

Pregledni prispevek/Review article

PREISKOVALNE METODE PRI ODKRIVANJU RAKA DOJK

DIAGNOSTIC METHODS IN BREAST CANCER DETECTION

Kristijana Hertl

Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška 2, 1000 Ljubljana

Izvleček

- Izhodišča** *Rak dojke (RD) je v svetu in tudi v Sloveniji najpogostejši rak žensk ter zaradi visoke incidence tudi velik zdravstveni in ekonomski problem.*
- Vsebina** *Med najpomembnejše napovedne dejavnike poteka bolezni štejemo poleg drugih tudi velikost tumorja ob odkritju, saj je pri večjih tumorjih večja verjetnost prizadetosti pazdušnih bezgavk in oddaljenih metastaz. Ravno to dejstvo je bil povod za razvoj različnih diagnostičnih metod za zgodnje odkrivanje malih, klinično še netipnih RD. Mamografija še vedno ostaja »zlati standard« zgodnje diagnostike RD. Kot prvo in osnovno diagnostično metodo jo uporabljamo pri vseh simptomatskih ženskah, starejših od 35 let in asimptomatskih ženskah, starejših od 40 let. Med dopolnilne metode štejemo ultrazvok (UZ), ciljano slikanje, magnetno resonanco (MR) in duktografijo. Odkrite spremembe lahko punktiramo pod vodstvom UZ, MR ali stereotaktično. V kolikor je potrebno, sledi kirurška biopsija oziroma operativna odstranitev dela tkiva po predhodni označitvi oziroma lokalizaciji sumljivega področja.*
- Zaključki** *Vsaka od naštetih preiskovalnih metod ima svoje prednosti in slabosti, zato nam le natančno poznavanje vseh različnih preiskav omogoča optimalno izbiro.*
- Ključne besede** *rak dojke; mamografija; ultrazvok; slikovna diagnostika*

Abstract

- Background** *In the world as well as in Slovenia, breast cancer is the most frequent female cancer. Due to its high incidence, it appears to be a serious health and economic problem.*
- Content** *Among other, tumour size at diagnosis, is an important prognostic factors of the course of the disease. The probability of axillary lymph node involvement as well as distant metastases is greater in larger tumours. This is the reason that encouraged the development of various diagnostic methods for early detection of small, clinically non-palpable breast tumours. Mammography, however, remains the »golden standard« of early breast cancer detection. It is the basic diagnostic method applied in all symptomatic women over 35 years of age and in asymptomatic women over 40 years of age. Ultrasonography (US), additional projections, magnetic resonance imaging (MRI) and ductography are regarded as complementary diagnostic breast imaging techniques in addition to mammography. The detected changes in the breast can be further confirmed by US, MR-guided or stereotactic biopsy. If necessary, surgical biopsy and the excision of a tissue sample, after wire or isotope localisation of the nonpalpable lesion, can be performed.*
- Conclusions** *Any of the above mentioned diagnostic methods has advantages as well as drawbacks and only detailed knowledge and understanding of each of them may assure the best option.*
- Key words** *breast cancer; mammography; ultrasound, imaging*

Uvod

Rak dojke (RD) je v svetu in tudi v Sloveniji zaradi visoke incidence velik zdravstveni in ekonomski problem. Je najpogostejši rak žensk v razvitih deželah z visokim standardom (Severna Amerika, Evropa in Avstralija). V večini teh dežel je tudi glavni vzrok smrti žensk v starosti od 35 do 64 let.

RD je v Sloveniji najpogostejši ženski rak že od leta 1968 in predstavlja 21 % vseh rakov pri ženskah. Leta 2006 je zbolelo 1112 žensk za invazivnim in 100 za »in situ« RD, kar je 109/100.000 in 9,8/100.000 žensk. Incidenca v starostni skupini 50–69 let je višja in je bila leta 2006 214/100.000 žensk. Starejših od 50 let je bilo 79 % žensk. Nekaj manj kot 50 % rakov je bilo odkritih v omejenem stadiju.¹

Razvoj RD razdelimo na tri obdobja:

1. obdobje, ko RD z nobenim od znanih diagnostičnih sredstev ni mogoče odkriti;
2. obdobje (t. i. predklinična, asimptomatska faza), ko je tumor že prepoznaven z mamografijo, ni pa še klinično tipen;
3. obdobje, ko postane tudi klinično tipen.

