

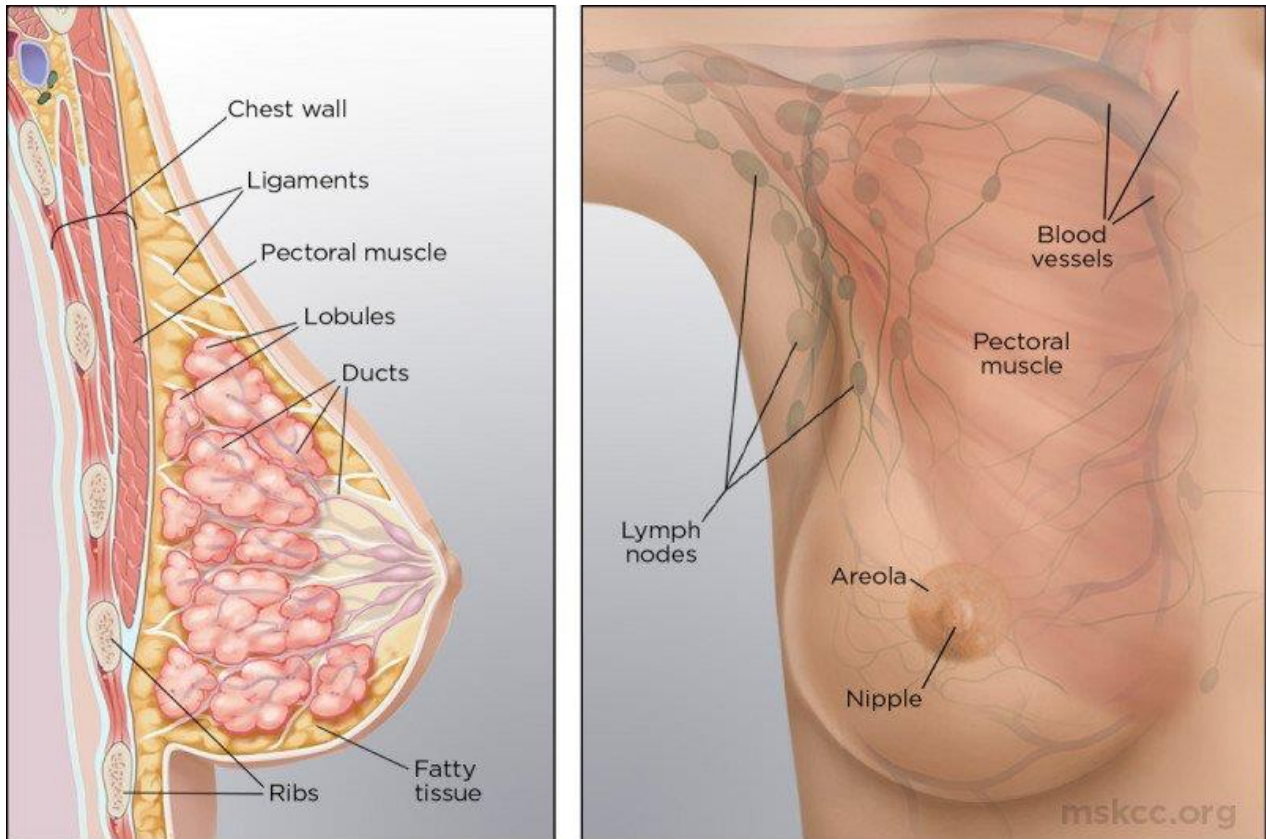
MAMMASYGDOMME

Asma Bashir, MD PhD

Kilder

- ◆ Basisbog i Medicin og Kirurgi, kapitel 14: Mammasygdomme
- ◆ Klinisk Patologi, Kapitel 9: Mammae
- ◆ Slides fra slideforelæsninger og holdtimer
- ◆ Gamle eksamenssæts
- ◆ Noter fra Royal College of Surgeons in England

Mammae



Brystet er et parret kirtellegeme bestående af kirtel- og fedtvæv, hvor det forrige er mere eller mindre halvkugleformet med en snip eller udløber, processus axillaris, der strækker sig ud mod armhulen. Indeholder talrige lymfeknuder.

