

Billeddiagnostik ved cancer mammae

Overlæge Carsten Conrad & overlæge Ilse Vejborg

Sygehus Vendsyssel Hjørring, Radiologisk Afdeling, og Righospitalet, Radiologisk Afdeling X

Ønsket om at afbilde forandringer i mammae har eksisteret i næsten hundrede år. Det første mammografiske billede blev taget i 1913 i Wien, men først i slutningen af 1950'erne blev filmscreenproblemet løst med indførelsen af molybdænanoden og gode film/folie-forhold, som muliggør at tage billeder ved lav kilovolt. I 1963 blev det ved en stor national undersøgelse i USA påvist, at den mammografiske teknik kunne bruges til at adskille benigne fra maligne tumorer. Metoden blev desuden anerkendt til screening af asymptomatiske kvinder. Det første mammografiske billede i Danmark blev taget i Hjørring i 1959, og det første danske arbejde om mammografi udkom i 1961. Fra 1960'erne blev mammografi indført mere generelt i Danmark. I løbet af 1980'erne kom ultralydskanningen ind i området, og den er nu en vigtig og helt nødvendig modalitet i mammabilleddiagnostikken.

Problemer med at opnå tilstrækkelig høj sensitivitet og specificitet ved konventionel mammografi har gennem tiden bragt en række andre billeddiagnostiske modaliteter på banen. Således har der været brugt xerografi, termografi, technetium-99m-skintigrafi, computertomografi (CT), positronemissionstomografi (PET), magnetisk resonans (MR)-skanning og senest PET-CT. Af sidstnævnte modaliteter har kun MR-skanning for alvor vundet indpas i mammabilleddiagnostikken. Kombinationen af PET-CT har foreløbig ikke vist sig at være velegnet til primær diagnostik af mammacancer.

Udredning og behandlingsmonitorering af mammacancer er i dag en multimodalitetsopgave, men også en multidisciplinær opgave, der skal løses ved et tæt samarbejde i det integrerede diagnostiske team af mammariologer, mamma-

kirurger, specialkyndige patologer og onkologer. Adgangen til det integrerede diagnostiske system kan være enten gennem en mammakirurgisk eller en billeddiagnostisk afdeling. Ansvarsplacering/opgavefordeling for hele patientforløbet må entydigt fremgå af lokale retningslinjer. For at sikre en høj standard er der fastlagte nationale og europæiske retningslinjer. De videnskabelige udvalg i Danish Breast Cancer Cooperative Group (DBCG) opdaterer løbende danske rekommandationer for udredning og behandling af mammacancer på baggrund af såvel internationale som nationale erfaringer.

Mammografi

Mammografi er fortsat basisundersøgelsen i mammacancerudredningen, ofte suppleret med ultralyd og i udvalgte tilfælde MR-skanning.

Billedkvaliteten ved mammografi og dermed den diagnostiske sikkerhed er løbende forbedret gennem årene. Sensitiviteten og specificiteten ved mammografi er afhængig af teknikken, af radiografernes erfaring og kunnen, af fordelingen af henholdsvis fedt- og kirtelvæv i patientens bryster, af radiologens erfaring og af en evt. cancers histologiske type. Den rapporterede sensitivitet og specificitet svinger mellem henholdsvis 68-97% og 82-98% [1, 2]. Generelt er sensitiviteten højest i et fedtholdigt bryst og højere for duktale end for lobulære cancere.

Klinikker med mindst en erfaren mammariolog, der vurderer mindst 1.000 mammografiundersøgelser pr. år, har en højere diagnostisk performance end klinikker uden en erfaren mammariolog [3].

Den seneste teknologiske landvinding er overgangen fra analog til digital teknik med direkte konvertering af røntgenstråler til billeder ved hjælp af digitale receptorer. Den digitale teknik giver bl.a. mulighed for elektronisk arkivering, telemedicin, computerassisteret diagnostik og inden for en overskuelig fremtid digitale teknikker som f.eks. tomosyntese og digital subtraktion, men teknikken stiller nye krav til såvel radiografer som radiologer, bl.a. krav til *processing* af rådata og *postprocessing*, samt tilvænning til et anderledes billede.

