Metode u otkrivanju tumora dojke

The Methods of Breast Tumour Detection

Gordana Macanović, Milan Kulić

Medicinski Fakultet, Univerzitet u Istočnom Sarajevu, Foča, Republika Srpska, Bosna i Hercegovina

PRIMLJEN 28.08.2014.

PRIHVAĆEN 11.11.2014.

Gordana Macanovic, Milan Kulic

Faculty of Medicine, University of East Sarajevo, Republic of Srpska, Bosnia and Herzegovina

RECEIVED 28.08.2014.

ACCEPTED 11.11.2014.

SAŽETAK

Tumori dojke su vodeći uzrok smrti kod nas i u svijetu. U zemljama u razvoju usljed slabo razvijene dijagnostike, kasnog javljanja ljekaru, teritorijalne udaljenosti i nedovoljnog sve ukupnog skrininga kao i slabe zdravstvene kulture broj umrlih je u porastu a pacijentkinje se javljaju uglavnom u odmakloj fazi bolesti. Postoji nekoliko metoda za otkrivanje promena u dojkama a u ovom radu će se diskutovati o nekim metodama koje se primenjuju u ranoj dijagnostici kod nas i o njihovom značaju u otkrivanju tumora dojke.

Ključne reči: Tumori dojke, rana dijagnostika, metode skrininga.

ABSTRACT

Breast cancer is the leading cause of death in our country and the world. In developing countries, due to poorly developed diagnostics, late reporting physician, geographic distance and lack of overall screening and poor health culture death toll is on the rise and patients occur mostly in the advanced stage of the disease. There are several methods to detect changes in the breast and in this paper we will discuss some methods that can be applied to us as well as their importance in the detection of breast cancer.

Key words: Breast cancer, early diagnosis, screening methods.

KORESPONDENCIJA / CORRESPONDENCE

Gordana Macanović, Vojvode Bojovića 23/IV, 21000 Novi Sad, Tel. 0637134050, E-mail: aleksamacanovic@gmail.com

Gordana Macanovic, Vojvode Bojovica 23/IV, 21000 Novi Sad, Serbia, Phone. +381637134050, E-mail: aleksamacanovic@gmail.com

UVOD

Tumori dojke su vodeći uzrok smrti kod nas i u svijetu. U zemljama u razvoju usljed slabo razvijene dijagnostike, kasnog javljanja ljekaru, teritorijalne udaljenosti i nedovoljnog sve ukupnog skrininga kao i slabe zdravstvene kulture broj umrlih je u porastu a pacijentkinje se javljaju uglavnom u odmakloj fazi bolesti. Glavne dijagnostičke metode za otkrivanje raka dojke su anamneza, fizikalni pregled i mamografija.¹ Međutim za postavljanje egzaktne dijagnoze potreban je pregled suspektnog tkiva pod mikroskopom. U tu svrhu danas se upotrebljavaju dvije metode:² 1. citološka obrada iscjetka, tj. aspirata dojke i punkcijska biopsija; 2. intraoperativna i hitna biopsija s histološkom obradom smrznutog preparata. Prvi je način koristan za postavljanje dijagnoze, dok je za izbor terapije bitan drugi način, tj. histološka verifikacija odnosa malignih ćelija prema bazalnoj membrani, odnosno je li riječ o neinvazivnom ili invazivnom raku.³ Od indirektnih dijagnostičkih metoda koriste se: samo pregled (neškodljiv, lako se nauči, besplatan je), anamneza, fizikalni pregled, nativna mamografija, ultrazvuk,⁴ te novije metode: MRI (Magnetic Resonance Imaging),⁵ digitalna mamografija, CAD (computer-aided diagnosis), PET (pozitronska emisijska tomografija), SPECT (single photon emission imaging and computed tomography), termografija, dijafanoskopija, markeri.

