

7. Utredning av pasienter med mammatumores

Pasienter med mammatumores eller symptomer på mammatumores bør henvises til et BDS eller annet senter med samme kvalitative innhold, - for trippeldiagnostikk (kfr nedenfor). Senteret vil som følge av utredningen vurdere hvor komplett trippeldiagnostikken skal være. Senteret har ansvaret for at videre tiltak gjennomføres.

Eksempler på problemstillinger hvor henvisning er aktuelt:

- ”Tumor mammae” – både ved usikre eller entydige palpasjonsfunn
- Hud- og papilleinndragninger
- Hudmisfarginger der underliggende abscess ikke er mest sannsynlig diagnose
- Hudfortykkelse av uklar etiologi
- Serøs eller blodig sekresjon
- Mastalgi som ikke er entydig relatert til menstruasjonene
- Ved mistanke om axillære lymfeknutemetastaser

Brystkreft hos unge kvinner er svært sjelden. Forandringer i brystene hos kvinner under 35 år oppfattes ofte som nyoppståtte kuler eller klumper. Disse varierer ofte med menstruasjons-syklus. Ofte forsvinner disse forandringene spontant. Det kan derfor være grunn til å se an situasjonen 1-2mnd/menstruasjons-sykler hos disse unge kvinnene, før henvisning.

Aktuell utredning:

Anamnese

Anamnesen bør inneholde opplysninger om:

- forekomst av brystkreft og/eller ovarialkreft hos førstegrad slektninger (mor, søstre, døtre)
- menstruasjonsstatus; dato for siste menstruasjon 1. dag / alder ved menopause
- alder ved første fødsel, antall barn
- tidligere bryst-sykdommer, evt. med biopsisvar
- aktuell tumor/funn oppdaget av pasienten selv, egen lege eller tilfeldig (dvs. ved mammografi)
- bruk av hormonpreparat

Trippel-diagnostikk

Består av følgende undersøkelser:

- Klinisk undersøkelse
- Billeddiagnostikk med mammografi, ultralyd og i enkelte tilfeller MR mamma
- FNAC (finnålsaspirasjonscytologi) eller sylindربیopsi

Trippeldiagnostikken er basis for trygg og rasjonell mammautredning. Alle maligne tumores skal som en hovedregel være diagnostisert med trippeldiagnostikk før de opereres. Ved dette

unngår man å gjøre diagnostiske eksisjonsbiopsier, som ofte vil være ugunstige for den endelige kirurgiske behandlingen både av bryst og aksille. Samarbeidet mellom kliniker (kirurg), røntgenolog og patolog bør etableres på en slik måte at man til enhver tid kan kommunisere med hverandre om enkeltkasus. Kirurgen er ansvarlig overfor den enkelte pasient, og skal trekke de nødvendige kliniske konsekvenser av de funn som blir gjort. Det er derfor nødvendig at radiologiske funn og cytologi/biopsi-svar blir besvart og formidlet på en slik måte at kirurgen blir adekvat informert. Fibroadenomer større enn 3 cm bør vurderes på individuelt grunnlag for eventuell eksterpasjon.

Klinisk undersøkelse av mammae

Systematisk inspeksjon og palpasjon av mammae, aksiller og fossae supra- og infraclaviculares danner basis for videre diagnostikk. Hud- og papille forandringer må beskrives og lokaliseres. Palpatoriske funn registreres med lokalisasjon (fire kvadranter + retroareolært område), størrelse (i millimeter), konsistens og bevegelighet i forhold til omliggende strukturer.

Konvensjonell bildediagnostikk:

Mammografi er den bildediagnostiske basisundersøkelsen av brystene. Når det gjelder bruk av mammografi i Mammografiprogrammet og hos høyrisikokvinner vises til disse avsnittene på annet sted i Blåboka.

Ved moderne Bryst Diagnostiske Senter (BDS) er ultralyd blitt et meget viktig supplement, og anvendes når mammografi ikke gir et fullstendig og konklusivt svar på problemstillingen.

Mammografi

Screening mammografi er beskrevet under eget avsnitt (se Mammografi).

Klinisk mammografi gjøres hos kvinner som har symptomer eller funn i mammae.

Det tas minst to projeksjoner av hvert bryst, og bildene kan suppleres med forstørrelsesbilder (konbilder). Hos unge kvinner bør mammografi bare utføres på strenge indikasjoner; f.eks. ved klinisk kreftmistanke og ved familiær høy risiko etter genetisk rådgivning.