Afgrænsning

- ◆ Side-til-side: fra lateral kant af sternum til nærheden af midtaxilærlinie.
- ◆ Cranial-caudal: fra 2. til 6. costae.
- ◆ Posterio: musculus pectoralis af en tynd bindevævsfascie. Ifølge nogle internationale bøger kan det også dække små sektioner af serratus anterior og musculus oblique externus.
- ◆ Anterior: beklædt med hud med papil og areolaområdet centralt, areola mammae.

Kirtelsystem

- ◆ S sammensatte forgrenede alveolære kirtler bestående af ca. 20 lobi
 - som hver indeholder et stærkt forgrenede gangsystem.
- ◆ De mindste forgreninger indgår i lobuli bestående af udførselsgange og alveoler.
- ◆ Lobuli består af drueklaselignende strukturer i kirtelvævet.
- ◆ Lobuli adskilles af bindevævssepta strækkende fra huden til underliggende fasciet, kaldet ligamentum suspensoria (the suspensory ligament of [Astley] Cooper).
- ◆ Hvert lobus samles i de terminale duktus

- som igen samler sig i de større intermediære ductus, der til sidst ender i de store mælkegange, ductus lactiferi, som udmunder i papillen.
- ◆ Under areola er ductus lactiferus udvidet i sinus lactiferus, der fungerer som mælkereservoir.

Den funktionelle enhed udgøres af lobuli med tilhørende terminale ductus, den såkaldte terminale lobuloduktale enhed.

Celletyper

Både ductus og alveoler består af 2 slags celletyper:

- ◆ Inderst – et lag cylinderepitel
- ◆ Yderst (men indenfor basalmembranen) – et lag myoepiteliale celler

Areola

Omkring papillen, areola, findes også udmundinger fra små kirtler, glandulae areolares, der kan ses som små knopper i areola. Glandulae areolares producerer et sekret, der har til opgave at smøre og beskytte papil og areola under diegivningen.

Blodforsyning

Blodforsyningen kommer fra to steder:

- ◆ Axillae – kommer fra den anden del (bag pectoralis major) som afgiver grene:
 - A. lateral thoracic (samme som a. external mammary)
 - A. acromiothoracic.
- ◆ Thoracic internus (samme som a. internal mammary)
- ◆ Anterior intercostale arterier T4-T6.

Venøse drænage:

- ◆ V. subclavia
- ◆ V. axillaris
- ◆ V. intercostalis

Lymfesystem

- ◆ Lymfeknuder i axillen – ca. 75%
- ◆ Parasternal lymfeknuder – de sidste procenter

Hormonal indflydelse

Under indflydelse af diverse hormoner og ændrer udseende og funktion i takt med følgende:

- ◆ Menstruationscyklus – østrogen
- ◆ Menstruationscyklus og graviditet – progesteron
- ◆ Laktation – prolaktin