Predklinično obdobje je torej najprimernejši čas za zgodnje odkrivanje RD s slikovno diagnostiko (predvsem mamografijo). Dolžina tega obdobja je odvisna od vrste raka ter od njegovega histološkega gradusa in hitrosti rasti. Pri manj malignih rakih je predklinična faza daljša kot pri bolj malignih. Traja lahko 1,2 do 6,7 leta.²

Pri mlajših ženskah (40–49 let) tumorji navadno rastejo hitreje kot pri starejših ženskah. Glede na krajšo predklinično fazo je pri teh ženskah smiseln krajši razmak med posameznimi preiskavami (12–18 mesecev).²

Ugotovljeno je bilo, da je preživetje bolnic z RD močno odvisno od velikosti odkritega tumorja (večji je tumor ob postavitvi diagnoze, slabše je preživetje). Ta ugotovitev je vodila v smer razvoja diagnostičnih metod za zgodnje odkrivanje malih RD. Kljub številnim novim preiskavam mamografija še vedno ostaja »zlato standard« za zgodnje odkrivanje RD. Klinični pregled in samopregledovanje nimata pomembnejše vloge pri zgodnjem odkrivanju RD.

Mamografija

Mamografija je rentgenska preiskava za prikaz mehkih tkiv dojke. Uporablja se kot prva slikovna preiskava za:

- preventivni pregled vseh asimptomatskih žensk, starejših od 50 let;
- preventivni pregled asimptomatskih žensk, ki so rizične in starejše od 40 let;
- diagnostični pregled simptomatskih žensk, starejših od 35 let.

Vse ostale spodaj naštetih preiskave (UZ, MR) služijo zgolj kot dopolnilo za natančnejšo opredelitev mamografsko vidnih sprememb.

Pri mamografiji vsako dojko slikamo v dveh standardnih projekcijah - CC projekciji (craniocaudalni ali "od zgoraj navzdol") in MLO projekciji (mediolateral oblique ali polstranski). Po potrebi uporabljamo še druge projekcije.

Najprimernejši čas za mamografijo je prva polovica menstruacijskega ciklusa, najbolje med 5. in 16. dnevom. V drugi polovici ciklusa je dojka gostejša in občutljivejša, kar vpliva na mamografsko preglednost in zmožnost dobre kompresije ob slikanju.

Znano je, da je občutljivost mamografije 68–92 odstotna in specifičnost 82–99 odstotna.^{3–6}

Na občutljivost mamografije vpliva več dejavnikov:

- *starost preiskovanke*: mlade dojke imajo v povprečju več žleznega tkiva kot starejše in so zato mamografsko slabše pregledne. Z leti maščobno tkivo nadomešča žlezno, zato se mamografska preglednost in s tem tudi občutljivost mamografije izboljšuje;⁷
- *faza menstruacijskega cikla*: v drugi (lutealni) fazi pride v dojkah pod vplivom hormonov do tvorbe žleznega tkiva, kar privede do mamografsko gostejših dojk in posledično zniža občutljivost mamograma;⁸
- *hormonsko nadomestno zdravljenje (HNZ)*: HNZ vpliva na rast žleznega tkiva, kar poveča gostoto dojk, zmanjša mamografsko preglednost in znižuje občutljivost mamografije. Eden od vzrokov za nižjo občutljivost je tudi hormonsko pogojena hitrejša rast tumorja in posledično večje število intervalnih RD. V manjši meri se zmanjša tudi specifičnost;⁹
- *tamoksifen*: pri nekaterih ženskah pride pod vplivom antiestrogenske terapije do zmanjšanja gostote dojk in s tem do boljše mamografske preglednosti;¹⁰
- *število projekcij*: slikanje v obeh standardnih projekcijah (»od zgoraj navzdol« - CC in polstransko - MLO) zviša občutljivost in specifičnost ter zniža število napačno pozitivnih izvidov;
- *dvojno odčitavanje*: dvojno odčitavanje mamogramov zviša občutljivost za 10–15 %, včasih tudi na račun manjše specifičnosti.^{10, 11}
- *kakovost rentgenskega posnetka* - v zadnjem času vse pogostejše digitalne mamografije omogočajo natančnejši prikaz tkiva dojk (predvsem mikrokalcinacij) v primerjavi s starimi analognimi mamografijami.
- *izkušnost radiologa*;
- *vrsta tumorja* - to velja predvsem za lobularne karcinome, ki pogosto rastejo difuzno in jih prepoznamo šele v kasnejši fazi.

