



Mamografija u detekciji klinički okultnih karcinoma dojke

I.V. Golubičić¹, T.M. Pavlović¹, N.Borojević¹, R. Džodić¹,
N. Miletić¹, Ž. Marković²

¹Institut za onkologiju i radiologiju Srbije, Beograd

²Odeljenje radiologije, Klinički centar Srbije, Beograd

rezime

Cilj: Značaj mamografije u detekciji nepalpabilnog karcinoma dojke.

Materijal i metode: Prospektivna studija sprovedena u Institutu za onkologiju i radiologiju Srbije, uključeno 198 asimptomatskih ispitanica kod kojih je uradjena screening mamografija, kod 154 specimen mamografija, a od njih kod 38 stereotaksična markacija, "ex tempore" biopsija, a kod 44 žene "ex tempore" biopsija i odgovarajući hirurški zahvat.

Rezultati: Screening mamografije su pokazale suspektne mikrokalcifikacije u 148 slučajeva, narušenu strukturalnu gradju tkiva kod 59, fokalnu kondenzaciju kod 55. Kod 80 ispitanica histološki je dokazan karcinom sa statističkom značajnošću duktalnog tipa, posebno komedo podvarijante ($p < 0.001$). Pleomorfne mikrokalcifikacije manje od 0.5 mm grupisanog ili segmentnog rasporeda su visoko statistički značajne za malignitet ($p < 0.001$) kao i združenost mikrokalcifikacija sa izmenjenom arhitektinikom i fokalnom kondenzacijom tkiva ($p < 0.001$).

Zaključak: Mamografija ima značaj u otkrivanju okultnih karcinoma dojke koji nisu samo preinvazivni, već i mikroinvazivni i invazivni, te je potrebno uvesti obavezan zakonom regulisan skrining, posebno za grupu žena od 50 do 70 godina starosti.

Ključne reči: skrining, mamografija, klinički okultni karcinom dojke

UVOD

Karcinom dojke je najčešći maligni tumor kod žena i najčešći uzrok smrti žena¹. U svetu se svake godine otkrije oko 1.115.000 obolelih od ove bolesti². U većini razvijenih industrijskih zemalja u poslednjoj deceniji uveden je obavezni skrining program za karcinom dojke, pre svega za žene starije dobi od 50 i više godina koji su doveli do smanjenja mortaliteta³. Smanjenje mortaliteta se kreće i do 60% za populaciju žena određene

starije dobi koje su imale obavezne i redovne periodične screening preglede⁴. Mamografija je zlatni standard u detekciji ranog karcinoma dojke⁵. Pojedini autori i dalje postavljaju pitanje opravdanosti screening programa, primena screening mamografije je pored smanjenja mortaliteta povećala proporciju klinički okultnih, nepalpabilnih karcinoma, pre svega na račun preinvazivnih duktalnih, ali i mikroinvazivnih i invazivnih karcinoma manje veličine⁶. Mada ne postoje apsolutno sigurni radiološki znaci u predikciji maligniteta, oko 25-43% nepalpabilnih karcinoma dojke se detektuje na mamografiji indirektnim znacima odn. mikrokalcifikacijama⁷. S obzirom da u našoj zemlji još nije uveden zakonom obavezan screening program za karcinom dojke cilj našeg rada bio je da na osnovu prospektivne studije utvrdimo vrednost screening mamografije u otkrivanju klinički okultnih karcinoma dojke određivanjem senzitivnosti, specifičnosti i pozitivne prediktivne vrednosti metode. Takođe smo analizirali karakteristike radioloških znakova (mikrokalcifikacije, poremećenu strukturalnu gradju odn. narušenu arhitektoniku tkiva dojke kao i fokalnu asimetriju tkiva dojke) koji mogu biti povezani sa malignitetom i definisali mamografsko-patohistološku korelaciju u našoj studiji.