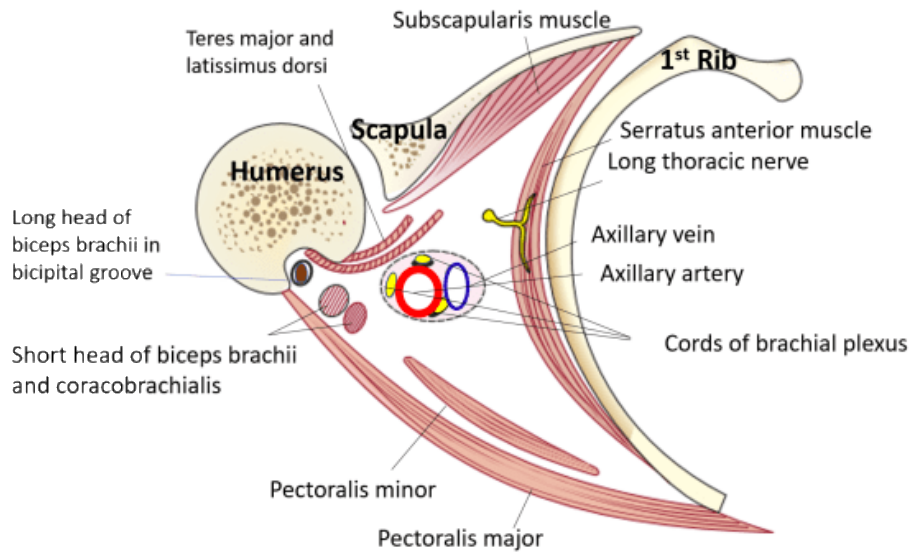
Under graviditeten sker der kraftig vækst af kirteldelene og samtidig reduceres det interlobulære bindevæv. Den første 1/3 af graviditeten er der vækst af gangsystemet, dernæst udvikles et stort antal alveoler, der skyldes hormonerne østrogen og progesteron. I sidste 2/3 af graviditeten vokser de alveolære epithelceller i højde og udvides. Alveolernes lumen fyldes af et eosinofilt proteinrigt sekret, kolostrum.

Funktion

- ◆ Hovedfunktion – mælkeproduktion, laktation.
 - Foregår ved henholdsvis merokrin og apokrin sekretion.
 - Sekretionen omfatter mælkeprotein og mælkefedt.
- ◆ Stor betydning for den kvindelige seksualitet.

Axillen

Axillen har formen som en pyramide med 4 sider, en base og en apex.



Afgrænsning

- ◆ Lateralt: intertuberculære fure af humerus
- ◆ Medialt: serratus anterior og thoraxvæg
- ◆ Anterior: mm. pectoralis major og minor
- ◆ Posterior: mm. latissimus dorsi, subscapularis og teres major
- ◆ Base: det dybe fascie, subkutan fedt og hud
- ◆ Det clavikulopectorale fascie enkapsler axilindholdet

Indhold i axillen

- ◆ A. axillaris
- ◆ V. axillaris
- ◆ Infraklavikulær del af plexus brachialis
- ◆ Axillære lymfeknuder
- ◆ Fedtvæv og processus axillaris fra brystet (Tail of Spence)
- ◆ Ifølge nogle internationale bøger er biceps brachii og coracobrachialis indgår også som indhold af axillen

Mammasygdomme

Symptomer ved sygdommen i brystet er relativt få. En tumor/knude i brystet er langt den hyppigste årsag til lægekontakt. Den næstehyppigste er blødning og/eller sekretion fra papillen.

Benigne lidelser

Benigne sygdomme	Beskrivelse
Mastalgi	<ul style="list-style-type: none">• En klinisk diagnose karakteriseret ved smerter, men uden specifikke pato-anatomiske forandringer.• Den hyppigste årsag er derfor idiopatisk efterfulgt af triggerpunkter fra brystkassen.
Mastitis	<ul style="list-style-type: none">• Betændelse i brystet.• Debut en til otte uger efter fødslen.• Indgangsporten er papillen med spredning via mælkegangene ud i det omgivende kirtelvæv.• Skyldes ofte stafylokok aureus eller sjældnere streptokokker.• De kliniske tegn er:<ul style="list-style-type: none">- Rødme- Varme- Ømhed / smerter- Hævelse- Absces (in worst case)• Mikroskopisk ses uspecifik inflammation.• Behandling<ul style="list-style-type: none">- Antibiotika med penicillinastabil penicillin og dicloxacillin.- Evt. udtømning af absces ved hjælp af dræn (sjældent åben kirurgi).- Hyppige udmalkninger så længe der er betændelse.- Pleje af papil/areoler.- Non-puerperal mastit følges op af mammografi i rolig fase.
Fedtnekrose	<ul style="list-style-type: none">• Altid traumatisk betinget• Præsenterer sig som en relativt hård, dårligt afgrænset tumor, evt. ledsaget af indtrækning af huden.• Mikroskopisk ses nekrose af fedtvævet og fedtholdige makrofager.• Fedtnekrosen heler op med fibrose.