Prednosti mamografije v primerjavi z ostalimi diagnostičnimi metodami so:

- visoka občutljivost,
- edina metoda za prikaz mikrokalcinacij,
- ugodna cena preiskave,
- ponovljivost in primerljivost,
- shranljivost.

Slabost mamografije je predvsem:

- slabša občutljivost pri dojkah z veliko žleznega tkiva,
- izpostavljenost rentgenskim žarkom.

Ciljano slikanje (povečava, kompresija) je prav tako rentgensko slikanje, vendar le tistega dela dojke, kjer je mamografsko vidna sprememba, ki potrebuje dodatno pojasnilo. To mesto lahko povečamo (npr. za boljšo oceno mikrokalcinacij) ali pa dodatno sti-

snemo – komprimiramo (npr. za natančnejši prikaz omejenosti sumljive spremembe).

Ultrazvok

Ultrazvočna preiskava (UZ) je pomembna predvsem kot dopolnilna diagnostična metoda za oceno sprememb v dojkah, ki pa ne more nadomestiti mamografije. Kot prva diagnostična metoda se uporablja le pri ženskah, mlajših od 35 let, kjer je količina žleznega tkiva velika in je zato mamografija nepregledna.

Za preiskavo dojk se uporabljajo kakovostni UZ aparati z linearno sondo frekvence najmanj 7,5 Mhz (v zadnjem času že 12–15 Mhz) in širino vidnega polja vsaj 4 cm.

Za pregled dojk je najboljša hrbtna (za pregled notranjih kvadrantov) in bočna lega (za pregled lateralnih kvadrantov) na ravnem ležišču, roka na preiskovani strani pa naj bo pod glavo.¹²

Občutljivost UZ je 60–88 %, specifičnost pa 89–93 %.¹³

¹⁴ Istočasna uporaba mamografije in UZ pri ženskah z gosto žlezno strukturo v dojkah zviša občutljivost za odkrivanje RD.¹⁵ Pri UZ preiskavi gre največkrat za ciljani pregled mamografsko slabo preglednih predelov, zato je nujno, da preiskovalec obvlada tako mamografijo kot UZ in da preiskavo izvajamo vedno le ob istočasnem pregledu mamogramov. *Negativni rezultat UZ preiskave ob sumljivem mamografskem izvidu nikakor ne izključi patološkega procesa v dojkah, saj v večini primerov UZ prikaže le invazivni del tumorja ne pa tudi področja s preinvazivnim, »in situ« karcinomom.*

V primerjavi z mamografijo so *prednosti UZ* preiskave predvsem: večja občutljivost pri dojkah z gosto strukturo, odsotnost škodljivih rentgenskih žarkov in sposobnost dobrega razlikovanja med tekočinskimi in solidnimi formacijami.

Slabosti UZ preiskave so predvsem v tem, da je občutljivost preiskave odvisna od izkušenosti preiskovalca in od strukture dojk (nižja občutljivost pri maščobnih dojkah), preiskava je dražja, zamudnejša in ne prikaže mikrokalcinacij, ki so lahko prvi znak nastajajoče bolezni – predvsem in-situ karcinoma (DCIS).¹⁶

*UZ preiskava se priporoča pri.*¹⁷

- tipnih spremembah pri ženskah, mlajših od 35 let;
- tipnih spremembah in mamografsko nepregledni strukturi v vsaki starosti;
- netipnih spremembah – za razjasnitev mamografsko vidnih nepravilnosti;
- predoperativnem pregledu pazduhe na strani ugotovljenega raka;
- UZ – vodeni tanko- ali debeloigelni biopsiji.

