

# Intraduktale epitelproliferasjoner

Bildekompendium



Kvalitetssikring i patologiarbeidet  
Mammografiprogrammet, 2002



Dette kompendiet ble laget for å være et trykt dokument. PDF-utgaven du nå leser er en redigert utgave av det opprinnelige kompendiet. PDF-fila inneholder nøyaktig det samme innholdet, men kan avvike noe i kvalitet på snittene.

Det er også laget et undervisningsopplegg i PowerPoint med de samme snittene som finnes i kompendiet.

Kompendiet og PowerPoint presentasjonen kan fås ved henvendelse til:

Mammografiprogrammet, Kreftregisteret, tlf. 22 45 13 00,  
e-post: [masseundersokelsene@kreftregisteret.no](mailto:masseundersokelsene@kreftregisteret.no).

Eventuelle spørsmål og kommentarer kan rettes til samme adresse, som eventuelt henviser til fagpersonene som utarbeidet kompendiet.

God fornøyelse !

Kreftregisteret 20.01.2004

Solveig Hofvind

# Intraduktale epitelproliferasjoner

## Bildekompendium

## Kvalitetssikring i patologiarbeidet

Kompendiet er utarbeidet av:

Avdelingsoverlege Kjell H Kjellevoll,

Avdeling for patologi, Sentralsjukehuset i Rogaland (leder av utvalget)

Overlege, Prof. Dr. med. Lars A Akslen,

Avdeling for patologi, Gades Institutt, Haukeland sykehus

Overlege Gustav Peter Blom,

Avdeling for patologi, Sentralsykehuset i Akershus

Overlege Wenche Reed,

Avdeling for patologi, Det Norske Radiumhospital

Seksjonsoverlege, Dr. med. Torill Sauer,

Avdeling for patologi, Ullevål sykehus

Redaktør: Solveig Hofvind, Forsker, Kreftregisteret

Ansvarlig utgiver:

Kreftregisteret, Institute of population-based cancer research, Oslo

Produksjon: Kreftregisteret

Kompendiet er levert elektronisk til trykkeriet.

Trykk: Oslo Forlagstrykkeri AS

Omslag: Bakgrunnen er laget på basis av bilde nr. 18- ADH. Brystet er laget på basis av bilde nr. 21, DCIS, grad I. Begge bildene er tatt av Wenche Reed, DNR

ISBN:82-90343-51-5

ISSN:1501-5831

Kopiering med kildehenvisning tillatt

Utgitt januar 2002, revidert for nett-utgave, august 2003

Kreftregisteret  
institute of population-based cancer research

## Forord

Mammografiprogrammet i Norge har etablert en patologigruppe som hadde sitt første møte 25. januar 2001. Gruppen skal bidra til å kvalitetssikre den patologisk- anatomiske diagnostikk i programmet og blant annet utarbeide retningslinjer for diagnostikk og stimulere til forskning på resultatene.

Dette kompendiet er et viktig arbeid. Jeg ønsker med dette å takke gruppen, ved leder avdelingsoverlege Kjell H Kjellevold, for at de påtok seg ansvaret for dette arbeidet. Kompendiet vil bli gjennomgått på et seminar hvor alle patologiavdelinger som er involvert i Mammografiprogrammet er invitert.

Et avgjørende bidrag for behandlingen av kvinner med forstadier til kreft kommer fra patologene. Derfor må diagnostikken være presis og korrekt for optimal behandling og oppfølging. Foreliggende kompendium vil være et nyttig hjelpemiddel i dette arbeidet.

Steinar Ø Thoresen  
Overlege Dr. med.  
Leder Mammografiprogrammet

# Innholdsfortegnelse:

Forord

Innholdsfortegnelse

1	Innledning	1
2	Intraduktal epitelhyperplasi uten atypi (IDH)	3
	2.1 Lett IDH	3
	2.2 Moderat og uttalt IDH	3
3	Radiært arr og kompleks skleroserende lesjon	3
4	Skleroserende adenose	3
5	Atypisk intraduktal hyperplasi (ADH)	3
6	Duktalt karsinom in situ (DCIS)	4
	6.1 Generelt	4
	6.2 Van Nuys`gradering av DCIS	5
	6.3 Øvrig vurdering ved DCIS	5
7	Mikroinvasivt karsinom	7
8	Sylinderbiopsi (nålebiopsi)	7
9	Immunhistokjemisk undersøkelse	8
10	Håndtering av makropreparater	8
11	Bilddel:	
	Bilde nr: 1-3 Skleroserende adenose	9 (14)
	Bilde nr. 4-5 Radiært arr	10 (15)
	Bilde nr: 6 Apokrin metaplasi	10 (15)
	Bilde nr: 7-11 IDH	11 (16)
	Bilde nr: 12-20 ADH	12 (17)
	Bilde nr: 21-29 DCIS, grad I	15 (20)
	Bilde nr: 30-33 DCIS, grad II	18 (23)
	Bilde nr: 33-35 DCIS, grad III	19 (24)
	Bilde nr: 36 DCIS med lobulær kanserisering	20 (25)
	Bilde nr: 37-41 DCIS, grad III med lobulær kanserisering	21 (26)
	Bilde nr: 42-45 DCIS i skleroserende adenose	22 (27)
	Bilde nr: 46-48 Intraduktalt papillom med overgang til DCIS	24 (39)
	Bilde nr: 49-50 DCIS, grad III med mikroinvasjon	25 (30)
	Bilde nr: 51 DCIS med mikroinvasjon	25 (30)
	Bilde nr: 52-53 DCIS med kontaminasjon av stikkanalen etter nålebiopsi	26 (31)
12	Refferanseliste	27
	Vedlegg	28

## 1 Innledning

Mammografiprogrammet startet som et prøveprosjektet i Akershus, Hordaland, Oslo og Rogaland i 1995/96. Våren 1998 vedtok Stortinget at prøveprosjektet skulle bli et landsdekkende program. Vedtaket ble fattet på bakgrunn av de gode resultater i første runde, før prøveprosjektet var avsluttet. I programmet er kvalitetssikringskrav for alle involverte faggrupper nedfelt i en kvalitets-sikringmanual. Resultater blir evaluert ut fra disse kravene og jevnlig tilbakemeldinger blir gitt fra Kreftregisteret, som har ansvar for blant annet evaluering og kvalitetskontroll.

Hensikten med dette kompendiet er å bidra til en standardisert diagnostikk av intraduktale epitelproliferasjoner. Vurdering av disse lesjoner har i flere studier vist stor inter- og intra-observatør-variasjon i de histologiske diagnoser. Biopsiene i en screenet befolkningsgruppe har betydelig høyere forekomst av epitelhyperplasier enn i en ikke screenet gruppe. Det er derfor svært viktig at en tilstreber en ensartet og reproducerbar diagnostikk. Dette på grunn av betydelig biologisk forskjell med hensyn til risiko for å utvikle kreft og hvordan pasientene bør bli fulgt opp og behandlet. Kompendiet vil i hovedsak beskrive de forskjellige typer av intraduktale epitelproliferasjoner (fra duktal epitelhyperplasi uten atypi til duktalt karsinom in situ). Lobulære epitelproliferasjoner vil ikke bli beskrevet. NBCG's patologi-gruppe anbefalte i 2001 at Van Nuys' kriterier for gradering av duktalt karsinom in situ blir benyttet. Utvalget av bilder vil fortrinnsvis bli presentert slik at de viser hva som er de diagnostiske kjennemerker som skiller de forskjellige typer og grader av epitelproliferasjoner fra hverandre.

Epitelproliferasjoner både med og uten atypi i en mammabiopsi gir økt risiko for senere utvikling av infiltrerende karsinom. Avhengig av proliferasjonsgrad, cellenes atypi og vekstmåte kan en skille ut følgende grupper:

- Lobulær og duktal epitelhyperplasi
- Lobulær og duktal epitelhyperplasi med atypi
- Lobulært (LCIS) og duktalt karsinom in situ (DCIS)

Det er en glidende overgang mellom de forskjellige typer, noe som har vist seg å føre til stor inter- og intra-observatørvariasjon i de histologiske diagnoser. Dette er en følge av forskjellige histologiske kriterier og varierende anvendelse av kriteriene. Det har også vært problemer med å komme frem til en ensartet internasjonal klassifikasjon.

I 1998 publiserte The Cancer Committee of The College of American Pathologists en oppgradert konsensus vedrørende benigne og premaligne forandringer i brystet og risiko for utvikling av brystkreft (Arch Pathol Lab Med-Vol 122, December 1998). Denne oppgraderingen baserer seg på flere omfattende kasus-kontroll studier. Det er anført hvilke epitelhyperplasier og lesjoner som er og ikke er forbundet med økt risiko for å utvikle brystkreft. Se tabell 1. Det er viktig å være klar over at dette er en relativ risiko hvor denne sammenlignes med den risiko aldersjusterte grupper av kvinner har for utvikling av brystkreft i befolkningen. Den relative risiko som er ført opp for epitelhyperplasier i tabell 1 er ikke konstant over tid.

Insidensen av brystkreft øker med alderen (tabell 2). Relativ risiko for å utvikle brystkreft basert på mikroskopiske funn (tabell 1), svekkes derimot med økende alder. Den risiko som er beregnet for duktalt karsinom in situ gjelder de små, lavgradige former uten komedo-nekroser. Den relative risiko for utvikling av brystkreft hos kvinner med høygradig eller utbredt duktalt karsinom in situ er vanskelig å bestemme siden de fleste pasientene er blitt behandlet med utvidet eksisjon, noe som reduserer faren for residiv.

Tabell 1 Relativ risiko for utvikling av brystkreft basert på mikroskopiske funn

Ingen økt risiko for brystkreft	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Adenose ( ikke skleroserende adenose )</li> <li>- Gangektasier</li> <li>- Fibroadenom uten komplekse forandringer</li> <li>- Fibrose</li> <li>- Mastitt</li> <li>- Lett intraduktal epitelhyperplasi uten atypi</li> <li>- Vanlige cyster (makroskopiske eller mikroskopiske)</li> <li>- Enkel apokrin metaplasti (ikke assosiert med hyperplasi eller adenose)</li> <li>- Plateepitelmetaplasti</li> </ul>
Lett økt risiko 1,5-2 ganger økt risiko	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Fibroadenomatose med komplekse forandringer (cyster &gt;3mm, skleroserende adenose, forkalkninger eller papillær apokrin metaplasti)</li> <li>- Moderat og uttalt intraduktal hyperplasi uten atypi</li> <li>- Skleroserende adenose</li> <li>- Solitært papillom uten samtidig tilstedeværelse av atypisk hyperplasi</li> </ul>
Moderat økt risiko 4,0-5,0 ganger økt risiko	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Atypisk duktal hyperplasi</li> <li>- Atypisk lobulær hyperplasi</li> </ul>
Uttalt økt risiko 8,0-10,0 ganger økt risiko	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Duktalt karsinom in situ</li> <li>- Lobulært karsinom in situ</li> </ul>

Tabell 2 viser hvilken risiko kvinner i ulike aldre har for å utvikle brystkreft, avhengig av histologiske forandringer (konf tabell 1). Livstidsrisikoen er omlag 8% (1 av 12).

Tabell 2 Aldersjustert risiko for utvikling av infiltrerende brystkreft innen de neste 10 år

Alder	Ingen økt risiko	2 x økt risiko	4 x økt risiko
20 år	1 av 2000	1 av 1000	1 av 500
30 år	1 av 256	1 av 128	1 av 64
40 år	1 av 67	1 av 34	1 av 17
50 år	1 av 39	1 av 20	1 av 10
60 år	1 av 29	1 av 15	1 av 7

## 2 Intraduktal epitelhyperplasi uten atypi (IDH)

Intraduktal epitelhyperplasi er en intraluminal epitelproliferasjon i TDLU ("terminal duct-lobular unit") eller interlobulære ganger. De kan sees som en lokalisert forandring i en gang, men forekommer vanligere diffust utbredt i de enkelte lobuli.

### 2.1 Lett IDH

Lett intraduktal epitelhyperplasi bør skilles fra moderat og uttalt intraduktal epitelhyperplasi da det ikke er vist at lett hyperplasi er forbundet med økt kreft-risiko. Lett hyperplasi er karakterisert ved at det er fra 3 til 4 cellelag over basalmembranen (normal tykkelse er 2 cellelag). Lett hyperplasi har ingen klinisk betydning.

### 2.2 Moderat og uttalt IDH

Dette er tilfeller hvor den intraluminal epitelproliferasjon ikke viser atypi og hvor tykkelsen er over 4 cellelag. Avgrensningen mellom moderat og uttalt hyperplasi er glidende og viser ingen forskjell i risiko for utvikling av kreft. Uttalt hyperplasi gjenkjennes ved en betydelig utvidelse av gangene som er mer eller mindre utfylt av epitelceller.

