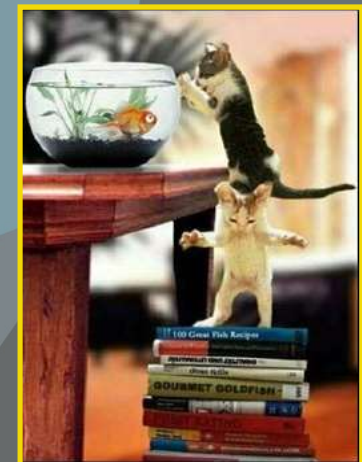
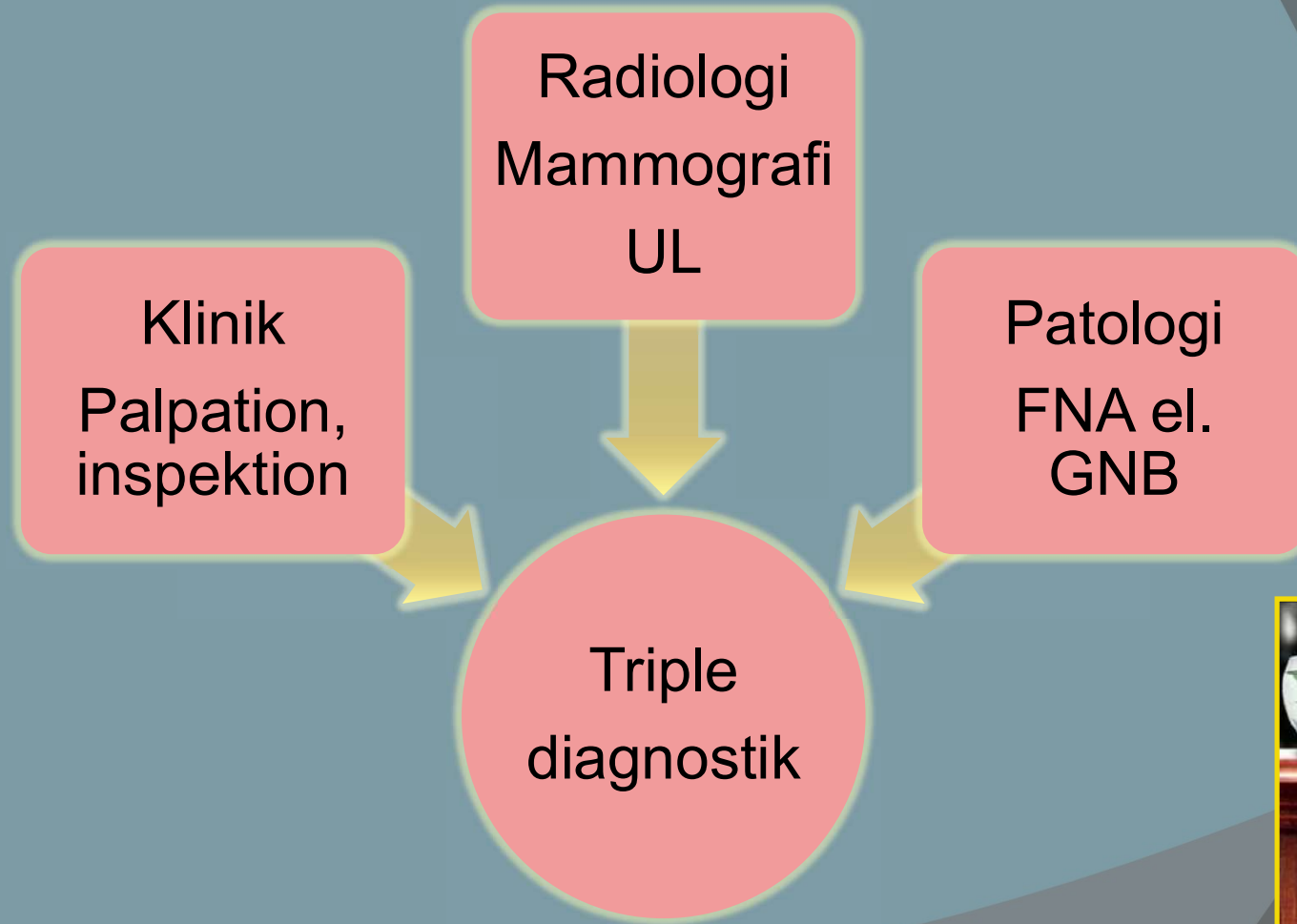




Dansk Cytologiforenings årsmøde 2019  
Fredag d. 1 marts, Vejle. AMBJ.

**PATOLOGIENS ROLLE I  
TRIPLEDIAGNOSTIK VED  
BRYSTKRÆFT  
MED FOKUS PÅ CYTOLOGI  
DEL 1**



# Fordele FNA

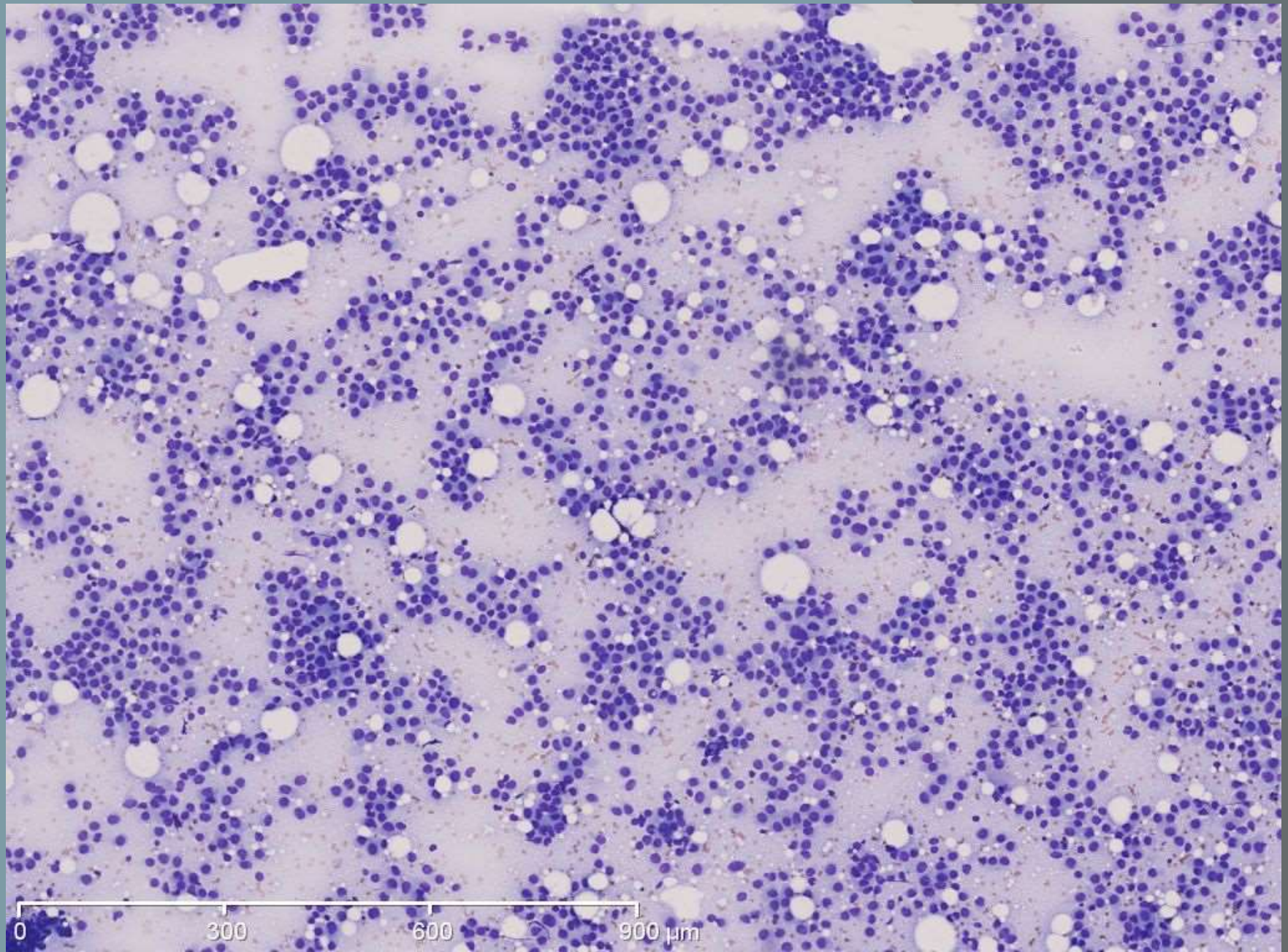


# Fordele FNA

- Nem
- Hurtig
- Billig
- Sampling (celler fra flere forskellige områder)







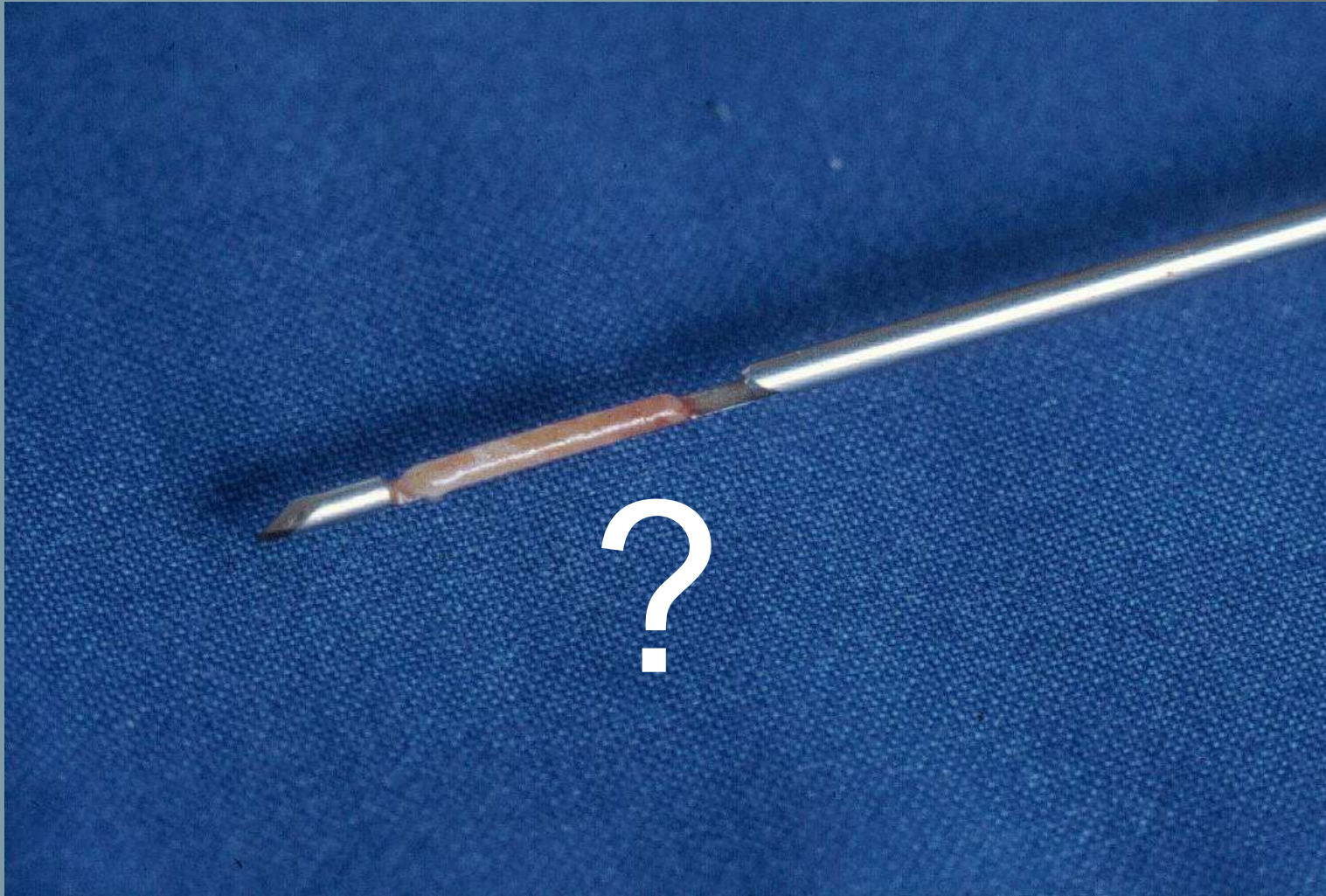
# Anvendelse



- Hovedsagelig som supplement eller ved meget små, fascienære eller implantatnære tumores
- Foretrækkes af de fleste i aksillen, lymfeknude i mamma, atherom o.lign.
- Hvis det er teknisk muligt foretrækkes GNB ved tumor



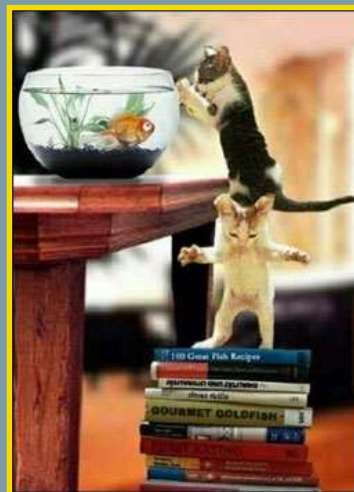
# Fordele GNB



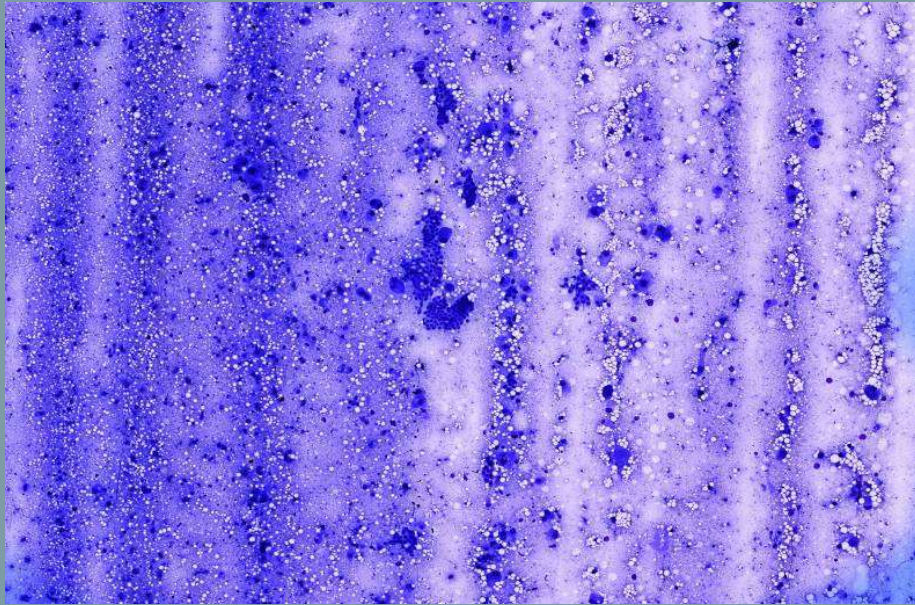


# Fordele GNB

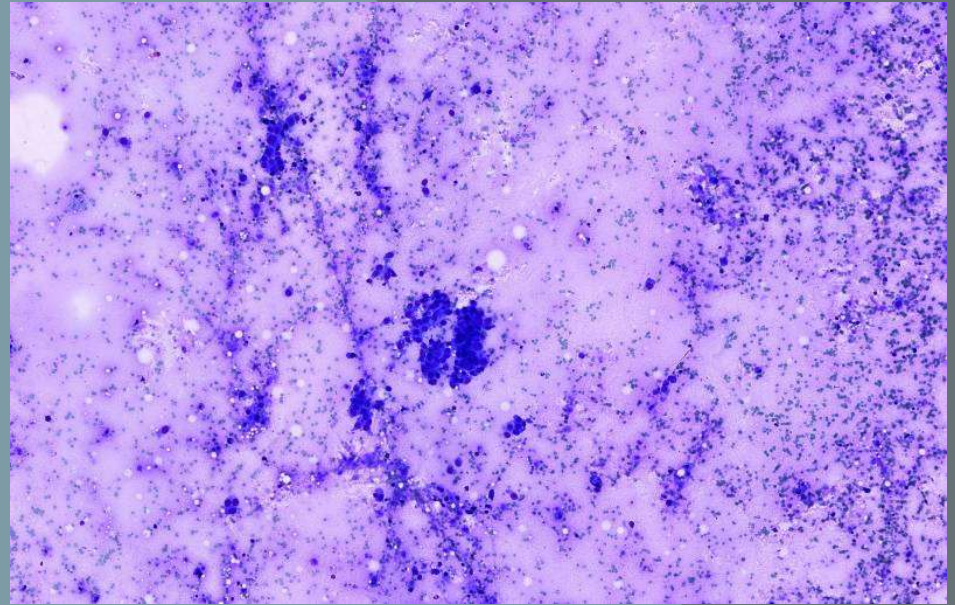
- Væv (arkitektur) til bedømmelse
- Mulighed for at skelne mellem invasivt karcinom og in-situ
- Microcalculi
- Mulighed for IHC
- Kan stå alene ! (MDT !)
- NACT ! (og LABC)



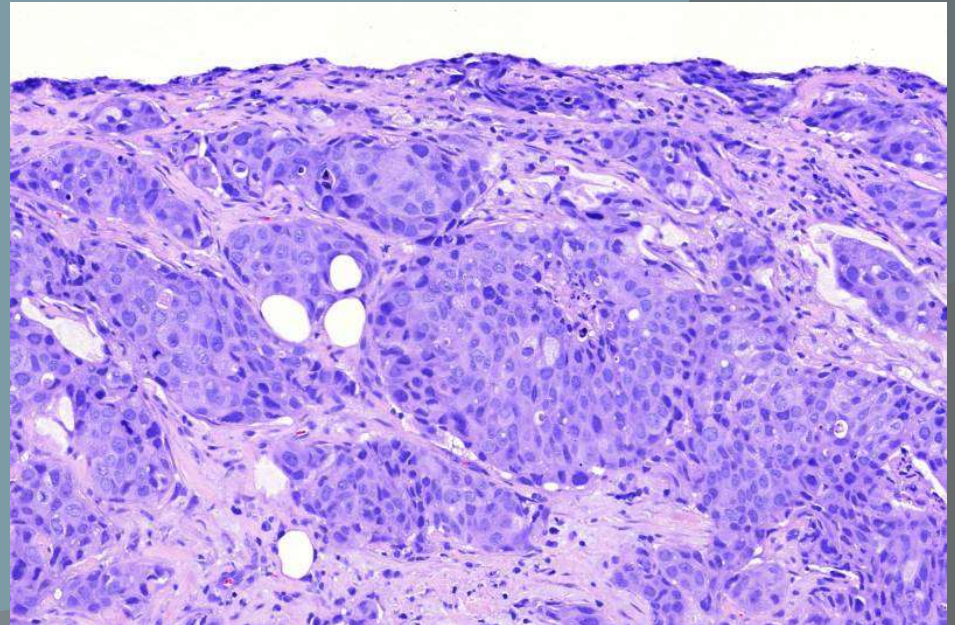
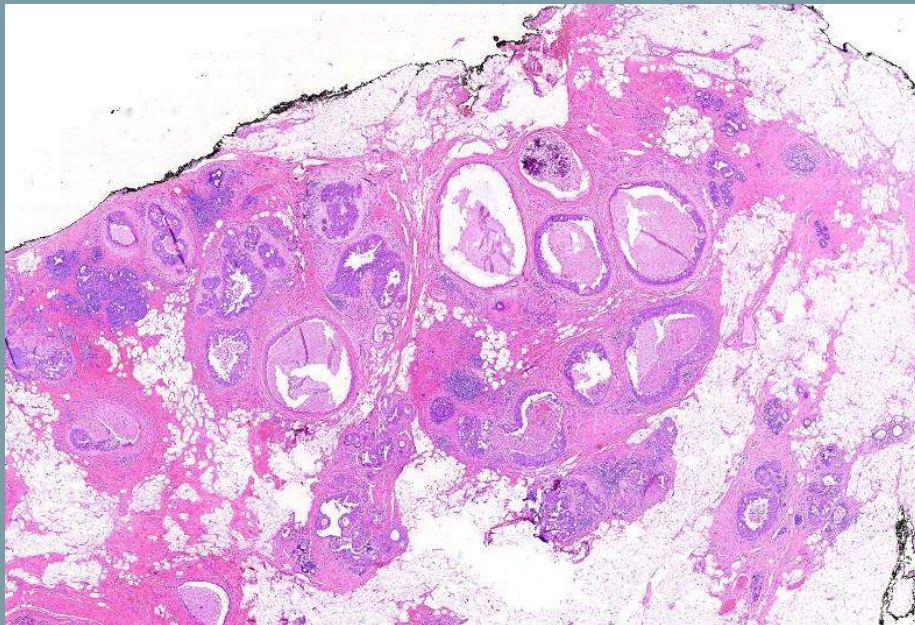




DCIS



Inv.carcinom





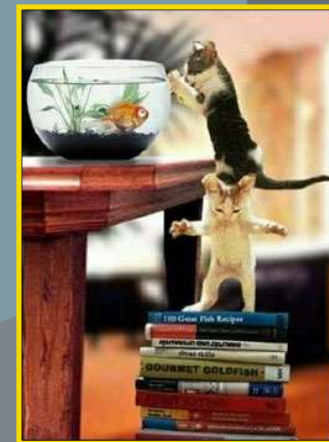
# NACT (NST)

NeoAdjuverendeChemoTerapi (Systemisk) til downsizing/downstaging (forudsætning at pt. vil være kandidat til kemoterapi)



- Tumor  $>2$ ,  $\leq 5$  cm
- Ikke lobulær, så typen skal bestemmes
- Skal graderes
- Receptorstatus inkl. Ki67

**LABC** LocalAvanceretBreastCancer til m.h.p. at gøre pt. operabel

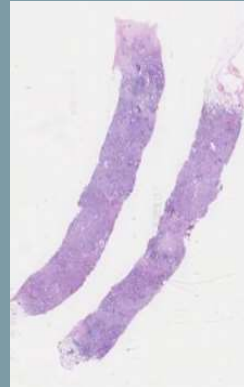




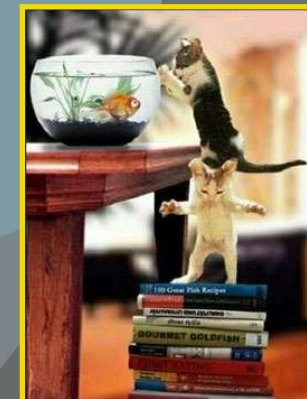
# NACT /LABC



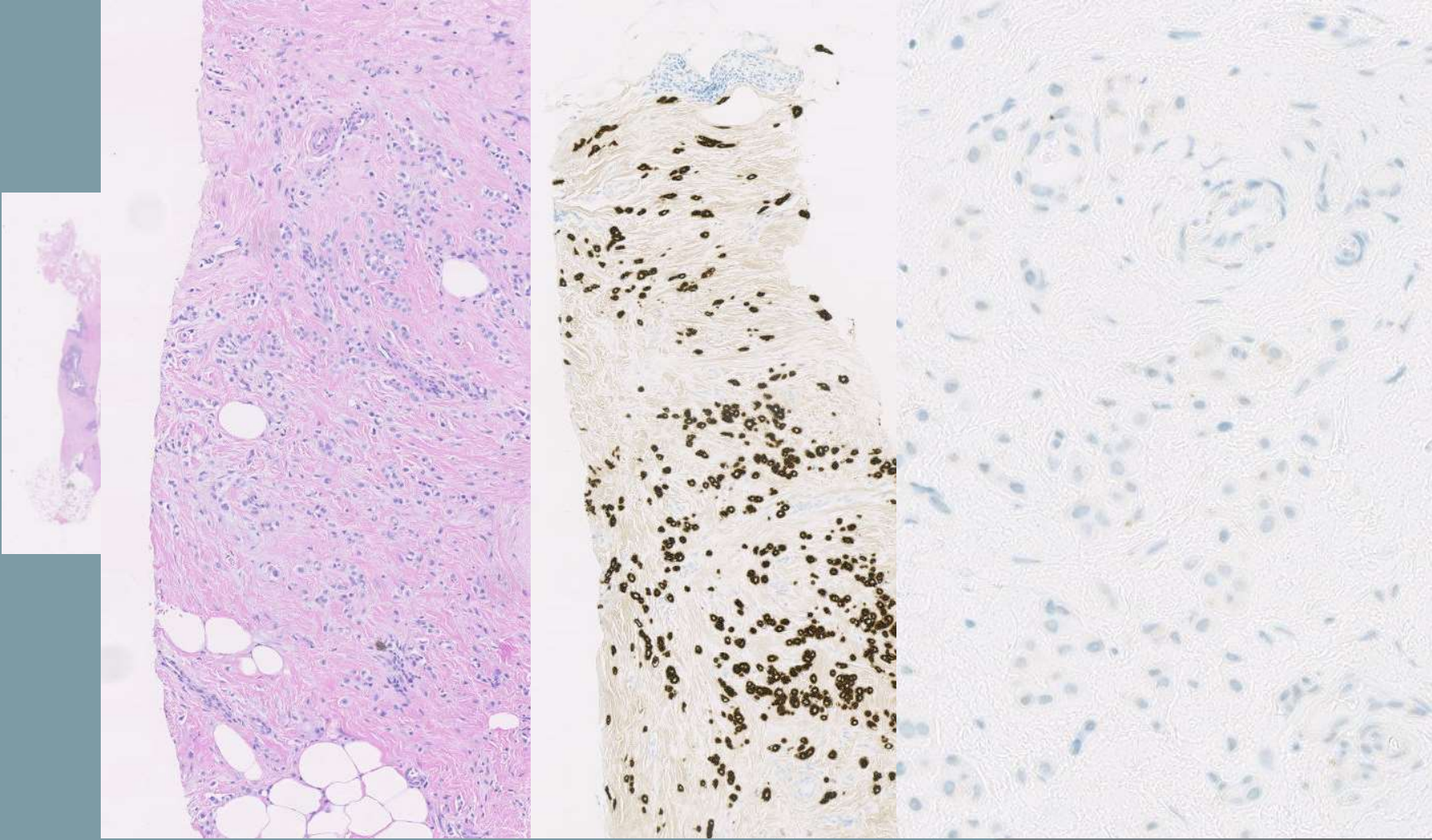
- Krav til biopsi:
- 16G anbefales
- Flere biopsier
- Tilstrækkeligt væv til korrekt diagnose, gradering og receptorus.



(ikke spec. i retn.l., men ved inkl. I mange internationale studier er kravet > 50% tumurvæv og > 100 celler)



HE, CAM5,2, E-CAD

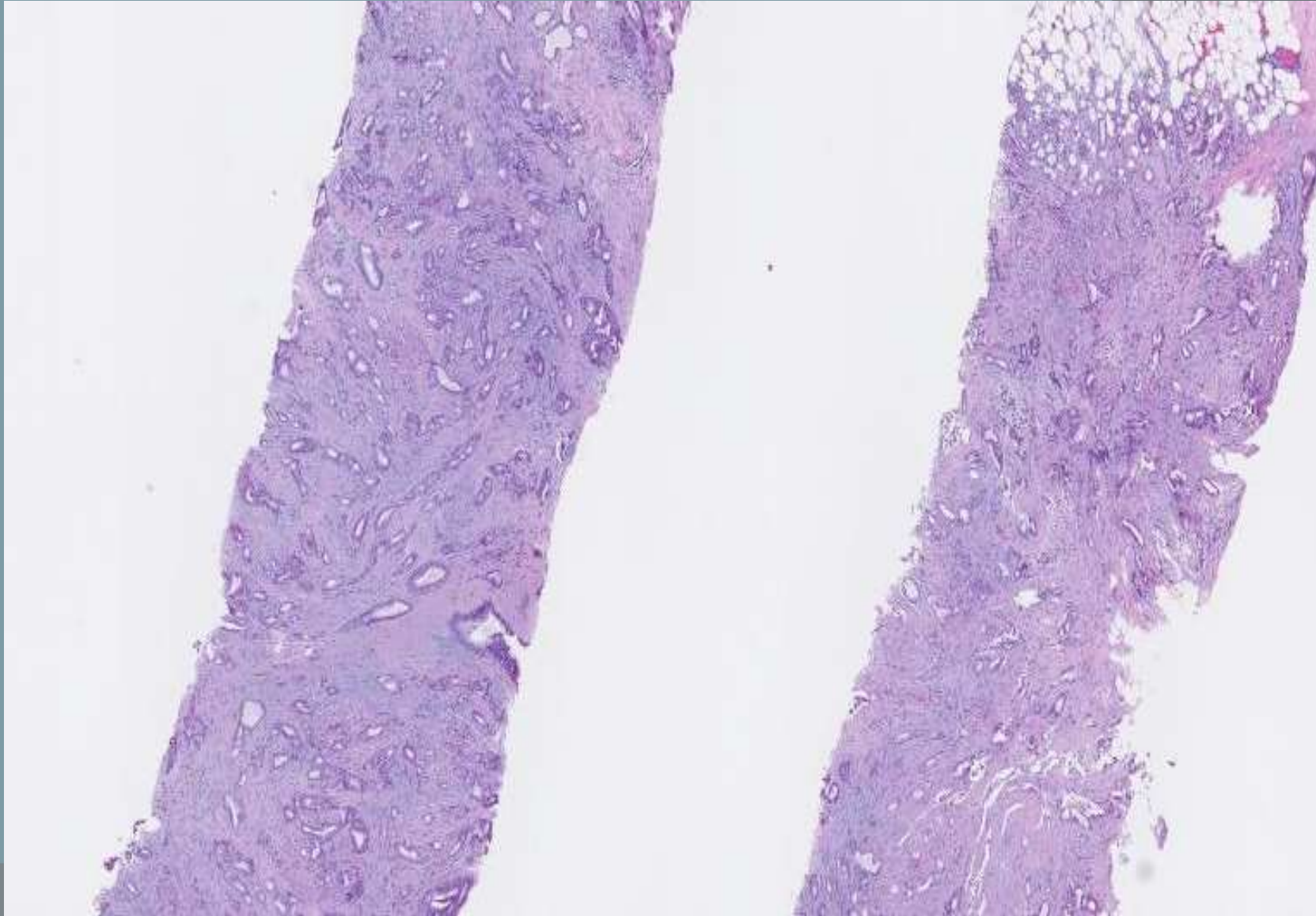




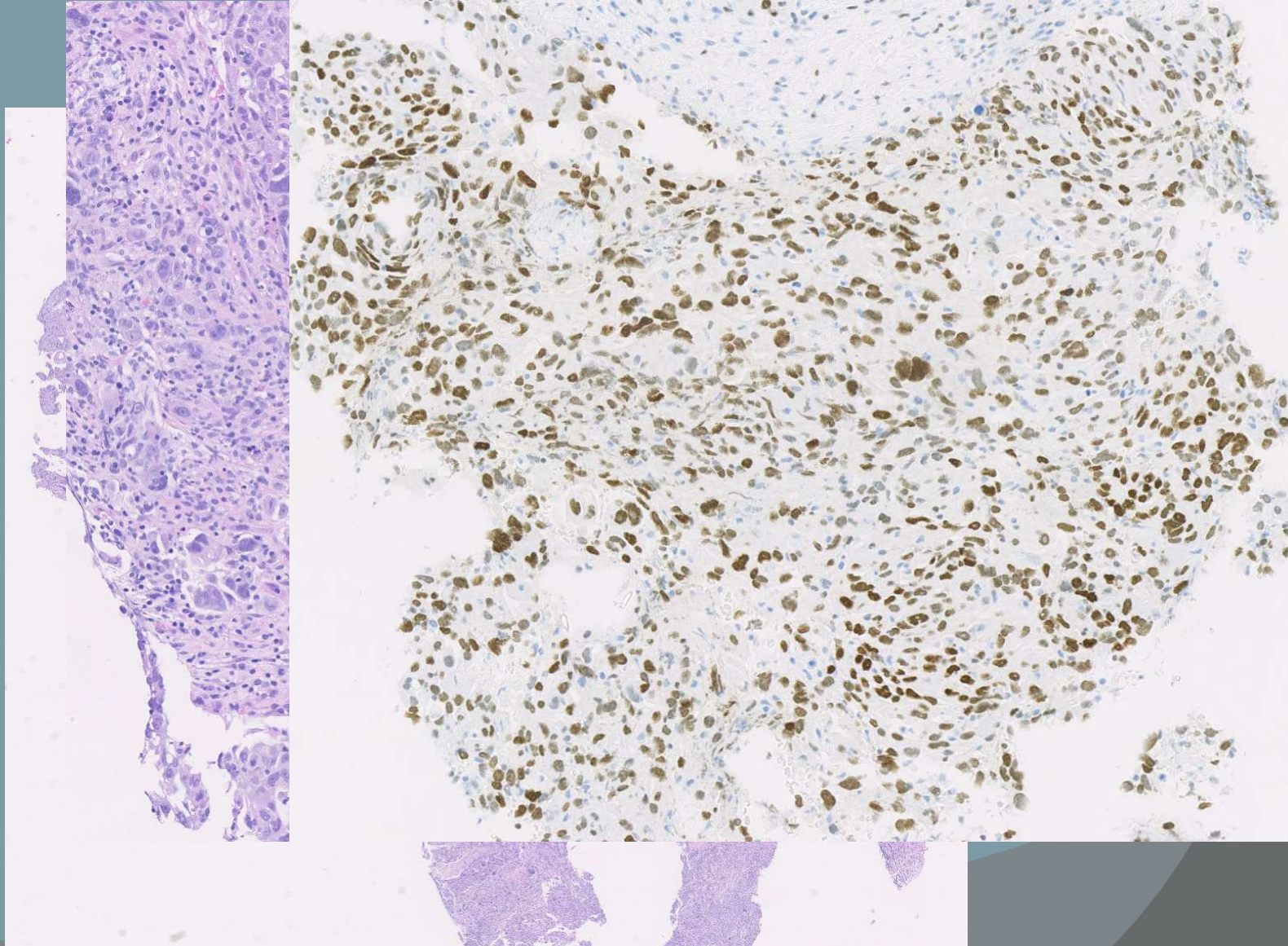
0 2.5 5 7.5 10 mm



## Tubulært karcinom (gr.I)



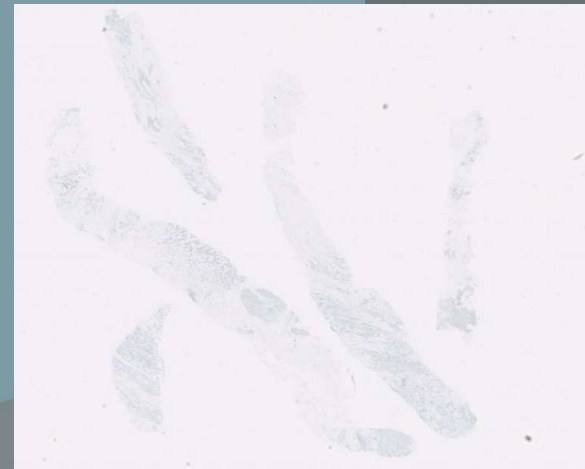
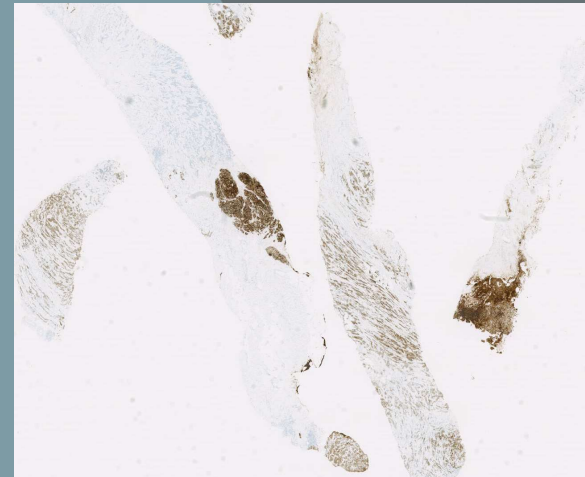
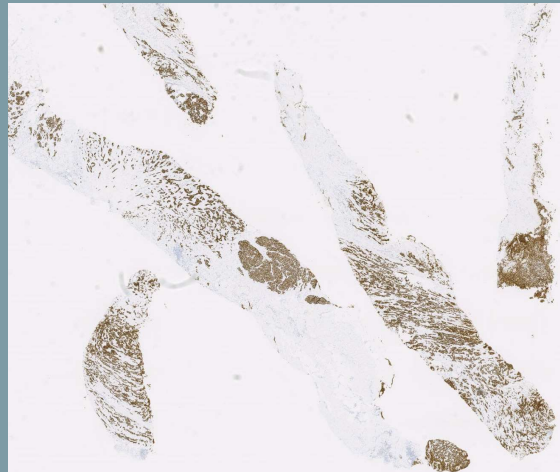
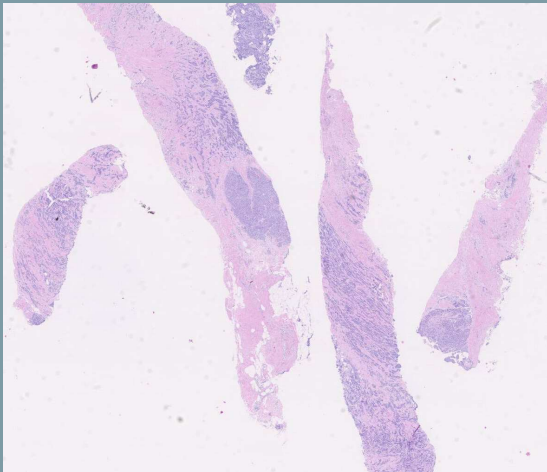
HE, GATA 3 (Dipple negativ, gr.III, 92 år)





