältsdiameteren i 400X förstoring med hjälp av den utrustning vi använder för att mäta infiltrationsdjup enligt Breslow i melanom, dvs. mätokular och referensglas med linjal. Av diagrammet ovan framgår, att vid t.ex. synfältsdiameter 0,44 mm krävs >10 mitoser för 3 poäng medan det vid 0,62 mm krävs >21 mitoser för samma poäng. Att därför ange poäng baserat på antalet mitoser per 10 HPF (high power field) utan specificering/korrigerig av synfältsdiameteren baddar för dålig reproducerbarhet mellan olika patologer.

Fixeringens betydelse för graderingen

En absolut förutsättning för korrekt gradering är en bra fixering. 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. Det är därför viktigt att ha en klar gräns för när man skall underlåta att gradera bröstcancer. Gradering av dåligt fixerade bröstcancer resulterar i dålig prognostik och låg reproducerbarhet. Om behov finns för att förbättra fixeringen, vilket ofta är fallet, kan t.ex. kommunikationen med klinikerna i detta avseende återspeglas i utlåtandet i form av en fastställd verbal/numerisk bedömning. Exempel från Kalmar på införd obligat bedömning av fixeringskvaliteten vid bröstcancer i relation till möjligheten att malignitetsgradera:

	Grupp	Beskrivning
Graderas ej	0	Bedömning ej möjlig
Graderas ej	1	Bedömning ej säker

Graderas	2	Bedömning med viss svårighet
Graderas	3	Bedömning utan svårighet

Dessa bedömningar av fixeringen kan monitoreras av klinikerna och utgöra feedback i deras strävan att förbättra preparathanteringen.

Graderingsmetodik

Det är av stor vikt, att samtliga glas från tumören granskas och att tillräckligt många bitar från cancern har paraffininbäddats och snittats så att förekommande intratumorala histologiska variationer är representerade. Graderingen kräver systematik och tar därför ca. 5 minuter extra att genomföra. Nedan följer ett exempel på ett beprövat flödesschema:

- Granska samtliga tumörglas i låg förstoring för att bedöma andelen öppna, tubulära invasiva strukturer i % av hela den invasiva cancerns epitelkomponent. In situ komponenter skall således exkluderas. Kribriforma invasiva strukturer jämföras med tubulära komponenter. Detsamma gäller invasiva papillära formationer. Poäng tilldelas enligt följande:

Poäng	Andel tubulära strukturer
1	>75%
2	10-75%
3	<10%

- (En alternativ metod med bättre reproducerbarhet [7] tar ca 5 minuter längre men är lätt att genomföra. I 250X förstoring bedömer man i cancerns samtliga synfält huruvida tubulära strukturer förekommer eller ej. Antalet fält med förekomst av tubuli delas med det totala antalet undersökta fält och procenttalet ger poäng enligt tabellen ovan.) Samtidigt noteras de mest atypiska och mitosrika partierna i den invasiva cancernkomponenten (s.k. hot spots). Exkludera nekrotiska områden. De mest proliferativa områdena är oftast belägna i cancerns periferi. Vid lobulär cancer är dock mitoserna i regel lika frekventa centralt som perifert.

- Samtidigt som man räknar mitoser i 400X förstoring inom de mest proliferativa och atypiska områdena göres en bedömning av kärnatypigraden. Detta 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 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 andra två 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.
2	Måttligt förstörade cellkärnor. Måttlig intercellulär variabilitet. Ofta vesikulära cellkärnor med synlig, solitär nukleol. Måttlig avvikelse från det normala gångepitelet
3	Stora oregelbundna kärnor med hög intercellulär variabilitet. Bizarra kärnor kan förekomma. Vesikulära cellkärnor med en eller flera framträdande nukleoler. Uttalad avvikelse från det normala gångepitelet.

Alternativ metod: Nottinghamgruppen har visat, att kärnatypbedömningen kan objektiviseras med bildanalytisk teknik [8]. Om medelkärnytan i 100 tumörceller i en hot spot divideras med medelkärnytan i 100 normala gångepitelceller erhålls en kvot, som är starkt korrelerad till den subjektiva kärnatypbedömningen. En kvot $<1,5$ motsvarar kärnatyp = 1 poäng och en kvot $>2,0$ motsvarar kärnatyp = 3 poäng. Det finns därmed möjlighet, att med enkel bildanalytisk teknik få hjälp med att förbättra reproducerbarheten avseende kärnatypbedömningen. I praktiken är det relativt ovanligt att en cancer till $>90\%$ utgörs av tumörkärnor med kärnatyp = 1 poäng. Däremot kan denna atypigrad ingå i lägre procentandel i flera cancertyper såsom tubulär cancer, lobulär cancer, mucinös cancer m.fl.