Der skelnes mellem screeningsmammografi/mammografi-screening af kvinder uden symptomer fra mammae, hvor undersøgelsen alene indbefatter en standardiseret røntgenundersøgelse af brysterne, og klinisk mammografi foretaget på grund af symptomer fra mammae eller på mistanke om okkult cancer. En klinisk mammografi vil indbefatte en anamnese, en klinisk undersøgelse og mammografi designet til problemstillingen suppleret med ultralydskanning af alle palpable og/eller mammografisk uspecifikke, suspekterede eller oplagt maligne forandringer samt evt. nålebiopsi eller andre interventionelle procedurer.

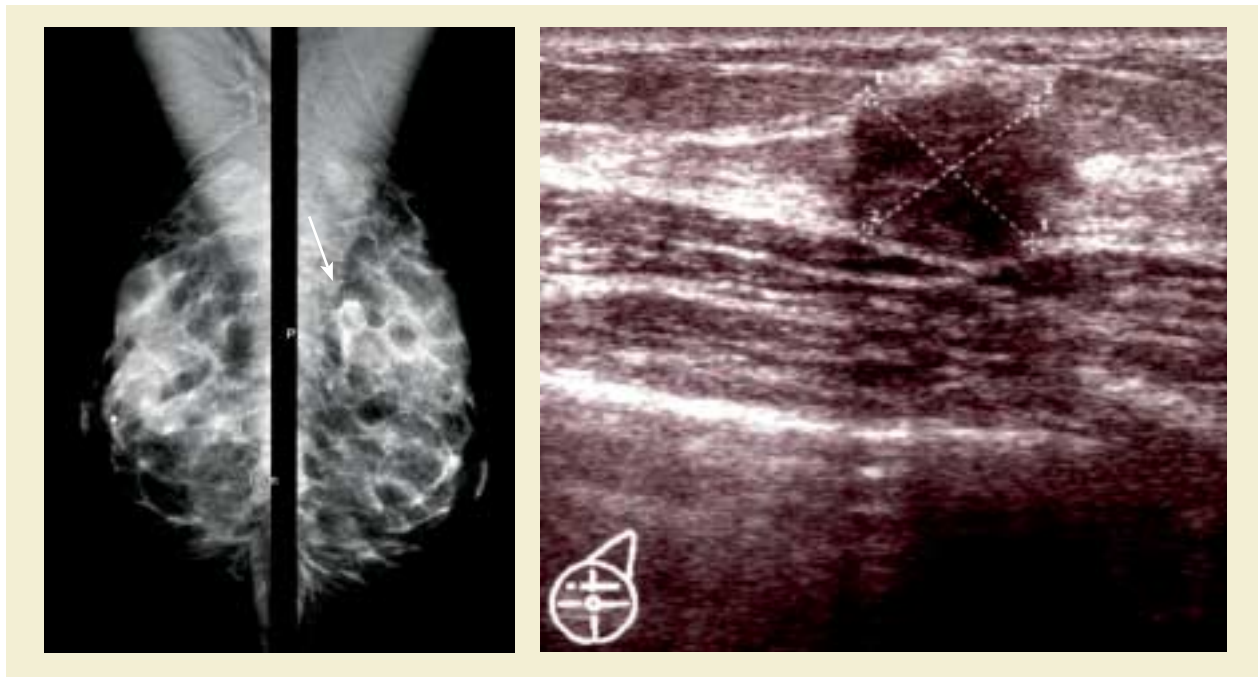
Udredning og behandlingsmonitorering for cancer mammae

En multimodalitetsopgave og multidisciplinær opgave

Billeddiagnostikken udføres ved hjælp af tre komplementære modaliteter: mammografi, ultralydskanning og magnetisk resonans-skanning