Non-neoplastiske sygdomme

Fibroadenomatose er en række non-neoplastiske vækstforstyrrelse med varierende epitel-proliferation og stromahyperplasi. Benigne forandringer med nogle forbundet med øget risiko for cancer.

Fibroadenomatose	Beskrivelse
Skleroserende adenose	<ul style="list-style-type: none">• En variant med hyperplasi af ofte mikroforkalkninger.• Ved palpation føles den som tumor eller cyste.• Mikroskopisk ses proliferation af gangene i lobulus der pga. bindevævsproliferation og sklerosering er deformeret og afklemt.• Ved involvering af flere lobuli taler man om adenose-tumor.

Radialt ar	<ul style="list-style-type: none"> • Symptomer: <ul style="list-style-type: none"> - Brystspænding - Smerter - Ømhed - Hævelse • Uafklaret om denne kan være forbundet med cancerrisiko.
Epitelhyperplasi	<ul style="list-style-type: none"> • Arlignende indtrækning med et fast, hvidligt stribet uskarpt afgrænset område centralt. • Ej forbundet med cancerrisiko. • 2 typer <ul style="list-style-type: none"> - Duktal epitelhyperplasi <ul style="list-style-type: none"> ▪ Kan indeholde mikroforkalkninger og cystedannelse. ▪ Proliferation af epitelcellerne i duktus omfattende begge epiteltyper. ▪ Kan være ledsaget af epitelatypi med øget risiko for malignitet. - Lobulær epitelhyperplasi <ul style="list-style-type: none"> ▪ Hyperplasi i alveolerne udspiles af ensartede lyse celler. ▪ Epitelatypi hvorfor forbundet med cancerrisiko.

Behandlingen er symptomatisk. Symptombgivende cyster skal tømmes UL-vejledt og ved recidiv excideres. De fleste kvinder er tilfredse med den viden, at tilstanden er benign. Gener fra fibroadematose aftager efter menopausen.

Øvrige non-neoplasier	Beskrivelse
Cyster	<ul style="list-style-type: none"> • Dilatationer i lobuli. • De større cyster kan vise som palpable runde glatte tumorer. • Mikroskopisk udklædt med et affladet epitel og dannelsen er ofte ledsaget af apokrin metaplasi. • Indeholder væske med varierende farver fra gult til brunt. De recidiverer sjældent efter UL-vejledt punktur
Duktektasi	<ul style="list-style-type: none"> • Dilatation af intermediære og store mælkegangene, duktus. • Ses fra 30-35-årsalderen til menopausen. • Ingen sammenhæng med graviditet eller amning. • Periduktal infektion kan føre til dannelsen af fibrose og skrumpling i det retroareolære område med indtrækning af papillen eller subareolære tumor. • Symptomer: <ul style="list-style-type: none"> - Smerter - Inflammation med blanding af aerobe og anaerobe bakterier - Tumordannelse - Papilsekretion (gullig/grønlig/brunlig) - Papilvertering • Mikroskopi: <ul style="list-style-type: none"> - Cystisk dilaterede duktus med <ul style="list-style-type: none"> ▪ Skummakrofager ▪ Lymfocytter og plasmaceller • Behandlingen er drænage af absces og antibiotika. I komplicerede sager dannelsen af fistel, som i rolig fase kan behandles med excision af det afficerede område subareolært.