De mest karakteristiske trekk for moderat og uttalt intraduktal epitelhyperplasi:

- En blanding av celler. Epitelceller med varierende form og størrelse i utvidete ganger dominerer bildet. Cellegrensene er lite fremtredende. I periferien kan sees hyperplasi av myoepiteliale celler. Lymfocytter og makrofager kan også sees.
- Irregulære, dårlig definerte perifert beliggende spalter er vanlige og et nyttig diagnostisk kriterium. I epitelstrengene som avgrenser spaltene (epitelbroer) ligger kjernene med lengste akse parallelt med retningen av epitelbroene ("på langs").
- Cellene er ofte spolformete og ligger anordnet i virvler og bunter ("streaming").
- Kjernene ligger uregelmessig anordnet og har lite fremtredende nukleoler. Det er få mitoser og nekrose er svært sjeldent.

## 3 Radiært arr og kompleks skleroserende lesjon

Radiært arr har en diameter opp til 10 mm. Det består av en sentral sone av fibroelastotisk vev hvor det ut fra denne forgrener seg strenger av tubulære strukturer som kan være kledd av både normalt og hyperplastisk epitel. Gangene som ligger i den sentrale sonen er ofte vilkårlig anordnet. Disse er omgitt av myoepiteliale celler, noe som skiller de fra gangene i lavgradige duktale og tubulære karsinomer.

Komplekse skleroserende lesjoner har lignende oppbygning, men er større enn 10 mm. I tillegg til at de har alle trekk til radiært arr, viser de større strukturelle avvik, ofte med nodulære strukturer perifert. Forandringer som papillom, apokrin metaplasti og skleroserende adenose kan sees i lesjonen. I noen komplekse skleroserende lesjoner kan en få inntrykk av at de er formet av en sammensmelting av flere tilgrensende lesjoner. Det kan være en viss grad av morfologisk likhet med enkelte former av duktale adenomer.

## 4 Skleroserende adenose

Skleroserende adenose er en organoid forstørrelse av TDLU med økt antall terminale duktuli som er kledd av normalt epitel. Det sees hyperplasi av myoepitel og stroma. Kjertler kan "invadere" i tilgrensende stroma og en sjelden gang perineuralt og tilsynelatende i kar, noe som kan lede til feildiagnose av kreft. Yngre lesjoner av skleroserende adenose er cellerike, mens eldre har mere sklerose. Mikroforkalkninger kan sees. Tilgrensende lobuli av skleroserende adenose kan smelte sammen og danne en masse som sees på mammografi eller ved makroskopisk undersøkelse ("adenosis tumor"). Epitelatypi kan forekomme i skleroserende adenose. Ved tvil i forhold til karsinom, bør en gjøre immunhistokjemisk farging for myoepiteliale celler (antistoff mot actin).

## 5 Atypisk intraduktal hyperplasi (ADH)

Mellom de klart benigne og de like klart maligne intraduktale epitelproliferasjoner i mamma finnes et histologisk bilde som klassifiseres som atypisk

intraduktal hyperplasi (ADH). Morfologisk er det glidende overganger mellom disse tre typer epitelproliferasjoner. Det finnes for tiden ingen internasjonalt aksepterte kriterier for diagnosen ADH, og alle større undersøkelser viser lav intra- og inter-observatør reproducerbarhet for diagnosen.

Det er enighet om følgende enkle definisjon: ADH er en lesjon som viser noen, men ikke alle morfologiske trekk til DCIS.

*Cytologiske trekk:*

Det skal foreligge en monoton populasjon av celler med små, runde kjerner med ofte tydelige cellegrensener og lett økt N/C-ratio, svarende til det som sees ved lavgradig DCIS.

*Arkitektoniske trekk (iflg. Tavassoli):*

a) Lesjon større enn 2 mm med noen, men ikke alle morfologiske trekk av DCIS, eller:  
b) Arkitektur typisk for lavgradig DCIS med affeksjon av en eller flere dukter / duktuli, hvor lesjonens største diameter ikke overstiger 2 mm

Tavassoli bruker diagnosen DCIS når lesjonen er større enn 2 mm, mens Page (1985) kaller det DCIS når forandringene er tilstede i minst 2 ganger. Vi anbefaler Tavassolis definisjon.

ADH finnes på en bakgrunn av uttalt IDH eller som en isolert lesjon. Mikrokalk sees i mer enn 50% av tilfellene. ADH ses normalt som små lesjoner, nesten alltid mindre enn 5 mm.

Ved tvil om diagnosen vil skjæring dypere i blokken eller innstøping av restmateriale ofte løse problemet. For tiden fins ingen spesialteknikker eller biomarkører til hjelp for å skille mellom ADH og DCIS. Det finnes ingen «gullstandard» som bekrefter diagnosen ADH.

Ved tvil om ADH eller DCIS anbefaler vi å velge diagnosen ADH. Særlig ved små sylindربیopsier vil lesjoner svarende til lavgradig DCIS, og som i realiteten er DCIS, ofte måtte kalles ADH, fordi forandringene kun finnes i et område mindre enn 2 mm.

Husk at bestråling, cytostatica, laktasjon, hormonterapi og gynekomasti kan gi atypi i mammavevet. I større biopsier er det oftest lett å skille dette fra ADH, men i en liten sylindربیopsi kan det utgjøre et problem.

## 6 Duktalt karsinom in situ (DCIS)

### 6.1 Generelt

Duktalt karsinom in situ (DCIS) diagnostiseres på basis av etablerte kriterier (Page & Andersen, 1987; Rosen, 1997). Det legges vekt på arkitektur (oppbygning, polaritet) og cellemorfologi (særlig kernevariabler). DCIS må avgrensnes nedad i forhold til ADH, men sannsynligvis representerer disse tilstander mer et kontinuerlig spektrum, enn separate entiteter. Molekylær-patologiske studier har vist lignende forandringer i ADH og i DCIS.

### Kriterier

Page & Anderson definerer duktalt karsinom in situ som "forstyrret cellulær orientering, hyperkromasi og pleomorfi som ligner utseendet av celler i infiltrerende karsinomer, men uten holdepunkt for invasjon". Cellene er ofte ensartede, med redusert kerneoverlapping, dette gjelder særlig lavgradige former, mens pleomorfien øker ved høygradige former. Nekrose sees ofte, denne kan være minimal / punktatt, eller som en sentral sone i gangene ("komedo"), gjerne med kalkutfelling.

DCIS har forskjellige vekstmønstre og har tradisjonelt blitt subklassifisert i ulike typer: komedo, solid, kribriform, mikropapillær, papillær, "clinging", samt noen sjeldnere varianter. DCIS viser ofte blandet arkitektur, og man har funnet at cyto-nucleære karakteristika er mer ensartet for hver enkelt lesjon, selv om det også her finnes heterogenitet. Man har derfor søkt å utvikle subgrupperinger basert særlig på kjernetype / størrelse og nekrose (se pkt. 6.2).

Det anbefales likevel at det i beskrivelsen foretas en vurdering av arkitektur med angivelse av de strukturelle komponenter som foreligger.

NBCG's patologigruppe anbefalte i 2001 gradering av DCIS etter Van Nuys' kriterier på grunn av

gode resultater når det gjelder intra- og inter-observatør reproducerbarhet og prognostisk effektivitet. I det følgende skal denne graderingen gjennomgå med en del bildeeksempler.

## 6.2 Van Nuys' gradering av DCIS

### Kriterier

Graderingen baserer seg på to hovedkriterier, kjernegrad og nekrose. Ved kombinasjon av disse oppnås tre prognostiske grupper, eller histologiske grader:

Grad I: (lavgradig)	Ikke-høygradige kjerner ( < 2 erytrocytt diameter) nekrose ikke tilstede
Grad II: (intermediær)	Ikke-høygradige kjerner ( < 2 erytrocytt diameter) nekrose tilstede
Grad III: (høygradig)	Høygradige kjerner ( > 2 erytrocytt diameter) nekrose tilstede eller ikke

### Kommentarer

Selv om Van Nuys' gradering har oppnådd gode resultater i reproducerbarhet i flere studier, er ikke alle forhold klare i referansearbeidene når det gjelder anvendelse av de aktuelle kriterier (se Silverstein, 1997 og hans originalartikler).

Det er vesentlig å skille mellom høygradig og ikke-høygradig kjernegrad, siden dette kan avgjøre et valg mellom grad I og grad III. Kjernegradering baseres i det vesentlige på størrelse av kjernene, med intern referanse til erytrocytt diameter. Forhold som kromatinmønster, nucleoler og mitoser er hjelpekriterier i grensetilfeller. Når det gjelder størrelse, vurderes kjerneprofilenes største diameter (lengste akse). Hvor mange kjerner (evt. prosentandel) som skal ha størrelse over 2 erytrocytt diameter, er ikke angitt. Vi anbefaler at flertallet (>50%) av kjernene skal være over 2 erytrocytt diameter, for å kvalifisere til høygradig kjernegrad. Dersom lesjonen er heterogen med hensyn til kjerneatypi, skal man vurdere det mest atypiske området. Dersom dette er meget lite (1-2 forstørrede gangstrukturer), bør de

fleste kjerner (> 90%) være høygradige for at lesjonen som helhet vurderes som grad III.

En strikt definisjon av nekrose er heller ikke gitt. Det brukes betegnelsen komedo-nekrose, men med varierende kommentarer om hva dette er. En definisjon som nå benyttes av flere, og som vi anbefaler, er følgende: nekrose er tilstede ved funn av eosinofilt debris med minst 5 pyknotiske kjerner i minst en gangstruktur (Douglas-Jones, 2000).

Disse presiseringer av Van Nuys' kriterier er sammenfattet i Appendix 1. Vi har forelagt våre forslag vedrørende kjernevurdering for Dr. David Poller, patolog i Van Nuys'-gruppen, og han har støttet forslaget (personlig meddelelse, januar 2001).

## 6.3 Øvrig vurdering ved DCIS

Ved mikroskopisk vurdering skal man påvise korrespondanse mellom mammografisk lesjon og mikroskopiske forandringer, og representativitet må vurderes nøye. Vi skal ikke gå i detaljer når det gjelder øvrig vurdering av DCIS, men minne om de retningslinjer som er nedfelt i Mammografiprogrammets kvalitetssikringsmanual. I tillegg til histologisk gradering, er det viktig med estimering av lesjonens størrelse, relasjon / avstand til reseksjonsrender, og topografisk lokalisasjon i forhold til gjenværende mammaev. Ved utbredt DCIS grad III bør man undersøke nøye etter eventuell invasjon. Lesjonens utbredelse og største diameter angis i antall mm. Ved multifokalitet, dvs. at en tydelig ser flere adskilte områder, bør man angi avstand mellom ytterpunktene, dvs. maksimal utbredelse, målt både på enkeltskiver og i preparatets lengderetning, det vil si utfra hvor mange skiver som er affisert, eller antall skiver mellom ytterpunktene. Lesjonens forhold til reseksjonsrender beskrives nøye. Minste avstand til tusjmerket reseksjonsflate angis i antall mm, i stedet for å benytte «fri reseksjonsrand». I tillegg er det viktig at dette området, eventuelt disse områder, lokaliseres topografisk i henhold til preparatets orientering og dermed gjenværende mammaev.

I diagnosen angis for eksempel DCIS som hoveddiagnose, eventuelt med et ledd som angir dominerende arkitektur, gradering etter Van Nuys', lesjonens største diameter / utstrekning, og forhold til reseksjonsflater (se ovenfor). Dersom det foreligger spesielle problemstillinger, bør disse kommenteres særskilt.

Tabell 3 Skjematisert oversikt over histologiske trekk ev IDH, ADH og DCIS med lavgradige kjerner

Histologiske trekk	IDH	ADH	DCIS med lavgradige kjerner
Størrelse	Variabel. Kan være utbredt hvis assosiert med andre benigne prosesser som papillom eller radiært arr.	Oftest liten (mindre enn 2-3 mm) hvis ikke assosiert med andre benigne prosesser som papillom eller radiært arr.	Sjelden mindre enn 2-3 mm, kan være utbredt.
Cellulær sammensetning	Blandet cellebilde, ofte med komponent av spolfornete epiteliale celler og myoepitelial hyperplasi i periferien. Lymfocytter og makrofager ofte tilstede.	Ofte ensartet populasjon. Kan vise overgang til vanlig IDH i samme duktus eller vise rester av spolfornete celler blant de prolifererende cellene.	Ensartet cellepopulasjon. I periferien mer eller mindre komplett lag av de opprinnelige myoepitelcellene.
Arkitektur	Variabel.	Vanligvis kribriform, mikropapillær eller solid, ofte ikke helt gjennomført.	Velutviklet kribriform, mikropapillær eller solid mønster.
Lumina	Irregulære, ofte spalteformete perifere lumina (er hyppig forekommende og et viktig diff.diagnostisk trekk).	Kan være skarpe og regelmessige ved kribriformt mønster, men uregelmessige, mer uskarpe lumina forekommer.	Velavgrensede regelmessige utstansete lumina ved kribriform type.
Orientering av cellene	Ofte «streaming pattern» hvor cellekjernenes lengdeakse er orientert i cellebroenes lengderetning.	Ved kribriform type er cellekjernene ofte orientert i 90 graders vinkel i forhold til broenes lengderetning.	Som foregående, ofte enda mer tydelig. evt. mikropapiller uten fibrovaskulær stilk.
Kjerneavstand	Ujevn.	Jevn eller ujevn.	Jevn.
Type epitelial celle/tumorcelle	Liten, oval, varierende form.	Liten eller middelstor. Monoton cellepopulasjon, i hvert fall områdevis.	Liten eller middelstor. Monoton cellepopulasjon.
Nukleoli	Små, utydelige.	Èn enkel, ofte sentral.	Èn enkel, ofte sentral.
Mitoser	Sjeldne. Normale.	Sjeldne. Sjeldent abnorme.	Sjeldne. Sjeldent abnorme.
Nekrose	Svært sjelden.	Sjelden.	Ses ved grad II og III (pr. definisjon).

