

Diagnostic procedures in breast cancer

Citation for published version (APA):

Bosch, A. M. (2005). *Diagnostic procedures in breast cancer*. Universitaire Pers Maastricht.

Document status and date:

Published: 01/01/2005

Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

CHAPTER IX

Summary

“Verdriet bevordert het denken en pijn is de drijfveer van ons leven”
(Picasso volgens Sabartés, blauwe periode 1901-1904)

Breast cancer has the highest incidence of cancer among women in the Netherlands. Over 10,000 new breast cancers are diagnosed every year. One out of every nine women will get breast cancer at some point in her life. In addition to the life-threatening consequences of breast cancer itself, the fear of mutilating surgical procedures and a period of uncertainty cause much distress.

For general practitioners and specialists it is essential to recognize an increased risk of breast cancer, a palpable breast lump, or other breast cancer symptoms, and to indicate the right diagnostic route. Routine breast diagnostics are physical examination and imaging. The radiologist responsible for the imaging can use different techniques to describe the breast. The most commonly used imaging techniques are mammography and ultrasonography.

For a definitive diagnosis, cytology and/or histology of a breast lesion are necessary, in addition to physical examination and imaging. The surgeon, radiologist or pathologist obtains with a 21 Gauge needle or a large 14 Gauge needle a representative sample of the suspicious breast lesion. The pathologist investigates the samples after colouring under a microscope. All diagnostic modalities have their false-positive and false-negative results. For this reason it might not be clear at the time of surgical excision of a breast lesion if it is a benign or malignant lesion. It is the surgeon's job then to excise the breast lesion and present it to the pathologist for definitive diagnosis. **Chapter II** of this thesis shows that a correct pre-operative diagnosis of a breast lesion leads to a better curative treatment. In a population of 400 non-palpable breast lesions (208 malignant lesions), the seventy-seven lesions that were pre-operatively found to be malignant were three times more often excised with tumour-free margins and were less often treated with an ablation of the breast.

Diagnosing a breast lesion correctly pre-operatively also means estimating a realistic tumour size. Breast tumour size determines the prognosis of the disease and might indicate for a more or less aggressive therapy. **Chapter III** describes the possibility of being able to estimate breast tumour size precisely and pre-operatively using physical examination, mammography or ultrasonography. A sample group of 105 malignant breast tumours was used. These results were compared to the histological size, which was determined by the pathologist after surgical excision of the tumour. The results of ultrasonography showed a significantly more accurate estimate of breast tumour size compared to the results of physical examination and mammography. In general the size of a breast tumour is equal to the ultrasonographic size + 3 mm.

Chapter IV presents the results of a study performed in the University Hospital Maastricht between October 1999 and August 2000. The main goal of this study was to determine the additional value of ultrasonography of the whole breast alongside physical examination and mammography in the diagnosis of breast cancer. Of 2020 consecutive outpatient patients who were referred for breast imaging, 3835 breasts were investigated by physical examination, mammography and ultrasonography. All diagnostic modalities were scored on a 5-point scale for probability of malignancy: 1 = no abnormalities; 2 = benign; 3 = probably benign; 4 = suspicious for malignancy, and 5 = malignant. The histology results of histological core needle biopsies and surgical excisions in the 12 months following inclusion in the study were used as reference standards for breast

cancer. Breast cancer status was considered negative when no pathology was reported. A total of 129 breast cancers were diagnosed in 127 patients ($127/2020 = 6.3\%$ prevalence).

Ultrasonography detected 8 extra breast cancers and correctly downgraded 332 suspicious lesions at physical examination and mammography to a negative diagnosis. Statistical analysis showed that the diagnostic performance of the systemic application of ultrasonography, adjusted to physical examination and mammography, improved the overall diagnostic yield. This improvement was the strongest in patients referred for palpable breast lumps or referred from the national breast cancer-screening programme.

Chapters III and IV show the positive influence of ultrasonography of the breasts in detecting breast cancer. Since ultrasonography is a performer dependent diagnostic modality, **chapter V**, shows how the “interexamination” agreement for ultrasonography of the whole breast was determined. The interexamination agreement of ultrasonography means the agreement between test results for the complete process of performing the ultrasonography examination and interpreting the dynamic scanning and the static images by the same person, in order to derive a probability of malignancy of an ultrasonographic breast lesion. One hundred and thirteen breasts in 58 patients underwent the ultrasonographic investigation by three independent sonographers. Statistical analysis showed a substantial interexamination agreement between the three sonographers, who had different backgrounds and levels of experience.

