

RAZVOJNI TRENDI V SLIKOVNI DIAGNOSTIKI RAKA DOJK

Mag. Kristijana Hertl, dr. med.¹, asist. dr. Maja Marolt Mušič, dr. med.², mag. Maksimiljan Kadivec, dr. med.¹

¹ Državni presejalni program za raka dojk DORA, Onkološki inštitut Ljubljana

² Oddelek za radiologijo, Onkološki inštitut Ljubljana

Povzetek

Kljub razvoju novih diagnostičnih metod mamografija ostaja »zlati standard«
zgodnje diagnostike raka dojk (RD). Glavna ovira mamografije je zmanjšana
senzitivnost pri dojkah z veliko količino žleznega tkiva ter slabše prepoznavanje
določenih tipov tumorja, kot je invazivni lobularni karcinom. Uvedba digi-
talne mamografije je izboljšala senzitivnost v gostem tkivu, še vedno pa ostaja
problem prekrivanja tumorjev z okolnim žleznim tkivom. Za boljši prikaz tu-
morjev sta bili razviti različici klasične mamografije: tomosinteza in kontrastna
mamografija. Ultrazvočna preiskava (UZ) je dopolnila preiskava k mamografiji,
ki dobro prikaže invazivni del tumorja v gostem žleznem tkivu. Elastografija, ki
jo omogočajo novejši UZ-aparati, olajša razlikovanje med benignimi in maligni-
nimi tumorji na podlagi trdote tumorja. Klasične preiskave, kot so mamografija
in UZ, omogočajo razlikovanje med tkivi predvsem na podlagi morfološkega
videza, magnetna resonanca (MR) pa je funkcionalna preiskava, ki omogoča
razlikovanje tudi na podlagi obarvanja tkiv po kontrastu. Zaradi slabše spe-
cifičnosti se uporablja le pri določenih indikacijah. V fazi raziskav sta dodatni
MR-metodi: MR-spektroskopija in MR-difuzija.

Študije so pokazale uspešno zmanjšanje umrljivosti za RD, predvsem pri žen-
skah starosti od 50–69 let, ki so bile vključene v presejanje za RD z mamogra-
fijo. Nova dognanja kažejo, da bo potrebna reorganizacija načina presejanja
v smeri bolniku in bolezni prilagojene obravnave, kjer bo pričetek presejanja,
uporabljena slikovna metoda in optimalen interval slikanja prilagojen dejavni-
kom tveganja posamezne ženske.

Uvod

Rak dojk (RD) je zaradi visoke incidence in umrljivosti v razvitem svetu in v Slove-
niji velik zdravstveni in ekonomski problem. Je najpogostejši rak žensk v razvitih
deželah z visokim standardom (Severna Amerika, Evropa in Avstralija). Statistični
podatki kažejo, da se umrljivost, kljub zvišanju incidence, zmanjšuje, kar pripisu-

jejo tako zgodnji diagnostiki kot uspešnejšemu zdravljenju. Slikovna diagnostika ostaja pomemben del celovite oskrbe bolnika in je z razvojem novih tehnologij v zadnjih 20 letih uspela bistveno izboljšati uspešnost pri zgodnjem odkrivanju RD.

Uveljavljene slikovne metode pri diagnostiki raka dojk

Slikovna diagnostika igra ključno vlogo pri zgodnjem odkrivanju majhnih, še netipnih RD, opredelitvi obsega bolezni ter pri oceni odgovora na zdravljenje. V zadnjih desetih letih se je kakovost slikovne diagnostike izrazito izboljšala, predvsem na račun tehnično bolj izpopolnjene mamografije, visokoresolucijskega ultrazvoka (UZ), vedno bolj dostopne magnetne resonance (MR) ter uporabe stereotaktične, UZ-vodene in MR-vodene perkutane biopsije. Mamografija in UZ ocenjujeta morfološki videz lezij in ju štejemo med anatomske (morfološke) slikovne metode. MR spada med funkcionalne slikovne metode, ki tumor, poleg morfološkega videza, ocenjuje tudi po načinu in dinamiki obarvanja s kontrastom.