Vi har tillsammans med professor Elston enväldigt bestämt, att 10% tumörcellskärnor av en högre grad är tillräckligt för att höja den sammanlagda kärnatypigraden med 1 poäng. 10%-gränsen är inte fastställd vetenskapligt men är den nivå som vi empiriskt använder oss av. Avsaknaden av tidigare fastställd gräns har varit en bidragande faktor till reproducerbarhetsproblem och det har därför känts angeläget att deklarerat vår uppfattning. Om nivån är för låg (eller för hög) blir det ett systemfel, som lätt kan korrigeras.

• I en "hot spot" växla till 400X förstoring och lägg slumpmässigt ut 10 synfält där antalet entydiga mitoser räknas och summeras ("When in doubt, don't count them", citat prof. Christopher Elston). Notera summan. Välj därefter en annan "hot spot" och upprepa proceduren. Serien med högst antal mitoser blir underlag för poängtilldelningen efter att synfältsdiametern fastställts och korrigering av brytpunkterna för mitosräkningen gjorts enligt diagrammet ovan. Ett exempel visas nedan där synfältsdiametern bestämts till 0,54 mm:

Poäng	Antal tydliga mitoser
1	< 8
2	8 – 16
3	>16

Om mitossumman hamnar nära någon brytpunkt - fr.a. när den totala graden kan ändras - är det ofta bra att kontrollräkna i ytterligare några "hot spots".

De tre parametrarna summeras och resulterar i en malignitetsgrad, som numera benämns Nottingham histologic grade (NHG).

Totalpoäng = poäng tubulära strukturer + poäng kärnatyp + poäng mitoser

Totalpoäng	NHG
------------	-----

3-5	1
6-7	2
8-9	3

Rapportering av graderingen

Eftersom graderingen har stor klinisk betydelse är det bra om den rapporteras enhetligt och med angivande av de ingående parametrarnas poäng (samt gärna även aktuell synfältsdiameter). Vi föreslår följande rapporteringssätt vilket framhäver systematiken samt även underlättar vid eftergranskningar:

NHG (tubuluspoäng + atypipoäng + mitospoäng/mitosantal).

Således t.ex.: "Invasiv lobulär cancer grad II (3+2+1/3) [vid synfältsdiameter 0,54 mm]".

Referenser

1. Dalton LW, Page DL, Dupont WD. Histologic grading of breast carcinoma: a reproducibility study. *Cancer* 1994; 73: 2765-2770.
2. Frierson HF, Wolber RA, Berean KW, Franquemont DW, Gaffey MJ, Boyd JC, Wilbur DC. Interobserver reproducibility of the Nottingham modification of Bloom and Richardson histologic gradingscheme for infiltrating ductal carcinoma. *Am J Clin Pathol* 1995; 103: 195-198.
3. 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: 403-410.
4. Elston CW. Grading of invasive carcinoma of the breast. In: Page DL, Anderson TJ (eds) *Diagnostic histopathology of the breast*. Churchill Livingstone, Edinburgh, 1987; pp 300-311.
5. Sundquist M, Thorstenson S, Brudin L, Nordenskjöld B. Applying the Nottingham prognostic index to a Swedish breast cancer population. *Breast Cancer Res Treat* 1999; 53: 1-8.
6. National coordinating group for breast screening pathology. *Pathology reporting in breast cancer screening*, 2nd ed. NHSBSP publication 1995; 3: 42.
7. Kronqvist P, Kuopio C, Pirvu C, Collan Y. The fraction of fields showing neoplastic tubules: a practical estimate of tubular differentiation in breast cancer. *Histopathology* 1999; 35: 401-410.
8. Bennet JE, Pinder SE, Wencyk PM, Bell JA, Ellis IO, Elston CW, Blamey RW. An objective assessment by image analysis of the pleomorphism component of histological grade: correlation with subjective scoring and development of guidelines. *Breast* 1999; 6: 228.

