



# Klinisk mammaradiologi

## - Prioriteringsgrupper

### Version 1.0

#### **GODKENDT**

##### **Faglig godkendelse**

10. juni 2021

##### **Administrativ godkendelse**

28. september 2021 (Sekretariatet for Kliniske Retningslinjer på Kræftområdet)

#### **REVISION**

Planlagt: 10. juni 2024

#### **INDEKSERING**

DBCg, mammaradiologi,  
prioriteringsgrupper

# Indholdsfortegnelse

1. Anbefalinger (Quick guide).....	2
Prioritering på baggrund af vurdering af sandsynlighed for cancer.....	2
Billeddiagnostik ved palpabel tumor.....	2
Billeddiagnostisk suspekt forandring.....	3
Billeddiagnostik ved mistanke om Mb. Paget.....	3
Billeddiagnostik ved Patologisk papil sekretion (PPS).....	3
Søgen efter primær okkult cancer med verificerede aksillære lymfeknudemetastaser (unilateralt) og hævede aksillære lymfeknuder uden kendt årsag.....	3
Billeddiagnostik ved nytilkommen eller progredierende papil- og hudindtrækning.....	4
Billeddiagnostik ved ikke puerperal mastitis.....	4
Billeddiagnostik ved Mastalgi.....	4
Billeddiagnostik forud for planlagt ikke-onkologisk plastikkirurgi.....	4
2. Introduktion.....	5
3. Grundlag.....	6
Prioritering på baggrund af vurdering af sandsynlighed for cancer.....	6
Billeddiagnostik ved palpabel tumor.....	7
Billeddiagnostisk suspekt forandring.....	9
Billeddiagnostik ved mistanke om Mb. Paget.....	10
Billeddiagnostik ved Patologisk papil sekretion (PPS).....	11
Søgen efter primær okkult cancer med verificerede aksillære lymfeknudemetastaser (unilateralt) og hævede aksillære lymfeknuder uden kendt årsag.....	13
Billeddiagnostik ved nytilkommen eller progredierende papil- og hudindtrækning.....	14
Billeddiagnostik ved ikke puerperal mastitis.....	16
Billeddiagnostik ved Mastalgi.....	17
Billeddiagnostik forud for planlagt ikke-onkologisk plastikkirurgi.....	19
4. Referencer.....	21
5. Metode.....	25
6. Monitorering.....	26
7. Bilag.....	26
8. Om denne kliniske retningslinje.....	27

# 1. anbefalinger (Quick guide)

## Prioritering på baggrund af vurdering af sandsynlighed for cancer

1. Såfremt patienten har én eller flere af følgende symptomer, skal patienten udredes i pakkeforløb - Prioriteringsgruppe 1 (B).
  - Palpatorisk suspekt tumor
  - Billediagnostisk suspekt forandring
  - Papil-areolaeksem/ulceration, obs. Morbus Paget
  - Blodig eller klar/serøs sekretion fra papil hos mænd
  - Ukendt primær tumor med bioptisk verificerede aksilmetastaser
  - Klinisk suspekter lymfeknuder
  - Nytilkommen papil -/areola- og/eller hudindtrækning
2. Såfremt patienten har én eller flere af følgende symptomer, skal patienten udredes under udredningsgarantien - Prioriteringsgruppe 2 (B).
  - Palpatorisk benign tumor
  - Blodig eller klar/serøs sekretion fra papil hos kvinder
  - Hævede aksillære lymfeknuder uden kendt årsag
  - Vedvarende ( $\geq 3$  mdr.) fokal mastalgi (mindre end en kvadrant) eller ved ledsagende symptomer
3. Såfremt patienten har én eller flere af følgende symptomer, kan patienten udredes ved screening - Prioriteringsgruppe 3 (B).
  - Fokal mastalgi (mindre end en kvadrant) hos kvinder  $\geq 40$  år
  - Mastitis
  - Billediagnostik forud for planlagt kosmetisk operation

## Billediagnostik ved palpabel tumor

4. Hos patienter med palpable knuder skal der udføres klinisk mammografi (B)
5. Ved formodning om malignt palpationsfund skal der udføres klinisk mammografi i kræftpakke forløb (D)

6. Ved formodning om benigt palpationsfund skal der udføres klinisk mammografi iht. udredningsgaranti (D)

### Billeddiagnostisk suspekt forandring

7. Ved suspekter fund ved mammografiscreening eller i privat radiologpraksis og ved suspekter fund i mammae eller aksiller på snitbilleddiagnostik (CT, MR, PET-CT) skal der udføres klinisk mammografi i pakkeforløb (B)

### Billeddiagnostik ved mistanke om Mb. Paget

8. Ved klinisk mistanke om Mb. Paget skal der udføres klinisk mammografi i pakkeforløb (B)
9. Ved normal klinisk mammografi kan der suppleres med MR-mammografi (B)

### Billeddiagnostik ved Patologisk papil sekretion (PPS)

10. Kvinder under 30 år kan udredes med UL (B)
11. Kvinder over 30 år skal have foretaget klinisk mammografi (inkl. UI) (B)
12. Mænd med PPS skal udredes med klinisk mammografi (inkl. UI) i pakkeforløb uanset alder (B)
13. Kvinder med fysiologisk papilsekretion skal ikke udredes (B)

### Søgen efter primær okkult cancer med verificerede aksillære lymfeknudemetastaser (unilateralt) og hævede aksillære lymfeknuder uden kendt årsag

14. Patienter med verificerede aksillære lymfeknudemetastaser med diagnosen af karcinommetastase skal udredes med klinisk mammografi i pakkeforløb (B)
15. Patienter med hævede aksil lymfeknuder uden kendt årsag skal udredes med klinisk mammografi (B)

16. Patienter med verificerede aksillære lymfeknudemetastaser men med negativ klinisk mammografi skal udredes med MR mammografi (B)

### Billeddiagnostik ved nytilkommen eller progredierende papil- og hudindtrækning

17. Ved nytilkommen eller progredierende papil- og hudindtrækning skal der udføres klinisk mammografi i pakkeforløb (C)

### Billeddiagnostik ved ikke puerperal mastitis

18. Udredning skal udføres efter 3 mdr. med klinisk mammografi ved ukompliceret forløb hos kvinder over 40 år (B)
19. Ved mistanke om cancer skal der udføres klinisk mammografi i pakkeforløb (B)
20. Ved mistanke om granulomatøs mastitis skal der udføres klinisk mammografi med biopsi for at stille diagnosen samt udelukke cancer (B)

### Billeddiagnostik ved Mastalgi

21. Hos kvinder på  $\geq 40$  år med fokale smerter (mindre end en kvadrant) skal der udføres en mammografi som ved screening (B)
22. Ved vedvarende fokale brystsmerter eller ved ledsagende symptomer skal der udføres klinisk mammografi (B)
23. Ved cykliske og ved diffuse brystsmerter skal der ikke udføres billeddiagnostik, uanset alder (B)

### Billeddiagnostik forud for planlagt ikke-onkologisk plastikkirurgi

24. Kvinder uden påvist genetisk disposition i alderen  $> 40$  år bør mammograferes  $\leq 1/2$  år før et større kosmetiske brystindgreb, typisk en reduktionsplastik (D)
25. Hos kvinder med genetisk disposition til brystkræft og/eller tidligere behandling af invasiv eller in situ cancer skal der foreligge en klinisk mammografi, som er  $\leq 3$  måneder gammel (D)

## 2. Introduktion

### Formål

Det overordnede formål med retningslinjen er at understøtte en evidensbaseret kræftindsats af høj og ensartet kvalitet på tværs af Danmark.

Klinisk/diagnostisk mammaradiologi baseret på vurdering af sandsynligheden for cancer foretages hos patienter med symptomer fra mammae, på mistanke om okkult cancer i mammae eller hos kvinder med billeddiagnostisk suspekterede fund, f.eks. påvist ved screeningsmammografi.

For at planlægningen kan foregå mest hensigtsmæssigt, foreslås nedenstående prioritering baseret på vurdering af sandsynligheden for cancer.

For at kunne foretage denne prioritering er det afgørende, at henvisningen indeholder relevante oplysninger, der muliggør denne prioritering.

Når der i retningslinjen benævnes **\*Klinisk mammografi**, er dette forstået bestående af:

- mammografi, evt. suppleret med tomosyntese for patienter >30 år. Hos patienter <30 år er ultralydsscanning primære billeddiagnostik evt. suppleret med mammografi
- klinisk palpation af mammae og axiller, samt
- ultralydsscanning af mammae og axiller, samt
- biopsi af en palpable læsion, hvis ikke denne repræsenteres af simpel cyste eller fedtvæv

### Patientgruppe

Patientgruppen er patienter henvist til mammaradiologi.

### Målgruppe for brug af retningslinjen

Denne retningslinje skal primært understøtte det kliniske arbejde og udviklingen af den kliniske kvalitet, hvorfor den primære målgruppe er klinisk arbejdende sundhedsprofessionelle i det danske sundhedsvæsen.