## 7 Mikroinvasivt karsinom

Vi anbefaler å følge definisjonen til Nottingham-gruppen (NHSBSP Publication no 3, april 1995):

«Mikroinvasivt karsinom er en tumor hvor den dominerende komponent er DCIS, men hvor det sees ett eller flere infiltrerende foci i interlobulært ikke-spesialisert bindevev eller fettvev. Ingen av foci måler > 1mm i største diameter.»

Hele den infiltrerende komponenten måles. Mikroinvasjon er relativt sjelden og sees som regel ved DCIS grad III (høygradig) med utbredte nekroser.

Ved mistanke om infiltrasjon kan man gjøre immunhistokjemisk undersøkelse med antistoff mot actin, evt. dobbeltfarge på actin og cytokeratin. Ved DCIS grad III med utbredte nekroser og ved mikroinvasjon skal det tas mange snitt for å utelukke større foci med infiltrasjon. Er man i tvil om det foreligger mikroinvasjon, skal lesjonen klassifiseres som DCIS.

Kanserisering av lobuli og skleroserende adenose kan feilaktig gi mistanke om infiltrasjon.

Det viser seg at histologisk utbredt DCIS og mikroinvasivt karsinom har samme prognose, med risiko for mikrometastaser og metastaser til axillære lymfeknuter.

### Gradering av mikroinvasive karsinomer

Sikker gradering er sjelden mulig pga problemer med fullgod mitosetelling i små lesjoner. Man bør kommentere vekstmønster (differensiering) og kjernepleomorfi. Forøvrig er man henvist til «sannsynlig gradering».

## 8 Sylinderbiopsi (nålebiopsi)

Sylinderbiopsi anvendes i økende grad i mammadiagnostikk, og er et godt alternativ til fin nålsaspirasjon der hvor ikke spesiell mammacytologikompetanse finnes. Det er god overensstemmelse mellom biopsidiagnose og endelig diagnose, økende med antall biopsier som tas.

Underdiagnostisering av invasivitet vil, som man kan vente, være relativt vanlig. Det anslås at om lag 20% av kasus med DCIS-diagnose ved nålebiopsi får diagnosen invasivt karsinom på operasjonspreparatet.

Sylinderbiopsiene bør innstøpes i adskilte blokker, i hvert fall bør sylindere med røntgenologisk verifisert kalk innstøpes separat. Representativitet i forhold til mammografisk lesjon må vurderes nøye. Påvist kalk ved histologi bør nevnes i diagnosen, særlig hvis man avgir en **benign** diagnose. Manglende påvisning av kalk ved biopsi fra lesjon med røntgenologisk verifisert kalk må også nevnes.

På grunn av nålebiopsienes beskjedne størrelse vil man støte på noen diagnostiske problemer, for eksempel:

- skleroserende adenose versus invasivt karsinom
- pseudoinvasjon ved DCIS versus invasivt karsinom
- radiært arr versus tubulært karsinom
- intracystisk papillært karsinom versus invasivt karsinom
- cellerikt fibroadenom versus benign phyllodes tumor
- ADH versus lavgradig DCIS

De to først nevnte problemer kan oftest løses ved immunhistokjemisk undersøkelse (antistoff mot actin og / eller kollagen IV/laminin).

Ved problemet ADH eller lavgradig DCIS vil altså lesjoner mindre enn 2 mm måtte diagnostiseres som ADH. De fleste av disse ender opp med diagnosen DCIS. Det viktigste er at patologen ved sin diagnose signaliserer at videre histologisk undersøkelse er nødvendig.

### Gradering av DCIS ved nålebiopsi

Ved histologisk typisk høygradig DCIS er det uproblematisk å angi grad III. Ved histologi svarende til lavgradig lesjon (grad I-II), kan man for eksempel i diagnosen si «sannsynlig grad I» eller «sannsynlig grad II», idet både patolog og kirurg vil vite at en del av disse vil ende opp som høygradig DCIS i operasjonspreparatet.

## 9 Immunhistokjemisk undersøkelse

Antistoff mot actin farger myoepiteliale celler. Vi har god erfaring med denne markøren ved mistanke om infiltrasjon. Actinfargingen vil være negativ i den infiltrerende komponenten, men positiv i foci med duktalt karsinom in situ. I enkelte tilfeller kan det være vanskelig å bedømme hva som er en positiv og negativ fargereaksjon. Fargereaksjonen kan blant annet være fokal ved DCIS, noe som kan føre til at en feiltolker forandringene til å være en infiltrerende prosess der hvor det er manglende reaksjon. Videre sees positiv farging av enkelte celler i stroma, noe som på sin side kan føre til at disse blir feiltolket som myoepiteliale celler når de ligger i nær relasjon til infiltrerende tumorceller. Dette kan resultere i at en infiltrerende prosess blir feiltolket som in situ forandringer. Ved benigne tilstander, som for eksempel radiære arr, kan det også være en fokal mangel på myoepitiale celler som fører til tolkningsproblemer. Det er svært viktig å være klar over disse forhold ved vurderingen av den immunhistokjemiske undersøkelsen.

## 10 Håndtering av makropreparater

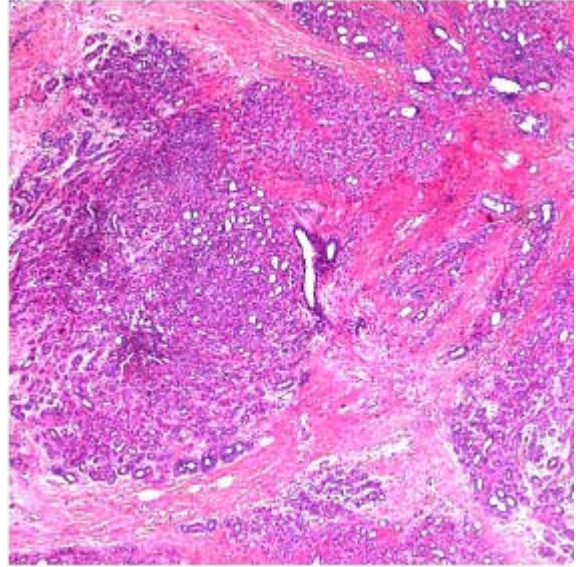
Når det gjelder håndtering av makropreparater, vises det til kvalitetssikringsmanualen for Mammografiprogrammet. Preparatene skal være entydig orientert, og orienteringen må bevares. Preparatet veies og måles i tre dimensjoner. Overflaten tusjmarkeres, dette kan gjøres med sort tusj, eller det kan benyttes ulike farger for ulike deler av resektatet.

Diagnostiske merkebiopsier skjæres opp i parallelle skiver i lengderetningen, 3-5mm tykke. Disse legges i rekkefølge på en plate og fotograferes (skive-mammogram). Skivene inspiseres, og lesjoner beskrives. Mammografiske lesjoner, makroskopiske lesjoner, og noen tilfeldig valgte områder støpes inn.

## 11 Bildedel

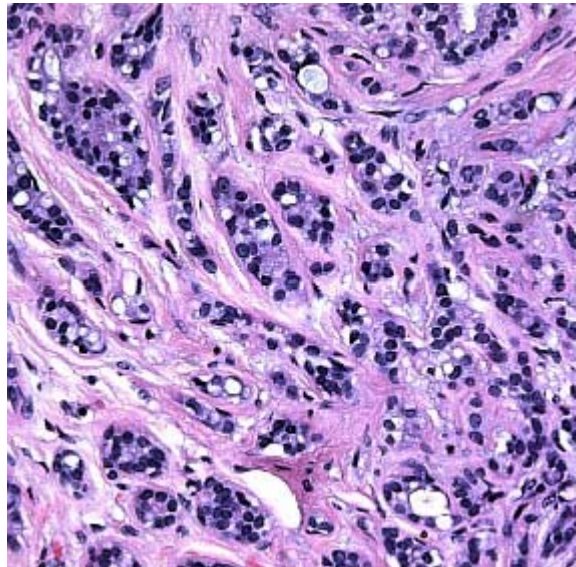
### 1. Skleroserende adenose

Det sees en uttalt proliferasjon av kjertler og stroma, med kompresjon og distorsjon av kjertelelementene. Allikevel gjenkjennes en organisering av mammavevet, dvs. at arkitekturen er organoid. Det er derfor viktig å vurdere snittet med liten forstørrelse. Stroma er ofte hyalinisert.



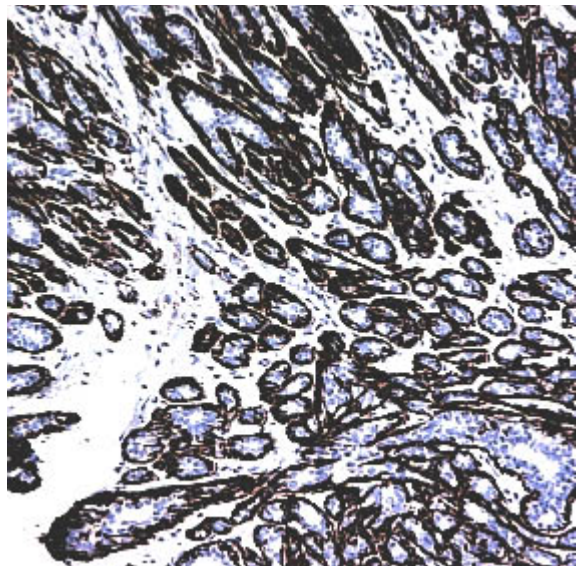
### 2. Skleroserende adenose

Det sees livlig proliferasjon av kjertler med nærmest fascikulært mønster ("streaming"). Det sees ingen desmoplastisk reaksjon, men ofte en kondensering av basalmembranlignende eosinofilt materiale rundt kjertlene. Kjertlene består av to celletyper (kjertlepitel og myoepitel), som kan være vanskelig å gjenkjenne på HE. Det er ingen cellulær atypi.



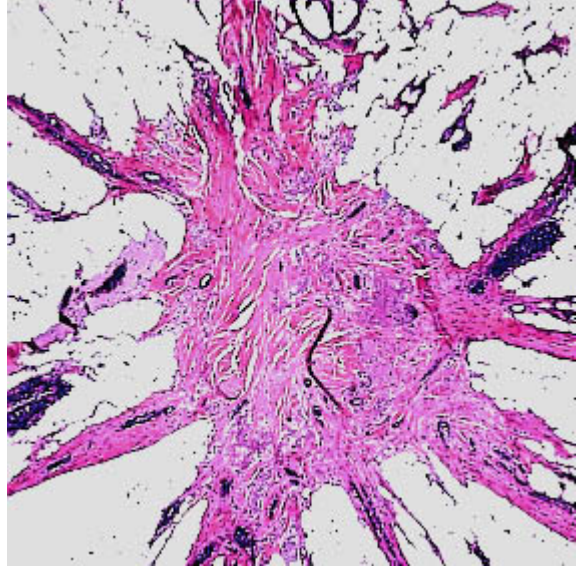
### 3. Skleroserende adenose

Immunohistokjemisk undersøkelse med henblikk på actin viser et bevart ytre lag av myoepitel i kjertlene. Her er actinfargingen sterk, men den kan også være kun fokal både rundt enkelte kjertler og generelt i lesjonen. Fargeintensiteten kan være svak.



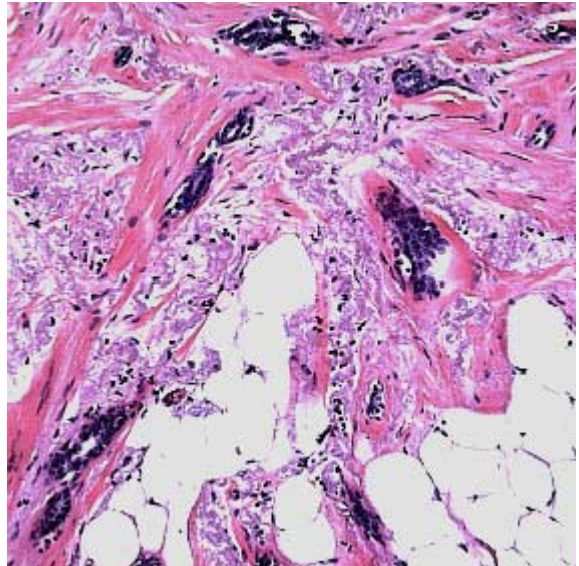
#### 4. Radiært arr

Det sees en sentral sone av fibroelastotisk vev, farges blågrått i HE, og tubulære kjertelstrukturer i bindevevet som radierer ut fra sentrum. Det sees varierende grad av intraduktal epitelproliferasjon.