Appendix 8. TNM och stadium

pTNM från UICC 7th edition

pTx	Primär tumör kan inte bestämmas
pTo	Inget belägg för primär tumör
pTis	Carcinoma in stiu
pTis (DCIS)	Duktal carcainoma in stiu
pTis (LCIS)	Lobulär carcainoma in situ
pTis (Paget)	Morbus Paget i mamillen utan invasiv eller in situ cancer i bröstet
pT1	≤20 mm
pT1mi	≤1 mm
pT1a	>1 mm och ≤5 mm
pT1b	>5 mm och ≤10 mm
pT1c	>10 mm och ≤20 mm
pT2	>20 mm och ≤50 mm
pT3	>50 mm
T4	Tumör oberoende av storlek, som växer direkt över på bröstkorgsväggen och/eller på huden (ulceration eller noduli. Invasion av enbart dermis räcker ej för T4)
T4a	Överväxt på bröstkorgsväggen (växt i pectoralismuskeln räcker ej)
T4b	Ulceration och/eller ipsilateral hud satellit nodule och/eller hud ödem (inkluderande peau d'orange)
T4c	Båda T4a och T4b ovan
T4d	Inflammatorisk bröstcancer
pNX	Regionala lymfkörtlar kan inte bedömmas (ex tidigare exciderade)
pN0	Inga regionala lymfkörtelmetastaser
pN1	Metastas i 1-3 ipsilatarala axillära lymfkörtlar, och/eller i internal mammary lymfkörtlar påvisad med sentinel node biopsi men inte kliniskt påvisade
- pN1mi	Mikrometastaser (större än 0,2 mm och/eller mer än 200 celler, men ingen större än 2,0 mm)
- pN1a	Metastaser i 1-3 axillära lymfkörtlar med åtminstone en som är större än 2 mm i största mått
- pN1b	Metastas i internal mammary lymfkörtlar med mikro- eller makro-metastas upptäckt med sentinel node biopsi med inte klinisk upptäckt
-pN1c	Metastas i 1-3 axillära lymfkörtlar och i internal mammary lymfkörtlar med mikro och makroskopiska metastaser påvisad med sentinel node biopsi men inte kliniskt påvisad
pN2	Metastas i 4-9 ipsilatarala axillära lymfkörtlar, eller klinisk påvisade ipsilaterala internal mammary lymfkörtlar utan metastas i axillära lymfkörtlar
- pN2a	Metastas i 4-9 axillara lymfkörtlar (åtminstone en större än 2 mm)
- pN2b	Metastaser i klinisk påvisade internal mammary lymfkörtlar utan metastas i axillära lymfkörtlar
pN3	Metastaser som nedan beskrivit
- pN3a	Metastaser i 10 eller fler axillära lymfkörtlar (åtminstone en större än 2 mm) eller metastaser i infraklavikulära lymfkörtler

- pN3b Metastaser i klinisk påvisade ipsilaterala internal mammary lymfkörtlar med *samtidigt* positiva axill lymfkörtlar; eller metastaser i mer än 3 axillära lymfkörtlar och i internal mammary lymfkörtlar med mikro- eller makroskopiska metastaser påvisade med sentinel node biopsi med inte klinisk påvisade
- pN3c Metastaser i ipsilaterala supraklavikulära lymfkörtlar

För neoadjuvant behandling ypN var god se AJCC och/eller UICC 7th ed.

Stadieindelning			
Stage 0	Tis	N0	M0
Stage IA	T1*	N0	M0
Stage IB	T0, T1*	N1mi	M0
Stage IIA	T0, T1*	N1**	M0
	T2	N0	M0
Stage IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Stage IIIA	T0, T1*, T2*	N2	M0
	T3	N1, N2	M0
Stage IIIB	T4	N0, N1, N2	M0
Stage IIIC	Alla T	N3	M0
Stage IV	Alla T	Alla N	M1
* T1 innehåller T1mi ** T0 och T1 tumörer med enbart mikrometastaser klassificeras som Stadium IIA (inte IB)			

Lymfkörtelmetastaser (AJCC 7th s. 355)

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

För att patienter ska räknas som patologisk makrometastas körtel-positiv skall åtminstone en lymfkörtel innehålla en tumörhärd som är >2,0 mm (makrometastas). För att medräknas i körtelstatus måste ytterligare lymfkörtlar innehålla tumörhärder som är >0,2 mm (åtminstone mikrometastas).

Fall med endast metastas <2 mm klassas som pN1mi.

Lymfkörtlar som bara innehåller tumörhärder ≤0,2 mm (ITC) inräknas inte som positiva lymfkörtlar i N klassifikationen, men ska registreras som innehållande ITC, och inkluderas i det totala antal undersökta lymfkörtlar.

Fall med enbart ITC i lymfkörtlar klassas som N0.

Cancerhärder 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 makrometastaser (>2 mm). Hela lymfkörteln ska inlämnas för undersökning. Större lymfkörtlar delas eller skivas i högst 2 mm tjocka skivor.

Metastasers storlek uppmäts som största storlek av hård med tumörceller i kontakt med varandra. Skilda hårdar får inte adderas. Om metastasen har inducerat desmoplastisk stromareaktion inkluderas det fibrotiska området i tumörmåttet.

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 tumör hårdar större än 0,2 mm men inte större än 2,0 mm i största mått. En tredimensionell tumörhård 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 tumörhård mätande mindre än 0,2 mm, och/eller färre än totalt 200 spridda celler i ett snitt. 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.

Intramammare lymfkörtlar ligger i bröstvävnad och kodas som axillära lymfkörtlar när fallet stadieindelas.

Appendix 9. Referensbilder, gradering, kärlinväxt och Ki67

Referensbilder på gradering och kärlinväxt (Sten Thorstensson) samt Ki67 (Lennart Melblom) är samma som ligger på KVASt-hemsidan <http://www.svfp.se/mapp/?q=node/150>.