

Mammografi, ultraljud och nålbiopsi bas för bilddiagnostik

NYA METODER SOM TOMOSYNTER, AUTOMATISERAT BRÖSTULTRALJUD OCH FÖRKORTAD MRT-UNDERSÖKNING GER NYA MÖJLIGHETER

Sophia Zackrisson, överläkare, docent, verksamhetsområde bild och funktion, Skånes universitetssjukvård, Malmö/Lund
 ● sophia.zackrisson@med.lu.se

Kristina Lång, med dr, specialistläkare i radiologi, Unilabs Bröstcentrum Malmö, Skånes universitetssjukvård, Malmö

Karin Leifland, överläkare, verksamhetsområdeschef, VO bilddiagnostik & onkologi, Södersjukhuset, Stockholm

Per Hall, professor i epidemiologi, Karolinska institutet, Stockholm

Ingvar Andersson, docent, överläkare, Unilabs Bröstcentrum Malmö, Skånes universitetssjukvård, Malmö

En **standardundersökning** av en patient som söker för en knuta i bröstet, eller andra symtom som inger misstanke om bröstcancer, består av mammografi, ultraljud och nålbiopsi. Med mammografi kan man upptäcka bröstcancer i ett tidigt, även asymtomatiskt skede. Detta innefattar både invasiva tumörer och in situ-tumörer, där de sistnämnda kan detekteras genom att identifiera mikroförläringar.

Mammografi har också blivit standardmetod för bröstcancerscreening – ett område där Sverige varit ett föregångsland.

Tomosyntes och kontrastförstärkt mammografi

En förbättring av mammografitekniken utgör utvecklingen av tomosyntes, en skiktröntgenteknik liknande datortomografi, vilken ger ökad sensitivitet (Figur 1). Tomosyntes har visat sig vara användbar i såväl kliniskt sammanhang som screening [1]. I stora prospektiva screeningstudier (med mellan 7 000 och 25 000 kvinnor) har man funnit att tomosyntes som enskild modalitet eller i kombination med mammografi ger ca 30-procentig ökning av cancerdetektionen jämfört med konventionell screeningmammografi, och med bibehållen acceptabel nivå på återkallningsfrekvens (under 5 procent) [2-5].

Resultaten är således lovande, men tomosyntesens roll i screening är ännu inte helt färdigutredd. Till exempel bör effekten på intervallcancerfrekvens och tumörbiologisk relevans av tomosyntesupptäckta tumörer klargöras.

En annan utveckling av mammografitekniken är kontrastförstärkt mammografi, vilken kan bidra till differentialdiagnostik mellan maligna och benigna förändringar. Kontrastförstärkt mammografi kan användas för att bättre kartlägga utbredning av cancer, speciellt vid multifokalitet hos kvinnor med tät bröstvävnad [6].

Ultraljud och automatiserat tredimensionellt ultraljud

Mammografiundersökning kompletteras i flertalet kliniska fall med ultraljundsundersökning av bröst och axill, vilket också gäller kvinnor som återkallats för vidare utredning på basis av screeningundersökning. Metoden är speciellt värdefull om bröstet är körtelrika.

Ultraljudstekniken har efter hand utvecklats från att från början mest användas för att differentiera mellan cystiska och solida tumörer till att numera förtydliga och ibland till och med upptäcka tumörer som inte syns på mammografibilden. Metoden har också



Figur 1. En 11 mm stor lobulär cancer, histologisk grad 2, som inte är synlig med konventionell mammografibild (till vänster) men tydligt avbildad som en strålig förändring med tomosyntes (till höger, blå cirkel). Den infällda ultraljudsbilden visar ett utseende som är förenligt med malignitet: låg ekogenitet i lesionen med hyperekogen randzon samt ekoskugga [21]. Publiceras med tillstånd av Elsevier.

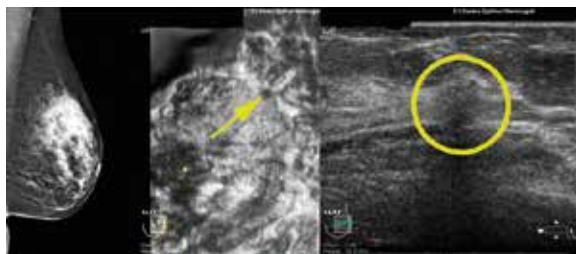
stor användning som vägledning för nålbiopsier.