### 3. Grundlag

#### Prioritering på baggrund af vurdering af sandsynlighed for cancer

1. Såfremt patienten har én eller flere af følgende symptomer, skal patienten udredes i pakkeforløb - Prioriteringsgruppe 1 (B).
  - Palpatorisk suspekt tumor
  - Billediagnostisk suspekt forandring
  - Papil-areolaeksem/ulceration, obs. Morbus Paget
  - Blodig eller klar/serøs sekretion fra papil hos mænd
  - Ukendt primær tumor med bioptisk verificerede aksilmetastaser
  - Klinisk suspekter lymfeknuder
  - Nytilkommen papil -/areola- og/eller hudindtrækning
2. Såfremt patienten har én eller flere af følgende symptomer, skal patienten udredes under udredningsgarantien - Prioriteringsgruppe 2 (B).
  - Palpatorisk benign tumor
  - Blodig eller klar/serøs sekretion fra papil hos kvinder
  - Hævede aksillære lymfeknuder uden kendt årsag
  - Vedvarende ( $\geq 3$  mdr.) fokal mastalgi (mindre end en kvadrant) eller ved ledsagende symptomer
3. Såfremt patienten har én eller flere af følgende symptomer, kan patienten udredes ved screening - Prioriteringsgruppe 3 (B).
  - Fokal mastalgi (mindre end en kvadrant) hos kvinder  $\geq 40$  år
  - Mastitis
  - Billediagnostik forud for planlagt kosmetisk operation

Vedr. opfølgning af personer med genetisk disposition for brystkræft henvises til DBCG's retningslinje om "Arvelig cancer mammae-ovarier".

Vedr. postoperativ kontrol henvises til DBCG's om "Opfølgning".

#### Generelle bemærkninger og overvejelser

Det skal bemærkes, at ingen nok så grundig gennemgang kan sikre, at alle symptomer eller kombinationer af symptomer kan beskrives. Der vil derfor altid være undtagelser og behov for et lægeligt skøn. Vi har derfor

undladt indbefatte meget sjældent forekomne tilstande, eksempelvis Breast Implant Associated Non Hodgkin Lymphoma.

## Billeddiagnostik ved palpabel tumor

- 4. Hos patienter med palpable knuder skal der udføres klinisk mammografi (B)**
- 5. Ved formodning om malignt palpationsfund skal der udføres klinisk mammografi i kræftpakke forløb (D)**
- 6. Ved formodning om benignt palpationsfund skal der udføres klinisk mammografi iht. udredningsgaranti (D)**

### Litteratur og evidensgennemgang

Søgningen i databaser og googlesøgning gav 105 resultater – heri er 4 artikler udvalgt, som emnerelevante i overensstemmelse med søgeparametre. Der er søgt i Cochrane 2009-2020 med ialt 286, heraf 125 artikler under kategorien diagnose. Ingen af disse er udvalgt, idet de ikke omhandler palpationsfund af mammae. Søgning på tidligere år: 1 relevant review 2003 Kusters J, Gotzsche P (1). Regular self-examination or clinical examination for early detection of breast cancer, The Cochrane Database of Systematic Reviews 1 2003, opdateret 2007. Googlesøgning: I alt udvalgt 3 artikler som emnerelevante.

American College of Radiology (ACR) Appropriateness Criteria, Palpable Breast Masses 2016 rekommandationer er gældende for billeddiagnostisk udredning ved palpable forandringer i bryst (2). Man opdeler ikke palpationsfund i benign og malign som henvisningsprioritering. Rekommandationen har reference til 3 artikler, der omhandler palpationsfund. Der er ligeledes henvist til 1 artikel, hvor der påvises stor interobserver variation ved palpation af bryst.

ACR Appropriateness Criteria (2016) (2)[2a] forholder sig til palpable forandringer i bryst og beskriver, at det er vanskeligt at afgøre tilstedeværelsen af en fortætning ved fysisk undersøgelse, da alle mammae har variable kombinationer af kirtelvæv, fibrose og fedt. Egntlige fortætninger er generelt asymmetriske i forhold til det andet bryst, distinkt fra omgivende væv og tredimensionalt. En typisk cancer er fast, har uskarpt afgrænsning, kan være hud-vedhæftet eller have fat i bund-fascie med tiltning eller retraktion af papil eller hud. Palpabel øget resistance i brystet, defineret som øget fasthed af et område i brystet sammenlignet med modsatte bryst eller andre kvadranter af samme bryst, kan også være udtryk for en mammacancer hos ca. 5% af kvinder. En benign tumor er typisk mobil, har diskret og veldefineret afgrænsning og en blød, gummiagtig tekstur. Cyster kan ikke sikkert adskilles fra solide bryst-fortætninger ved palpation. Kun 58% af 65 palpable cyster kunne identificeres korrekt ved fysisk undersøgelse. Signifikant divergens blandt erfarne specialister kan opstå. I et af de refererede studier, udførte 4 kirurger fysiske undersøgelser uafhængigt og konkluderede kun samstemmende om behov for biopsi på 73% af 15 fortætninger, som siden blev fundet maligne. Idet mange bryst-fortætninger ikke fremstår med specifikke fysiske fund/indikationer, er klinisk mammografi nødvendig for sikkert at karakterisere den palpable læsion. MR-mammografi har ingen rolle i den initiale udredning. ACR



finder, at den negative prædiktive værdi af mammografi med ultralyd i forhold til palpable fortætninger rangerer fra 97,4% til 100% (2).

Der er evidens for, at patienter med palpable knuder i brystet skal henvises til klinisk mammografi inklusive ultralydsskanning og evt. nålebiopsi (1-8) [1a,2a,2c,2b,3a,3b,4,5].

En kategori af studier undersøger, hvordan udfaldet af en kombination af brystundersøgelse og mammografi samt ultralyd og biopsi forholder sig (2-5, 7, 8)

Det største af disse studier er et stort datastudie af lav-indkomst kvinder fra USA, hvor kvinderne fik foretaget palpation af deres mammae før henvisning til mammografi. Der var registreret to mulige udfald af brystundersøgelsen: enten normal/benign eller unormal/suspekt for kræft. Man fandt en total sensitivitet 58,8 og specificitet på 93,4, hvilket er sammenligneligt med kliniske studier, ved palpation af bryst med en total positive prædiktiv værdi (PPV) på 4,3%. Opdelt på alder var PPV <40 år 1,4% stigende til 7,4% i alderen 60-69 år. Der var ikke en standardiseret klinisk brystundersøgelsesmetode som grundlag for studiet. Dette er i øvrigt gennemgående i alle de større studier (6)[4]. Randomiserede kliniske forsøg viser reduceret mammacancer dødelighed blandt kvinder screenet med både clinical breast examination (CBE) og mammografi. Evidens for CBEs relevans eller betydning i disse studier er mindre synlig. CBE fandt mellem 3% og 45% af mammacancerne, ikke identificeret ved mammografiscreeningen.

Selvom anvendelse af CBE i sig selv ikke kan udelukke sygdom, så understøtter indirekte evidens anvendelse af CBE i mammacancerscreeningen, grundet en høj specificitet i forhold til unormale fund og tilstedeværelsen af cancer (4, 5, 7)

En anden kategori af studierne omhandler screeningsmetoden selv-palpation af bryst med henblik på, om det kan bruges som screeningsmetode for brystkræft. Køsters og Gøtzsche review fra 2003, opdateret 2007 (1)[2a], skriver, at data fra 2 store studier ikke viser at selv-undersøgelse af brystet giver nogle fordele og refererer, at data fra to store undersøgelser ikke indikerer en gavnlig effekt af screening ved selv-undersøgelse men angiver en forhøjet negativ effekt i forhold til identifikation af et øget antal benigne læsioner og et forhøjet antal udførte biopsier. De konkluderer, at i øjeblikket kan screening ved selv-undersøgelse eller fysisk undersøgelse ikke anbefales.

Patienter, med palpationsfund i mamma, der klassificeres som benignt, men som senere viser sig at være malignt, har samme diagnostetid, som før man implementerede kræftpakkeforløbet (2008) (9)[2c], idet de ikke umiddelbart henvises i kræftpakke.

Der er ikke evidens for skelnen mellem benign/malign palpable knuder for kvalificering i brystkræftpakkehenvielse. PPV af brystkræft fund ved palpation er lav (6)[4]. European Commission Guidelines mamma cancer ECG (10) har ingen rekommandationer for palpable tumorer. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie AGO (11) har ingen guideline i forhold til opdeling af palpable tumorer. Selv-palpabel screening er ikke anbefalet, men anføres dog at kunne øge 'breast awareness'. European Society for Medical Oncology ESMO (12) skelner ikke mellem benigne og maligne palpable tumorer.

## Rationale

Patienter med palpabel tumor i mamma skal have udført klinisk mammografi. Patienter med palpable fund i mamma, som klassificeres som formodet benigne, må, for at sikre et rettidigt udredningsforløb, henvises til klinisk mammografi under behandlingsgarantien. Der er i søgningerne ikke fremkommet artikler, der omhandler udsagnet palpabel benign/malign tumor i bryst som selektionsgrundlag for efterfølgende henvisningsmønster. Imidlertid har eksperter beskrevet typiske karakteristika på hhv. en palpatorisk malign og benign tumor, hvilket vi har brugt som selektionsgrundlag.