Gynækomasti

- Den mest almindeligste forandring hos mænd.
- Forbundet med hypertrofi af det rudimentære brystanlæg.
- Ses ved:
 - Pubertet
 - Fedme
 - Spironolakton eller anabole steroider
 - Stort alkoholforbrug
 - Østrogenproducerende tumorer f.eks. i testes
 - Levercirrose

Benigne tumorer

Benigne tumorer

Beskrivelsen

Fibroadenoma

- Forekommer i alle aldersklasser, men hyppigst hos yngre kvinder i alder af 25-45 år.
- Den mest almindelige benign tumor i brystet.
- Størrelsen kan variere med menstrual cyklus, men ofte op til et par cm i diameter.
- Klinisk:
 - Glat afrundet og frit mobil
 - Ofte kaldet "breast mouse"
- Mikroskopi:
 - Hyperplastisk kirtlepitel
 - Fibrøst bindevæv
 - Snitfladen skinnende ensartet eller let trabekulær og hvidlig
 - Gangene danner forgrenede kløfter i stroma
 - Proliferende epitel med 2 cellelag.
 - Proliferende stroma med langstrakte, fibrocytære og ensartede kerner
 - Bliver aldrig maligne hvorfor ingen behandling
 - Efter menopausen degenereres de og kan efterlade grove kalkudfældninger (kan ses på mammografi)

Phyllodes tumor

- En variant af fibroadenom.
- Mikroskopi:
 - Cellerigt stroma med til tider indhold af mitoser
 - Nogle gange vanskeligere at afgøre om benign eller malignt.

Papillom

- Solitær central papillom tæt ved papillen.
- Multiple papillomer kaldes papillomatose beliggende perifert i de små mælkegange i mamma.
- Mikroskopi:
 - Bindevævsgrundstok beklædt med benignt epitel og myoepitel.
- Symptomer:
 - Papilflåd (kan være blodigt)
 - 10% af papilflåd skyldes intraduktal cancer
- Ved solitær papillom – excision. Ved udbredt papillomatose skal den benign diagnose sikres. Evt. underbinding af mælkegangene for at forhindre fortsat papilflåd.

Carcinoma in situ

- ◆ Forekomst af maligne tumorceller eller alveoler.
- ◆ Ingen indvækst i det omgivende stroma, dvs. de overskrider ikke basalmembranen.

Type af carcinoma in situ	Beskrivelsen
Duktalt carcinoma in situ	<ul style="list-style-type: none">• Forkortelse: DCIS• Den hyppigste form• 2 typer:<ul style="list-style-type: none">- Comedo carcinoma in situ- De øvrige• Mammografi:<ul style="list-style-type: none">- Mikroforkalkninger i mælkegangene (efter nekrose)• Mikroskopi:<ul style="list-style-type: none">- Duktus udfyldt af uddifferentierede epitelceller uden forekomst af myoepitel- Comedotypen: store pleomorfe celler i en solid proliferation med central nekrose- De øvrige: mindre celler og mikropapillært vækstmønster- Intakt basalmembranen• Progression til invasivt karcinom varierer afhængig af typen:<ul style="list-style-type: none">- Ved comedotype vurderet højt op til 70% ved 5 år• En special variant: <i>Paget's disease of the nipple</i>:<ul style="list-style-type: none">- Indvækst af duktal carcinoma in situ i hudepitelet på toppen af papillen- Rødme og eksematisering og evt. ulceration af papil og areolaområdet grundet tumorceller i epidermis- Tilsvarende forandringer kan ses i huden ved cancer i vulva og anus, såkaldt ekstrammær Pagets sygdom.- Behandling:<ul style="list-style-type: none">▪ Lumpektomi med en fri bræmme på 5-10 mm og postoperativ strålebehandling mod resttumor▪ Fjernelse af papil-areolakomplekset (samme krav til frie margin)
Lobulært carcinoma in situ	<ul style="list-style-type: none">• Forkortelse: LCIS• Hyppigste form hos perimenopausale kvinder• Ikke symptomgivende og derfor tilfældigt fund• Ikke specielt tumordannende• Karakteriseret ved at være multifokal og metastasere til modsatte bryst• Mikroskopi:<ul style="list-style-type: none">- En eller flere forstørrede lobuli med forstørrede alveoler- Alveolerne er udstøbt af moderat store ensartede celler med runde kerner og lyst cytoplasma- Ingen nekroser- Sjældent ses med mikroforkalkninger• Lavere risiko for invasion og cancerudvikling end DCIS (op til 30%)• Ingen behandling men monitorering