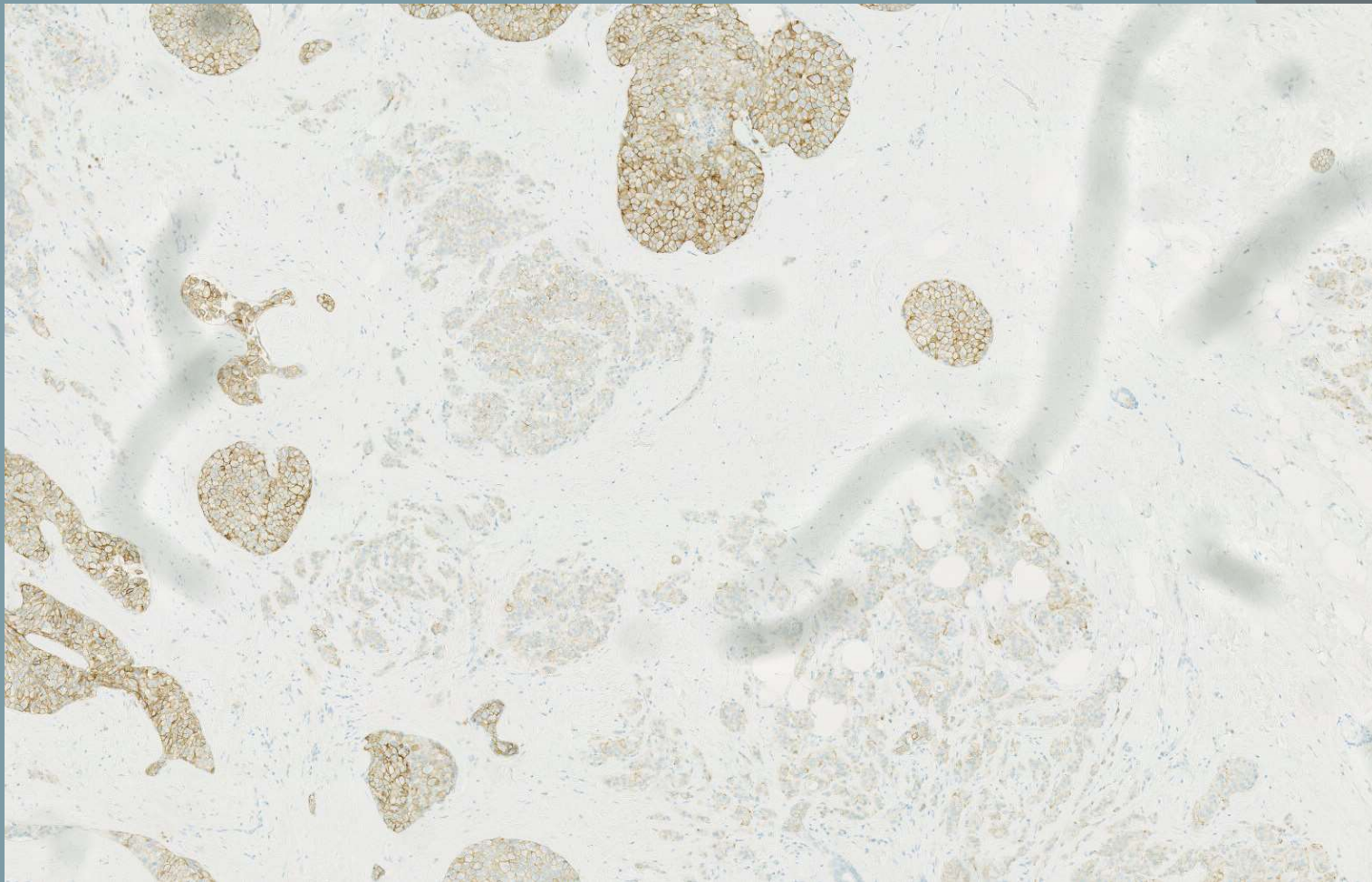
# Mænd har også brystkræft !

HE, GATA 3, GCDFP, ER, AR, HER 2 (62 år, 23 mm)



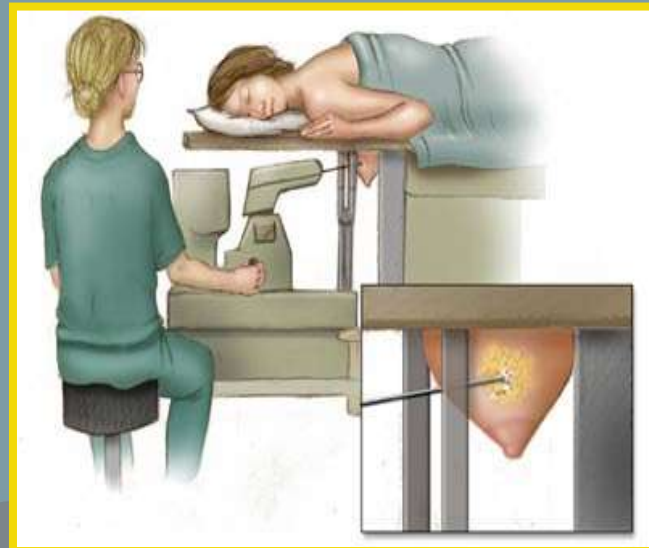
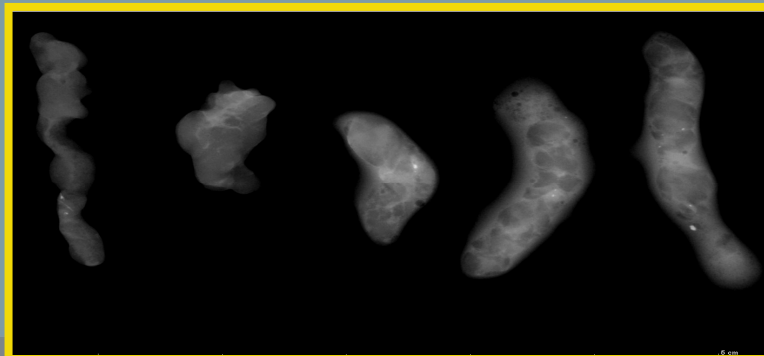
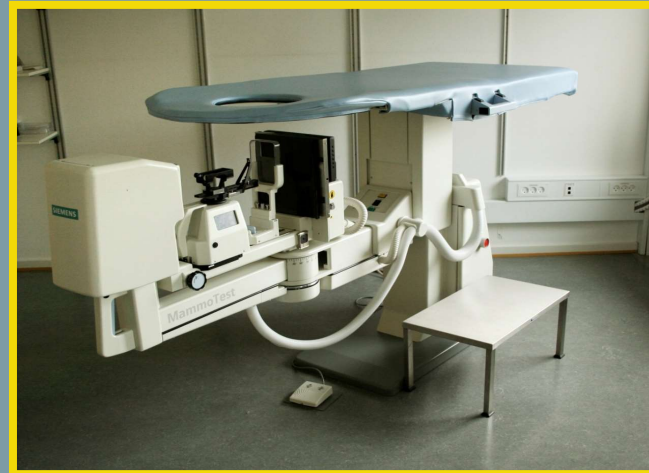
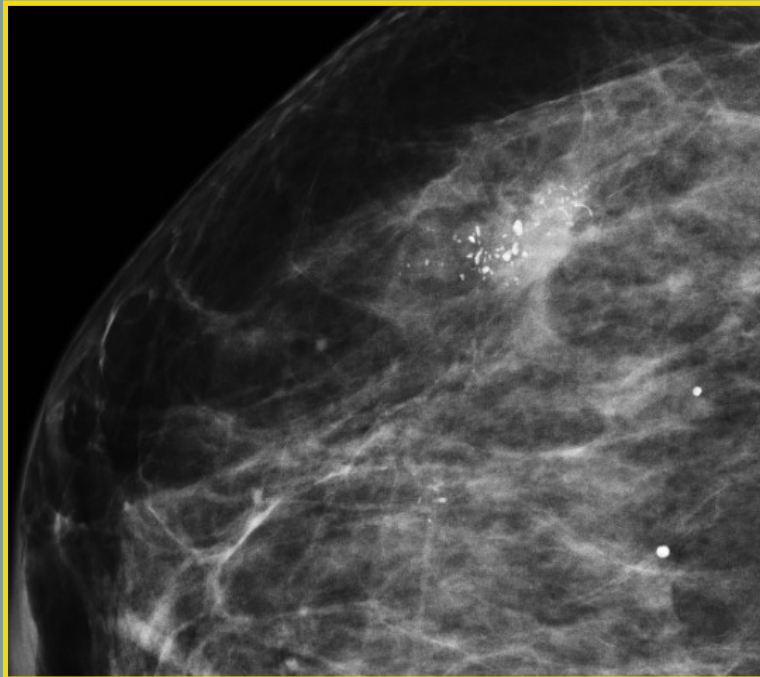


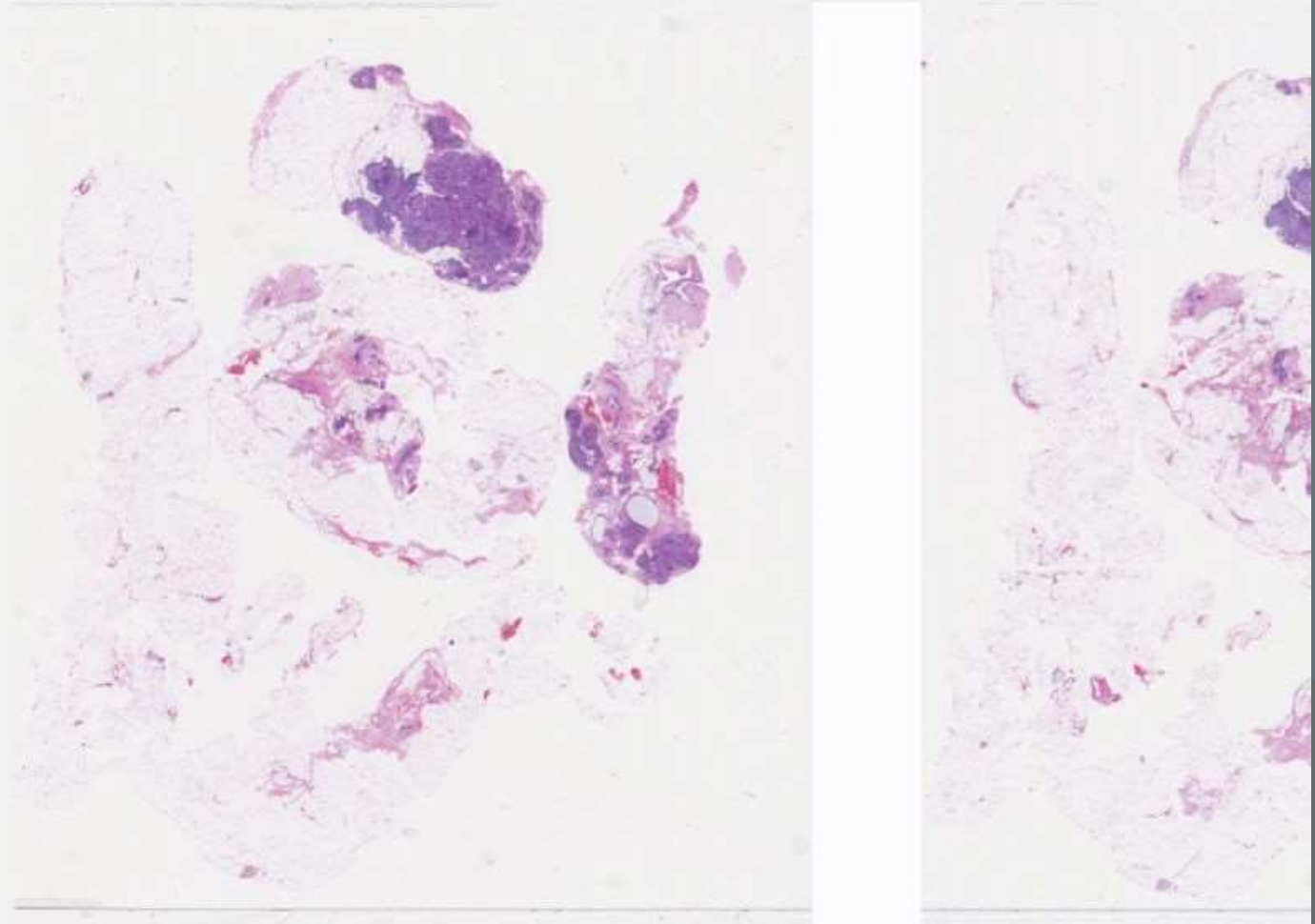
**HUSK** HER2 KAN VÆRE FORSKELLIG I IN-SITU og INVASIV KOMPONENT !



# Stereotaktisk GNB

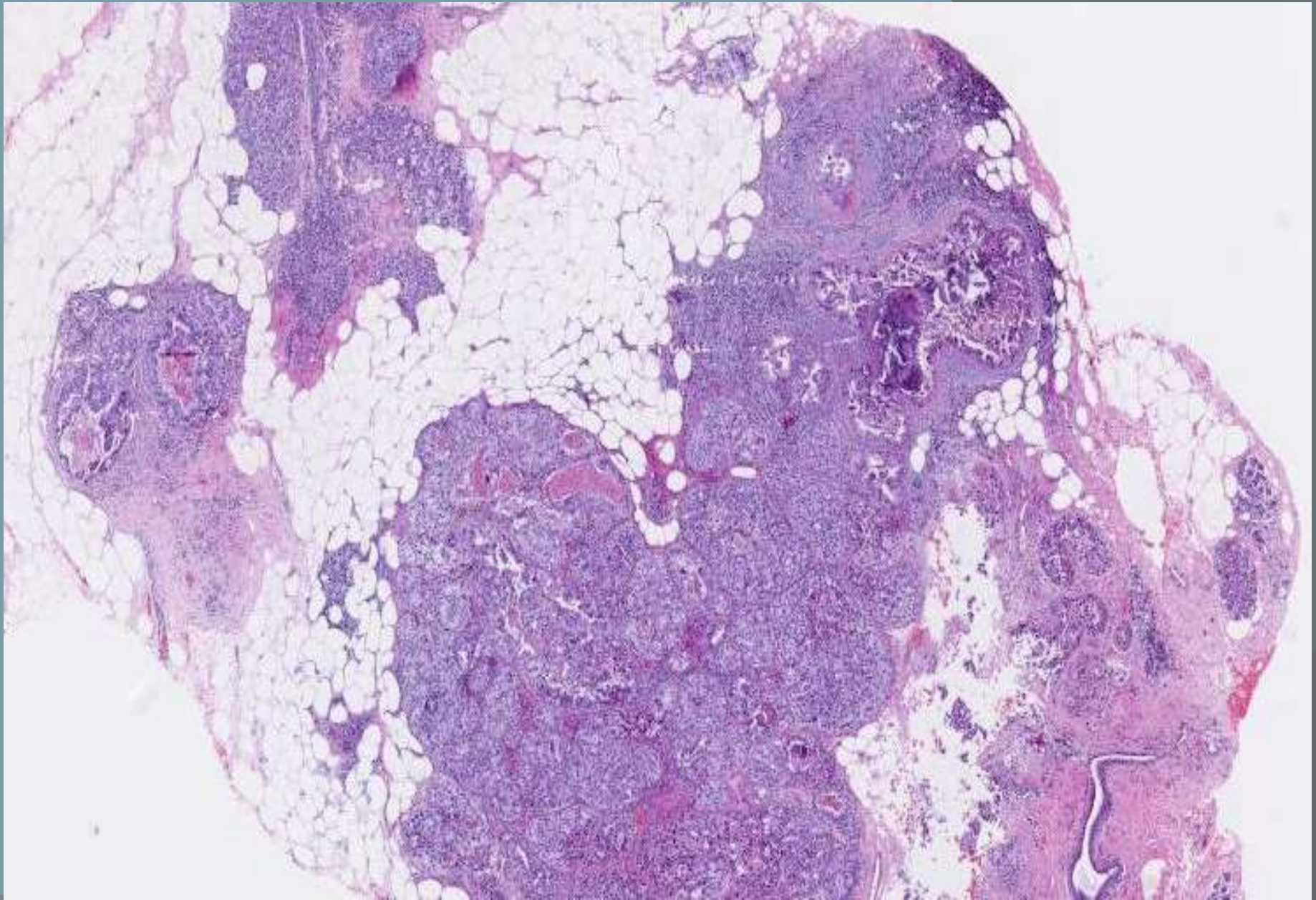
(ofte mikrokalk, tumor ikke identificerbar ved UL.



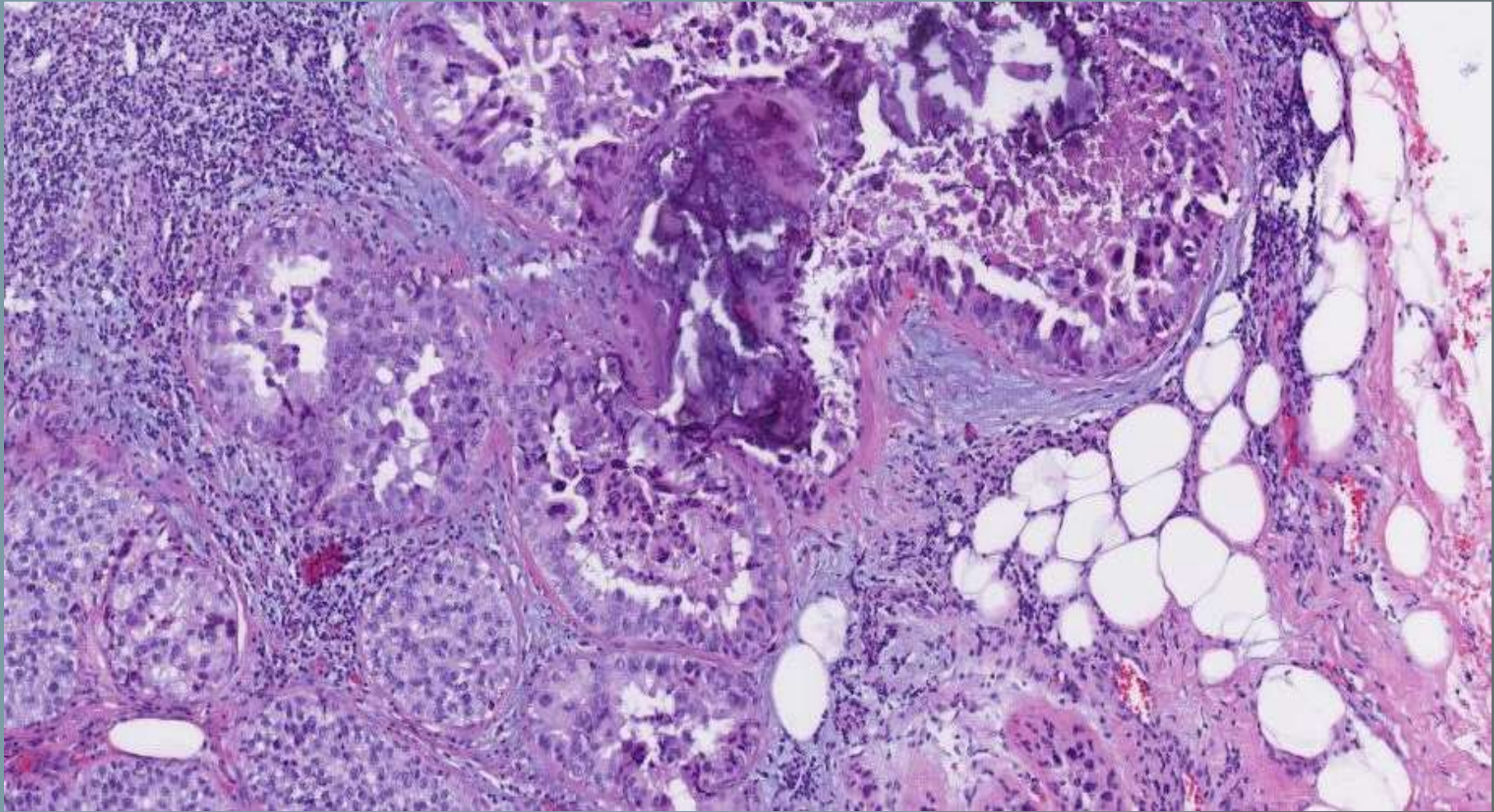


0 5 10 15 20 mm



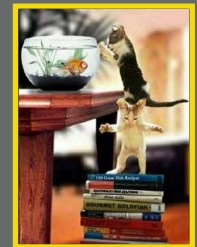








# ***FNA, MAMMA***

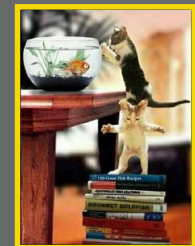




# Diagnostisk sikkerhed ved FNA afhænger af:



- Et materiale der er tilstrækkeligt cellerigt og repræsentativt for læsionen
  - Som hovedregel minimum ca 5 velbevarede epiteliale cellegrupper, men iøvrigt afhængig af den aktuelle problemstilling. Brug den sunde fornuft.
- Beherskelse af både FNAC aspirationsteknik (herunder at udstrygningerne får lov at tørre ordentligt og at cytologisk materiale IKKE blandes med formalinfikseret materiale).og efterfølgende farveprocedure uden fremkomst af artefakter
- Korrekt fortolkning af det cytologiske materiale med en klart forståelig beskrivelse og diagnose til resten af det multidisciplinære team



# INFO



- Sundhedsstyrelsens redegørelser vedrørende mammografiscreening. (opdateret 2019)  
<https://www.sst.dk/da/sygdom-og-behandling/screening/brystkraeftscreening>
- DBCG Danish Breast Cancer Cooperative Group – landsdækkende retningslinjer.  
[www.dbcg.dk](http://www.dbcg.dk)
- European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis.  
Fourth Edition 2006  
European Commission  
Summary:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18024988>



FNA hvad kigger man efter  
(mamma/ axil)



?

# FNA hvad kigger man efter

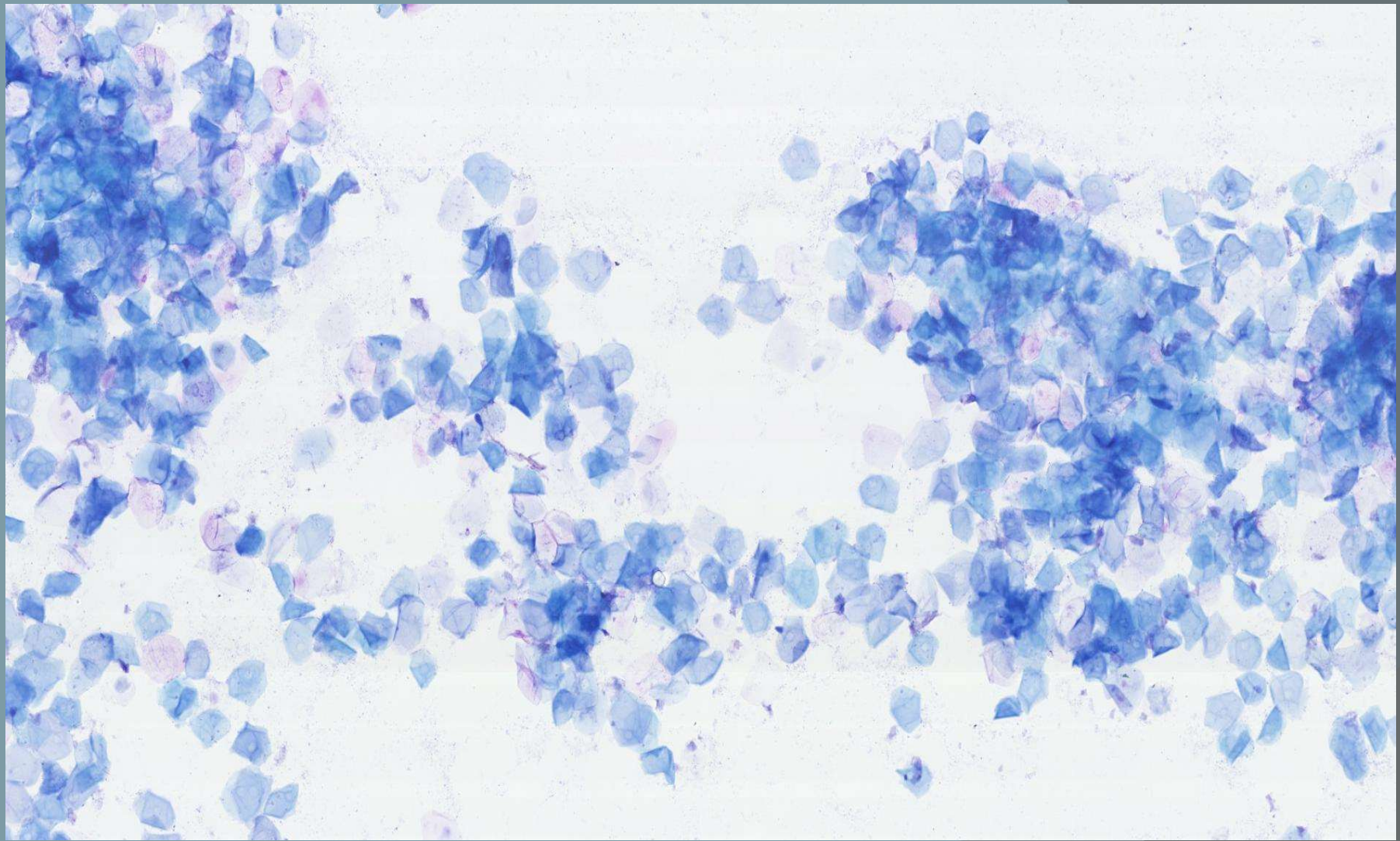


- **Cellularitet**
- Baggrund
- Celletype/r
- **Kerner**
- Nøgenkerner
- **Kohæsion**

# FNA egnethed mamma



- Mindst 5 velbevarede grupper af epiteliale celler. (Vejledende – brug den sunde fornuft).
- Såfremt den kliniske problemstilling anfører ex. lipom, cyste eller lymfeknude kræves selvsagt ikke tilstedeværelse af epiteliale celler.







- - The BI-RADS (Breast Imaging Reporting and Data System) classification of the American College of Radiology (ACR)
    - B1 normal
    - B2 benign tumor
    - B3 atypisk tumor
    - B4 malignitetssuspekt tumor
    - B5 malign tumor

# FNA diagnostiske kategorier



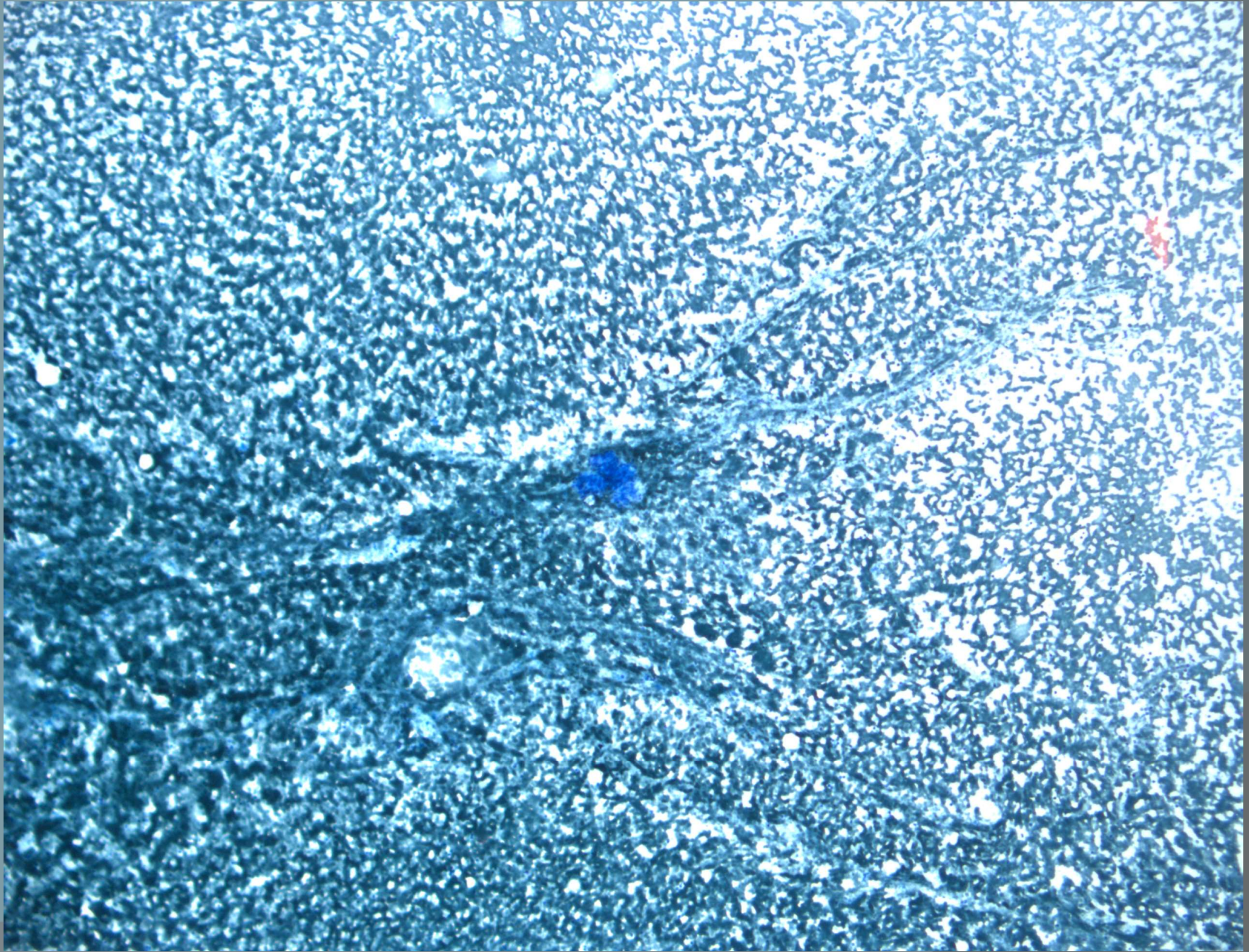
- C1. Uegnet
- C2. Benign
- C3. Atypisk, formentlig benign
- C4. Malignitetssuspekt
- C5. Malign

# C1 UEGNET

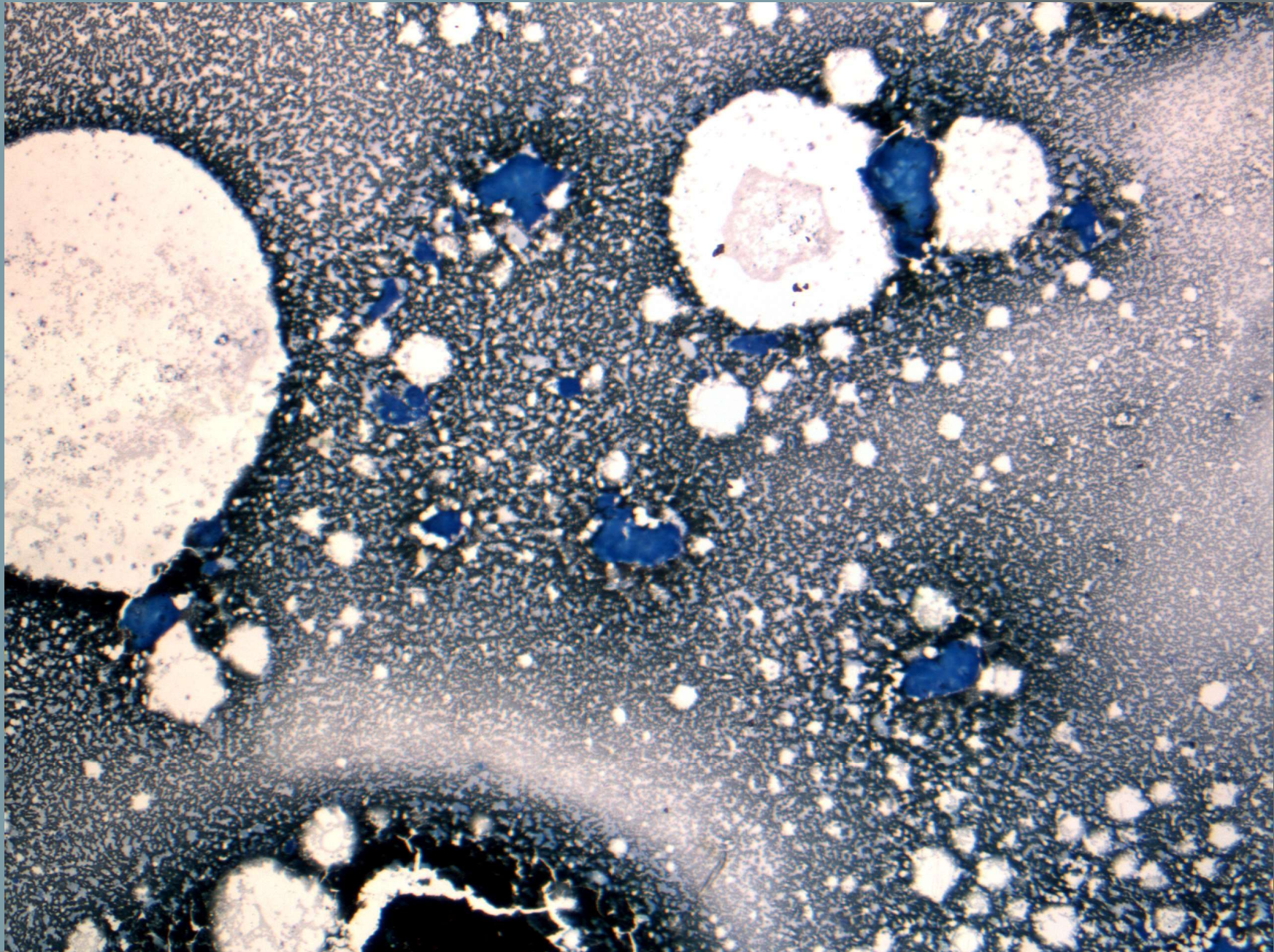


- e.g.
  - For stor blodtilblanding
  - Tilblanding af ULgel
  - Hypocellularitet
  - Teknisk problem
    - Aspiration
    - Udstrygning
    - Farveprocedure