## Billeddiagnostisk suspekt forandring

### **7. Ved suspekter fund ved mammografiscreening eller i privat radiologpraksis og ved suspekter fund i mammae eller aksiller på snitbilleddiagnostik (CT, MR, PET-CT) skal der udføres klinisk mammografi i pakkeforløb (B)**

#### Litteratur og evidensgennemgang

Rekommandationerne vedr. snitbilleddiagnostik baseres på 5 artikler. En består af 20 systematiske reviews af 240 artikler vedr. tilfældige fund generelt på snitbilleddiagnostik. En anden retrospektiv studie har gennemgang af 4 års snitbillede undersøgelser uden bryst indikation. Yderligere et retrospektivt studie består af 5½ års hel krops FDG PET/CT med undersøgelse af fund med uventede fokal opladning. Et prospektivt studie med 41 patienter sammenligner Cone Beam bryst-CT med og uden kontrast med mammografi og MR. Den femte artikel, retrospektiv, gennemgår 5 artikler mellem 1988 og 2012, med 214 patienter og 257 hhv. benigne og maligne uventede fund.

Snitbilledeundersøgelser, "cross-sectional", stiger i antal. Da brystområdet er med på thorakale snitbilledeundersøgelser, øges antallet af tilfældige fund i mammae forventeligt.

O'Sullivan et al. fandt 2018 i sin oversigt med 20 systematiske reviews, at fund i mammae havde den højeste frekvens af malignitet, 42 % (13)[2a]. Tilfældige fund i mammae er dog sjældne, de ses i op til 3% (14, 15)[2b], men der er en relativt høj risiko for malignitet, specielt når forandringen er kontrast-opladende (14, 16) [2b,1b]. Blandt de, som følges op med klinisk mammografi, varierer fund af maligne forandringer meget; op til 60 % er rapporteret (17)[2a].

Kvinder genindkaldte til udredning fra screeningsprogrammet, har en høj frekvens af malignitet. Således rapporteres i rundeopgørelser i Dansk kvalitetsdatabase for mammografiscreening, at mellem 22–29 % af de genindkaldte i femte screeningsrunde havde cancer, enten invasiv eller in situ. I 3. og 4. screeningsrunden havde mellem 17% og 31% brystkræft. Sandsynligheden for at kvinder genindkaldt fra screeningsprogrammet har brystkræft, enten invasiv eller in situ er således høj (18)[1b].

#### Bemærkninger og overvejelser

Der udføres et stigende antal af snitbilledeundersøgelser, og dermed findes også i tiltagende grad tilfældige uafklarede fund i mammae eller aksiller. En vigtig opgave for radiologen er at være opmærksom på mamma

området ved snitbilleddiagnostik. Her findes "gratis information", som bør udnyttes. Når en pt. kommer til klinisk mammografi, og der findes en snitbillede undersøgelse udført for nylig, kan radiologen få information om evt. fund i mammae og lymfeknude stationer.

## Billeddiagnostik ved mistanke om Mb. Paget

**8. Ved klinisk mistanke om Mb. Paget skal der udføres klinisk mammografi i pakkeforløb (B)**

**9. Ved normal klinisk mammografi kan der suppleres med MR-mammografi (B)**

### Litteratur og evidensgennemgang

Anbefalingerne baseres på 1 retrospektivt review hvor Mb.Paget fandtes hos 27 ud af 2361 med karcinom, 1 retrospektivt studie hvor Mb. Paget blev fundet hos 34 ud af 2294 kvinder med brystsymptomer. Desuden 3 studier baseret på retrospektiv review på hhv. 223 (multicenter), 80 og 35 patienter med Mb.Paget.

Pagets Disease of the Nipple udgør 1-4,3% af alle tilfælde af c.mamma (19, 20)[2b,4]. Incidensen er højest i 50-60 års alderen (21)[2b].

Patienter med Pagets disease præsenterer sig ofte med eksemforandringer på papil, areola og det omgivende væv. Huden er ofte fortykket, og der kan være pigmentforandringer samt sår. Desuden kan der observeres papilretraktion (20, 22)[4,4]. Omkring 50 % af patienterne med Mb. Paget vil, på undersøgelsestidspunktet, også have et palpationsfund i brystet (22)[4].

I gruppen af patienter med et palpationsfund vil 90-95 % have underliggende cancer (20, 22)[4,4]

Både smerter, brændende fornemmelse og/eller kløe kan være ledsagesymptomer eller gå forud, hvilket kan gøre det vanskeligt at skelne fra en evt. benign tilstand (23)[4]. Mediantid fra debut til histologisk diagnose er mellem 6 og 8 måneder (24)[2a].

Forbedring med steroid udelukker ikke Mb. Paget, da nogle patienter kan opleve symptomatisk lindring med steroid (20, 23)[4,4].

Derfor skal der tages stansebiopsi fra alle suspekter tilfælde (20, 23)[4,4].

Mellem 67-100% af patienter med Mb.Paget har underliggende sygdom i brystet i form af enten IDC eller DCIS (19, 20, 23)[2b,4,4].

Omkring 42-63% af underliggende karcinomer hos patienter med Mb. Paget er multifokale (19)[2b].

Incidensen af axillær lymfeknudeinvolvering i Mb.Paget er 50-65% hos patienter med palpationsfund og 0-15% hos patienter uden et palpationsfund.

Mammografi er normal hos 22-50 % (22)[4].

Ifølge Muttarak er sensitiviteten ved mammografi betragtelig højere hos patienter med palpationsfund.

Supplerende ultralydsundersøgelse øger sensitiviteten, specielt i gruppen med negativ mammografi (22)[4].

Et studie har vist at 13 % af underliggende cancers var okkult ved klinisk mammografi (25)[2b].

MRI kan anvendes, når både mammografi og ultralydsundersøgelse er negative samt til yderligere diagnosticering af evt. multifokalitet (20)[4].

MRI har højere sensitivitet i forhold til mammografi, når det drejer sig om tumorer i papillen samt retropapillære tumorer og kan også vise papilinddragelse, selvom den kliniske undersøgelse ikke giver anledning til mistanke om sygdom.

Selvom Mb.Paget overvejende er en klinisk diagnose, kan negativ mammografi ikke udelukke underliggende malign sygdom (26)[2b]. Klinik og billedundersøgelse er komplementære i forhold til hinanden mhp. at stille en diagnose (20)[4]

Tilstanden kan ses hos mænd. Men dette er ekstremt sjældent. Kollmorgen beskriver i deres review 2 tilfælde hos mænd ud af 80 patienter med Paget over en 33 års periode (21)[2b].

### Rationale

Nytilkomne hudforandringer/symptomer relateret til papil-areola komplekset indikerer, at der kan foreligge Mb.Paget samt underliggende DCIS eller invasiv cancer, hvorfor man, på trods af det ret lave evidensniveau, anbefaler udredning med klinisk mammografi til alle kvinder med symptomer. Endvidere bør enhver persistierende papil-areola anormalitet medføre stansebiopsi.

## Billeddiagnostik ved Patologisk papil sekretion (PPS)

- 10. Kvinder under 30 år kan udredes med UL (B)**
- 11. Kvinder over 30 år skal have foretaget klinisk mammografi (inkl. UI) (B)**
- 12. Mænd med PPS skal udredes med klinisk mammografi (inkl. UI) i pakkeforløb uanset alder (B)**
- 13. Kvinder med fysiologisk papilsekretion skal ikke udredes (B)**

### Litteratur og evidensgennemgang

Anbefalingerne baseres på American Colleges of Radiology (ACR) (27) rekommandationer fra 2018, der er baseret på gennemgang af 73 artikler i perioden 1970 til 2015, hvoraf 2 studier betegnes som af høj kvalitet med evidens niveau 1, hvor man i det ene sammenligner FNAC og grov nål biopsi af papillære forandringer, og i det andet sammenligner tomosyntese med digital mammografi. 7 studier vurderes til at have evidens niveau 2; disse er retrospektive sammenlignende studier af eksempelvis MR overfor duktografi (2 studier), PET-CT overfor enten mammografi eller MR (2 studier). De øvrige studier omhandler primært udredning for cancer mammae.

De resterende 64 studier betegnes som værende af mindre god kvalitet. De er alle retrospektive og gennemgår et større eller mindre antal cases, hvor pt har haft patologisk papil sekretion (PPS).

Hos kvinder er sekretion fra papillen funktionel og kan ses i alle aldre, og udredning anbefales ikke (27)[1] Sekretet kan været hvidt til gulligt- grønt- brunt; ofte fra flere mælkegange og ofte bilateralt. Konsistensen kan være vandig til cremet.

Ved patologisk papil sekretion (PPS) forstås spontant blod eller klart sekret fra papillen, oftest ensidig (27). Ved PPS anbefales udredning med UL, mammografi og klinisk undersøgelse. Stort set alle studier er retrospektive og gennemgår tilfælde af patienter, som er henvist til udredning for c. mammae, hvor der anamnestisk hos en del af patienterne er oplyst, at patienten har haft PPS (27)[1].

Man finder cancer som årsag til PPS hos mellem 5 % og 30 % af patienterne; langt den hyppigste årsag til PPS er papillom (35 % -48%) eller ductektasi (17 % -36 %) (27)[1].

Flere studier viser desuden at risikoen for underliggende malignitet stiger med alderen (27)[1].

Sensitiviteten af mammografi vurderes til at være mellem 15 % og 68 % med en specificitet på mellem 38 % og 98 %. UL har en sensitivitet på 56 % og en specificitet på 80 %. Adderes de to undersøgelser stiger identifikationen af patologiske processer til mellem 63 % til 69 % (27)[1]. I alle undersøgelser er der tilfælde med cancer, hvor man ikke har kunne påvise patologi med billede diagnostiske undersøgelser.

