

# Mastitis als uiting van een maligniteit

Dominique J.P. van Uden, A.H. (Helen) Westenberg, Hanneke W.M. van Laarhoven, Jos W.R. Meijer, J.H.W. (Hans) de Wilt en Charlotte F.J.M. Blanken-Peters

## DAMES EN HEREN,

Als mastitis niet over gaat, ook niet na antibioticagebruik, kan mastitis carcinomatosa de oorzaak zijn van de klachten. Deze zeldzame aandoening geeft symptomen die lijken op die van banale mastitis, waardoor de diagnose vaak pas laat wordt gesteld. In deze les bespreken wij 3 vrouwen die zich meldden bij een arts met een rood verkleurde borst, naar later bleek als gevolg van een maligniteit.

**Patiënt A**, een 50-jarige vrouw met hypertensie in de voorgeschiedenis, bezocht de mammapoli wegens progressieve roodheid van de linker mamma. Lichamelijk onderzoek toonde erytheem zonder palpabele afwijkingen in de mamma en regionale lymfeklierstations. Mammo- en echografie lieten geen afwijkingen zien. Onder het vermoeden van een banale mastitis kreeg patiënte antibiotica. Daarna zagen wij patiënte binnen een tijdsbestek van 2 weken enkele keren terug op de polikliniek. Het klinisch beeld leek aanvankelijk te verbeteren. 4 weken na de start van de behandeling kreeg patiënte een vergrote linker mamma met verdikking van de huid. Aanvullend MRI-onderzoek met contrast toonde uitgebreide huidaankleuring (figuur 1).

Wij namen een biopt uit het afwijkende huidgebied, waarin wij een invasief carcinoom vonden dat 'triple negatief' was, dat wil zeggen: zonder expressie van oestrogen- en progesteronreceptoren of overexpressie van de humane epidermale-groefactorreceptor type 2 (HER2). Een cytologische punctie uit een klinisch verdachte oksellymfeklier toonde maligne cellen. Het disseminatieonderzoek, dat bestond uit een thoraxfoto, echo-onderzoek van het abdomen en een botscaan, toonde

Canisius Wilhelmina Ziekenhuis, afd. Chirurgie, Nijmegen.

Drs. D.J.P. van Uden, aios chirurgie.

Arnhems Radiotherapeutisch Instituut, Arnhem.

Drs. A.H. Westenberg, radiotherapeut-oncoloog.

Academisch Medisch Centrum, afd. Medische Oncologie, Amsterdam.

Prof.dr. H.W.M. van Laarhoven, internist-oncoloog.

Rijnstate Ziekenhuis, Arnhem.

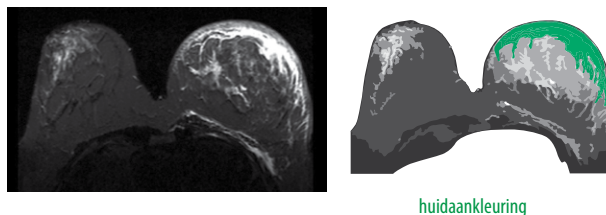
Afd. Pathologie: dr. J.W.R. Meijer, patholoog.

Afd. Chirurgie: dr. C.F.J.M. Blanken-Peters, oncologisch chirurg.

Radboud Universitair Medisch Centrum, afd. Oncologische Chirurgie, Nijmegen.

Prof.dr. J.H.W. de Wilt, oncologisch chirurg.

Contactpersoon: drs. D.J.P. van Uden (d.vanuden@cwz.nl).



huidaankleuring

**FIGUUR 1** MRI-scan van de mammae van patiënt A na toediening van contrast. Er is uitgebreide huidaankleuring van de linker mamma te zien. (Afgedrukt met toestemming van belanghebbende.)

geen afwijkingen. Patiënte werd behandeld met 6 kuren chemotherapie (docetaxel, doxorubicine, en cyclofosfamide). Daarna onderging zij een gemodificeerde radicale mastectomie en locoregionale radiotherapie. 4 maanden na de mastectomie bleek patiënte metastasen te hebben in zowel het skelet als in de lever, waarvoor zij palliatieve chemotherapie kreeg. Na een stabiele periode van 1 jaar kreeg patiënte neurologische klachten, die bleken te berusten op cerebrale metastasen, waarvoor zij palliatieve radiotherapie kreeg. Door verdere progressie van de ziekte werd patiënte bedlegerig en zij overleed uiteindelijk ten gevolge van de metastasen.