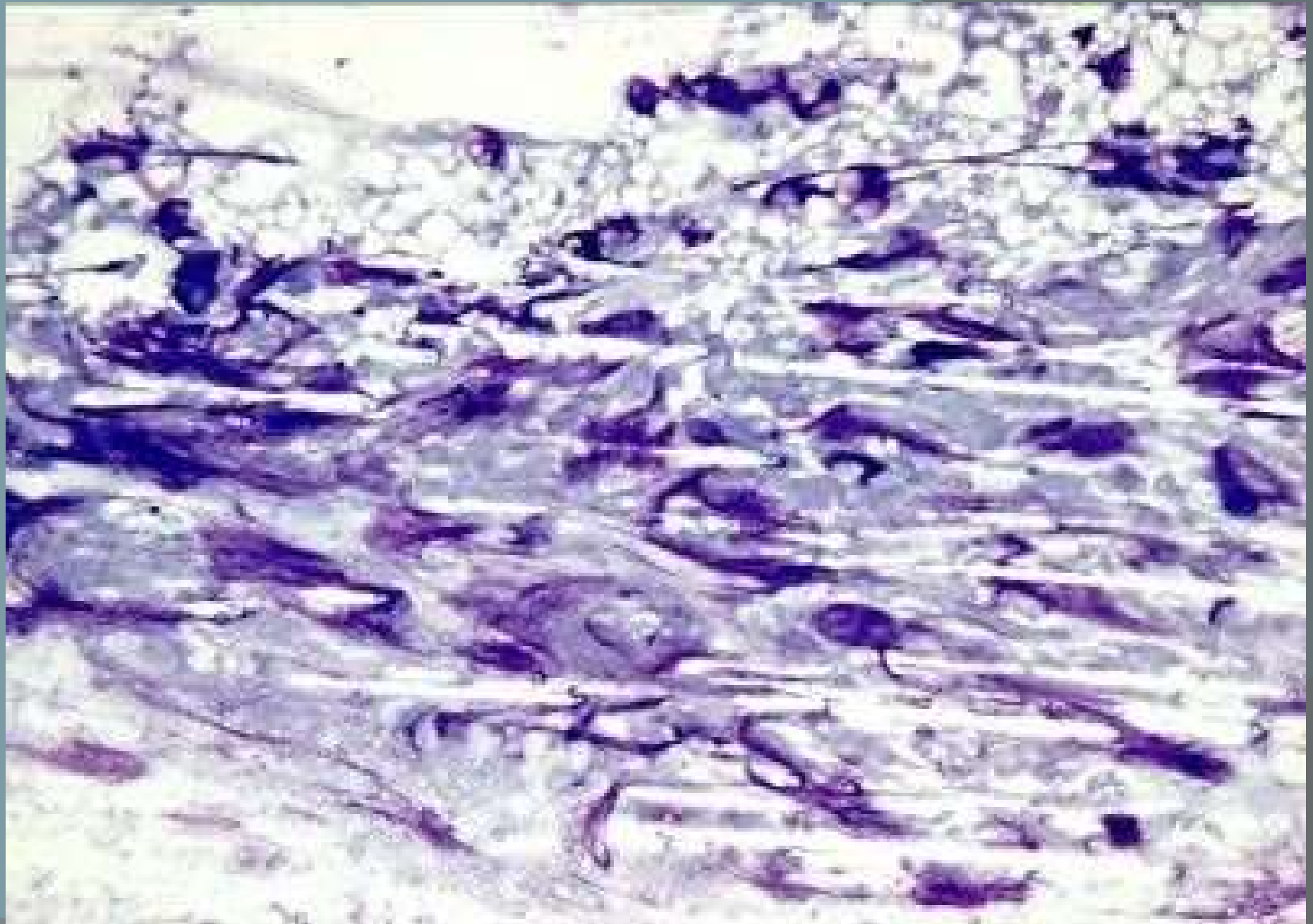




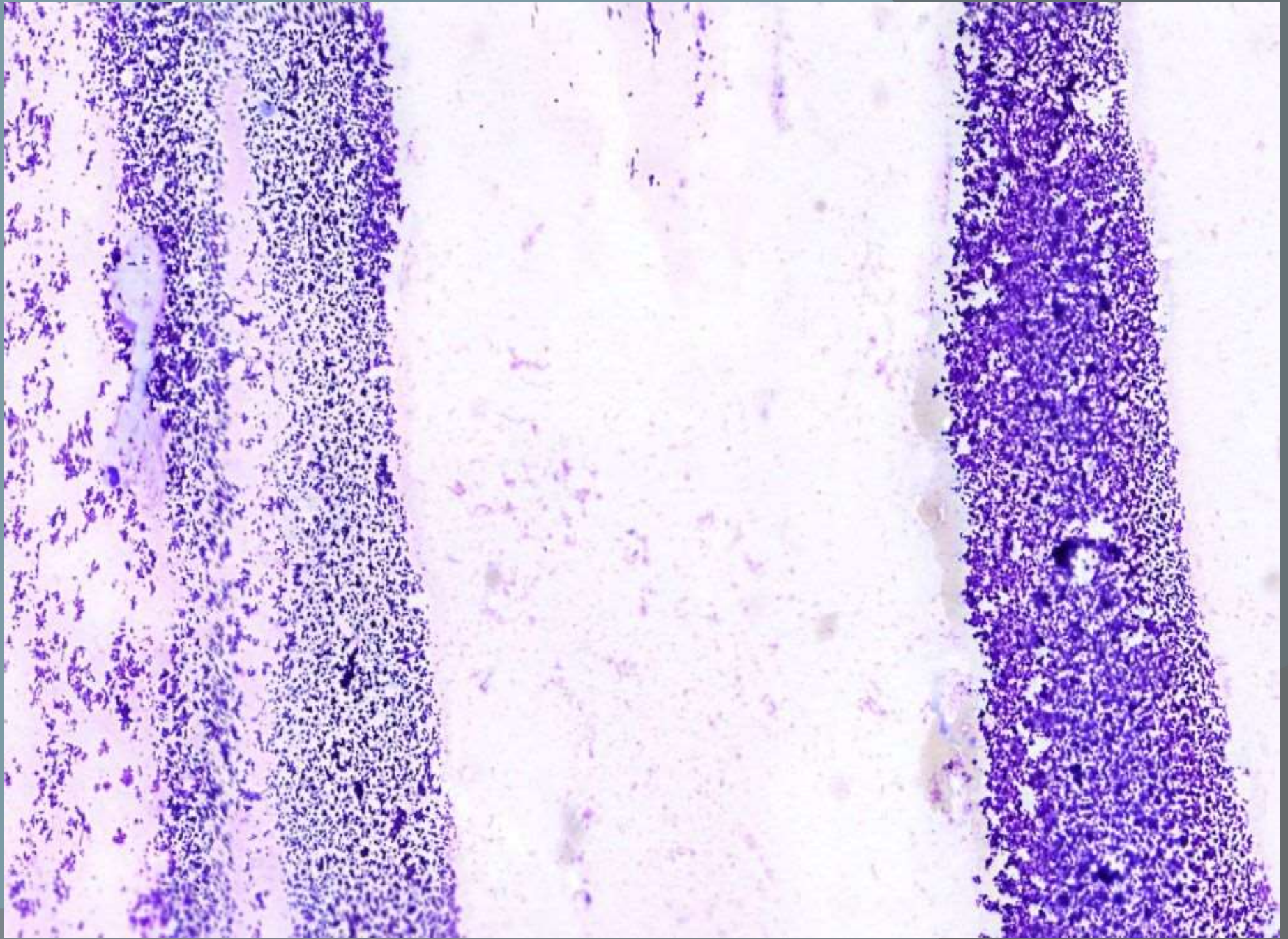












# C1 UEGNET



## ⦿ Pitfalls:

- Necrose
- Mikroforkalkninger
- Slim

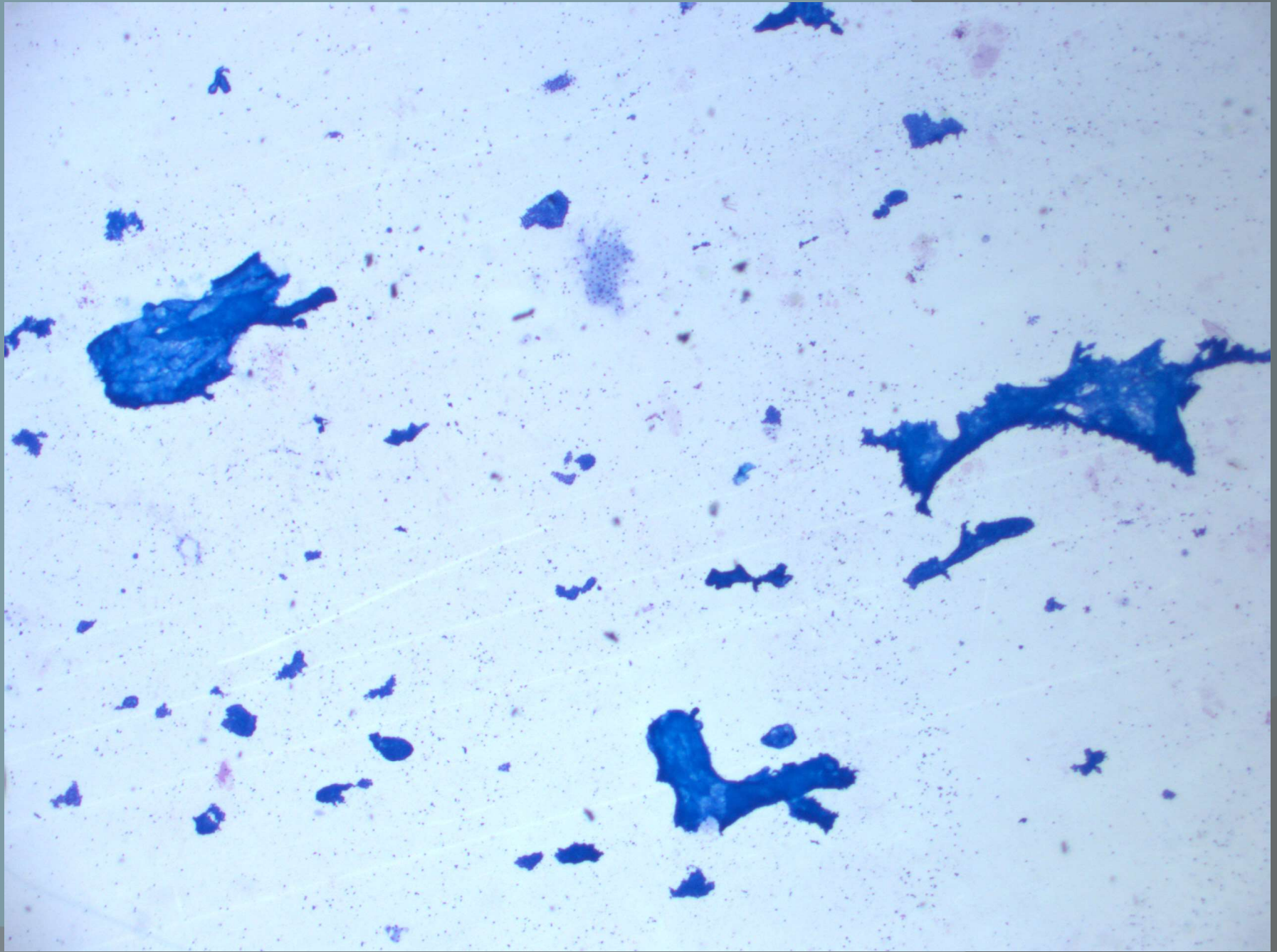
## ⦿ Husk: Begrund årsagen for din diagnose når du anvender C1

# C2 BENIGN

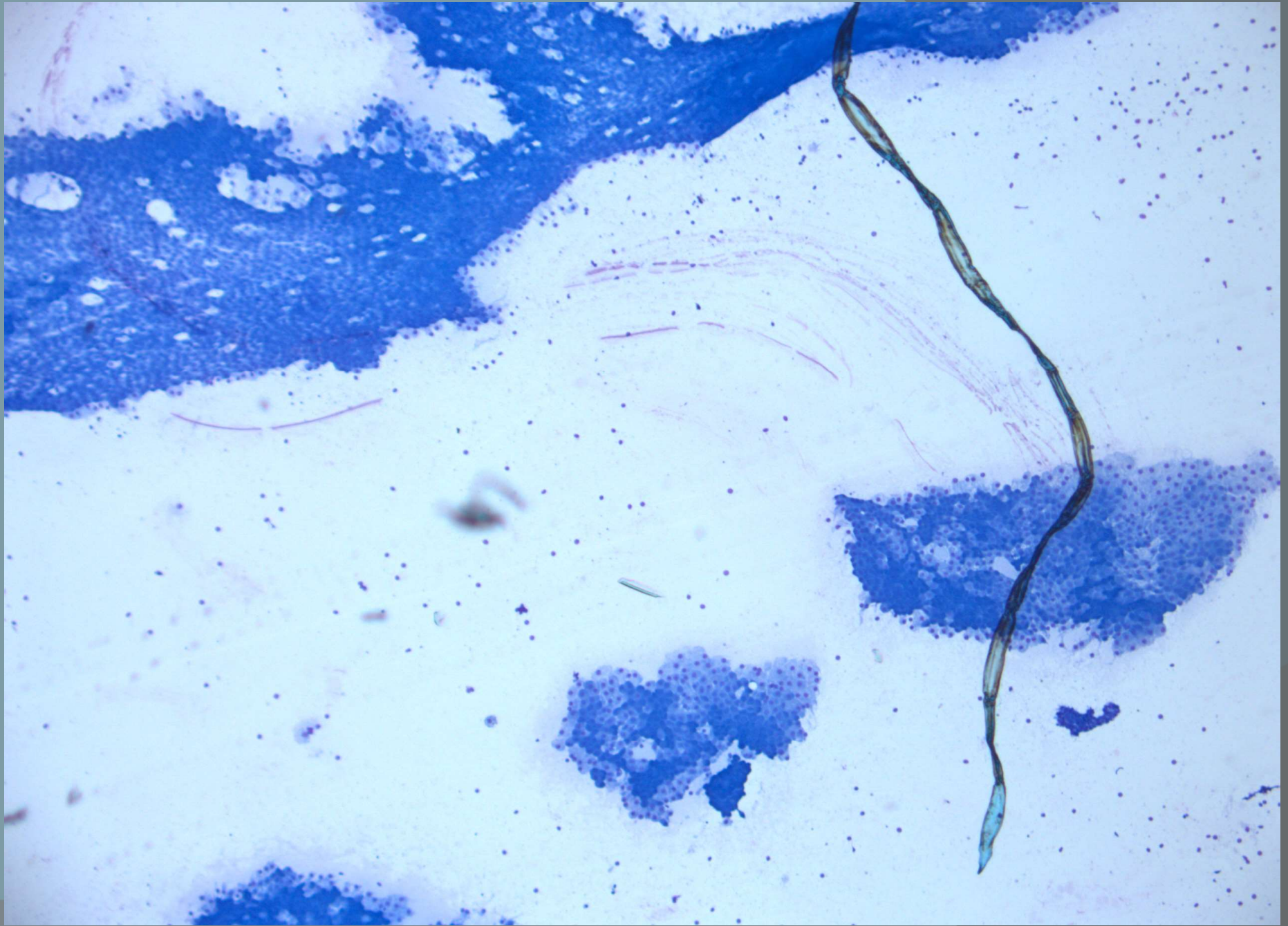


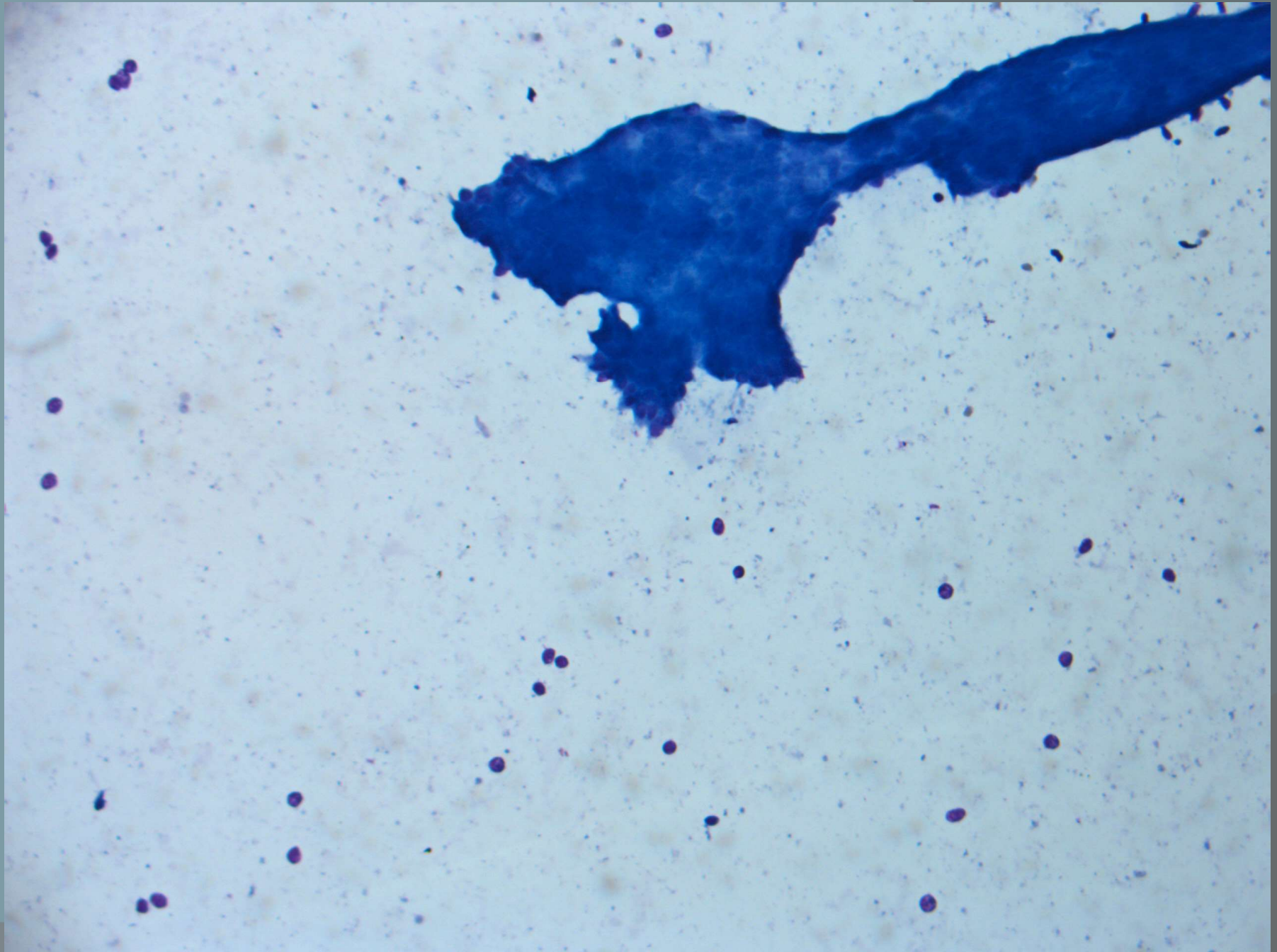
- C2 Benign
  - Repræsentativ uden tegn på malignitet og/eller diagnostisk for en specifik benign proces
    - Fibroadenom
    - Cyste
    - Lymfeknude
    - Absces
    - Fedtnekrose
    - Aterom
    - Graviditet/Laktation
    - Adenose
    - Følger til tidligere kirurgisk indgreb (cikatricielle og/eller reaktive forandringer)