Der er ikke belæg for at MR eller duktografi væsentlig bidrager til diagnostik ved PPS, hvorfor dette ikke kan anbefales ved den primære udredning. MR eller duktografi kan dog være værdifuldt, hvis standardudredningen er negativ (27, 28)[1,2].

G Z Li et al. (29)[3] har retrospektivt gennemgået 280 patienter med PPS og ud af disse fandtes 49 patienter med cancer. I 75 % af tilfældene så man patologi ved billeddiagnostisk undersøgelse. Hos 2 ud af 48 patienter uden billeddiagnostiske fund fandtes cancer. Man konkluderer, at man kunne anbefale followup i denne patientgruppe, men at yderligere undersøgelser skal evaluere dette.

Papilsekretion hos mænd er sjældent, hvorfor der kun er få artikler om emnet, men hos mænd med PPS ses langt hyppigere brystkræft end hos kvinder. Der foreligger to mindre undersøgelser, som begge er retrospektive, hvor man i henholdsvis 23 og 47 % af tilfælde med cancer fandt PPS; specielt var PPS eneste kliniske fund hos en pt med DCIS (30, 31)[5,3].

## Rationale

PPS er symptom på, at der kan foreligge en underliggende cancer, hvorfor man, trods det ret lave evidensniveau, anbefaler udredning med UL hos kvinder under 30 år, og klinisk mammografi (inkl. UI) hos kvinder over 40 år.

Hos mænd med c. mammae er PPS et hyppigt symptom, hvorfor man anbefaler klinisk mammografi i pakkeforløb uanset alder.

Denne anbefaling er i overensstemmelse med de Svenske anbefalinger (32).

## Søgen efter primær okkult cancer med verificerede aksillære lymfeknudemetastaser (unilateralt) og hævede aksillære lymfeknuder uden kendt årsag

- 14. Patienter med verificerede aksillære lymfeknudemetastaser med diagnosen af karcinommetastase skal udredes med klinisk mammografi i pakkeforløb (B)**
- 15. Patienter med hævede aksil lymfeknuder uden kendt årsag skal udredes med klinisk mammografi (B)**
- 16. Patienter med verificerede aksillære lymfeknudemetastaser men med negativ klinisk mammografi skal udredes med MR mammografi (B)**

### Litteratur og evidensgennemgang

Anbefalingerne baseres på 9 retrospektive studier. Der findes ingen prospektive studier der beskriver anvendelse af mammografi eller klinisk mammografi i tilfældet af hævede aksillære lymfeknuder uden kendt årsag. Der findes enkelte retrospektive studier, der viser at maligne tumorer i mamma repræsenterer en hyppig årsag til suspekt hævede lymfeknuder i aksillen. Der findes 3 retrospektive studier, der viser, at MR-mammografi kan i mange tilfælde identificere tumorområder i mamma trods negativ klinisk mammografi.

Forstørrede aksillære lymfeknuder findes ofte ved rutinemæssige kliniske undersøgelser. Lymfeknudernes hævelse kan skyldes en række godartede og ondartede årsager. Den mest almindelige ondartede årsag er invasivt ductalt karcinom, som normalt diagnosticeres ved klinisk mammografi, inklusive nålebiopsi (33-36) (2c,3b,2c,2a).

Bertozzi S og andre har i 2015 publiceret en studie på 65 patienter med aksillær hævelse uden kendt årsag med diagnostisk lymfeknude ekscision (i perioden 2005-2011). 16 af tilfælde (24%) viste metastase i aksil hvor 10 af dem er blevet bekræftet som mamma-karcinom metastase (33)(2c).

Raj K Gupta har i 2003 publiceret en studie på 336 patienter med hævede aksillære lymfeknuder hvor finnålsaspirat er blevet brugt som konventionel diagnostisk metode. I 124 tilfælde blev forskellige metastatiske tumorer diagnosticeret (mamma, n = 63; melanoma, n = 22; andre, n = 39; lymfom, n=10) (34)(3b).

Der er mange retrospektive studier, der viser, at metastatiske karcinomer oftest har udgangspunkt i mamma (34, 36)(3b,2a).

Pentheroudakis og andre har systematisk gennemset 24 retrospektive studier omfattende 689 patienter fra 1975 til 2006 med aksillære karcinommetastaser med ukendt udgangspunkt (36)(2a). Blandt i alt 446 patienter, der blev behandlet med mastektomi, blev et mamma-karcinom identificeret histologisk i 321 (72% af tilfældene).

Andre årsager til patologiske lymfeknuder, hvor der findes normale forhold ved mammografi, kan blandt andet være lymfom, metastaser fra andre maligne lidelser og godartede ætiologier, såsom inflammatoriske processer, infektionssygdomme, kollagene vaskulære sygdomme (37, 38)(4,2c).

Buchanan og andre har i 2005 publiceret en retrospektiv studie, hvor 69 patienter med okkult mamma-karcinom med negativ klinisk undersøgelse og mammografi er blevet undersøgt med MR mammografi. I 76% af tilfælde i stadium II (42 af 55) påviste MR-mammografi suspekterte læsioner der efterfølgende er blevet bekræftet som mamma-karcinom i 62% af tilfælde (26 af 42) (39)(2c).

Orel og andre har i 1999 publiceret en retrospektiv studie af 38 patienter med malign aksillær adenopati og negativ klinisk undersøgelse samt negativ mammografi. Patienterne er blevet endvidere undersøgt ved MR mammografi. 16 patienter blev ekskluderet af analysen af forskellige årsager. Hos 19 ud af de 22 resterende patienter har MR mammografi påvist primært mamma karcinom (40)(1b).

Morris og andre har i 1997 publiceret et studie, hvor 75% af tilfælde (9 af 12) med okkult mamma karcinom ved klinisk undersøgelse og mammografi ved MR mammografi fik påvist brystkræft (41)(2c).

### Rationale

Hævede lymfeknuder i aksil indikerer, at der kan foreligge karcinommetastase med udgangspunkt i mamma. Der findes andre årsager til klinisk suspekterte hævede aksillære lymfeknuder, men spredning fra mamma-cancer bør altid udelukkes, hvis der ikke er en kendt årsag.

## Billeddiagnostik ved nyttilkommen eller progredierende papil- og hudindtrækning

### 17. Ved nyttilkommen eller progredierende papil- og hudindtrækning skal der udføres klinisk mammografi i pakkeforløb (C)

#### Litteratur og evidensgennemgang

Der er fundet 7 studier, som beskriver sammenhængen mellem papil- og hudindtrækning og brystkræft. Rekommandationen er baseret på disse studier.

Reappraisal studiet (42)[4] er et studie, hvor nyttilkommen papil indtrækning er det eneste symptom patienten frembyder. Det er et retrospektivt studie med 63 tilfælde med nyttilkommen papilindtrækning uden palpabel mamma tumor. 25 tilfælde var <50 år og 31 tilfælde >50 år. 20 patienter fik foretaget grovnålsbiopsi. 3 patienter, alle over 50 år, havde et karcinom; incidens < 5 %. De øvrige biopterede tilfælde viste benigne tilstande.

Review studiet (43)[4] beskriver papil- areola kompleksets anatomi og de benigne og maligne tilstande samt den billeddiagnostiske udredning af disse. Dette studie understreger, at papilindrækning ofte har benigne årsager, især hos unge kvinder.

Studierne, som omfatter finske kvinder i screeningsalderen (50-69 år), er alle store med henholdsvis 3.735.464 kvinder, screenet fra 1992-2012 (44)[2a] og 1.200.000 (45)[2a] kvinder screenet fra 2006-2010. Det retrospektive studie med 1.200.000 kvinder er det første studie, der beskriver sammenhængen mellem palpabel knude, papil- og hudindrækning, sekretion og brystkræft i en screeningspopulation (45)[2a]. I dette studie findes dobbelt så stor risiko for brystkræft hos symptomatiske screeningskvinder sammenlignet med de asymptomatiske. Det prospektive studie er et matched cohort studie (44)[2a], som beskriver 2 gange så stor risiko for brystkræft hos kvinder med palpabel knude, papil/hudindrækning og papilsekretion sammenlignet med den asymptomatiske gruppe. Dette studie viser også, at der er 3 gange så stor dødelighed af brystkræft i den gruppe sammenlignet med den asymptomatiske gruppe.

Yderligere 3 studier omfatter symptomatiske kvinder.

Det første er et prospektivt cross-sectional studie på 3218 kvinder > 18 år, gennemsnitsalder 55,1 +/- 10 år (46)[3]. Patienterne havde ingen disposition til brystkræft. I dette studie sammenlignes den kliniske brystundersøgelse (CBE) med den billeddiagnostiske undersøgelse. Mammogrammerne blev evalueret og registeret i henhold til BIRADS klassifikationen, og de kliniske fund blev ligeledes registeret. 22,2 % havde en abnorm klinisk undersøgelse og 4,1 % havde en BIRADS 4 eller 5 vurdering. PPV og NPV var lav for de kliniske fund, undtagen papilsekretion (PPV på 10.5) og papilindrækning (PPV på 6.6), som udgjorde henholdsvis 0,5 og 0,2 % af de kliniske fund.

Det andet studie, et audit studie (47)[3] omfattende 2316 kvinder med diagnosticeret brystkræft er et retrospektivt studie, som beskriver sammenhængen mellem brystkræft og et stort spektrum af kliniske symptomer. Populationen var repræsentativ for patienter henvist til udredning for brystkræft i England (alder og etnicitet). De hyppigste symptomer var knude i brystet (83 %), papilabnormiteter, herunder indtrækning af papil (7 %), mastalgi (6 %) og hudindrækning (4 %).