Mamografija je že vrsto let osnovna slikovna metoda zgodnje diagnostike raka dojk (RD). Kljub razvoju novih diagnostičnih metod ostaja glavna diagnostična metoda predvsem zaradi dobrega razmerja med visoko senzitivnostjo in uspešnim prikazom mikrokalcinacij na eni strani ter ugodne cene in dostopnosti na drugi strani. Senzitivnost mamografije je 83- do 95-%, specifičnost 90- do 98-%. Okrog 10 % rakov dojk ni vidnih na mamografiji. To velja predvsem za dojke mladih žensk z veliko žleznega tkiva in gosto, mamografsko nepregledno strukturo, ki lahko tumor prekrije. Slabša občutljivost mamografije je tudi pri nekaterih rakih, predvsem invazivnem lobularnem karcinomu (ILC), ki pogosteje raste difuzno infiltrativno in ga je težje prepoznati. Mamografijo uporabljamo kot prvo diagnostično preiskavo pri ženskah, ki so si zatipale spremembe v dojkah (simptomatske ženske) in so starejše od 35 let ter pri preventivnem pregledu asimptomatskih žensk, starejših od 40 let.

Ultrazvok (UZ) dobro prikaže bolezenske spremembe v dojkah z veliko žleznega tkiva in ga zato uporabljamo predvsem kot dopolnilno metodo k mamografiji. UZ se priporoča pri: 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 ter UZ-vodeni tanko- ali debeloigelni biopsiji. Senzitivnost UZ je 60- do 88-%, specifičnost pa 89- do 93-%. Istočasna uporaba mamografije in UZ pri ženskah z gosto žlezno strukturo zviša senzitivnost za odkrivanje RD s 83 % na 91 %.

Že zaključena prospektivna, multicentrična študija ACRIN 6666 (American College of Radiology Imaging Network) je pokazala, da je senzitivnost UZ pri presejanju žensk z gostim žleznim tkivom primerljiva z mamografijo. Večina je vseeno mnenja, da UZ ne more nadomestiti mamografije v presejanju, temveč jo lahko le dopolnjuje, predvsem pri ženskah z gostim tkivom.

MR je funkcionalna dinamična preiskava. Uporablja intravenski kontrast, ki se kopiči v tkivih. Na podlagi načina in dinamike kopičenja je mogoče sklepati o vrsti patologije. MR je zelo senzibilna diagnostična metoda za odkrivanje malignih sprememb v dojkah (98- do 100-%), vendar slabše specifična (81- do 91-%), kar pomeni, da je včasih težje razlikovati maligne od benignih sprememb. Preiskava je najzanesljivejša pri odkrivanju invazivnih duktalnih karcinomov, nekoliko manj pa pri lobularnih invazivnih karcinomih in DCIS. Preiskavo uporabljamo predvsem kot dopolnilo k mamografiji. MR ni primerna za presejanje žensk s populacijsko ogroženostjo za RD, predvsem zaradi nižje specifičnosti, kar vodi v povečano število dodatnih obdelav in punkcij, ki se največkrat izkažejo kot negativne in povzročajo velik stres za žensko. MR se uporablja le pri določenih indikacijah, kot so: predoperativna ocena dojk pri ženskah z diagnosticiranim RD; ocena dojk pred neoadjuvantno kemoterapijo in po njej; za oceno dojk pri ženskah z metastazami v pazdušnih bezgavkah in neznanim primarnim tumorjem; za oceno poškodbe silikonskih vsadkov; za presejanje visoko ogroženih žensk ter za pojasnitev mamografsko vidnih sprememb, ki jih ni mogoče razjasniti z drugimi diagnostičnimi metodami.

Diagnostični algoritem pri spremembah v dojki

Prva slikovna metoda pri ženskah, starejših od 35 let, je mamografija. Pri mlajših od 35 let jo nadomesti UZ. Pri tipnih lezijah se opravi tudi prosta citološka punkcija. Pri mamografsko vidnih sumljivih spremembah se o vrsti nadaljnje diagnostike odločamo glede na mamografski videz sprememb. Pri mikrokalcinacijah ali strukturni motnji običajno, poleg ciljane kompresije s povečavo ali v zadnjem času tomosinteze opravimo še stereotaktično punkcijo z vakumsko debelo iglo. Pri mamografsko vidni tumorski formaciji ali asimetrični zgostitvi, po ciljani kompresiji z povečavo, opravimo še UZ z UZ-vodeno punkcijo. UZ-vodena punkcija je bila v preteklosti večinoma citološka, danes pa vse pogosteje histološka. MR največkrat uporabljamo kot dopolnilno diagnostiko, kadar ne moremo drugače pojasniti mamografsko vidnih sprememb. MR predoperativno uporabimo za izključitev dodatnih jeder v isti ali drugi dojki, predvsem pri ILC, ki je pogosteje kot IDC multifokalen in bilateralen (6 % vs. 3 %). MR natančneje oceni tudi obsežnost DCIS, ki poleg mikrokalcinacij (MK) vsebuje tudi področja brez MK, ki mamografsko niso prepoznavna.

