

11. Histopatologisk diagnostikk av betydning for behandlingsvalg ved invasiv brystkreft

70- 80% av brystkjertelens invasive karsinomer er histologisk av infiltrerende dukтал type. 10-20% er av infiltrerende lobulær type, mens ulike andre typer utgjør resten. Noen av disse har bedre prognose enn gjennomsnittet, f.eks. tubulært karsinom, mucinøst karsinom og adenoid cystisk karsinom. Andre typer (uten spesielt god prognose) er mikropapillært, sekretorisk og apokrint karsinom. Pagets sykdom regnes som alltid å være forbundet med et underliggende dukтал karsinom, enten som dukтал carcinoma in situ (DCIS) eller et infiltrerende dukтал karsinom.

Invasiv brystkreft kan spres både lymfogen og hematogen. Det er gode holdepunkter for at tidlig diagnostikk og behandling reduserer risikoen for spredning begge veier. Den kirurgiske behandlingen er i prinsippet lik for alle invasive karsinomer (kfr Kirurgi). De viktigste etablerte prognostiske faktorer er tilstedeværelse og omfang av axillære lymfeknutemetastaser, tumorstørrelse og histologisk gradering. Disse faktorer danner i dag grunnlaget for om pasienten skal tilbys adjuvant behandling.

Patologgruppen i NBCG har distribuert veldefinerte kriterier for histologisk gradering av mammakarsinomer til alle landets patologilaboratorier. Alle invasive karsinomer skal graderes etter de samme kriteriene. DCIS graderes etter Van Nuys graderingen.

Pasienter med lymfeknute-positiv sykdom defineres som en høyrisikogruppe for senere utvikling av systemresidiv¹. Dette gjelder for metastaser i lymfeknuten på 0.2mm eller mer. Dette tilsier bruk av adjuvant behandling etter angitte retningslinjer. Pasienter uten lymfeknutemetastaser eller med lymfeknute metastaser under 0.2mm, men med tumordiameter > 1 cm (for kvinner <35 år >0.1 cm) og med histologisk grad II eller III, har tilstrekkelig høy residivhyppighet til at disse pasientene bør få adjuvant kjemo- og/eller hormonterapi (kfr Adjuvant systemisk behandling). Avhengig av tumorstørrelsen og histologisk grad varierer risikoen for systemresidiv i denne gruppen fra 10 % til tilsvarende som for lymfeknute positive. Ved brystbevarende behandling vil en vurdering av risikoen for lokale residiv ut fra histologiske forandringer i primærtumor og tumors omgivelser være viktig. Utbredt DCIS i og spesielt utenfor det infiltrerende karsinomet, alder under 35 år og tumor i reseksjonsflaten synes å gi en øket risiko for lokalt residiv i brystet. Tumorstørrelse alene synes å være av mindre betydning.

Bestemmelse av østrogen- og progesteronreseptor (hormonreseptor) skal gjøres på alle invasive karsinomer, både på primærtumor og eventuelt senere residiv/metastaser. *Hormonreseptoranalyse* gir viktig informasjon med tanke på behandlingsvalg, både i den adjuvante situasjonen og hvis pasienten senere får residiv. Immunhistokjemisk undersøkelse for å påvise østrogen- og progesteronreseptor i tumorkjernene kan gjøres på både cytologisk og histologisk materiale. Overensstemmelsen mellom reseptorstatus undersøkt på cytologisk og histologisk materiale er høy..

I tillegg skal det utføres Her-2 undersøkelse. Her-2 status skal undersøkes på alle invasive karsinomer, både på primærtumor og eventuelt senere residiv/metastaser. Dette kan gjøres ved hjelp av immunhistokjemi og/eller FISH/CISH. *Immunhistokjemisk (IHC) undersøkelse av HER-2/neu (c-erbB2) protein* gir viktig informasjon av betydning i behandlingen av brystkreftsykdommen. Her 2 IHC kit og evaluering av membranpositivitet er standardisert. IHC 3+ membranpositivitet regnes som sikker overekspresjon, og IHC 0 eller 1+ regnes som

negative. IHC 2+ er usikker. Man går videre med in situ hybridisering (FISH eller CISH) for påvisning av genamplifisering når den immunhistokjemiske undersøkelsen viser 2+. Under halvparten av IHC 2+ er ikke amplifiserte, mens nesten alle i gruppen IHC 3+ er genamplifiserte. Både IHC og FISH/CISH kan utføres på både cytologisk og histologisk materiale. Dog er IHC kit'ene standardisert til histologisk materiale, og immuncytokjemisk undersøkelse av HER-2/neu på cytologisk materiale bør ikke brukes alene. Standardisert prosedyre for FIS/CISH bør benyttes.

For øvrig finnes det andre tumormarkører (onkogener, proliferasjonsmarkører, ploiditetsvurdering) som kan undersøkes både på cytologisk og histologisk materiale fra svulstene og disse kan nok gi en viss tilleggsinformasjon for enkelte pasientgrupper. Noen generell konsensus for etablering av disse analyser i vanlig rutine i Norge er det i dag ikke funnet grunnlag for.

Den patologisk-anatomiske undersøkelsen bør inneholde informasjon om:

- ∞ Tumors lokalisasjon, størrelse/diameter(mm) og utbredelse (eventuelt multifokalitet)
- ∞ Histologisk type
- ∞ Histologisk gradering
- ∞ Utbredelse, lokalisasjon og grad av DCIS, også som komponent i et invasivt karsinom
- ∞ Tumors relasjon til reseksjonskanter (angitt i mm), eventuelt til hud og til brystvegg
- ∞ Antall lymfeknuter med metastaser og totalt antall undersøkte lymfeknuter
- ∞ Størrelse på den største påviste lymfeknutemetastase
- ∞ Perinodal tumorinfiltrasjon inkludert beskrivelse av om den er makroskopisk eller kun mikroskopisk og beskrivelse av eventuell øyer av tumorceller i fettvev
- ∞ Hormonreseptoranalyse
- ∞ Her-2 status

¹Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Related Articles, Links
Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. Lancet. 2005 May 14-20;365(9472):1687-717.