

# MAMOGRAFIJA

## Šta bi lekar opšte medicine trebalo da zna?

Zorica Milošević<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Institut za onkologiju i radiologiju Srbije, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

Mamografija je metoda snimanja dojki x-zracima koja omogućava prikaz pojedinih histoloških struktura dojke (fibroglandularno i masno tkivo, retroareolarni duktusi, krvni sudovi, koža, intramamarni limfni čvorovi) ali i patoloških promena u dojkama, među kojima je najznačajniji karcinom dojke, najčešći maligni tumor žena u celom svetu. U Srbiji svake godine od karcinoma dojke oboli više od 4.500 žena i umre 1.600 žena. Zahvaljujući mamografskim skrining programima za otkrivanje karcinoma dojke u subkliničkom stadijumu, kao i značajnom napretku multimodalitetnog lečenja (hirurgije, hemioterapije, radioterapije, imunoterapije, hormonoterapije, ciljane terapije) rak dojke je danas hronično oboljenje, sa učestvovanjem ekspertnih timova u postavljanju dijagnoze, lečenju i praćenju po završenom lečenju. U svim navedenim fazama mamografija ima svoje mesto, iz čega proističe njen značaj.

### Tehnički aspekti

Uređaj za rendgensko snimanje dojki, mamograf, funkcioniše u rangu niskih napona u rendgenskoj cevi, što je specifično u odnosu na ostale oblasti radiologije. Rendgenski snimak je detektor hemijskog sastava medijuma. Histološki različita tkiva dojke su sličnog hemijskog sastava, što nepovoljno utiče na mogućnost rendgenskog prikaza anatomije dojke. Navedeno se kompenzuje tehničkim parametrom, a to je niski napon pri rendgenskom snimanju („mekozračna“ tehnika snimanja) što potencira apsorpciju x-zračenja u tkivu i omogućava vizuelizaciju histološki različitih, iako hemijski sličnih tkiva dojke.

Prvi rendgenski snimak dojke je urađen 1913. godine, kada je nemački hirurg Albert Salomon pomoću rendgenskog uređaja za opštu radiologiju prikazao karcinom u preparatu dojke posle mastektomije. Klinička primena mamografije je počela krajem pedesetih godina dvadesetog veka, kada su konstruisani namenski rendgenski uređaji sa „mekozračnom“ tehnikom snimanja, mamografi, prema ideji američkog radiologa Roberta Egana [1].

U narednih pedeset godina, mamografija je bila analogna rendgenska tehnika koja je koristila rendgenski film za dobijanje slike, u kombinaciji sa fluorescentnom folijom u kaseti i postupkom razvijanja filma hemijskom obradom u namenskim komorama. Analog-

na mamografija je dostigla visoku prostornu rezoluciju slike (0,12 mm), što je od posebnog značaja jer se u karcinomu in situ akumuliraju distrofične kalcifikacije manje od 1 mm - znači, vidljive na mamografiji. Druga osobina analogne mamografije je niska apsorbovana doza zračenja (0,3 cGy), što je od značaja jer je dojka radiovulnerabilni organ. Dojka se snima u dve projekcije, koje su međusobno približno pod uglom od 90°, jer je reč o dvodimenzionalnoj (2D) slici, gde se trodimenzionalni organ prikazuje u jednoj ravni rendgenskog filma. Sa dva snimka, stiče se utisak o trodimenzionalnosti dojke i omogućava odgovarajuća detekcija i lokalizacija eventualne patološke promene. Medio-lateralna kosa (MLO) i kranio-kaudalna (CC) su izabrane za standardne projekcije. Pri snimanju, dojka se komprimuje, kako bi se dobila oštra i kvalitetna slika.