All palpable breast lesions from the study population of the larger study earlier described ($n = 2020$, **chapter IV**), which underwent additional pre-operative diagnostic investigations, were further analysed ($n = 258$, **chapter VI**). Pre-operatively obtained fine needle aspiration cytology results ($n = 241$) and histological core needle biopsy results ($n = 70$) were compared to the histological results after surgical excision ($n = 190$) and/or 12 months of follow-up, to determine the necessity of these pre-operative diagnostic modalities. Fine needle aspiration cytology was non-conclusive in 17% of cases. When combined with physical examination and imaging (e.g., triple diagnostic test), there were no non-conclusive test results.

The rate of non-conclusiveness of the histological core needle biopsy was 6%. Statistical analysis in this study could not provide evidence for omitting fine needle aspiration cytology or histological core needle biopsy out of the diagnostic route. Furthermore we could not find patient or imaging oriented parameters that could exclude fine needle aspiration cytology in favour of the histological core needle biopsy in the first instance. Further research is necessary to determine performance or cost-effective reasons for omitting either fine needle aspiration cytology or histological core needle biopsy.

In **chapter VII** we were able to determine the best guidance for the histological core needle biopsy of a palpable breast lesion. Two hundred and sixty-seven palpable breast lesions underwent a histological core needle biopsy (209 by imaging guidance, 58 by palpation guidance). Although our impression was that the main selection was due to logistical reasons, the difference in tumour size between the two groups suggests at least one other selection criteria. Nevertheless image-guided histological core needle biopsies were significantly more accurate than palpation-guided biopsies. Size seems to lure physicians, motivating them to perform a histological core needle biopsy guided by palpation.

From the different studies described in this thesis we might consider the diagnosis of breast cancer as a complex multidisciplinary matter. It needs dedicated physicians to continually optimise the diagnostic route for the individual patient.

Samenvatting
Dankwoord
Curriculum vitae

“I started out with nothing, and I still have most of it.”

SAMENVATTING

Het mammacarcinoom (borstkanker, mamma = borst) is de meest voorkomende vorm van kanker bij vrouwen in Nederland. Jaarlijks wordt bij ruim 10.000 vrouwen een mammacarcinoom vastgesteld. Eén op de 9 vrouwen krijgt op een bepaald moment gedurende haar leven een mammacarcinoom. Behalve het levensbedreigende aspect, heeft het mammacarcinoom een sterke emotionele impact op de vrouw, mede door de soms mutilerende chirurgische ingrepen die nodig zijn om de ziekte te behandelen.

Huisartsen en specialisten moeten een mammalaesie (knobbeltje in de borst) en andere mammagerelateerde klachten evenals een verhoogd risico op een mammacarcinoom onderkennen en de juiste diagnostiek (laten) uitvoeren. De gangbare onderzoeken van de mammae zijn het lichamenlijk onderzoek en beeldvorming. De radioloog, verantwoordelijk voor deze beeldvorming, heeft meerdere technieken ter beschikking om mammaweefsel af te beelden. Algemeen toegepast worden het röntgenonderzoek (mammogram, ook wel bekend van het bevolkingsonderzoek) en het echografisch onderzoek dat gebruik maakt van geluidsgolven.