Magnetna resonanca

Pri preiskavi z magnetno resonanco (MR) okrog dojk ustvarimo močno magnetno polje, ki vzbudi protone v vodikovih atomih vode, ki se v telesu nahaja praktično v vseh strukturah. Med preiskavo intravensko vbrizgamo kontrast. V karcinomih se za razliko od normalnih tkiv in benignih tumorjev običajno kontrast zelo hitro kopiči in se prav tako hitro tudi izplavi. Zaradi številnih izjem je včasih ločevanje med malignimi in benignimi

spremembami težko. Preiskava je najbolj zanesljiva pri odkrivanju invazivnih duktalnih karcinomov, nekoliko manj pa pri lobularnih invazivnih in preinvazivnih duktalnih karcinomih. Preiskavo uporabljamo vedno le kot dopolnilo k mamografiji.

Bolnica med preiskavo leži na trebuhu, dojki sta nameščeni v odprtino posebne tuljave namenjene le preiskavi dojk. Uporablja se moč magnetnega polja 0,5–3 T (tesla). Slika se z različnimi sekvencami, pred in po intravenski aplikaciji kontrasta.

Preiskava se je izkazala za zelo občutljivo (98–100 %), vendar slabše specifično (81–91 %), kar je tudi vzrok, da je njena uporabnost omejena le na določene indikacije:^{13, 14, 18}

- pojasnitev mamografsko vidnih sprememb, ki jih ne moremo razjasniti z drugimi diagnostičnimi metodami;
- izključitev dodatnih tumorskih jeder pri potrjenem karcinomu in mamografsko nepreglednih dojkah;
- redni letni pregledi visoko rizičnih (BRCA+) žensk, starejših od 25 let;
- pregled dojk, ki imajo vstavljeno silikonsko protezo ali pri sumu na njeno poškodbo;
- odkrivanje izvora bolezni pri metastazah v pazduhi.

Slabosti:

- zelo draga in dolgotrajna preiskava (45 min);
- manj specifična od mamografije;
- težavna preiskava za klavstrofobične ljudi;
- potrebna intravenska uporaba kontrastnega sredstva;
- vpliv faze menstrualnega cikla na uspešnost preiskave;
- slabša občutljivost za in situ in lobularni karcinom;
- ne prikaže mikrokalcinacij.

Prednosti:

- je bolj občutljiva metoda od mamografije (do 100 %),
- brez škodljivega rentgenskega sevanja,
- njena zanesljivost ni odvisna od gostote žleznega tkiva kot pri mamografiji.¹³

Najprimernejši čas za preiskavo je 2. teden menstrualnega cikla. Jemanje HNZ ni zaželeno, saj je lahko razlog za kopičenje kontrasta v tkivu in napačno pozitivni izvid. V primeru nejasnega MR izvida je potrebno s terapijo prekiniti za 3 mesece in nato preiskavo ponoviti.

V času 6 mesecev po operaciji dojke in 12 mesecev po obsevanju dojke MR preiskava ni smiselna, saj je proces celjenja lahko vzrok za napačno pozitivni izvid.

Splošne kontraindikacije za preiskavo so enake kot pri MR preiskavah drugih organskih sistemov.

Duktografija

Gre za kontrastno preiskavo mlečnih vodov. Preiskavo izvajamo pri monoduktalnemu izcedku iz bradavice. Bolnica leži na mizi na hrbtu. Bradavico in okolico očistimo. Lokalna anestezija ni potrebna. V začetni del izvodila mlečnega voda, iz katerega priteka izcedek, uvedemo zelo tanko iglico (30 G) z zaobljeno konico in vbrizgamo 1–2 ml vodotopnega kontrasta, ki izpolni

vod in prikaže morebitne tumorje v vodu kot polnitive defekte. Po aplikaciji kontrasta dojko slikamo podobno kot mamografijo v dveh projekcijah.

Invazivna diagnostika

Vse večja uporaba mamografije in UZ je pripeljala do odkrivanja netipnih sprememb v dojkah, ki jih je potrebno opredeliti s punkcijo oziroma igelno biopsijo. Igelna biopsija je v primerjavi s kirurško diagnostično operacijo manj invazivna, kratkotrajnejša, ne potrebuje splošne anestezije in hospitalizacije in je bistveno cenejša. Prav tako po kirurškem posegu v dojki pogosto nastanejo brazgotine, ki motijo interpretacijo kasnejših mamografij.