Digitalna tehnologija u radiologiji uvodi hemijske detektore x-zračenja koji nisu zasnovani na kombinaciji film-folija i primenjuje se u mamografskoj dijagnostici od početka dvadeset prvog veka. Digitalni mamografi imaju dva tehnološka rešenja: a) *computed radiography (CR)* mamografija, koja koristi fosforne kasete za višenamensku upotrebu na analognom mamografu, uz dodatak laserskih čitača i b) digitalni mamografi sa integrisanim detektorom (hemijski sastav: amorfnim selenijum ili cezijum-jodid) koji apsorbovane x zrake u krajnjem ishodu prevodi u električni signal (*FFDM – full field digital mammography*) [2]. Komparativna analiza analogne i digitalne mamografije u skriningu karcinoma dojke koju su objavili 2005. godine Pisano i sar. dokazala je prednost digitalne mamografije u detekciji subkliničkih karcinoma kod žena životne dobi 50 godina i mlađih, premenopauznih i perimenopauznih žena i žena sa glandularnom (denznom) bazičnom građom dojki [3]. Dalji razvoj digitalne tehnologije uvodi automatizovanu detekciju patoloških promena na mamografiji namenskim programima za naknadnu obradu slike (*computer aided detection, CAD*) [4]. Zatim, u kliničku praksu se uvodi mamotomosinteza, trodimenzionalna (3D) digitalna mamografija, koja omogućava prikaz dojke u slojevima debljine 1 mm, čime se izbegava efekat pokrivanja patološke promene od strane senki normalnog parenhima, što je inače problem svojstven 2D analognoj i digitalnoj mamografiji [5]. Jedan od ciljeva savremenih dijagnostičkih metoda za otkrivanje karcinoma dojke je detekcija

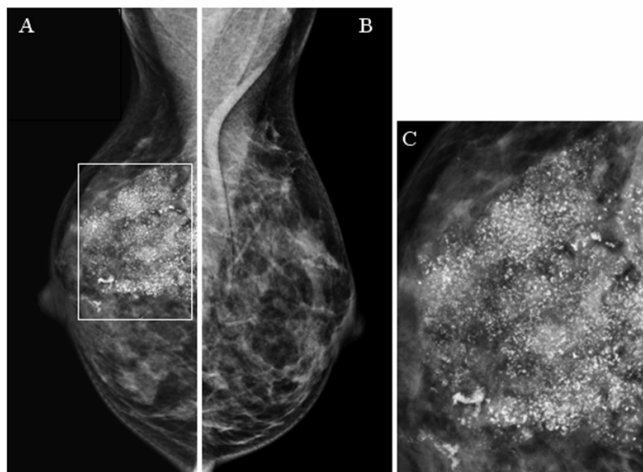
tumorske angiogeneze, radi diferentovanja benignih od malignih promena, tako da je sledeći korak u digitalnoj mamografiji kontrastna mamografija sa primenom intravenskog kontrasta, koja je 2011. godine odobrena kao medicinsko sredstvo u SAD, kao dopuna u slučaju nedefinisanih nalaza 2D ili 3D mamografije [6].

## Indikacije za mamografiju

Osnovne indikacije za mamografiju su:

1. Detekcija karcinoma dojke kod asimptomatskih žena (skrining mamografija)
2. Evaluacija simptomatske bolesti dojke (dijagnostička mamografija)
3. Mamografski monitoring (praćenje žena posle lečenja zbog karcinoma dojke)
4. Biopsija ili obeležavanje nepalpabilnih promena koje su detektibilne isključivo mamografijom (stereotaksične procedure)

Skrining mamografija je organizovano snimanje dojki zdravih žena određene dobne grupe u pravilnim intervalima, sa ciljem detekcije okultnih lezija u dojci i postavljanja indikacije za perkutanu biopsiju promene, sve do histološke ili citološke identifikacije karcinoma dojke u pretkliničkom stadijumu (**slika 1**).



**Slika 1.** Skrining mamografija. U desnoj dojci vide se regionalne mikrokalcifikacije, visoko suspektne na malignitet.

(A: MLO mamografija desne dojke i C: detalj sa uvećanjem); histopatološki nalaz: duktalni karcinom in situ. MLO mamografija leve dojke je bez patoloških promena (B).