Mammacancer

- ◆ Adenokarcinom – den hyppigste cancerform blandt kvinder med ca. 3600 nye tilfælde om året
- ◆ Ca. 25 tilfælde årligt blandt mænd
- ◆ Sjælden hos kvinder <30 år
- ◆ En vis sammenhæng med:
 - Høj social status
 - Natarbejde
 - Få og sene fødsler
 - Lang fertilitetsperiode
 - Overvægt
 - Arvelighed – ved familiær ophobning, ung debutalder og forekomst af ovariecancer i familien er der tale om arvelig betinget cancer.
- ◆ Stor heterogenitet hvad angår væksthastighed og spredning
 - Den gennemsnitlige tumorfordoblingstid er 80 dage hos yngre og 150 dage hos ældre
- ◆ Patologi:
 - Udgår fra kirtelpitelet
 - Hård og uskarpt afgrænset med tynde udløbere i det omgivende væv
 - Snitflade: tynde gullighvide kalkagtige striber som elastoid degeneration i tumorstromaet
- ◆ Symptomer:
 - Sjældent smerter
 - Palpabel tumor
 - Ved store tumorer ses indtrækning af huden og hudødem som result af tumor infiltration af brystets ligamenter herunder det clavikulopectorale fascie samt duktus.
- ◆ 2 hovedtyper:
 - Duktal karcinom (udgør ca. 75%)
 - Vækst af maligne celler i duktus
 - Områder med tubulære formationer (max 3 point) – udtalt (1), middel (2), få/ingen (3)
 - Kernepolymorfi (max 3 point) – ensartede (1), moderat polymorfi (2), udtalt polymorfi (3)
 - Antal mitoser per 10 HPF (max 3 point) – 0-10 (1), 11-19 (2), >20 (3)
 - Lobulær karcinom (udgør ca. 10%):
 - Små og ensartede tumorceller
 - Diffust infiltrerende vækst som enkeltceller eller i enkeltcellerækker i et rigeligt bindevævsstroma
- ◆ Andre lidt sjældne typer (udgør mindre end 5% af alle bryst karcinomer):
 - Mucinøst karcinom:
 - Blød konsistens
 - Makroskopisk grålige gelatinøs overflade
 - Involvement af axillknuder er sjældent set
 - Medullært karcinom:
 - Histologisk karakteriseret ved øget lymfatisk infiltration.
 - Tubulært karcinom

- Papillært karcinom
- Metaplastisk karcinom
- ◆ På det genetiske plan (udgør ca. 10% af alle tilfælde):
 - 2 specifikke tumorsuppressorgener med op til 80% risiko for brystkræft:
 - BRCA1 (kromosom 17)
 - BRCA2 (kromosom 13)
 - Proto-onkogen aktivering:
 - Overekspressionen af epidermal vækstfaktor receptor 2 (HER2; antistof mod den: Herceptin®) – ses hos ca. 20-30% af kvinder med mammacancer.
 - Særligt ses ved duktalt carcinoma in situ af comedotype og dukttale karcinomer med øget malignitetsgrad
 - TOP2A amplikation – findes tæt på HER2 genet på kromosom 17 og regulerer celleproliferation og er DNA-modificerende enzym.
- ◆ Metastasering:
 - Til næsten ethvert organ herunder særligt
 - Lunger / pleura
 - Lever
 - Knogler
- ◆ Prognosen er afhængig af:
 - Spredning til lymfeknuder
 - Malignitetsgrad
 - Tumorstørrelse
 - Hormonreceptor-status østrogen og progesteron
 - HER2 status
 - TOP2A

Risikogruppe							
Alder år	Tumor størrelse	Positive lymfeknuder	Malignitets grad	Receptor-status	HER2 status	TOP2A status	Højrisiko gruppe
≥ 35	≤ 20 mm	0	Duktal I	Positiv	Neg	Normal	NEJ
			Lobulær I-II				
	≥ 1	Ukendt	Negativ	Positiv	Abnorm	JA	
		Duktal II-III					
< 35	> 20 mm		Lobulær III				

