



## Triple test

### Forfattere

Elisabeth Carlsen, Hanne Galatius, Charlotte Lanng, Suzan Lenz Og Ewald Wolny

### Korrespondance

Suzan Lenz

suzanlenz@dadlnet.dk

### Status

Første udkast: December 2004  
Diskuteret på Hindsgavl mødet:  
Korrigeret udkast: maj 2005  
Endelig guideline:  
Guidelines skal revideres senest:

### Indholdsfortegnelse

Indledning	side 2
Resumé af kliniske rekommandationer	side 2
Litteratursøgningsmetoder	side 2
Triple test	Side 3
FNA versus grovnlå	Side 4
Billedvejledt biopsi af non-palpable tumorer af non-palpable tumorer	Side 5
Risiko for malignitet efter benign biopsi	Side 6
Referencer	Side 7

## Indledning

### Baggrund

Udredning af processer i mammae baseres på triple diagnostik.

### Definitioner

Ved finnålsbiopsi eller finnålsaspirat (**FNA**) forstås væv og celler udtaget med nål med maksimal ydre diameter på 1,0 mm.

Biopsier udtaget med nåle med større diameter kaldes **grovnålsbiopsier**.

Ved **triple test** forstås diagnostik hvilende på 3 parametre: Mammografi og/eller ultralyd + palpation + biopsi.

### Afgrænsning af emnet

Guidelinen beskriver den diagnostiske sensitivitet triple test og biopsier.

### Resumé af kliniske rekommandationer

1. Knuder i mamma skal vurderes med triple test B
2. Ved biopsi bør grovnål foretrækkes fremfor finnål B
3. Non-palpable tumorer biopteres under anvendelse af billeddiagnostik A
4. Er der fundet atypisk hyperplasi i biopsi, bør der tilbydes regelmæssig kontrol, idet der er let øget risiko for senere malignitetsudvikling i mammae C
5. Da histologi ved biopsi kan være falsk negativ, bør biopsi gentages, såfremt triple diagnostik ikke er eentydig B

### Litteratursøgningsmetode

Der er søgt i Medline og Cochrane under søgeordene biopsi, fine-needle, aspirate, core-needle, triple test fra 1980 og til 2003. Der fremkommer mange referencer om biopsier og herunder en meta analyse om non-palpable tumorer. Der er få referencer om triple test.

## Triple test

### Problemstilling

Udredning af patologi i mamma foregår efter internationale retningslinier i en diagnostisk enhed (mammakirurg, - radiolog og - patolog). Man har på Europæisk Plan udarbejdet guidelines i forsøg på at standardisere udredningen. Disse guidelines er sammenfattet af Perry 2001 (Evidens IV).

Ved triple diagnostik forstås at en proces i brystet skal vurderes ud fra klinik, billeddiagnostik (mammografi og/eller ultralyd) og patologi (enten cytologi eller histologi). Er alle tre undersøgelser entydigt benigne kan man tillade sig at behandle processen konservativt. Er processen entydigt malign, skal patienten opereres efter retningslinier for cancer operationer. Er der ikke overensstemmelse mellem de tre undersøgelser, bør man primært gentage cytologi/histologi og får man fortsat ikke endelig diagnose, skal der foretages excisionsbiopsi af processen. Triple test er rutinen i danske udredningsprogrammer (Christensen et al.2002).

Den oprindelige triple test består af palpation, mammografi og FNA.

Hermansen et al (1987) har gennemgået 622 tilfælde prospektivt og sammenholdt triple test resultatet med resultatet efter excisionsbiopsi. I alle tilfælde hvor testen viste entydigt benigne forhold var histologi ligeledes benign, det samme gjaldt for entydigt maligne tests (Evidens IIa).

Kaufman et al.(1994) fandt hos 110 konsekutive patienter at sensitiviteten ved diagnostik af en cancer var 100 % (Evidens IIa). Morris et al.(2001) har vurderet 479 kvinder med palpable tumorer med triple test. Sensitivitet og specificitet var begge 100% for en score 1-9, for score 1-4 værende benign og score 5-9 værende malign. (Evidens IIa).