Det sidste studie er et case control studie (48)[3] omfattende 3994 cases med brystkræft og 16.873 kontroller (median alder 63 år) Alle henvist af praktiserende læge. Kontrolgruppen var alders- og praksismatched kvinder. 4 symptomer viste signifikant sammenhæng med brystkræft, hyppigst palpabel tumor (Odds ratio, OR = 110), papilindrækning (OR = 26), papilsekretion (OR = 19) og mastalgi (OR 4,2).

## Rationale

Selvom der ofte og især hos unge kvinder er benigne årsager til papil indtrækning (95% (42)[4], (43)[4] kan der være sammenhæng mellem brystkræft og nytilkommen eller progredierende papil- og hudindrækning. Med baggrund i flere store retrospektive studier (44)[2a] og (45)[2a] og (47)[3] anbefales hos kvinder (især >50 år) mammografi og ultralyd med mulighed for tomosyntese og evt. nålebiopsi for at stille en korrekt diagnose ved nytilkommen eller progredierende papil- og hudindrækning. I enkelte tilfælde kan suppleres med MR mamma.



## Billeddiagnostik ved ikke puerperal mastitis

18. **Udredning skal udføres efter 3 mdr. med klinisk mammografi ved ukompliceret forløb hos kvinder over 40 år (B)**
19. **Ved mistanke om cancer skal der udføres klinisk mammografi i pakkeforløb (B)**
20. **Ved mistanke om granulomatøs mastitis skal der udføres klinisk mammografi med biopsi for at stille diagnosen samt udelukke cancer (B)**

### Litteratur og evidensgennemgang

Anbefalingerne baseres på 9 studier, hvoraf 3 omhandler granulomatøs mastitis. Af de 6 studier omhandlende uspecifik non-puerperal mastitis er 2 registerstudier, med gennemgang af hhv. 3091 og 8411 kvinder med mastitis, 2 er systematiske reviews med gennemgang af hhv. 44 og 21 artikler og to er kasuistiske publikationer. Der findes 3 studier vedr. anbefalinger omkring granulomatøs mastitis, heraf er et studie et prospektivt case-kontrol studie med inklusion af 39 ptt. med granulomatøs mastitis sammenlignet med en kontrolgruppe og to systematisk review med gennemgang af hhv. 36 artikler, hvoraf to er systematiske reviews og systematisk review 3060 patienter.

Mastitis er relativ hyppigt forekommende, hyppigt ses infektion i relation til areola, og infektionen tolkes som led i Ductectasi syndromet. Recidiverende mastitis ses hyppigst hos rygere. Mastitis ses ligeledes som udbredt rødme og hævelse af hele brystet. Granulomatøs mastitis ses som et større område med rødme og hævelse med tendens til fisteldannelse og er ofte en meget smertefuld tilstand.

Det er sjældent, at man finder en cancer som årsag til mastitis.

Chang CM, et al har sammenlignet 3091 kvinder med non-puerperal mastitis med alders og social mach 1:4 og fundet, at der er en justeret HR på 1.9 (alle aldersgrupper) og risikoen øges med alderen (HR på  $\geq 2.60$  hos kvinder over 40 år) for at udvikle c. mam. Risikoen stiger ved gentagne tilfælde af mastitis (49)[2].

Lambe M et al har fundet 8411 tilfælde af c. non-puerperal mastitis og fundet, at der var en HR på 1.22 øget risiko for at udvikle c. mam. Tiden mellem mastitis og diagnostik af c. mam var mere end 15 år i 52 % af tilfældene (50)[2].

De to kasuistiske studier beskriver begge tilfælde, hvor der indenfor 2 år efter tilfældet med mastitis, bliver konstateret c. mam eller DCIS, men der er ikke nødvendigvis et sammenhæng. (51, 52)[4,4]

Trop, I et al og Boisserie-Lacroix M et al. (53, 54)[4,4] har gennemgået diagnostik og behandlingsregimer og anbefaler kontrol med mammografi og UL.

I en prospektiv undersøgelse af kvinder med granulomatøs mastitis sammenlignet med en kontrolgruppe konkluderes, at der skal være viden om såvel den kliniske præsentation som den billedmæssige for at undgå unødige operative indgreb. Samtidig pointeres at diagnosen må stilles histologisk (55)[2]. I to systematiske reviews beskrives symptomer, diagnostik og behandling (56, 57)[4,2].

### Rationale

Mastitis hos non-puerperale kvinder er symptom på, at der kan foreligge en underliggende cancer, hvorfor man anbefaler udredning med mammografi og ultralyd. Denne skal foretages i rolig fase. Hvis infektionen ikke responderer på behandling eller man mistænker mastitis carcinomatosa anbefales mammografi og ultralyd i pakkeforløb.

Der findes ingen systematisk litteratur hos kvinder med puerperal mastitis, men hvis infektionen ikke responderer på behandling, anbefales mammografi og ultralyd.

Mistænkes granulomatøs mastitis anbefales mammografi og ultralyd samt biopsi både for at stille diagnosen og for at udelukke cancer.

## Billeddiagnostik ved Mastalgi

- 21. Hos kvinder på  $\geq 40$  år med fokale smerter (mindre end en kvadrant) skal der udføres en mammografi som ved screening (B)**
- 22. Ved vedvarende fokale bryst smerter eller ved ledsagende symptomer skal der udføres klinisk mammografi (B)**
- 23. Ved cykliske og ved diffuse bryst smerter skal der ikke udføres billeddiagnostik, uanset alder (B)**

### Litteratur og evidensgennemgang

Anbefalingerne baseres på American Colleges of Radiology (ACR) rekommandationer fra 2018, der er baseret på gennemgang af 42 artikler i perioden 1976 til 2018, hvoraf 6 studier betegnes som af høj kvalitet med god evidens og 11 vurderes til at have nogle design begrænsninger; 20 betegnes som uegnede. Desuden baseres anbefalingerne på et systematisk review med gennemgang af 70 artikler, tre prospektive studier, hvoraf de to også er nævnt i ACR's rekommandationer, heraf et med hhv. 987 kvinder med isolerede bryst smerter og 987 asymptomatiske kvinder i en kontrolgruppe, samt af gennemgang af 7 retrospektive studier, hvoraf 3 refereres i ACR's rekommandationer og en national audit fra England med gennemgang af 2316 kvinder med brystkræft samt et ældre prospektivt studie med vurdering af dels en gruppe med 220 patienter med lokaliserede bryst smerter uden andre symptomer og dels en gruppe med 478 konsekutive operable brystkræftpatienter.

Mastalgi er et meget almindeligt symptom, og opleves hos op til 70-80 % af alle kvinder (58, 59)[2a,2b]. Smerterne må differentieres fra smerter, der stammer fra muskulære og andre ekstra-mammært derivede smerter (59)[2b].

Brystsmerter uden ledsagende symptomer er imidlertid meget sjældent associeret med brystkræft. Studier viser, at brystkræft hos kvinder med brystsmerter som eneste symptom ses hos 0-6% (58-68)[1b,2a,2b].

Brystsmerter bør triageres i to kategorier: Smerter, som er klinisk insignifikante og ikke associeret med malignitet, er cykliske eller diffuse/ikke fokale; uni-eller bilateralt. Ved denne type smerter er der konsensus om, at billeddiagnostik generelt ikke er rekommanderet (58-68) [1b,2a,2b]. Signifikante smerter, der omvendt sjældent, kan være associeret med malignitet, er fokale (involverer mindre end en 25% af brystet, inklusive processus axillaris) og persisterende (58, 59, 61, 64, 67, 69-71)[1b,2a,2b,5].

Flere studier viser, at fokale brystsmerter kan forudgå en brystkræftdiagnose. Således fandt Noroozian et al, at i modsætning til de benigne diagnoser hos kvinder med isolerede brystsmerter, som langt overvejende blev diagnosticerede ved den initiale undersøgelse, blev hovedparten af cancerne først diagnosticerede 5-52 måneder efter den initiale billeddiagnostiske vurdering (67)[2b].

I et ældre (71) prospektivt studie med 240 brystkræfttilfælde havde 36 patienter smerter som et af flere symptomer ved diagnosen. Heraf havde 17 patienter (47% af brystkræftpatienterne med brystsmerter) lokaliserede, persisterende brystsmerter som eneste symptom, og hos alle patienterne korresponderede smerterne med lokaliseringen af brystkræften. Hos 10 af disse kvinder var mammografien initialt normal. Forfatterne konkluderede, at mastalgi kan være et tegn på malignitet såvel hos pre-som postmenopausale, men siden brystsmerter hos postmenopausale er mindre hyppige end hos premenopausale kvinder, bør udvikling af brystsmerter i denne aldersgruppe medføre særlig bevågenhed, og at man skal være opmærksom på især lobulære carcinomer med diskrete arkitekturforandringer (71)[1b]. I en ældre artikel (69) med en retrospektiv gennemgang af 10 års patienter (343 brystkræftpatienter og 432 patienter med andre diagnoser) beskrives smerterne hos brystkræftpatienter som fokale, stikkende (som to eller flere hurtige stik som med en kniv eller nål) eller knibende. Denne type smerte blev ikke fundet hos patienter uden brystkræft (69)[5]. I et studie med observation af dels en gruppe med 220 kvinder med lokaliseret mastalgi uden andre symptomer og dels en gruppe med 478 patienter med operabel brystkræft, blev der i den første gruppe fundet 5 brystkræfttilfælde (2,2 %). Den noteres, at den lokaliserede smerte forværres under fingerpres hos alle 5 patienter (alle ældre patienter var ældre end 40 år), og at de lokaliserede smerter var til stede i 1-12 måneder før diagnose. I gruppen af brystkræftpatienter blev fundet, at lokaliserede smerter senere efterfulgt af en palpabel tumor eller hudfortykkelse var det initiale symptom hos 86 patienter (18%). I alle tilfælde, i begge grupper, svarede smerterne til lokaliseringen af brystkræften (70)[1b].