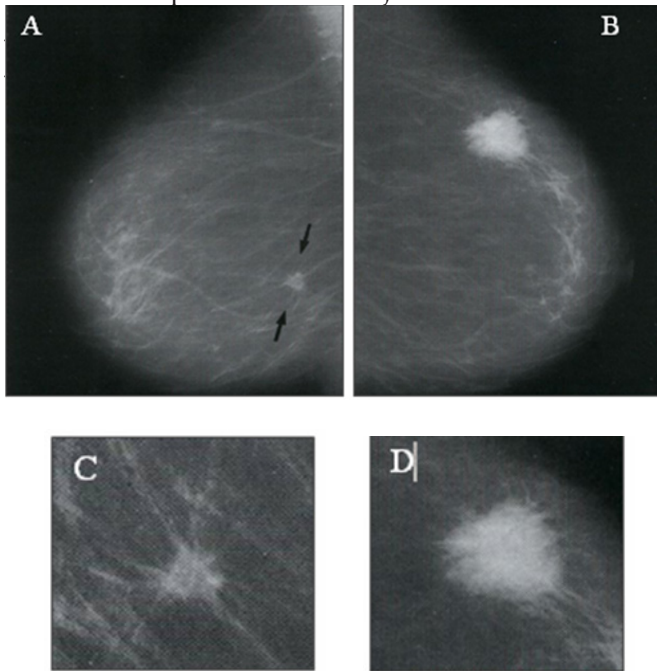
Mamografija je „zlatni standard” za skrining karcinoma dojke zbog visoke senzitivnosti u detekciji mikrokalcifikacija, koje su sadržane u približno 70% kar-

cinoma in situ dojke. Detekcija maligne promene u pretkliničkom stadijumu omogućava efikasnije lečenje, što zajedno redukuje mortalitet od karcinoma dojke. Veći broj randomizovanih kliničkih studija, zasnovanih na mamografskom skriningu koji postoji duže od trideset godina u SAD i ekonomski razvijenim zemljama Evrope, dokazao je da mamografski skrining dovodi do smanjenja mortaliteta od karcinoma dojke za 30%. Stoga, mamografija je nezamenljiva tehnologija skrininga, uprkos razvoju drugih imidžing metoda, kao što su ultrazvuk dojki i magnetna rezonanca, koje za sada ne mogu da se samostalno koriste u skriningu raka dojke umesto mamografije, već samo posle mamografije, i to u posebnim, definisanim slučajevima [7].

U Republici Srbiji, mamografski skrining je počeo donošenjem Nacionalnog programa za prevenciju raka dojke koga je odobrila Vlada Republike Srbije avgusta 2013. godine [8]. Skrining se odnosi na ciljnu grupu žena od 50 do 69 godina, u kojoj je incidenca raka dojke najveća. Mamografija se sprovodi na svake dve godine, organizovanim pozivanjem zdravih žena od strane nadležnog doma zdravlja, u kome se izvodi mamografija. Tumačenje mamografija je od strane dva nezavisna radiologa koji su posebno obučeni za skrining („dvostruko čitanje”). Prvo tumačenje mamografija se obavlja u domu zdravlja, drugo u zdravstvenoj ustanovi sekundarnog ili tercijarnog nivoa. U slučaju nepodudarnosti stava dva radiologa, uključuje se treći radiolog, supervizor, iz zdravstvene ustanove sekundarnog ili tercijarnog nivoa. Svi nivoi spovođenja mamografskog skrininga su definisani, a preliminarni rezultati su dostupni na internet stranici Kancelarije za skrining [9]. Prvim „krugom” skininga su obuhvaćeni pojedini domovi zdravlja (Subotica, Senta, Novi Sad, Kraljevo, Kragujevac, Valjevo, Niš, u Beogradu opštine Palilula, Stari grad i Lazarevac) i predefinisane dobne grupe unutar ciljne grupe od 50 do 69 godina, sa planom da se postupno uključuju ostale teritorije, kao i žene iz cele ciljne grupe. Važno je napomenuti da se ženama dobne grupe od 50 do 69 godina, koje za sada nisu obuhvaćene organizovanim skriningom, preporučuje takozvani „oportuni” skrining - da se same jave na mamografiju u raspoloživi dom zdravlja ili kliničko-bolnički centar, s obzirom na to da je većina navedenih ustanova opremljena kvalitetnim mamografima. Drugi, ne manje važan podatak je da je u reformisanoj specijalizaciji iz radiologije u Srbiji, program od 2010. godine prilagođen značaju radiološke dijagnostike oboljenja dojke, sa srazmerno većim brojem tema, časova i posebnim kolokvijumom [10].