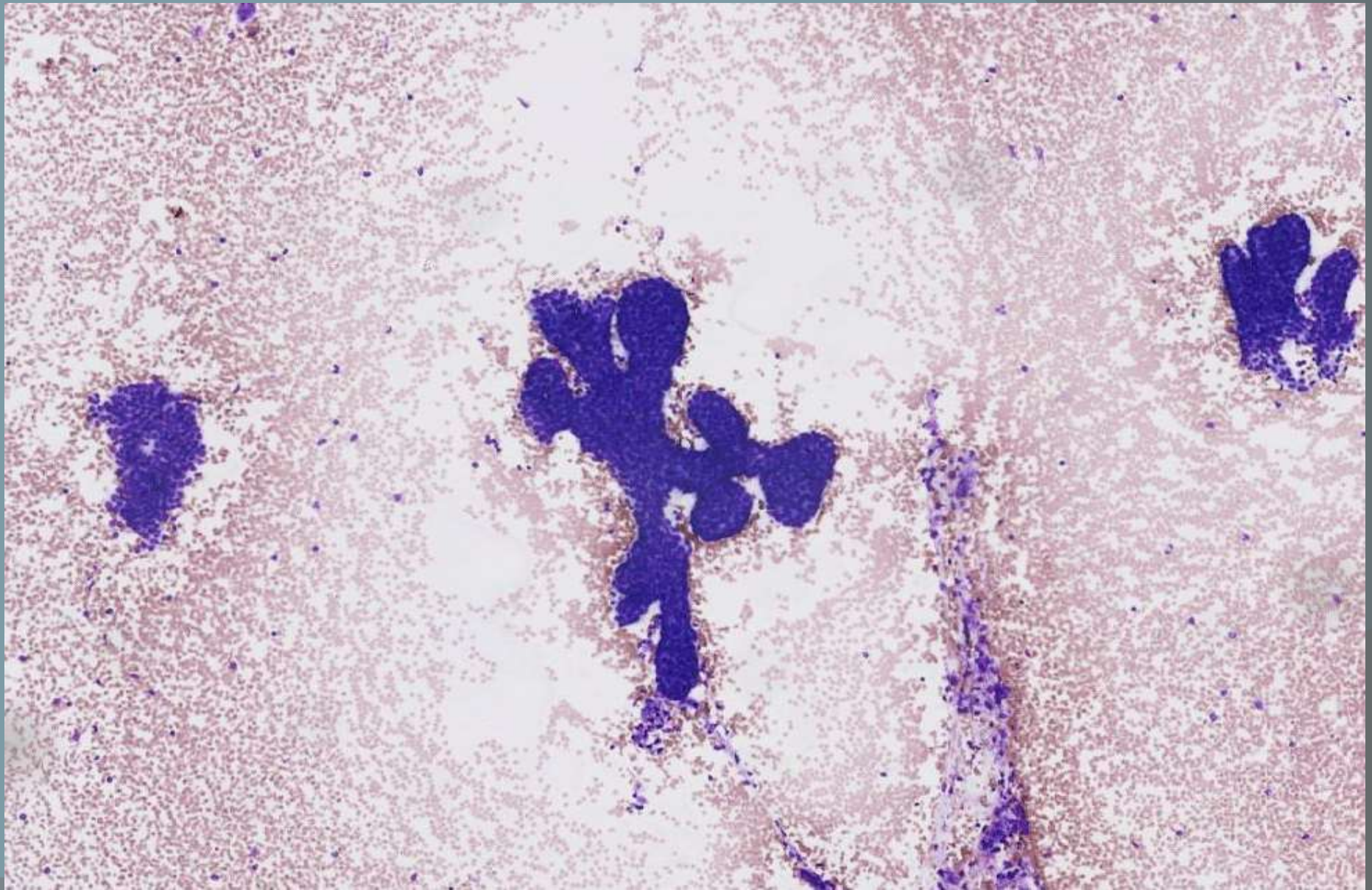




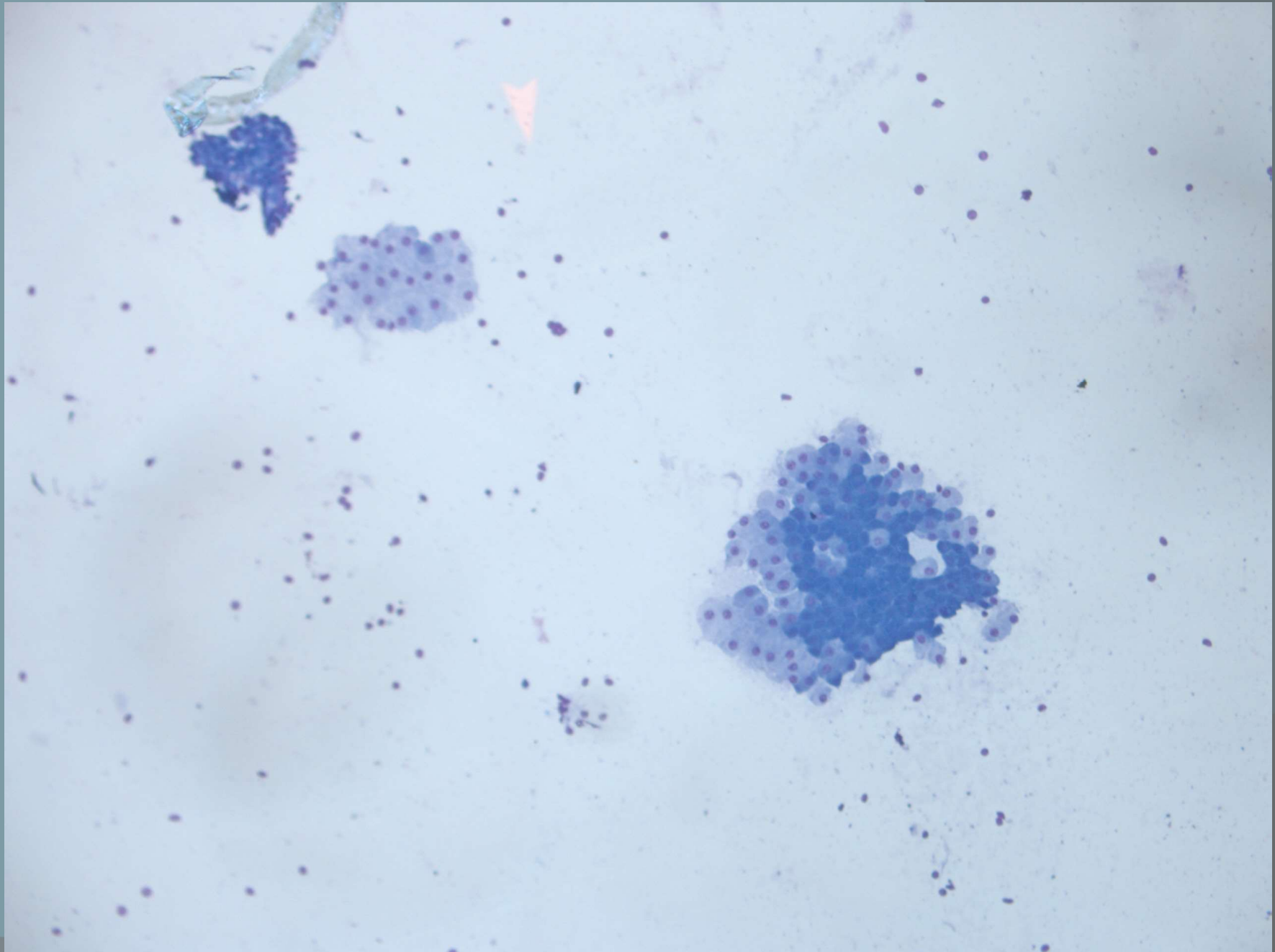


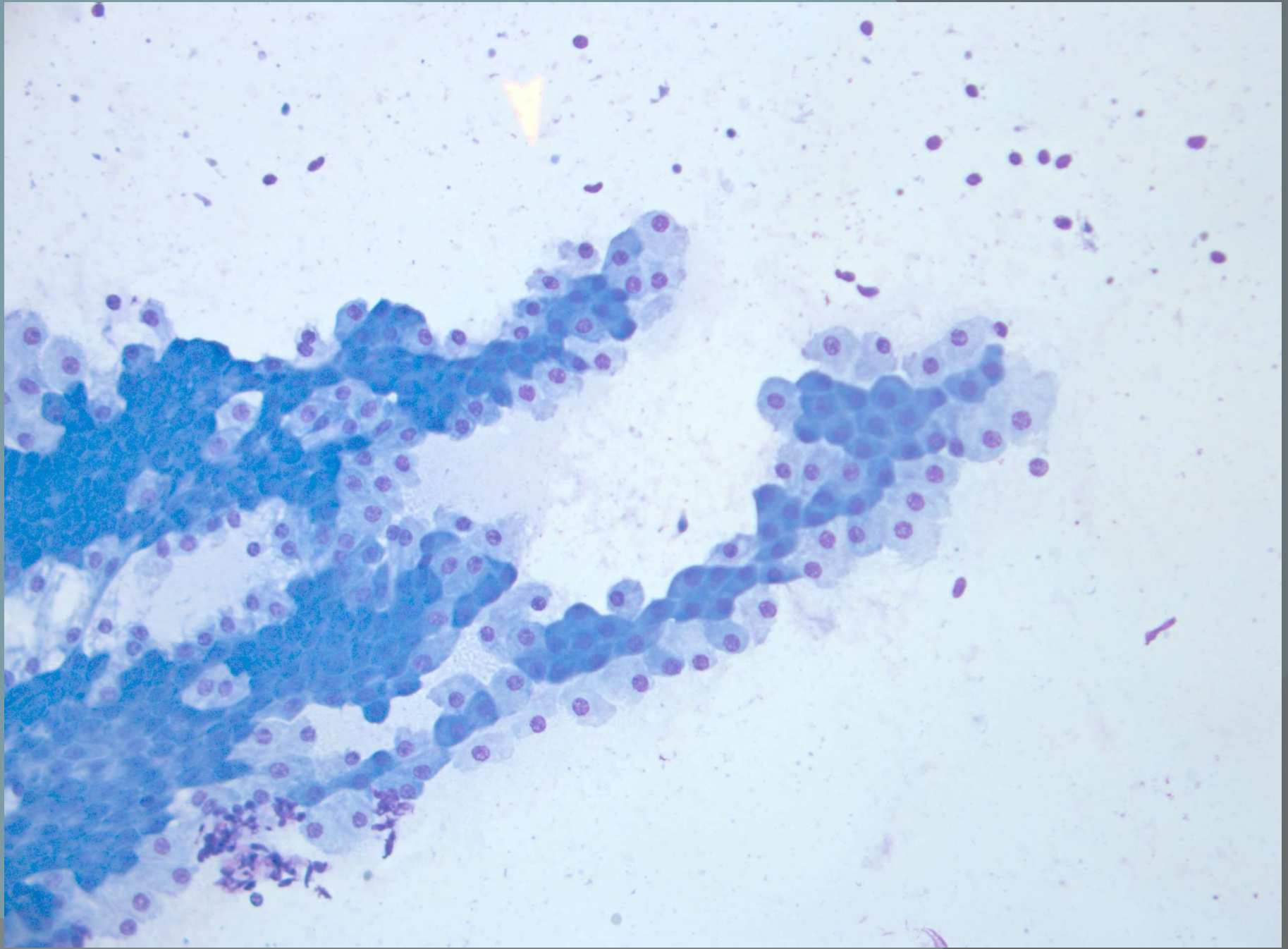




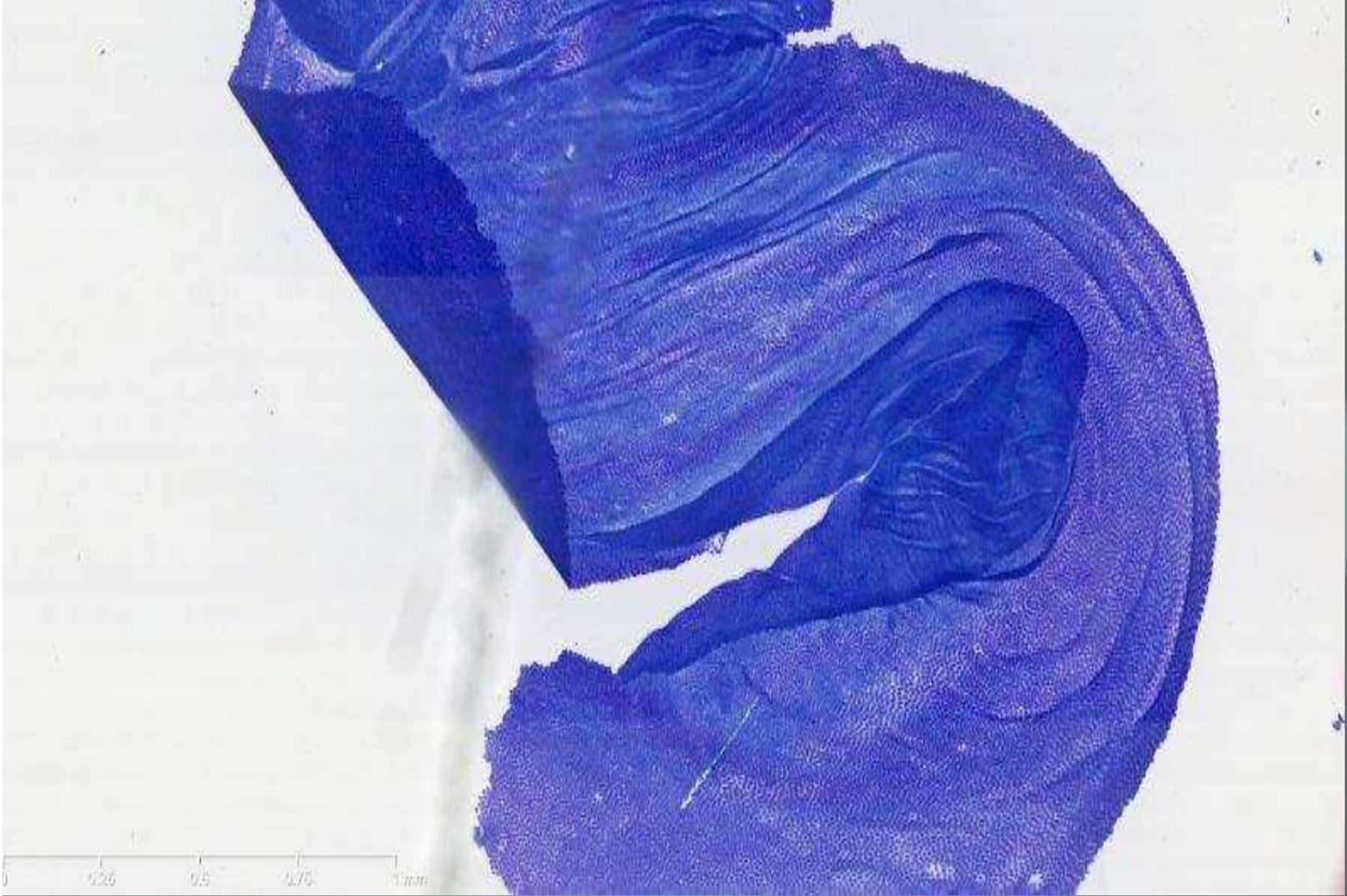




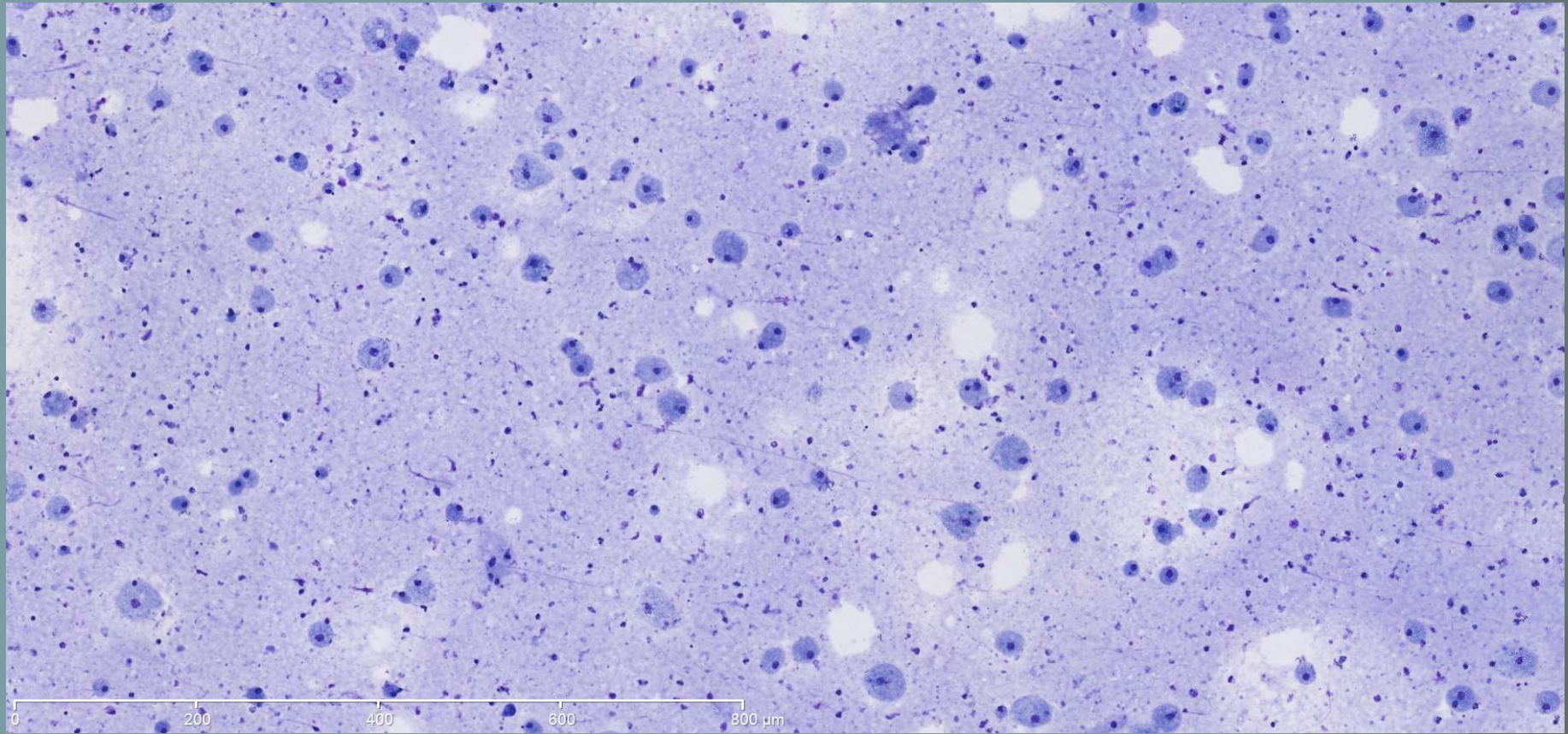


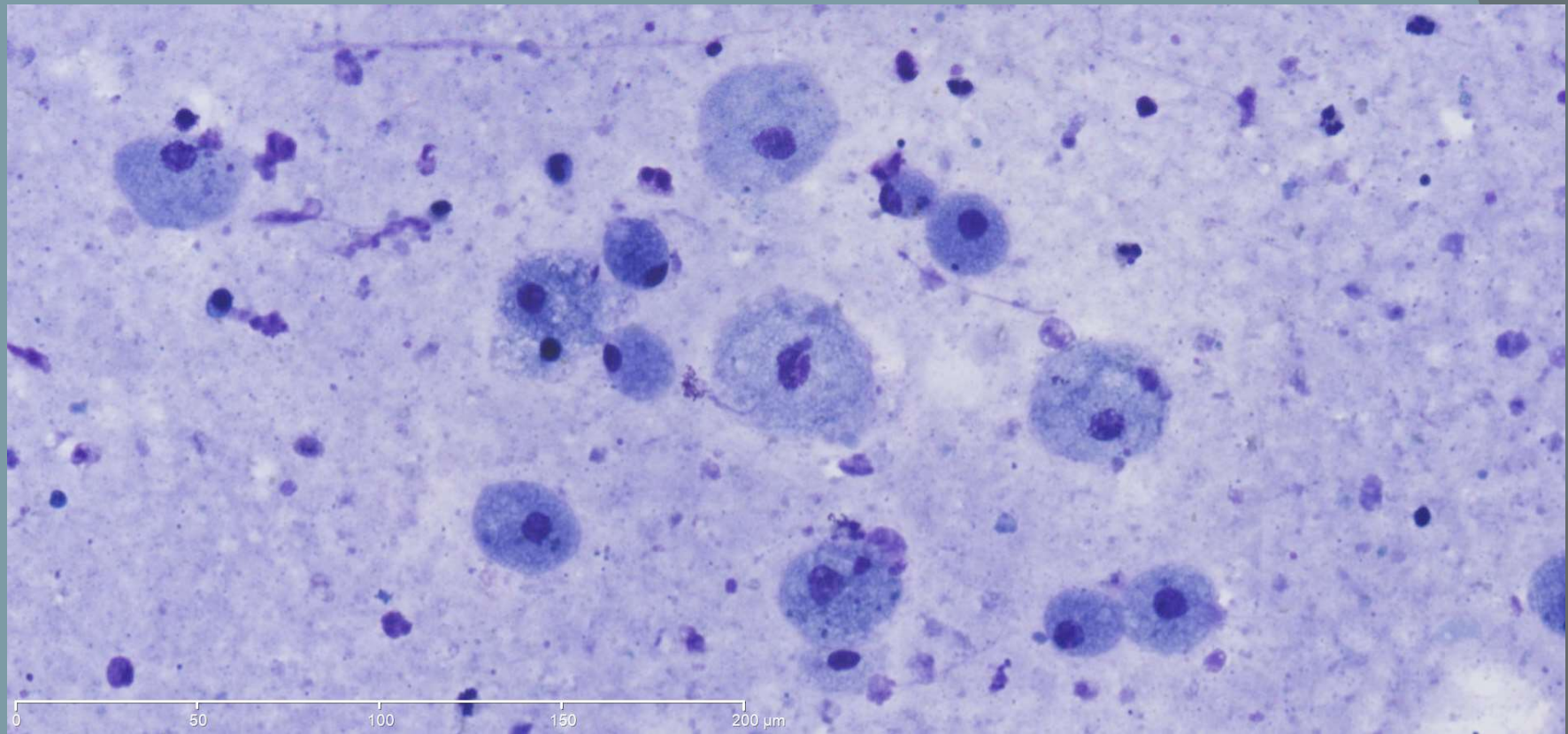












# C2



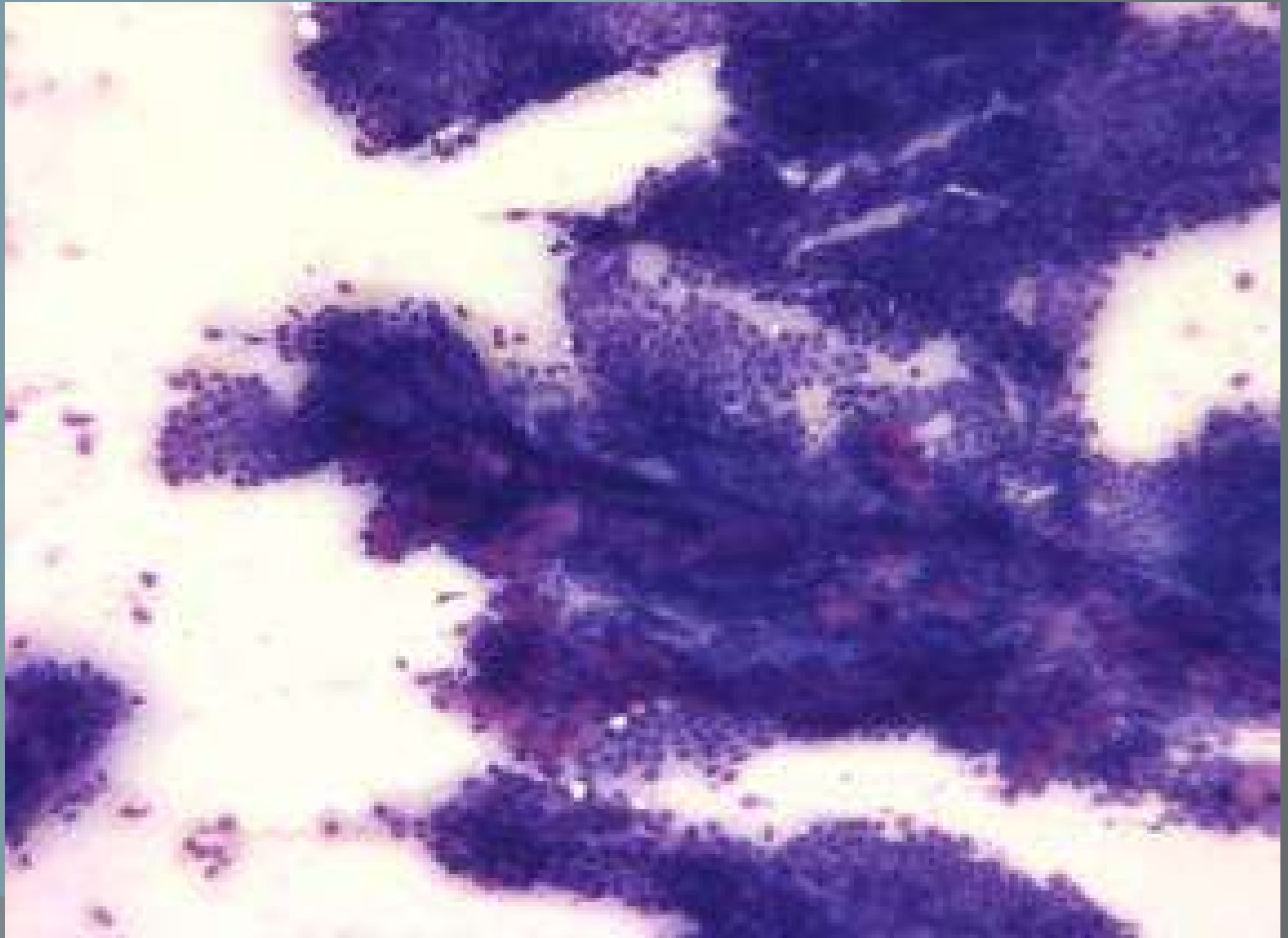
- ◎ Pitfalls:
  - Tubulært Karcinom
  - Invasivt Lobulært Karcinom Grad I
  - Invasivt Duktalt Karcinom Grad I
  - Duktalt Karcinom in Situ Grad I
  
- ◎ Husk: Tjek altid kliniske oplysninger og mammografibeskrivelse

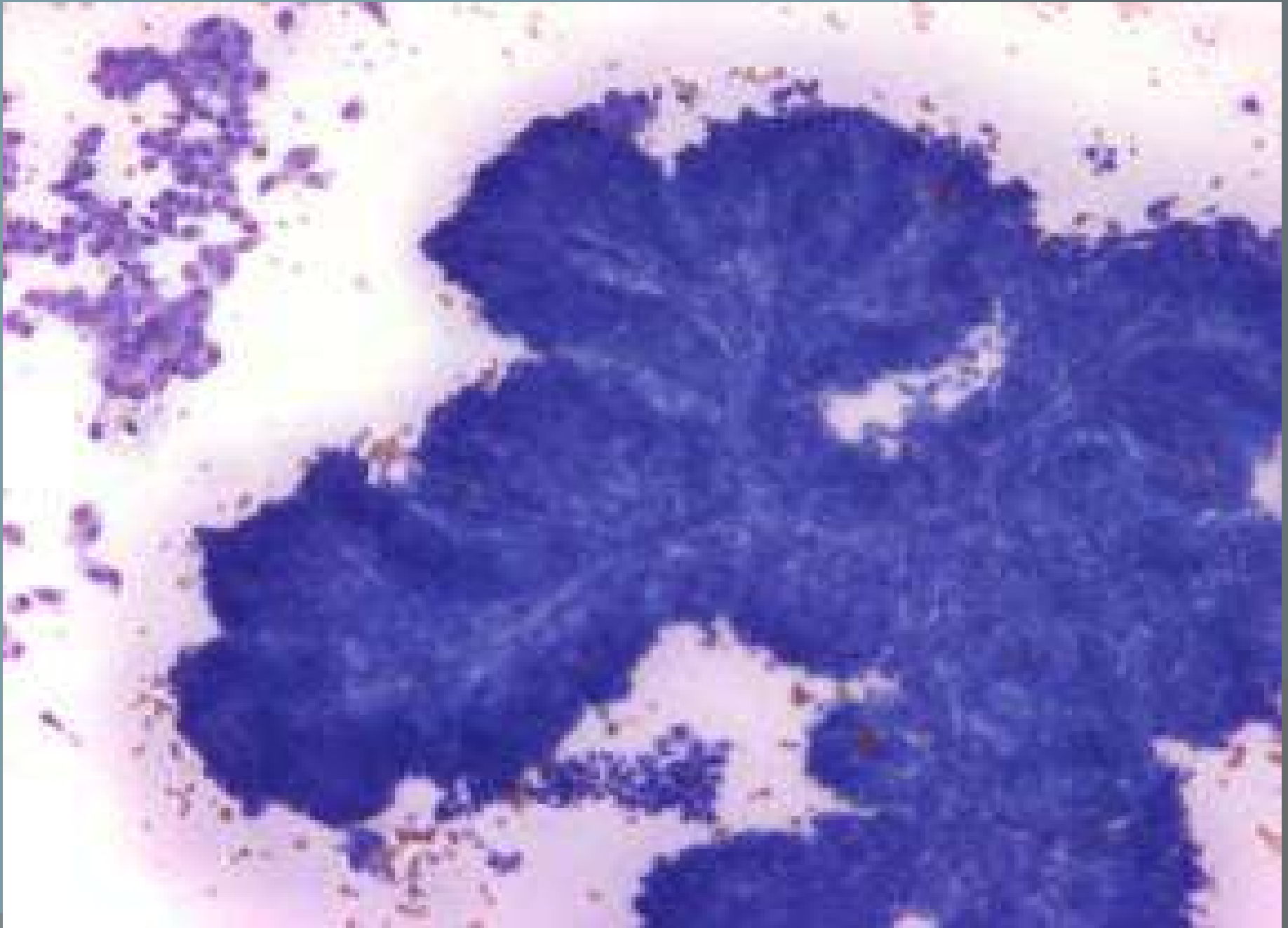


# C3 ATYPISK, FORMENTLIG BENIGN

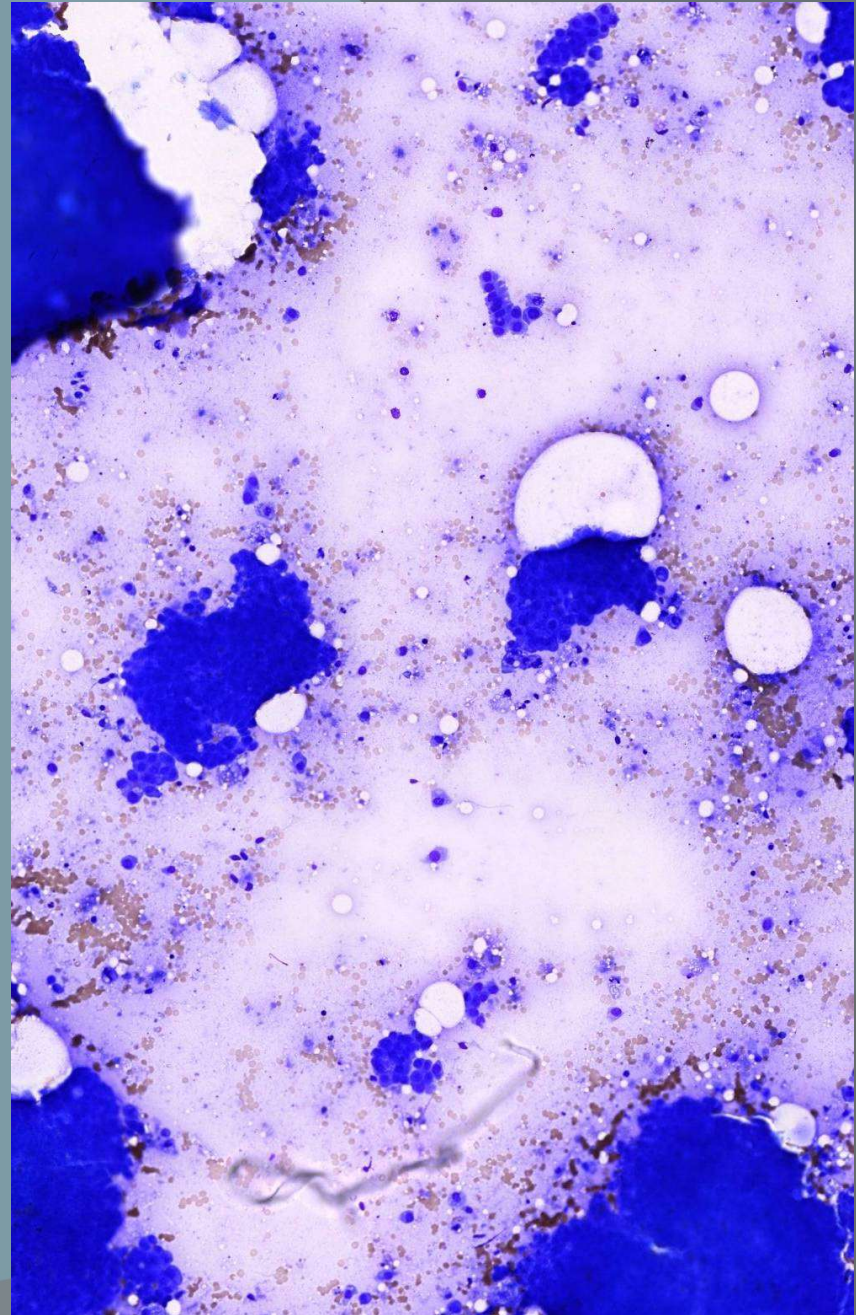
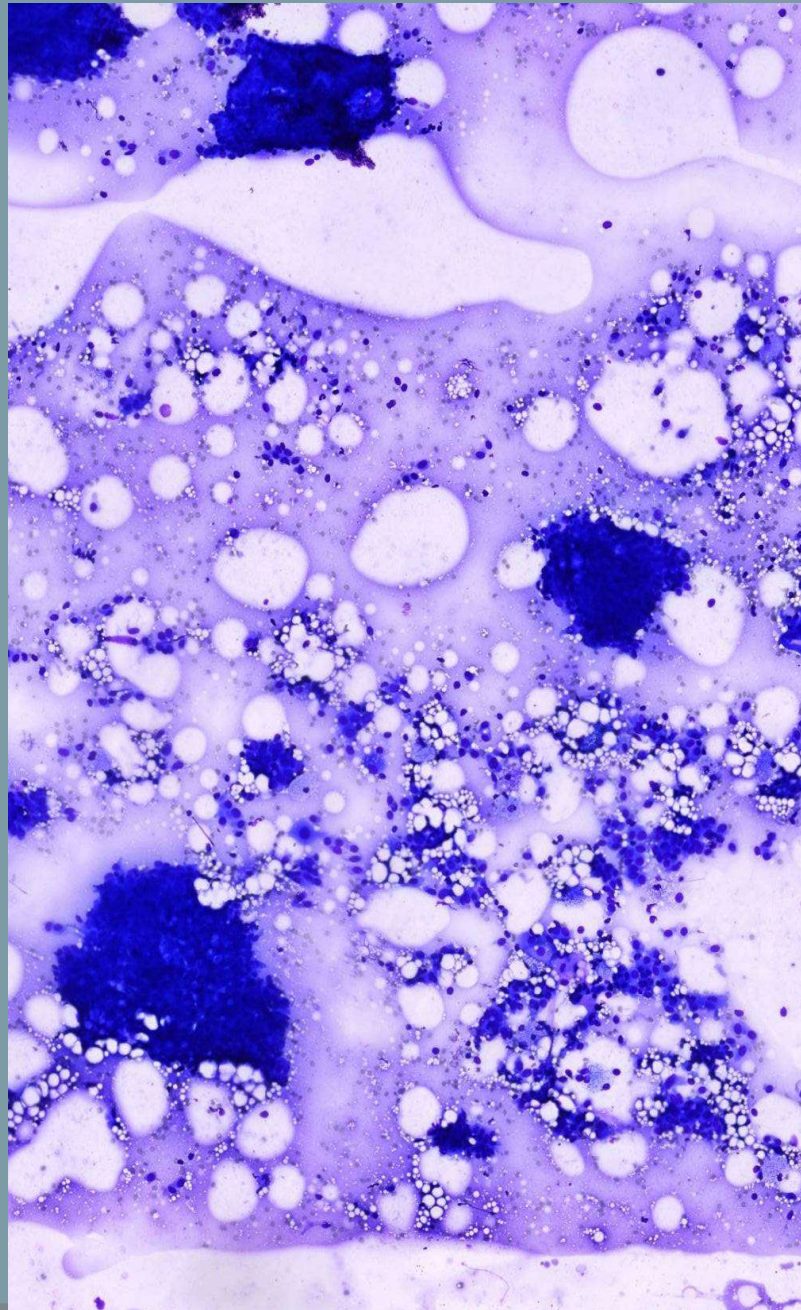


- Formentlig benign
- Følgende forandringer kan ses:
  - Øget kerneatypi
  - Nedsat intercellulær kohæsion
  - Kerner tætlejrede i tredimensionale grupper og strøg
    - Proliferative forandringer
    - Reaktive forandringer

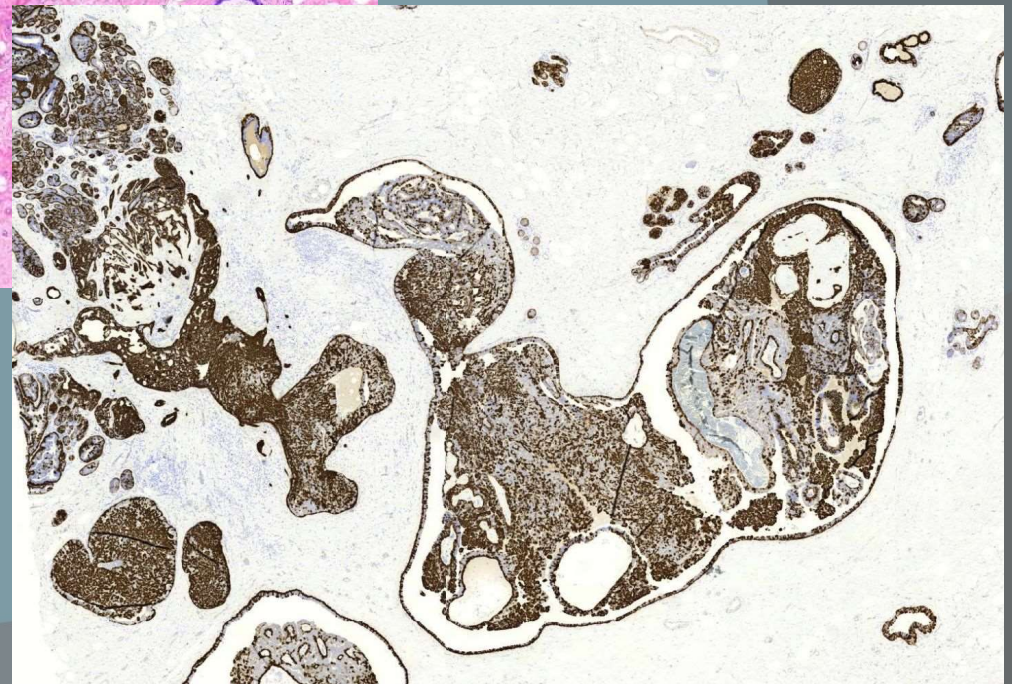
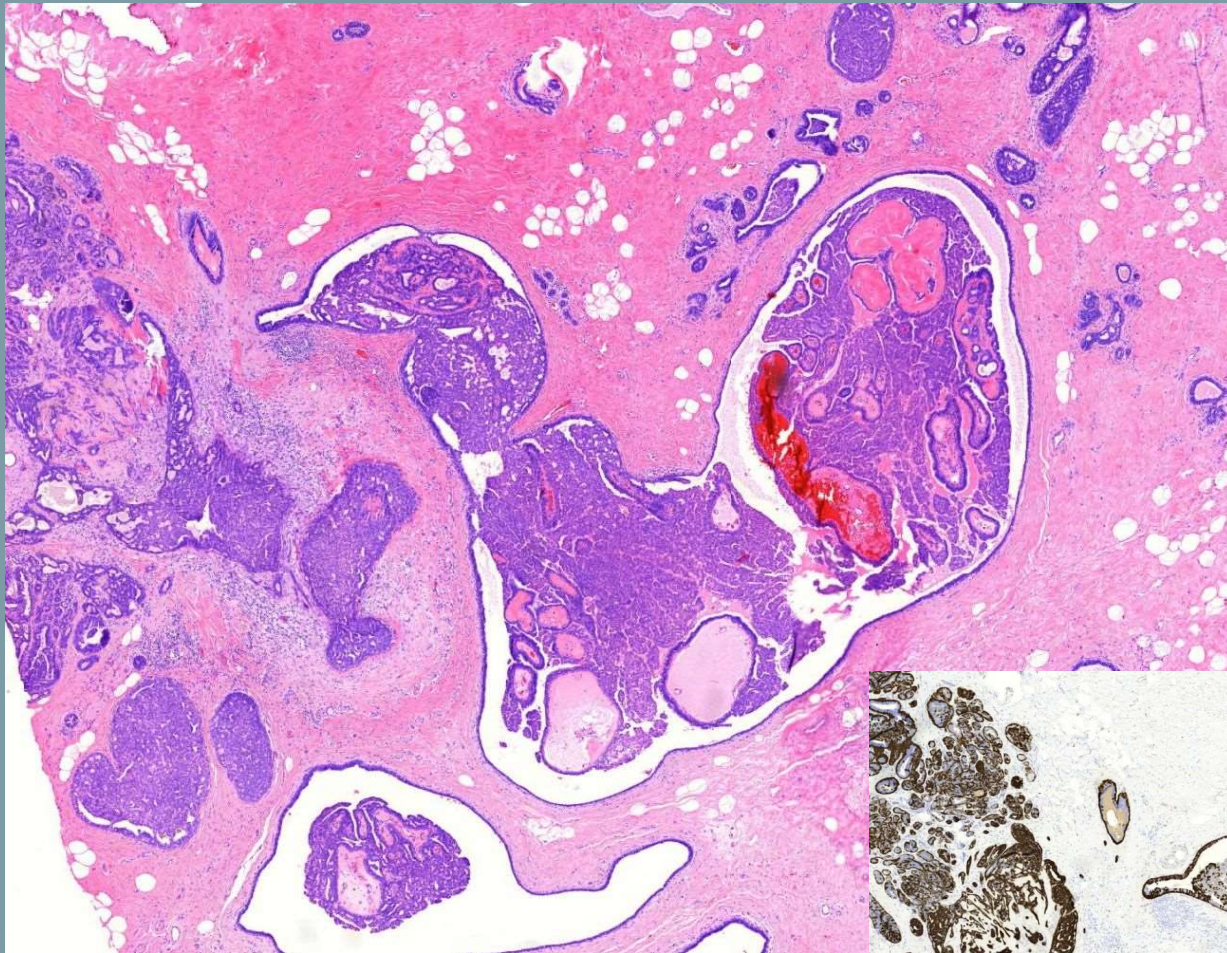




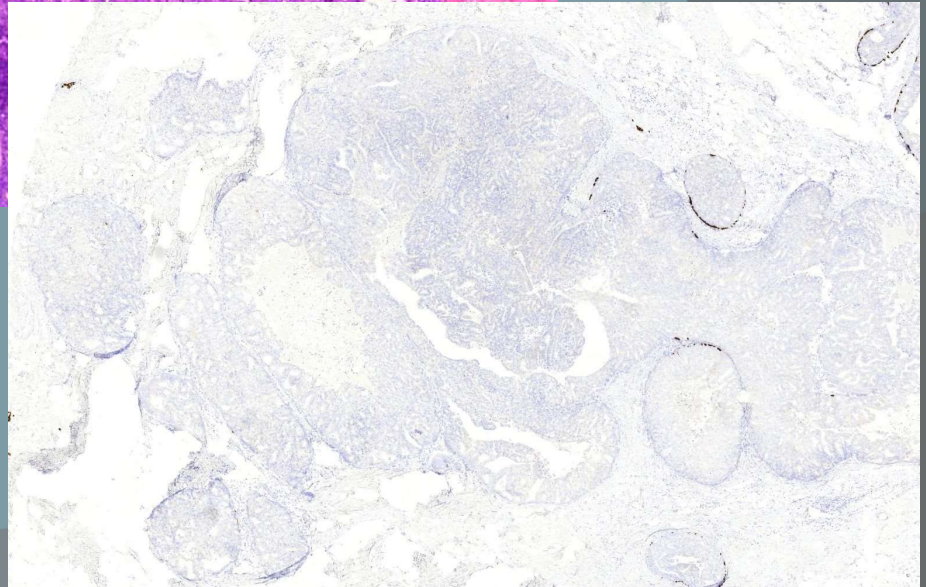
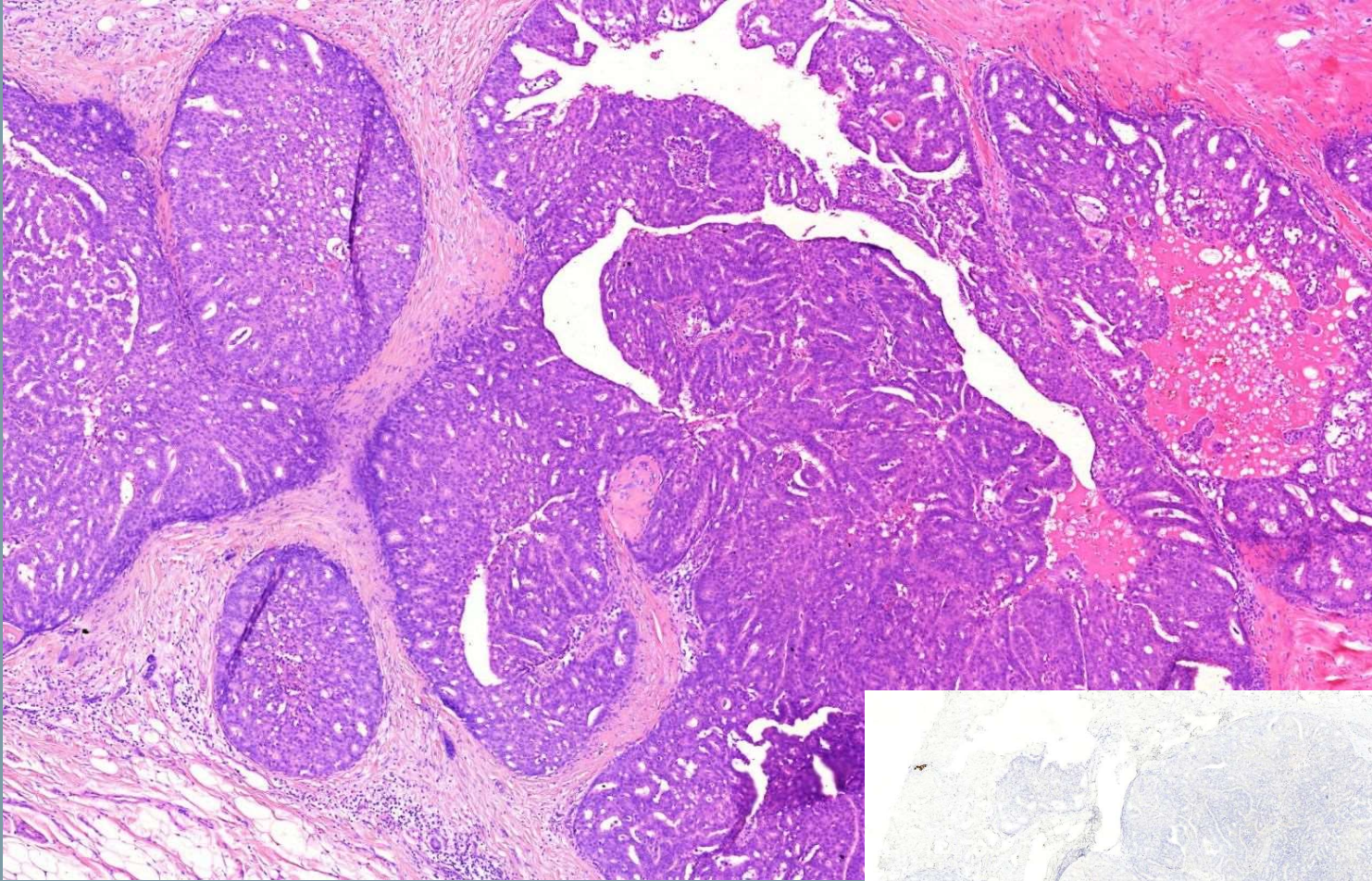