Klinisk mammografi er aktuelt ved:

- Usikre eller entydige palpasjonsfunn ("tumor mammae")
- Hud- og papilleinndragninger
- Hudmisfarginger der underliggende abscess ikke er mest sannsynlig diagnose
- Hudfortykkelse av uklar etiologi
- Serøs eller blodig sekresjon
- Mastalgi som ikke er entydig relatert til menstruasjonene
- Ved mistanke om axillære lymfeknutemetastaser

I tillegg er klinisk mammografi viktig å gjennomføre før all mammakirurgi (herunder også plastiske inngrep/reduksjonsplastikker hos kvinner > 30 år)

Tett og knudret fibroadenomatose er ingen grunn for mammografiundersøkelse i seg selv.

Disse kvinnene har ingen overhyppighet av brystkreft, og bør bare henvises hvis spesifikke kliniske symptomer/funn finnes.

Mammografi som undersøkelse er mindre sensitiv hos yngre kvinner med tett kjertelstruktur, for denne gruppen er ultralydundersøkelse ofte aktuelt (kfr nedenfor).

Ultralydundersøkelse

Ultralydundersøkelse (ultrasonografi) er i dag et meget viktig supplement til mammografi. Hos kvinner under 35 år med et benignt klinisk palpasjonsfunn kan ultralyd erstatte mammografi som basisundersøkelse. Man bør imidlertid være oppmerksom på at mikroforkalkninger vanligvis oversees på ultralyd, og et mammografibilde (vanligvis medio-lateralt bilde MLO) anbefales utført på samme side som palpabel tumor også hos kvinner under 35 år for å utelukke annen patologi i brystet.

Indikasjoner for ”klinisk” ultralydundersøkelse:

- Suspekt palpasjonsfunn og normalt eller nonkonklusivt mammografifunn som ledd i trippeldiagnostikken
- Preoperativt hos kvinner med palpabelt og ikke-palpabelt mamma-karsinom (verifisert ved nålebiopsi) og mammografisk tett parenkym for å påvise eventuell multifokalitet (dersom MR ikke utføres)
- Akutt mastitt for å avklare om det foreligger abscess som trenger intervensjon
- Hos pasienter der mammografi ikke kan gjennomføres

Dersom en pasient ikke ønsker mammografi utført men kun vil ha ultralyd fordi dette er mindre ubehagelig bør det gjøres klart oppmerksomt på at ultralyd alene ikke er noen fullgod erstatning for mammografi fordi malignitet – spesielt ”forstadier” som DCIS – lett vil kunne bli oversett ved ultralyd alene.

Prinsipielt bør ultralyd- og mammografiundersøkelsen utføres ved samme institusjon, og aller helst av samme radiolog for å forhindre forveksling av forandringer.

Magnettomografi (MR)

MR's store fordel i mammadiagnostikken er den meget høye sensitiviteten ved invasivt mamma-karsinom som i de fleste studier angis til å være omkring 95-98%. Ved DCIS er sensitiviteten vesentlig lavere og anføres å være i størrelsesorden 50-70%. De senere års studier på høyrisikokvinner der man har sammenliknet mammografi, ultralyd og MR har imidlertid vist at MR har høyere sensitivitet enn mammografi også ved DCIS.

Indikasjoner for MR mammae:

- Preoperativ staging ved påvist mamma-karsinom og planlagt BCT hos kvinner enten med mammografisk tett parenkym (med henblikk på multifokalitet) eller med vekstmønster som vanskeliggjør å skille fra det normale kjertelvevet.
- Differensiering arr og tidlig lokalt recidiv ved utført BCT
- Axillære lymfeknutemetastaser fra adenokarsinom med ukjent origo der klinisk undersøkelse, mammografi og ultralyd ikke har vist malignitet i mamma
- Diskordans i trippeldiagnostikken (”problem-solving”), altså ved malignitetssuspekter forandringer ved konvensjonell bildediagnostikk (mammografi og/eller ultralyd) der nålebiopsi viser benigne forandringer

- Monitorering av pasienter med neoadjuvant kjemoterapi
- Hos kvinner med proteser der klinisk undersøkelse og ultralyd ikke har gitt tilfredsstillende avklaring
- Screening av høyrisikokvinner

Det må understrekes at mammografi og ultralyd er basisdiagnostikken, og MR er kun indisert ved problemstillingene anført over. MR-kapasiteten i Norge pr. i dag er ikke tilfredsstillende, og mange kvinner vil ikke kunne tilbys denne undersøkelsen selv om det foreligger velbegrunnet indikasjon. I slike tilfeller – og dette gjelder særlig preoperativ staging, monitorering ved kjemoterapi, og screening av høyrisikokvinner – bør det som alternativ tilbys en systematisk screening med ultralyd. Ved fettrike bryst/lav tetthet hvor mammografisensitivitet er høy og ultralyd mindre egnet, er mammografi alene som screening tilfredsstillende.