Dijagnostička mamografija se odnosi na žene sa simptomima i/ili znacima oboljenja dojke. Ciljevi dijagnostičke mamografije su: a) dodatno diferentovanje klinički manifestne promene radi odluke o tome da

li je potrebna biopsija i b) detekcija potencijalnih, subkliničkih, nepalpabilnih lezija u slučaju multifokalnog, multicentričnog ili sinhronog bilateralnog karcinoma, što direktno utiče na izbor lečenja [11]. Stoga, pred prikaz multidisciplinarnom konzilijumu za odluku o inici-



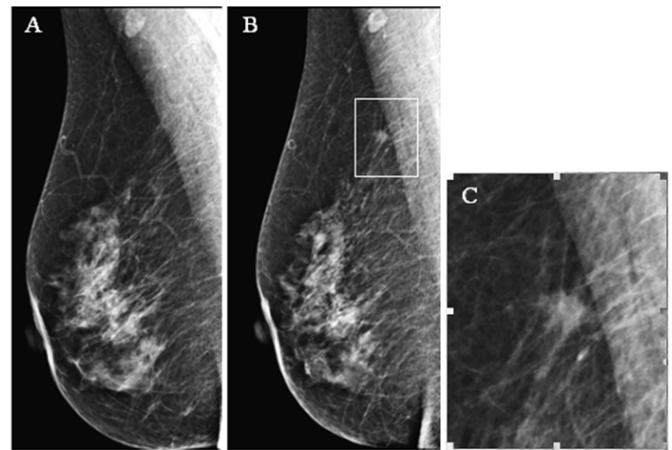
**Slika 2.** Dijagnostička mamografija pacijentkinje životne dobi 64 godine sa sinhronim, obostranim karcinomom: u levoj dojci se vidi stelatna senka palpabilnog tumora (B i D), u desnoj dojci je stelatna senka subkliničkog tumora (A i C).

Naredna indikacija, mamografsko praćenje (monitoring), povećava tačnost mamografije u otkrivanju minimalnih, subkliničkih lezija [12]. Stoga, mamografija je pored kliničkog pregleda, obavezna u kontrolnim pregledima žena koje su u fazi praćenja posle lečenja zbog karcinoma dojke i vrši se na svakih godinu dana, uz poređenje sa prethodnom mamografijom. Zdrava dojka podleže mamografskom praćenju, jer žene sa karcinomom dojke imaju četiri puta veći rizik od pojave novog maligniteta koji se javlja u prethodno zdravoj dojci (**slika 3**). Istovremena mamografija lečene dojke, bilo da je reč o kvadrantnoj resekciji dojke sa postoperativnom radioterapijom ili o subkutanoj mastektomiji sa ugradnjom implanta omogućava ranu detekciju recidiva. Važno je napomenuti da rekonstruisana dojka sa implantom nije kontraindikacija za mamografiju i da mamografija ne predstavlja rizik za rupturu implanta.

Detekcija nepalpabilnih promena u mamografskom skriningu, dovela je do razvoja perkutanih metoda biopsije ili obeležavanja nepalpabilnih promena koje nose rizik od maligniteta pod kontrolom mamografije. Kako se dubina lezije u dojci u odnosu na površinu

kože kalkuliše na osnovu dva rendgenska snimka, pod simetričnim uglom od 15° u odnosu na centralnu osovinu („stereo” mamografije) ove metode se zovu stereotaksične metode biopsije ili obeležavanja nepalpabilnih promena.

