

Mammadiagnostiek: integratie pathologie en radiologie

Harmien M. Zonderland, Marc J. van de Vijver en Mike Visser

Dames en Heren,

In het *Handboek organisatie van mammazorg*, beter bekend als de NABON-nota, worden doelstellingen gedefinieerd om een goede mammazorg te garanderen.¹ Het verkrijgen van een preoperatieve diagnose door middel van een biopsie bij meer dan 90% van de patiënten met mammacarcinoom is er één van. De kwaliteit van de onder beeldgeleide verrichte biopsie door de radioloog is vergelijkbaar met die van de vroegere diagnostische excisiebiopsie van de chirurg.² Toch kan het achterwege laten van die excisiebiopsie wel eens als een gemis worden ervaren. Een representatief biopt betekent immers geen radicale verwijdering, en de patholoog kan de afwijking er niet in toto in onderzoeken. Bovendien kan niet worden uitgesloten dat de biopsie niet representatief is voor de gehele afwijking.

BI-RADS-categorie Bij het beoordelen van mammafwijkingen gebruikt de radioloog het 'Breast imaging reporting and data system' (BI-RADS).³ In dit systeem is een classificatie opgenomen, waarmee de mate van verdenking op maligniteit weergegeven wordt. BI-RADS-categorie 1 en 2 worden toegekend aan niet-afwijkende, respectievelijk goedaardige beelden. Een afwijking van BI-RADS-categorie 3 is waarschijnlijk benigne, bij BI-RADS-categorie 4 kan de afwijking benigne of maligne zijn, bij BI-RADS-categorie 5 is de radioloog nagenoeg zeker van een maligniteit.

Bij een BI-RADS-categorie 4-afwijking is een biopsie absoluut noodzakelijk om zekerheid te verkrijgen over de diagnose, omdat het beeld radiologisch weliswaar verdacht is, maar niet kenmerkend. De diagnose van de patholoog moet daarbij aansluiten bij de differentiaaldiagnose van de radioloog om het verdere beleid te kunnen bepalen. Dit illustreren wij in deze les aan de hand van 3 casussen met een mamma-afwijking in BI-RADS-categorie 4.

Patiënt A is een vrouw van 77 jaar die de mammapolikliniek bezoekt omdat bij haar door de huisarts een goed afgrensbare, palpabele afwijking is waargenomen lateraal in de linker mamma. De tumor komt duidelijk in beeld bij mammografie, met een gelobde vorm en een scherp afgrensbare contour. Met echografie wordt een complexe massa gezien, deels bestaande uit vocht en deels uit solide

Academisch Medisch Centrum, Amsterdam.

Afd. Radiologie: dr. H.M. Zonderland,
mammaradioloog.