Pomanjkljivosti osnovnih diagnostičnih metod (mamografije, UZ in MR)

Med najpomembnejše pomanjkljivosti **mamografije** štejemo predvsem: neprijeten, večkrat boleč stisk pri slikanju, uporabo rentgenskih žarkov ter slabšo diagnostično vrednost pri dojkah z veliko žleznega tkiva. Žlezno tkivo je

na mamografiji podobne gostote kot tumorji in jih, predvsem v gostih dojkah, težje ločimo med seboj. Mamografska slika je dvodimenzionalna in pokaže žlezne strukture dojke le v dveh ravninah. Prekrivanje lahko tumor zakrije in ga ne prepoznamo. Pri gostem žleznem tkivu v dojkah senzitivnost mamografije pade na skoraj 50 %. Nižja senzitivnost ima za posledico več napačno negativnih in napačno pozitivnih izvidov, več nepotrebnih dodatnih preiskav, biopsij ter stres in nepotrebno izpostavljanje dodatnemu sevanju.

Za boljši prikaz tumorjev v gostem tkivu sta bili razviti različici mamografije: tomosinteza in kontrastna mamografija, ki sta natančneje pojasnjeni v spodnjem poglavju.

Med pomembnejše pomanjkljivosti **UZ** štejemo predvsem: slabši prikaz mikrokalcinacij, ki so pogosto prvi znak DCIS, časovno zamudnost preiskave in potrebno izkušnost radiologa, ki izvaja preiskavo.

Med najpomembnejše slabosti **MR dojk** štejemo predvsem: slabšo specifičnost, visoko ceno, dolgotrajnost preiskave (približno 30 minut), neizvedljivost preiskave pri ženskah s klavstrofobijo, intravensko uporabo kontrasta, težjo izvedljivost biopsije, nižjo senzitivnost pri majhnih DCIS in ILC. Glede na omenjene slabosti MR ni primerna za rutinsko pregledovanje dojk, temveč jo naredimo le pri določenih indikacijah, navedenih zgoraj.

Za izboljšanje specifičnosti MR sta bili razviti še dodatni metodi, ki sta: MR-difuzija in MR-spektroskopija, ki pa sta še v fazi raziskav.

Alternativne metode, ki se pospešeno uveljavljajo v diagnostiki RD

Digitalna mamografija

V zadnjem času se v svetu pospešeno uveljavlja digitalna mamografija. V osnovi je tehnika slikanja enaka kot pri analogni mamografiji, le da se namesto klasičnega filma in kasete uporablja digitalni detektor slike. Sliko odčitavamo z računalniškega ekrana z visoko ločljivostjo. Prednosti digitalne mamografije so predvsem v možnosti naknadne obdelave slike (postprocessing), lažjega shranjevanja in pošiljanja slik na daljavo. Rezultati študije DMIST (Digital Mammography Imaging Screening Trial) so pokazali, da je prednost digitalne mamografije predvsem v višji senzitivnosti pri ženskah z gostimi dojkami. Še vedno pa ostaja problem dvodimenzionalnosti in prekrivanja struktur.

Tomosinteza predstavlja nadgradnjo mamografije in je novost na področju zgodnje diagnostike RD. Navzven je aparat podoben klasičnemu mamografu. Na enak način dojki pred slikanjem stisnemo in slikamo v dveh projekcijah. Razlika je le v številu posnetkov pri posamezni projekciji. Pri mamografiji dojko v vsaki projekciji slikamo le enkrat, pri tomosintezi pa se rentgenska cev

premika po obodu nad stisnjeno dojko in pod različnimi koti v nekaj sekundah naredi več nizko doznih posnetkov. Iz napravljenih posnetkov se podobno kot pri CT rekonstruirajo 1 mm debele rezine dojke, skozi katere se na ekranu pri odčitavanju enostavno premikamo s kurzorjem.

V Evropi je bila uporaba tomosinteza dovoljena od l. 2008, v ZDA pa od l. 2011.

Glavna prednost tomosinteze je v pregledovanju dojk po plasteh, pri čemer se izognemo problemu prekrivanja tkiva in bolje prikažemo tumor.