Anamneza se sastoji od dva dijela: - Porodična anamneza, u kojoj se informišemo o svim bolestima i uzrocima smrti u porodičnoj lozi žene, ali s naglaskom na bolesti dojke ženske loze (bake, majke, majčinih sestara i sestara bolesnice), dok se u ličnoj anamnezi posebnu pažnju potrebno pokloniti: početku prve menstruacije, početku spolnog života, broju poroda, dobi u vrijeme prvog poroda, dojenje i dužini dojenja, dobi prestanka menstruacijskih ciklusa, provodi li žena, otkada i kako samopregled dojki, je li što primijetila na svojim dojčkama, broju i intervalu prethodnih liječničkih pregleda dojki, prethodnim dijagnostičkim zahvatima na dojci, upotrebi oralnih kontraceptiva i hormonskom zamjenskom liječenju.

Fizikalni pregled se sastoji od pažljive inspekcije i palpacije u sjedećem i ležećem položaju bolesnice. Pregled bolesnice treba uraditi u sjedećem odnosno uspravnom položaju sa rukama spuštenim uz tijelo i potom podignutim iznad glave i u ležećem položaju. Inspekcijom možemo dobiti nalaze koji govore o simetriji u volumenu dojki, patološkom ili diskretnom uvećanju volumena jedne dojke, patološkim venski crtežima u koži jedne dojke, uvlačenje bradavice, perutanje kože bradavice, naboranost, otok kože i crvenilo. Tokom prvog pregleda mogu se vidjeti i veoma uznapredovale forme raka dojke sa velikim, inficiranim površinama, uvećane limfne čvorove u vratu. Palpaciju započinjemo uvi-

jek u suprotnoj dojci od one u kojoj je bolesnica eventualno napipala tumor. U koliko se palpacijom pronađe jedan ili više tumora u dojci treba ih precizirati: tačan položaj tumora u odnosu na areolu i kvadrant dojke kome pripadaju i pri tom odrediti udaljenost od areole ili bradavice, oblik, veličinu u tri dimenzije, konsistenciju, površinu i njenu homogenost, odnos prema okolnom žljezdanom tkivu, odnos prema podlozi, odnos prema površini, koži, kao i stanje regionalnih limfnih nodusa.⁵ Curenje iz bradavice može biti bistra tečnost krvav sadržaj ili gusto obično zelenkast sadržaj, koji se ispituje pritiskom jagodice kažiprsta na areolu oko bradavice. Potrebno je ispalpirati obje pazušne jame zbog mogućih ukrštenih metastaza.

Prije radioloških dijagnostičkih postupaka obavezan je klinički pregled dojki. Na osnovu kliničkog pregleda se može izvršiti podjela na one bolesnice sa simptomima i znacima oboljenja dojki (simptomatska dojka) i na one bez simptoma i znakova oboljenja dojki (asimptomatska dojka). Radi komunikacije sa radiologom, klinički nalaz (K) u izvještaju onkologa ili ljekara druge specijalnosti koji je obučan za pregled dojki treba da bude označen šifrom od K1-K5, pri čemu su promjene označene: K1 = normalan klinički nalaz, K2 = klinički sigurno benigna promjena, K3 = nedefinisan nalaz i/ili potrebna biopsija, K4 = suspektna maligna promjena i K5 = tipična maligna promjena.

Radiološke metode u dijagnostici promjena u dojčkama su vizualizacione (imižing) metode i interventne metode obelježavanja ili biopsije nepalpabilne promjene.

Vizualizacione (imižing) metode dojke obuhvataju mamografiju i ultrasonografski pregled dojki (UZ), kao i magnetnu rezonanciju dojki (MRI) i definišu se na osnovu BI-RADS kategorija.

Imidžing dojke

Za dojke mlađih žena važna dijagnostička metoda (nakon fizikalnog pregleda) jeste ultrasonografija jer je njegova osjetljivost i specifičnost u toj dobi veća od mamografije. Razlog tome je činjenica da većinu tkiva dojke u generativnoj dobi čini hiperehogeno žljezdano tkivo, dok u menopauzi žljezdani parenhim biva zamijenjen hipoehoganim masnim tkivom. Kod žena starije dobi metode su kompleksnije, ali se zbog jednostavnosti izvođenja pretrage i zadovoljavajuće osjetljivosti preferira mamografija. Treba imati na umu da se radi o dijagnostičkim metodama kojima možemo otkriti postoji li promjena ili ne. Stoga svaku suspektanu promjenu treba verifikirati citopunkcijom, kako bi se broj nepotrebnih biopsija smanjio. Osim toga izvjestan

broj karcinoma dojke se ne može otkriti mamografski, a 10-25% palpabilnih karcinoma dojke se ne vidi mamografski, a dodatnih 20-25% bivaju otkriveni od strane bolesnica u intervalu između mamografskih i kliničkih kontrola, pretraga.^{6,7}