Voor een definitieve diagnose is naast lichamenlijk onderzoek en beeldvorming ook celonderzoek en/of weefselonderzoek nodig van een afwijking in de mamma. De chirurg, radioloog of patholoog verkrijgt met een dunne (21 Gauge \approx 0.8 mm) of dikke (14 Gauge \approx 2.0 mm) naald een representatief monster van een afwijkend gebied uit de mamma. De patholoog beoordeelt dit na kleuringen onder de microscoop. Ieder diagnostisch onderzoek heeft zijn fout-positieve (het onderzoek zegt dat de patiënt de ziekte heeft, maar in werkelijkheid is de persoon gezond) en fout-negatieve (het onderzoek zegt dat de persoon niet ziek is, maar in werkelijkheid heeft de patiënt toch de ziekte) uitslagen. Hierdoor komt het voor dat tot het moment van chirurgische behandeling van een verdachte afwijking in de mamma het niet duidelijk is of het een goedaardige dan wel kwaadaardige laesie betreft. De chirurg heeft dan tot taak met een operatieve ingreep weefsel te verkrijgen en dit door de patholoog te laten onderzoeken om een definitieve uitslag te krijgen. In **hoofdstuk II** van dit proefschrift wordt aangetoond dat een juiste (kwaadaardig of goedaardig) pre-operatieve diagnose ook een betere behandeling tot gevolg heeft. In een groep van 400 niet-palpabele (niet te voelen) mammalaesies (208 kwaadaardig), bleken de 77 laesies waarvan de kwaadaardige diagnose pre-operatief bij de chirurg bekend was drie keer zo vaak bij de eerste operatieve ingreep volledig verwijderd te zijn en was minder vaak een borstamputatie noodzakelijk.

Pre-operatief een juiste diagnose stellen, betekent ook de precieze afmetingen van de tumor bepalen. De grootte van een mammacarcinoom bepaalt mede de prognose (verloop van de ziekte) en heeft consequenties voor de behandeling. In **hoofdstuk III** wordt onderzocht hoe de grootte van een mammacarcinoom pre-operatief het meest nauwkeurig bepaald kan worden: met het lichamenlijk onderzoek, het mammogram of met de echografie. De maximale afmeting van 105 kwaadaardige mamma tumoren zijn hiervoor gemeten bij zowel het lichamenlijk onderzoek, het mammogram als het echografisch onderzoek. Deze resultaten werden vergeleken met de afmetingen die de patholoog heeft bepaald nadat de tumor chirurgisch was verwijderd. De echografische metingen bleken daarbij significant beter overeen te komen met de bevindingen bij pathologisch anatomisch onderzoek, dan de metingen bij lichamenlijk onderzoek en

mammografie. Algemeen kan gezegd worden dat de werkelijk maximale diameter van een mammatumor gelijk is aan de echografische diameter + 3 mm.

In **hoofdstuk IV** zijn de resultaten gepresenteerd van een prospectief onderzoek uitgevoerd in het academisch ziekenhuis Maastricht tussen oktober 1999 en augustus 2000. Het doel van deze studie was het bepalen van de diagnostische waarde van het echografisch onderzoek van de mammae als aanvulling op het lichamenlijk en het mammografisch onderzoek bij het vaststellen van het mammacarcinoom. In 3835 mammae van 2020 opeenvolgende poliklinisch patiënten die door huisarts of specialist (ook via het nationaal bevolkingsonderzoek) doorverwezen werden voor diagnostisch beeldvormend onderzoek, werd lichamenlijk onderzoek van de mammae, mammografie en echografie uitgevoerd. Alle onderzoeken werden gescoord op een 5-punts schaal met oplopende graad van verdenking op een mammacarcinoom: 1 = normaal, 2 = goedaardig, 3 = onzeker goedaardig, 4 = verdacht kwaadaardig en 5 = zeker kwaadaardig. De pathologisch anatomische uitslagen van puncties, biopsieën en chirurgische verwijderingen gedurende de opvolgende 12 maanden na het initiële onderzoek werden gebruikt als referentie voor de aanwezigheid van een mammacarcinoom. In totaal werd 129 keer borstkanker gevonden in 127 patiënten ($127/2020 = 6,3\%$ prevalentie (voorkomen)).

Echografisch onderzoek detecteerde 8 extra borstkankers en zorgde voor een correcte aanpassing van 332 verdachte diagnosen bij lichamenlijk onderzoek en mammografie in een negatieve (geen mammacarcinoom) einddiagnose. Statistisch onderzoek toonde aan dat meer mamma-afwijkingen juist werden gekenmerkt (goedaardig dan wel kwaadaardig), wanneer resultaten van de echografie werden toegevoegd aan die van het lichamenlijk onderzoek en de mammografie. Dit effect was het duidelijkst bij patiënten die verwezen werden met een palpabele afwijking of met een afwijking die werd vastgesteld op het screeningsmammogram van het nationale bevolkingsonderzoek.