Rezultati do sedaj opravljenih študij se večkrat med seboj razlikujejo in so si včasih celo nasprotujoči. Vendar pa je večina potrdila večjo zanesljivost v odkrivanju RD v primerjavi s klasično mamografijo. Eno najobširnejših študij o uporabnosti tomosinteze v presejanju je opravil Scaane in vključil 12.000 žensk. Ugotovil je, da istočasna uporaba klasične mamografije in tomosinteze odkrije za 30 % več rakov v primerjavi s klasično mamografijo. Študija je pokazala, da je pri tomosintezi manj napačno pozitivnih izvidov ter višja senzitivnost in specifičnost pri žarkastih lezijah in strukturnih motnjah.

Tomosintezo zaenkrat večina držav še ne uporablja kot samostojno preiskovalno metodo, temveč v kombinaciji s klasično mamografijo, kar pa pomeni tudi dvojno dozno obremenitev z rentgenskimi žarki. V zadnjem času se že uveljavlja sintetična mamografija, umetno sintetizirana iz podatkov, dobljenih pri tomosintezi. V prihodnosti bo lahko nadomestila klasično mamografijo in bo doza tomosinteze in sintetične mamografije primerljiva z dozo pri klasični mamografiji. Še vedno pa ima tudi tomosinteza nekatere slabosti, ki zmanjšujejo njeno uporabnost: predvsem slabša ocena razporeditve mikrokalcinacij, daljši čas odčitavanja ter slabša senzitivnost pri nežarkastih tumorjih, obdanih z žleznim tkivom.

Razvita je bila tudi stereotaktična biopsija pod tomosintezo, ki omogoča odvzem vzorcev tkiva pri spremembah, odkritih le na tomosintezi.

Kontrastna mamografija (Contrast enhanced digital mammography (CEDM))

Preiskavo izvedemo z modificiranim digitalnim mamografskim aparatom, ki po intravenski aplikaciji jodnega kontrastnega sredstva prikaže le obarvano tkivo dojke. Tomosinteza namreč kljub tridimenzionalnim prikazom tkiva slabo prepozna tumorje nežarkaste oblike, ki so obdani z žleznim tkivom podobne gostote. Če želimo povečati kontrastnost med tumorjem in okolnim tkivom, je potrebna aplikacija kontrasta, ki tumor obarva in ga naredi prepoznavnega. Aparat naredi dve zaporedni ekspoziciji z rentgenskimi žarki različne energije. Dojko najprej slikamo z nizkoenergijskimi rentgenskimi žarki. Ker je ta energija pod atenuacijskim koeficientom ('k-edge') joda, jo absorbira le žlezno tkivo in dobimo sliko žleznih struktur, podobno kot pri klasični mamografiji. Takoj nato sledi slikanje z visoko energijo, ki je nad atenuacijskim koeficientom joda, zato

se del energije absorbira v jodu kot tudi žlezem tkivu. Sledi subtrakcija prve od druge slike in ostane le prikaz z jodom obarvanih struktur.

Dve minuti po iv. aplikaciji kontrasta dojko stisnemo podobno kot pri klasični mamografiji. Vsako dojko slikamo v dveh projekcijah. Za slikanje obeh dojk v dveh projekcijah imamo na razpolago šest minut, dokler koncentracija joda v krvi ne pade pod sprejemljiv nivo. Patološko žilje v tumorju zaradi povečane prepustnosti stene žil omogoči prehod kontrasta iz žil v intersticij ter obarva tumor, podobno kot pri MR. Opravljene študije kažejo, da je senzitivnost preiskave večja kot pri mamografiji (93-% vs 78-%). Preiskava je po senzitivnosti primerljiva z MR, le da je precej krajša. Začetne izkušnje kažejo, da bi preiskavo lahko uporabljali predvsem kot nadomestilo za MR, ko je ta kontraindicirana, za opredelitev mamografsko vidnih tumorjev, za oceno obsega bolezni, za ugotavljanje ostanka tumorja ali recidiva ter za oceno uspešnosti zdravljenja. Trenutna slabost preiskave je, da še ne omogoča stereotaktične biopsije, kar močno otežuje verifikacijo odkritih sprememb. V fazi razvoja so tudi aparati s kombinacijo CEDM in tomosinteze, ki pa se zaenkrat uporabljajo le v študijske namene.