Mamografija

Konvencionalna radiologija: najčešće se koristi za prikazivanje primarnog ili sekundarnog tumorskog procesa koštanog tkiva, respiratornog sistema i svih grudnih struktura. Te snimke rade se obično u dva smjera: nazad-naprijed i postranično, da bi se odredila tačna lokalizacija tumorskog procesa. Za kvalitetnu mamografiju su potrebni optimalni tehnički uslovi i odgovarajuće tehnike pozicioniranja dojki, da bi se prikazali detalji malih dimenzija. Mamografija je napredovala i u tehničkom pogledu i u smislu interpretacije rezultata, što je dovelo do njene široke upotrebe kako u dijagnostičke svrhe - kod žena koje imaju simptome i palpabilne tumore u dojci, tako i za potrebe skrininga. Većina skrining programa potvrđuje redovnu mamografiju kao važan dio prevencije. Iako se u skriningu otkrije samo 5-10% karcinoma dojke, činjenica da su karcinomi otkriveni skriningom manji i da imaju smanjenu stopu mortaliteta čini ovu metodu najvažnijim oružjem u sekundarnoj prevenciji karcinoma dojke.^{8,9} U oko 5-10 % slučajeva ne može se tvrditi da je nalaz normalan, pa se zahtijevaju dodatni pregledi: mamografija sa uvećanjem, ultrazvuk, magnetna rezonanca te aspiraciona biopsija.^{10,11}

Ultrasonografija dojke

Ultrasonografija je dijagnostika koja se temelji na svojstvu određenih materijala da se deformišu kada se nađu u električnom polju i tada emituju ultrazvučne talase. Ta se pojava naziva piezoelektričnim efektom. Uspjeh primjene ove metode ne zavisi samo o kvalitetu aparata nego primarno o vještini i znanju ultrasoničara. Danas se koristi i endoskopski ultrazvuk (EUZV), kojim je omogućena analiza zida šupljih organa te precizna vizuelizacija tumorskog procesa. Ultrazvukom vođena ciljana biopsija žarišnih lezija omogućuje histološku potvrdu dijagnoze. Načelno, ultrazvučne preglede dojki dijelimo na screening i dijagnostičke.^{4,10} Posljednjih decenija primjena ultrasonografije (US) u dijagnostičkoj evaluaciji onkoloških bolesnika dobila je na značaju, prije svega zbog svoje široke dostupnosti i neinvazivnosti, s obzirom na to da je ova metoda zasnovana na upotrebi ultrazvučnih talasa. US svoju primjenu ima i u postavljanju dijagnoze, stepenovanju tumora i, posebno, praćenje bolesnika, ali i u vođenju biopsija ili terapijskih interventnih procedura, prije svega u površinski lokalizovanim organima koji se ultrazvukom vrlo dobro vizuelizuju. UZ je metod iz-

bora kod mlađih žena, trudnica i dojilja, kod ultra zvučnog vođenja interventne procedure. Dijagnostički ultrazvuk nam omogućava vizualizaciju različitih varijanti fizioloških promjena u dojci i detekciju patomorfoloških zbivanja koje drugim metodama nije moguće izdiferencirati.^{12,13} Radiolog koji se bavi dijagnostikom oboljenja dojke, treba vladati znanjem iz interventnih dijagnostičkih metoda, a prvenstveno iglene biopsije.^{2,14}