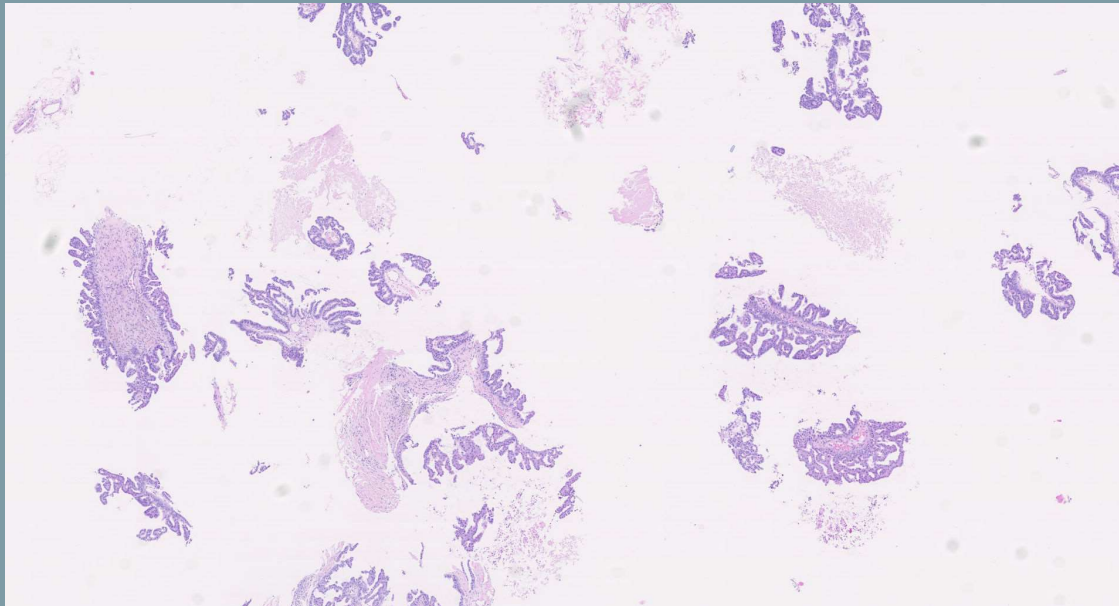






# GNB fra patologisk lymfeknudekonglomerat i ve.axil

(4 år tidligere lumpektomeret for papillært karcinom i samsidig mamma, 1 SN neg.), (aktuelt samtidig levermetastaser (fra mammacancer) HE + CK14

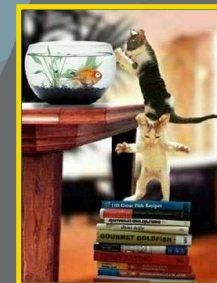


# C3 ATYPIISK, FORMENTLIG BENIGN

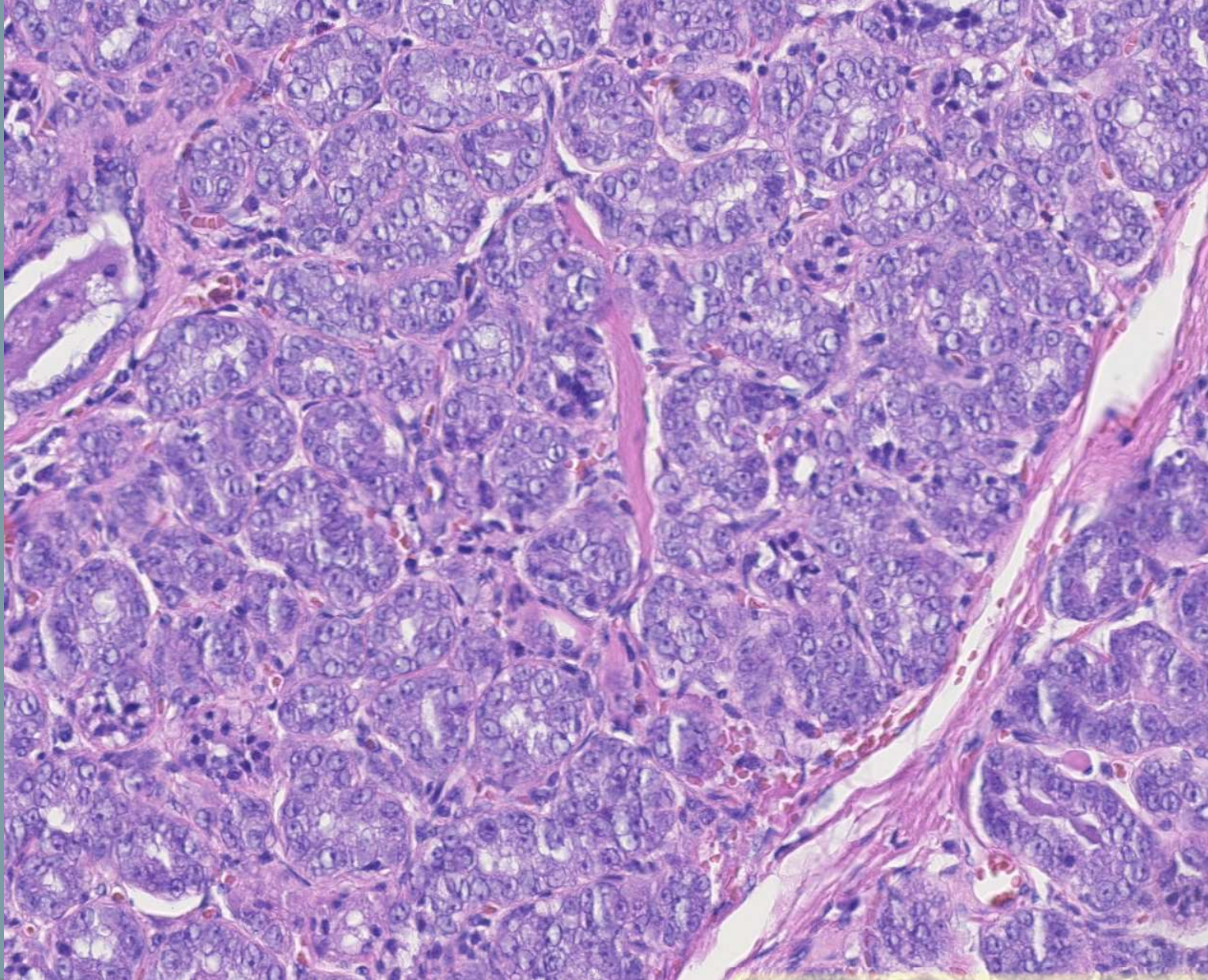


## ☉ "Pitfalls":

- Benigne læsioner samt reaktive forandringer og artefakter.
- e.x.
  - Fedtnekrose
  - Artefakt
  - Graviditet/Laktation !
  - Cyste
  - Absces
  - fibroadenom
  - Adenose
  - Radialt ar
- Karcinomer med lav malignitetsgrad e.x. Adenoid Cystisk Karcinom
- Husk: Excisionsbiopsi vil ofte være en konsekvens af denne diagnose.







Gravid uge 28

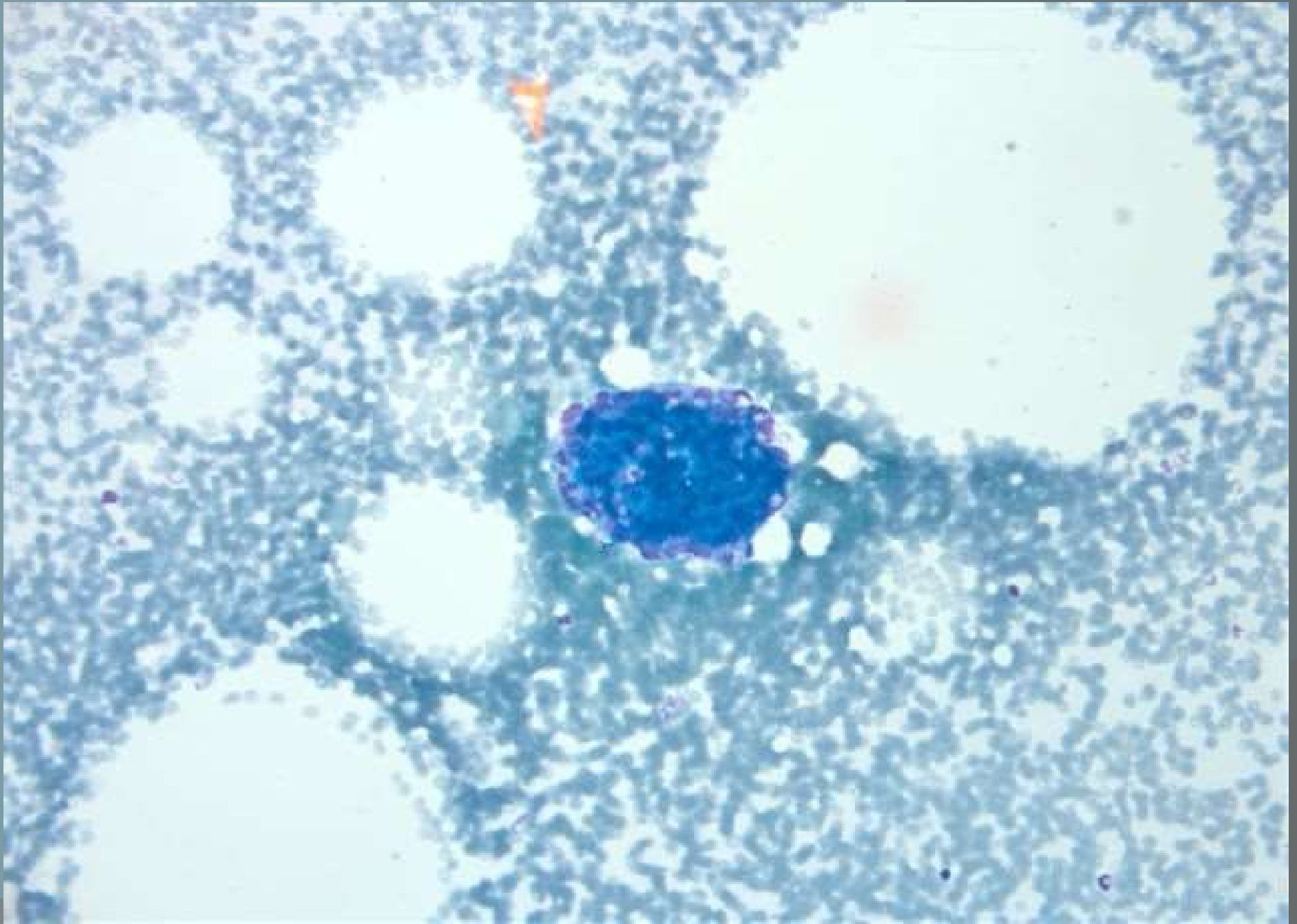
# C4

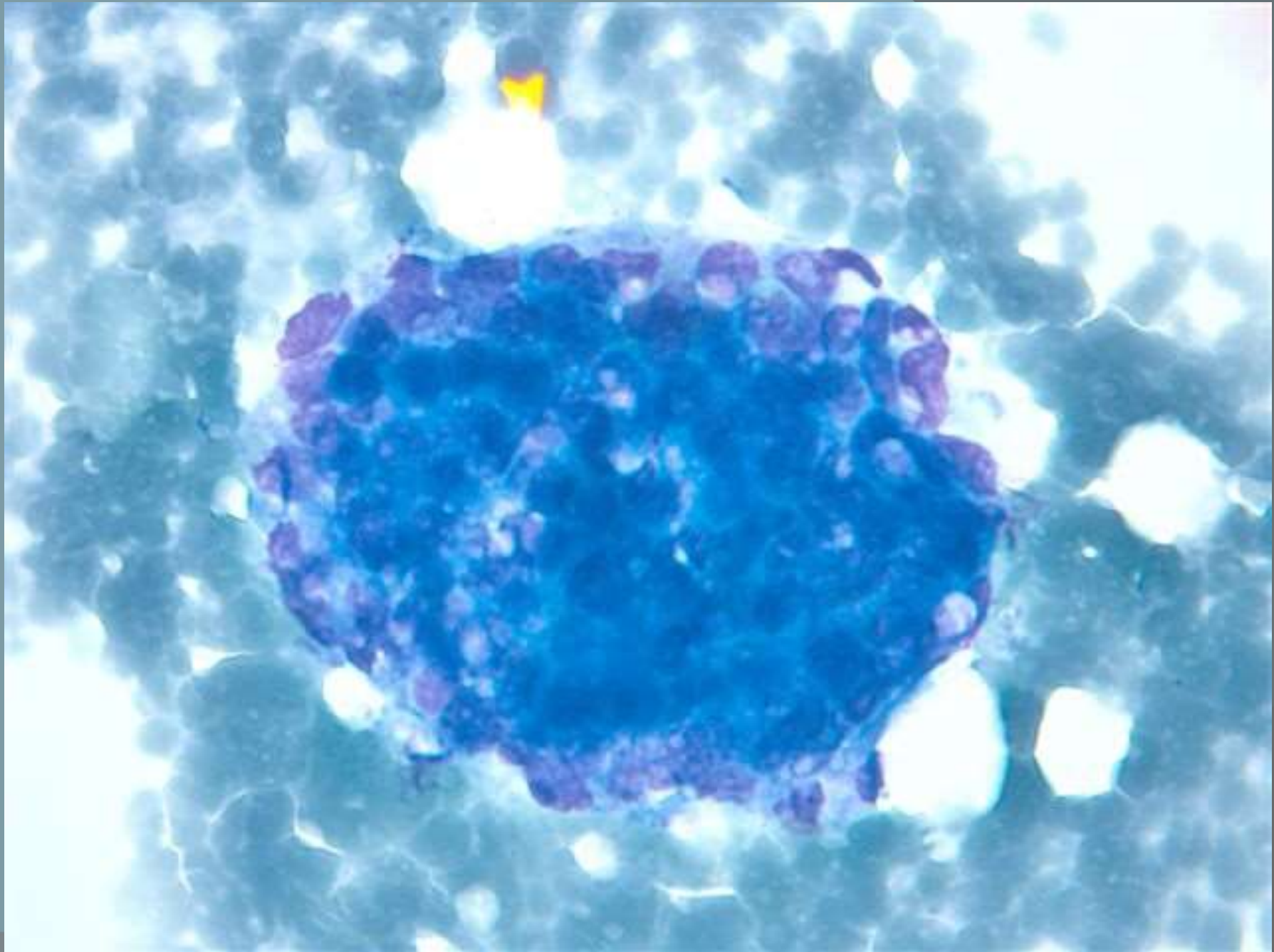
## MALIGNITETSSUSPEKT



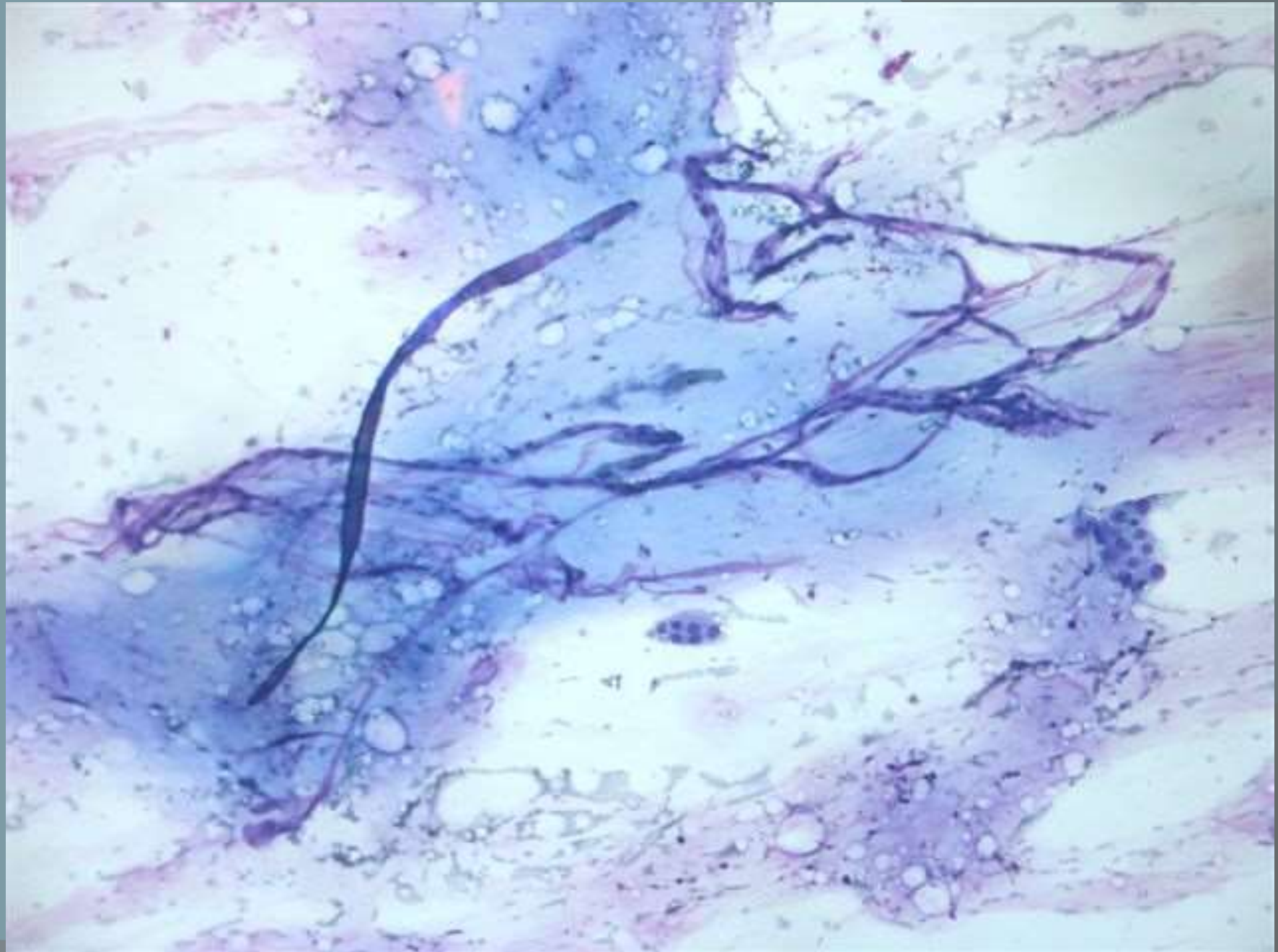
- Karakteristik af præparat
  - Hypocellulært
  - Dårligt bevarede celler
  - Nekrose
  - Større grad af cellulær "atypi" end i C3
  - Forekomst af maligne celler i et ellers benignt udseende materiale
  - Extracellulært slim

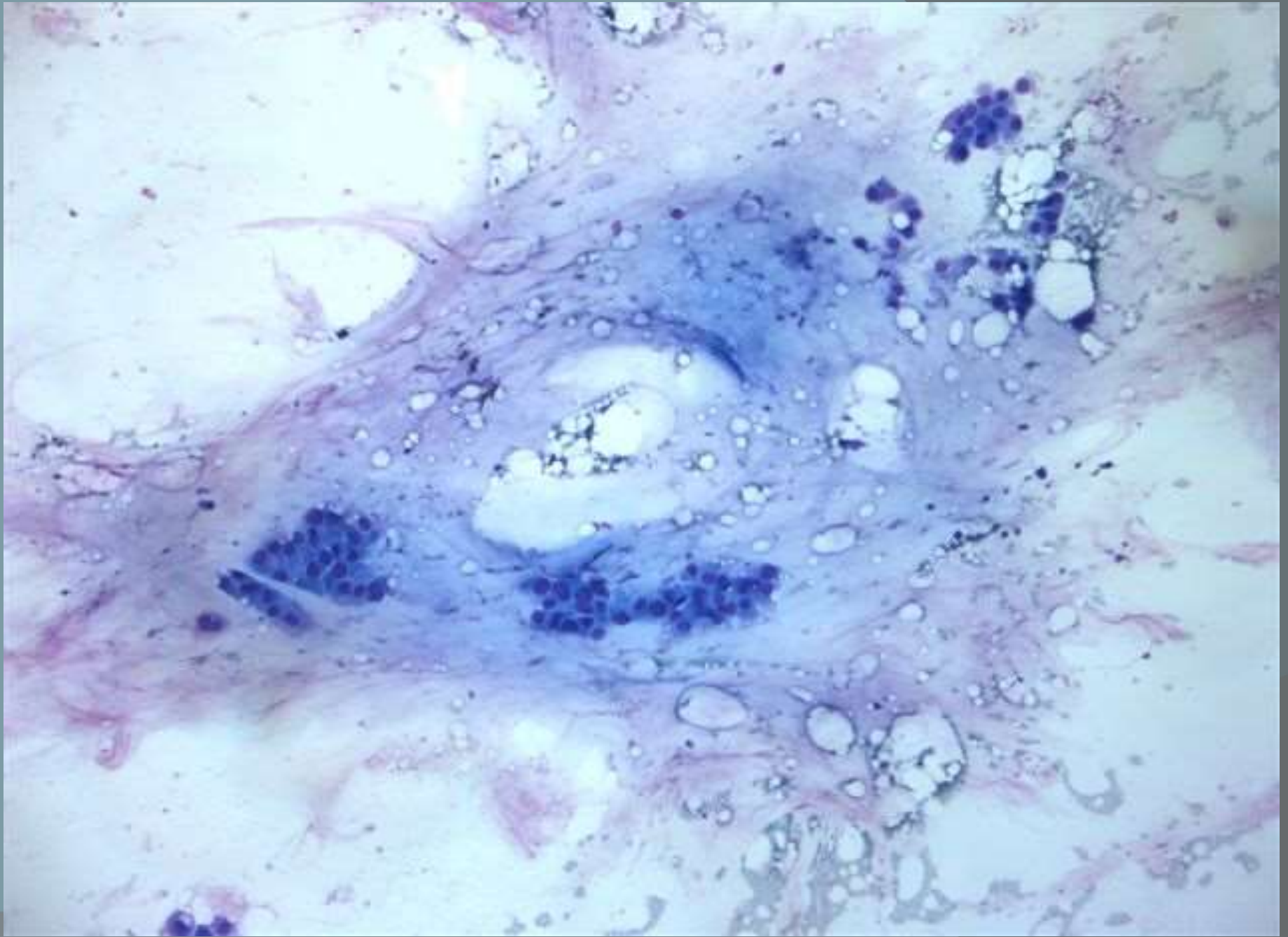










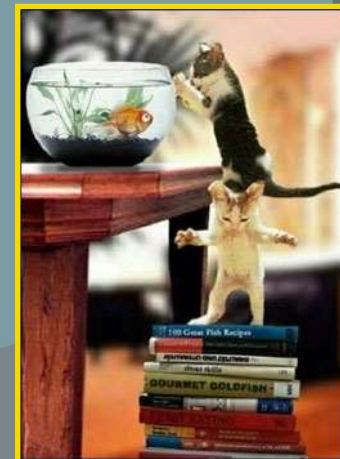






# ● HUSK

- "Endelig" kirurgi bør ikke udføres på baggrund af en C3 eller C4 diagnose alene/konference



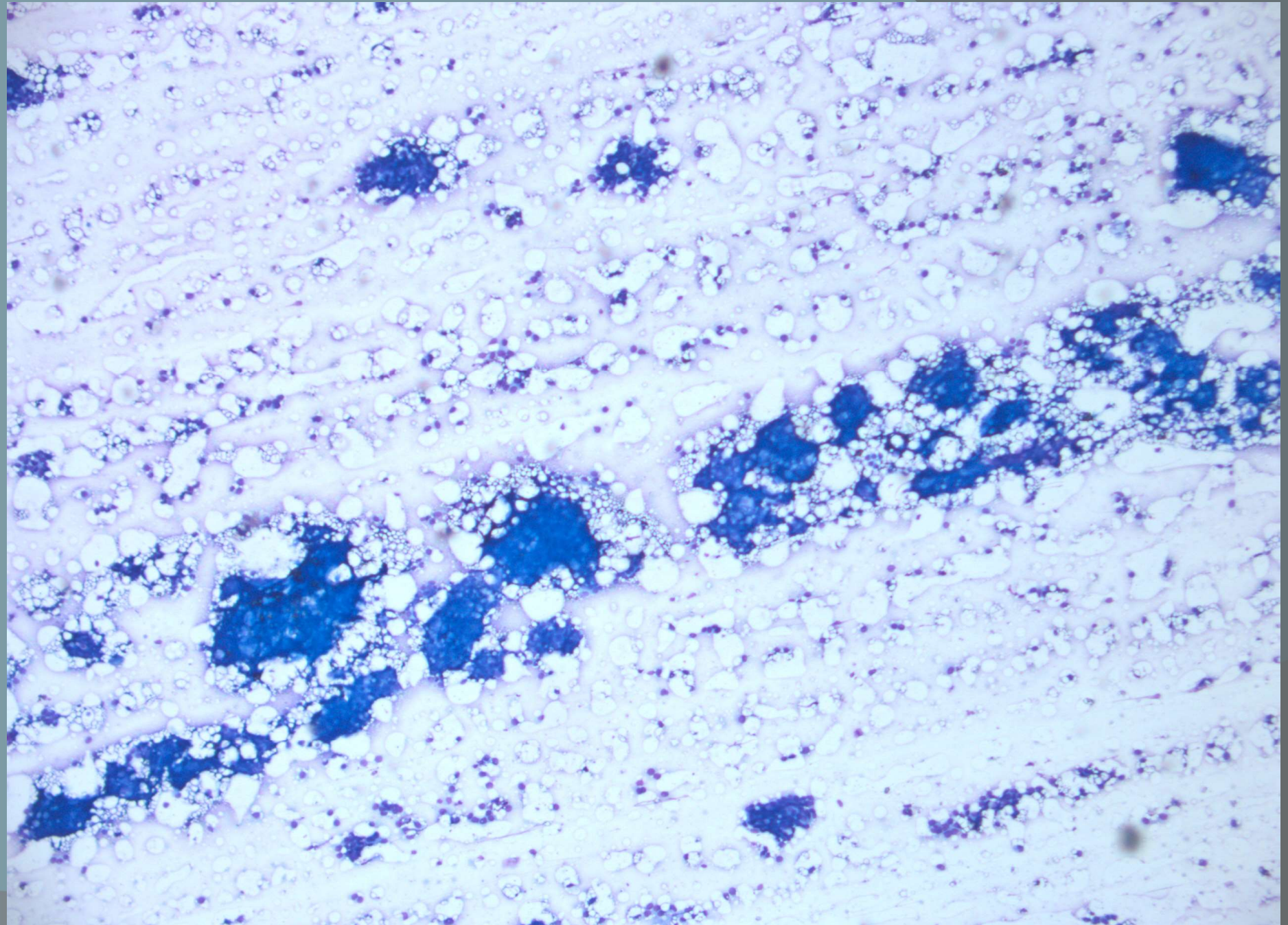
# C5 MALIGN



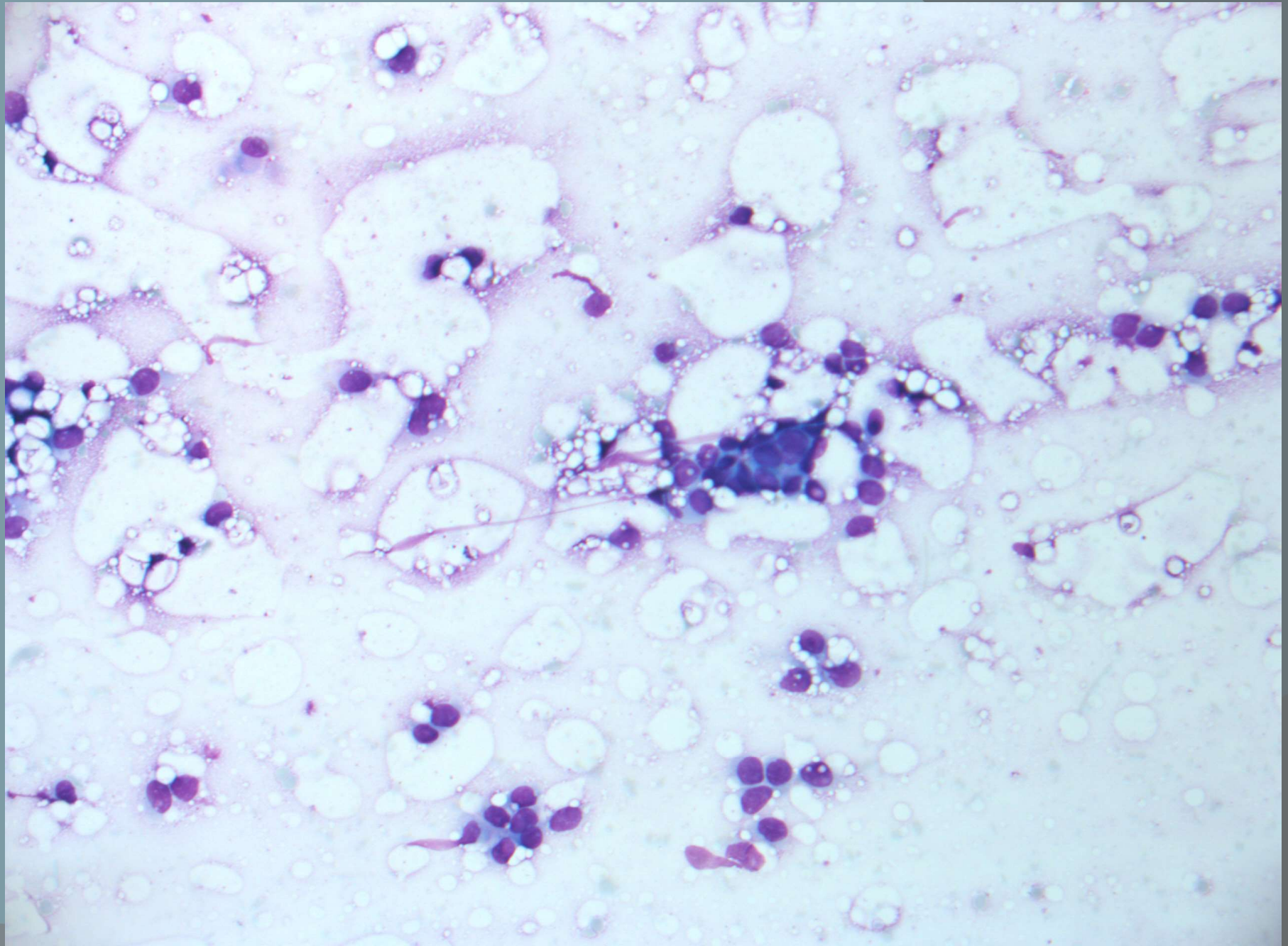
Materialet skal være repræsentativt og diagnosen stilles på baggrund af en kombination af karaktertræk og ikke på baggrund af et enkelt kriterium.