Elastografija je nova tehnika, ki jo omogočajo novejši klasični ultrazvočni aparati. Temelji na neinvazivni izmeri elastičnosti UZ-vidnega tumorja v dojki, na podlagi katere lahko ločimo benigni tumor od malignega. Maligni tumorji imajo namreč precej manjšo elastičnost kot benigni. Začetne klinične študije kažejo uporabnost preiskave predvsem v lažjem razlikovanju med malignim in benignim tumorjem in v lažji odločitvi o potrebnosti histološke punkcije.

ABUS (automated breast ultrasound) je modificiran UZ-aparat, ki je bil razvit že pred več leti, vendar je bil v zadnjih letih še dodatno izpopolnjen. Leta 2012 ga je FDA priznala tudi v ZDA. To je nova tehnologija, pri kateri ženska leži na hrbtu ali trebuhu. Z veliko kvadratasto sondo, ki je na notranji strani konkavna, zaobjamemo celo dojko in naredimo več slik dojke v različnih projekcijah. Preiskavo ne izvaja zdravnik, kot pri klasičnem UZ, temveč jo po protokolu opravi druga usposobljena oseba. Preiskava traja 15 minut. Zdravnik pregleda narejene slike kasneje na delovni postaji. Trenutne raziskave kažejo, da bi se preiskava lahko uspešno vključila v presejanje za RD, predvsem kot dodatek k mamografiji pri ženskah z gostimi dojkami. Dodatne študije pa bodo pokazale, ali je zanesljivost primerljiva z dobro uveljavljenim klasičnim UZ, ki ga, vsaj v Evropi, vedno opravlja zdravnik. Slike ABUS lahko shranimo tudi za kasnejšo primerjavo in konzultacijo. Leta 2014 se je v ZDA pričela študija »Primerjava ABUS in kontrastne mamografije kot dodatek h klasični mamografiji pri ženskah v presejanju«. Namen raziskave je ugotoviti senzitivnost obeh metod v primerjavi s klasično presejalno mamografijo. Zaenkrat rezultati še niso znani.

MR-difuzija je neinvazivna MR-metoda, ki ocenjuje gibljivost molekul vode v tkivu in nudi informacijo o gostoti celic, viskoznosti in ohranjenosti membrane celic, brez uporabe kontrastnega sredstva. Difuzija omogoča razlikova-

nje med tkivi na podlagi ADC (apparent diffusion coefficient). Maligni tumorji imajo običajno večjo gostoto celic, omejeno gibljivost vode in nižje vrednosti ADC v primerjavi z benignimi tumorji. Klasična MR-preiskava s kontrastom je namreč pri razlikovanju benignih od malignih tumorjev pogosto slabše specifična z visokim deležem napačno pozitivnih izvidov. Istočasna uporaba difuzije naj bi omogočila zanesljivejšo opredelitev tumorjev. Trenutno poteja obširna študija National Cancer Institute (ZDA), ki naj bi potekala do 2019. Vključuje zdrave ženske in ženske s potrjenim RD. Namen raziskave je ugotoviti, katera od treh diagnostičnih metod (MR s kontrastom, MR-spektroskopija in MR-difuzija) je zanesljivejša pri diagnostiki sprememb v dojkah, predoperativni oceni obsega bolezni, velikosti tumorja in oceni odgovora na neoadjuvantno kemoterapijo.

MR-spektroskopija je neinvazivna metoda, ki nam nudi dodatno kemično informacijo o izbranem področju v dojki. V klinični praksi se spektroskopija že rutinsko uporablja pri diagnostiki tumorjev v glavi in prostati. Spektroskopija pri raku dojk je še v povojih, njena uporabnost pri diagnostiki tumorjev dojke še ni potrjena. Pri spektroskopiji prikažemo področja z večjo koncentracijo holina, ki je najpomembnejši metabolit pri MR-spektroskopiji. Holin je prekurzor fosfolipidov, ki so sestavni del celične membrane in je njihova vrednost povišana pri povečanem celičnem metabolizmu. Uporabnost MR-spektroskopije dojke je predvsem v večji specifičnosti pri razlikovanju med benignim in malignim tumorjem v dojki. Potrebni bo več študij za potrditev uporabnosti te metode tudi pri diagnostiki sprememb v dojkah.

7T-MR je MR z visokim magnetnim poljem 7 Tesla, ki se trenutno uporablja le v raziskovalne namene. V primerjavi z običajnim 3T-MR naj bi omogočila boljši prikaz morfoloških značilnosti tumorjev in s tem tudi boljšo specifičnost. Večja moč magnetnega polja naj bi omogočila tudi večjo občutljivost spektroskopije. Bodočnost bo pokazala, ali bo preiskava uporabna tudi v praksi.