Irwig et al (2002) har vurderet triple testens sensitivitet i et review over 6 arbejder, hvor triple testen er anvendt ved vurderingen af knuder og hvor histologi er sand værdi. Arbejderne af Hermansen et al. og Kaufman et al. er inkluderet. I alt indgår 1863 knuder. Reviewet omfatter ikke studier med screening eller kvinder med andre brystsymptomer. Studierne er ikke randomiserede eller kontrollerede. **Triple testen består i disse studier af mammografi, palpation og FNA.** Såfremt én komponent er positiv eller suspekt, betragtes testen som positiv; herved fås en sensitivitet på 99,6% og en specificitet på 62%, altså falsk positiv rate på 38%. 73% af cancerne var positive for alle 3 tests. 1% af cancerne var positive for palpation og negative for mammografi og FNA. (Evidens III).

### Resumé af evidens

1. Hvis alle 3 komponenter i testen er positive er læsionen med 100%'s sikkerhed malign IIa
2. Hvis alle 3 komponenter i testen er negative er læsionen med 100%'s sikkerhed benign IIa
3. Hvis læsionen er en palpabel knude er sensitiviteten af triple test 99,6% og specificiteten 62% IIa
4. Ved maligne knuder er 73% positive for alle 3 tests III
5. Ved maligne knuder er 1% positive for palpation og negative for mammografi og biopsi III

### Kliniske rekommandationer

1. Knuder i mamma skal vurderes med triple test B

## FNA versus grov nål

### Problemstilling

Clarke et al.(2001) har hos 52 kvinder med klinisk eller radiologisk suspekter tumorer fundet 50% sensitivitet ved FNA og 96% sensitivitet ved grov nål. (Evidens IIa).

Agarwal et al.(2003) har undersøgt værdien af frihåndsbiopsier af 151 palpable tumorer med finnålsaspiration og grovnålsbiopsi. Sensitiviteten var 51,3% for finnål og 98,7% for grov nål. (Evidens IIa).

Sauer et al.(2002) har vurderet finnålsaspirater fra 953 bryst knuder heraf 70% non-palpable og fundet at der var insufficient materiale i 5,8%. Ved non-palpable læsioner udførtes ultralydvejledt aspiration. Sensitiviteten ved carcinom var 80,8%. (Evidens III).

Christensen et al.(2002) har sammenholdt resultatet af FNA med den histologiske, endelige diagnose for 622 tilfælde, hvor der blev udført kirurgisk biopsi. 21% FNA var uegnede, heraf fra 76 maligne knuder. Sensitiviteten af FNA fandtes til 77%, stigende til 90% efter indførelse af ultralydvejledt biopsi. (Evidens III).

### Resumé af evidens

- |  |     |
|--|-----|
| 1. Sensitiviteten af FNA og grovnålsbiopsi er henholdsvis 50-77% og 96-99% | IIa |
| 2. Uegnet materiale findes hos 6% - 21%                                    | III |

### Kliniske rekommandationer

- |   |   |
|---|---|
| 1. Ved biopsi bør grov nål foretrækkes fremfor finnål | B |
|---|---|

## Billedvejledt biopsi af non-palpable tumorer

### Problemstilling

Jackman et al. (1999) har udført 14 gauge grovnålsbiopsier på 483 konsekutive, non-palpable bryst læsioner under stereotaktisk vejledning. 310 blev fundet benigne. Ved follow-up fandtes 1,2% af disse at være maligne (Evidens IIa)

Westenend et al. (2001) har udført både FNA og grovnålsbiopsi på 286 ultralyd påviste tumorer. Biopsierne blev udtaget ultralydvejledt. Sensitiviteten var 88% ved FNA og 92% ved grovnål. Forskellen var ikke signifikant. Grovnålsbiopsierne havde højere specificitet. (Evidens IIa).

Hatada et al. (2000) har sammenlignet ultralydvejledt FNA af 172 tumorer med ultralydvejledt kombineret FNA og grovnålsbiopsi af 82 tumorer. Sensitiviteten af FNA var 86,9% og sensitiviteten af den kombinerede biopsi var 100% (Evidence III).