MR kan – som alle øvrige radiologiske metoder – gi falsk positive funn. Ved funn av usikker betydning som ikke lar seg avklare ved ”post-MR second-look ultrasound” vil kontroll ikke alltid være en tilfredsstillende løsning. MR-veiledet biopsi vil av og til være påkrevet. På grunn av vesentlig lavere presisjon ved MR-veiledet biopsi sammenliknet med stereotaxi og ultralydveiledning så bør MR-veilede biopsier utføres med vakuumbassistert teknikk (vacuum-assistert biopsi, VAB). Dette er en kostbar, teknisk vanskelig og tidkrevende prosedyre. Et brystsenter (BDS) bør utføre et visst antall biopsier for å opparbeide og opprettholde kompetanse for slik biopsitaking. BDS som velger ikke å anvende slik biopsitaking selv bør inngå samarbeid med sentra som kan utføre prosedyren.

Screening av høyrisikokvinner har pr. i dag overveiende inkludert kvinner med påvist gendefekt (BRCA genbærere). Denne praksis er ikke helt i overensstemmelse med internasjonale retningslinjer:

American Cancer Society Guidelines for breast screening with MRI as an adjunct to mammography (CA Cancer J Clin 2007; 57: 75-89):

A) Recommend annual MRI screening (based on evidence):

- *BRCA mutation*
- *First-degree relative of BRCA carrier, but untested*
- *Lifetime risk 20-25% or greater, as defined by BRCAPRO or other models*

B) Recommend annual MRI screening (based on expert consensus opinion):

- *Radiation to chest between age 10 and 30 years*
- *Li-Fraumeni syndrome and first-degree relatives*
- *Cowden and Bannayan-Riley-Ruvalcaba syndromes and first-degree relatives*

C) Insufficient evidence to recommend for or against MRI screening:

- *LCIS or ALH*
- *ADH*
- *Heterogeneously or extremely dense breast on mammography*
- *Women with a personal history of breast cancer (including DCIS)*

Kvinner med påvist BRCA1 og BRCA2 bør tilbys årlig screening med MR, Det er grunnlag for årlig screening med MR også av kvinner som har fått supradiafragmalt kappefeltbestråling (eller lignende) i en alder mellom 10 og 30 år. I tillegg til MR bør det utføres ett-plans mammografi (MLO) for å utelukke/bekreftede mikroforkalkninger som uttrykk for DCIS. Akseptabelt alternativ til årlig MR hos kvinner som har gjennomført kappefeltbestråling (eller lignende) er årlig klinisk mammografi og lav-terskel ultralyd, hvor MR benyttes som supplerende diagnostikk på vid indikasjon.

Øvrige kvinner i høyriskogruppene bør tilbys årlig mammografi (2-plans mammografi) pluss ultralyd-screening av brystene.

For alle kategorier bør diagnostikken samordnes slik at undersøkelsene utføres samtidig.

Nålebiopsi

FNAC (Finnålsaspirasjonscytologi)

Prøvetaking ved hjelp av finnål er lite smertefullt og krever ingen lokalanestesi. Det er en enkel og rask metode, og muliggjør en "on the spot" preliminærdiagnose. Endelig diagnose kan gis dagen etter.

Cytologisk diagnostikk av palpable lesjoner i brystet er en veldokumentert metode med høy sensitivitet og spesifisitet (1-5). FNAC kan gjøres på vide indikasjoner når det foreligger en klinisk påvisbar/palpabel lesjon.

Ikke-palpable, mammografisk og/eller ultralydpåviste lesjoner kan punkteres med finnål via ultralydveiledning eller stereotaktisk (2,6-9). Ultralydveiledet FNAC er raskere og enklere enn den stereotaktiske prøvetakingen, og alle lesjoner som kan identifiseres på UL aspireres UL-veiledet. Lesjoner som ikke kan erkjennes på UL, aspireres med stereotaktisk veiledning. Et nært tverrfaglig samarbeid kliniker/radiolog og patolog er viktig for at den cytologiske diagnostikken skal fungere optimalt, og prøvetaker sin erfaring er av stor betydning (10, 11). Det bør være etablert et system for en umiddelbar vurdering av at prøvene teknisk sett er av god nok kvalitet, slik at nye prøver kan taes hvis så ikke er tilfelle. Et negativt cytologisvar kan aldri utelukke en kreftdiagnose, og andre diagnostiske tiltak (biopsi for histologisk undersøkelse) må gjøres for å avklare diagnosen hvis det ellers foreligger klinisk og/eller mammografisk mistanke om brystkreft. Et positivt cytologisvar, som bekrefter brystkreftdiagnosen, er tilstrekkelig for videre behandlingstiltak. Ved cytologiske forandringer forenlig med DCIS, vil 18-20 % av lesjonene ha en invasiv komponent i tillegg til in situ. 70 % av disse invasive svulstene er under 1 cm i diameter og har ikke vært erkjent radiologisk. Nesten 80 % av DCIS lesjonene er høygradige. Den cytologiske graderingen viser > 90 % overensstemmelse med histologisk DCIS gradering (12,13).