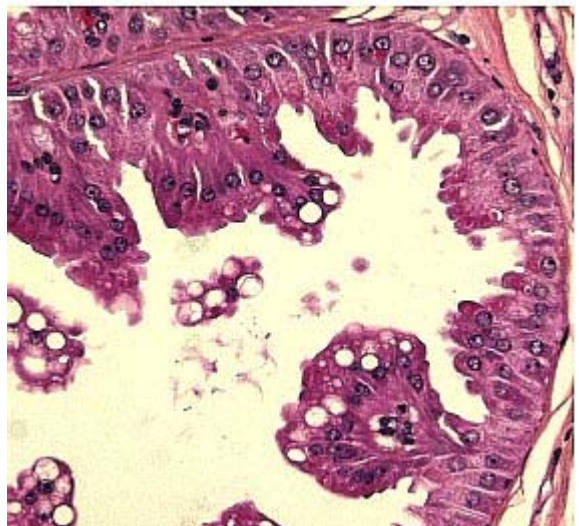
#### 5. Radiært arr

Kjertlene ligger i et fibroelastotisk vev. Det er ingen desmoplastisk stromareaksjon. Den intraduktale epitelproliferasjonen er uten atypi.



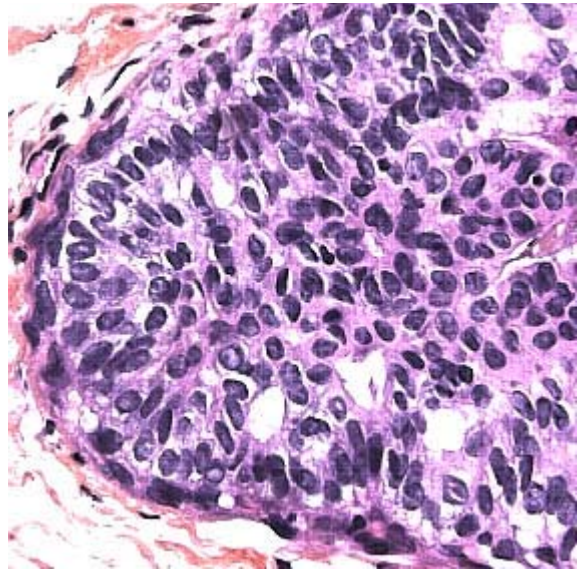
#### 6. Apokrin metaplasi

Cellene er større enn i normalt kjertelepitel, med rikelig eosinofilt, granulært cytoplasma, med apikal luminal "blebbing". Det sees en viss kjernevariasjon og nukleoler uten at det er tegn på atypi. Kjerne/cytoplasma ratio er uendret. Mikropapillær vekst er relativt vanlig.



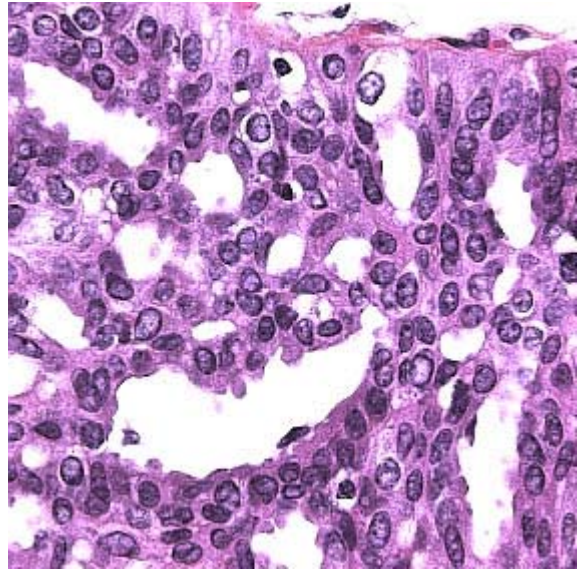
## 7. IDH

Det sees uttalt intraduktal epitelproliferasjon. Vi finner uryddig anordnede kjerner med overlapping, varierende form og størrelse, til dels avlange. Nukleolene er lite fremtredende, med finfordelt kromatin. Hulrommene er uregelmessige og lokalisert perifert.



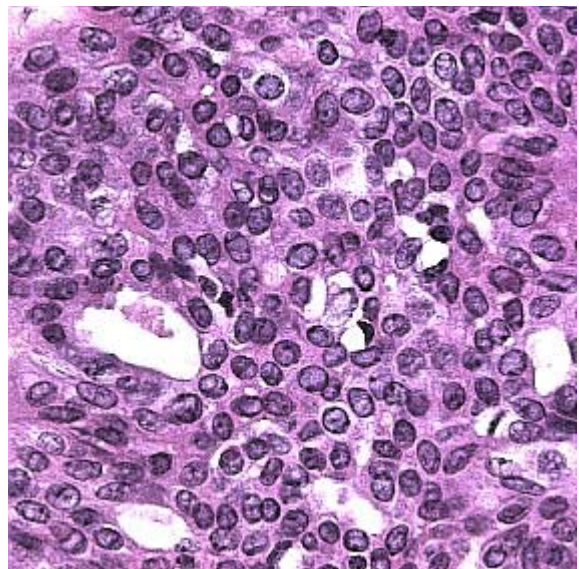
## 8. IDH

Noen steder sees en viss kjerneanordning rundt hulrommene, men ingen "romerske" broer. Hulrommene er uregelmessige. Det sees overlapping av kjerner, som er både runde og avlange.



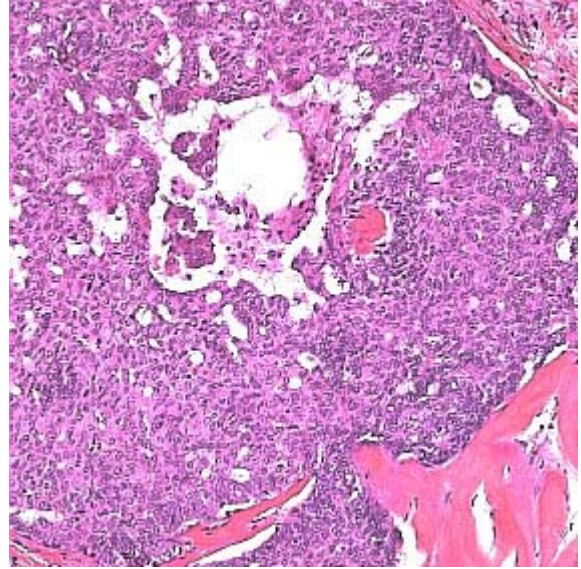
## 9. IDH

Vi får inntrykk av en viss cellulær monotoni, men det er ingen cellulær atypi. Det er variasjon i kjernenes utseende, finfordelt kromatin, små nukleoler. Hulrommene sees perifert og sentralt, men har uregelmessig kontur.



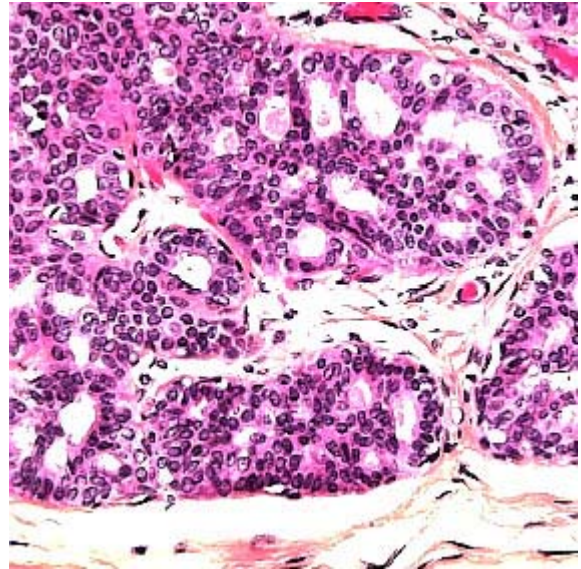
## 10. IDH

Det sees uttalt intraduktal epitelproliferasjon med hulrom både perifert og sentralt. Cellebildet er uryddig og uten cellulær atypi. Sentralt sees en liten ansamling makrofager, som ikke må feiltolkes som nekrose.



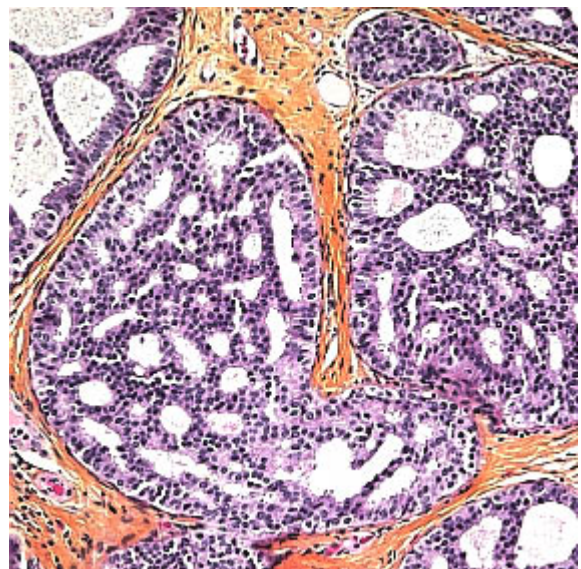
## 11. IDH

Grenseoppgangen mot atypisk intraduktal epitelproliferasjon er vanskelig. Vi finner fokal kribriform vekst, men fortsatt er de fleste hulrommene uregelmessige, noe spalteformet. Kjernene er uregelmessig anordnet, og er både runde og avlange.



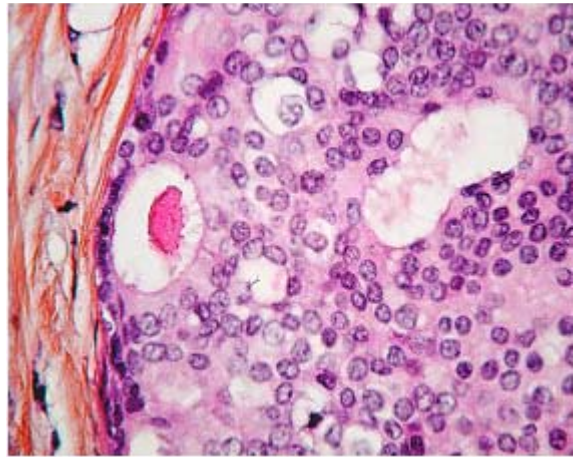
## 12. ADH

Det sees cellulær atypi med en monoton cellepopulasjon. Kjernene er runde, uten overlapping. Arkitekturen er atypisk, men den kribriforme vekst er fokal, med enkelte bevarte uregelmessige og spalteformede hulrom. Avgrensning mot DCIS grad I er vanskelig.



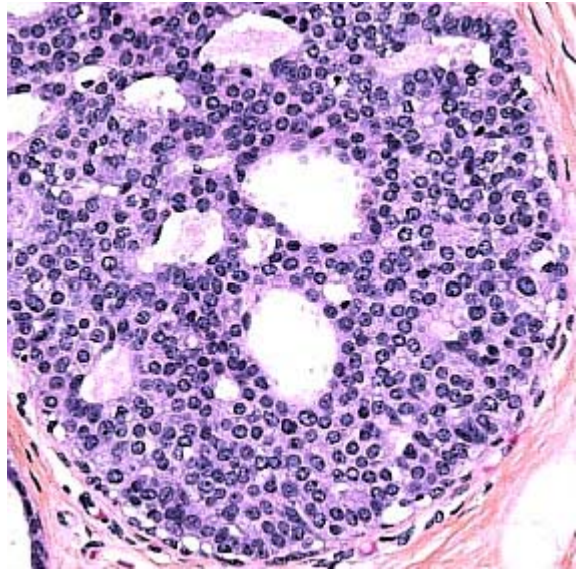
### 13. ADH

Bildet viser atypiske celler med antydning av cribriformt vekstmønster. Kjernene er i gjennomsnitt mindre enn 2 erytrocytt diameter. Hulrommene inneholder kun sekret, ikke nekrose.