**Patiënt B**, een 46-jarige vrouw met een blanco voorgeschiedenis, meldde zich op de Spoedeisende Hulp (SEH) met sinds 2 weken bestaande pijnklachten aan de linker mamma. Bij lichamelijk onderzoek was de linker mamma diffuus gezwollen en hyperemisch met tevens een palpabele vast-elastische zwelling. Echografie toonde het beeld van mastitis met infiltratie; hierbij werden geen abscessen gezien. Patiënte kreeg hierop antibiotica gedurende 1 week. Omdat de klachten onvoldoende verminderden, onderging zij een mammografie, waarin een onregelmatig aspect van het klierweefsel werd gezien. Een biopt hieruit toonde een invasief carcinoom dat triple negatief was. Met echografie werden geen pathologische lymfeklieren in de oksel gevonden. Een MRI-scan toonde multifocale, pathologisch aankleurende haarden en pathologische huidverdicking van de linker mamma. De schildwachtklierbiopsie liet geen maligne cellen zien. Patiënte werd neoadjuvant behandeld met chemotherapie. Daarna onderging zij een ablatio mammae en locoregionale radiotherapie. Patiënte werd poliklinisch gecontroleerd; anderhalf jaar na de operatie was zij nog steeds ziektevrij.

**Patiënt C**, een 47-jarige vrouw met een blanco voorgeschiedenis, presenteerde zich op de SEH met sinds 4 weken bestaande zwelling en roodheid van de linker mamma. De huisarts had voor deze klachten antibiotica gegeven, maar zonder effect. Lichamelijk onderzoek van de axilla en mamma leverde geen additionele informatie op. Echografisch onderzoek liet een infiltraat zien met een 'breast imaging-reporting and data system'(BI-RADS)-categorie 3 (dit betekent: 'waarschijnlijk benigne'). Een biopt uit het infiltraat toonde een ontstekingsbeeld. Patiënte kreeg opnieuw antibiotica en wij vervolgden haar poliklinisch gedurende 4 weken. Omdat het klinisch beeld niet verbeterde, maakten wij een MRI-scan waarop wij oedeem van de huid zagen, centraal een grote afwijking en axillaire lymfadenopathie. Uit weefselonderzoek van de afwijking bleek dit proces een triple negatief carcinoom te zijn. Dissemina-

tieonderzoek toonde geen metastasen. Na neoadjuvante chemotherapie onderging patiënte een gemodificeerde radicale mastectomie. Het huiddefect was zo groot, dat primair sluiten niet mogelijk was en wij het opvulden met een musculocutane latissimus-dorsiflap. Uit pathologisch onderzoek van het carcinoom bleek dat tumorcellen de lymfevaten in de snijvlakken infiltreerden. Ook zagen wij tumormetastasen in de 11 gevonden okselklieren.

1 maand na de mastectomie onderging patiënte opnieuw een operatie wegens necrose van de transpositielap. Hierdoor werd de aanvullende locoregionale radiotherapie uitgesteld. Daags voor het starten van de radiotherapie, 2 maanden na de eerste operatie, zagen wij evidente toename van roodheid van de huid. Dit bleek te berusten op lokale progressie van de maligniteit na het nemen van huidbiopten. Daarnaast had patiënte last van progressieve dyspnee d'effort. Aanvullend onderzoek toonde uitgebreide pulmonale en hepatische metastasering. Patiënte was nog in redelijke klinische conditie, daarom kreeg zij docetaxel als palliatieve chemotherapie. Na 2 kuren nam de conditie van de patiënte echter sterk af en wenste zij geen verdere behandeling meer, waarop de behandeling werd gestaakt. De toestand van patiënte verslechterde snel; zij overleed kort na overplaatsing naar een hospice.