MATERIJAL I METODE

Prospektivna studija je sprovedena u Institutu za onkologiju i radiologiju Srbije u Beogradu u periodu od 1.3.2002 do 1.3.2005 godine i uključila je 198 asimptomatskih ispitanica koje su dobrovoljno iz preventivnih razloga bile na kliničkom pregledu dojke i kojima je uradjena screening mamografija koja je pokazala neke patološke radiološke znake te su podvrgnute daljim dijagnostičkim i terapijskim procedurama. Mamografije su radjene na aparatu ELCINT MAM- CH22S u standardnim projekcijama: mediolateralnoj (MLO) i kraniokaudalnoj (CC), a po potrebi su korišćene ciljane (ciljani snimak aksilarnog nastavka, ciljani snimak pazušne jame) i specijalne projekcije (snimak sa uveličanjem). Starija dob ispitanica

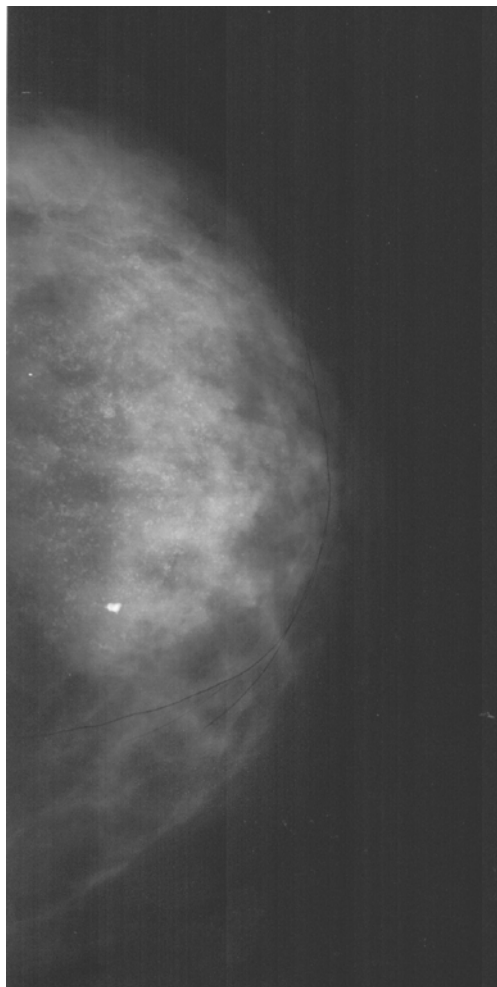


FIGURA 1
BENIGNE MIKROKALCIFIKACIJE

bila je ranga 32-75 godina, medijana 53 godine. Na mamografaskim snimcima u obe projekcije kalcifikacije su prikazane kod 148 ispitanica, poremećena strukturalna gradnja odn. narušena arhitektonika tkiva dojke kod 59 ispitanica i fokalne zone kondenzacije tkiva kod 55 ispitanica. Kod 154 ispitanice učinjena je specimen mamografija, a kod 38 ispitanica u ovoj grupi primenjena je stereotaksična lokalizacija harpunom, odn. stereotaksična markacija zone od interesa, a potom "ex tempore" biopsija. Kod preostale 44 ispitanice posle screening mamografije odmah je radjena "ex tempore" biopsija. Na osnovu histološkog nalaza biopsije sproveden je odgovarajući hirurški zahvat i detaljna patohistološka analiza kod svih bolesnica. Vrsta hirurških zahvata u celoj grupi bila je sledeća: kod 118 ispitanica ili 59.60% učinjena je segmentektomija, radikalna mastektomija sa disekcijom aksile kod 41 pacijentkinje ili 20.71%. Kod 27 ili 13.64% ispitanica kvadrantektomija sa disekcijom aksile, radikalna mastektomija sa primarnom rekonstrukcijom kod 9 ili 4.55% bolesnica i kod 3 ispitanice ili 1.52% učinjena je tumorektomija. U grupi 80 pacijentkinja sa verifikovanim malignitetom, vrste hirurških intervencija su sledeće: kod 41 pacijentkinje ili 51.25% učinjena je radikalna mastektomija sa disekcijom aksile, kvadrantektomija je učinjena