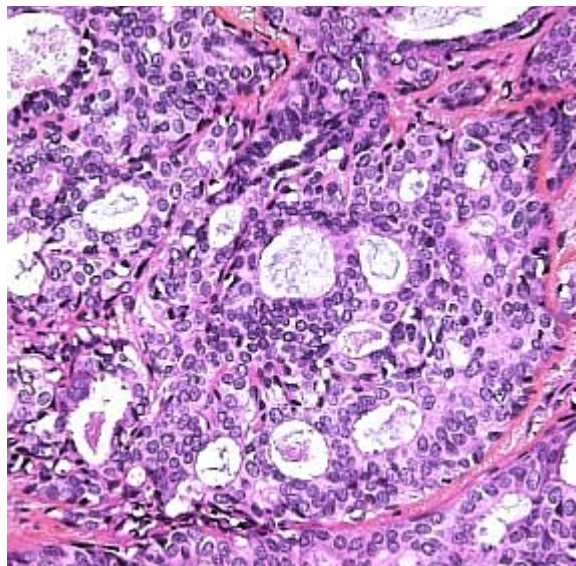
### 14. ADH

Det er cellulær atypi med runde, ensartede kjerner, med tydelig nukleol. Arkitektonisk, derimot, sees ujevn celletetthet og uregelmessige hulrom.



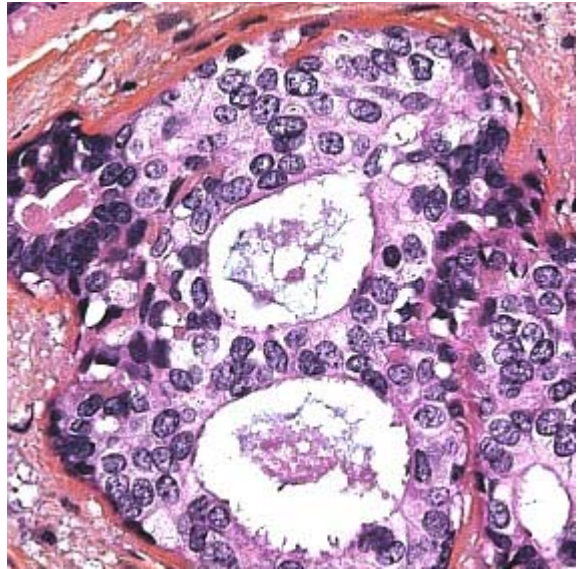
### 15. ADH

Det sees arkitektonisk atypi med kribriform vekst og mange runde hulrom og "romerske" broer. Det er en monoton cellepopulasjon. Grunnen til at vi ikke har klassifisert dette som DCIS grad I, er den ujevne celletettheten med en viss kjerneoverlapping og noen uregelmessige hulrom.



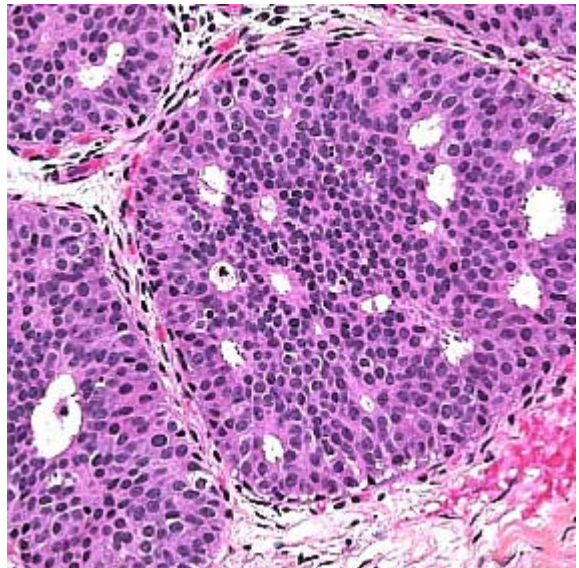
## 16. ADH

Det er cellulær atypi, med tydelig nukleoli og grovt kromatin. Arkitektonisk sees noe ujevn celledetthet og uregelmessig anordning av kjernene rundt hulrommene. I hulrommene sees sekret, som ikke må feiltolkes som nekrose (ved mistanke om nekrose, bør man lete etter små kjernerester).



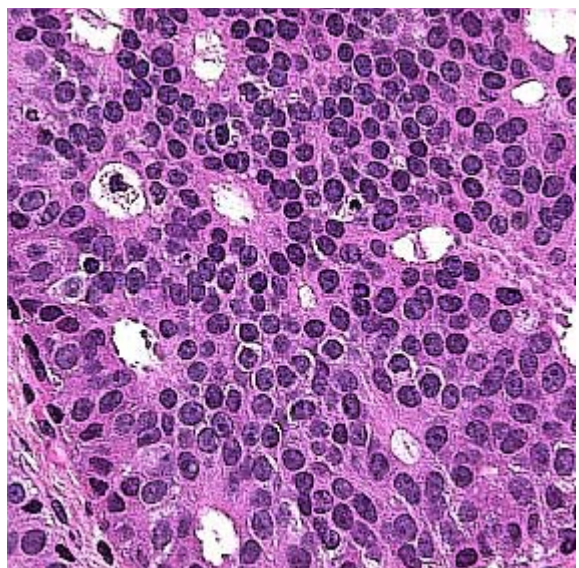
## 17. ADH

Cellepopulasjonen har et monotont preg, men kun rundt enkelte hulrom er kjernene regelmessig anordnet.



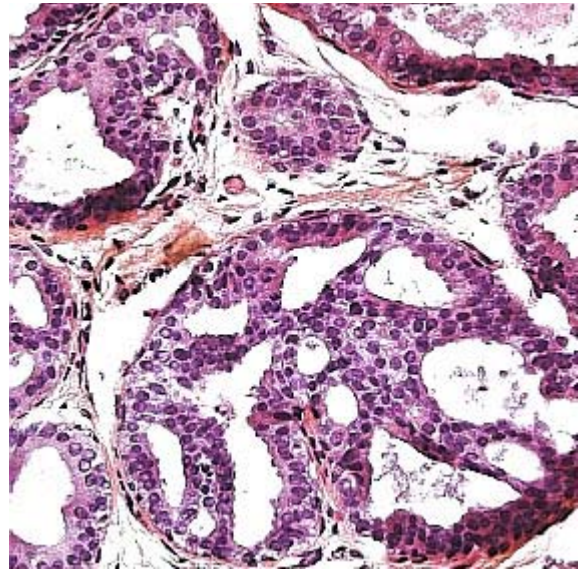
## 18. ADH

Større forstørrelse av det forrige bildet. Kjernene er jevnstore, med noe ujevn celledetthet og overlapping. Avgrensningen mot DCIS grad I er vanskelig.



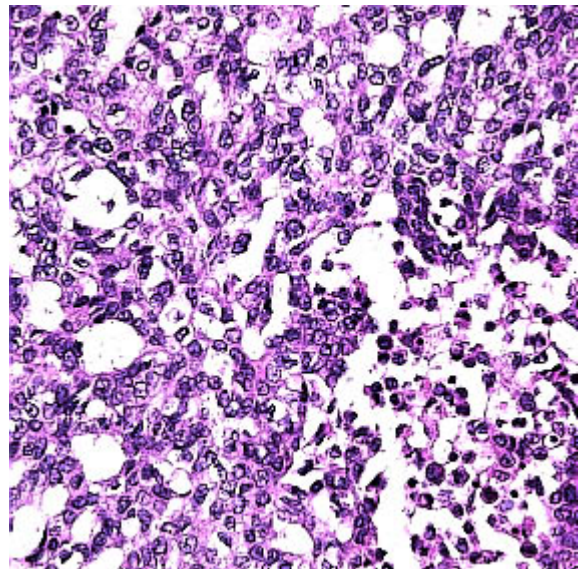
## 19. ADH

Det sees cytologisk atypi med jevnstore runde kjerner, enkelte «romerske» broer, men fortsatt noen uregelmessige hulrom.



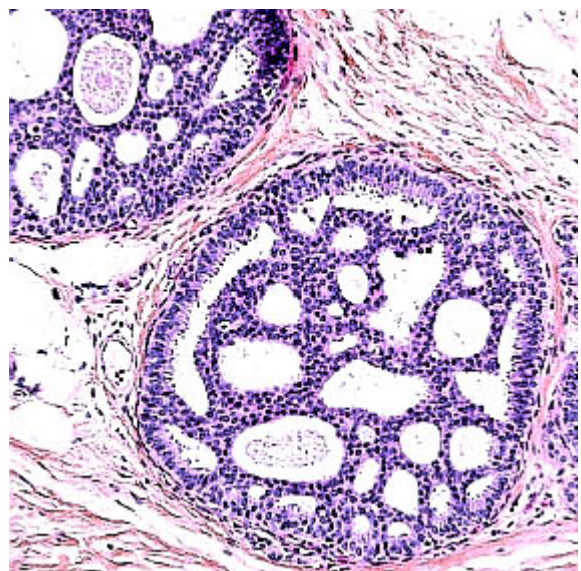
## 20. ADH

Det sees atypiske kjerner med nukleol, men arkitekturen viser uryddig kjerneanordning og uregelmessige hulrom. Til høyre nedad sees del av et større lumen med delvis nekrotiske celler. Nekroser sees oftest ved ADH og DCIS, men en sjelden gang forekommer nekroser i benigne epitelproliferasjoner.



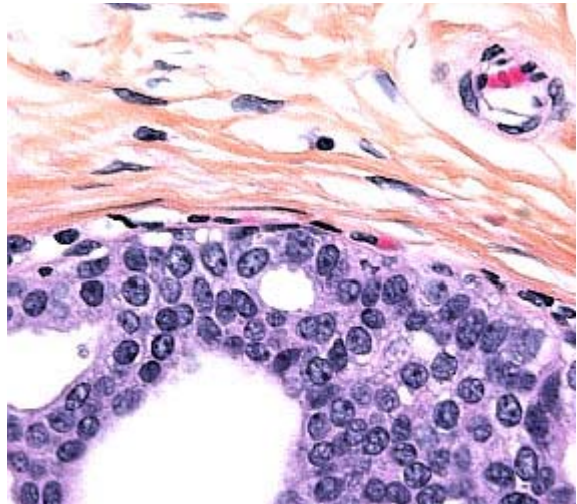
## 21. DCIS, grad I

Monotont cellebilde, små kjerner, rigide hulrom. Vekstmønsteret er kribriformt.



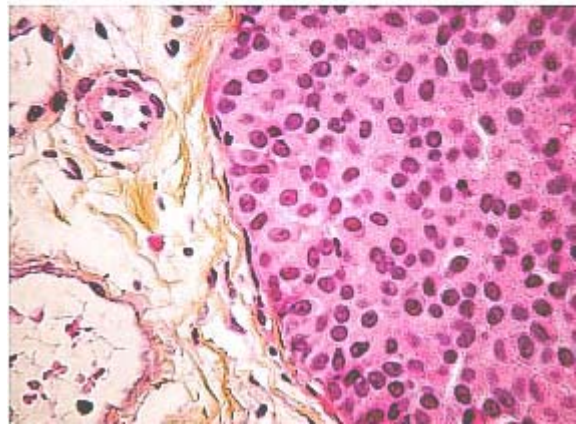
## 22. DCIS, grad I

Cellebildet er monotont, med kjerner som inneholder tydelig nukleol og grove kromatintegninger. Kjernene er  $\leq 2$  erytrocytt diameter.



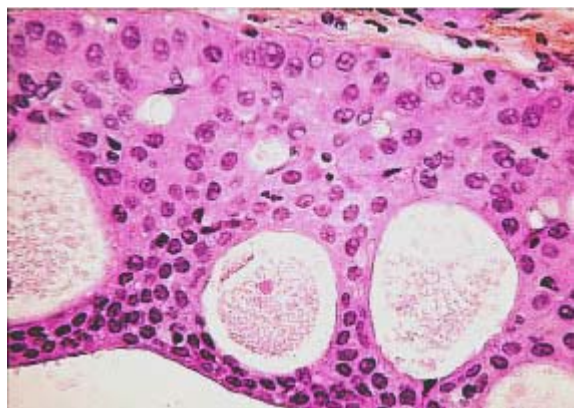
## 23. DCIS, grad I

Bildet viser atypiske celler med kompakt vekstmønster. Kjernene er i gjennomsnitt  $\leq 2$  erytrocytt diameter (sammenlignet med erytrocytter i tilgrensende blodkar).



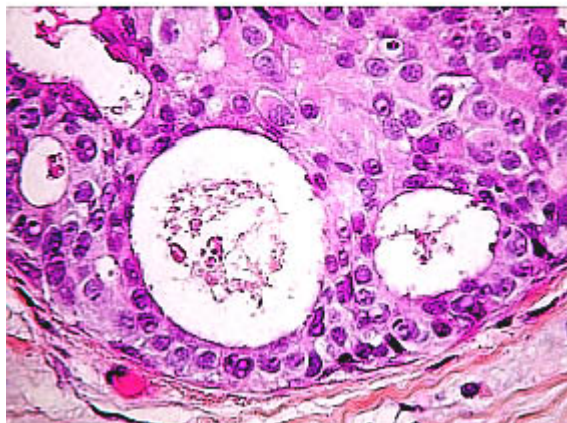
## 24. DCIS, grad I

Bildet viser atypiske celler med kribriformt vekstmønster. Kjernene er i gjennomsnitt  $\leq 2$  erytrocytt diameter, selv om der sees noen større kjerner perifert. Hulrommene inneholder sekret, ikke nekrose.