FNAC har tradisjonelt vært mye anvendt i Norge, men internasjonalt blir metoden mer og mer erstattet av sylindربیopsi.

Sylinderbiopsi (nålebiopsi/grovnålsbiopsi)

Sylinderbiopsi (CNB = core needle biopsy) anvendes i tillegg til eller alene på samme indikasjoner som FNAC. Prøvetakingen er teknisk noe mer omstendelig enn FNAC. Den krever vanligvis lokalanestesi og endelig svar kan gis i løpet av 12-24 timer. Metoden er dyrere enn FNAC. Ved ønske om preliminært hurtig svar kan det gjøres et avtrykk eller "imprint" av sylinderbiopsien på et objektglass. Dette imprintet kan hurtigfarges med DiffQuick og analyseres på samme måte som ved FNAC. Metoden har vist seg å ha like høy sensitivitet og spesifisitet som FNAC (14).

Det er god overensstemmelse mellom biopsidiagnose og endelig diagnose, økende med antall biopsier som tas. Underdiagnostisering av invasivitet vil forekomme. Cirka 20 % av kasus med DCIS-diagnose ved nålebiopsi får diagnosen invasivt karsinom på operasjonspreparatet (15).

Sylinderbiopsiene bør innstøpes i atskilte 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.

Pga. nålebiopsienes beskjedne størrelse vil man støte på noen diagnostiske problemer, f.eks:

- skleroserende adenose versus invasivt karsinom
- pseudoinvasjon ved DCIS versus invasivt karsinom
- radiært arr versus tubulært carcinom
- intracystisk papillært karsinom versus invasivt karsinom
- cellerikt fibroadenom versus benign phyllodes tumor
- atypisk ductal hyperplasi (ADH) versus lavgradig DCIS.

De to først nevnte problemer kan oftest løses ved immunhistokjemisk undersøkelse (antistoff mot actin og/eller smooth muscle myosin).

Ved problemet ADH eller lavgradig DCIS vil 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 invasivt karsinom og DCIS ved nålebiopsi

Ved histologisk typisk høygradig karsinom og DCIS er det uproblematisk å angi grad 3. Ved histologi svarende til lavgradig lesjon (grad 1-2), kan man f.eks. i diagnosen si «sannsynlig grad 1» eller «sannsynlig grad 2», idet både patolog og kirurg vil vite at en del av disse vil ende opp som høygradig i operasjonspreparatet.

FNAC og sylindربیopsi kan bekrefte et radiologisk/klinisk malignt/premalignt funn, men aldri avkrefte malignitet.

Ved fibroadenomer med størrelse over 3 cm, bør det vurderes (på individuelt grunnlag) eventuell ekstirpasjon (differensialdiagnose phyllodestumor, kfr for øvrig kapitlet om sarcomatoide svulster).

Vakuumbassistert biopsi (VAB)

Dette innebærer vakumbiopsier som tas med spesielt konstruerte stereotaktiske mammografiapparat og det brukes gjerne grove nåler. Metoden egner seg spesielt godt ved forkalkninger (16).

Diagnostisk merkebiopsi

Ved hjelp av mammografi eller ultralyd, plasseres en stålstring i eller nær den påviste mammalæsjonen. Dette vil være en veileder for kirurgen når eksisjonsbiopsien utføres (i generell- eller lokalanestesi). Biopsipreparatet undersøkes med preparatmammografi for å sikre at den påviste lesjonen er kommet med i biopsien. Preparatet undersøkes deretter histologisk. Utføres når FNAC og/eller CNB er usikre og/eller ikke kan forklare radiologiske funn.

Mammografibilde bør ledsage alle biopsier og resektater.

Åpen biopsi

Benyttes ved palpable lesjoner der trippelutredning ikke har gitt konklusivt resultat.