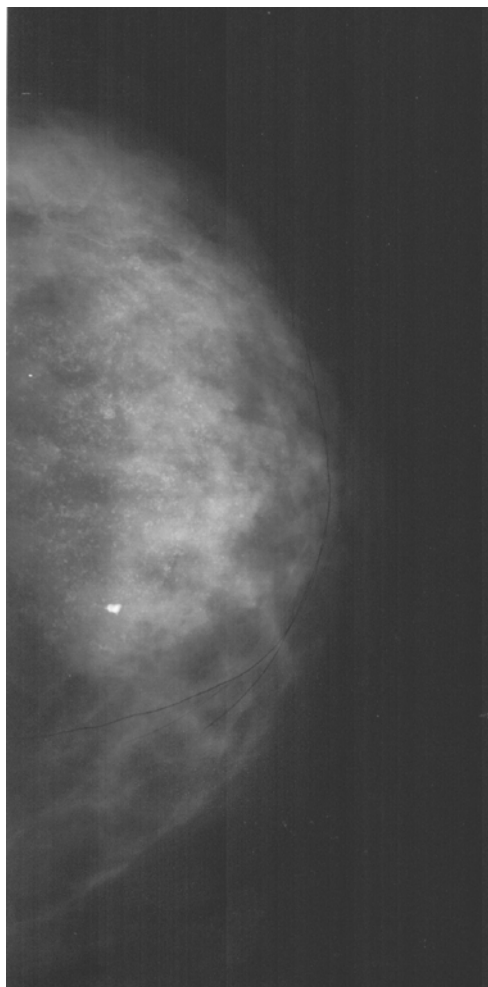


FIGURA 2A
MIKROKALCIFIKACIJE VISOKO SUSPEKTNE NA MALIGNITET

kod 18 pacijentkinja ili 22.50%, segmentektomija je učinjena kod 12 pacijentkinja ili 15%, a radikalna mastektomija sa primarnom rekonstrukcijom kod 9 pacijentkinja ili 11.25%.

Dobijeni rezultati su obradjeni statističkim metodama i testovima: metode deskriptivne statistike, Pearson' s Chi squared test, Fisher' s Exact test, Kolmogorov-Smirnov test i Shapiro-Wilk test. Obrada je izvršena na personalnom računaru standardnim programskim paketom SPSS 7.5.

REZULTATI

U celoj ispitivanoj grupi od 198 žena "ex tempore" biopsija je pokazala maligni nalaz kod 80 bolesnica (Tabela 1).

Senzitivnost metode u našem istraživanju iznosi 89.10% a specifičnost 56%. Sposobnost testa da predvidi pozitivan nalaz odnosno pozitivna prediktivna vrednost-PPV je 72.50%.

Od 80 bolesnica sa verifikovanim malignitetom kod 58 bolesnica su detektovane mikrokalcifikacije. Ispitane su morfološke karakteristike, veličina i raspored mikrokalcifikacija (Tabela 2 i Figura 1, 2a i 2b (1-benigne mik-