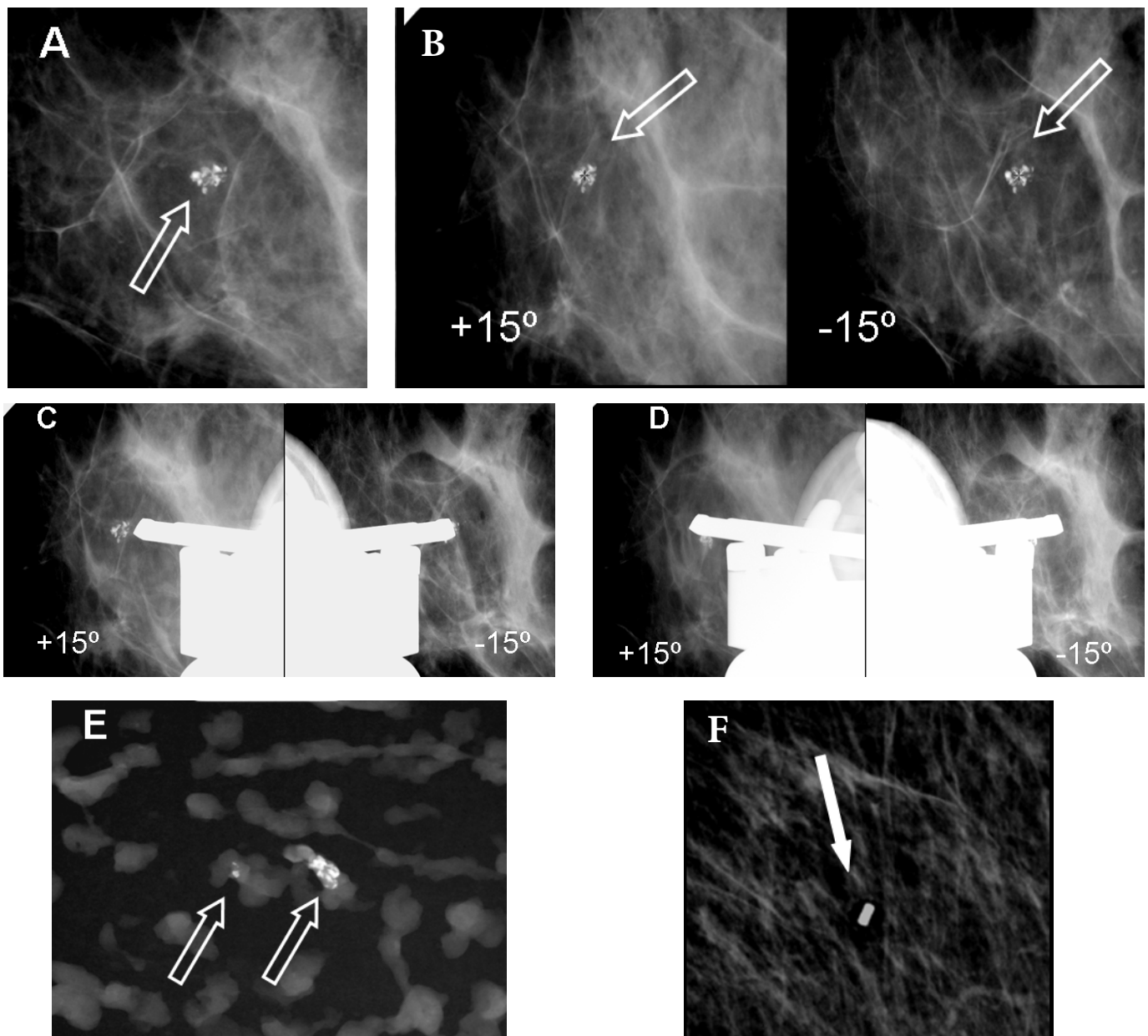
Stereotaksična biopsija predstavlja minimalno invazivnu proceduru koja se izvodi u uslovima lokalne analgezije, iglama od 14 gauge (*core needle biopsy, CNB*) ili iglama od 11 gauge i 9 gauge (*stereotactic vacuum-assisted biopsy, SVAB, slika 4*), sa zapreminom uzorka koja iznosi prosečno 0,1 g što je dovoljno za histološku dijagnozu i molekularnu klasifikaciju karcinoma dojke. Stoga, stereotaksična biopsija je alternativa za hiruršku biopsiju [13].



**Slika 3.** Pacijentkinja sa mastektomijom leve dojke zbog karcinoma. Kontrolna mamografija desne dojke (B - MLO projekcija i C - detalj) u odnosu na inicijalnu mamografiju (A) prikazuje novu, stelatnu senku, veličine 0,5 cm. Histopatološki je verifikovan invazivni duktalni karcinom u preostaloj dojci.

## Standardizovani mamografski izveštaj

Osamdesetih godina dvadesetog veka standardizovani su kriterijumi koji se analiziraju na mamografiji, terminologija i numerički iskazani zaključci. Navedeni kodirani zaključci su zasnovani na radiološkoj proceni rizika od maligniteta mamografski detektovane promene radi preporuke da li je neophodna biopsija, učestalo radiološko praćenje ili preventivne mamografije u razmacima koji su predviđeni skriningom. U Srbiji je prihvaćena terminologija koja je data u petom izdanju BI-RADS atlasa za mamografiju (Breast Imaging Reporting and Data System), američkog udruženja radiologa (ACR – American College of Radiology) (**tabela 1**) [14].