Langt hovedparten af studierne finder, at fokale smerter alene hos kvinder over 40 år kan være associeret med brystkræft. Således fandt Mohallem Fonseca et al, at blandt 953 kvinder med isolerede brystsmerter blev alle brystkræfttilfælde diagnosticerede hos kvinder over 42 år (66)[2b].

Kvinder med brystkræft, hvor initiale symptom ikke er en palpabel tumor, har tendens til senere at søge læge. Således fandt Koo et al, at kvinder med andre symptomer end palpabel tumor eller med både palpabel tumor og andre brystsymptomer (hyppigst papilsekretion, 7% og bryst smerter, 6%) ventede mere end 90 dage eller længere med at søge læge end kvinder med palpabel tumor (63)[2b].

I overensstemmelse med alle de øvrige artikler rekommanderer ACR ingen billediagnostik til kvinder med diffuse og/eller cykliske smerter, uanset alder (58)[1b]. Hos kvinder med signifikante smerter anbefaler ACR, trods den lave risiko for brystkræft ultralydsskanning, som første valg hos kvinder under 30 år, og hos kvinder over 30 år anbefales klinisk mammografi, inklusive ultralydsskanning og eventuelt tomosyntese. ACR finder ingen relevant litteratur vedrørende brug af hverken MR eller Tc-99m Sestamibi MBI og anbefaler ikke brugen af disse undersøgelser på denne indikation (58)[2a].

### Rationale

Grundet den meget lave risiko for brystkræft hos yngre kvinder, hvilket bekræftes af litteraturgennemgangen, anbefaler arbejdsgruppen alene mammografi som ved screening til kvinder  $\geq 40$  år med fokale smerter, men klinisk mammografi inklusive ultralydsskanning anbefales, hvis de fokale smerter persisterer eller er ledsaget af andre symptomer.

Opmærksomhed på andre symptomer end palpabel tumor tilskyndes for at undgå forsinket diagnose. Kvinder med mastalgi i alderen 50-69 år må tilskyndes at følge mammografiscreeningsprogrammet.

Arbejdsgruppen finder, at smerter, der persisterer i tre måneder eller mere, må defineres som vedvarende.

## Billediagnostik forud for planlagt ikke-onkologisk plastikkirurgi

- 24. Kvinder uden påvist genetisk disposition i alderen  $> 40$  år bør mammograferes  $\leq 1/2$  år før et større kosmetiske brystindgreb, typisk en reduktionsplastik (D)**
- 25. Hos kvinder med genetisk disposition til brystkræft og/eller tidligere behandling af invasiv eller in situ cancer skal der foreligge en klinisk mammografi, som er  $\leq 3$  måneder gammel (D)**

### Litteratur og evidensgennemgang

Anbefalingen er baseret på Dansk Brystkirurgisk Selskabs (DBKS) anbefaling, på et registerstudie og på faglig konsensus.

Det er sjældent, at der findes brystkræft i vævet, der fjernes i forbindelse med et plastikkirurgiske indgreb. I et dansk registerstudie med gennemgang af alt væv fra 363 kvinders brystreduktion fandtes cancer hos 5 kvinder. Ved opfølgning (mean 7.9 år) fandtes ingen evidens for udiagnosticeret brystkræft på diagnosetidspunktet (72)[2c]. Brystkræft er imidlertid en hyppig cancersygdom, og udiagnosticeret brystkræft hos kvinder, der undergår plastikkirurgi, vil kunne medføre mange ulemper for kvinderne. Præoperativ

mammografi, må derfor drøftes med alle kvinder over 40 år forud for et plastikkirurgisk indgreb (73)[5]. Når elektiv kirurgi planlægges anbefaler DBKS, at der foreligger en mammografi senest et halvt år forud for et større kosmetisk indgreb hos kvinder over 40 år uden kræftsuspekter symptomer. Hvis kvinden tidligere er behandlet for invasiv eller in situ cancer eller har påvist genetisk disposition, anbefales klinisk mammografi senest 3 måneder før indgrebet (74)[4]. Bryst- og plastikkirurgerne har foruden ovennævnte undersøgelse også gennemført en grundig gennemgang af praksis i Danmark, som konkluderer, at der ikke er nogen dansk guideline vedr. mammografi forud for ikke-onkologisk plastikkirurgi og foreslår, at en retningslinje kunne være, at der udføres mammografi indenfor 12 mdr. forud for det operative indgreb på alle kvinder over 40 år (75)[5].

### Rationale

Eftersom konkret viden er sparsom, er anbefalingerne baseret på en blanding af sund fornuft og traditioner i både ind- og udland.

## 4. Referencer

1. Kusters JP, Gotzsche PC. Regular self-examination or clinical examination for early detection of breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003(2):CD003373.
2. Expert Panel on Breast I, Moy L, Heller SL, Bailey L, D'Orsi C, DiFlorio RM, et al. ACR Appropriateness Criteria((R)) Palpable Breast Masses. *J Am Coll Radiol*. 2017;14(5S):S203-S24.
3. Pruthi S. Detection and evaluation of a palpable breast mass. *Mayo Clin Proc*. 2001;76(6):641-7; quiz 7-8.
4. MB B, R H, SW F. Does this patient have breast cancer? The screening clinical breast examination: should it be done? How? 1999 [Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK67957/>].
5. Klein S. Evaluation of palpable breast masses. *Am Fam Physician*. 2005;71(9):1731-8.
6. Bobo JK, Lee NC, Thames SF. Findings from 752,081 clinical breast examinations reported to a national screening program from 1995 through 1998. *J Natl Cancer Inst*. 2000;92(12):971-6.
7. The palpable breast lump: information and recommendations to assist decision-making when a breast lump is detected. The Steering Committee on Clinical Practice Guidelines for the Care and Treatment of Breast Cancer. Canadian Association of Radiation Oncologists. *CMAJ*. 1998;158 Suppl 3:S3-8.
8. van Dam PA, Van Goethem ML, Kersschot E, Vervliet J, Van den Veyver IB, De Schepper A, et al. Palpable solid breast masses: retrospective single- and multimodality evaluation of 201 lesions. *Radiology*. 1988;166(2):435-9.
9. Jensen H, Topping ML, Olesen F, Overgaard J, Fenger-Gron M, Vedsted P. Diagnostic intervals before and after implementation of cancer patient pathways - a GP survey and registry based comparison of three cohorts of cancer patients. *BMC Cancer*. 2015;15:308.
10. European guidelines on breast cancer screening and diagnosis European Commission [Available from: <https://healthcare-quality.jrc.ec.europa.eu/european-breast-cancer-guidelines>].
11. Leitlinien/Empfehlungen: Empfehlungen gynäkologische Onkologie Kommission Mamma: AGO - Die Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie; 2021 [Available from: <https://www.ago-online.de/leitlinien-empfehlungen/leitlinien-empfehlungen/kommission-mamma>].
12. European Society for Medical Oncology (ESMO) [Available from: <https://www.esmo.org/>].
13. O'Sullivan JW, Muntinga T, Grigg S, Ioannidis JPA. Prevalence and outcomes of incidental imaging findings: umbrella review. *BMJ (Clinical research ed)*. 2018;361:k2387.
14. Chae EY, Cha JH, Kim HH, Shin HJ, Kim HJ, Oh HY, et al. Analysis of incidental focal hypermetabolic uptake in the breast as detected by 18F-FDG PET/CT: clinical significance and differential diagnosis. *Acta Radiol*. 2012;53(5):530-5.
15. Falomo E, Strigel RM, Bruce R, Munoz Del Rio A, Adejumo C, Kelcz F. Incidence and outcomes of incidental breast lesions detected on cross-sectional imaging examinations. *Breast J*. 2018;24(5):743-8.
16. Wienbeck S, Fischer U, Luftner-Nagel S, Lotz J, Uhlig J. Contrast-enhanced cone-beam breast-CT (CBBCT): clinical performance compared to mammography and MRI. *Eur Radiol*. 2018;28(9):3731-41.
17. Bach AG, Abbas J, Jasaabuu C, Schramm D, Wienke A, Surov A. Comparison between incidental malignant and benign breast lesions detected by computed tomography: a systematic review. *J Med Imaging Radiat Oncol*. 2013;57(5):529-33.
18. Mammografiscreening DKf. Årsrapport 2019: femte nationale screeningsrunde. 2019.
19. Muttarak M, Siriya B, Kongmebol P, Chaiwun B, Sukhamwang N. Paget's disease of the breast: clinical, imaging and pathologic findings: a review of 16 patients. *Biomed Imaging Interv J*. 2011;7(2):e16.