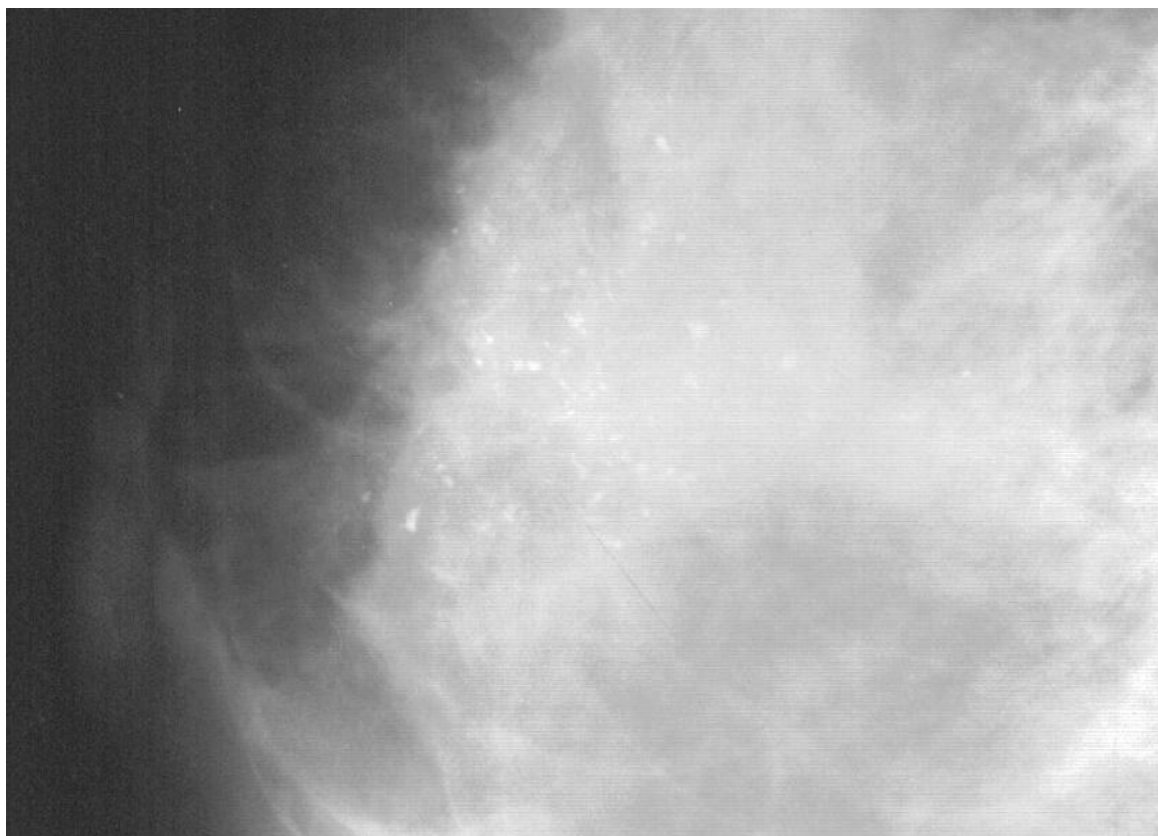


FIGURA 2B
VISOKO SUSPEKTNE MIKROKALCIFIKACIJE SA UVELIČANJEM

TABELA 1
HISTOLOŠKI NALAZ "EX TEMPORE" BIOPSIJE U
GRUPI OD 198 ISPITANICA

"Ex tempore" biopsija	Broj ispitanica, N(%)
Benigno	118 (59.60)
Maligno	80 (40.40)
UKUPNO	198 (100.00)

TABELA 2
KARAKTERISTIKE KALCIFIKACIJA U GRUPI OD
148 ŽENA

Karakteristike mikrokalcifikacija	maligno, N(%)	benigno, N(%)	P
veličina	30 (51.72)	20 (22,22)	<0.001
grupisane	43(74.14)	10 (11.11)	<0.001
segmentne	44(75.86)	4(4.44)	<0.001
pleomorfne	41(70.69)	4(4.44)	<0.001
UKUPNO	od 58 (100.00)	od 90 (100.00)	

rokalCIFikacije, 2a-mikrokalCIFikacije visoko suspektne na malignitet i 2b- visoko suspektne mikrokalCIFikacije sa uveličanjem)). Pokazana je visoka statistička značajnost pleomorfniH mikrokalCIFikacija, veličine manje od 0.5mm i grupisaniH i segmentno raspoređeniH mikrokalCIFikacija ($p < 0.001$).