Ytterligare karakterisering av fynd kan göras genom ultraljudselastografi, som kan kvantifiera styvheten i förändringar. Cancertumörer uppvisar ökad styvhet jämfört med benigna solida förändringar, exempelvis fibroadenom, vilket gör att nålbiopsi kan undvikas [7].

Ultraljundsundersökning som screeningmetod är tilltalande, eftersom röntgenstrålning inte används, men metoden har inte fått något större genomslag

HUVUDBUDSKAP

- Mammografi, ultraljud och nålbiopsi utgör basen vid bilddiagnostik av misstänkt bröstcancer.
- Tomosyntes är en förbättrad mammografiteknik med potentiell användning inom såväl rutindiagnostik som screening.
- Magnetresonanstomografi (MRT) är en känslig metod som används på speciella indikationer.
- Framtidens screeningprogram kan komma att baseras på kvinnans individuella cancerrisk och innehålla olika bildmetoder, tex tomosyntes, automatiserat bröstultraljud och förkortade MRT-undersökningar.



Figur 2. En tumör i vänster bröst som är synlig enbart med tredimensionell automatiserad ultraljudsskanning: tumören visas i koronalt plan (pil) och i transversalplan (cirkel). Tumören var inte påvisbar med mammografiundersökning, bild längst till vänster [9]. Publiceras med tillstånd från Elsevier.

beroende på tidsåtgång och att tekniken är undersökarberoende samt på grund av ökat antal falskt positiva fynd [8]. Detta har delvis lösts med automatiserad ultraljudsskanning (ABUS, automated breast ultrasound), som har utvecklats som ett komplement till mammografiscreening för kvinnor med tät bröstvävnad.

Metoden ger en tredimensionell ultraljudsbild, vilken kan granskas likt en skiktröntgen i olika plan (Figur 2). Automatiserad ultraljudsskanning har i en svensk studie och i en amerikansk multicenterstudie på kvinnor med tät bröstvävnad visat en signifikant ökad upptäckt av invasiv bröstcancer [9, 10]. Nackde-

»Inom bilddiagnostiken går utvecklingen mot att, i tillägg till ytterligare mer högupplöst strukturell avbildning, även ge funktionell information om vävnadstyper ...«

lar är att undersökning och granskning tar längre tid än en screeningmammografi; dock pågår optimering av dessa parametrar liksom analys av huruvida de ytterligare tumörer som upptäcks med automatiserad ultraljudsskanning är kliniskt relevanta, aggressiva tumörer eller inte.

Nålbiopsi och trippeldiagnostik

Som komplement till palpation och bilddiagnostik vid misstanke om cancer görs även nålbiopsi, även kallad trippeldiagnostik, vilken ger hög diagnostisk säkerhet [11]. Från finnålspunktioner har man övergått till att i dag nästan uteslutande använda mellannålsbiopsier vid misstanke om cancer. Finnålspunktion används dock vid punktion av misstänkt patologisk lymfkörtel.

Vakuummassisterad biopsi har introducerats på en del bröstcentra. Den metoden ger större biopsier, vilket ökar sannolikheten för att få representativ vävnad.

Magnetresonanstomografi av bröst

Kontrastförstärkt magnetresonanstomografi (MRT)

av bröst är den mest känsliga metoden att upptäcka och kartlägga utbredning av bröstcancer och är inte begränsad av bröstvävnadens täthet [12]. Utöver morfologisk karakterisering kan man i de flesta fall differentiera mellan benigna och maligna förändringar genom att analysera kontrastdynamiken (gadoliniumkontrastmedel intravenöst). Maligna tumörer uppvisar ökad kärlnybildning, vilket oftast ger snabb uppladdning och utsöndring av kontrastmedel. En begränsning är att MRT har relativt låg specificitet jämfört med mammografi [12].

Indikationerna för MRT av bröst innefattar screening av kvinnor med förhöjd risk för bröstcancer, såsom BRCA1- och BRCA2-mutationsbärare. Dessa kvinnor följs vanligen årligen med MRT mellan 25 och 55 års ålder, med tillägg av mammografi mellan 30 och 75 års ålder [13]. Mammografi är ett rationellt komplement till följd av att MRT inte avbildar mikroförkalkningar med lika hög känslighet.