Verkooijen et al. (2000) har udført en meta-analyse om den diagnostiske sikkerhed ved billedvejledt grovnåls-biopsi af non-palpable tumorer. De kunne inkludere 5 kohorte studier, hvor der forelå efterfølgende kirurgi eller langtids follow-up med mammografi. Sensitiviteten af billedvejledt grovnåls biopsi var 94% (Evidens Ia).

Meloni et al. (2001) har udført ultralydvejledt biopsi på 73 patienter med non-palpable tumorer. Først FNA og dernæst 3 dage senere med en 14 gauge grovnål. Sensitiviteten ved FNA var 86,7% og ved grovnålen 94,7%. Forskellen var signifikant. (Evidens IIa).

Verkooijen & COBRA Study Group (2002) har prospektivt undersøgt 1029 non-palpable mamma læsioner med stereotaktisk 14-gauge nåls biopsi (grovnål 1,6 mm). Ved benignt fund blev patienten også tilbudt knudefjernelse. Læsionerne var fordelt på 973 konsekutive kvinder. 158 ønskede ikke biopsi. Der blev udført 871 biopsier. Sensitiviteten fandtes at være 97% (Evidens IIa).

### Resumé af evidens

1. Ved ultralydvejledt biopsi er sensitiviteten af FNA 87-88% og af grovnålsbiopsi 92-100% IIa
2. Ved stereotektisk udført grovnåls biopsi er sensitiviteten 94-100% IIa

### Kliniske rekommandationer

1. Det anbefales at udføre biopsi ultralydvejledt eller stereotaktisk ved non-palpable tumorer B

## Risiko for malignitet efter benign biopsi

### Problemstilling

Page & Dupont (1988) har fundet øget risiko for senere at udvikle cancer, hvis der er udtaget benign biopsi med hyperplasi med eller uden atypi. (Evidens III).

Zemba-Palko et al.(1996) har retrospektivt opgjort 1518 benigne FNA af palpable knuder fra en 20 års periode. 99 (6,5%) var falsk negative. (Evidens III).

Jackman et al.(1999) har udført 14 gauge grovnålsbiopsi på 483 konsekutive, non-palpable bryst læsioner. 310 blev fundet benigne. Ved follow-up fandtes 1,2% af disse at være maligne (Evidens IIa)

Verkooijen & COBRA Study Group (2002) har prospektivt undersøgt 1029 non-palpable mamma læsioner med stereotaktisk 14-gauge nåls biopsi (grovnål 1,6 mm). Ved benigt fund blev patienten også tilbudt knundefjernelse. Læsionerne var fordelt på 973 konsekutive kvinder. 158 ønskede ikke biopsi. Der blev udført 871 biopsier. Sensitiviteten fandtes at være 97% (Evidens IIa). 6 ud af 26 med atypisk hyperplasi eller CIS i biopsien havde carcinom ved kirurgi (Evidens IIa).

### Resumé af evidens

- |  |     |
|--|-----|
| 1. Der er øget risiko for at udvikle mamma cancer, hvis der tidligere er diagnosticeret hyperplasi eller atypi                     | III |
| 2. 6,5% af FNA af palpable tumorer er falsk negative   | III |
| 3. Efter grovnåls biopsi med benigt fund af non-palpable tumorer vil 1,2% vise sig at være falsk negative                          | IIa |
| 4. Ved atypisk hyperplasi eller CIS i biopsi kan excisions præparatet vise sig at indeholde carcinom (6 ud af 26, lille materiale) | IIa |

### Kliniske rekommandationer

- |  |   |
|--|---|
| 1. Er der fundet atypisk hyperplasi i biopsi, bør der tilbydes regelmæssig kontrol, idet der er let øget risiko for senere malignitetsudvikling i mammae | C |
| 2. Da histologi ved biopsi kan være falsk negativ, bør biopsi gentages, såfremt triple diagnostik ikke er eentydig                                       | B |