Nottingham Prognostic Index (NPI) er velbrugt og bruges til at beregne 5-årsoverlevelsen:

- Tumorstørrelse x 0.2 + antal lymfeknuder + tumor grad:

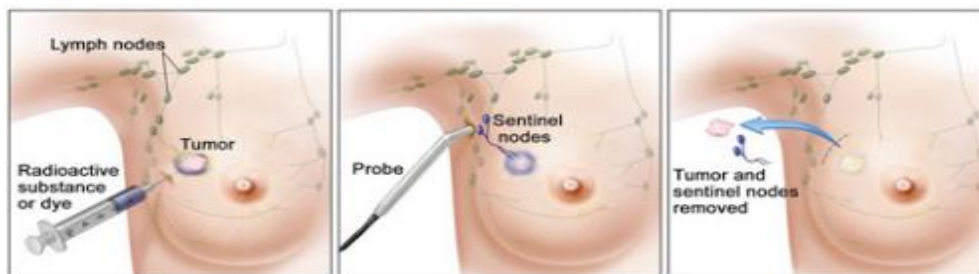
Score	Antal lymfeknuder	Tumor grad
1	0	1
2	1-3	2
3	>3	3

Score	5-årsoverlevelsen
2.0 til 2.4	93%
2.5 til 3.4	85%
3.5 til 5.4	70%
>5.4	50%

Der understreges at andre faktorer såsom vaskulær invasion og receptor status også spiller en rolle som ikke er inkluderet i NPI.

◆ **Behandling:**

- Operation:
 - Lumpektomi – brystbevarende operation (tumor <4 cm, solitært og/eller perifert lokaliseret) +/- clearance i axillen hvis positiv sentinel node (se *nedenunder*)
 - Mastektomi – fjernelse af hele bryst (tumor >4 cm, multifokalt og/eller central lokaliseret) +/- clearance i axillen hvis positiv sentinel node
- +/- adjuverende behandling afhængig indgrebet, af tumorstørrelse og type, af malignitetsgrad og spredning til axillen, samt hormonreceptorforhold
 - Kemoterapi af regime CEF:
 - Cyclofosfamid (C)
 - Epirubicin (E)
 - 5-fluo-uracil (F)
 - Strålebehandling – obligatorisk ved brystbevarende operation og ved metastaser til axillen, indvækst i huden eller bundfasciet.
 - +/- endokrin behandling til receptorpositive patienter
 - Østrogenreceptor-antagonist (Tamoxifen®) – blokerer østrogenreceptorer
 - Monoklonalt antistof trastuzumab (Herceptin®) – blokerer den ekstracellulære del af HER2-receptorer (genet findes på kromosom 17q kodende for cellemembranproteinet HER2 og medfører øget ekspresion af receptoren).
 - Antracykliner – binder sig til TOP2A efter brud på dobbelt-helix og inducere letal skade. Teorien siger, at TOP2A viser øget følsomhed overfor antracyklin ved amplifikation eller deletion.



Ved sentinel node-metoden injicerer man et radioaktivt sporstof med et blåt farvestof i brystet, der følger den første lymfeknude, skildvagtknuden, i lymfebanen mod axillen. Sentinel nodes i axillen lokaliseres vha. en probe der måler radioaktivitet i lymfeknuderne. Hvis der er cancer i sentinel nodes ved frysemikroskopisk undersøgelse, foretages axildissektion. Hvis der ikke er metastaser, er risikoen for at der er metastaser i de øvrige lymfeknuder i axillen meget lille, og man behøver ikke at fjerne flere lymfeknuder. Patienter uden axilmetastaser har en 10-årsoverlevelse på ca. 80% mens ved lymfeknudemetastasering kun 30-60%.