Övriga möjliga indikationer för MRT av bröst är klinisk misstanke om cancer där mammografi och ultraljud är inkonklusiva, axillmetastaser eller generaliserad cancer där mammografi och ultraljud visar normala fynd, preoperativ utredning av multifokalitet, utvärdering av effekten av neoadjuvant kemoterapi samt implantatkomplikationer [14].

Användning av preoperativ MRT för förbättrad kartläggning av tumörutbredning i syfte att minska antal reoperationer och återfall diskuteras, men det saknas tydlig evidens för denna strategi [15]. Begränsad tillgång till MRT och i viss mån även utmaningar med falskt positiva fynd gör att användningen av MRT varierar. Användning av MRT lär dock öka i framtiden; tex har förkortade MRT-protokoll i screening av kvinnor med tät bröstvävnad visat lovande resultat [16].

Mer högupplösande och funktionella bildmetoder

Inom bilddiagnostiken går utvecklingen mot att, i tillägg till ytterligare mer högupplöst strukturell avbildning, även ge funktionell information om vävnadstyper, bl a bröst-DT och bröst-PET.

Fotoakustik är en optisk metod, som bl a mäter syremättnad och med målsökande nanopartiklar specifikt inriktade på tumörceller kan öka möjligheterna för bl a responsutvärdering av målsökande terapi [17].

Faskontrastmammografi är under tidig utveckling och ger utöver förbättrad strukturell avbildning en karakterisering av olika typer av vävnad, tex differentiering mellan benigna och maligna mikroförkalkningar [18].

Individualiserad screening och behandlingsmonitorering

Det svenska programmet för mammografiscreening är välorganiserat, tillgängligt och numera gratis, och det håller hög klinisk kvalitet. En svaghet i nästan alla screeningprogram är dock antagandet att alla kvinnor inom ett givet åldersintervall har samma risk att diagnostiseras med bröstcancer och alltså ska screenas på exakt samma sätt.

Livsstilsfaktorer, reproduktiv historia, genetiska förändringar och mammografibildens utseende tillhör de faktorer som påverkar risken att diagnostiseras med bröstcancer senare i livet. Dagens riskmodeller gör det möjligt att med tämligen stor säkerhet ge en individuell uppskattning av risken. Det är alltså möj-

ligt att erbjuda alla kvinnor som kommer för mammografiscreening en riskbedömning och på basis av fyndet skraddarsy framtida screening. Kvinnor med hög risk och tät bröstvävnad skulle erbjudas intensifierad screening och ett tillägg till mammografi, text tomosyntes, automatiserad ultraljudsskanning eller förkortad MRT. Kvinnor med mycket låg risk skulle å andra sidan erbjudas screening med glesare intervall.

Ett ytterligare, relativt nyupptäckt område för hur mammografibilder kan användas är behandlingsmonitorering. Under de senaste åren har en handfull artiklar visat att förändringar i den mammografiska tätheten är ett utmärkt mått på terapierespons [19,20]. Tamoxifen minskar tätheten hos vissa patienter, och de patienter där den mammografiska tätheten uppvisar

uttalad minskning har betydligt bättre prognos än de patienter där tätheten inte minskar. I en svensk studie påvisades en 50-procentig minskning av risken att avlida i bröstcancer efter 15 års uppföljning för de patienter där tätheten under det första årets behandling minskade med minst 20 procent i jämförelse med patienter där tätheten inte minskade i samma utsträckning [19]. ○

● Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Sophia Zackrisson har erhållit föreläsararvoden och resebidrag från Siemens Healthineers och AstraZeneca. Kristina Lång har erhållit föreläsararvoden och resebidrag från Siemens Healthineers.