Ansvarsplacering af patientforløbet skal fremgå entydigt af lokale retningslinjer for det integrerede diagnostiske team

Udredningen bør leve op til nationale og europæiske rekommandationer



Figur 1. Skråoptagelser af højre og venstre mamma viser et moderat tæt kirtelvæv med en suspekt forandring opadtil i venstre mamma. Ultralydskanning viser en typisk malign tumor svarende til det mammografiske fund. Hverken mammografi eller ultralyd viser andre fokale forandringer. (Billederne er udlånt af Radiologisk Afdeling, Sygehus Vendsyssel, Hjørring).

Selvpalpatation af brystet har en begrænset værdi, og også klinisk undersøgelse alene er næsten overalt forladt. Tendensen går i retning af, at radiologen er forløbsansvarlig ved udredningen og foretager såvel palpation som invasive procedurer, herunder ultralyd/røntgenvejledt (stereotaktisk) biopsitagning og præoperative markeringer samt duktografi, abscesbehandling og cystetømninger [4].

Mammografi er fortsat den bedst egnede metode til screening for mammacancer. Ved screening forstås ikke kun den populationsbaserede screening, men også screening af det kontralaterale asymptomatiske bryst. Mammografi er en hurtig og billig metode, og de standardiserede projektioner, hvori mammografibilleder normalt præsenteres, gør undersøgelsen undersøgeruafhængig og giver mulighed for dobbeltgranskning.