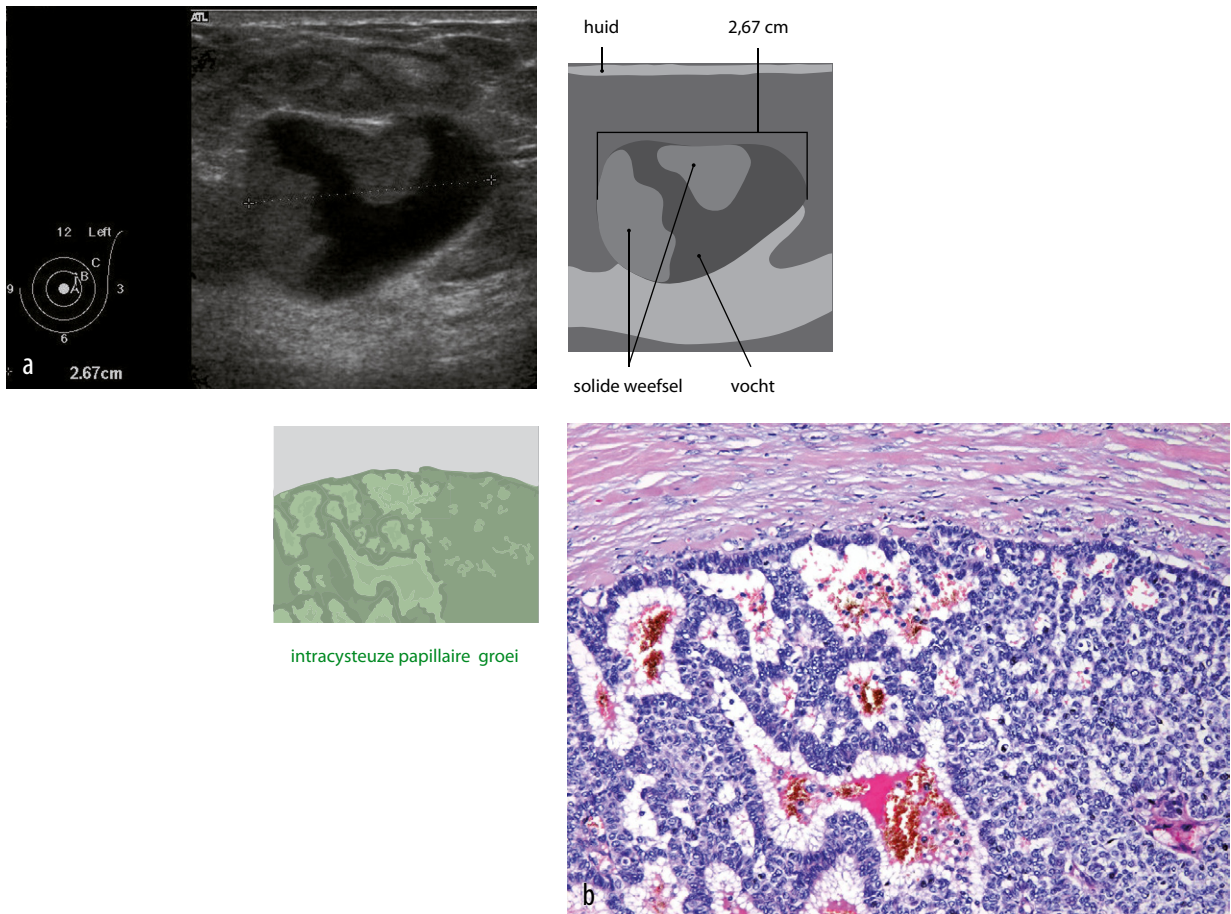
Afd. Pathologie: prof.dr. M.J. van de Vijver en
drs. M. Visser, klinisch pathologen.

Contactpersoon: dr. H.M. Zonderland
(h.m.zonderland@amc.uva.nl).

weefsel (figuur 1). Differentiaaldiagnostisch denken wij aan een intracysteus papilloom en een papillair carcinoom. Onder echogeleiding worden 2 biopsien met een 14 Gauge (G) biopsienaald (19,0 x 2,0 mm) genomen uit het solide deel van de afwijking. Ze tonen bij histopathologisch onderzoek het beeld van een intracysteus papillair carcinoom.

Patiënt ziet erg op tegen een operatie, omdat zij tevens hartklachten heeft. Ze hoopt dat jaarlijkse controle volstaat. De chirurg bespreekt met haar dat de uitslag van de biopsie past bij een weinig agressieve tumor, maar dat deze toch verwijderd moet worden, omdat noch op grond van de echografie, noch op grond van het pathologisch onderzoek kan worden uitgesloten dat er een invasieve component is. De uiteindelijke diagnose, na complete excisie, luidt: intracysteus papillair carcinoom (zie figuur 1b) met aan de ventrale zijde een focus van invasief ductaal carcinoom met een diameter van 0,5 cm (niet afgebeeld).

