

# Miejsce mammografii w diagnostyce guzów piersi

TADEUSZ J. POPIELA, ARTUR KOMOROWSKI

**W**edług danych Krajowego Rejestru Nowotworów (z 30.06.2011 roku) w latach 2000-2008 liczba zachorowań na raka piersi w Polsce wzrosła z 11 000 do 14 500, a zgonów utrzymuje się na podobnym poziomie (współczynnik standaryzowany 15,0-14,1). Wśród nowotworów, na które chorują Polki,<sup>1</sup> rak piersi zajmuje niezmiennie pierwsze miejsce, stanowiąc 22,2% wszystkich chorób nowotworowych – dla porównania rak jelita grubego to 10,1%, a rak płuca 8,1%. Najczęstszą przyczyną zgonów z powodu chorób nowotworowych wśród kobiet pozostaje rak płuca 13,8%, rak piersi jest powodem 13,1%, a rak jelita grubego 11,6% zgonów. Badania przesiewowe prowadzone są obecnie dla dwóch nowotworów: raka piersi i raka szyjki macicy. W przypadku raka piersi zauważalny jest stały wzrost zachorowalności, co jest wynikiem zwiększenia jego wykrywalności. Współczynnik śmiertelności w porównaniu do danych sprzed 12 lat przestał rosnąć i utrzymuje się na stałym poziomie, na co składają się wczesne wykrywanie i postępy w leczeniu. Z kolei zachorowalność i umieralność na raka szyjki macicy maleją, co związane jest ze stosowaniem szczepionek przeciwko HPV sprzyjającemu powstaniu tego nowotworu.

Wczesne wykrywanie raka piersi oznacza wykrywanie w jego najwcześniejszym stadium, a więc raka przedinwazyjnego, który jest niemal całkowicie wyleczalny. Wczesniejsze wykrycie umożliwia leczenie oszczędzające, tj. usunięcie guza i węzłów chłonnych z oszczędzeniem piersi, oraz zwiększa przeżywalność. Wśród raków przedinwazyjnych wyróżniamy:

- raka zrazikowego przedinwazyjnego (lobular carcinoma *in situ*, LCIS). Występuje on w 0,5-3,6% rozpoznań histopatologicznych. Powszechnie uważa się go za raka niedającego objawów w badaniach obrazowych. Kiedy występuje jako pojedyncze rozpoznanie w preparacie biopsyjnym, oznacza to na ogół, że wykonywano biopsję innej łagodnej zmiany zlokalizowanej w sąsiedztwie.

Ryzyko przejścia LCIS w raka inwazyjnego wynosi 5,4-12% w obserwacjach w ciągu 5-24 lat.<sup>2</sup>

- raka przewodowego przedinwazyjnego (ductal carcinoma *in situ*, DCIS). DCIS stanowi 41% wszystkich raków wykrywanych w mammografii przesiewowej u kobiet przed 50 r.ż. Ze względu na duże ryzyko zezłośliwienia zawsze usuwany jest chirurgicznie. Zmiany w badaniach obrazowych to głównie mikrozwapnienia – 84%, inne – 16%.<sup>2,3</sup>

Raki wczesne to raki inwazyjne przedkliniczne. Zwykle nie przekraczają średnicy 1 cm i są niewykrywalne w badaniu palpacyjnym. Ujawniają się w badaniach obrazowych dzięki takim objawom, jak: mikrozwapnienia (42%), guzki (39%), zaburzenie struktury tkanki (19%), ductectasia, zagęszczenie miększu.

## Badania przesiewowe

Badania przesiewowe są działaniami interwencyjnymi o charakterze profilaktyki drugiego stopnia. Ich celem jest obniżenie wskaźnika umieralności z powodu danej choroby. W wyniku badań przesiewowych w populacji bez objawów wyróżnia się dwie grupy: z prawidłowym (ujemnym) i z nieprawidłowym (dodatnim) wynikiem testu. Aby przeprowadzanie badań przesiewowych było możliwe, konieczne jest spełnienie kilku warunków:

1. Określona choroba musi stanowić istotny problem zdrowotny w danej populacji.
2. Powinien istnieć test skriningowy o odpowiednio dużej czułości i swoistości, akceptowalny dla zdrowego człowieka.
3. Wczesne wykrycie choroby powinno gwarantować wysoki wskaźnik wyleczeń.
4. Powinny istnieć powszechnie uznane metody leczenia danej choroby.
5. Koszt jej wykrycia i leczenia powinien być ekonomicznie wyważony (w odniesieniu do możliwości wydatków na całą opiekę zdrowotną).