Narušena strukturalna gradja tkiva sa poremećenom arhitektomikom tkiva dojke ali i kondenzacijom tkiva dojke uz mikrokalCIFikacije je signifikantna za malignitet u odnosu na grupu sa patohistološki verifikovanim malignitetom ali bez mikrokalCIFikacija, $p < 0.001$. (Tabela 3).

Aspiraciona biopsija tankom iglom (FNAB) i citološki pregled učinjen je kod 18.18% žena i nije imala statistički značaj u detekciji ranog, nepalpabilnog karcinoma dojke. Kod 1540 ispitanice ili 77.78% učinjena je specimen mamografija, a kod 38 od njih i stereotaksična markacija harpunom. Kod 28.95% ispitanica sa stereotaksičnom markacijom verifikovan je malignitet, i nije pokazana statistički značajna razlika stereotaksične markacije harpunom u otkrivanju ranog, nepalpabilnog karcinoma dojke.

U celoj grupi (198 ispitanica) nakon "ex tempore" biopsije a na osnovu patohistološkog nalaza učinjen je odgovarajući hirurški zahvat. Najčešća vrsta hirurškog zahvata u celoj ispitivanoj grupi bila je segmentektomija, a najređja tumorektomija. Najčešći vid hirurške intervencije kod bolesnica sa verifikovanim malignitetom bio je radikalna mastektomija sa disekcijom aksile a najređji radikalna mastektomija sa primarnom rekonstrukcijom dojke.

TABELA 3

PROCENTUALNA ZASTUPLJENOST NARUŠENE ARHITEKTONIKE I KONDENZACIJE TKIVA U ODNOSU
NA PRISUSTVO MIKROKALCIFIKACIJA

Mamografski nalaz	Bez mikrokalcifikacija, N (%)	Sa mikrokalcifikacijama, N (%)	P
narušena arhitektonika	9 (47.37)	16 (27.59)	0.11
narušena arhitektonika i fokalna kondenzacija	11 (57.89)	10 (17.24)	<0.001

Po sprovedenom hirurškom zahvatu utvrđena je mamografsko-histološka korelacija u korist dukalnog karcinoma, a posebno sa komedo podtipom sa visokom statističkom značajnošću, $p < 0.001$ (Tabela 4). Samo 9 bolesnica u našoj studiji su imale preinvazivni karcinom (DCIS), 6 mikroinvazivni a kod 65 bolesnica su uz preinvazivni nadjeni i fokusi invazivnog karcinoma (dukalnog, lobularnog i mešovito).

U grupi 118 pacijentkinja koje su imale benigne lezije, Tabela 5 prikazuje najučestalije patohistološke nalaze.

DISKUSIJA

Na mamografijama osim stelatne senke sa spikulacijama kao primarnog znaka invazivnog, palpabilnog karcinoma dojke, kao sekundarni znaci maligniteta uglavnom nepalpabilnih karcinoma mogu se videti mikrokalcifikacije. Poremećena strukturalna grada sa narušenom arhitektomikom tkiva dojke koja nastaje kao posledica dezplastične reakcije odn. povlačenja fibroglandularnog i masnog tkiva dojke u ekscentričnom pravcu u odnosu na mamilu je značajan znak karcinoma dojke. Fokalna asimetrija u strukturi tkiva ili kondenzacija tkiva dojke takodje je sekundarni znak karcinoma dojke ali može biti udružena i sa palpabilnim promenom u istoj regiji i posebno ako se intenzitet senke fokalne kondenzacije povećava prema centralnom delu. Drugi sekundarni znaci kao što su tumorske senke neoštrocane konture ili kruna oštrog ograničena tumorska senka su češći kod palpabilnih tumora^{8,9,10}.