Kliniske og parakliniske undersøgelser

Triple diagnostik

- ◆ Kliniske / objektiv undersøgelse
 - Formforandringer
 - Forandringer af papillen
 - Indtrækning af papillen (papilretraktion) eller huden
 - Ulceration
 - Huden over brystet
 - Hudødem som følge af tumorcellernes blokering af lymfekarrene hvor huden kan antage et appelsinskalets udseende (*peau d'orange*)
 - Ømhed
 - Konsistens
 - Jævn eller uregelmæssig
 - Lymfeknuder i axillen samt infra- og supraclavikulært
- ◆ Billeddiagnostik med mammografi og/eller UL
 - Mammografi:
 - Røntgenundersøgelse af brystet
 - Anvendes til screening til undersøgelse for både benigne og maligne tumorer
 - Aldersgruppe 50-59 år – den gruppe hvor udbyttet er størst.
 - Dødeligheden kan reduceres med ca. 30%
 - Ej rigtig egnet til yngre kvinder pga. tæt kirtelvæv
 - Mikroforkalkninger i brystkirtelgangene er tegn på duktal carcinoma in situ og er den ikke-palpabel forandring i brystet
 - Ultralyd (UL):
 - Undersøgelse af brystet og de regionale lymfeknudestationer
 - Erstatte ikke mammografi undtagen hos kvinder <30 år
 - Anvendes i forbindelse med finnålsbiopsi af patologiske forandringer i brystet og lymfeknuder
- ◆ Grovnålsbiopsi eller finnålaspiration for cytologi

Ved hver af disse undersøgelser skal undersøgeren angive om knuden opfattes som malign, suspekt eller benign. Vurderes knuden malign ved alle undersøgelser, er diagnosen sikker.

Vurderes der benign ved alle undersøgelser, skal behandlingen være symptomatisk.

Hvis der er divergens mellem undersøgelserne og blot en forekommer suspekt eller malign, skal diagnosen baseres på en vævsprøve opnået ved grovnålsbiopsi eller ved åben biopsi.

Case

55-årig kvinde

- 15 mm stor tumor
- Invasivt duktalt karcinom
- Malignitetsgrad II
- Østrogen receptor negativ
- HER2 positiv (3+)
- Ingen spredning til sentinel lymfeknude i aksillen
- Røntgen af thorax ia.

Behandling af case:

Alder: Patienten er 55 år. Hun er i lavrisiko gruppe netop fordi hun i den alder ikke danner østrogener (hormoner kan give nemlig øget vækst).

Tumor 15 mm: Den er lille, T1. Derfor større overlevelse.

Gradering: Invasiv duktalt karcinom: Grad II

Afhængig af graden af tubulusdannelse, kernepolymorfi og antallet af mitoser, graderes de dukta karcinomer i 3 malignitetsgrader. Malignitetsgraden har betydning for prognosen. Patienter med malignitetsgrad I har en signifikant bedre prognose end patienter med malignitetsgrad II og III.

ER- : østrogen negativ – kræften vokser stadig, selvom der ikke dannes østrogen. Tumoren er altså uafhængig af østrogen, derfor virker antagonist ikke som antihormon behandling.

HER2 positiv 3+: HER2's gen sidder på kromosom 17q og koder for cellemembranproteinet HER2, der er epidermal vækstoffaktor receptor 2. Amplikation af genet kan medføre øget ekspresion af receptoren, der ses hos ca. 20% af mammacancer patienter. Vores patient skal have Herceptin, et monoklonalt antistof. Den blokerer den ekstracellulære del af HER2.

TOP2A: Hun har TOP2A amplikation. TOP2A sidder tæt på HER2 genet på kromosom 17. den regulerer celleproliferation og er DNA-modificerende enzym. Antracyklin (har kraftige bivirkninger) bindes til TOP2A efter brud på dobbelt helix og inducere letal skade. Teorien siger, at TOP2A viser øget følsomhed overfor antracyklin ved amplikation eller deletion som vises vha. FISH metode.