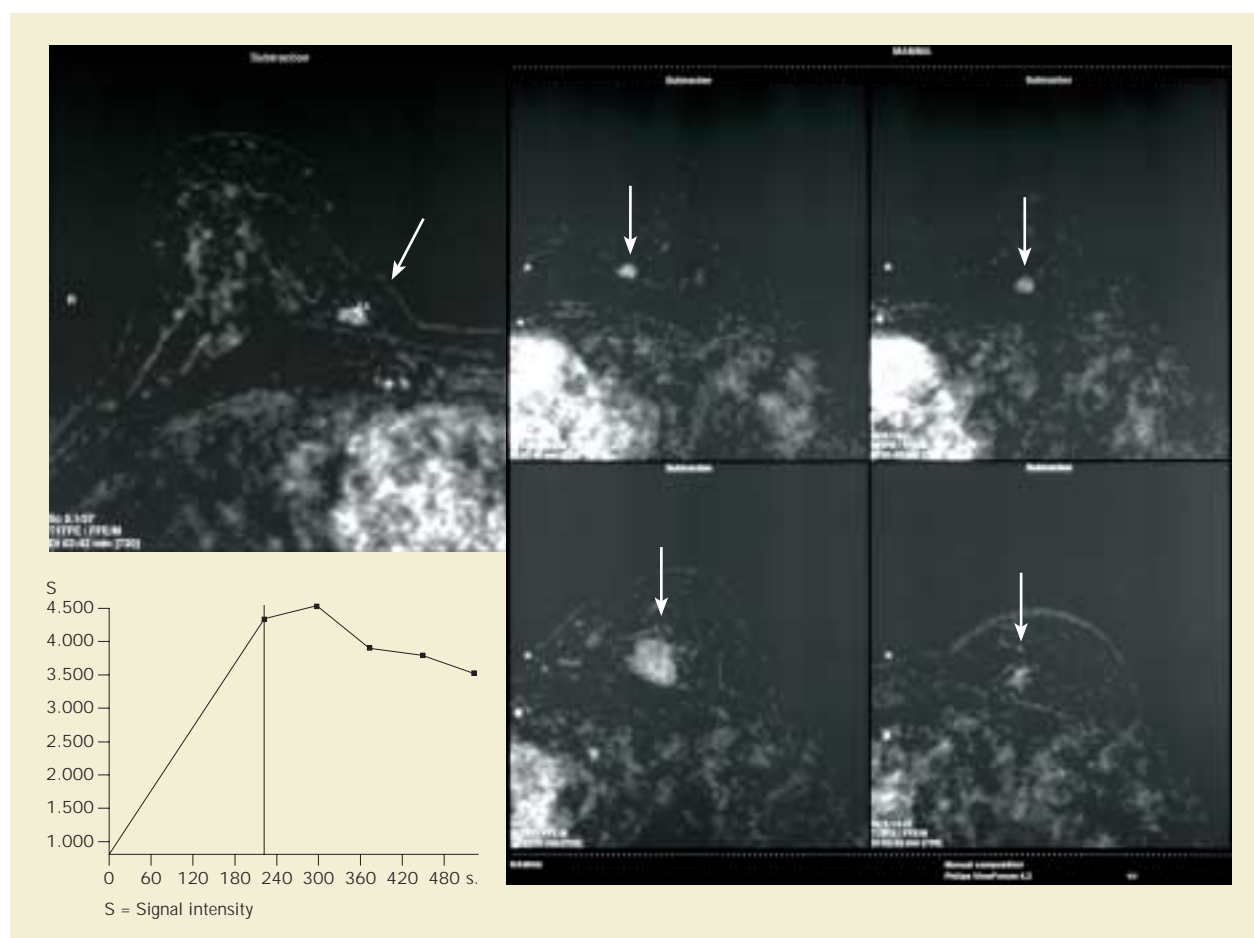
Ultralyd

Ultralydundersøgelse af mammae har igennem mange år først og fremmest været brugt til at differentiere mellem cyster og solide forandringer hos kvinder med et palpationsfund. Ultralyd og mammografi er komplementære metoder. Mammografiundersøgelsen er afhængig af forskellen i vævenes røntgentæthed og den højeste sensitiviteten ses i det fedtholdige bryst, hvor den røntgentætte cancer kontrasterer godt til det mørke fedtvæv. Ultralydundersøgelsen derimod er afhængig af forskelle i vævenes ekkogenicitet, og den højeste sensitivitet ses i det homogene, kirtelrige bryst. Efterhånden som teknikken er blevet forbedret med anvendelse af højfrekvente trans-

ducere, og erfaringen er blevet større, benyttes ultralyd ikke længere alene til at differentiere mellem cystiske og solide strukturer, men også til bedre at kunne differentiere mellem benigne og maligne forandringer hos kvinder med mammografisk uspecifikke eller suspekter forandringer og/eller et palpationsfund [5, 6]. Ultralydskanning er i dag et selvstændigt element jævnyrdig med mammografi i tripltesten (palpation, mammografi og/eller ultralyd og nålebiopsi) og et uundværligt redskab i forbindelse med invasive procedure som guidede biopsier, tumormarkeringer [6] og ved vurdering af de regionale lymfeknuder. Patienter med bioptisk verificeret malignitet i en lymfeknude vil ikke få tilbudt *sentinel node-operation*.

Ultralydskanning har også vist sig at være et værdifuldt supplement til mammografiscreening af kvinder med et tæt kirtelvæv. På denne baggrund har American College of Radiology Imaging Network for nylig igangsat et amerikansk multicenterstudie til vurdering af screening med kombineret mammografi og ultralydskanning af kvinder med høj genetisk risiko. I modsætning til mammografi er ultralydundersøgelsen i højere grad undersøgerafhængig, og dobbeltgranskning er ikke mulig. En høj grad af ekspertise er nødvendig for at nedsætte antallet af falsk positive resultater. Screening af asymptomatiske kvinder med ultralyd kan derfor ikke anbefales uden for protokol.