Citera som: Läkartidningen. 2017;114:EECU

REFERENSER

- Vedantham S, Karellas A, Vijayaraghavan GR, et al. Digital breast tomosynthesis: state of the art. *Radiology*. 2015;277:663-84.
- Lång K, Andersson I, Rosso A, et al. Performance of one-view breast tomosynthesis as a stand-alone breast cancer screening modality: results from the Malmö Breast Tomosynthesis Screening Trial, a population-based study. *Eur Radiol*. 2016;26:184-90.
- Ciatto S, Houssami N, Bernardi D, et al. Integration of 3D digital mammography with tomosynthesis for population breast-cancer screening (STORM): a prospective comparison study. *Lancet Oncol*. 2013;14:583-9.
- Skaane P, Bandos AI, Gullien R, et al. Comparison of digital mammography alone and digital mammography plus tomosynthesis in a population-based screening program. *Radiology*. 2013;267:47-56.
- Bernardi D, Macaskill P, Pellegrini M, et al. Breast cancer screening with tomosynthesis (3D mammography) with acquired or synthetic 2D mammography compared with 2D mammography alone (STORM-2): a population-based prospective study. *Lancet Oncol*. 2016;17:1105-13.
- Diekmann F, Freyer M, Diekmann S, et al. Evaluation of contrast-enhanced digital mammography. *Eur J Radiol*. 2011;78:112-21.
- Giannotti E, Vinnicombe S, Thomson K, et al. Shear-wave elastography and greyscale assessment of palpable probably benign masses: is biopsy always required? *Br J Radiol*. 2016;89:20150865.
- Sprague BL, Stout NK, Schechter C, et al. Benefits, harms, and cost-effectiveness of supplemental ultrasound screening for women with dense breasts. *Ann Intern Med*. 2015;162:157-66.
- Wilczek B, Wilczek HE, Rasouliyan L, et al. Adding 3D automated breast ultrasound to mammography screening in women with heterogeneously and extremely dense breasts: Report from a hospital-based, high-volume, single-center breast cancer screening program. *Eur J Radiol*. 2016;85:1554-63.
- Brem RF, Tabar L, Duffy SW, et al. Assessing improvement in detection of breast cancer with three-dimensional automated breast US in women with dense breast tissue: the SonoInsight Study. *Radiology*. 2015;274:663-73.
- Evidence relevant to guidelines for the investigation of breast symptoms. Second edition, February 2006. Camperdown, NSW: National Breast Cancer Centre; 2006.
- Heywang-Kobrunner SH, Hacker A, Sedlacek S. Magnetic resonance imaging: the evolution of breast imaging. *Breast*. 2013;22 Suppl 2:S77-82.
- Regionala cancercentrum i samverkan. Bröstcancer. Nationellt vårdprogram. <http://www.cancercentrum.se/globalassets/cancerdiagnoser/brost/vardprogram/vp-brost-cancer.pdf>
- Sardanelli F, Boetes C, Borisch B, et al. Magnetic resonance imaging of the breast: recommendations from the EUSOMA working group. *Eur J Cancer*. 2010;46:1296-316.
- Houssami N, Turner R, Macaskill P, et al. An individual person data meta-analysis of preoperative magnetic resonance imaging and breast cancer recurrence. *J Clin Oncol*. 2014;32:392-401.
- Kuhl CK, Schrading S, Strobil K, et al. Abbreviated breast magnetic resonance imaging (MRI): first postcontrast subtracted images and maximum-intensity projection-a novel approach to breast cancer screening with MRI. *J Clin Oncol*. 2014;32:2304-10.
- Zackrisson S, van de Ven SM, Gambhir SS. Light in and sound out: emerging translational strategies for photoacoustic imaging. *Cancer Res*. 2014;74:979-1004.
- Wang Z, Hauser N, Singer G, et al. Non-invasive classification of microcalcifications with phase-contrast X-ray mammography. *Nat Commun*. 2014;5:3797.
- Li J, Humphreys K, Eriksson L, et al. Mammographic density reduction is a prognostic marker of response to adjuvant tamoxifen therapy in postmenopausal patients with breast cancer. *J Clin Oncol*. 2013;31:2249-56.
- Nyante SJ, Sherman ME, Pfeiffer RM, et al. Prognostic significance of mammographic density change after initiation of tamoxifen for ER-positive breast cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2015;Feb 6:107(3).
- Houssami N, Lång K, Bernardi D, et al. Digital breast tomosynthesis (3D-mammography) screening: a pictorial review of screen-detected cancers and false recalls attributed to tomosynthesis in prospective screening trials. *Breast*. 2016;26:119-34.