## BESCHOUWING

### MASTITIS CARCINOMATOSA

De oorzaken van mastitis zijn in te delen in 3 groepen: infectieus – bijvoorbeeld mastitis puerperalis –, non-infectieus – zoals na bestraling – en maligne. Bovenstaande ziektegeschiedenissen illustreren het belang van aanvullend onderzoek als mastitis wordt behandeld met antibiotica maar niet voldoende verbetert. In dat geval kan een maligniteit de oorzaak zijn van de klachten. Kenmerkend voor mastitis carcinomatosa is een pijnlijke, gespannen en opgezette borst. De huid vertoont diffuse induratie – dit wordt ook wel peau d'orange genoemd – met een erysipelas-achtig aspect. Soms is er een zwelling van de borst, maar een tumormassa ontbreekt veelal (figuur 2).

Deze huidveranderingen ontstaan niet door een ontstekingsreactie, zoals de nomenclatuur doet vermoeden, maar door embolisatie van tumorcellen in de lymfevaten van de huid, waardoor stuwung optreedt (figuur 3).<sup>1</sup>

### DIAGNOSTIEK

Het klinisch onderscheid tussen bacteriële mastitis en mastitis carcinomatosa blijft uitdagend. Daarom willen wij pleiten voor het laagdrempelig verrichten van een huidbiopsie en dit zo nodig te herhalen als de uitslag niet

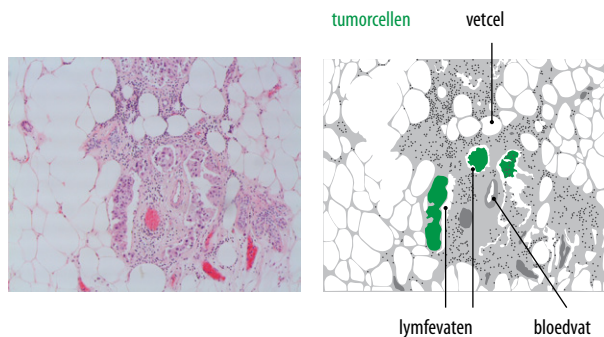


**FIGUUR 2** Linker mamma van een patiënte met mastitis carcinomatosa. De huid vertoont diffuse induratie met een erysipelas-achtig aspect. Bij deze patiënte was geen tumormassa palpabel. (Afdrukt met toestemming van belanghebbende.)

eenduidig is en de verdenking op een maligniteit toch blijft bestaan. Daarnaast kan een mammografie subtiele huidverdickingen tonen, maar omdat mastitis carcinomatosa geen specifieke kenmerken heeft die op het mammogram te zien zijn, is mammografie vooral ondersteunend. Op een MRI-scan is soms pathologische huidaankleuring zichtbaar na contrasttoediening.<sup>2</sup> Tevens is een MRI-scan het onderzoek van eerste keus voor de beoordeling van locoregionale uitgebreidheid, met een sensitiviteit van 98-100%. Het merendeel van de vrouwen met mastitis carcinomatosa (68-93%) heeft al lymfekliermetastasen op het moment dat zij voor het eerst met mastitis bij een arts komt. Meestal worden deze aangetoond door middel van echografie. Daarnaast heeft 20% van de patiënten metastasen op afstand.<sup>3</sup> Voor het bepalen van het tumorstadium wordt geadviseerd een FDG-PET-CT te verrichten bij lokaal vergevorderd mammacarcinoom, zoals bij mastitis carcinomatosa.<sup>4</sup>