Patiënt B is een vrouw van 50 jaar die wordt verwezen vanuit het bevolkingsonderzoek (eerste ronde) in verband met microcalcificaties in de linker mamma. Deze microcalcificaties zijn in 4 clusters gegroepeerd. Een röntgengeleide biopsie met een 10 G-biopsienaald met een vacuümstelsel (19,0 x 4,0 mm) wordt uitgevoerd, waarbij 8 biopsien worden verkregen. De vergrotingsröntgenopname van de biopsien laat de microcalcificaties in detail zien: de calcificaties hebben ronde en amorphe vormen, met daarnaast ook grove, heterogene vormen. De typische lineaire microcalcificaties met ductale rangschikking, die altijd zeer verdacht zijn voor een slecht gedifferentieerd ductaal carcinoma in situ (DCIS) ontbreken (figuur 2a). Differentiaaldiagnostisch kan hier sprake zijn van een benigne afwijking, maar DCIS kan niet worden uitgesloten. De diagnose bij pathologisch onderzoek van de biopsien luidt: 'intraductale proliferatie, waarbij niet gedifferentieerd kan



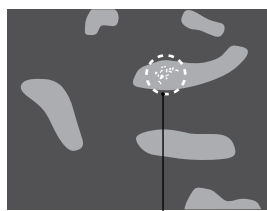
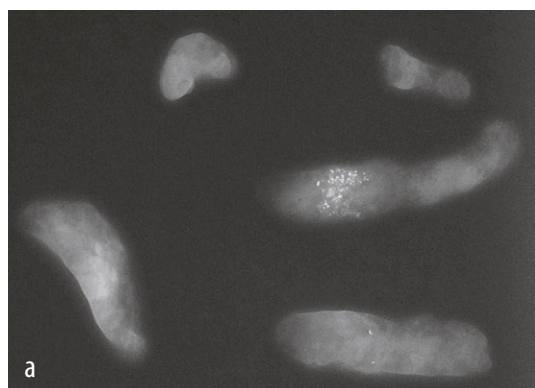
FIGUUR 1 Echografisch beeld van mammatumor bij patiënt A: (a) de tumor meet 2,67 cm en bestaat deels uit vocht (zwart) en deels uit solide weefsel (grijs), typisch voor een intracysteuze papillaire tumor; (b) histopathologisch beeld: het intracysteuze papillaire carcinoom ligt tegen de cystewand (HE-kleuring, circa 100 maal vergroot).

worden tussen een goed-gedifferentieerd DCIS, 'clinging type' (dat wil zeggen een groeipatroon, waarbij een enkele laag hoogcilindrische epitheelcellen het lumen bekleedt ,zie figuur 2b).

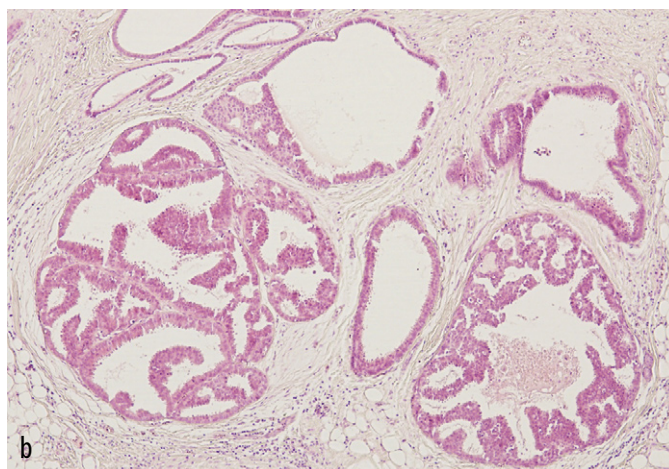
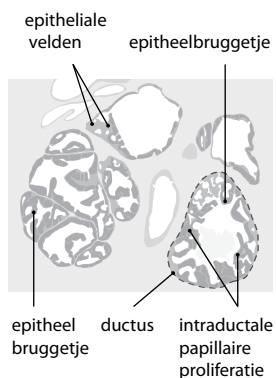
Patiënt gaat gebukt onder de wetenschap dat er in haar borst een afwijking zit, die mogelijk kwaadaardig is, of dat in de toekomst kan worden. Daarom wordt in overleg besloten 3 dicht bijeengelegen clusters te verwijderen. Een vierde cluster wordt in situ gelaten. Als deze cluster ook zou worden verwijderd, zou de ingreep zeer mutilerend worden. Het excisiebiopt toont dezelfde intraductale proliferaties, maar door de grotere hoeveelheid beschikbaar weefsel kan nu beter worden beoordeeld, dat de benigne aspecten domineren. Daarom wordt uiteindelijk geconcludeerd dat sprake is van floride, ductale hyperplasie, zonder aanwijzingen voor maligniteit.