Poznamo citološko (aspiracijsko biopsijo s tanko iglo - ABTI) in histološko (debeloigelno) punkcijo. Punktiramo lahko pod vodstvom UZ, MR ali stereotaktično. Za kateri pristop se bomo odločili, je odvisno od preiskave, s katero je bila lezija vidna (UZ, MR ali mamografija). Pri ABTI iglo pod kontrolo UZ ali stereotaktično potisnemo do tumorja in aspiriramo. Zaradi majhnega premera igle (0,7 mm - 22 G ali 0,9 mm - 20 G) ne potrebujemo lokalne anestezije. Prav tako ni potrebno prenehati z antikoagulantno terapijo. ABTI se uporablja v centrih, ki imajo izkušene citologe. Pri neizkušenih citologih in pri punkcijah nevesčih radiologih največji problem predstavlja večje število napačno negativnih in nedignostičnih izvidov.¹⁹

Pri debeloigelni punkciji je nekaj dni pred preiskavo potrebno prekiniti z antikoagulantno terapijo. Uporabljamo 2,1 mm (14 G) ali 3-4 mm (8-11 G) debelo punkcijsko iglo. Pri slednji gre v bistvu za vakumsko biopsijo, pri kateri se tkivo v dojki »posesa« v iglo in odreže. Mesto vboda na koži lokalno anesteziramo in naredimo nekaj mm dolg rez s skalpelom. Skozi rez do tumorja uvedemo vodilno iglo, preko katere nato izvedemo biopsijo. Iz vsake lezije odvezamo vsaj 3-20 stebričkov tkiva, dolžine vsaj 15 mm, ki jih shranimo v formalinu. Kadar punktiramo mikrokalcinacije, stebričke tkiva po punkciji slikamo. Prikaz kalcinacij v stebričkih je dokaz pravilnega odvzema tkiva.

Po punkciji punktirano mesto vsaj 10 minut komprimiramo, da se izognemo morebitni krvavitvi. Zapleti med posegom in po njem so redki.

Prednost debeloigelnih punkcij iglo je predvsem v večji količini dobljenega tkiva in posledično lažji oceni vrste lezije, invazivnosti in tumorskih markerjev.

Kadar s punkcijo dokažemo, da so spremembe benigne, se izognemo diagnostični operaciji v splošni anesteziji. Predoperativni dokaz karcinoma pa kirurgu omogoči boljše načrtovanje obsežnosti posega, bolnici pa manjše število potrebnih operacij.

Lokalizacija netipnih sprememb z izotopom ali žico (ROLL, SNOLL)

Pogosto je RD viden le na mamografiji, UZ ali MR in klinično ni tipen. Pred odstranitvijo ga je kirurgu potrebno označiti - lokalizirati. Lezijo lahko označimo z žico ali izotopom, ki jo (ga) preko igle uvedemo do lezije pod kontrolo UZ, MR ali stereotaktično. Ozna-

čevanje z izotopom je v veliki meri nadomestilo še do nedavnega uporabljano lokalizacijo z žico.

Pri t.i. metodi ROLL stereotaktično ali pod kontrolo UZ v/ob lezijo s tanko iglo vbrizgamo izotop, vezan na makroglobulin. Ta zaradi svoje velikosti ostane na mestu aplikacije. Kirurg s sondo poišče mesto največjega sevanja v dojki in ta del operativno odstrani. Po naših izkušnjah je ta vrsta lokalizacije zanesljivejša, saj je pri lokalizaciji z žico večkrat prišlo do premikov žice in s tem do nenatančne odstranitve lezije.

Pri t.i. metodi SNOLL gre za podoben postopek, le da je tu izotop vezan na drug globulin, ki skupaj z izotopom potuje od mesta aplikacije do prve varovalne bezgavke. Postopek izvedemo na enak način kot pri rollu - stereotaktično ali z UZ. Ker nekaj izotopa ostane na mestu aplikacije, je mogoča istočasna odstranitev netipnega tumorja in prve varovalne bezgavke.

Zaključki

V zadnjem času se je močno izboljšala kakovost diagnostičnih naprav za pregled dojk, kar omogoča zgodnje odkrivanje že zelo majhnih karcinomov. Vsaka od zgoraj naštetih preiskav ima svoje indikacije ter tudi svoje dobre in slabe strani. Natančno poznavanje prednosti vsake od teh preiskav nam omogoča optimalno obravnavo sprememb v dojkah.