Varela i autori navode da u grupi od 171 pacijentkinje sa poremećenom strukturalnom gradjom tkiva dojke i fokalnom asimetrijom tkiva dojke, 87 pacijentkinja ili 50.87% imalo je patohistološki verifikovan malignitet, dok 81 pacijentkinja ili 49.13% imalo je benigni patohistološki nalaz¹¹.

Kondenzacija tkiva dojke na mamografiji predstavljena je lokalizovanim poljem intenzivnije senke u jednoj dojci, ali bez definisane konture i forme. Znači, radi se o izolovanom nalazu, koga ne prati tumorska senka niti suspektne mikrokalcifikacije, promena nije palpabilna i ne menja se tokom vremena. Može se sresti i kod 3% zdravih žena. Često su ovakvi mamografski nalazi i predmet eksploracije na ultrazvuku, a radi diferencijalne dijagnoze prema karcinomu dojke^{8,10,12}.

Prisustvo mikrokalcifikacija može biti jedini indirektan znak postojanja karcinoma dojke, ali njihovo prisustvo često je i kod benignih patohistoloških nalaza (npr. hiperplazija, papilomatoza, sklerozirajuća adenomatoza)^{10,12}.

TABELA 4

DEFINITIVNI HISTOLOŠKI NALAZ 80
BOLESNICA SA KLINIČKI OKULTNIM
KARCINOMOM DOJKE

Patohistološki tip tumora	broj ispitanica, N (%)	P
duktni	54 (67.59)	<0.001
lobularni	10 (12.50)	>0.05
mešoviti	16 (20.00)	>0.05
UKUPNO	80 (100.00)	

TABELA 5

DEFINITIVNI HISTOLOŠKI NALAZ KOD 118
ŽENA SA BENIGNIM LEZIJAMA DOJKE

Patohistološki nalaz	broj ispitanica, N (%)
adnosis sclerotica focalis	48 (40.68)
epithliosis atypica	3 (2.54)
papillomatosa	9 (9.63)
hyperplasia epithelii ductulorum	49 (41.53)
dysplasio fibroadenomaotasa	7 (5.93)
ductiectasie	2 (1.69)
UKUPNO	118 (100.00)

Morfologija kalcifikacija, odn. njihova heterogenost oblika i veličine je vrlo značajna u proceni njihove etiologije. Kalcifikacije kod malignih tumora se karakterišu različitim oblikom (pleomorfne, diskontinuirane, nepravilne, granajuće, linearne) i predstavljaju "odlivke" centralnih delova izmenjenih duktusa, često se vide kod duktnih karcinoma in situ (posebno podtipa komedo). S druge strane, benigne kalcifikacije karakterišu uniformnost, odn. jednak oblik i veličina, skoro uvek su pravilne, često krunne, punktfornne i skoro uvek veće od 1 mm⁸.

Park i kolege u radu koji je obuhvatio 57 mamografskih snimaka sa mikrokalcifikacijama navode da je 26 pacijentkinja imalo potvrđen malignitet, a 31 pacijentkinja benigni patohistološki nalaz i zaključuju da morfologija (pleomorfizam) i distribucija (grupisanost) mikrokalcifikacija gledano pojedinačno nisu koristan znak u diferenciranju malignih od benignih lezija na mamografskim snimcima. Međutim, navode da morfologija (pleomorfizam) i/ili poremećena arhitektonika tkiva, kao i fokalna asimetrična kondenzacija tkiva dojke su mnogo značajniji prediktorni faktor za malignitet¹³. Rezultati naše studije su u skladu sa podacima iz literature.

Ketric i autori navode da u grupi od 500 žena sa detektovanim mikrokalcifikacijama na mamografskim snimcima, kod 167 pacijentkinja (33%) verifikovan je malignitet, dok kod 333 pacijentkinje (67%) patohistološki nalaz glasio je benigno. Njihov zaključak govori u prilog toga da karakteristike (morfologija) mikrokalcifikacija nisu prediktivni faktor za malignitet¹⁴.