Patiënt C is een vrouw van 45 jaar. Zij wordt door de huisarts verwezen naar de afdeling Radiologie, in verband met een klein, pijnlijk knobbeltje lateraal van de linker tepel, met als vraag of er sprake is van een cyste. Bij mammografie valt op dat zich links lateraal wat meer klierweefsel bevindt dan aan de rechter zijde. In dit restant klierweefsel wordt een cluster microcalcificaties gezien, die voornamelijk grof heterogeen van vorm zijn. De omvang van dit cluster bedraagt ongeveer 1,5 cm. Ook hier kan differentiaaldiagnostisch sprake zijn van een benigne afwijking of van DCIS, maar de verdenking op DCIS is groter.

Echografie van het palpabele gebied toont hooguit enkele echoarme structuren, die op ducti lijken; een echte massa komt niet in beeld. Patiënte wordt doorverwezen naar de mammapolikliniek en er wordt een röntgengeleide biopsie verricht met een 10 G-naald met een vacuümsysteem. Er worden 6 biopten verkregen waarop de patholoog als diag-



cluster van microcalcificaties



FIGUUR 2 (a) Vergroot radiologisch beeld van enkele mammabiopten van patiënt B, verkregen met behulp van het vacuümbiopsiesysteem. In het grootste biopt worden ronde, maar ook grove, heterogene microcalcificaties gezien. (b) Microscopisch beeld: intraductale proliferatie met vorming van irregulaire epitheliale velden en kleine papillen met bruggetjes, zoals gezien kunnen worden bij benigne hyperplasie of bij goed-gedifferentieerd ductaal carcinoma in situ, zogenaamd 'clinging type' (HE-kleuring, circa 100 maal vergroot).

nose stelt: 'slecht gedifferentieerd (graad 3) DCIS, geen aanwijzingen voor invasieve groei'.

Omdat niet alleen de microkalk, maar ook het asymmetrische klierweefsel zorgen baart, wordt een MRI-scan vervaardigd. In het laterale bovenkwadrant van de linker mamma wordt een langwerpig gebied gezien in de vorm van een segment met snelle, intensieve aankleuring (figuur 3a). Dit gebied is 3 cm lang. Het is dus groter dan de omvang van het cluster microkalk. Bij deze patiënt wordt de MRI als doorslaggevend beschouwd en er wordt na draadgeleide lokalisatie een lumpectomie uitgevoerd van ruim 3 cm diameter.