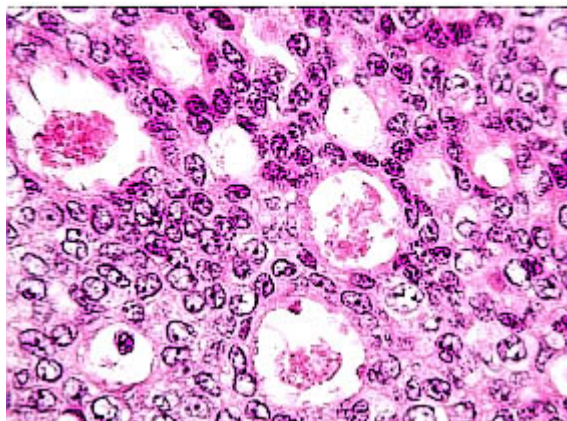
## 25. DCIS, grad I

Bildet viser atypiske celler med kribriformt vekstmønster. Kjernene er i gjennomsnitt  $\leq 2$  erythrocytt diameter. Hulrommene inneholder sekret, men ikke nekrotiske celler.



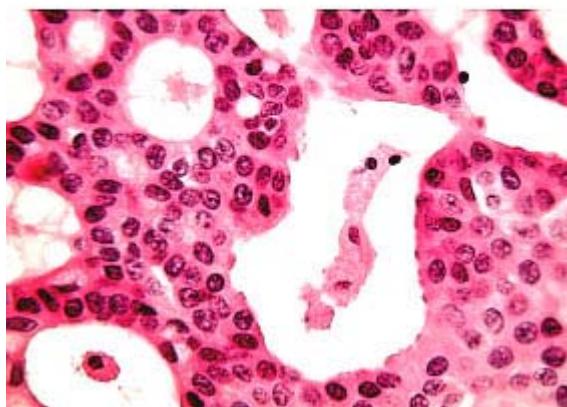
## 26. DCIS, grad I

Bildet viser atypiske celler med kribriformt vekstmønster. Kjernene er i gjennomsnitt  $\leq 2$  erythrocytt diameter. Hulrommene inneholder sekret, men ikke nekrotiske celler.



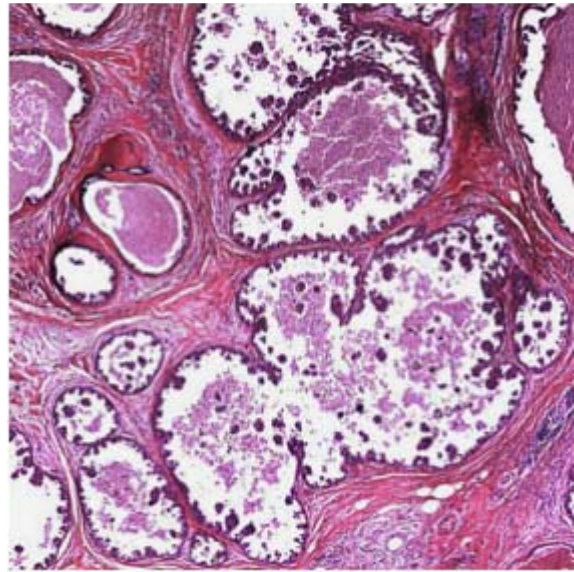
## 27. DCIS, grad I

Bildet viser atypiske celler med litt apokrint preg og kribriformt vekstmønster. Kjernene er i gjennomsnitt  $\leq 2$  erythrocytt diameter. Hulrommene inneholder avløsnet epitel, eventuelt også noen makrofager. Dette fyller ikke kriteriene for nekrose.



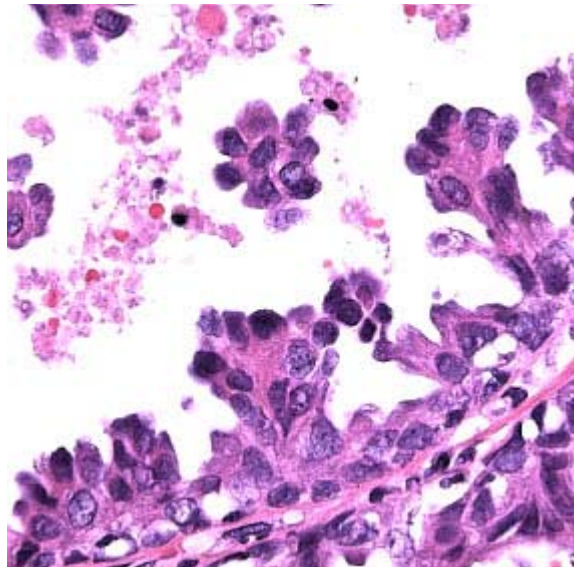
## 28. DCIS, grad I

Her sees multiple ganger med utbredt atypisk intraduktal epitelproliferasjon med mikropapillær vekst.



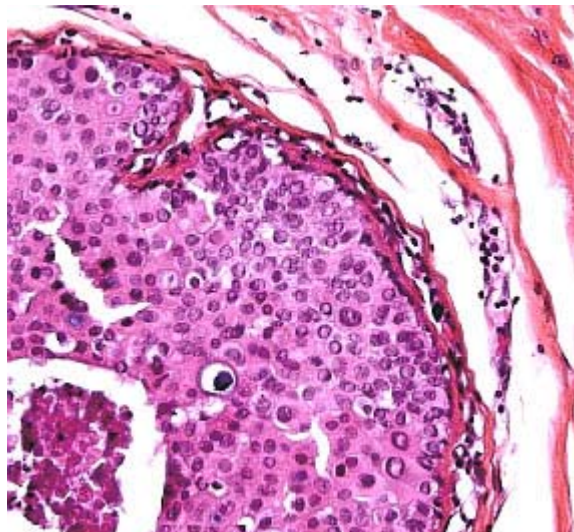
## 29. DCIS, grad I

Større forstørrelse av forrige bilde. Det sees intraduktal epitelproliferasjon med mikropapiller av atypiske epiteliale celler uten stroma. I lumen sees sekret, men ikke nekrose.



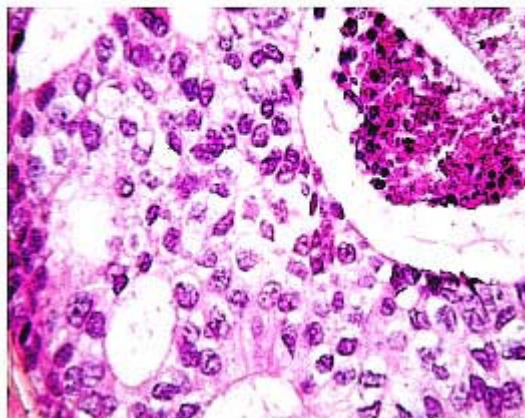
## 30. DCIS, grad II

Det sees atypiske kjerner  $\leq 2$  erytrocytt diameterer, med sentral nekrose. Vekstmønsteret er solid.



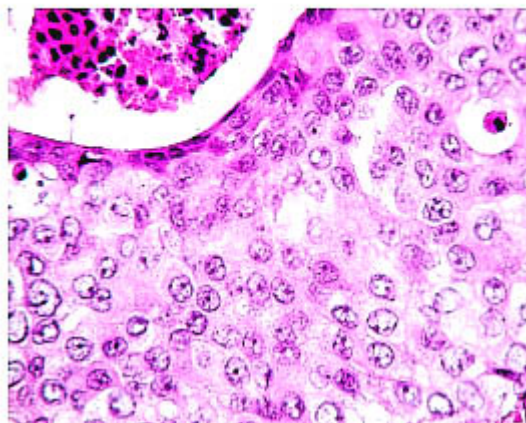
### 31. DCIS, grad II

Bildet viser atypiske celler med antydning av kribbrøymet vekstmønster. Kjernene er i gjennomsnitt i underkant av 2 erytrocytt diameter. Sentralt sees nekrose.



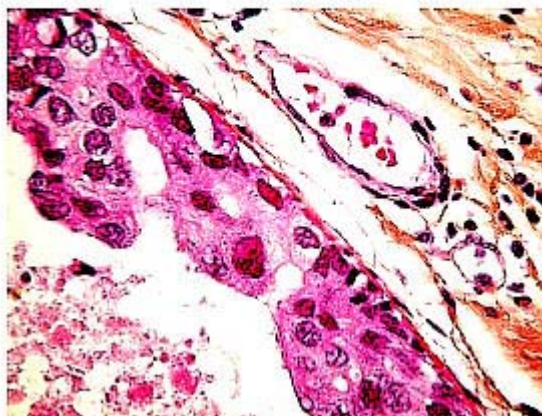
### 32. DCIS, grad II

Bildet viser atypiske celler med solid vekstmønster. Kjernene er i gjennomsnitt i underkant av 2 erytrocytt diameter. Sentralt sees nekrose.



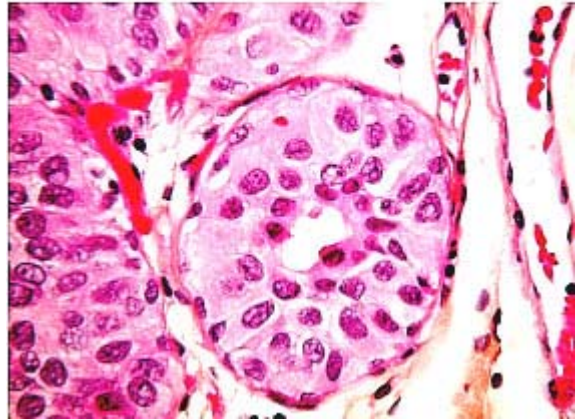
### 33. DCIS, grad III

Bildet viser grovt atypiske celler intraduktalt. Kjernene er > 2 erytrocytt diameter (se kare ved siden av). Der er komedonekrose sentralt.



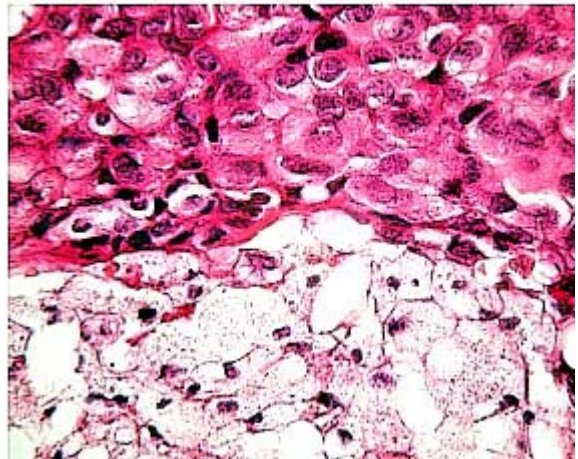
### 34. DCIS, grad III

Bildet viser atypiske celler intraduktalt med tilnærmet solid vekstmønster. Kjernene er i gjennomsnitt litt i overkant av 2 erytrocytt-diametre. Noen av cellene sentralt virker lett degenererte, men dette fyller ikke kriteriene for nekrose.



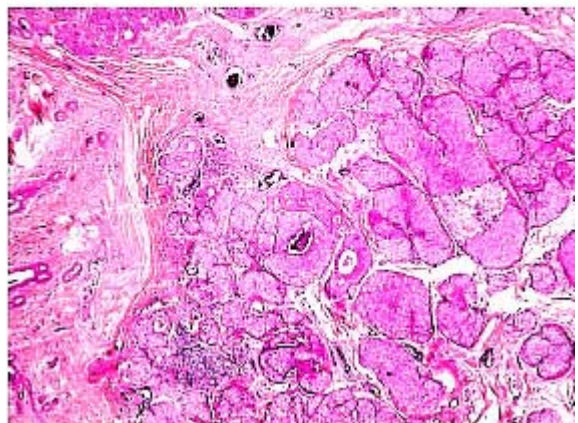
### 35. DCIS, grad III

Bildet viser grovt atypiske celler intraduktalt. Kjernene er  $>2$  erytrocytt-diametre. I lumen sees makrofager, men ikke tydelig nekrose



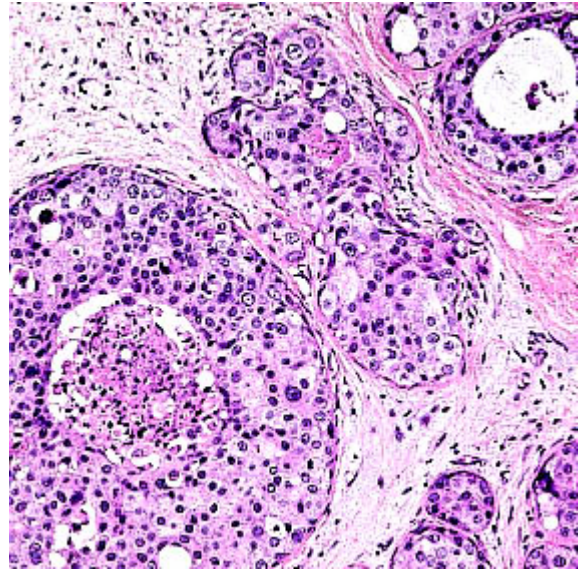
### 36. DCIS med lobulær kanserisering

Vekstmønsteret er overveiende solid. Der er antydning nekrose og litt forkalkninger.