- Cellulært materiale
- Tredimensionel lejring af cellegrupper
- Kernekaraktistika
  - Irregulær kernemembran
  - kernepleomorfi
  - Øget kerne/cytoplasma ratio
  - Hyperkromatiske kerner med nukleole
- Kerneoverlejring
- Nedsat intercellulær kohæsion
- I baggrunden kan ses nekrose

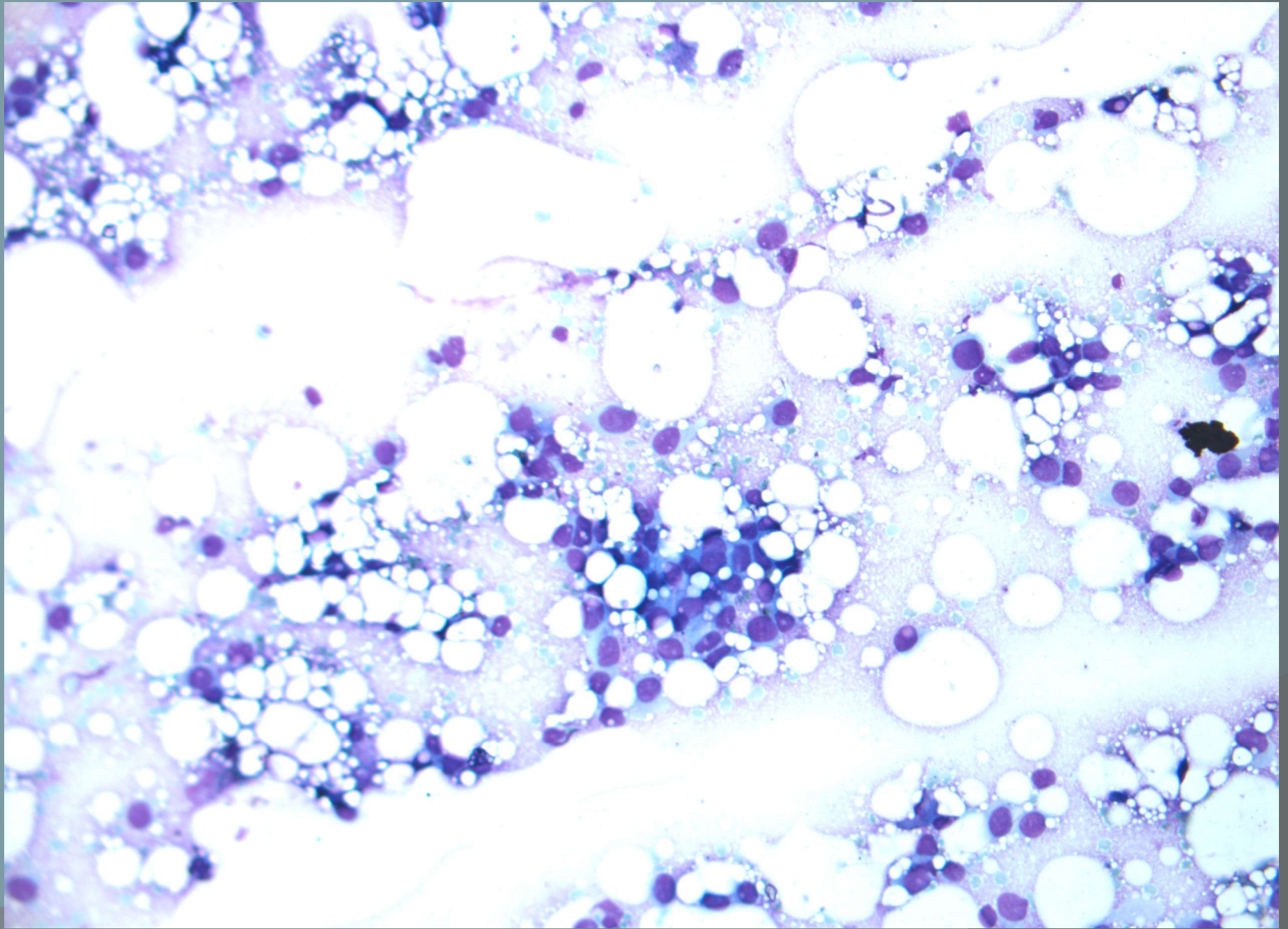




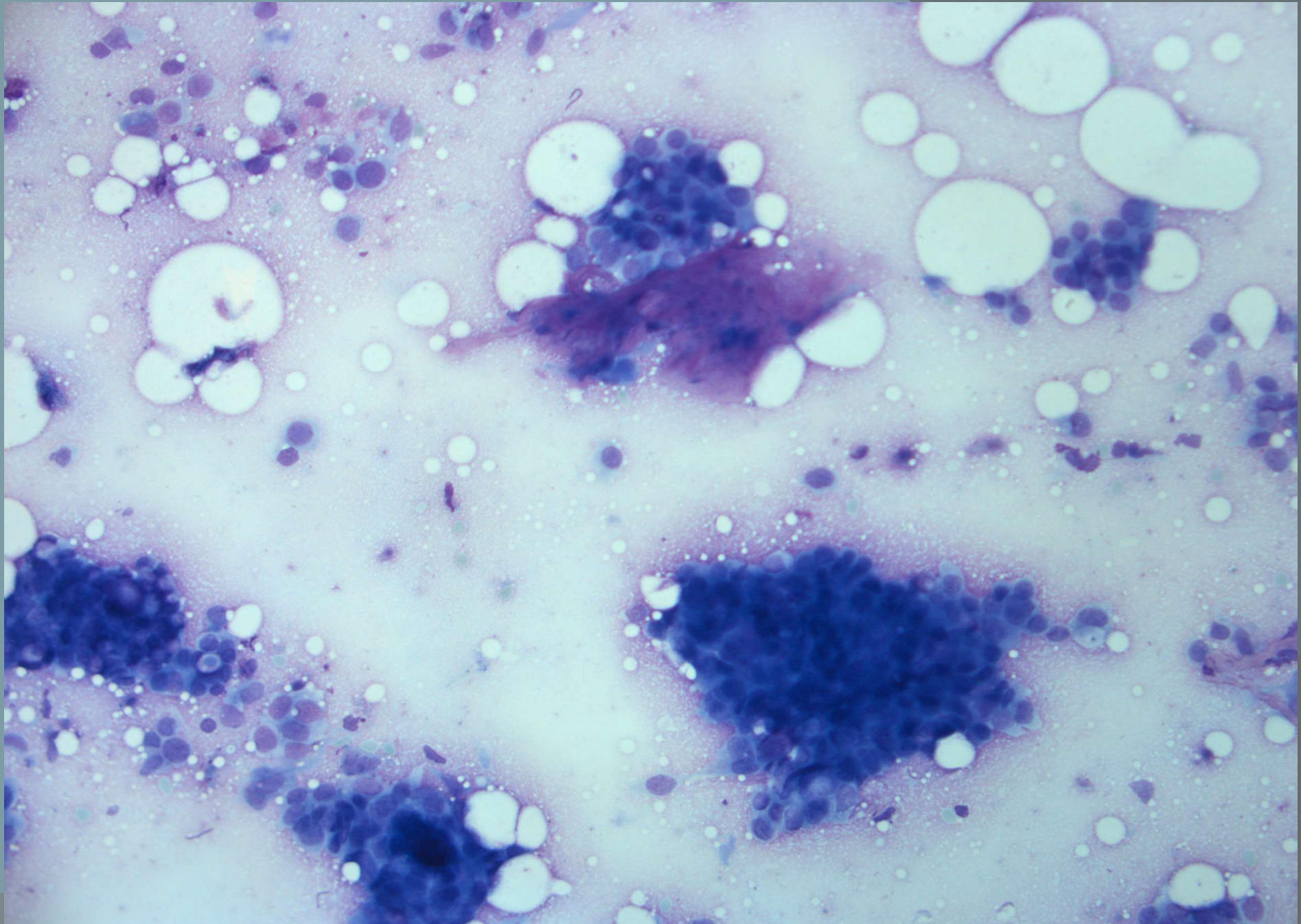














■

⦿ Pitfalls (C4 & C5):

- **Fibroadenom**
- **Papillom**
- **Radialt ar**
- **Lactation**
- **Forandringer efter kirurgi**
- **Forandringer efter strålebehandling**
- **Microglandulær adenose**
  
- Apocrine celler
- Artefakt
- Fedtnekrose
- Granulomatøs mastitis
- Granular celle tumor

- ⦿ Husk:  
DCIS kan ikke med sikkerhed skelnes fra Invasivt Duktalt Carcinom



# Diagnostische Kriterien FNAC

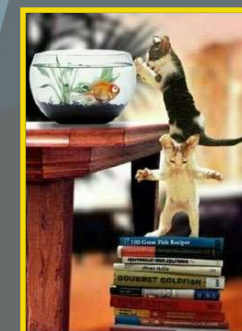
European guidelines for quality assurance in breast cancer  
screening and diagnosis.  
Fourth Edition 2006 European Commission



Nuclear characteristics	Benign	Malignant
Size (in relation to RBC diameter)	Small	Variable, often large, depending on tumour type
Pleomorphism	Rare	Common
Nuclear membranes (PAP stain)	Smooth	Irregular with indentations
Nucleoli (PAP stain)	Indistinct or small and single	Variable but may be prominent, large and multiple
Chromatin (PAP stain)	Smooth or fine	Clumped and may be irregular
Additional features	Apocrine metaplasia foamy macrophages	Mucin, intracytoplasmic lumina; psammomatous intraepithelial calcifications



- 
- Husk:
  - C1 Uegnet
    - Begrund din diagnose
  - C2 Benign
    - Check klinik og mammografibeskrivelse
  - C3 Atypiske celler, formentlig benign
    - Næsten altid excisionsbiopsi/GNB
  - C4 Malignitetssuspekt
    - Altid excisionsbiopsi/lumpektomi
  - C5 Malign
    - Check klinik og mammografibeskrivelse
- Husk:
  - Endelig kirurgi bør ikke baseres alene på FNAC/ MDT





# Brug altid én af disse



- *SNOMED-kodning*
- *C1 M09010 uegnet til diagnostisk vurdering*
- *C2M09462 ingen malignitetssuspekterede celler*
- *C3M69700 atypiske celler*
- *C4M69760 malignitetssuspekterede celler*
- *C5M80013 maligne tumorceller*



# ***FNA, AXIL***

# FNA, AXIL

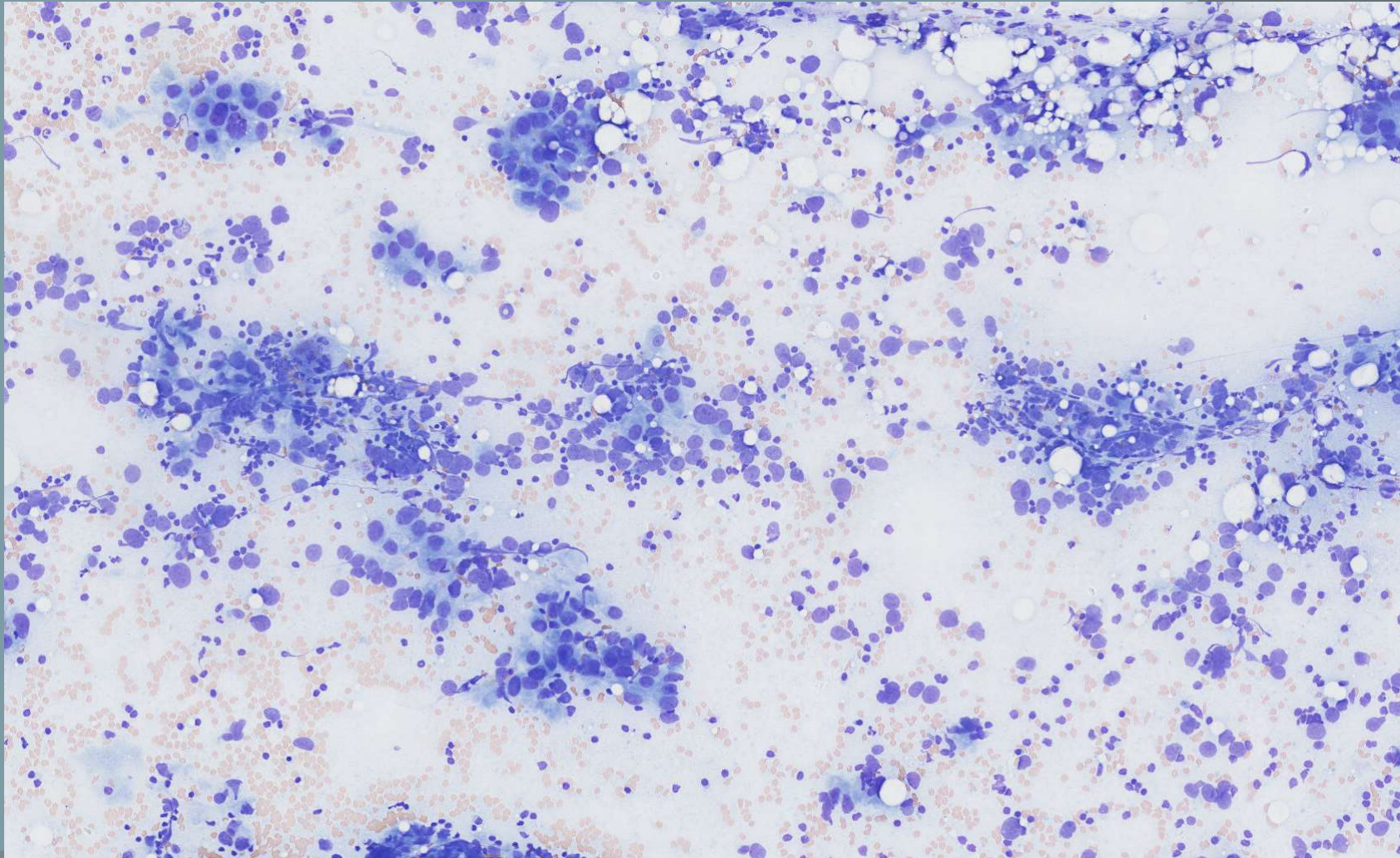


- *Repræsentativ ?*
- *Lymfeknudebaggrund ?*
- *Hvis malign (epiteliale celler) er der pr. def. tale om lymfeknude i axil uanset mangel på lymfeknudebaggrund*
- *FNA er god til at afklare metastaseproblematik, hvorimod lymfom kræver yderligere (histologisk) materiale.*

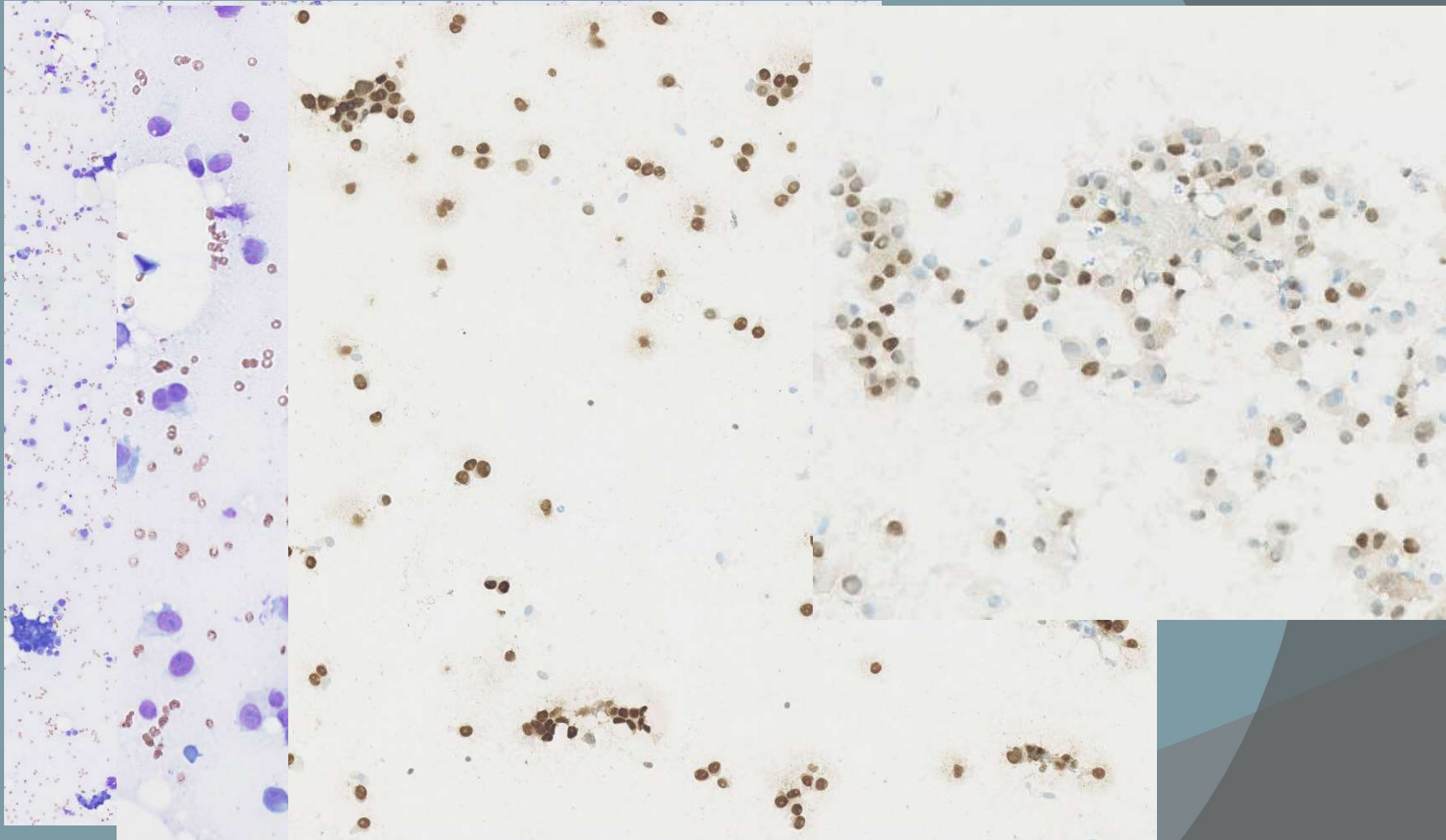
*("The malignant cells of the vast majority of lymphomas are indistinguishable from benign lymphoid cells" - De May "Aspiration Cytology")*



# FNA, AXIL

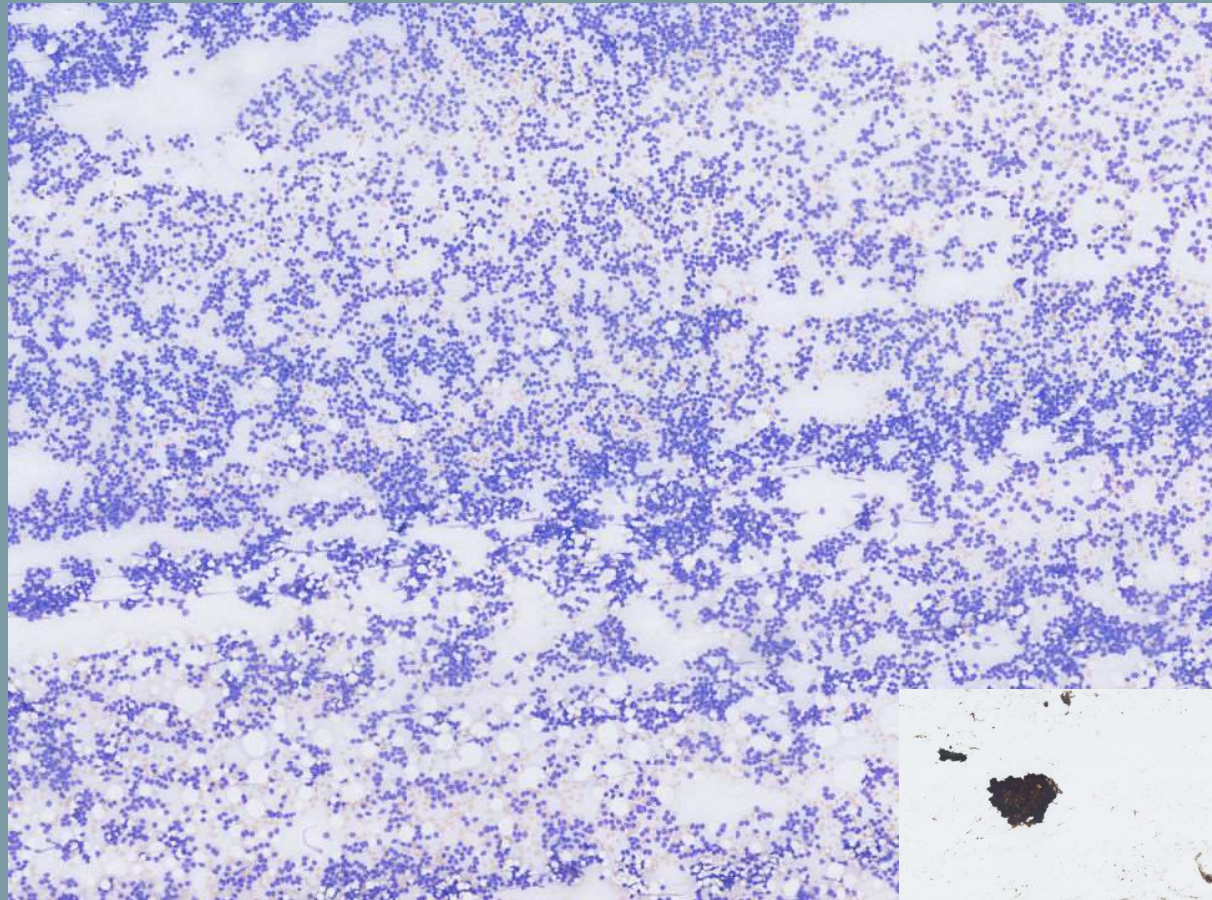


# FNA, AXIL, ukendt primærtumor (Giemsa, GATA3, ER)



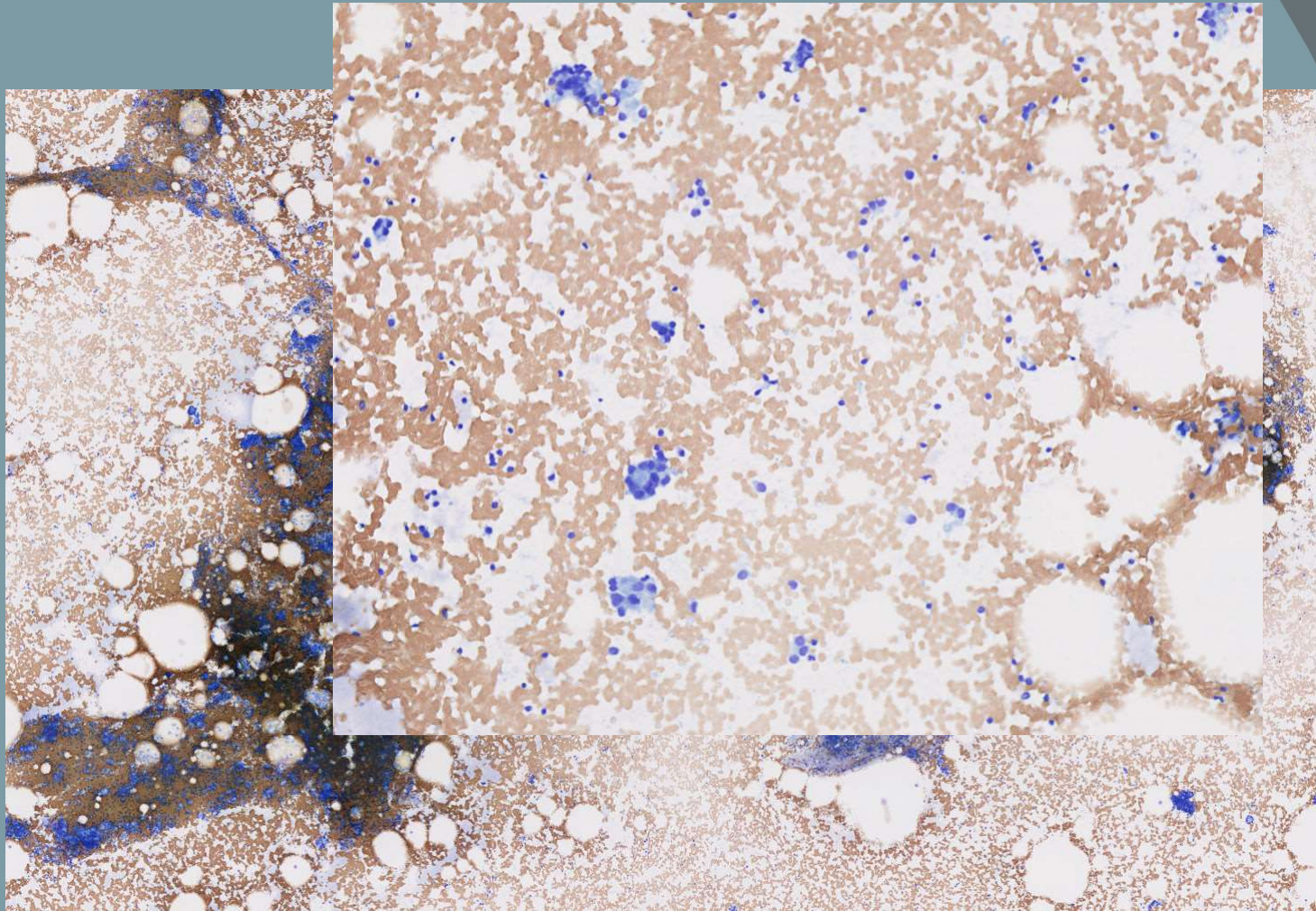


# FNA, AXIL fra pt. med GNB verificeret mammacancer, enkelt let suspekt lymfeknude i samsidige axil





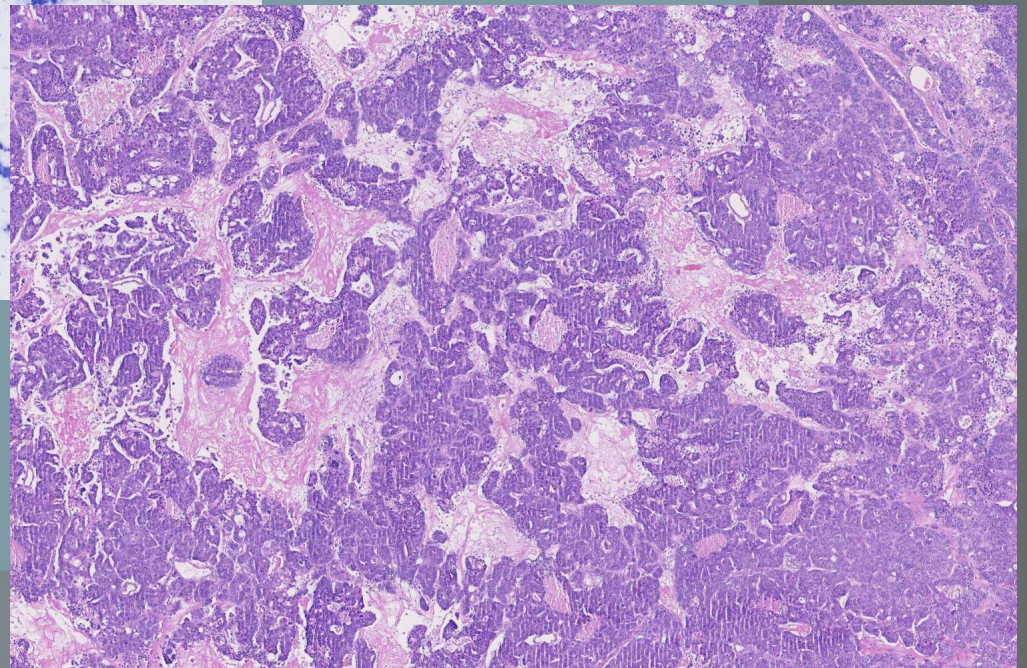
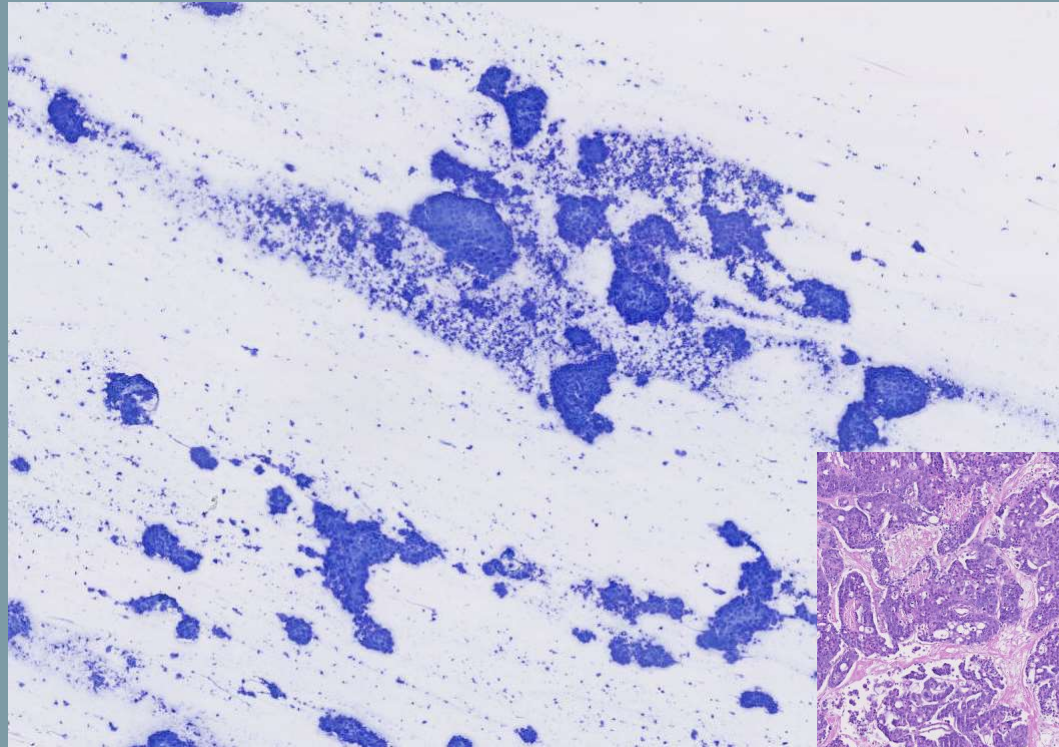
# Blodigt materiale