Wszystkie te cechy spełnia badanie mammograficzne, będące jedynym badaniem obrazowym piersi dopuszczonym jako badanie przesiewowe raka piersi. W prowadzonych w Szwecji badaniach Laslo Tabar<sup>4,5</sup> porównał wskaźniki umieralności u kobiet między 40 a 69 rokiem życia w ciągu 20 lat przed wprowadzeniem skriningu

Prof. dr hab. n. med. Tadeusz J. Popiela, Katedra Radiologii, Uniwersytet Jagielloński, Collegium Medicum, Kraków

Lek. Artur Komorowski, Zakład Dydaktyki Medycznej, Uniwersytet Jagielloński, Collegium Medicum, Kraków, Zakład Radiologii i Diagnostyki Obrazowej, Centrum Onkologii, Kraków

TABELA

Schemat wykonywania badań kontrolnych u kobiet obarczonych dużym ryzykiem raka piersi

Rodzaj badania	Wiek rozpoczęcia (lata)	Częstość
Samokontrola	20	Co miesiąc
Palpacyjne badanie lekarskie	20-25	Co 6 miesięcy
USG	25	Co 12 miesięcy (6 mies. po mammografii)
Rezonans magnetyczny	25	Co 12 miesięcy
Mammografia	35	Co 12 miesięcy

Na podstawie: Gronwald J, Byrski T, Huzarski T, et al. Genetyka kliniczna raka piersi i jajnika. W: Monografia „Genetyka kliniczna nowotworów 2011”. Red. J. Lubiński. Międzynarodowe Centrum Nowotworów Dziedzicznych. Szczecin, 2011.

i 20 lat po wprowadzeniu badań przesiewowych w kierunku raka piersi. Badanie wykazało spadek wskaźnika umieralności wśród kobiet biorących udział w skriningu o 40-45% w porównaniu do 16% spadku wśród kobiet niebiorących udziału w badaniach przesiewowych. Powstały jednak także prace kwestionujące skuteczność mammografii.<sup>6</sup> Zwracano w nich uwagę na brak efektów statystycznych w wielu badaniach – utrzymywanie się umieralności na stałym poziomie. Jako przyczynę takich wyników podawano zafałszowane wskaźniki umieralności oraz traktowanie DCIS jako raka inwazyjnego i leczenie go mastektomią. Krytykowano także sposób przeprowadzenia randomizacji i dobór przedziałów wiekowych. Niemniej wiele organizacji, takich jak International Agency for Research on Cancers (IARC) potwierdza i zaleca wykonywanie mammografii jako badania przesiewowego w kierunku raka piersi u kobiet między 50 a 69 rokiem życia. Europejskie wytyczne dotyczące zapewnienia jakości skriningu i diagnostyki raka piersi uznają mammografię za podstawową metodę wykorzystywaną w populacyjnych badaniach przesiewowych w kierunku raka piersi.

### Populacyjne programy badań przesiewowych w kierunku raka piersi

Zalecenia dotyczące częstości badań różnią się nieznacznie w zależności od organizacji. Na przykład American Cancer Society zaleca wykonywanie samobadania piersi u 20- i 30-latek, a mammografii skriningowej po 40 roku życia; u kobiet z grupy zwiększonego ryzyka zachorowania na raka piersi (nosieli genów *BRCA 1* i *2*) zalecana jest dodatkowo mammografia rezonansu magnetycznego. Z kolei U.S. Preventive Services Task Force wypowiada się przeciwko mammografii skriningowej u kobiet między 40 a 49 rokiem życia, zalecając wykonywanie tych badań co 2 lata u kobiet między 50 a 74 rokiem życia.

W Polsce badanie mammograficzne piersi, w ramach populacyjnego programu skriningu raka piersi, jest wykonywane u kobiet między 50 a 69 rokiem życia co 2 lata, natomiast u kobiet, u których w najbliższej rodzinie wystąpił rak piersi, co rok.