Andre undersøkelser

PET

PET har foreløpig ikke noen plass i utredning av bryst-tumores (17). For aksillen gjelder det at dersom PET påviser metastaser, vil det være en korrekt diagnose, men en negativ aksille på PET kan ikke utelukke metastaser. PET har derfor heller ingen plass når det gjelder diagnostikk av aksillemetastaser.

Scintigrafi

Metoden benyttes ikke ved utredning av tumores i brystet, men for å påvise og lokalisere vaktpostlymfeknuten (sentinel node), se metodebeskrivelse under kapittel om lokal og regional kirurgisk behandling.

Registrering

Avdelinger som har ansvar for primærutredning og behandling av kvinner med brystkreft skal ha en journal som inneholder relevante opplysninger som er av betydning for denne pasientgruppen. Dette vil gi avdelingen mulighet til å evaluere sitt eget pasientmateriale med tanke på diagnostiske og behandlingsmessige sider. Avdelingen vil også kunne dra nytte av dette som ledd i kvalitetssikring. Mange kirurgiske avdelinger er bidragsytere til prospektive adjuvante studier. Dette er positivt for den generelle kliniske brystkreftbehandling. I vårt oversiktlige land er mulighetene for denne kliniske forskningsaktiviteten et fortrinn som vi bør søke å utnytte best mulig til glede for en stor gruppe med kreftpasienter. Et nasjonalt registreringsskjema- og register for brystkreft er nå til utprøving og vil forhåpentligvis kunne tas i bruk i 2007.

Litteratur

1. Choi YD et al. Analysis of Fine Needle Aspiration Cytology of the Breast. *Acta Cytol* 2004;48:801-806.
2. Pisano et al. Fine-Needle Aspiration Biopsy of Nonpalpable Breast Lesions in a Multicenter Clinical Trial. *Radiology* 2001;219:785-792.
3. Arisio R et al. Role of fine-needle aspiration biopsy in breast lesion. *Diagn Cytopathol* 1998;18(6):462-467.
4. Fessia L et al. Fine-needle aspiration of breast lesions. *Diagn Cytopathol* 1987;3(2):121-125.
5. Hammond S et al. Statistical analysis of fine needle aspiration cytology of the breast. *Acta Cytol* 1987;31(3):276-280.
6. Sauer T et al. Fine-needle aspiration cytology in nonpalpable mammographic abnormalities in breast cancer screening. *The Breast* 2003;12:314-319.

7. Mitnick JS et al. Stereotactic fine needle aspiration biopsy for the evaluation of nonpalpable lesions. *Ann Surg Oncol* 1996;3(2):185-191.
8. Cote JF et al. Stereotactic fine-needle aspiration cytology of nonpalpable breast lesions. *Cancer Cytopathol* 1998;84:77-83.
9. Saarela AO et al. Nonpalpable breast lesions: pathologic correlation of ultrasonographical needle aspiration biopsy. *J Ultrasound Med* 1996;15:549-553.
10. Lee KR et al. Fine needle aspiration of the breast: importance of the aspirator. *Acta Cytol* 1987;31:281-284.
11. Snead DRJ et al. Routine audit of fine needle aspiration cytology specimens and aspirator inadequate rates. *Cytopathology* 1997;8:236-247.
12. Sauer T, Lømo J, Garred Ø, Næss O. Cytological Features of Ductal Carcinoma In Situ (DCIS) in Fine-Needle Aspirates of the Breast Mirror the Histopathological Growth Pattern Heterogeneity and Grading. *Cancer Cytopathology* 2005; 105: 21-27.
13. Sauer T, Garred Ø, Lømo J, Næss O. Assessing invasion criteria in fine-needle aspirates from breast carcinomas diagnosed as ductal carcinoma in situ (DCIS) or invasive carcinoma: can we identify an invasive component in addition to the DCIS? *Acta Cytologica* 2006; 50 (3): 263-270.
14. Evans AJ, Kutt E, Record C, Waller M, Moss S. Radiological findings of screen-detected cancers in a multi-centre randomized, controlled trial of mammographic screening in women from age 40 to 48 years. *Clin Radiol.* 2006 Sep;61(9):784-8.
15. Verkooijen HM et al. Diagnostic accuracy of stereotactic large-core needle biopsy for nonpalpable breast disease. *Int J Cancer* 2002;99:853-859.
16. Meloni GB et al. Percutaneous vacuum-assisted core biopsy with upright stereo-tactic equipment. Indications, limitations and results. *Acta Radiol* 2002;43(6):575-8
17. Wu D, Gambhir SS. Positron emission tomography in diagnosis and management of invasive breast cancer: current status and future perspectives. *Clin Breast Cancer* 2003;suppl.1:S55-63.