S obzirom na nemogućnost preciznog hirurškog otklanjanja mikrokalcifikacija i nepalpabilnih lezija, duži niz godina u svetu, a i kod nas koriste se interventne procedure koje omogućuju precizno stereotaksično obeležavanje zone od interesa metalnom žicom ili udicom nakon čega se radi adekvatan hirurški zahvat a odstranjeno tkivo dojke ponovo snima na mamografskom aparatu (specimen mamografija)¹⁵.

Prema podacima iz literature najčešća patohistološka forma karcinoma dojke je duktalni invazivni karcinom i čini 60-80% svih karcinoma dojke. Zastupljenost dukalnog karcinoma in situ u razvijenim zemljama sveta je oko 25% (skrining programi), dok u Institutu za onkologiju i radiologiju Srbije samo 1% pacijentkinja dolazi sa nepalpabilnim odn. in situ tumorima dojke otkrivenim na mamografskim snimcima. Lobularni karcinom in situ čini 1-5%, a lobularni invazivni oko 5-10%. Zastupljenost ostalih patohistoloških formi karcinoma je ispod 5% (mucinozni ispod 3%, tubularni 1-2%, medularni 1-4%, papilarni 1%)^{8,16,17}.

Duktalni karcinom in situ, kao okultni karcinom se često ispoljava preko mikrokalcifikacija. Prema podacima iz literature i do 72% intraduktalnih karcinoma je prezentovano mikrokalcifikacijama⁸. Stomper i Konoli na seriji od 66 pacijentkinja, govore da postoji čvrsta veza između pleomorfni mikrokalcifikacija u 78% slučajeva i podtipa komedo karcinoma¹⁸. Liberman i autori navode značajnu značajnost mikrokalcifikacija segmentnog rasporeda i intraduktalnog karcinoma¹⁹.

Bez obzira što ne postoje apsolutno sigurni sekundarni znaci prediktabilni za otkrivanje ranog, klinički okultnog karcinoma dojke uvođenje zakonom regulisanih screening programa u industrijski razvijenim zemljama je dovelo do smanjenja mortaliteta od karcinoma dojke koji je do nedavno predstavljao vodeći uzrok smrtnosti među malignim bolestima žena. Mamografija kao osnovna metoda i zlatni standard screeninga od posebnog je značaja za populaciju žena starosne dobi od 50 i više godina kad se karcinoma dojke i najčešće javlja, te je cilj otkriti ga u što ra-

nijem stadijumu jer je verovatnoća izlječenja- dugogodišnja kompletna remisija preko 80%.

ZAKLJUČAK

Mamografija ima značaj u otkrivanju okultnih karcinoma dojke koji nisu samo preinvazivni, već i mikroinvazivni i invazivni, te je potrebno uvesti obavezan zakonom regulisan redovan periodičan screening, posebno za grupu žena od 50 do 70 godina starosti. Od posebnog značaja su radiološki znaci i to pleomorfne mikrokalcifikacije, veličine manje od 0.5 mm i segmentnog ili grupisanog rasporeda posebno udružene sa poremećenom arhitektonikom tkiva i fokalnim zonama kondenzacije tkiva dojke u detekciji nepalpabilnog karcinoma dojke.

SUMMARY

MAMMOGRAPHY IN DETECTION CLINICALLY OCCULT BREAST CARCINOMA

Aim: The significance of mammography in detection of nonpalpable breast cancer

Material and methods: This prospective study was conducted at the Institute for oncology and radiology of Serbia in Belgrade. It involved 198 asymptomatic women with performed screening mammography, 154 specimen mammography, out of which 38 had stereotaxic mark, "ex tempore" biopsy, while 44 women had "ex tempore" biopsy and adequate surgery.