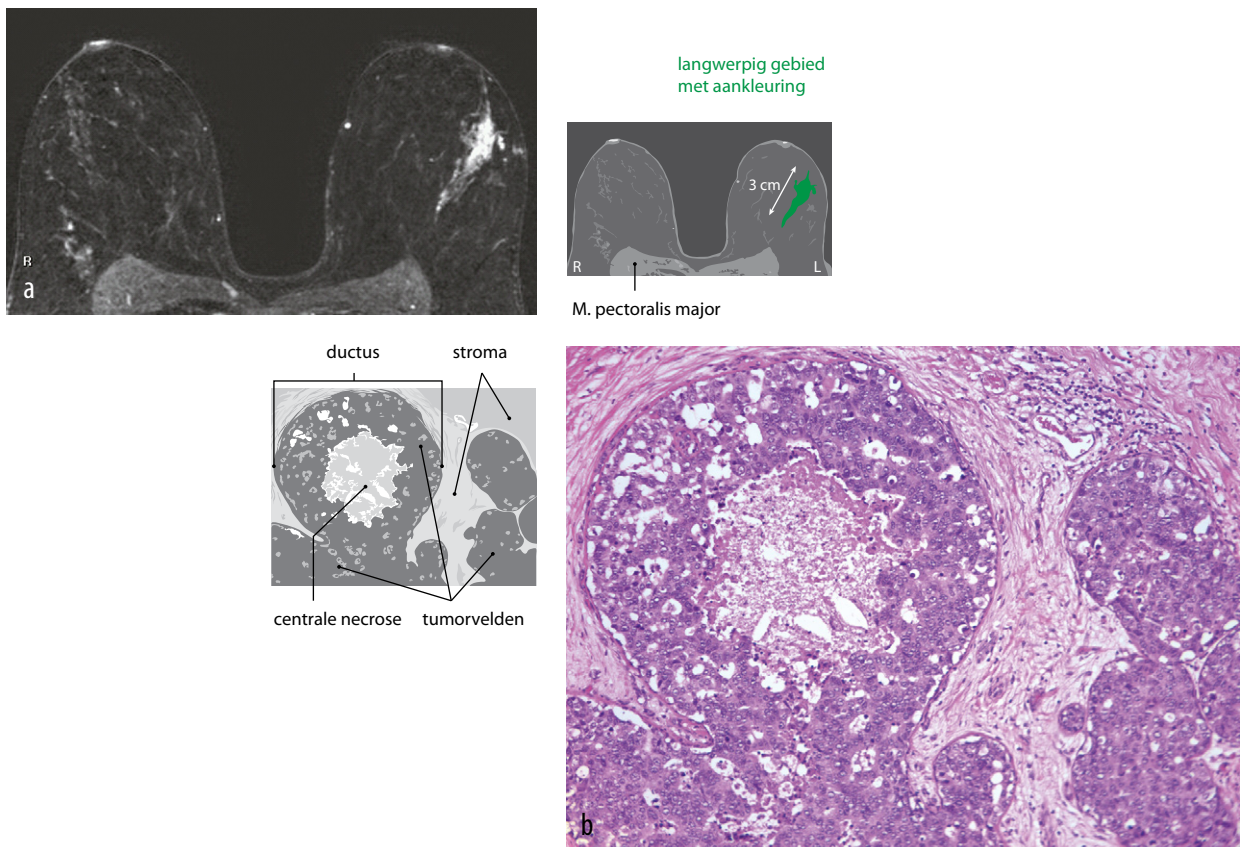
Het microscopisch onderzoek laat zien dat er sprake is van een slecht gedifferentieerd DCIS met een maximale diameter van ongeveer 3 cm, zonder invasieve component (zie figuur 3b). De snijranden zijn vrij van tumorweefsel.

BESCHOUWING

De radioloog heeft ten behoeve van de mammadiagnostiek diverse middelen tot zijn beschikking.

Mammografie Dit onderzoek geldt nog steeds als de basis van de mammadiagnostiek en is het enige onderzoek dat als screeningsmiddel heeft geleid tot een mortaliteitsdaling. Voor de leeftijdsgroepen van 55-74 jaar bedraagt deze mortaliteitsdaling 2,3-2,8% per jaar.⁴ Deze daling heeft een duidelijke relatie met de invoering van het bevolkingsonderzoek; slechts ongeveer een derde deel is toe te schrijven aan verbeterde behandeling en veranderingen in de populatie.⁴ De digitalisering van het mammografisch onderzoek heeft geleid tot een sterk verbeterde contrastresolutie, waardoor veel vaker microcalcificaties worden herkend.