Magnetna rezonanca

Magnetna rezonanca (MRI): Magnetna rezonanca je noviji dijagnostički postupak u kojem se ne primjenjuju rendgenske zrake, već se temelji na rezonanciji vodikovih jona u jakom magnetnom polju.¹⁵ Dobivena slika omogućuje visoku diferencijaciju mekotkivnih struktura i krvnih žila znatno bolju od CT-a, daje bolje podatke o položaju tumora, proširenosti, granici između zdravog i bolesnog tkiva te prirode tumora. Prikaz pojedinih struktura poboljšava se intravenskom primjenom kontrastnog sredstva. Kontraindikacije za primjenu magnetne rezonancije su operacijski ugrađene metalne klipse i slični materijali.⁵ Magnetna rezonanca ima sve širu kliničku primjenu, od eksperimentalne tehnike postala je obavezan klinički modalitet. Mamografija je i dalje najčešće korištena metoda kako u skriningu tako i u predoperativnoj procjeni karcinoma dojke. Ipak, magnetna rezonanca postaje sve važniji modalitet u detekciji i predoperativnoj procjeni karcinoma dojke.¹⁶⁻¹⁸ MRI, zahvaljujući svojim tehničkim mogućnostima, prije svega neinvazivnosti i odsustvu rendgenskog zračenja u genezi slike, kombinovanoj sa mogućnostima direktnog multiplanarnog imidžinga, odličnom prostornom rezolucijom i solidnom tkivnom karakterizacijom koja se postiže različitim pulsним sekvencama, omogućava vrlo dobar prikaz kako normalnih anatomskih detalja, tako i patološki izmijenjenih struktura posebno tumorskih novotvorovina. Upravo je odlična vizuelizacija mekotkivnih promjena uz mogućnost razlikovanja benignih od malignih tkiva učinila MRI visoko vrednovanom dijagnostičkom tehnikom u onkologiji.¹⁹

BI-RADS kategorije

ACR BI – RAD S je akronim za American College of Radiology Breast Imaging Reporting and Data System. Radi se o standardiziranom načinu izvođenja i interpretiranja svih slikovnih metoda pregleda dojki pa i ultrazvuka koji je osmišljen od American College of Radiology.²⁰ ACR BI – RAD S nam omogućava ujednačavanje terminologije opisa i kategoriziranja nalaza i tako unapređuje komunikaciju medicinskog osoblja uključenog u dijagnostiku i liječenje oboljenja dojki, a također i olakšava interpretaciju nalaza.^{21,22} U svrhu karakterizacije promjena u dojci potrebno je analizirati sve njihove osobine, a konačno mišljenje o prom-

jeni se zasniva na najnepovoljnijem parametru. Standardizovana BI-RADS tehnologija opisa primjenjuje se i kod mamografije i MRI.⁵

BI-RADS kategorije – mamografija

BI-RADS 0 Kategorija 0 se obično koristi u mamografskom skriningu, mada ovde ne postoji konsenzus. U dijagnostičkoj mamografiji može da se koristi samo izuzetno i potrebno je poređenje sa starim mamografskim snimkom. BI-RADS 1 Negativan nalaz za malignitet. Ne podrazumeva nikakve patološke promjene koje treba komentarisati u nalazu.

BI-RADS 2 Nalaz benigne promjene. Označava uredan nalaz, i odlika je radiologa da li će opisati benigne promjene u nalazu. Kategorije 1 i 2 isključuju mamografski sumnjivu malignu bolest, s tom razlikom da se kategorija 2 koristi kada se u nalazu opisuje jedna ili više tipičnih mamografskih benignih promjena. BI-RADS 3 Vjerovatno benigna promjena, koja zahtjeva radiološko praćenje u kratkim intervalima. Ovdje spadaju promjene koje imaju rizik manji od 2% od maligniteta. Kod ove kategorije se opisuju benigne kategorije i preporuka je kontrole i praćenja broja, veličine, oblika u periodu najmanje dvije godine. U slučaju bilo kakve promjene indikovana je biopsija. BI-RADS 4 (A,B,C) Promjena niskog (BI-RADS 4A), umjerenog (BI-RADS 4B) i srednjeg (BI-RADS 4C) rizika od maligniteta, potrebna biopsija. U ovoj kategoriji su promjene koje nemaju tipične karakteristike maligniteta, ali se pretpostavlja veći maligni potencijal nego za lezije BI-RADS 3. Najveći broj preporuka za biopsiju je upravo u kategoriji BI-RADS 4. Podjela na potkategorije (A, B, C) je radi boljeg kvantifikovanja rizika od maligne bolesti i lakše zajedničke odluke ljekara i pacijentkinje o daljem postupku. BI-RADS 5 Promjena visokog rizika od maligniteta, potrebna biopsija. Rizik u ovoj grupi za maligne lezije je $\geq 95\%$. Moderan onkološki pristup kod ovih lezija je prethodna perkutana biopsija radi planiranja daljeg liječenja. BI-RADS 6 Patohistološki verifikovana maligna promjena.