**Slika 4.** SVAB. (A) Kalcifikacije (otvorena strelica) i stereo snimci koji se izvode u više faza: (B) radi kompjuterske kalkulacije lokalizacije kalcifikacija, (C) posle uvođenja igle i (D) njenog dovođenja na predefinisano dubinu i ekstrakcije kalcifikacija. Radiografija uzoraka (E) potvrđuje prisustvo kalcifikacija. Lezija je odstranjena u celini, a u ležištu se nalazi plasiran marker (F, zatvorena strelica). Histopatološki nalaz: involutivni fibroadenom.

### Status mamografije u algoritmima radioloških dijagnostičkih postupaka

Svaka dijagnostička metoda dobija potpuni značaj tek ako je pravilno smeštena u niz postupaka koji najkraćim putem dovode do krajnjeg, tačnog zaključka. Niz postupaka, dijagnostički algoritam, proističe iz medicine zasnovane na dokazima, iz rezultata objektivnih i dobro postavljenih kliničkih studija. Sledeći ovaj princip,

Ministarstvo zdravlja Republike Srbije izdalo je 2012. godine Vodič dobre kliničke prakse za dijagnostikovanje i lečenje raka dojke [15]. Radiološki dijagnostički postupci se određuju posle kliničkog pregleda dojki, jer polaze od simptoma i znakova oboljenja dojki („simptomatska“ ili „asimptomatska“ dojka) i životne dobi žene, na osnovu čega se određuje efikasan redosled radioloških metoda (mamografija, UZ dojki i MRI dojki). Pristupi kod nekih od kliničkih stanja su dati u **tabelama 2 i 3**.

## Zaključak

Značaj mamografije, kao i cele radiološke dijagnostike promena dojke, proistekao je iz sveukupnog epidemiološkog, socijalnog i psihološkog značaja karcinoma dojke. Mamografija postoji više od jednog veka. Mlađe metode, ultrazvuk dojki i magnetna rezonanca dojki, u kliničkoj su primeni od sedamdesetih, odnos-

no osamdesetih godina dvadesetog veka. Sve navedene metode imaju izraziti dalji razvoj kroz ispitivanje novih tehnoloških dometa. Sve navedene metode pripadaju se-nologiji - disciplini koja se bavi oboljenjima dojki. Ući u ovu oblast iz pravca radiologije, predstavlja pridruživanje velikom timu fundamentalnih nauka koje se bave problemom karcinoma dojke, kliničkim korelacijama u odnosu na otkrića fundamentalnih nauka, kao i odgovornoj i iza-zovnoj kliničkoj praksi.

Tabela 1. Mamografija: ACR BI-RADS kategorije.

ACR BI-RADS kategorije - mamografija	
<b>BI-RADS 0</b>	Potrebne su dodatne dijagnostičke procedure, jer zaključak ne može da se donese samo na osnovu standardnih mamografskih projekcija.
<b>BI-RADS 1</b>	Negativan nalaz za malignitet. Ne vide se bilo kakve patološke promene koje treba komentarisati u nalazu.
<b>BI-RADS 2</b>	Nalaz benigne promene.
<b>BI-RADS 3</b>	Visoko verovatno benigna promena (rizik od maligniteta manji od 2%). Indikovano mamografsko praćenje na 6 meseci u toku 2 godine.
<b>BI-RADS 4 (A,B,C)</b>	Promena niskog (BI-RADS 4A), umerenog (BI-RADS 4B) i srednjeg (BI-RADS 4C) rizika od maligniteta, potrebna biopsija.
<b>BI-RADS 5</b>	Promena visokog rizika od maligniteta ( $\geq 95\%$ ), potrebna biopsija.
<b>BI-RADS 6</b>	Histopatološki verifikovana maligna promena.

Tabela 2. Radiološke metode i palpabilni tumor, klinički suspektan na malignitet.

Tumor klinički suspektan na malignitet		
<b>Žene mlađe od 39 godina</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>UZ dojki</li> <li>mamografija posle konsultacije sa radiologom</li> </ol>	<ul style="list-style-type: none"> <li><i>freehand</i> biopsija ukoliko je UZ nalaz normalan</li> <li>UZ vođena <i>core needle</i> biopsija ukoliko je promena detektabilna UZ pregledom</li> <li>UZ pregled istostrane aksilarne jame kod svih žena sa tumorom klinički ili radiološki suspektnim na malignitet.</li> <li>UZ vođena FNA patološkog limfnog čvora ili <i>core needle</i> biopsija za veće limfne čvorove</li> <li>izbor za biopsiju je limfni čvor koji morfološki najviše odstupa od normalne ehoanatomije</li> </ul>
<b>Žene starije od 40 godina</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>mamografija</li> <li>UZ dojki</li> </ol>	