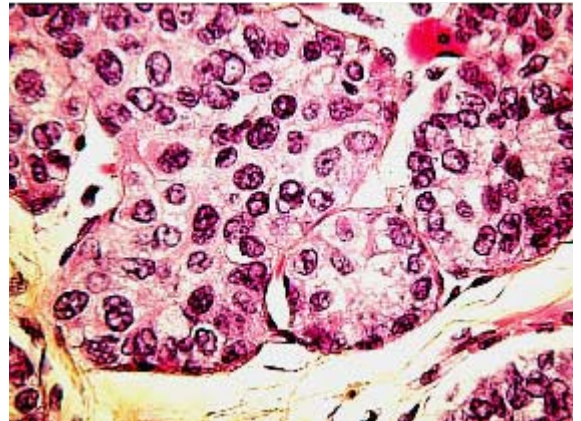
### 37. DCIS, grad III, med lobulær kanserisering

I kjertlene sees atypisk intraduktal epitelproliferasjon med store, atypiske kjerner og sentral nekrose. Det er innvekst i lobuli.



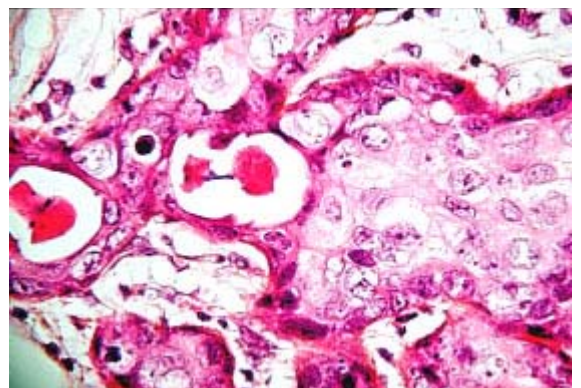
### 38. DCIS, grad III, med lobulær kanserisering

Kjernene er i gjennomsnitt i overkant av 2 erytrocytt diameter, som tilsier grad III.



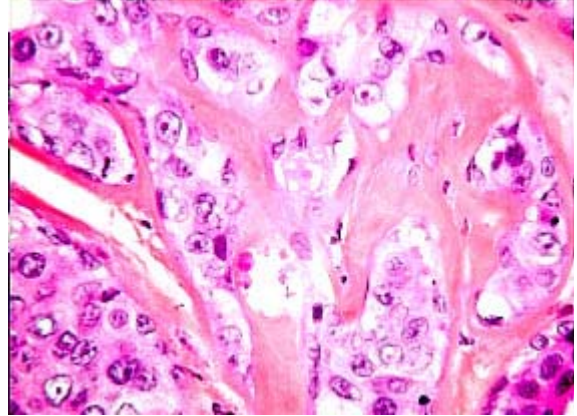
### 39. DCIS, grad III, med lobulær kanserisering

Kjernene er  $> 2$  erytrocytt diameter. Der sees sekret og sannsynligvis eparnerotiske celler med pyknotiske kjerner i hulrommene, men dette er for lite for nekrose. Kjernestørrelse tilsier grad III.



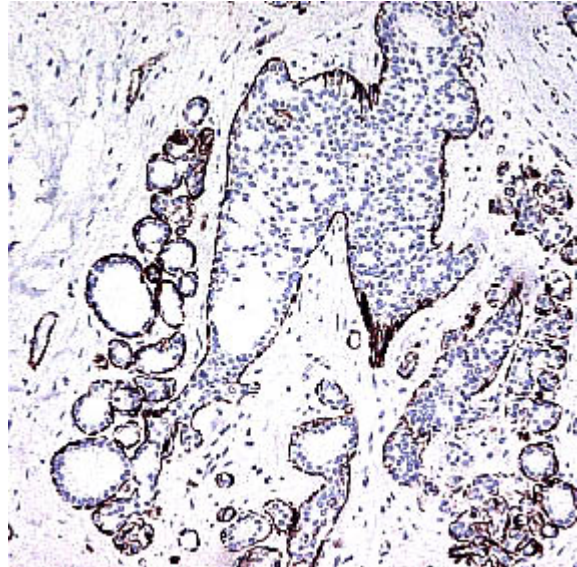
#### 40. DCIS, grad III med lobulær kanserisering og sklerose («pseudoinfiltrasjon»)

Dette må ikke forveksles med invasivt karsinom.  
Ved tvil gjøres immunhistokjemi for påvisning av  
myoepiteliale celler.



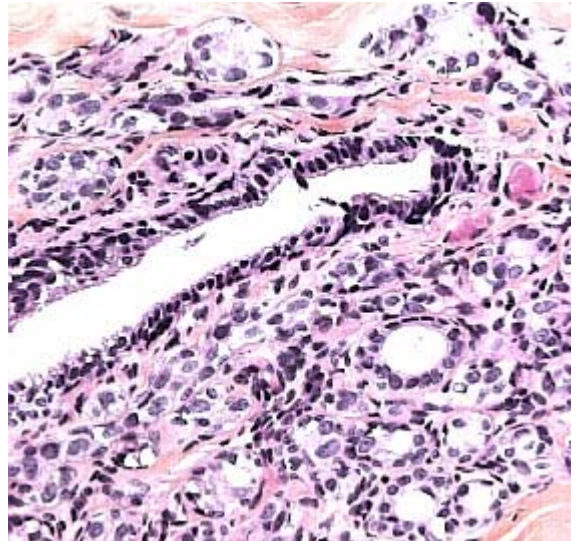
#### 41. DCIS, grad III, med lobulær kanserisering

Det foreligger en kanserisering av lobuli og ikke  
begynnende infiltrerende vekst. Immunhistokjemisk  
undersøkelse, med henblikk på actin, illustrerer  
de myoepiteliale cellene som er bevart i lobuli.



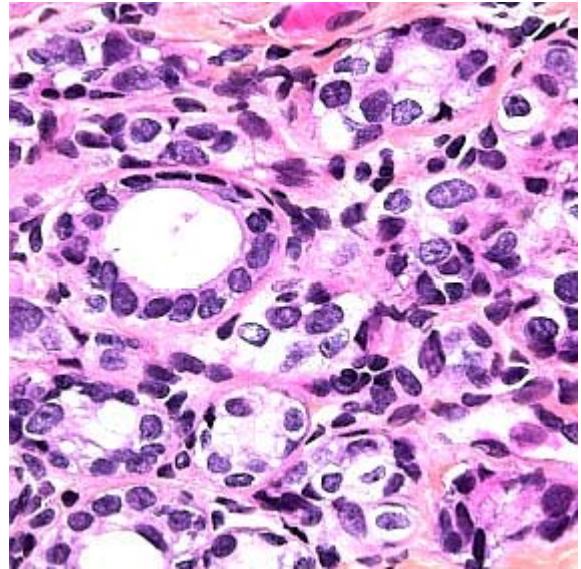
#### 42. DCIS i skleroserende adenose

Her foreligger en kanserisering av et fokus med  
skleroserende adenose. Sentralt sees en større  
gang med delvis kanserisering. DCIS var til stede  
i andre områder av preparatet.



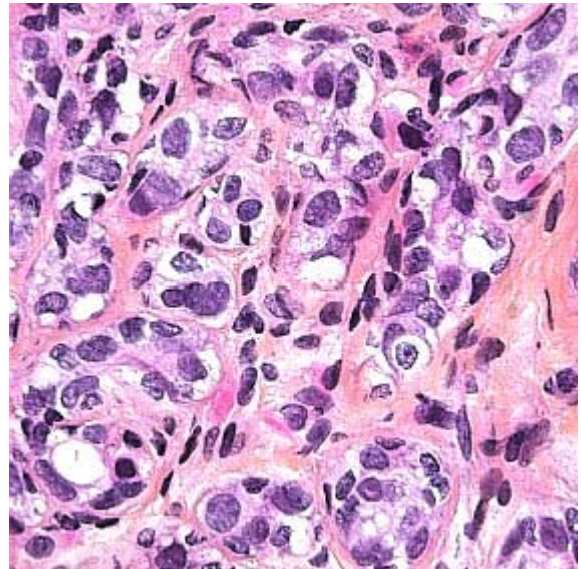
#### 43. DCIS i skleroserende adenose

Det kan være vanskelig å skille dette fra et infiltrerende duktalt karsinom, men man kan ane et ytre myoepitellag rundt de små gangene. Sentralt sees en kjertel med benignt epitel.



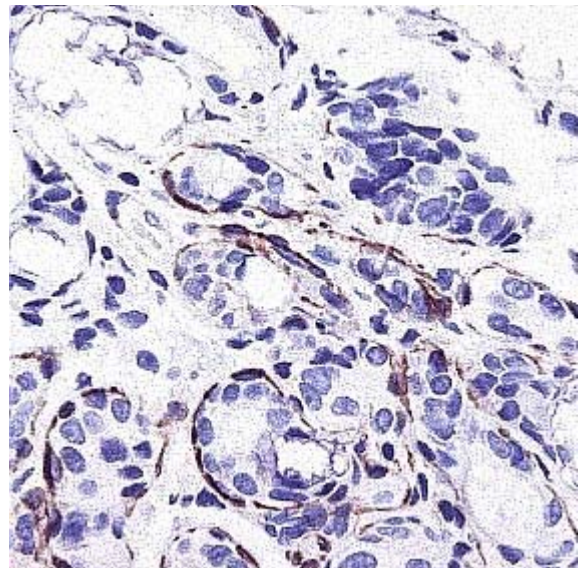
#### 44. DCIS i skleroserende adenose

Det sees cellulær atypi i de små gangene, men et bevart ytre myoepitellag.



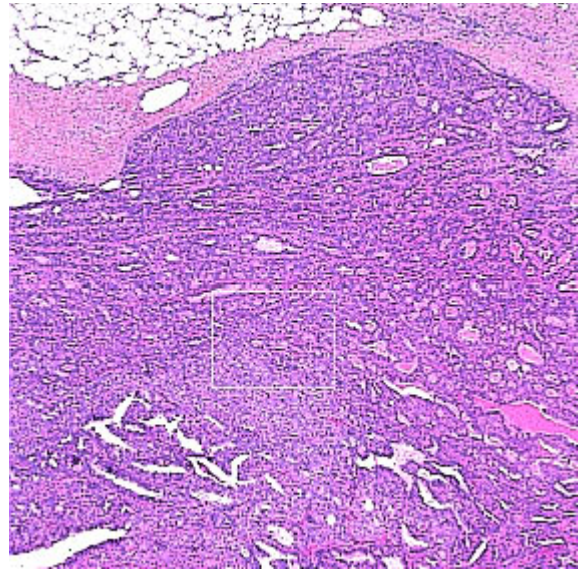
#### 45. DCIS i skleroserende adenose

Ved immunhistokjemisk undersøkelse med henblikk på actin, sees bevart myoepitel perifert i gangene. Det er viktig å være oppmerksom på at actinpositiviteten kan være både svak og fokal.



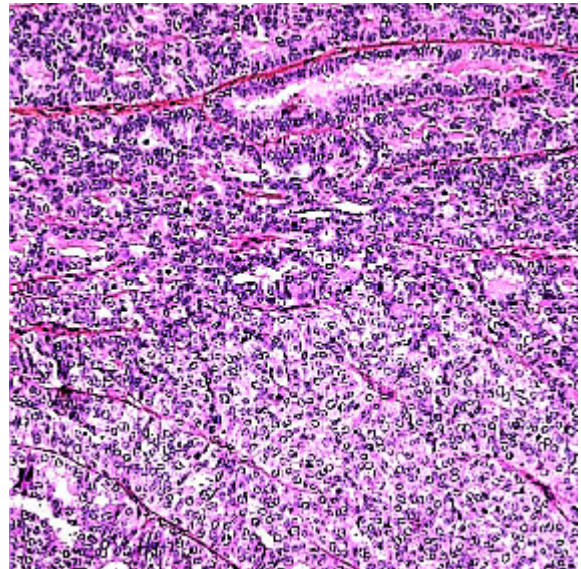
#### 46. Intraduktalt papillom med overgang til DCIS

Perifert i lesjonen sees proliferasjon av tubuli og bindevevsstroma. I midtre del av bildet sees overgang til et mer kompakt epitelialt vev (avmerket område på neste bilde).