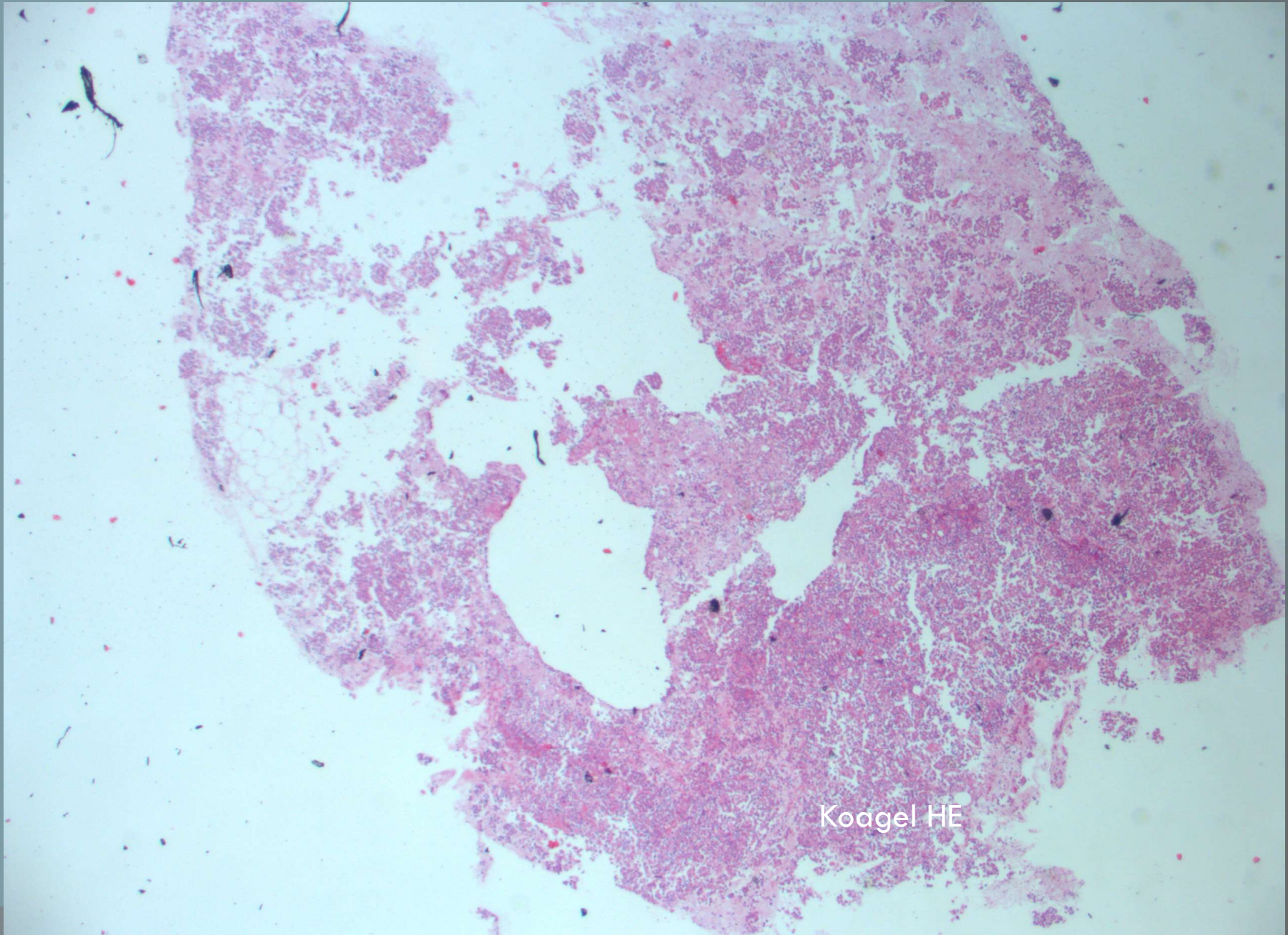


# Cerebral metastase

HER2 pos

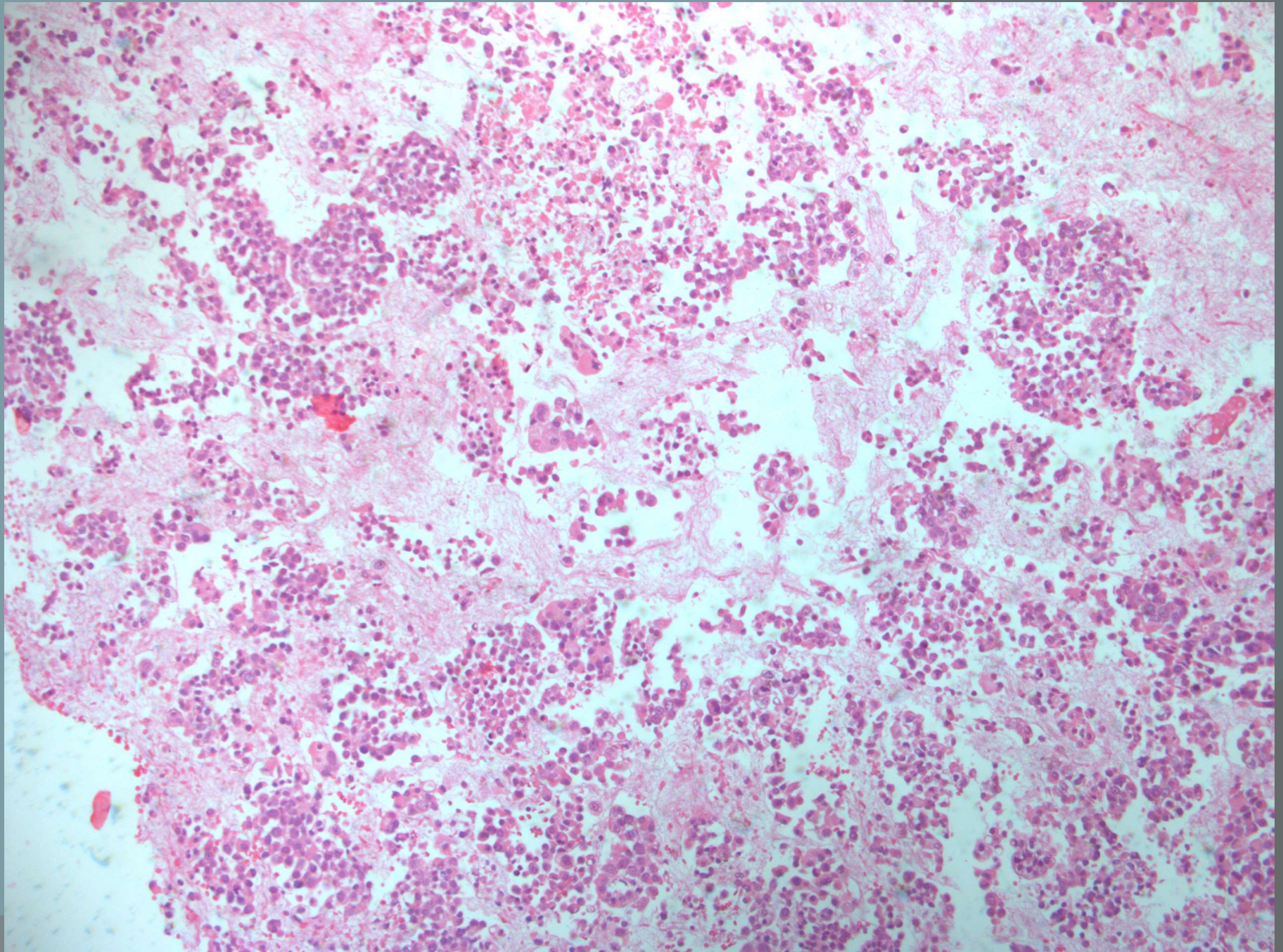




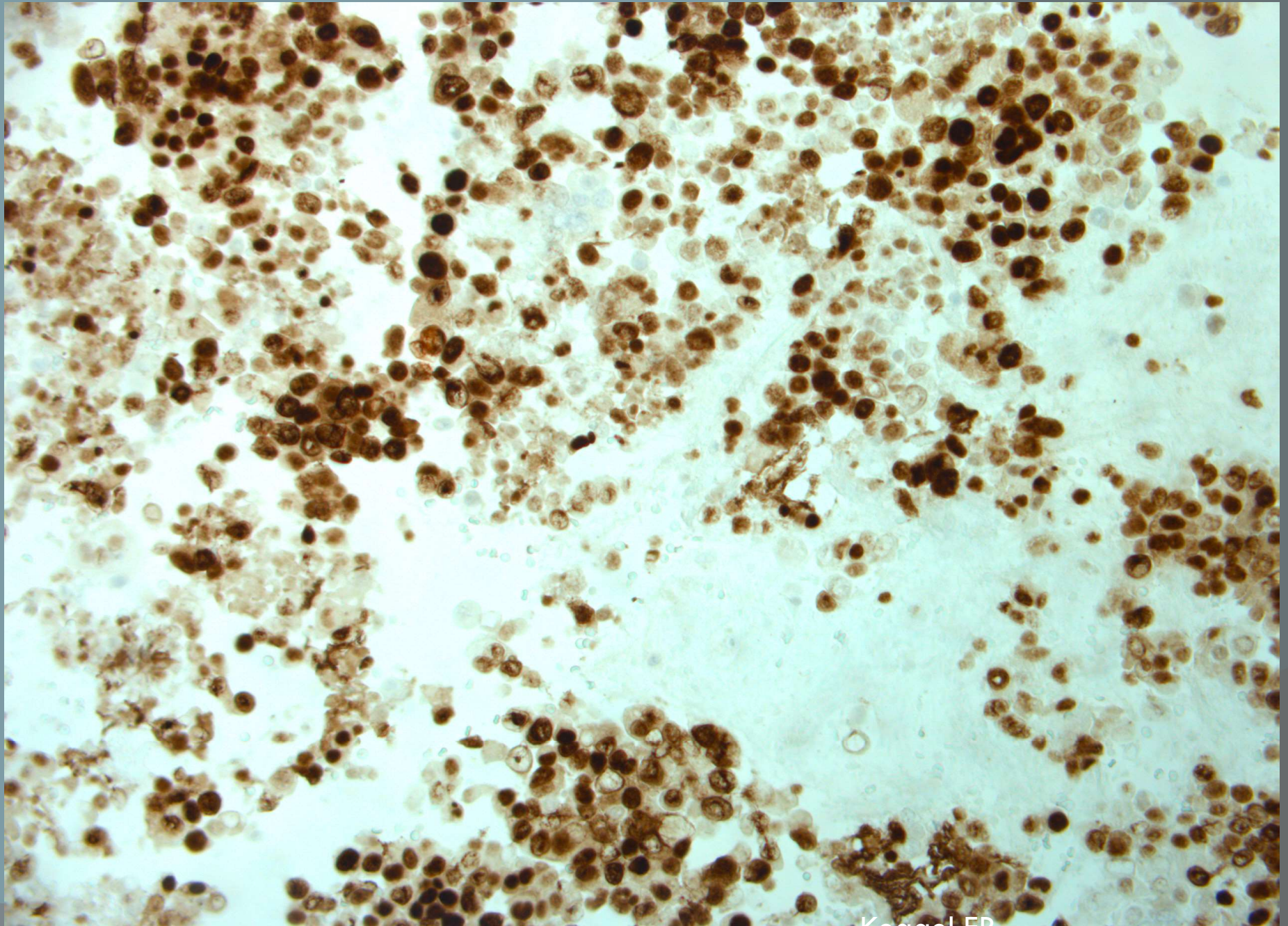


Koagel HE







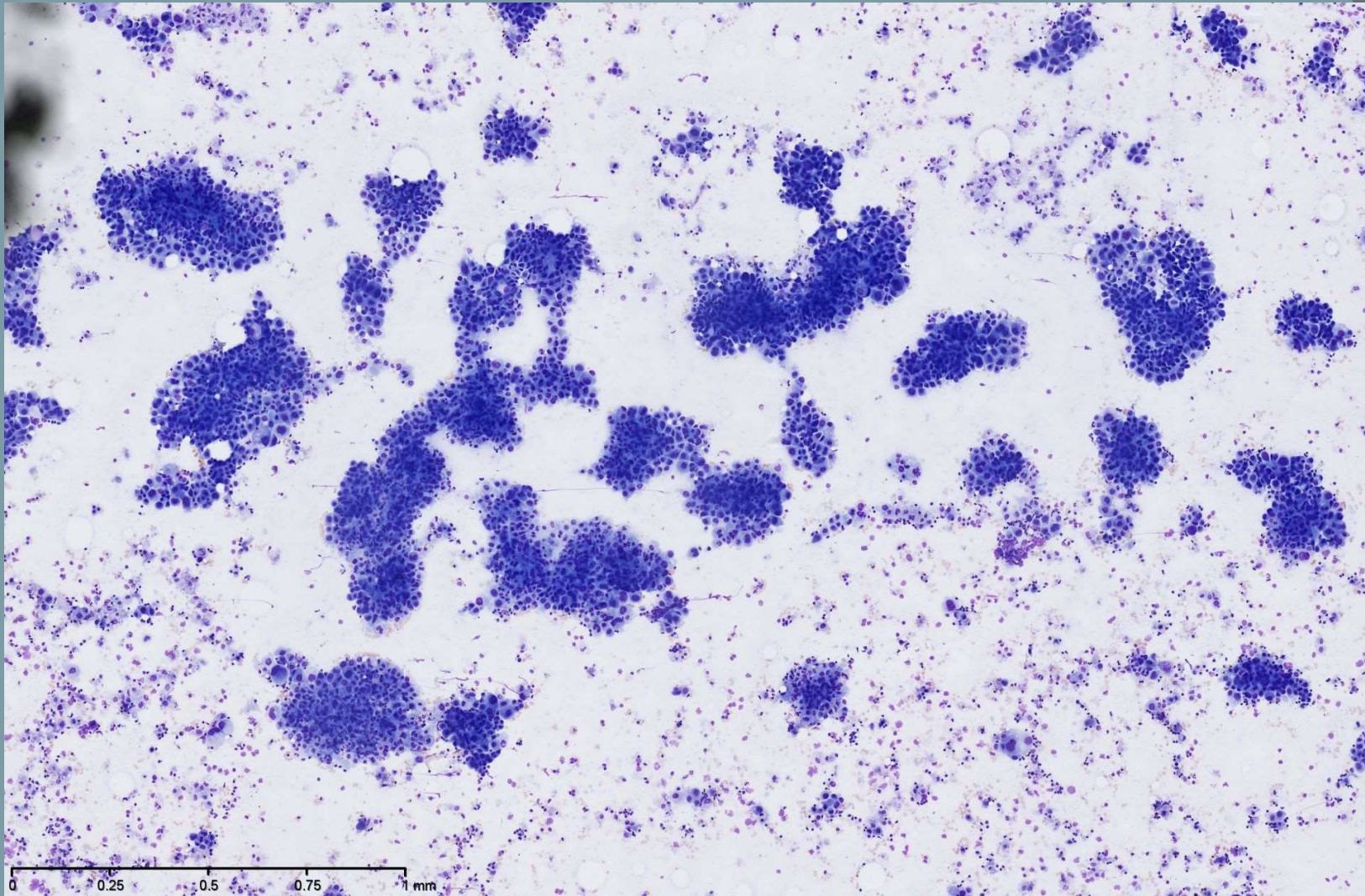


Koagel ER



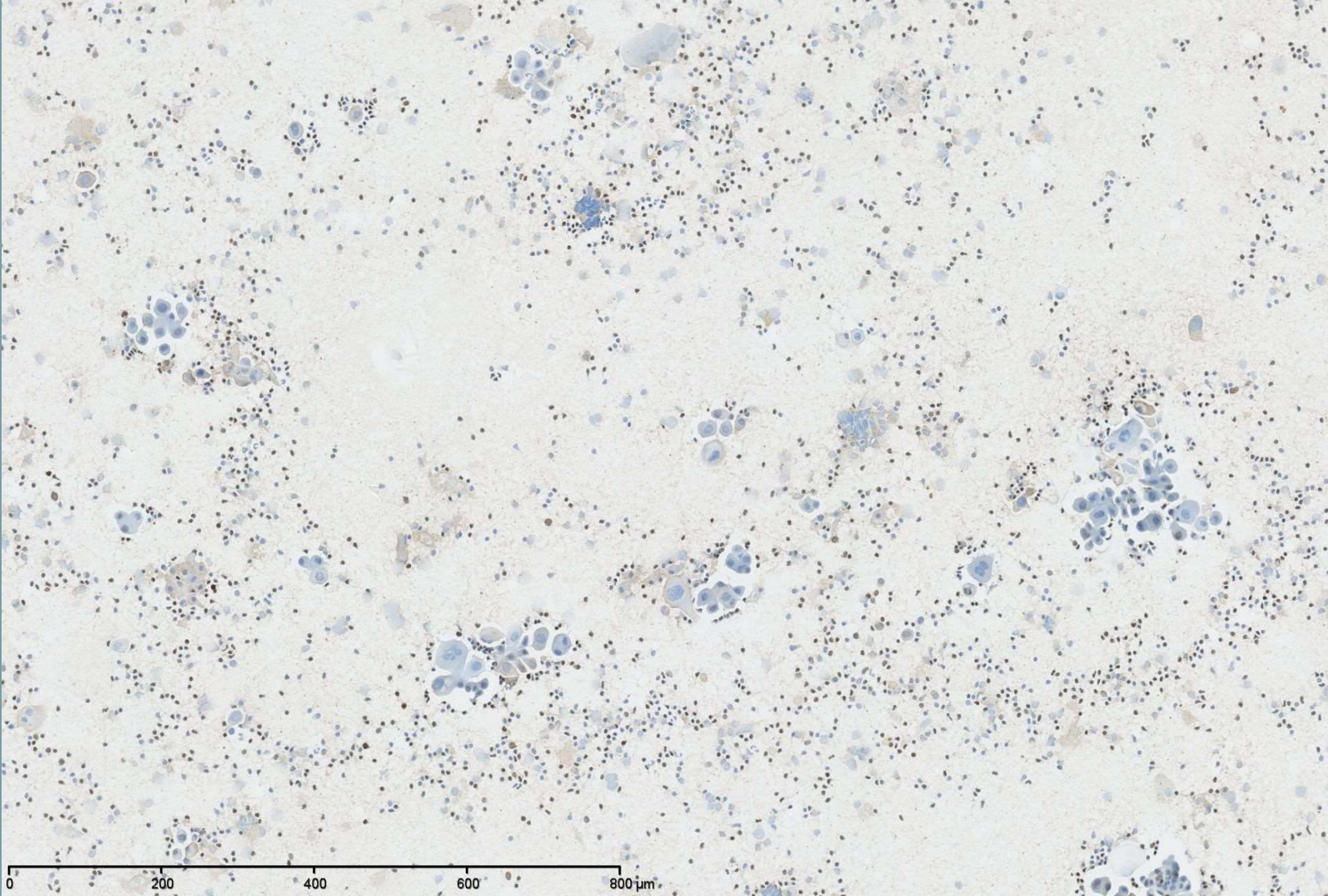
FNA mamma

Pt. Med kendt c.ovarii



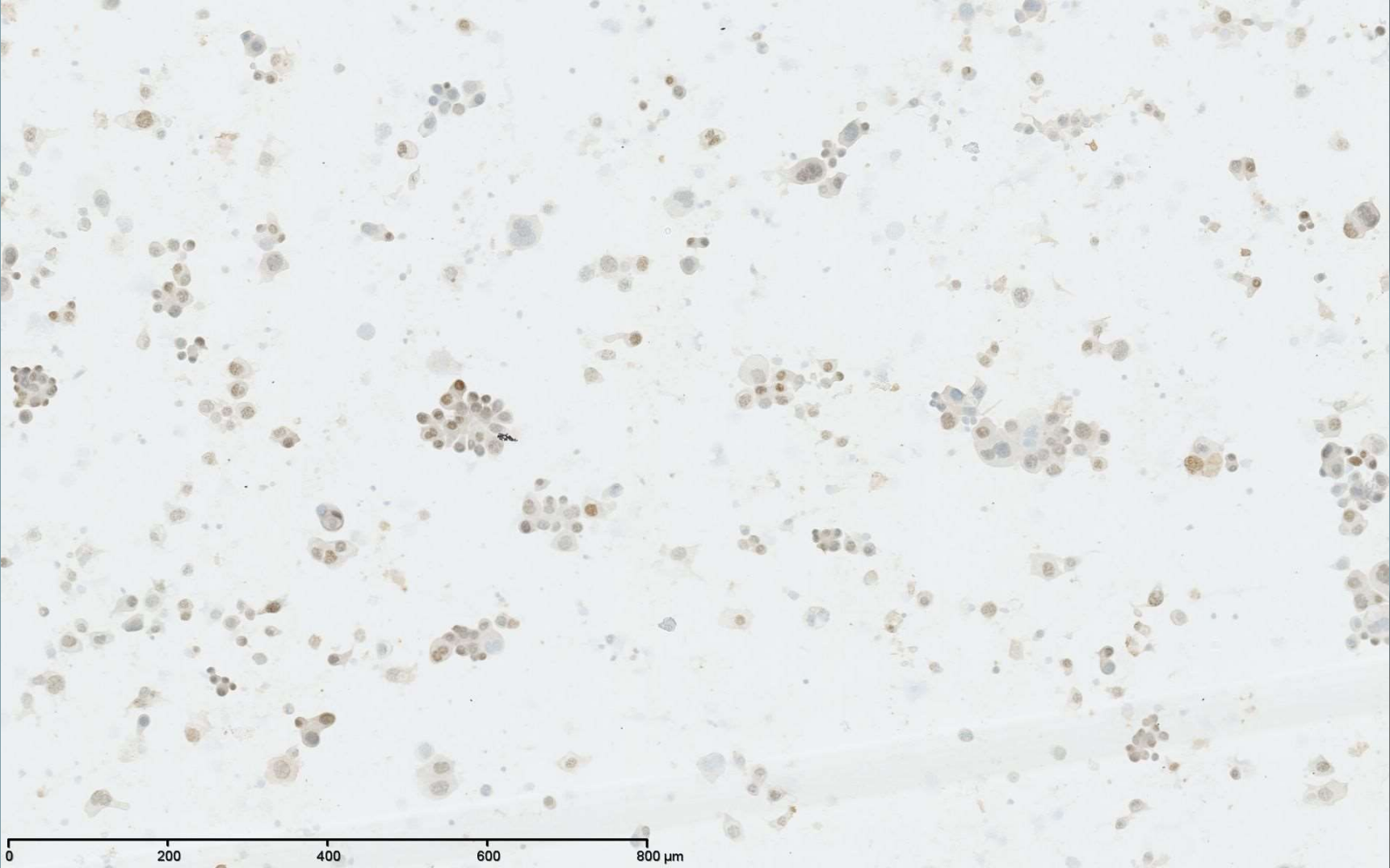


GATA3





PAX8

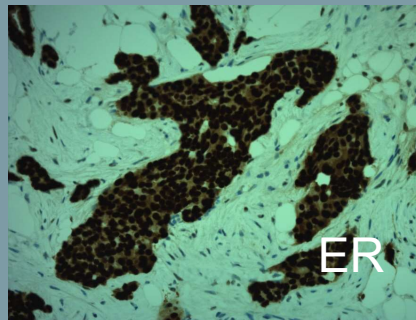
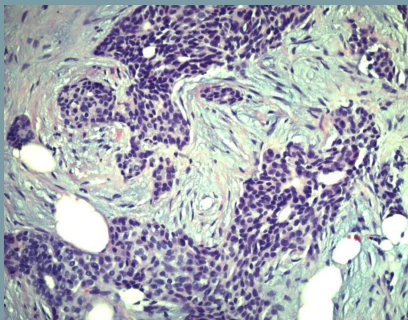


# CASE 1

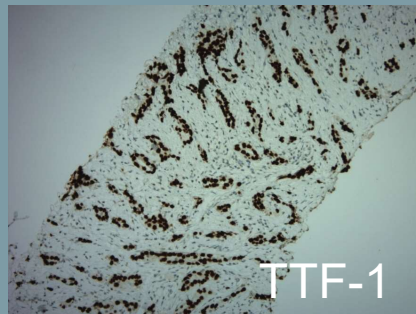
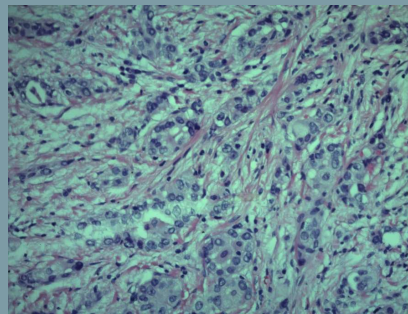
Efterår, 2012: Kvinde, 62 år.

- Tumor i venstre mamma
- Præ-operativ rtg. af thorax med basal fortætning på højre lunge

## MAMMA



## LUNGE



Patienten har altså:

- Primær mamma-cancer (ER positiv, desuden TTF-1 negativ)
- Primær lunge-cancer (TTF-1 positiv, desuden ER negativ)





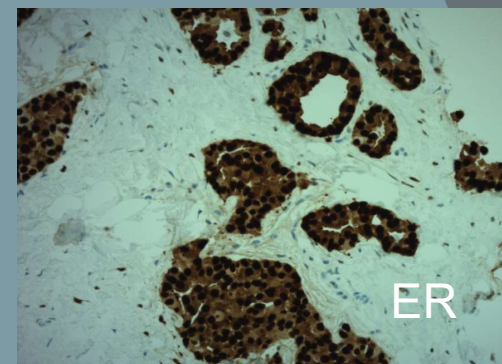
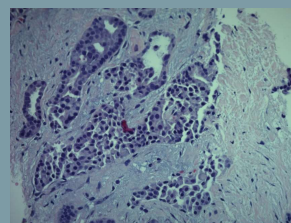


Behandles med palliativ kemoterapi + lumpektomi (minus SN).

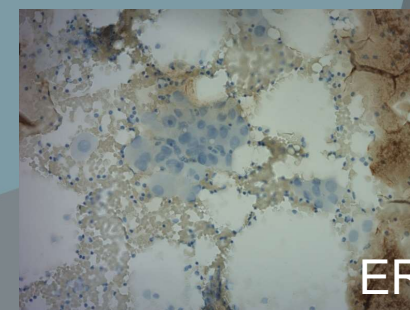
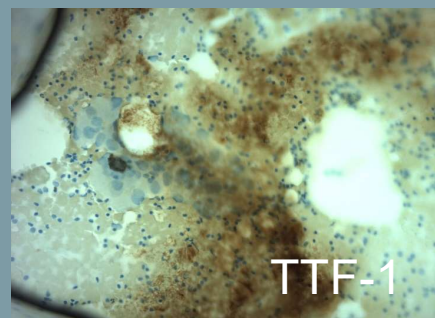
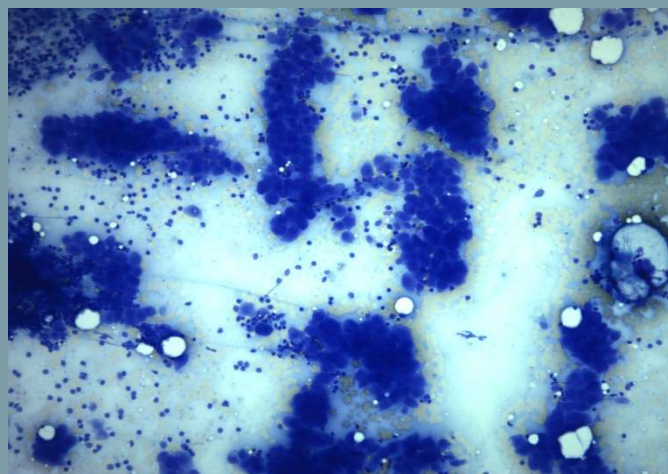
Forår 2013: stabil sygdom

Sommer 2013:

- Nytilkommet fortætning i venstre mamma, lateralt for lump.-cicatrice.
- GNB herfra.



- Desuden palpabel lymfeknude i højre axil.
- FNA herfra.

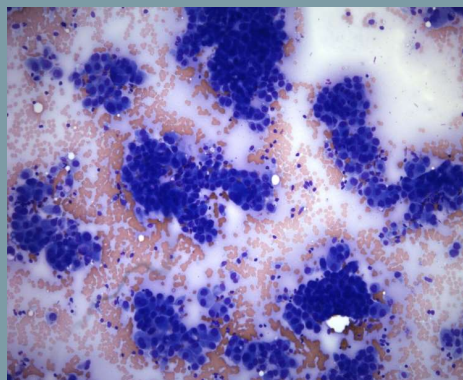




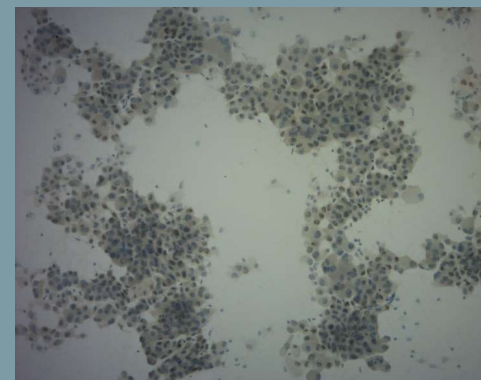
Hvad nu?

1. Patienten har recidiv af ve. c. mamma.
2. Kendt hø. c.pulm. behandlet palliativt.
3. Maligne celler i FNA fra højre axil, som er både TTF1 og ER negative.
4. Har hun en 3. cancer?
5. Er immunprofilen korrekt?

☉ Der udbedes om ny prøve fra lymfeknude



TTF-1

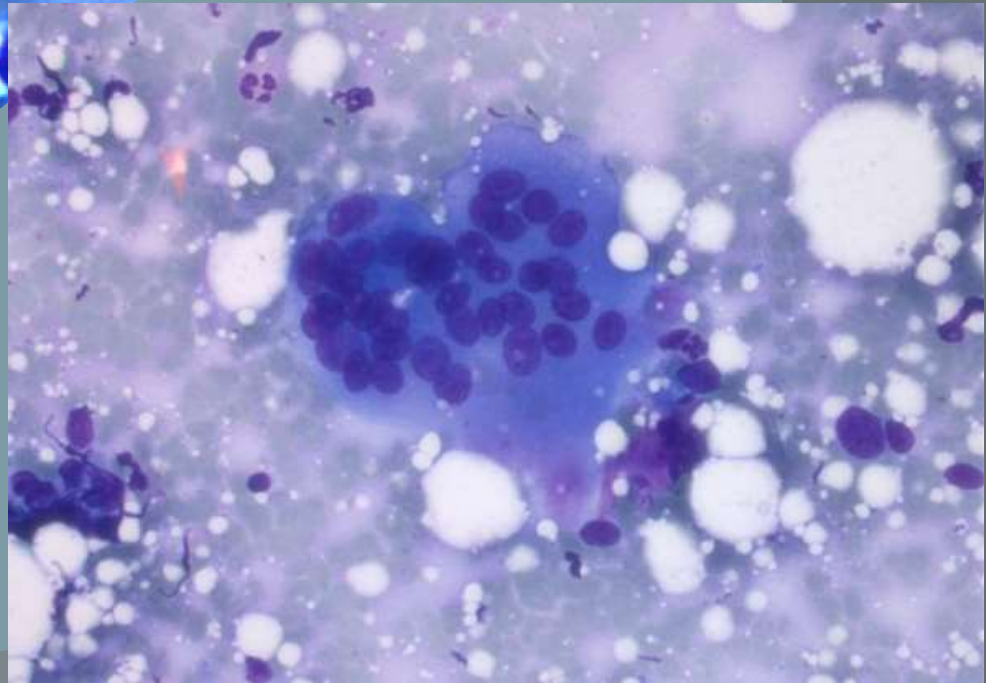
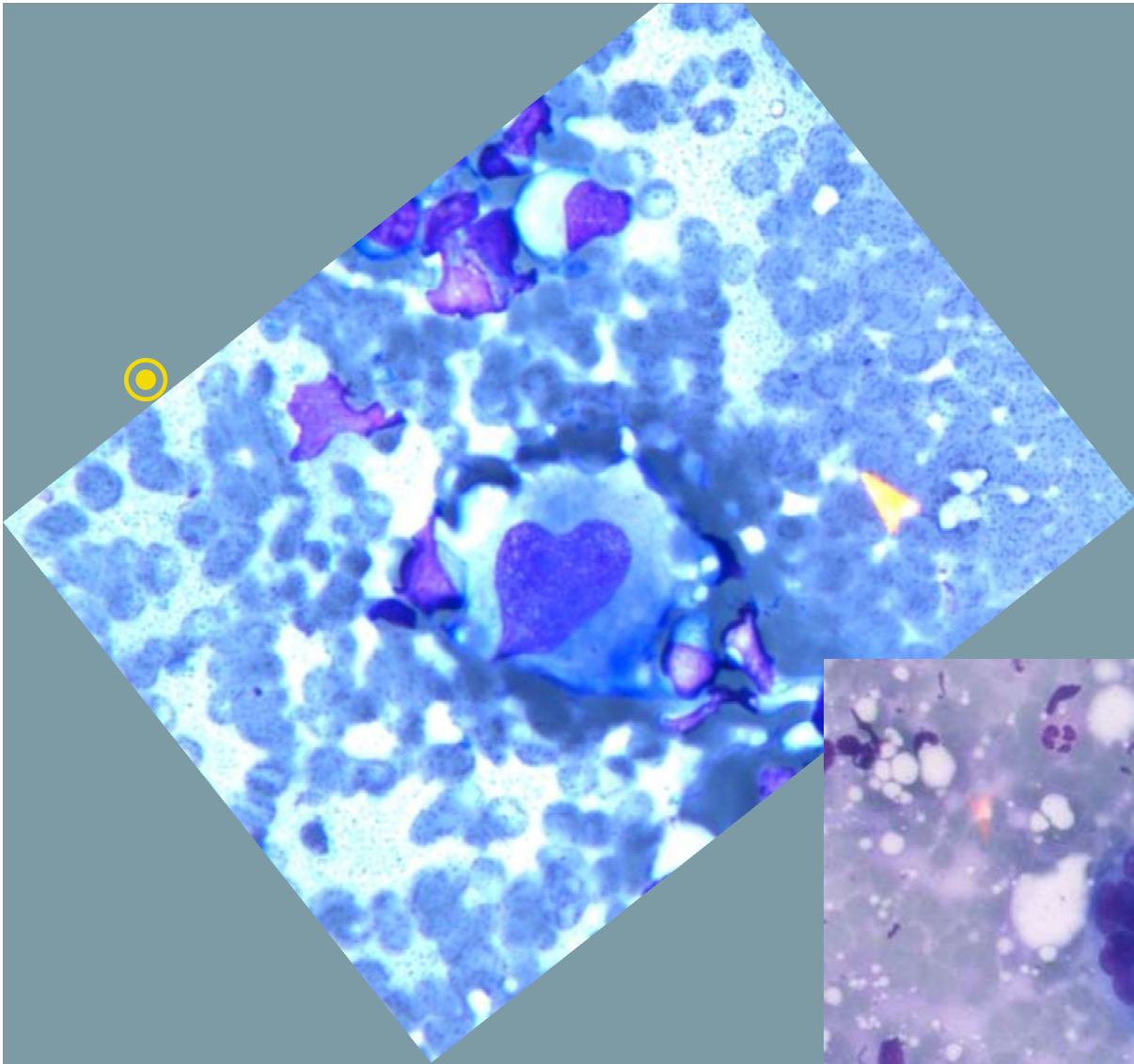


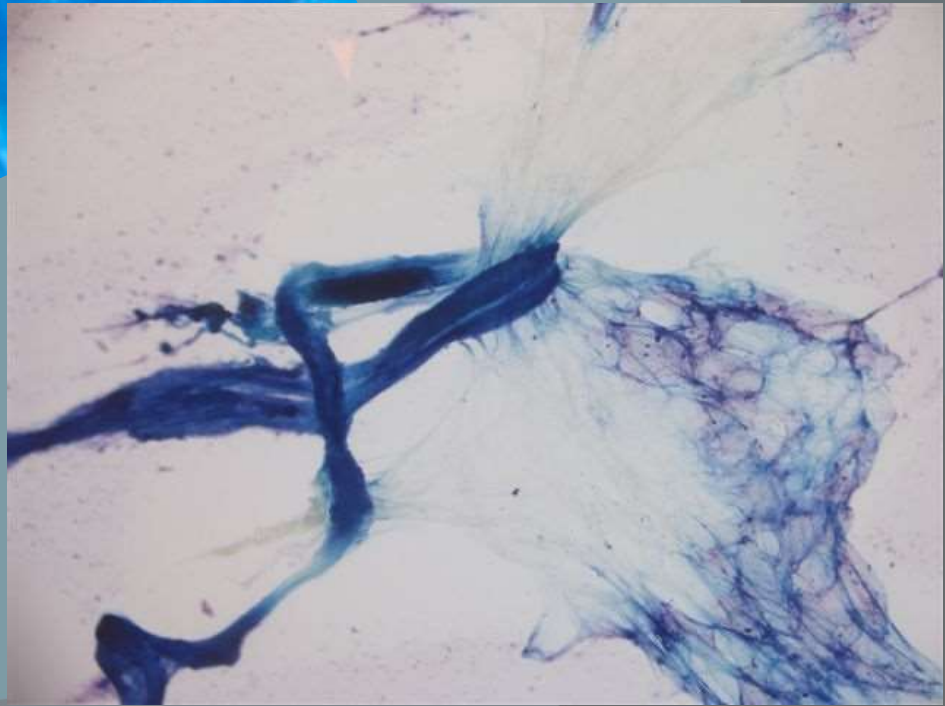
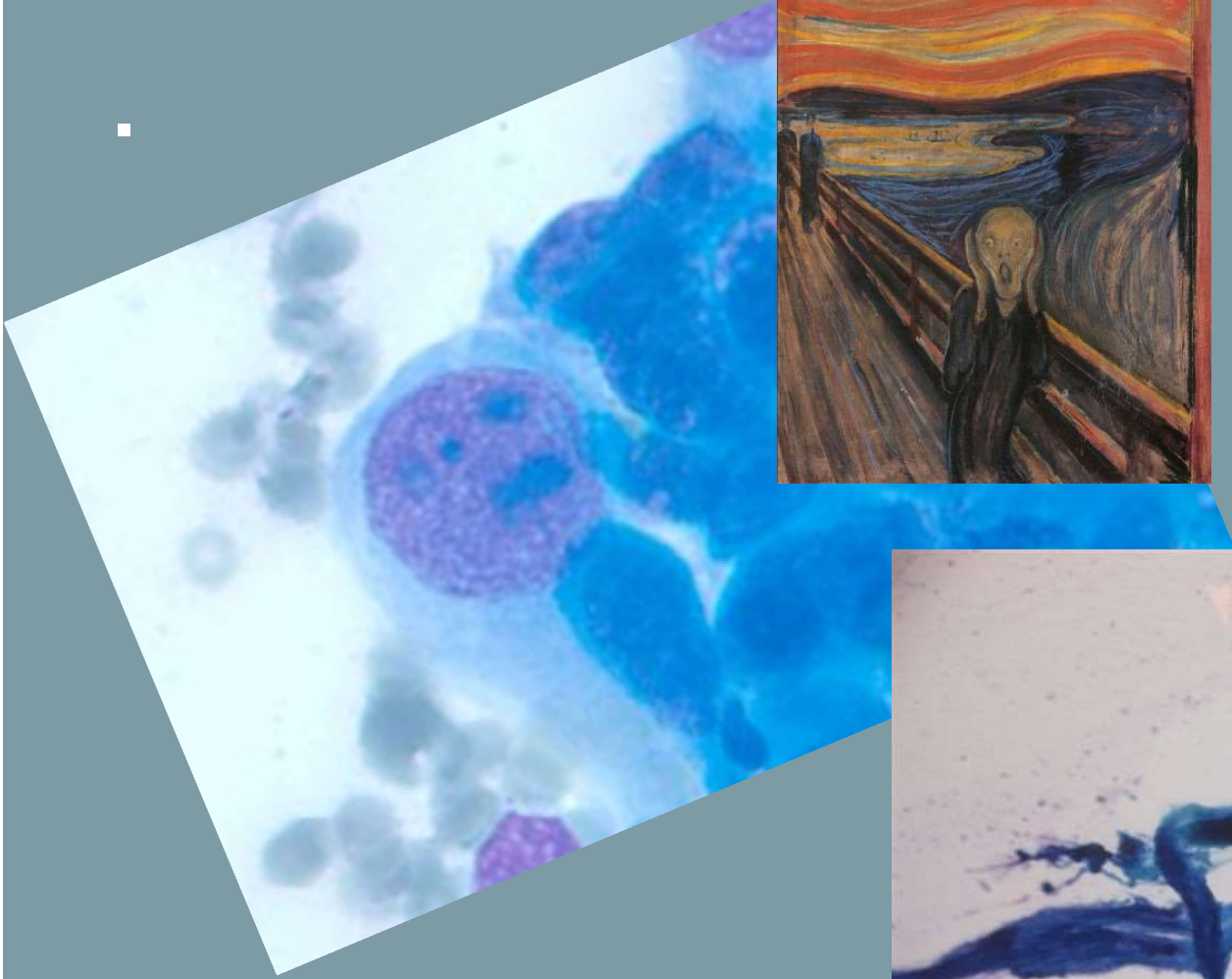
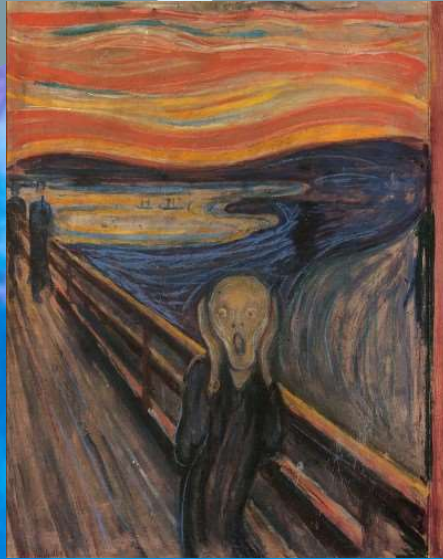
ER

Konklusion:

- ☉ Metastase fra c. pulm. til lymfeknude i højre axil.
- ☉ Lokal-recidiv af c. mamma











Dansk Cytologiforenings årsmøde 2019  
Fredag d. 1 marts, Vejle.

**UDREDNING  
DIAGNOSTIK OG  
BEHANDLING  
DEL 2**



Udredning og behandling af c.mamma  
Prognostiske og prædiktive markører  
Targeteret behandling og  
molekylærbiologiske us

Dansk Cytologiforening, Årsmøde 2019. 1 marts. Vejle.



# Primær diagnostik



Screening (asymptomatisk)(50-69 år,  
hvert 2 år)

Symptomatisk:

Klinisk mammografi/  
udredningsmammografi:

- **Klinik** (anamnese, inspektion og palpation)
- ◉ Billeddiagnostik (**mammografi** og **UL**)

Såfremt der findes en "biopterbar" læsion kan  
biopsi udføres.