BI-RADS kategorije – ultrazvuk dojki

BI-RADS 0. Ako je UZ dojki prva imidžing metoda, moguće je da se kategorija BI-RADS 0 iskoristi za indikovanje neke druge metode, koja će biti od konačnog, dijagnostičkog značaja. BI-RADS 1 Negativan nalaz. Ne vide se nikakve patološke promjene koje treba komentarisati u nalazu. BI-RADS 2 Nalaz benigne promjene, koje radiolog u svom nalazu može opisati. BI-RADS 3 Vjerovatno benigna promjena (rizik za karcinom $< 2\%$), promjene se de-

taljno opisuju, preporučuju se kontrolni pregledi u kraćem vremenskom periodu. BI-RADS 4 Sumnjiva promjena sa niskim (A), umjerenim (B) i srednjim (C) rizikom od maligniteta, zahtjeva biopsiju radi citološke ili patološke dijagnoze. U ovoj kategoriji je pretpostavljeni rizik za karcinom 3-94%. Primjer je solidna promjena koja ne zadovoljava UZ kriterijume za benignu promenu. BI-RADS 5 Promjena visokog rizika od maligniteta (rizik za karcinom $> 95\%$), zahtjeva biopsiju. BI-RADS 6 Patohistološki potvrđena maligna promjena.

BI-RADS kategorije – MRI dojki

BI-RADS 0 Ova kategorija se primjenjuje kada prikaz MRI nije tehnički zadovoljavajući ili kada nedostaju klinički podaci nužni za analizu nalaza MRI. BI-RADS 1 : Negativan nalaz. Ne vide se područja patološke promjene u strukturi dojke. BI-RADS 2 : Nalaz benigne promjene. Nalaz isključuje leziju koja je sumnjiva na karcinom dojke. BI-RADS 3: Vjerovatno benigna promjena, preporučuje se kontrolno snimanje u kraćem vremenskom periodu. BI-RADS 4 Sumnjiva promjena na malignitet, dovoljna da se preporuči biopsija. BI-RADS 5 Promjena visokog rizika od maligniteta, zahtjeva biopsiju. BI-RADS 6 Patohistološki potvrđena maligna promjena.

Na osnovu razmatranja može se reći kako je cilj imidžing metoda dojke je odluka o jednom od tri pristupa: biopsija ukoliko je nalaz bio BI-RADS 4 i BI-RADS 5, praćenje u kraćim vremenskim intervalima ukoliko je nalaz bio BI-RADS 3, preventivni pregledi u režimu za datu životnu dob ukoliko je BI-RADS 1 i BI-RADS 2. Imidžing procedure treba da se sprovedu isključivo ako postoje indikacije na osnovu kliničkog i radiološkog nalaza.

ZAKLJUČAK

Osnovni ciljevi u dijagnostici bolesti dojke su da se kod žena sa simptomima isključi karcinom dojke ili neko drugo oboljenje koje zahtjeva bilo koji vid terapije. Kod bolesnica sa potvrđenim malignitetom, dobrom dijagnostikom se odabira najbolja terapijska metoda. S obzirom na to da na terapijski uspjeh preživljavanja najviše utiče što ranija dijagnoza bolesti, glavni cilj u prevenciji bi bio odgovarajući skrining.