#### VERWIJZING

Er zijn weinig gegevens over de incidentie van maligniteit bij patiënten met mastitis. In een retrospectieve studie van 197 patiënten met mastitis bleken 9 patiënten (4,6%) een maligniteit te hebben.<sup>5</sup> Indien mastitis persisteert na 1 week, of – in termen van de mammacarcinoom-richtlijn – ‘niet vlot geneest’,<sup>4</sup> bevelen wij verwijzing naar een gespecialiseerde mammapolikliniek aan om de mogelijkheid van een onderliggende maligniteit te onderzoeken. Ook bij recidief mastitis adviseren wij verwijzing. Kli-



**FIGUUR 3** Huidbiopsie van een patiënte met mastitis carcinomatosa. Er zijn groepjes tumorcellen te zien die onder meer een lymfevat emboliseren. (Afdrukt met toestemming van belanghebbende.)

nisch en aanvullend onderzoek dienen als basis voor het verdere behandelplan, zoals eventuele radiologische drainage indien een abces geconstateerd wordt bij infectieuze mastitis.<sup>5</sup> Bij lage verdenking op borstkanker worden antibiotica voorgeschreven. Wanneer de mastitis hierna goed geneest, adviseren wij om desondanks de status localis klinisch te vervolgen en een mammografie te verrichten. Er is geen duidelijke literatuur voorhanden over welke termijn voor verwijzing adequaat is, maar wij zouden willen adviseren om binnen 1 maand na het verdwijnen van symptomen een mammografie uit te voeren, gezien de agressiviteit van de aandoening. Deze aanbevelingen vatten wij samen in een stroomdiagram (figuur 4).

#### BEHANDELING

Mastitis carcinomatosa is een lokaal uitgebreid carcinoom, dat meestal niet primair geresecteerd kan worden. Hiervoor is een multidisciplinaire behandeling vereist. Chirurg, radiotherapeut, medisch oncoloog en eventueel plastisch chirurg dienen vóór de behandeling begint de klinische Ausgangssituatie te beoordelen en bij voorkeur fotografisch vast te leggen om de klinische respons adequaat te kunnen evalueren. Bij afwezigheid van metastasering op afstand wordt een in opzet curatieve behandeling gegeven. Deze begint met neoadjuvante systemische therapie die is gebaseerd op taxanen, eventueel in combinatie met trastuzumab in geval van overexpressie van HER2.<sup>4</sup> Hierna zal een ablatie van de mamma volgen, die bij cytologisch positieve okselklieren gecombineerd wordt met een okselklierdissectie.

Als bij klinisch en radiologisch onderzoek geen afwijkingen in de axilla worden gevonden, valt een schildwachtklierbiopsie te overwegen. Een schildwachtklierbiopsie is betrouwbaar gebleken wanneer deze wordt uitgevoerd vóór de neoadjuvante therapie bij primair resectabele