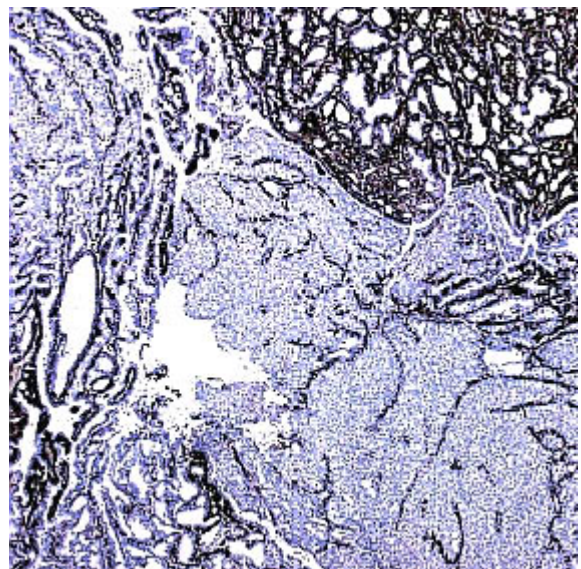
#### 47. Intraduktalt papillom med overgang til DCIS

Større forstørrelse av avmerket område som viser overgang fra tubulære kjertler til et mer kompakt epitelialt vev med ensartede celler og tydelig kjerneatypi.



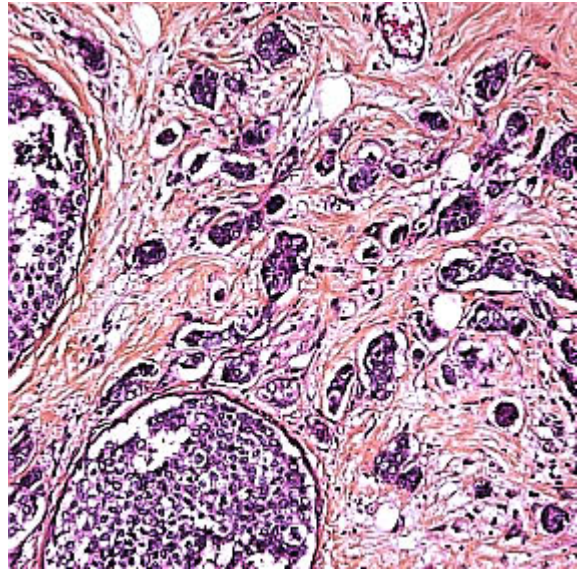
#### 48. Intraduktalt papillom med overgang til DCIS

Ved immunhistokjemisk farging med henblikk på actin, sees tap av myoepitel i de atypiske områdene.



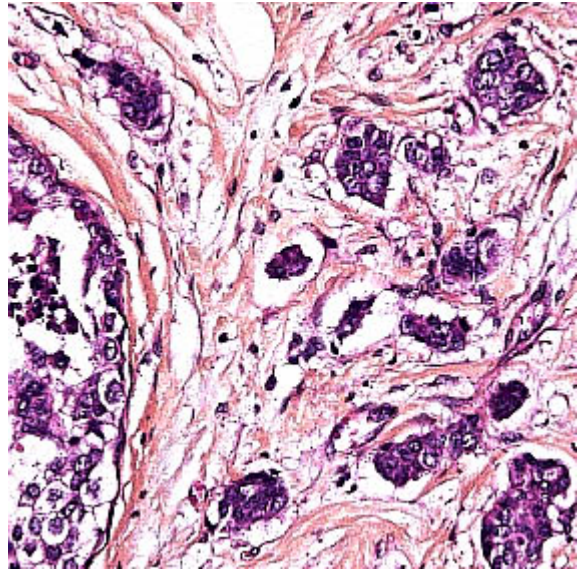
### 49. DCIS, grad III, med mikroinvasjon

Til venstre sees atypisk intraduktal epitelproliferasjon. Til høyre sees mikroinvasjon med små reder av atypisk epitel som ligger i et desmoplastisk stroma.



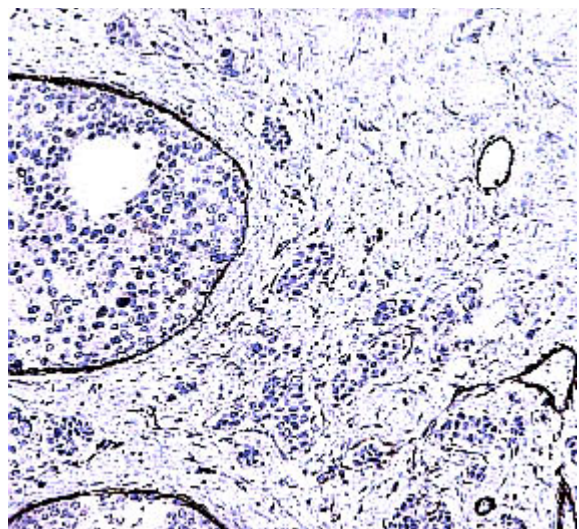
### 50. DCIS, grad III, med mikroinvasjon

Her sees små grupper av atypiske epiteliale celler i et desmoplastisk stroma.



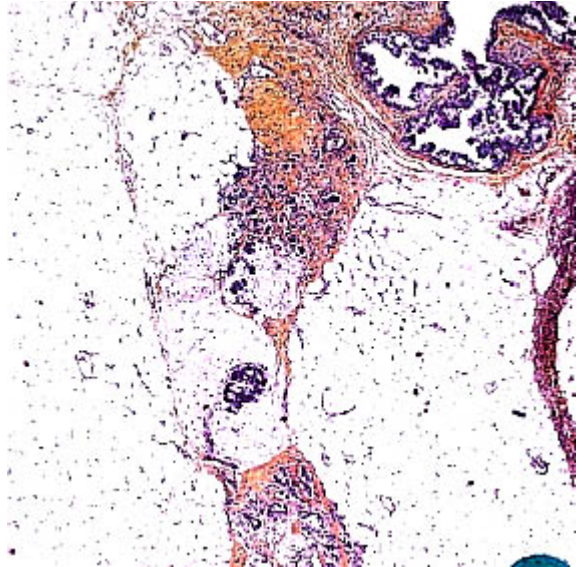
### 51. DCIS med mikroinvasjon

Det sees distinkt actinfarging rundt DCIS, men ikke rundt de infiltrerende tumorredene. Det sees en viss actinpositivitet i bindevevet rundt de invasive tumorredene, som ikke må feiltolkes som positivitet i myoepiteliale celler.



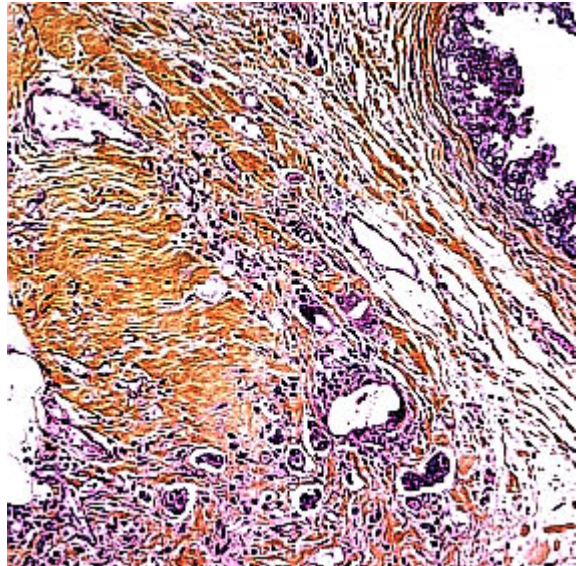
## 52. DCIS med kontaminasjon av stikkanalen etter nålebiopsi

Øverst til høyre sees del av DCIS. Det er tidligere gjort en grov nålepunksjon. Ved reseksjon fant man løstliggende tumorreder i stikkanalen. Dette ble primært feiltolket som et infiltrerende karsinom.



## 53. DCIS med kontaminasjon av stikkanalen etter nålebiopsi

Her sees del av stikkanalen med små tumorøyer, fremmedlegemereaksjon og kronisk betennelse.



## 12 Referanseliste

### Artikler

- ◆ Expert opinion (Hoda SA, Prasad ML, Moore A et al and Ellis IO, Lee AHS, Elston CW et al.) Microinvasive Fitzgibbons PL, Henson DE, Hutter RVP; for the Cancer Committee of the College of American Pathologists. Benign Breast Changes and the Risk for Subsequent Breast Cancer. Arch Pathol Lab Med 1998;122:1053-1055
- ◆ Goldstein NS, Kestin L, Vicini F. Intraductal carcinoma. Am J Surg Pathol 2000;24(8):1058-67
- ◆ Humphreys S. Appropriate use and evaluation of needle core biopsy in breast disease. BPD Bulletin Cellular Pathology, 2000, Volume 2 No.2, p.67-71.
- ◆ Mann GB, Port ER, Rizza C et al. Six-year follow-up of patients with microinvasive, T1a, and T1b breast carcinoma. Ann Surg Oncol 1999;6(6):591-8
- ◆ Masood S. Molecular distinction between atypical ductal hyperplasia and ductal carcinoma in situ. Breast-Journal. 1998;4/5:336-343
- ◆ Padmore RF, Fowble B, Hoffman J et al. Microinvasive breast carcinoma. Cancer 2000;88:1403-9
- ◆ Page D, Dupont W, Rogers L, Rados M. Atypical hyperplastic lesions of the female breast: a long-term follow-up study. Cancer 1990; 65: 518-529
- ◆ Page DL, Rogers LW. Combined Histologic and Cytologic Criteria for the Diagnosis of Mammary Atypical Ductal Hyperplasia. Human Pathology 1992;23(10):1095-1097
- ◆ Prasad ML, Hyjek E, Ying L et al. Double immunolabeling with cytokeratin and smooth-muscle actin in confirming early invasive carcinoma of the breast. Am J Surg Pathol 1999;23(2):176-81
- ◆ Prasad ML, Osborne MP, Giri DD et al. Microinvasive carcinoma (T1. *mic*) of the breast. Am J Surg Pathol 2000;24(3):422-28
- ◆ Sloane JP et al. Consistency achieved by 23 European pathologists from 12 countries in diagnosing breast disease and reporting prognostic features of carcinomas. Virchovs Arch. 1999,434;3-10.
- ◆ Tavassoli F, Norris H. A comparison of the results of long-term follow-up for atypical intraductal hyperplasia and intraductal hyperplasia of the breast. Cancer 1990;65:518-529.

### Bøker og manualer

- ◆ Brystkreft. Diagnostikk og behandling. En veiledning. 5. utgave 1998. Norsk Bryst Cancer Gruppe (NBCG). Internettadresse: <http://www.kreftforeningen.no>
- ◆ Elston C, Ellis E. Epithelial Proliferative Breast Disease and Carcinoma in situ. Twenty Third Multi-Disiplinary Course on Breast Cancer Screening. Nottingham. 1995.
- ◆ European guidelines for quality assurance in mammography screening. June 1996.
- ◆ Page DL, Anderson TJ. Diagnostic Histopathology of the Breast. Churchill Livingstone, 1987.
- ◆ Pathology Reporting in Breast Cancer Screening. Second Edition, UK National Coordinating Group for Breast Screening Pathology, NHSBSP Publication no 3, 1995
- ◆ Rosen PP. Rosen's Breast Pathology. Lippincott-Raven, 1997.
- ◆ Rosen PP. Breast pathology; Diagnosis by Needle Core Biopsy. Lippincott Williams and Wilkins, 1999.
- ◆ Silverstein MJ. Ductal carcinoma in situ of the breast. Williams and Wilkins, 1997. carcinoma of the breast: Can it be diagnosed reliably and is it clinically significant Histopathology 1999;35:468-72

## Appendix 1

### *Working criteria (Grading of DCIS a.m. Van Nuys):*

#### *Nuclear grade*

Homogeneous lesions: More than 50% of nuclear profiles should be  $> 2$  RBC in largest diameter (longest axis), *i.e.* the median value should be  $> 2$  RBC. Chromatin pattern and nucleoli should be supporting criteria. Less than 10% of nuclei above 2 RBC should be ignored (random atypia).

Heterogeneous lesions: These are lesions with more than one “cell population” present. The most atypical area should be examined. In such areas,  $> 50\%$  of nuclei should be  $> 2$  RBC (see above).

If the most atypical area is very small (1-2 enlarged ducts),  $> 90\%$  of the nuclei should be  $> 2$  RBC (high-grade).

#### *Necrosis*

Necrosis is present if at least 5 pycnotic nuclei are present within at least 1 duct (*Douglas-Jones*).

#### Referanser:

- Douglas-Jones AG, et al. Consistency in the observation of features used to classify duct carcinoma in situ (DCIS) of the breast. *J Clin Pathol.* 2000;53:596-602.
- Douglas-Jones AG, et al. 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;29:397-409.
- Poller D. Personal communication, 2001.

Kreftregisteret  
Institute of population-based cancer research  
Montebello, 0310 Oslo  
Telefon: +47 22 45 13 00  
Telefax: +47 22 45 13 70  
e-post:kreftregisteret@kreftregisteret.no  
www.kreftregisteret.no  
Besøksadresse: Fritjof Nansens vei 17, Oslo



ISBN:82-90343-51-5  
ISSN:1501-5831