#### TRIPPLEDIAGNOSTIK

Klinik (inspektion og palpation)

Billeddiagnostik (mammografi og UL)

Patologi (grovnåls- eller finnålsbiopsi)

# Henvisning i pakkeforløb



- Alarmsymptomer:
  - Palpatorisk suspekt tumor.
  - Nytilkommen papilretraktion
  - Nytilkommen hudindtrækning
  - Papil/areolaeksem/ulceration (obs. morbus Paget)
  - Klinisk suspekterede aksillære lymfeknuder
  - Billeddiagnostisk suspekt forandring eksempelvis fundet ved mammografiscreening eller ved undersøgelse hos privat praktiserende radiolog
  - Søgen efter ukendt primær tumor (bioptisk verificerede aksilmetastaser)

**HUSK enhver nytilkommen tumor hos en POSTMENOPAUSAL kvinde er som udgangspunkt suspekt**





- Selve udredningsforløbet med diagnostisk GNB/FNA
- Vurdering af muligheder i samråd med patient på baggrund af fund
- Primær OP (lumpektomi/mastektomi)
- Axilstatus (SN/axilrømning)
- Primært kemoterapi:
- NACT (neo adjuverende chemo-terapi) primært operable
- LABC (local advanced breast cancer) primært inoperable
- Dissemineret (metastaserende) mamma-cancer

# NACT/LABC



NACT: **N**eo**A**djuverende **C**hemo**T**herapi

T2:  $20 < \text{tumor} \leq 50$  mm, N0-N1, kandidat til kemoterapi og ikke lobulært karcinom.

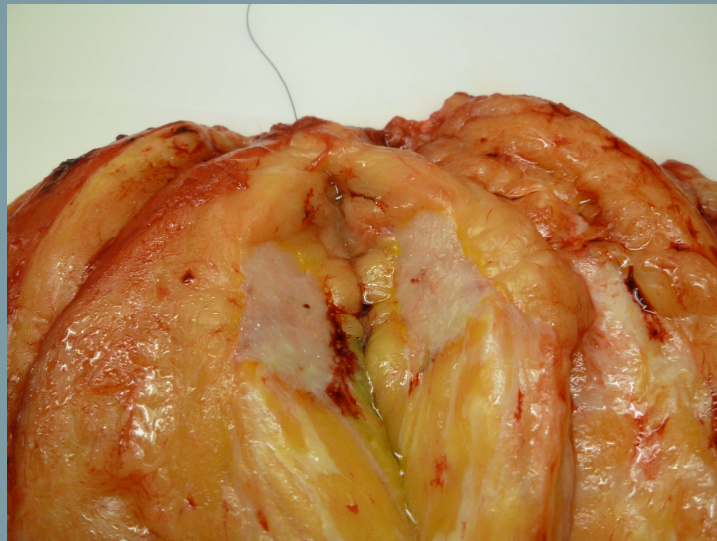
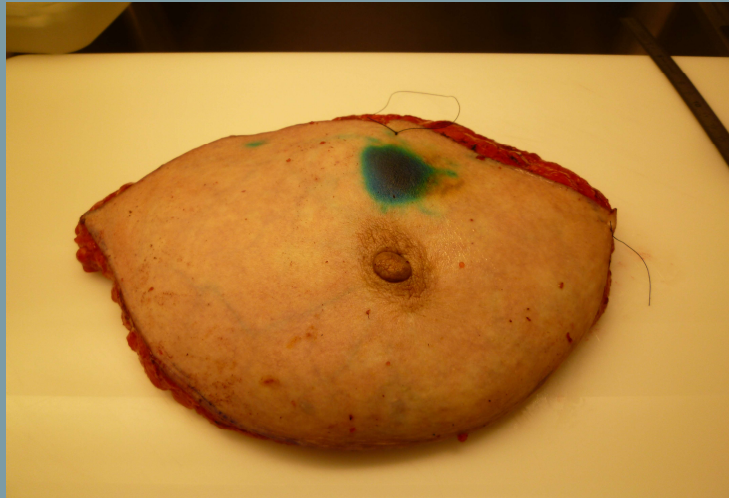
LABC: **L**ocal **A**vanceret **B**reast **C**ancer

tumor  $> 50$  mm og/eller inoperabel.

(hudinvolvering, nedvækst i muskulatur, lymfeknuder (regionale), der ikke er tilgængelige kirurgisk.)



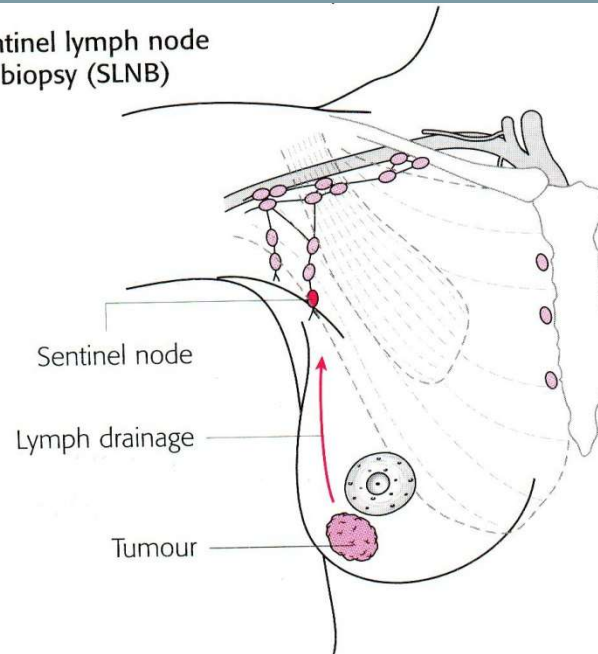
# Lump./Mast.



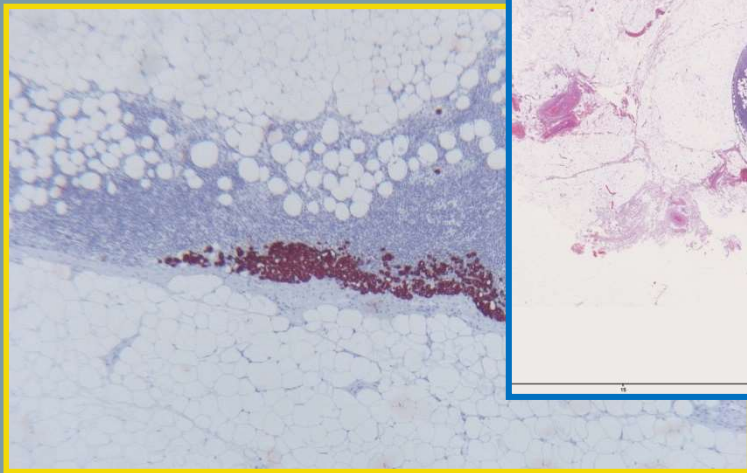
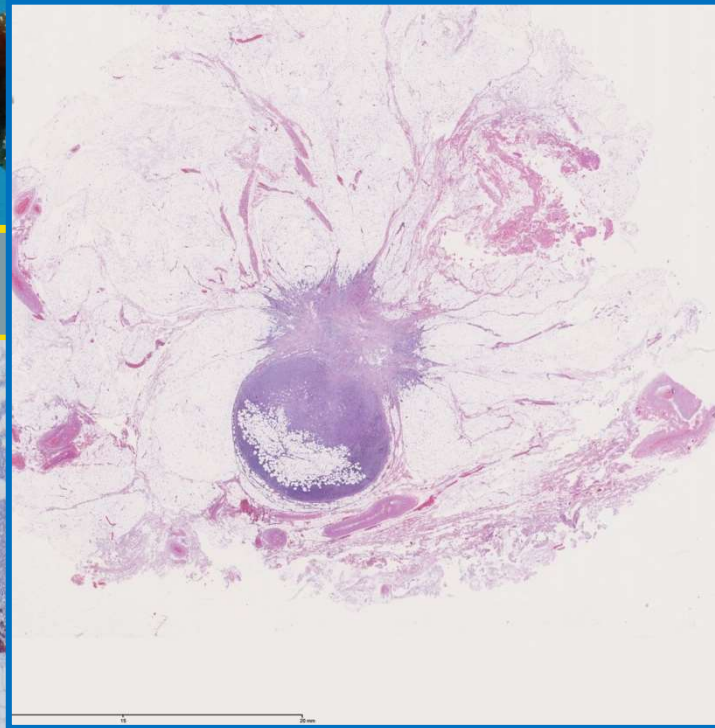
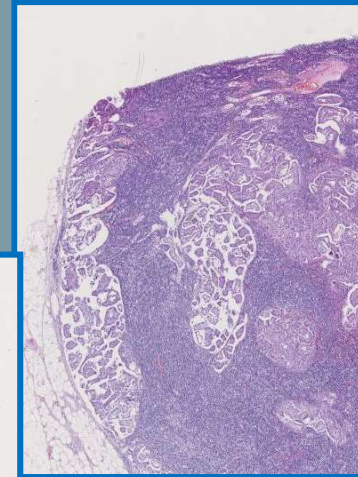
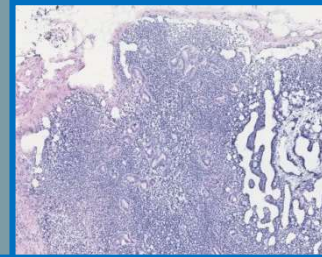
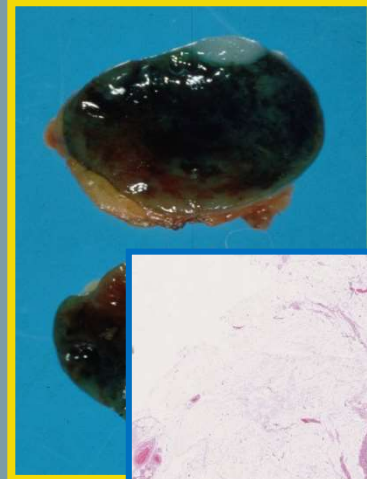
# SN/axil



Sentinel lymph node biopsy (SLNB)



# SN/Axil

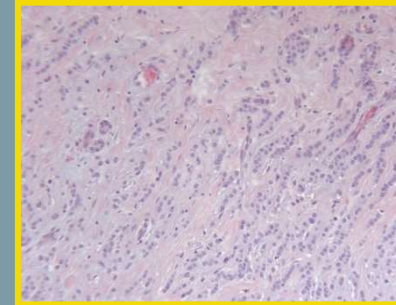
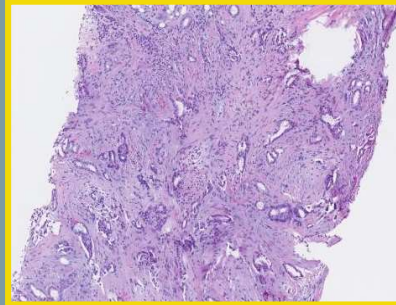




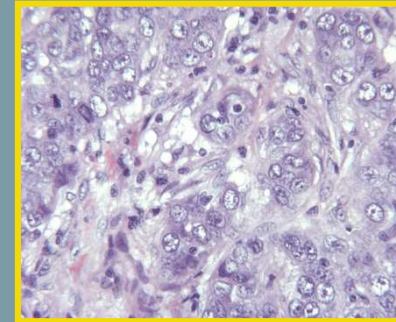
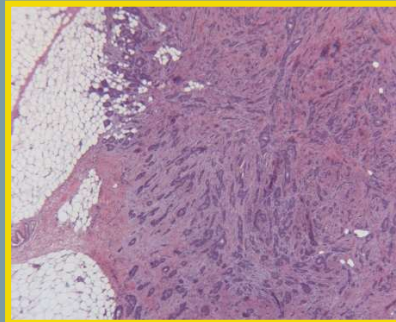
# Lump./Mast.



- Tumortype



- Gradering I,II,III



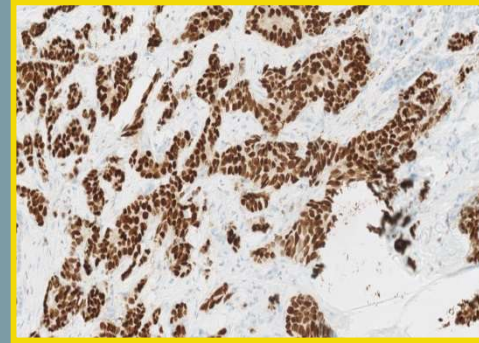
- Tumorstørrelse

- Resektionsrande

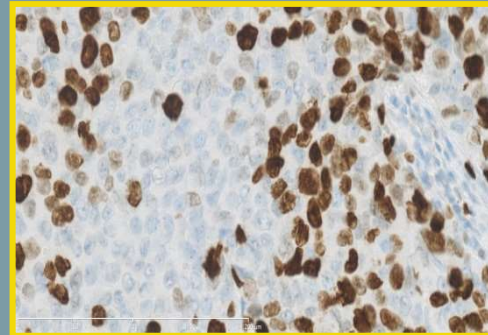
# Lump./Mast.



- Receptorstatus: ER

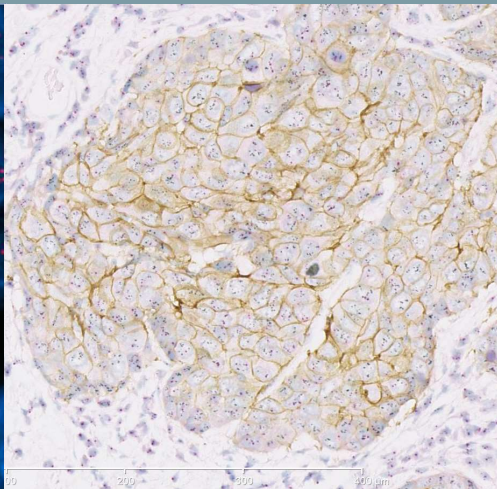
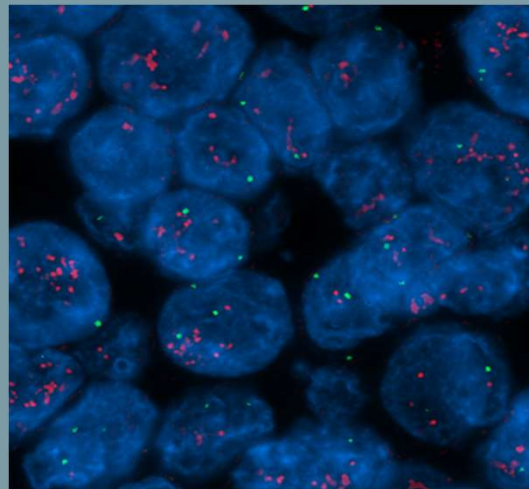
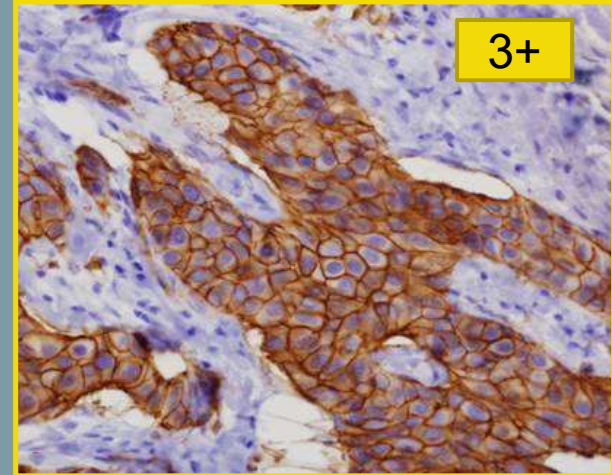
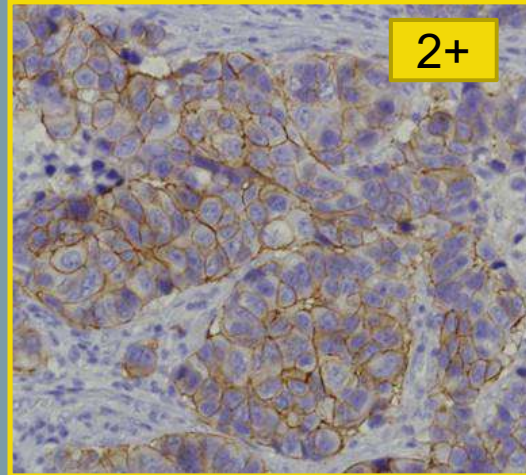
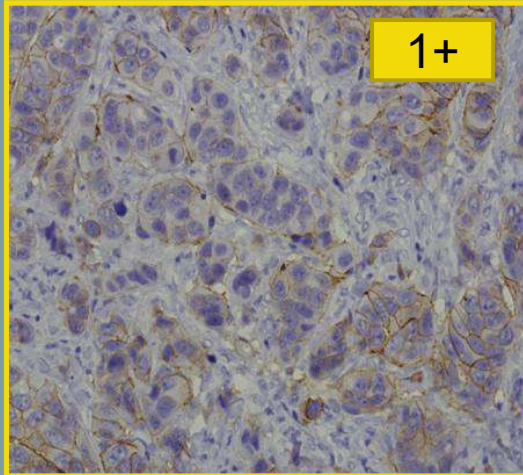


Ki67



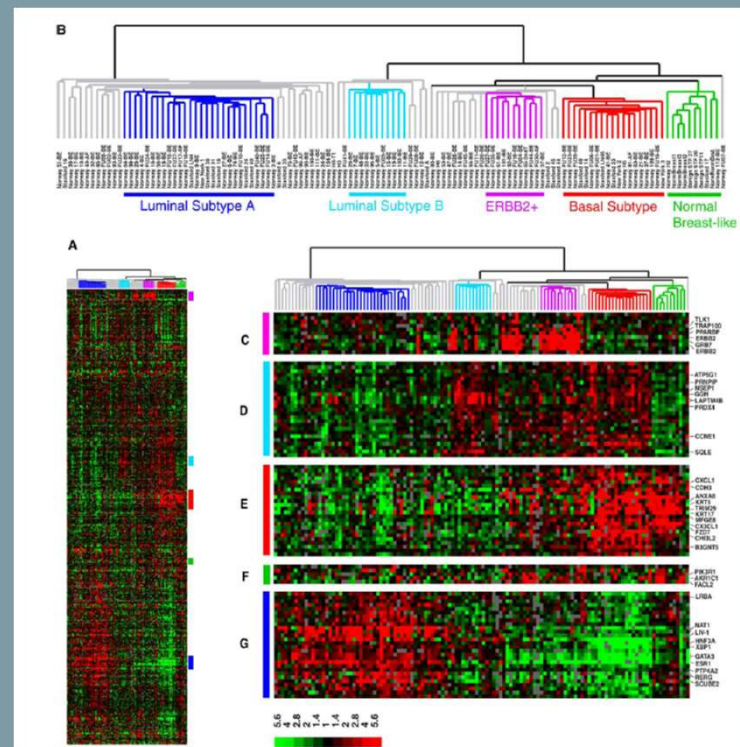
- HER2
- Evt. molekylærbiologiske us.

# Receptorus. HER2



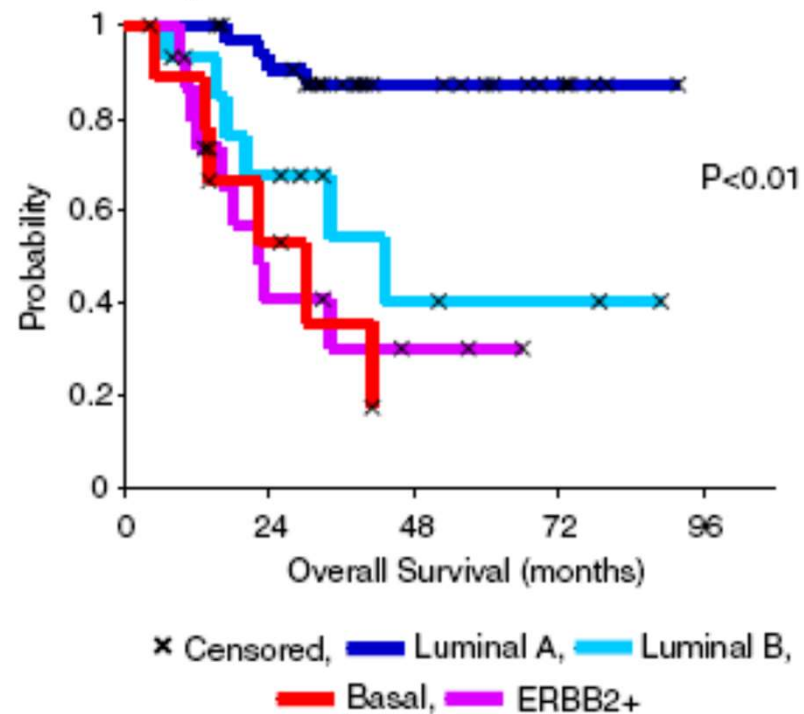


# Molekylære subtyper



## Molecular portraits of breast cancer: tumour subtypes as distinct disease entities<sup>☆</sup>

A Norway/Stanford data-set



# Pseudomarkører



- LUMINAL TYPE A: ER positiv, HER2 negativ, lav Ki67
- LUMINAL TYPE B: ER positiv, HER2 positiv el. neg. Høj Ki67.
- ERBB2 TYPE: HER2 positiv, ER negativ
- BASAL LIKE TYPE: Tripple (dipple) negativ, high grade, udtrykker basale (myoepiteliale markører)



# Genprofilus. Intrinsic subtypes



- Flere forskellige genprofiltests mulige
- I DK har man i første omgang valideret PAM50 på et dansk materiale, fordi:
  - Kan anvendes decentralt og på FFPE væv
  - Kan angive den molekylære subtype
  - Betyder at man i en undergruppe af kvinder, der efter standardkriterier ville skulle have kemoterapi – kan undgå dette, hvis de er LUMINAL A type.

# DBCG mamma skema



## C: PROGNOSE GRUPPE.

Alder	Tumor størrelse	Pos. lymfeknuder	Type og malign. grad	ER status (%pos)	HER-2 status	DBCG gruppe
≥60 år	≤ 10 mm	0	Duktal I, ? Lobulær I-II, ? Anden type	≥10% / ukendt Medulær(neg)	Negativ / ukendt	<input type="checkbox"/> I
					Positiv	<input type="checkbox"/> II
				0-9%		<input type="checkbox"/> II
	> 10 mm	≥ 1	Duktal II-III/Lobulær III			<input type="checkbox"/> II
						<input type="checkbox"/> II
< 60 år					<input type="checkbox"/> II	

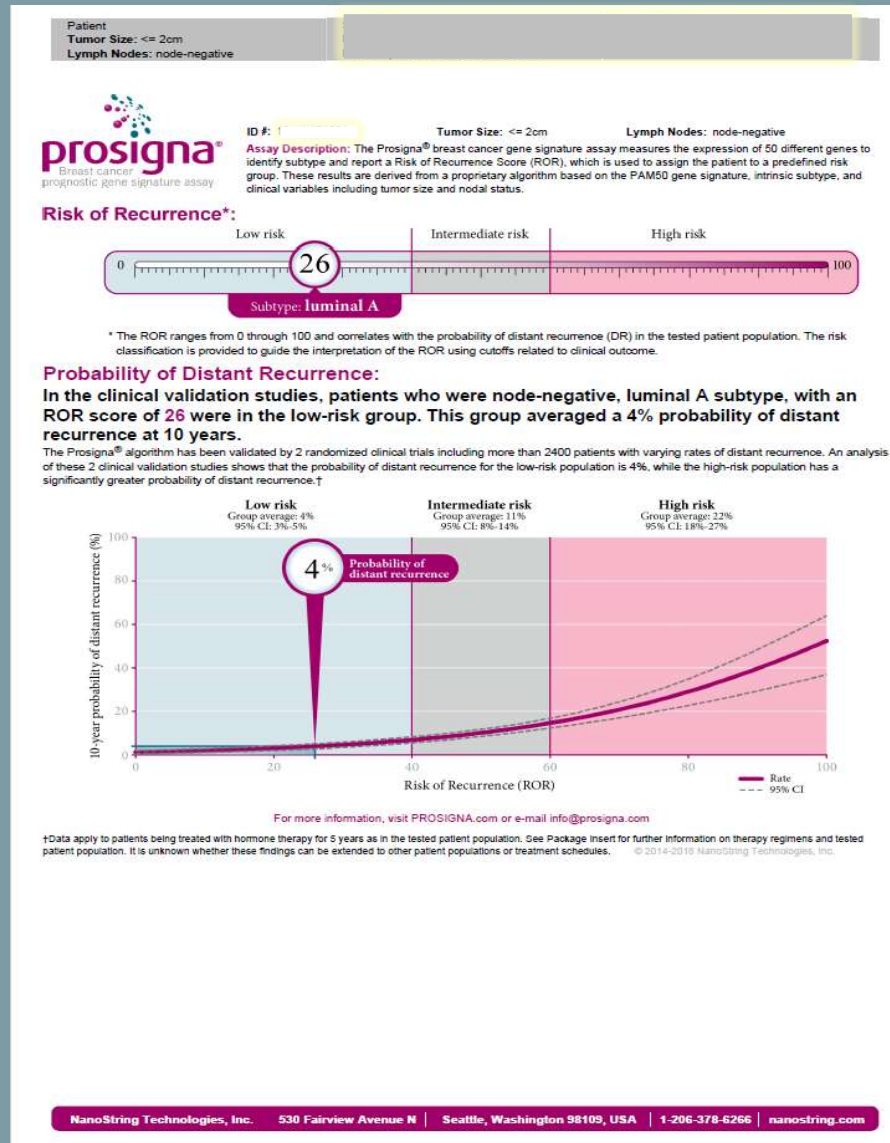
## D: MEDICINSK BEHANDLING.

DBCG gruppe	HER2 status	ER status (%pos)	Alder	Menopause	Risiko-fakt.*	Behandl.	Beh.'s-program	
I						Ingen	<input type="checkbox"/> 2010 – a	
II	Positiv	0 %				KT+ Tras	<input type="checkbox"/> 2010 – d,t	
		≥1%				KT + Tras + ET	<input type="checkbox"/> 2010 – b,t	
	Negativ	0 %				KT	<input type="checkbox"/> 2010 – d	
		1-9%				KT + ET	<input type="checkbox"/> 2010 – b	
		≥10 %	<40 år				KT + ET	<input type="checkbox"/> 2010 – b
			40-49 år	Nej			ET	<input type="checkbox"/> 2010 – c
				Ja			KT + ET	<input type="checkbox"/> 2010 – b
		≥ 50	Præmeno.	Nej			ET	<input type="checkbox"/> 2010 – c
	Ja					KT + ET	<input type="checkbox"/> 2010 – b	
	Postmeno.	Nej				ET	<input type="checkbox"/> 2010 – c	
Ja					KT + ET	<input type="checkbox"/> 2010 – b		

\*RISIKOFAKTORER: For pt. ≥40 år med HER2 neg. og ER≥10% tilbydes KT når der er mindst én risikofaktor, er angivet med "Ja" nedenfor.

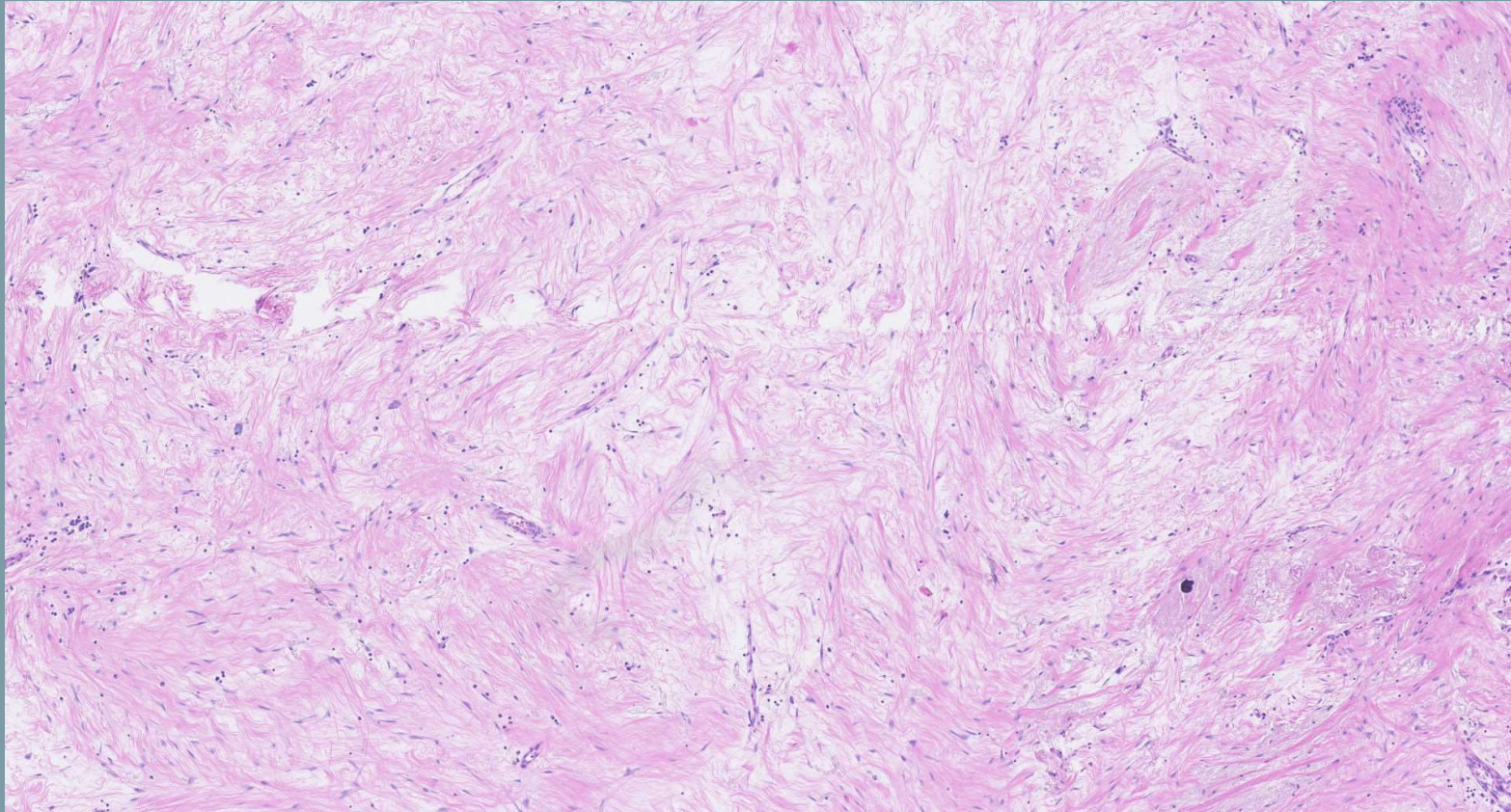
Alder 40-49 år	Ja: Størrelse > 10mm eller node positiv eller duktal grad 2-3 eller lobulær grad 3
Præmenopausal og alder ≥ 50 år	Ja: Størrelse > 20mm eller node positiv eller duktal grad 2-3 eller lobulær grad 3
Postmenopausal og alder ≥ 50 år	Ja: DBCG score <b>Q2</b> -Q4 eller N4+ (≥4 positive lymfeknuder)

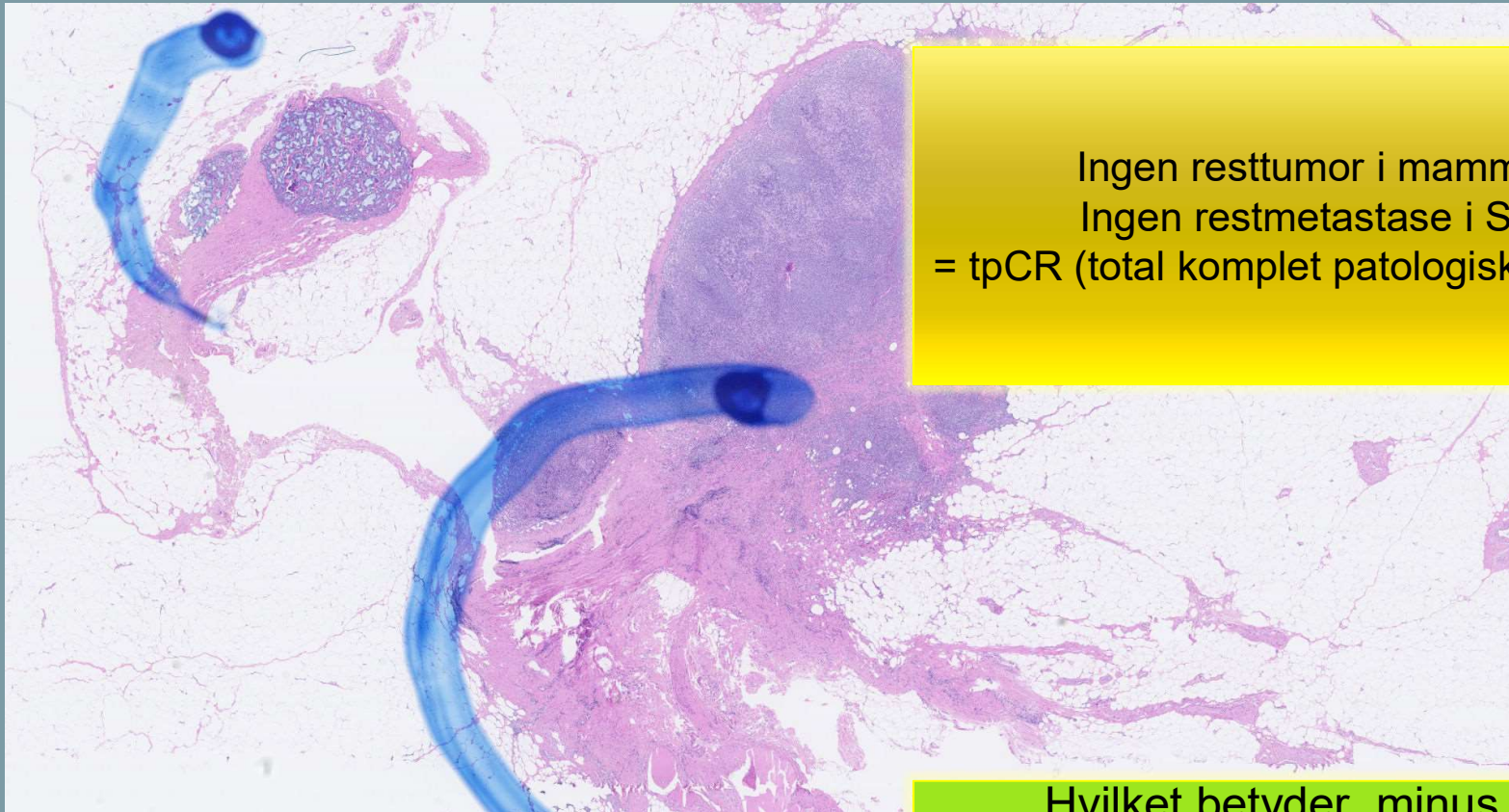
# PAM50





Pt. after NACT beh.





Ingen resttumor i mamma  
Ingen restmetastase i SN  
= tpCR (total komplet patologisk respons)

Hvilket betyder minus  
aksilrømning 😊

Tak fordi I hørte på 😊