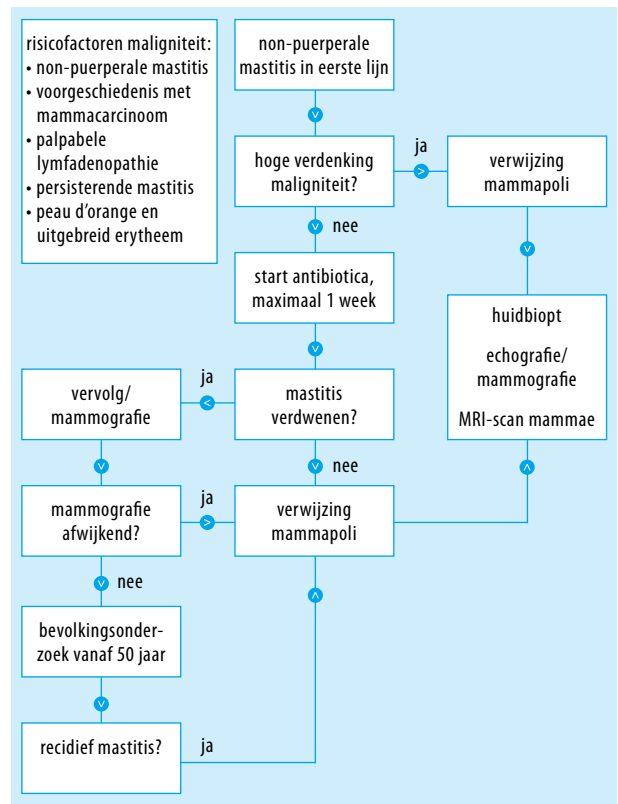
## LEERPUNTEN

- Bij iedere patiënte met non-puerperale mastitis dient in de differentiaaldiagnose mastitis carcinomatosa te worden overwogen.
- Mastitis carcinomatosa is een aandoening met een 5-jaarsoverleving van 30-40%.
- Verwijzing naar een mammapoli wordt aanbevolen als mastitis langer dan 1 week persisteert – ook bij antibiotische behandeling – of recidiveert.
- Wanneer mastitis goed reageert op antibiotische therapie, is toch een mammografie aan te bevelen.

tumoren. Na systemische therapie heeft de schildwacht-klierbiopsie een lagere detectiegraad en zijn er meer vals-negatieve uitslagen.<sup>6</sup> Nadere studies naar de waarde van een schildwachtklierbiopsie bij patiënten met mastitis carcinomatosa zijn wenselijk. Na de ablatio volgt radiotherapie om de kans op een locoregionaal recidief te verkleinen. Bij tumoren met overexpressie van HER2 krijgt de patiënt tevens adjuvante trastuzumab, evenals adjuvante hormonale therapie bij positieve hormoonreceptoren.<sup>4</sup> Hoewel roodheid en zwelling snel kunnen afnemen na chemotherapeutische behandeling is de kans op radicale resectie bij de ablatio groot.<sup>7</sup> Bij 60% van de patiënten met een goede klinische respons op chemotherapie wordt de uitgebreidheid van het carcinoom onderschat. Als de snijranden niet vrij zijn van tumorweefsel is dat van grote invloed op de totale en ziektevrije overleving. Borstsparende therapie wordt dan ook afgeraden.<sup>8</sup>

## MAMMARECONSTRUCTIE

Mammareconstructies na ablatio zijn mogelijk, maar de timing hiervan speelt een belangrijke rol. Zekerheid over de radicaliteit van de resectie is noodzakelijk alvorens tot reconstructie over te gaan. Aangezien de uitgebreidheid van de mastitis carcinomatosa zich op het moment van de ablatio moeilijk laat bepalen, bestaat over het algemeen de voorkeur voor een secundaire reconstructie. Ook de mogelijkheid dat de noodzakelijke radiotherapie nog tot complicaties zal leiden, is hierbij een overweging. Indien nodig kunnen peroperatief ontstane, grote huiddefecten worden gesloten met verschillende plastisch-chirurgische technieken, bijvoorbeeld via een musculo-cutane latissimus-dorsiflap.<sup>9</sup> Het geheel achterwege laten van een mamma-operatie wordt afgeraden, zelfs bij klinisch complete remissie na systemische behandeling. Het is echter mogelijk dat de ziekte onvoldoende op neoadjuvante behandeling reageert en daarna nog altijd irresectabel is. In deze gevallen gaat de voorkeur uit naar locoregionale radiotherapie.<sup>10</sup>



FIGUUR 4 Aanbevolen stroomdiagram voor verwijzing en onderzoek bij patiënten met non-puerperale mastitis.

De ontwikkelingen binnen de systemische therapie voor mammacarcinoom hebben de prognose voor patiënten met mastitis carcinomatosa de laatste jaren verbeterd. Desalniettemin bedraagt de 5-jaarsoverleving slechts 30-40%.<sup>7</sup>