Uit de **hoofdstukken III** en **IV** is gebleken dat het echografisch onderzoek een positieve invloed kan hebben bij de diagnostiek van het mammacarcinoom. Aangezien het echografisch onderzoek een onderzoeker afhankelijke testmodaliteit is, werd in **hoofdstuk V** de "inter-onderzoek" overeenkomst van het echografisch onderzoek van de mamma bepaald. Met de "inter-onderzoek" overeenkomst wordt de overeenkomst dan wel variatie bedoeld die ontstaat in testuitslagen als twee of meer onderzoekers onafhankelijk van elkaar dezelfde mamma echografisch onderzoeken. Bij het echografisch onderzoek gaat het dan om de combinatie van zowel het uitvoeren van het echografisch onderzoek, als het interpreteren van de verkregen beelden om zo uiteindelijk te komen tot een waarschijnlijkheidsoordeel over het al dan niet kwaadaardig zijn van een al dan niet aanwezige afwijking. Bij 58 patiënten met een indicatie voor mammografie werden 113 mammae door drie onafhankelijke echografisten onderzocht. Ondanks het feit dat de ervaring van deze drie echografisten nogal verschilden, was de "inter-onderzoek" overeenkomst aanzienlijk en de variatie gering.

Uit de onderzoeksgroep van de eerder beschreven grote studie (2020 onderzochte mensen, (**hoofdstuk IV**) zijn van alle palpabele afwijkingen ($n = 258$) het pre-operatief verkregen celonderzoek- ($n = 241$) en/of weefselonderzoek- ($n = 70$) resultaten vergeleken met het weefselonderzoek van het operatief verkregen weefsel ($n = 190$) en/of 12 maanden opvolgen van de patiënt, teneinde een indruk te krijgen van de noodzaak van

deze voor de patiënt belastende pre-operatieve diagnostiek (**hoofdstuk VI**). Het celonderzoek was inadequaar (er kon geen uitslag worden gegeven) in 17% van de gevallen. In combinatie met lichamelijk onderzoek en beeldvorming (triple diagnostiek) waren er geen inadequate testresultaten.

Het aantal inadequate uitslagen van het weefselonderzoek was 3 (6%). Statistisch onderzoek van de groepen met of zonder celonderzoek dan wel weefselonderzoek toonde geen verschil in correct vaststellen van de ziekte borstkanker. Het was ook niet mogelijk factoren uit anamnese, lichamelijk onderzoek of beeldvorming te bepalen die bij voorbaat konden voorspellen dat het celonderzoek achterwege gelaten kon worden en direct het weefselonderzoek uitgevoerd moest worden. Nader onderzoek is nodig om te bepalen of het celonderzoek, dan wel het weefselonderzoek achterwege gelaten kan worden uit diagnostische en kosteneffectiviteitoverwegingen.

In **hoofdstuk VII** wordt aangetoond dat het verkrijgen van weefsel ten behoeve van pre-operatief histologisch onderzoek het beste onder beeldgeleide (röntgen dan wel echografie) verkregen kan worden. Tweehonderdzevenenzestig palpabele mammalaesies ondergingen een histologisch dikke naald biopt (209 beeldgeleid en 58 zonder hulp van beeldvorming). De keuze van de methode (wel of niet beeldgeleid) werd met name bepaald door de logistiek (wachttijden). De mammalaesies die zonder beeldgeleiding waren gebiopteerd hadden gemiddeld een grotere diameter. Echter ook bij die grotere tumoren was de onder beeldgeleide uitgevoerde dikke naaldbiopsie nauwkeuriger dan het blinde biopt. Hieruit kan geconcludeerd worden dat een specialist zich niet moet laten verleiden tot het pre-operatief verkrijgen van weefsel van een mammalaesie zonder gebruik te maken van beeldvorming.

Mede uit de resultaten van de verschillende studies die beschreven worden in dit proefschrift blijkt dat de diagnostiek van het mammacarcinoom een complexe multidisciplinaire aangelegenheid is die toegewijde artsen nodig heeft om voortdurend het optimale diagnostische traject voor de individuele patiënt te bepalen en uit te voeren.