20. Sripathi S, Ayachit A, Kadavigere R, Kumar S, Eleti A, Sraj A. Spectrum of Imaging Findings in Paget's Disease of the Breast-A Pictorial Review. *Insights Imaging*. 2015;6(4):419-29.
21. Kollmorgen DR, Varanasi JS, Edge SB, Carson WE, 3rd. Paget's disease of the breast: a 33-year experience. *Journal of the American College of Surgeons*. 1998;187(2):171-7.
22. Lim HS, Jeong SJ, Lee JS, Park MH, Kim JW, Shin SS, et al. Paget disease of the breast: mammographic, US, and MR imaging findings with pathologic correlation. *Radiographics : a review publication of the Radiological Society of North America, Inc*. 2011;31(7):1973-87.
23. Waldman RA, Finch J, Grant-Kels JM, Stevenson C, Whitaker-Worth D. Skin diseases of the breast and nipple: Benign and malignant tumors. *J Am Acad Dermatol*. 2019;80(6):1467-81.
24. Chaudary MA, Millis RR, Lane EB, Miller NA. Paget's disease of the nipple: a ten year review including clinical, pathological, and immunohistochemical findings. *Breast Cancer Res Treat*. 1986;8(2):139-46.
25. Gunhan-Bilgen I, Oktay A. Paget's disease of the breast: clinical, mammographic, sonographic and pathologic findings in 52 cases. *Eur J Radiol*. 2006;60(2):256-63.
26. Morrogh M, Morris EA, Liberman L, Van Zee K, Cody HS, 3rd, King TA. MRI identifies otherwise occult disease in select patients with Paget disease of the nipple. *Journal of the American College of Surgeons*. 2008;206(2):316-21.
27. Expert Panel on Breast I, Lee SJ, Trikha S, Moy L, Baron P, diFlorio RM, et al. ACR Appropriateness Criteria((R)) Evaluation of Nipple Discharge. *J Am Coll Radiol*. 2017;14(5S):S138-S53.
28. Manganaro L, D'Ambrosio I, Gigli S, Di Pastena F, Giraldi G, Tardioli S, et al. Breast MRI in patients with unilateral bloody and serous-bloody nipple discharge: a comparison with galactography. *Biomed Res Int*. 2015;2015:806368.
29. Li GZ, Wong SM, Lester S, Nakhli F. Evaluating the risk of underlying malignancy in patients with pathologic nipple discharge. *Breast J*. 2018;24(4):624-7.
30. Morrogh M, King TA. The significance of nipple discharge of the male breast. *Breast J*. 2009;15(6):632-8.
31. Munoz Carrasco R, Alvarez Benito M, Rivin del Campo E. Value of mammography and breast ultrasound in male patients with nipple discharge. *Eur J Radiol*. 2013;82(3):478-84.
32. Nationellt vårdprogram - Bröstcancer 2019 [Available from: <http://www.swebcg.se/wp-content/uploads/2016/09/nationellt-vardprogram-brostdancer.pdf>].
33. Bertozzi S, Londero AP, Petri R, Bernardi S. Isolated axillary nodal swelling and cancer of unknown primary. *Eur J Gynaecol Oncol*. 2015;36(2):131-7.
34. Gupta RK, Naran S, Lallu S, Fauck R. Diagnostic value of needle aspiration cytology in the assessment of palpable axillary lymph nodes. A study of 336 cases. *Acta Cytol*. 2003;47(4):550-4.
35. Kemeny MM, Rivera DE, Terz JJ, Benfield JR. Occult primary adenocarcinoma with axillary metastases. *American journal of surgery*. 1986;152(1):43-7.
36. Pentheroudakis G, Lazaridis G, Pavlidis N. Axillary nodal metastases from carcinoma of unknown primary (CUPAx): a systematic review of published evidence. *Breast Cancer Res Treat*. 2010;119(1):1-11.
37. Gorkem SB, O'Connell AM. Abnormal axillary lymph nodes on negative mammograms: causes other than breast cancer. *Diagn Interv Radiol*. 2012;18(5):473-9.
38. Walsh R, Kornguth PJ, Soo MS, Bentley R, DeLong DM. Axillary lymph nodes: mammographic, pathologic, and clinical correlation. *AJR Am J Roentgenol*. 1997;168(1):33-8.
39. Buchanan CL, Morris EA, Dorn PL, Borgen PI, Van Zee KJ. Utility of breast magnetic resonance imaging in patients with occult primary breast cancer. *Annals of surgical oncology*. 2005;12(12):1045-53.

40. Orel SG, Weinstein SP, Schnall MD, Reynolds CA, Schuchter LM, Fraker DL, et al. Breast MR imaging in patients with axillary node metastases and unknown primary malignancy. *Radiology*. 1999;212(2):543-9.
41. Morris EA, Schwartz LH, Dershaw DD, van Zee KJ, Abramson AF, Liberman L. MR imaging of the breast in patients with occult primary breast carcinoma. *Radiology*. 1997;205(2):437-40.
42. Neville EM, Freeman AH, Adiseshiah M. Clinical significance of recent inversion of the nipple: a reappraisal. *J R Soc Med*. 1982;75(2):111-3.
43. Da Costa D, Taddese A, Cure ML, Gerson D, Poppiti R, Jr., Esserman LE. Common and unusual diseases of the nipple-areolar complex. *Radiographics : a review publication of the Radiological Society of North America, Inc*. 2007;27 Suppl 1:S65-77.
44. Singh D, Malila N, Pitkaniemi J, Anttila A. Cancer incidence and mortality patterns in women with breast symptoms in the mammography screening programme: A matched cohort analysis. *Int J Cancer*. 2019;144(12):2928-35.
45. Singh D, Malila N, Pokhrel A, Anttila A. Association of symptoms and breast cancer in population-based mammography screening in Finland. *Int J Cancer*. 2015;136(6):E630-7.
46. Malmartel A, Tron A, Caulliez S. Accuracy of clinical breast examination's abnormalities for breast cancer screening: cross-sectional study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2019;237:1-6.
47. Koo MM, et al. Typical and atypical presenting symptoms of breast cancer and their associations with diagnostic intervals. *Cancer Epidemiol* 2017.
48. Walker S, Hyde C, Hamilton W. Risk of breast cancer in symptomatic women in primary care: a case-control study using electronic records. *Br J Gen Pract*. 2014;64(629):e788-93.
49. Chang CM, Lin MC, Yin WY. Risk of breast cancer in women with non-lactational mastitis. *Sci Rep*. 2019;9(1):15587.
50. Lambe M, Johansson AL, Altman D, Eloranta S. Mastitis and the risk of breast cancer. *Epidemiology*. 2009;20(5):747-51.
51. An JK, Woo JJ, Lee SA. Non-puerperal mastitis masking pre-existing breast malignancy: importance of follow-up imaging. *Ultrasonography*. 2016;35(2):159-63.
52. Edey AJ, Bentley PG, Garrett JP, Liebmann RD. Ductal breast carcinoma presenting with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* mastitis. *Breast J*. 2005;11(6):491-2.
53. Boisserie-Lacroix M, Debled M, Tunon de Lara C, Hurtevent G, Asad-Syed M, Ferron S. The inflammatory breast: management, decision-making algorithms, therapeutic principles. *Diagn Interv Imaging*. 2012;93(2):126-36.
54. Trop I, Dugas A, David J, El Khoury M, Boileau JF, Larouche N, et al. Breast abscesses: evidence-based algorithms for diagnosis, management, and follow-up. *Radiographics : a review publication of the Radiological Society of North America, Inc*. 2011;31(6):1683-99.
55. Vanovcanova L, Lehotska V, Machalekova K, Waczulikova I, Minarikova E, Rauova K, et al. Idiopathic Granulomatous Mastitis - a new approach in diagnostics and treatment. *Neoplasma*. 2019;66(4):661-8.
56. Martinez-Ramos D, Simon-Monterde L, Suelves-Piqueres C, Queralt-Martin R, Granel-Villach L, Laguna-Sastre JM, et al. Idiopathic granulomatous mastitis: A systematic review of 3060 patients. *Breast J*. 2019;25(6):1245-50.
57. Wolfrum A, Kummel S, Theuerkauf I, Pelz E, Reinisch M. Granulomatous Mastitis: A Therapeutic and Diagnostic Challenge. *Breast Care (Basel)*. 2018;13(6):413-8.