**Tabela 3.** Radiološke metode i palpabilna asimetrija ili nodularnost parenhima.

<b>Palpabilna asimetrija parenhima i nodularnost parenhima</b>	
<b>Bilateralna i simetrična, klinički benigna rezistencija ili nodularnost parenhima</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>nema indikacija za dijagnostičke postupke ili biopsiju</li> <li>ukoliko je žena životne dobi 40 godina ili veće, a preventivna mamografija nije rađena u poslednjih godinu dana, indikovana je mamografija</li> </ul>
<b>Asimetrična, lokalizovana rezistencija ili nodularnost parenhima</b>	<p><b>Žene životne dobi 39 godina i mlađe - indikovano inicijalno UZ pregled, ostali u zavisnosti od nalaza UZ</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>ako je UZ nalaz normalan, indikovana je mamografija. Ako je nalaz mamografije negativan, potrebno je načiniti MRI i zatim <i>core needle</i> biopsiju.</li> <li>ako je UZ nalaz lokalizovana patološka promena, dalji postupak u skladu sa ovim nalazom</li> </ul>
	<p><b>Žene životne dobi 40 godina ili veće – indikovana je mamografija i UZ pregled</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>ako je mamografski i UZ nalaz negativan, indikovana je <i>core needle</i> biopsija sa mutliplim uzorcima.</li> <li>ako je mamografski i UZ nalaz lokalizovana patološka promena, dalji postupak je u skladu sa ovim nalazom</li> </ul>

## Literatura

- Egan RL. Roles of mammography in the early detection of breast cancer. *Cancer* 1969; 24:1197-1200.
- Pisano ED, Gatsonis C et al. Diagnostic performance of digital versus film mammography for breast-cancer screening. *N Engl J Med* 2005;353:1773-1783.
- Reljin B, Milošević Z, Stojić T, Reljin I. Computer aided system for segmentation and visualization of microcalcifications in digital mammograms. *Folia Histochem Cytobiol.* 2009 Jan 1;47(3):525-32.
- Skaane P, Gullien R et al. Digital breast tomosynthesis (DBT): initial experience in a clinical setting. *Acta Radiol.* 2012;53:524-529.
- Milošević Z, Bogdanović-Stojanović D, Nadrljanski M. Radiološka dijagnostika oboljenja dojki i interventne procedure. U: Džodić R, Nešković Konstantinović Z, Gudurić B. Rak dojke. Beograd: Zavod za udžbenike; 2014. p.69-99.
- Tabár L, Vitak B et al. Swedish Two-County Trial: Impact of Mammographic Screening on Breast Cancer Mortality during 3 Decades. *Radiology* 2011; 260: 658-63.
- Национални програм за превенцију рака dojke. "Сл. гласник РС" бр. 73/2013.
- Skrining raka dojke. Dostupno na: [www.skriningsrbija.rs](http://www.skriningsrbija.rs) (poslednje pretraživanje 24. oktobra 2014.)
- Pravilnik o specijalizacijama. Dostupno na: [www.zdravlje.gov.rs](http://www.zdravlje.gov.rs) (poslednje pretraživanje 24. oktobra 2014.)
- American College of Radiology. ACR practice guideline for the performance of screening and diagnostic mammography. Reston, Va: American College of Radiology, 2011.
- Burnside ES, Sickles EA, Sohlich RE, Dee KE. Differential value of comparison with previous examinations in diagnostic versus screening mammography. *AJR* 2002;179:1173-7.
- Interventional Breast Imaging: Ultrasound, Mammography, and MR Guidance Techniques. Fischer U, Baum F (ed). Stuttgart New York: Thieme-Verlag; 2010.
- American College of Radiology (ACR). ACR Breast imaging reporting and data system, Breast Imaging Atlas. Reston, VA: American College of Radiology 5th Edition; 2013.
- Vodič dobre kliničke prakse za dijagnostikovanje i lečenje raka dojke, Urednik: Džodić R. Ministarstvo zdravlja Republike Srbije, Beograd 2012; str. 10-28. Dostupno na: <http://www.azus.gov.rs>. (poslednje pretraživanje 24. oktobra 2014.)