### Badania przesiewowe u kobiet obarczonych dużym rodzinnym ryzykiem raka piersi

W pracach, w których oceniano skuteczność mammografii, ultrasonografii i mammografii rezonansu magnetycznego w wykrywaniu raka piersi u kobiet obarczonych dużym rodzinnym ryzykiem jego wystąpienia wykazano, że największą czułością, dochodzącą do 100%, charakteryzuje się mammografia rezonansu magnetycznego, podczas gdy czułość samej mammografii nie przekracza 40%, a ultrasonografii 33%. Co także niezwykle ważne, aż do 7% raków można w tej populacji kobiet wykryć tylko za pomocą mammografii rezonansu magnetycznego.<sup>7</sup>

U pacjentek z grupy zwiększonego ryzyka zachorowania na dziedzicznego raka piersi krajowy konsultant ds. genetyki onkologicznej proponuje postępowanie obejmujące zasady profilaktyki, które przedstawiono w tabeli. W ramach skriningu raka piersi w populacji kobiet obciążonych zwiększonym ryzykiem zachorowania na raka piersi wykonuje się mammografię po 35 r.ż., a rezonans magnetyczny od 25 roku życia (tabela).

### Metody diagnostyczne

W ocenie czułości i swoistości mammografii diagnostycznej wyniki badań znacznie się różnią, ale też przeprowadzono je z zastosowaniem różnych kryteriów. Czუłość wynosi od 97,1% (Taylor) dla guzów powyżej 2 cm do 45% (Amoros Olivieros) w badaniu uwzględniającym także wznowy raka piersi po mastektomii i naświetlaniach. W badaniach widoczne są także różnice w ocenie czułości ultrasonografii piersi: od 99-100% (Georgian-Smith) w badaniu obejmującym raki wyczuwalne palpacyjnie, do 67,9% (Skaane i Sauer) w badaniu uwzględniającym raki niewyczuwalne palpacyjnie. Dopiero połączenie mammografii z ultrasonografią znacznie zwiększa czułość: od 98,6-100% (Ozdemir), przez 97,2% (Taylor), do 91% (Zonderland).

Ponieważ mammografia klasyczna nadal nie ma zadowalającej czułości (szczególnie u pacjentek z piersiami o budowie gruczołowej), a także ze względu na duży koszt przeprowadzenia mammografii rezonansu magnetycznego, prowadzone są prace nad zastosowaniem nowych metod mammograficznych, takich jak: pełnopolowa i małopopolowa mammografia cyfrowa bezpośrednia i pośrednia,



tomosynteza piersi, mammografia z podaniem środka cieniującego.

Wyniki badań, w których porównywano częstość powtórnych wezwań, współczynnik wykrywalności raka (cancer detection rate, CDR) oraz PPV (wartość predykcyjną wyniku dodatniego) dla mammografii cyfrowej (full field digital mammography, FFDM) i mammografii klasycznej (screen film mammography, SFM), są podobne dla obu tych metod.<sup>8,9</sup> Znaczącą różnicę zaobserwowano tylko u kobiet z piersiami o gęstym, gruczołowym utkaniu, w przypadku których mammografia cyfrowa była skuteczniejsza.<sup>10</sup>

Warto dodać, że w mammografii cyfrowej możliwe jest używanie programów komputerowych (computer aided detection, CAD), wspomagających wykrywanie zmian w piersiach oraz wykorzystujących bazy danych do pomocy w analizie zmian ogniskowych.

Tomosynteza jest techniką obrazowania trójwymiarowego, wykorzystującą ruch lampy rentgenowskiej po łuku. Mechanizm działania jest podobny do techniki badania tomografii komputerowej – podczas obrotu lampy o 15-50°, z detektorem lub bez, wykonuje się około 10-20 zdjęć. Celem takiego badania jest poprawienie kontrastu zmiany przez wyeliminowanie, czyli wygaszenie, włóknisto-gruczołowego tła. Jest to szczególnie użyteczne w przypadku piersi o gęstej gruczołowo-włóknistej budowie – metoda ta jest przeznaczona dla piersi o takiej budowie, gdzie ułatwia wykrywanie guzków spikularnych. Dawka promieniowania jest porównywalna z mammografią konwencjonalną. Głównym ograniczeniem jest brak możliwości wiarygodnej oceny skupisk mikrozwępień.<sup>11-13</sup>