Hos unge kvinder, der ofte har et meget kirtelrigt bryst, og hos gravide og lakterende kvinder er mammografi af meget begrænset værdi. Ultralydundersøgelsen benyttes her ofte



Figur 2. Magnetisk resonans (MR)-mammografi viser den på mammografi og ultralyd påviste suspekterede forandring og i venstre mamma yderligere tre forandringer, som ikke er synlige på mammografi eller ultralydskanning. Ved mastektomi findes fire invasive duktalet carcinomer. Herudover findes ved MR-skanning af højre mamma en lille forandring med et patologisk opladningsmønster, som ikke ses på mammografi eller ultralydskanning. Histologisk undersøgelse viser skleroserende adenose, hvilket er en velkendt årsag til en falsk positiv MR-mammografi. (Billederne er udlånt af Radiologisk Afdeling, Sygehus Vendsyssel, Hjørring).

som eneste billediagnostiske modalitet ligesom ultralydskanning alene ofte kan være sufficent ved udredning på mistanke om proteseruptur.

Magnetisk resonans-mammografi

MR-mammografi er den sidst tilkommende af de tre almindeligt anvendte radiologiske modaliteter. Den blev i starten næsten udelukkende brugt til vurdering af om brystimplanter var intakte; en indikation som MR-skanning fortsat er meget velegnet til [7]. Først i 1989 startede brugen af MR-undersøgelsen til tumordiagnostik.

Ved MR-skanning exciteres kroppens brintprotoner med radiobølger i et stærkt magnetfelt. Undersøgelsen udføres i dag som dynamisk skanning før og efter indgift af kontrastmiddel og efterfølgende subtraktion [8]. Ved MR-undersøgelsen vurderes morfologien som ved mammografi, men MR giver herudover mulighed for at vurdere kinetikken i en given forandring.

Den teoretiske baggrund for denne vurdering er den neo-

angiogenese, som fremkommer ved malign tumordannelse, hvilket medfører et hurtigt optag og udvaskning af kontrastmiddel, som kan afbildes i et intensitetskurveforløb. Ved cancer mammae fremkommer et karakteristisk kurveforløb.

Mange studier viser, at MR-mammografi er både mammografi og ultralydskanning overlegen, når det drejede sig om multicentriske og multifokale cancere samt kontralaterale cancere [9].

I en række undersøgelser har man påvist, at MR generelt har en meget høj sensitivitet, i nogle opgørelser op til 100%, mens man i de samme undersøgelser har fundet vekslende specificitet. Falsk positive resultater forekommer, og undersøgelsen skal indpasses i kvindens cyklus. Undersøgelsen bør derfor fortsat betragtes som et supplement til mammografi og ultralyd (**Figur 1** og **Figur 2**).

Suspekterede områder, som ikke ses på anden måde end med MR, kan fjernes efter MR-vejledt nålemarkering.

Indikationerne for MR-mammografi er ikke endeligt fastlagt, men indikationer for MR-mammografi kan være mis-

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

tanke om implantatruptur, hvis ultralyd er usikker, og undersøgelse forud for planlagt lumpektomi [10]. Her synes brug af præoperativ MR at medføre færre recidiver i det opererede bryst. Andre indikationer kan være uafklarede fund ved mammografi og ultralydskanning og på det seneste screening af unge kvinder, der er i højrisikogruppe med påvist sygdomsgivende BRCA1- eller BRCA2-genmutation og ved stærk familiær disposition.

Undersøgelsen er i digital form og derfor i princippet undersøgeruafhængig.

Konklusion

Udredning og behandlingsmonitorering af cancer mammae er i dag en multimodalitetsopgave og en multidisciplinær opgave. Billeddiagnostikken udføres ved hjælp af tre komplementære billedmodaliteter og bør med få undtagelser, bl.a. undersøgelse af unge kvinder, anvendes i den rækkefølge de er nævnt ovenfor.

Et brystcenter bør have rådighed over alle tre modaliteter, og radiologerne skal kunne beherske alle modaliteter inklusive de tilknyttede invasive procedurer på højt niveau.