Results: Screening mammography revealed suspect microcalcifications in 148 cases, impaired structural tissue in 59 and focal condensation in 55 cases. Histologic examination verified breast carcinoma in 80 patients with very statistical significance of ductal type, especially comedo subvariant ($p < 0.001$). Pleomorphic microcalcifications smaller than 0.5 mm of grouped or segmented form are statistically very significant for malignity ($p < 0.001$) as well as associated microcalcifications with altered architecture and focal tissue condensation ($p < 0.001$).

Conclusion: Mammography has great significance in detection of occult breast carcinoma which are not only preinvasive, but also microinvasive and invasive. This fact leads to the necessity of introduction of legal obligation for mammography screening, especially for women aged between 50 and 70 years.

Key words: screening, mammography, clinically occult breast carcinoma

REFERENCE

1. Bray F, Sankila R, Ferlay J, Parkin DM. Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 1995. *Eur J Cancer*, 2002; 38: 99-166.
2. Ferlay J, Bray F, Pisani P, Parkin DM. GLOBOCAN 2002. Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide. IARC CancerBase No 5, version 2.0 IARC Press, Lyon 2004.

3. Tabar L, Yen MF, Vitak B, Chen H, Smith RA, Duffy SW. Mammography service screening and mortality in breast cancer patients: 20-year follow-up before and after introduction of screening. *Lancet* 2003; 361: 1405-1410.
4. Tabar L, Vitak B, Chen HH, Yen MF, Duffy SW, Smith RA. Beyond randomised controlled trials: organized mammographic screening substantially reduces breast carcinoma mortality. *Cancer* 2001; 19: 403-410.
5. Basset LW, Mangikion V, Gold RH. Mamography and breast cancer screening. *Surg Clin North Am* 1990; 70: 775-800.
6. Gotzsche PC, Olsen O. Is screening for breast cancer with mammography justifiable? *Lancet* 2000; 35: 129-134.
7. Sickles EA. Mammographic features of 300 consecutive nonpalpable breast cancers. *Am J Roentgenol* 1986; 146: 661-663.
8. Goldner B. Mamografija u dijagnostici oboljenja dojke. Velarta, Beograd, 2001.
9. McLelland R, Pisano ED, Braeuning MP, In Sutton D, Young JWR eds. A concise textbook of clinical imaging, 2nd ed, Mosby Year Book Inc, St Louis 1995, 424-447.
10. Kopans DB. The mammographic appearance of breast cancer, In Kopans DB, Breast Imaging, 2nd ed, Lippincott. Raven Publishers, Philadelphia, 1998, 375-409.
11. Varela C, Karssemeijer N, Hendriks J, et al. Use of prior mammograms in the classification of benign and malignant masses. *Eur J of Radiology* 2005; 56: 248-255.
12. Lanyi M. Diagnosis and Differential Diagnosis of Breast Calcifications. Springer-Verlag, Berlin 1988, 87-130.
13. Park JM, Choi HK, Lee MS, et al. Clustering of breast microcalcifications: Revisited *Clinical Radiology* 2000; 55: 114-118.
14. Kettritz U, Morack G, Decker T. Stereotactic vacuum-assisted breast biopsies in 500 women with microcalcifications: radiological and pathological correlations. *Eur j of Radiol* 2005; 55: 270-276.
15. Džodić R. Hirurgija raka dojke. Dosije, Beograd, 2005.
16. Burstein HJ, Polyak K, Wong JS, et al. Ductal carcinoma in situ of the breast. *N Engl J Med* 2004; 350: 1430-1441.
17. Izveštaj Hospitalnog registra za rak za 2003 godinu. Odeljenje epidemiologije i prevencije. Institut za onkologiju i radiologiju Srbije 2004.
18. Stomper PC, Connolly JL. Ductal carcinoma in situ of the breast: correlation between mammographic calcification and tumor subtype. *AJR* 1992; 159: 483-485.
19. Liberman L, Abramson AF, Squires FB, et al. The breast imaging reporting and data system: positive predictive value of mammographic features and final assessment categories, *AJR* 1998; 171: 35-40.