REFERENCES

1. Esther M, John I, Amanda I, et al. Medical radiation exposure and breast cancer risk: findings from the Breast Cancer Family Registry. *Int J Cancer* 2007; 121: 386–94.
2. Radenkovic S, Konjevic G, Isakovic A, Stevanovic P, Gopcevic K, Jurisic V. HER2-positive breast cancer patients: correlation between mammographic and pathological findings. *Radiat Prot Dosimetry* 2014; 162: 125–8.
3. Čolović M, Todorović T, Čolović N, Terzić T, Karadzic K, Jurišić V. Appearance of estrogen positive bilateral breast carcinoma with HER2 gene amplification in a patient with aplastic anemia. *Pol J Pathol* 2014; 65: 66–69.
4. Skaane P. Ultrasonography as adjunct to mammography in the evaluation of breast tumors. *Acta Radiol Suppl* 1999; 420: 41–7.
5. Maligne bolesti: karcinom dojke, pluća, kolorektuma, testisa, ovarijuma. Nacionalni komitet za izradu Vodiča kliničke prakse. Radna grupa za maligne bolesti. Beograd: Ministarstvo zdravlja Republike Srbije, 2002.
6. Kerlikowske K, Grady D, Rubin SM, et al. Efficacy of screening mammography :a meta-analysis. *JAMA* 1995; 273: 149–54.
7. Perry N, Broeders M, de Wolf C, et al. European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis. Fourth edition – summary document. *Ann Oncol* 2008; 19: 614–22.
8. Autier P, Boniol M, Gavin A, Vatten LJ. Breast cancer mortality in neighbouring European countries with different levels of screening but similar access to treatment: trend analysis of WHO mortality database. *BMJ* 2011; 343: d4411.
9. Mesurolle B, Helou T, El-Khoury M, Edwardes M, Sutton EJ, Kao E. Tissue harmonic imaging, frequency compound imaging and conventional imaging: use and benefit in breast sonography. *J Ultrasound Med* 2007; 26: 1041–51.
10. Goldner B, Dodić M, Mijović Z, Stević R. Klinički ultrazvuk u bolestima dojke. Beograd: Medicinski fakultet, 1998.
11. Radenkovic S, Milosevic Z, Konjevic G, et al. Lactate dehydrogenase, catalase, and superoxide dismutase in tumor tissue of breast cancer patients in respect to mammographic findings. *Cell Biochem Biophys* 2013; 66: 287–95.
12. Stojacić-Djenić S, Kerkez M, Jović D, Maksimović Z, Jevtović I, Milić Z, Perisić M, Jurisic V. Comparison of clinical data, ultrasonography, mammography and histological findings obtained by ex tempore biopsy for breast cancer diagnosis. *Acta Chir Jugosl* 2008; 55: 37–41.
13. Kornecki A. Current status of breast ultrasound. *Can Assoc Radiol J* 2011; 62: 31–40.
14. Mesurolle B, Bining HJ, El Khoury M, Barhdadi A, Kao E. Contribution of tissue harmonic imaging and frequency compound imaging in interventional breast sonography. *J Ultrasound Med* 2006; 25: 845–55.
15. Schnall MD, Blume J, Bluemke DA, et al. Diagnostic architectural and dynamic features at breast MR imaging: multicenter study. *Radiology* 2006; 238: 42–53.
16. Kaiser WA. Signs in MR-Mammography. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag, 2009.
17. Van Goethem M, Tjalma W, Schelfout K, Verslegers I, Biltjes I, Parizel P. Magnetic resonance imaging in breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 2006; 32: 901–10.
18. Rausch DR, Hendrick E. How to optimize clinical breast MR imaging practices and techniques on your 1.5-T system. *Radiographics* 2006; 26: 1469–84.
19. Delille JP, Slanetz PJ, Yeh ED, Kopans DB, Garrido L. Physiologic changes in breast magnetic resonance imaging during the menstrual cycle: perfusion imaging, signal enhancement, and influence of the T1 relaxation time of breast tissue. *Breast J* 2005; 11: 236–41.
20. Sickles EA, Kopans DG. Deficiencies in the analysis of breast cancer screening data. *Semin Oncol* 1993; 20: 1621–4.
21. Berg WA, Gutierrez L, Nasser A, et al. Diagnostic accuracy of mammography, clinical examination, US, and MR imaging in preoperative assessment of breast cancer. *Radiology* 2004; 233: 830–49.
22. Bedrosian I, Mick R, Orel SG, et al. Changes in the surgical management of patients with breast carcinoma based on preoperative magnetic resonance imaging. *Cancer* 2003; 98: 468–73.
23. Obenaus S, Hermann KP, Grabbe E. Applications and literature review of the BI – RAD S classification. *Eur. Radiol* 2005; 15: 1027–36.