58. Expert Panel on Breast I, Holbrook AI, Moy L, Akin EA, Baron P, Didwania AD, et al. ACR Appropriateness Criteria((R)) Breast Pain. *J Am Coll Radiol*. 2018;15(11S):S276-S82.
59. Altintas Y, Bayrak M. Evaluation of 1294 Female Patients with Breast Pain: A Retrospective Study. *Adv Ther*. 2018;35(9):1411-9.
60. Arslan M, Kucukerdem HS, Can H, Tarcan E. Retrospective Analysis of Women with Only Mastalgia. *J Breast Health*. 2016;12(4):151-4.
61. Chetlen AL, Kapoor MM, Watts MR. Mastalgia: Imaging Work-up Appropriateness. *Acad Radiol*. 2017;24(3):345-9.
62. Duijm LE, Guit GL, Hendriks JH, Zaat JO, Mali WP. Value of breast imaging in women with painful breasts: observational follow up study. *BMJ (Clinical research ed)*. 1998;317(7171):1492-5.
63. Koo MM, von Wagner C, Abel GA, McPhail S, Rubin GP, Lyratzopoulos G. Typical and atypical presenting symptoms of breast cancer and their associations with diagnostic intervals: Evidence from a national audit of cancer diagnosis. *Cancer Epidemiol*. 2017;48:140-6.
64. Leddy R, Irshad A, Zerwas E, Mayes N, Armeson K, Abid M, et al. Role of breast ultrasound and mammography in evaluating patients presenting with focal breast pain in the absence of a palpable lump. *Breast J*. 2013;19(6):582-9.
65. Martin-Diaz M, Maes-Carballo M, Khan KS, Bueno-Cavanillas A. To image or not in noncyclic breast pain? A systematic review. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2017;29(6):404-12.
66. Mohallem Fonseca M, Lamb LR, Verma R, Ogunkinle O, Seely JM. Breast pain and cancer: should we continue to work-up isolated breast pain? *Breast Cancer Res Treat*. 2019;177(3):619-27.
67. Noroozian M, Stein LF, Gaetke-Udager K, Helvie MA. Long-term clinical outcomes in women with breast pain in the absence of additional clinical findings: mammography remains indicated. *Breast Cancer Res Treat*. 2015;149(2):417-24.
68. Owen WA, Brazeal HA, Shaw HL, Lee MV, Appleton CM, Holley SO. Focal breast pain: imaging evaluation and outcomes. *Clin Imaging*. 2019;55:148-55.
69. Corry DC. Pain in carcinoma of the breast. *Lancet (London, England)*. 1952;1(6702):274-6.
70. Fariselli G, Lepera P, Viganotti G, Martelli G, Bandieramonte G, Di Pietro S. Localized mastalgia as presenting symptom in breast cancer. *Eur J Surg Oncol*. 1988;14(3):213-5.
71. Preece PE, Baum M, Mansel RE, Webster DJ, Fortt RW, Gravelle IH, et al. Importance of mastalgia in operable breast cancer. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1982;284(6325):1299-300.
72. Meyer L, Bille C, Foged T, Jylling AMB. Occult breast cancer in breast reduction specimens. *Acta Oncol*. 2018;57(1):170-3.
73. Klement KA, Hijjawi JB, Neuner J, Kelley K, Kong AL. Discussion of preoperative mammography in women undergoing reduction mammoplasty. *Breast J*. 2019;25(3):439-43.
74. (DBKS) DBS. Retningslinjer [Available from: <http://www.dbks.dk/retningslinjer/>].
75. Foged T, Sorensen JA, Soe KL, Bille C. Lack of nationwide Danish guidelines on mammography before non-oncological breast surgery. *Dan Med J*. 2015;62(5).

## 5. Metode

### Litteratursøgning

Litteraturen er fremsøgt ved søgning i PubMed og ad hoc. Anbefalingerne er i vidtgående grad bygget på udenlandske retningslinjer.

Der er foretaget søgning i Pubmed/Medline og Cochrane med de for afsnittene relevante søgeord. Eksempelvis i afsnittet for palpabel brysttumor er der foretaget søgning for at belyse, om der er evidens for at opdele palpable brysttumorer i hhv. benigt og malignt fund for håndtering af disse i visitationen til kræftpakkeudredning. Der er ligeledes søgt i artikler og definitioner på hhv. malign og benign palpable tumorer i mammae, samt søgt i internationale guidelines.

Søgning i databaser og Googlesøgning er foretaget med søgeordene "physical examination, palpation, breast, breast diseases, diagnosis, diagnostic tests, sensitivity and specificity" i Medline og Pubmed med 1998-2020.

### Litteraturgennemgang

Litteraturen, der danner baggrund for anbefalingerne, er gennemgået og vurderet af en eller flere medlemmer af arbejdsgruppen nedsat af DBCG (se nedenfor) og derefter præsenteret og drøftet i den samlede arbejdsgruppe. Der har udelukkende været søgt på engelsksproget litteratur. Evidensgraderingen bygger på Oxfordskalaen (Oxford Centre for Evidence-Based Medicine - Levels of Evidence March 2009).

### Formulering af anbefalinger

Oplæg til anbefalingerne er formuleret af medlemmer af arbejdsgruppen og efterfølgende er der opnået konsensus på møder i arbejdsgruppen.

### Patientværdier og – præferencer

Udarbejdes ved næste revision af retningslinjen.

### Interessentinvolvering

Der har ikke været involveret patienter, andre DMCG-er eller interessegrupper i arbejdet.

### Høring og godkendelse

Retningslinjen har været til høring i DBCG's Retningslinjeudvalg og er herefter tiltrådt af DBCG's bestyrelse.

### Anbefalinger, der udløser betydelig merudgift

Anbefalingerne forventes ikke at medføre en væsentlig merudgift og vil ikke medføre indkøb af nyt udstyr.

### Behov for yderligere forskning

Der er i enkelte af ovennævnte områder kun sparsom litteratur med beskedne patientpopulationer, hvilket overvejende skyldes, at der i disse tilfælde er tale om relativt sjældne tilstande, eksempelvis patologisk sekretion hos mænd. Se i øvrigt under de enkelte anbefalinger.

#### Forfattere og habilitet

- Ilse Vejborg, ledende overlæge- og screeningschef, radiolog, Afdeling for brystundersøgelser Herlev og Gentofte/ RH / Mammografiscreeningsprogrammet i Region Hovedstaden. Ingen interessekonflikter
- Inge Scheel Andersen, specialeansvarlig overlæge, brystkirurg, Viborg. Ingen interessekonflikter
- Charlotte Lang, overlæge, brystkirurg, Brystkirurgisk afdeling Herlev/RH. Ingen interessekonflikter
- Lisbet Brønsro Larsen, specialeansvarlig overlæge, radiolog, Mammografisektionen, Radiologisk afdeling, OUH. Ingen interessekonflikter
- Anders Lernevall, overlæge, radiolog, Afdeling for Folkeundersøgelser, Region Midtjylland. Ingen interessekonflikter
- Tomasz Piotr Tabor, overlæge, patolog, Patologi afdelingen Viborg. Ingen interessekonflikter
- Søren Redsted, overlæge, Radiolog, Skejby. Ingen interessekonflikter

#### Version af retningslinjeskabelon

Retningslinjen er udarbejdet i version 9.2 af skabelonen.

## 6. Monitorering

Udarbejdes ved næste revision af retningslinjen.

## 7. Bilag

Ingen bilag.

## 8. Om denne kliniske retningslinje

Denne kliniske retningslinje er udarbejdet i et samarbejde mellem Danske Multidisciplinære Cancer Grupper (DMCG.dk) og Regionernes Kliniske Kvalitetsudviklingsprogram (RKKP). Indsatsen med retningslinjer er forstærket i forbindelse med Kræftplan IV og har til formål at understøtte en evidensbaseret kræftindsats af høj og ensartet kvalitet i Danmark. Det faglige indhold er udformet og godkendt af den for sygdommen relevante DMCG. Sekretariatet for Kliniske Retningslinjer på Kræftområdet har foretaget en administrativ godkendelse af indholdet. Yderligere information om kliniske retningslinjer på kræftområdet kan findes på:

[www.dmcg.dk/kliniske-retningslinjer](http://www.dmcg.dk/kliniske-retningslinjer)

Retningslinjen er målrettet klinisk arbejdende sundhedsprofessionelle i det danske sundhedsvæsen og indeholder systematisk udarbejdede udsagn, der kan bruges som beslutningsstøtte af fagpersoner og patienter, når de skal træffe beslutning om passende og korrekt sundhedsfaglig ydelse i specifikke kliniske situationer.

De kliniske retningslinjer på kræftområdet har karakter af faglig rådgivning. Retningslinjerne er ikke juridisk bindende, og det vil altid være det faglige skøn i den konkrete kliniske situation, der er afgørende for beslutningen om passende og korrekt sundhedsfaglig ydelse. Der er ingen garanti for et succesfuldt behandlingsresultat, selvom sundhedspersoner følger anbefalingerne. I visse tilfælde kan en behandlingsmetode med lavere evidensstyrke være at foretrække, fordi den passer bedre til patientens situation.

Retningslinjen indeholder, udover de centrale anbefalinger (kapitel 1), en beskrivelse af grundlaget for anbefalingerne – herunder den tilgrundliggende evidens (kapitel 3+4). Anbefalinger mærket A er stærkest, Anbefalinger mærket D er svagest. Yderligere information om styrke- og evidensvurderingen, der er udarbejdet efter "Oxford Centre for Evidence-Based Medicine Levels of Evidence and Grades of Recommendations", findes her: [http://www.dmcg.dk/siteassets/kliniske-retningslinjer---skabeloner-og-vejledninger/oxford-levels-of-evidence-2009\\_dansk.pdf](http://www.dmcg.dk/siteassets/kliniske-retningslinjer---skabeloner-og-vejledninger/oxford-levels-of-evidence-2009_dansk.pdf)

Generelle oplysninger om bl.a. patientpopulationen (kapitel 2) og retningslinjens tilblivelse (kapitel 5) er også beskrevet i retningslinjen. Se indholdsfortegnelsen for sidehenvielse til de ønskede kapitler.

For information om Sundhedsstyrelsens kræftpakker – beskrivelse af hele standardpatientforløbet med angivelse af krav til tidspunkter og indhold – se for det relevante sygdomsområde: <https://www.sst.dk/>

Denne retningslinje er udarbejdet med økonomisk støtte fra Sundhedsstyrelsen (Kræftplan IV) og RKKP.