DBCG udstikker rammerne for det integrerede diagnostiske teams virke. Det anbefales at følge rekommandationerne og løbende at monitorere kvaliteten af diagnostikken i tæt samarbejde med mammakirurger og mammapatologer.

Korrespondance: *Ilse Vejborg*, Radiologisk Afdeling X, Rigshospitalet, DK-2100 København Ø. E-mail: rh02727@rh.dk

Antaget: 23. april 2007
Interessekonflikter: Ingen angivet.

Artiklen bygger på en større litteraturgennemgang. En fuldstændig litteraturliste kan fås ved henvendelse til forfatterne.

Litteratur

1. Poplack SP, Tosteson AN, Grove MR et al. Mammography in 53,803 women from the New Hampshire Mammography Network. *Radiology* 2000;217:832-40.
2. Kolb TM, Lichy J, Newhouse JH. Comparison of the performance of mammography, physical examination and breast us and evaluation of factors that influence them: an analysis of 27,825 patient evaluations. *Radiology* 2002;225:165-75.
3. Jensen A, Vejborg I, Severinsen N et al. Performance of clinical mammography: a nationwide study from Denmark. *Int J Cancer* 2006;119:183-91.
4. Ellis RL. Interdisciplinary breast care. *Semin Breast Dis* 2005;8:10-6.
5. Stavros AT, Thickman D, Rapp CL et al. Solid breast nodules: use of sonography to distinguish between benign and malignant lesions. *Radiology* 1995;196:123-34.
6. Skaane P. Ultrasonography as adjunct to mammography in the evaluation of breast tumours. *Acta Radiologica* 1999;40:suppl 420.
7. Hölmich LR, Vejborg I, Conrad C et al. The diagnosis of breast implant rupture: MRI findings compared with findings at explantation. *Eur J Radiol* 2005;53:213-25.
8. Kuhl CK, Mielcareck P, Klaschik S et al. Dynamic breast MR imaging: are signal intensity time course data useful for differential diagnosis of enhancing lesions? *Radiology* 1999;211:101-10.
9. Berg WA, Gutierrez L, NessAiver MS et al. Diagnostic accuracy of mammography, clinical examination US and MR imaging in preoperative assessment of breast cancer. *Radiology* 2004;233:830-49.
10. Conrad C, Corfittsen MT, Gyldholm N et al. Pre-operative MR-mammography in breast cancer patient. *European J Surg Oncol* 1999;25:142-5.

Præoperativ biopsidiagnostik ved mistanke om brystkræft

Overlæge Birgitte Bruun Rasmussen,
ledende overlæge Martin Bak & overlæge Fritz E. Rank

Nordsjællands Hospital, Hillerød, Patologifdelingen,
Odense Universitetshospital, Afdeling for Klinisk Patologi, og
Rigshospitalet, Patologifdelingen

Den præoperative biopsi er en del af den tripeldiagnostik, der i dag betragtes som guldstandard i udredningen af patienter med symptomer fra brystet. Tripeltesten består af tre delelementer: palpation, billeddiagnostik (mammografi evt. suppleret med ultralydundersøgelse) og biopsi, enten som finnålsaspirationscytologi (FNAC) eller som grov nålsbiopsi. De i tri-

peltesten implicerede faggrupper – kirurg, billeddiagnostiker og patolog – udgør evt. suppleret med onkolog det integrerede diagnostiske system [1]. Ideelt bør disse faggrupper mødes til konference minimum en gang ugentligt for at diskutere de patienter, der har fået udført tripeltest, og planlægge det videre forløb.

På europæisk plan er der specielt for mammografiscreening opstillet detaljerede retningslinjer for sikring af kvaliteten både på det multidisciplinære niveau og for de enkelte faggrupper. Disse retningslinjer kan også appliceres på patienter uden for screeningspopulationen [2]. I det følgende vil vi beskrive den patoanatomiske diagnostik i tripeltesten, herunder fordele og ulemper ved de to biopsityper, og kvalitetssikring af det diagnostiske udsagn.