Naast de vraag of de biopsie representatief is voor de gehele afwijking, speelt ook de door de patholoog gebruikte nomenclatuur een rol. Het woord 'carcinoom' in DCIS roept onrust op bij behandelaar en patiënt, die daarom



FIGUUR 3 (a) MRI-afbeelding van beide mammae van patiënt C, na intraveneuze toediening van contrastmiddel: er komt een 3 cm lang, spoelvormig gebied in beeld met snelle, intensieve aankleuring (wit). (b) Microscopische afbeelding van het excisiepreparaat, waarop een verwijde ductus, met hierin een solide rand atypische epitheelcellen, te zien is. Dit past bij slecht gedifferentieerd carcinoma in situ. Centraal in het tumorweefsel is er necrose (HE-kleuring, circa 100 maal vergroot).

meestal besluiten tot totale verwijdering, ook al is de kans erg klein dat dit carcinoom voor de patiënt een echte bedreiging zal gaan vormen. Het voorstel om dan maar de nomenclatuur aan te passen, van 'ductaal carcinoma in situ' (DCIS) naar 'ductale intra-epitheliale neoplasië' (DIN), kent voor- en tegenstanders. De voorstanders zien hierin een begin van de strijd tegen overdiagnostiek. De tegenstanders stellen dat dit beeld wel degelijk een vorm van oncologische zorg behoeft, een reden om de term 'carcinoom' te handhaven. Bij patiënt B was de benigne diagnose op het excisiebiopt met veel grotere zekerheid te stellen dan op het naaldbiopt. Dit rechtvaardigde het besluit om tot een niet-radicaal excisie over te gaan.

Echografie De kracht van de echografie ligt in de nadere karakterisering van waargenomen massa's. De specificiteit is afhankelijk van de aard van de massa. Soms, zoals bij de complex cysteuze afwijking van patiënt A, is het beeld zo karakteristiek, dat het meer zegt dan een bioptdiagnose. Er zijn bij deze patiënte slechts 2 biopten verkregen – was een herhaling van de biopsie misschien zinvol geweest? Voor een hoge betrouwbaarheid van een histologische uitslag na biopsie uit een solide tumor zijn minder biopten nodig dan bij microcalcificaties.⁵ Daarnaast is het voor een zekere differentiatie tussen een maligne of een benigne papillaire afwijking aan te bevelen, dat de patholoog de gehele afwijking kan onderzoeken. Bij herhaling van de biopsie was het 0,5 cm grote, invasieve haardje waarschijnlijk gemist, terwijl de indicatie voor excisie al gesteld was. Deze tussenstap had slechts tijdsverlies opgeleverd.

MRI van de mamma MRI van de mamma is in de Nederlandse ziekenhuizen aan een opmars bezig. MRI heeft de hoogste sensitiviteit ten aanzien van de detectie van maligne mammatumoren, ook de grootte van de tumor wordt er het meest accuraat mee vastgesteld. De keerzijde van de medaille is het grote aantal foutpositieve nevenbevindingen. MRI is een kostbare onderzoeksmethode, die bovendien niet bij iedereen uitvoerbaar is.⁶ De resultaten van MRI als hulpmiddel voor de chirurg om de radicaliteit van de operatieve ingreep te vergroten, zijn tot nu toe minder spectaculair dan verwacht.⁷ Bij het slecht gedifferentieerde (graad 3) DCIS zijn ze veelbelovend, doordat MRI de uitbreiding van het DCIS in het mammaweefsel vaak beter weergeeft dan het veld microkalk op het mammogram.⁶ Het accuraat weergeven van de omvang van het DCIS is des te belangrijker, omdat volledige verwijdering ook 100% genezing betekent.

Om de MRI ook te gebruiken als probleemoplosser bij clusters microcalcificaties, zoals die van patiënt B, vinden wij een slecht idee. De MRI zou dan een uitspraak moeten doen over de benigne of maligne aard hiervan, terwijl de specificiteit van de MRI zelfs slechter is dan die van de biopsie. Bij patiënt B had deze tussenstap dan ook slechts onzekerheid opgeleverd.