## Referencer

- Agarwal T, Patel B, Rajan P, Cunningham DA, Darzi A & Hadjiminias DJ:  
Core biopsy versus FNAC for palpable breast cancers. Is image guidance necessary?  
Eur J cancer 39(2003)52-56.
- Christensen LB, Rank FE, Blichert-Toft M, Christiansen T, Jørgensen T, Duun S, Jensen LB,  
Vejborg IM, Tange UB, Mouridsen H & Lynge E:  
Mammografiscreening i Københavns Kommune 1991-97. Evaluering af det præoperative  
udredningsforløb.  
Ugeskr Læger 164(2002)191-4.
- Clarke D, Sudhakaran N & Gately CA:  
Replace fine needle aspiration cytology with automated core biopsy in the triple assesment of  
breast cancer.  
Ann R Coll Surg Engl 83(2001)110-12.
- Hatada T, Ishihi H, Ichii S, Okada K, Fujiwara Y & Yamamura T:  
Diagnostic value of ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy, core-needle biopsy, and  
evaluation of combined use in the diagnosis of breast lesions.  
Am Coll Surg 190(2000)299-303.
- Hermansen C, Poulsen HS, Jensen J, Langfeldt B, Steenskov V, Frederiksen P & Jensen OM:  
Diagnostic Reliability of Combined Physical Examination, Mammography, and Fine-Needle  
Puncture ("Triple-Test") in Breast Tumors.  
Cancer 1987;60:1866-71.
- Irwig L, Macaskill P & Houssami N:  
Evidence relevant to the investigation of breast symptoms: the triple test.  
Breast 11(2002)215-20.
- Jackman, RJ, Nowels KW, Rodriguez-Soto J, Marzoni FA, Finkelstein, SI & Shepard MJ:  
Stereotactic, Automated, Large-Core needle Biopsy of Nonpalpable Breast Lesions: False-  
Negative and Histologic underestimation Rates after Long-term Follow-up.  
Radiology 210(1999)799-805.
- Kaufman ZV, Shpitz B, Shapiro M, Rona R, Lew S & Dinbar A:  
Triple approach in the diagnosis of dominant breast masses: Combined physical examination,  
mammography, and fine-needle aspiration.  
J Surg Onc 56(1994)254-7.
- Melloni GB, Dessole S, Becchere MP, Soro D, Capobianco G, Ambrosini G, Nardelli GB & Canalis  
GC:  
Ultrasound-guided mammotome vacuum biopsy for the diagnosis of impalpable breast lesions.  
Ultrasound Obstet Gynecol 18(2001)520-4.
- Morris KT, Pommier RF, Arden M, Schmidt WA, Beigel G, Alexander PW, Toth-Fejel S, Schmidt J  
& Vetto JT:  
Usefulness of the triple test score for palpable breast masses.  
Arch Surg 136(2001)1008-13.
- Page DL & Dupont WD:  
Histopathologic Risk Factors for Breast Cancer in Women With Benign Breast Disease.  
Sem Surgical Oncol 4(1988)213-7.
- Perry NM: Quality assurance in the diagnosis of breast disease. : N M Perry on behalf of the  
EUSOMA Working Party.  
Eur J Cancer 37(2001)159-72.

Sauer T, Young K & Thoresen SØ:

Fine needle aspiration cytology in the work-up mammographic and ultrasonographic findings in the breast cancer screening: an attempt at differentiating in situ and invasive carcinoma. *Cytopathology* 13(2002)101-10.

Verkooijen HM & Core Biopsy After Radiological Localisation (COBRA) Study Group:

Diagnostic accuracy of stereotactic large-core needle biopsy for nonpalpable breast disease: Results of a multicenter prospective study with 95% surgical confirmation.

*Int J Cancer* 99(2002)853-9.

Verkooijen HM, Peeters PH, Buskens E, Koot VC, Rinkes IH, Mali WP & van Vroonhoven TJ:  
Diagnostic accuracy of large-core needle biopsy for nonpalpable breast disease: a meta-analysis.

*Br J Cancer* 82(2000)1017-21

Westenend PJ, Sever AR, Beekman-de Volder HJ & Liem SJ:

A comparison of aspiration cytology and core needle biopsy in the evaluation of breast lesions. *Cancer (Cancer Cytopatol)* 93(2001)146-50.

Zemba-Palko V, Klenn PJ, Saminathan T & Kline TS:

Benign breast aspirates. Two decades of experience.

*Arch pathol Lab med* 120(1996)1056-60.