Mammografia cyfrowa z podaniem środka cieniującego jest metodą, w której wykonuje się klasyczne zdjęcie mammograficzne, a następnie zdjęcie z innym poziomem energii promieniowania po podaniu środka cieniującego. Potem wykonuje się substrakcję (na zasadzie podobnej jak przy cyfrowej angiografii subtrakcyjnej), w wyniku której w obrazie piersi dominują obszary wykazujące zwiększony wychwyty środka cieniującego. W tej metodzie, w porównaniu z mammografią konwencjonalną, rozdzielczość kontrastowa wzrasta, ale ciągle jest mniejsza niż w badaniach rezonansu magnetycznego i tomografii komputerowej. Siła kompresji nie ma wpływu na pochłanianie kontrastu, w odróżnieniu od wcześniejszych podobnych rozwiązań, które wymagały podania środka cieniującego przed każdą ekspozycją.<sup>14-16</sup>

Mammografia jest wykorzystywana w programach skринingowych na całym świecie, choć występują różnice w za-

leceniach dotyczących częstości jej wykonywania i wieku rozpoczęcia badań. U kobiet obarczonych dużym ryzykiem raka piersi mammografię wykonuje się w połączeniu z innymi metodami, zwłaszcza z badaniem rezonansu magnetycznego. Wraz z rozwojem techniki pojawiają się udoskonalenia (mammografia cyfrowa, system wspomaganie wykrywania, tzw. CAD) i nowe techniki diagnostyczne, które mają na celu poprawę czułości i swoistości mammografii, szczególnie u kobiet z piersiami o gęstym utkaniu gruczołowym.

Pomimo swoich ograniczeń mammografia nadal pozostaje badaniem pierwszego rzędu w diagnostyce raka piersi. Jest badaniem stosunkowo tanim i łatwo dostępnym, spełnia wszystkie warunki badania przesiewowego, zwiększając wykrywalność i wyleczalność nowotworu, na który najczęściej chorują Polki.

## Piśmiennictwo

1. Wojciechowska U, Didkowska J, Zatoński W: Nowotwory złośliwe w Polsce w 2008 r. Centrum Onkologii Instytut. Warszawa 2010.
2. Morrow M, et al. Lobular Carcinoma in Situ. W: Diseases of the Breast. Lippincott Williams & Wilkins, 2000.
3. Dzielulska E. Rak wewnątrzprzewodowy (CDIS). Mammografia w diagnostyce raka sutka. Bel Corp. Warszawa, 1998.
4. Duffy SW, Tabar L, Chen H-H, et al. The impact of organized mammography service screening on breast carcinoma mortality in seven Swedish counties: a collaborative evaluation. *Cancer*. 2002;95:458-469.
5. Cady B, Michaelson JS. The life-sparing potential of mammographic screening. *Cancer* 2001;91:1699-1703.
6. Olsen O, Gøtzsche PC. Screening for breast cancer with mammography. *Cochrane Database Syst Rev*. 2001;4:CD001877.
7. Lehman CD, Isaacs C, Schnall MD, et al. Cancer yield of mammography, MR, and US in high-risk women: prospective multi-institution breast cancer screening study. *Radiology*. 2007;244:381-388.
8. Lewin JM, Hendrick RE, D'Orsi CJ, et al. Comparison of full-field digital mammography with screen-film mammography for cancer detection: results of 4,945 paired examinations. *Radiology*. 2001;218:873-880.
9. Skaane P, Skjennald A. Screen-film mammography versus full-field digital mammography with soft-copy reading: randomized trial in a population-based screening program Oslo II Study. *Radiology*. 2004;232:197-210.
10. Pisano ED, Gatsonis C, Hendrick E, et al. Diagnostic performance of digital versus film mammography for breast-cancer screening. *N Engl J Med*. 2005;353:1-11.
11. Lewin JM, Niklason L. Advanced Applications of Digital Mammography: Tomosynthesis and Contrast-Enhanced Digital Mammography. *Seminars. Roentgenology*. 2007;243-252.
12. Andersson I, Ikeda DM, Zackrisson S, et al. Breast tomosynthesis and digital mammography: a comparison of breast cancer visibility and BIRADS classification in a population of cancers with subtle mammographic findings. *Eur Radiol*. 2008;18:2817-2825.
13. Gur D, Abrams GS, Chough DM, et al. Digital breast tomosynthesis: observer performance study. *Am J Roentgenol*. 2009;193:586-591.
14. Schulz-Wendland R, Hermann KP, Wacker T. Current situation and future perspectives of digital mammography. *Radiology*. 2008;48(4):324-334.
15. Nees AV. Digital mammography: are there advantages in screening for breast cancer? *Acad Radiol*. 2008;15(4):401-407.
16. Dromain C, Balleyguier C, Adler G, et al. Contrast enhanced digital mammography. *Eur J Radiol*. 2008, in printing.