- De preoperatieve biopsie heeft de plaats ingenomen van de diagnostische excisiebiopsie van de chirurg.
- De pathologische beelden van deze preoperatieve biopten zijn niet altijd representatief voor de gehele afwijking.
- De uitslag van deze biopsie dient daarom altijd te worden gerelateerd aan de radiologische beeldvormende techniek die de mamma-afwijking het beste weergeeft.
- Afhankelijk van het type afwijking is de mammografie, de echografie óf de MRI de beeldvormende techniek van keuze, om de pathologische uitslag mee te vergelijken en om het definitieve beleid te kunnen bepalen.

Dames en Heren,

Bij een patiënt met een BI-RADS-categorie 4-afwijking dient men de pathologie-uitslag in verband te brengen met de radiologische bevindingen. Soms is daarbij echografie het nuttigst, zoals bij patiënt A, soms mammografie, zoals bij patiënt B, en soms MRI, zoals bij patiënt C. In de mammadiagnostiek moet dus een keuze worden gemaakt welke techniek het geschiktst is voor welke afwijking. In het verslag wordt vervolgens een verband gelegd tussen de klinische bevindingen en de geïntegreerde radiologische bevindingen, waarbij geprobeerd moet worden een differentiaaldiagnose op te stellen. De patholoog op zijn of haar beurt moet bij het beoordelen van biopten of excisiepreparaten altijd de radiologische bevindingen betrekken. Dit onderstreept de noodzaak van het multidisciplinair overleg; bij voorkeur vindt dit plaats aansluitend aan de mammapolikliniek. In de NABON-nota staat als doelstelling geformuleerd, dat meer dan 90% van alle carcinoompatiënten in een dergelijk overleg moet worden besproken, maar minstens zo belangrijk is dat alle patiënten met een BI-RADS-categorie 4-afwijking de revue passeren.¹ De combinatie van het radiologisch beeld en de pathologische bevindingen helpt de chirurg bij het besluit of excisie moet plaatsvinden en welke chirurgische interventie dan de beste is.

Belangenconflict: geen gemeld

Financiële ondersteuning voor dit artikel: geen gemeld.

Aanvaard op 23 februari 2011

Citeer als: Ned Tijdschr Geneeskd. 2011;155:A2967

[➤ Meer op www.ntvg.nl/klinischepraktijk](http://www.ntvg.nl/klinischepraktijk)

LITERATUUR

- 1 Nationaal Borstkanker Overleg Nederland (NABON). NABON-Nota; Handboek organisatie mammazorg. Amsterdam: Vereniging van Integrale Kankercentra; 2008 .
- 2 Bruening W, Fontanarosa J, Tipton K, et al. Systematic review: comparative effectiveness of core-needle and open surgical biopsy to diagnose breast lesions. *Ann Intern Med.* 2010;152:238-46.
- 3 American College of Radiology. Breast Imaging Reporting and Data System (BI-RADS). 4th ed. Reston, VA, USA: American College of Radiology; 2003 .
- 4 Otten JD, Broeders MJ, Fracheboud J, et al. Impressive time-related influence of the Dutch screening programme on breast cancer incidence and mortality, 1975-2006. *Int J Cancer.* 2008;123:1929-34 .
- 5 Fishman JE, Milikowski C, Ramsinghani R, et al. US-guided core-needle biopsy of the breast: how many specimens are necessary? *Radiology.* 2003;226:779-82.
- 6 Kuhl CK, Schrading S, Bieling HB, et al. MRI for diagnosis of pure ductal carcinoma in situ: a prospective observational study. *Lancet.* 2007;370:485-92.
- 7 Houssami N, Ciatto S, Macaskill P, et al. Accuracy and surgical impact of magnetic resonance imaging in breast cancer staging: a systematic review and meta-analysis in detection of multifocal and multicentric cancer. *J Clin Oncol.* 2008;26:3248-58.