Literatura

1. Incidenca raka v Sloveniji 2006. Ljubljana: Onkološki inštitut, Register raka za Slovenijo, 2009.
2. Tabar L, Duffy SW, Vitak B, Chen HH, Prevost TC. The Natural History of Breast Carcinoma. *Cancer* 1999; 86: 449-62.
3. Yankaskas BC, Schell MJ, Bird RE, Desrochers DA. Reassessment of breast cancers missed during routine screening mammography. *AJR* 2001; 177: 535-41.
4. Taft R, Taylor A. Potential improvement in breast cancer detection with a novel computer-aided detection system. *Appl Radiol* 2001; 30(12): 25-8.
5. Otten JD, van Dijk JA, Peer PG, Straatman H, Verbeek AL, Mraunac M et al. Long term breast cancer screening in Nijmegen The Netherlands: the nine rounds from 1975-92. *Epidemiol Community Health* 1996; 50: 353-8.
6. Heywang-Kobrunner S, Schreer I, Dershaw DD. Diagnostic breast imaging. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 1997. p. 102-22.
7. Feig SA. Age-related accuracy of screening mammography: How should it be measured? *Radiology* 2000; 214: 633-40.
8. Baines CJ, Vidmar M, McKeown-Eyssen G, Tibshirani R. Impact of menstrual phase on false-negative mammograms in the Canadian National Breast Screening Study. *Cancer* 1997; 80: 720-4.
9. Kavanagh AM, Mitchell H, Giles GG. Hormone replacement therapy and accuracy of mammographic screening. *Lancet* 2000; 355: 270-4.
10. World Health Organization: International Agency for Research on Cancer. Breast cancer screening. IARC handbooks on cancer prevention. Lyon: IARC Press; 2002. p. 179-81.
11. Harvey SC, Geller B, Oppenheimer RG, Pinet M, Riddell L, Garra B. Increase in cancer detection and recall rates with independent double interpretation of screening mammography. *AJR* 2003; 180:1461-7.
12. Guna F. Ultrazvočna anatomija dojke, instrumentacija in tehnika sonomamografije. In: Rener M, Vargazon T, Kadivec M, eds. Šola mamografske diagnostike. *Radiol Oncol* 1998; 32 suppl 7: 41-4.
13. Warner E, Plewes DB, Shumak RS, Catzavelos GC, Di Prospero LS, Yaffe MJ et al. Comparison of breast magnetic resonance imaging, mammography and ultrasound for surveillance of women at high risk for hereditary breast cancer. *Clinic Oncol* 2001; 19: 3524-31.

14. Malich A, Boehm T, Facius M, Freesmeyer MG, Fleck M, Anderson R et al. Differentiation of mammographically suspicious lesion: Evaluation of breast ultrasound, MRI mammography and electrical impedance scanning as adjunctive technologies in breast cancer detection. *Clinical Radiology* 2001; 56: 278-83.
15. Leconte I, Feger C, Galant C, Berlière M, Berg BV, D'Hoore W et al. Mammography and subsequent whole-breast sonography of nonpalpable breast cancers: The importance of radiologic breast density. *AJR* 2003; 180: 1675-9.
16. Gerson ES, Berg WA. Screening breast sonography. *AJR* 2003; 180: 1477-8.
17. Renner M, Kocijančič I: Mamografija - kdaj in zakaj. *Onkologija* 2003; 7: 31-4.
18. Kuhl CK, Schmutzler RK, Leutner CC, Kempe A, Wardelmann E, Hocke A et al. Breast MR imaging screening in 192 women proved or suspected to be carriers of a breast susceptibility gene-preliminary results. *Radiology* 2000; 215: 267-79.
19. Heywang-Kobruner SH, Schreer I, Dershaw DD. Perkutaneous biopsy methods. In: Heywang-Kobruner SH, Schreer I, Dershaw DD, eds. *Diagnostic breast imaging*. Stuttgart: Thieme Verlag; 1997: 101-20.

Prispelo 2009-09-03, sprejeto 2009-10-01