## TERUG NAAR ONZE PATIËNTEN

Zoals bovenstaande ziektegeschiedenissen illustreren, is mastitis carcinomatosa een agressieve aandoening met een slechte prognose, die – zeker in het beginstadium – moeilijk te onderscheiden is van banale mastitis. Adequate diagnose en behandeling in een vroeg stadium van de aandoening kunnen bijdragen aan een gunstigere prognose voor de patiënt, zoals in het geval van patiënt B. Dit is echter geenszins een vaststaand gegeven, zoals de ziektegeschiedenis van patiënt A demonstreerde. Het belang van preoperatieve planning met een spoedig ingesteld behandelplan wordt geïllustreerd door de ziektegeschiedenis van patiënt C. Doordat de uitgebreidheid van het carcinoom resulteerde in een operatiedefect, was een plastisch-chirurgische reconstructie noodzakelijk. De adequate behandeling – radiotherapie – moest vervol-

gens worden uitgesteld wegens complicaties van de plastische chirurgie. Dit is vanzelfsprekend niet wenselijk, zeker niet na een irradicale resectie, zoals uiteindelijk uit pathologisch onderzoek bij deze patiënte het geval bleek. Bij twijfel over verkrijgen van macroscopische radicaliteit dienen dan ook extra huidbiopten genomen te worden in een poging de uitbreiding van de maligniteit in te schatten.

**Dames en Heren**, bij non-puerperale mastitis kan altijd sprake zijn van mastitis carcinomatosa. Het verdient daarom aanbeveling om bij patiënten met mastitis de diagnose mastitis carcinomatosa altijd te overwegen bij het opstellen van de differentiaaldiagnose. Vroegtijdige

onderkenning van mastitis carcinomatosa is belangrijk voor tijdige start van adequate behandeling. Om de kennis over mastitis carcinomatosa en de alertheid van artsen op deze diagnose te vergroten, is de Borstkanker Onderzoek Groep (BOOG) voornemens een registratie- en biobank op te zetten (het INFLAME-project).

Belangenconflict en financiële ondersteuning: geen gemeld.

Aanvaard op 24 juli 2014

Citeer als: Ned Tijdschr Geneeskd. 2014;158:A7591

 **KIJK OOK OP [WWW.NTVG.NL/A7591](http://WWW.NTVG.NL/A7591)**

## LITERATUUR

- Edge SB, Compton CC. The American joint committee on cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM. *Ann Surg Oncol.* 2010;17:1471-4.
- Kasales CJ, Han B, Smith JS Jr, Chetlen AL, Kaneda HJ, Shereef S. Nonpuerperal mastitis and subareolar abscess of the breast. *Am J Roentgenol.* 2014;202:W133-9.
- Yang WT, Le-Petross HT, Macapinlac H, et al. Inflammatory breast cancer: PET/CT, MRI, mammography, and sonography findings. *Breast Cancer Res Treat.* 2008;109:417-26.
- Richtlijn Mammacarcinoom 2012. Nationaal Borstkanker Overleg Nederland NABON. Integraal Kankercentrum Nederland; 2012.
- Kamal RM, Hamed ST, Salem DS. Classification of inflammatory breast disorders and step by step diagnosis. *Breast J.* 2009;15:367-80.
- Kuehn T, Bauerfeind I, Fehm T, et al. Sentinel-lymph-node biopsy in patients with breast cancer before and after neoadjuvant chemotherapy (SENTINA): a prospective, multicentre cohort study. *Lancet Oncol.* 2013;14:609-18.
- Cristofanilli M, Valero V, Buzdar AU, et al. Inflammatory breast cancer (IBC) and patterns of recurrence: understanding the biology of a unique disease. *Cancer.* 2007;110:1436-44.
- Curcio LD, Rupp E, Williams WL, et al. Beyond palliative mastectomy in inflammatory breast cancer—a reassessment of margin status. *Ann Surg Oncol.* 1999;6:249-54.
- Christante D, Pommier SJ, Diggs BS, et al. Using complications associated with postmastectomy radiation and immediate breast reconstruction to improve surgical decision making. *Arch Surg.* 2010;145:873-8.
- Bristol IJ, Woodward WA, Strom EA, et al. Locoregional treatment outcomes after multimodality management of inflammatory breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008;72:474-84.