Presejanje za RD – sedanjost in prihodnost

Do sedaj je bilo v svetu izvedenih že veliko študij, ki so proučevale vpliv rednega pregledovanja dojk z mamografijo na umrljivost za RD. Prva študija je bila izvedena leta 1963 v New Yorku. Kar sedem obsežnih študij, izvedenih v štirih različnih državah, je pokazalo, da je mogoče pri ženskah starosti 50–69 let z redno mamografijo znižati umrljivost za RD za več kot 30 %. Na podlagi teh izkušenj je več držav uvedlo presejanje z mamografijo v svoje državne programe zgodnjega odkrivanja RD. Posamezni programi se med seboj nekoliko razlikujejo, predvsem po starosti vključenih žensk in časovnem intervalu slikanja. Vendar prav vsi državni programi vključujejo ženske od 50. do 69. leta, pri katerih je bil uspeh rednega presejanja nedvoumno dokazan. Večina vabi ženske na mamografijo vsaki dve leti.

Organizirano presejanje za RD je do nedavnega temeljilo na načelu »one size fits all«, torej isti režim presejanja z mamografijo za vse ženske ustrežne starosti, ne glede na prisotnost dokazanih nevarnostnih dejavnikov za raka dojk, po katerih se različne ženske enake starosti med seboj razlikujejo.

V zadnjih letih je prišlo do spoznanja, da ima presejanje, poleg nedvornih prednosti, tudi svoje slabosti, med katere štejemo predvsem prediagnosticiranost (overdiagnosis), napačno pozitivne izvide, napačno negativne izvide, nepotrebno izpostavljanje rentgenskim žarkom. Razvite so bile nove tehnologije, z željo, da bi nadomestile ali dopolnile mamografijo.

Natančneje so bili opredeljeni posamezni nevarnostni dejavniki, ki povečujejo verjetnost za razvoj RD pri posameznih ženskah. Postalo je jasno, da je, če želimo doseči optimalno razmerje med prednostmi in slabostmi presejanja, potrebna t. i. personalizacija presejanja. Personalizirano presejanje pomeni odstop od do sedaj uveljavljenega principa »one size fits all«. Temelji na individualni oceni ogroženosti za RD za posamezno žensko glede na njene nevarnostne dejavnike in je temu prilagojena tudi pogostnost slikanja ter izbira najustreznejše preiskave.

Za izračun ogroženosti za raka dojk pri posamezni ženski so bili razviti posebni računalniški programi, kot so Claus, Tyrer-Cuzick, BcrPro. Ti programi izračunavajo stopnjo ogroženosti predvsem glede na starost ženske, družinsko anamnezo, starost pri menarhi in menopauzi, starost pri prvem porodu, število porodov, nadomestno hormonsko terapijo. Povečan dejavnik tveganja so tudi določene spremembe tkiva, ugotovljene pri punkciji sprememb v dojkah, npr. atipična duktalna ali atipična lobularna hiperplazija, ki povečata verjetnost za RD za 2,5- do 5-krat. Kot pomemben dejavnik tveganja se je izkazala tudi radiološka gostota dojk, saj je več študij pokazalo povečano verjetnost za razvoj RD pri ženskah z veliko količino žleznega tkiva v dojkah. Na podlagi takih izračunov ogroženosti lahko opredelimo tri skupine žensk (populacijsko, zmerno in visoko ogrožene). Pri zmerno in visoko ogroženih obstaja večja verjetnost za RD, kar pa zahteva drugačen pristop kot pri ženskah s populacijsko ogroženostjo.

V prihodnosti bo sicer različne dejavnike tveganja treba še natančneje opredeliti, vendar do sedaj opravljene študije kažejo, da med **visoko ogrožene ženske** spadajo predvsem nosilke mutacije BRCA1 in 2; ženske, ki so imele v mladosti obsevan prsni koš, ter ženske z različnimi genetskimi boleznimi, kot so sindrom Li-Fraumeni, sindrom Cowden, sindrom Bannayan Riley. Pri visoko ogroženih ženskah priporočajo opravljanje polletnih kliničnih pregledov od 25. leta naprej, z MR dojk vsako leto. Po 30. letu se priključi tudi mamografija enkrat letno, z UZ po potrebi.

Največ nejasnosti je v skupini **zmerno ogroženih**. Še vedno ostaja odprtih nekaj dilem: Kateri dejavniki tveganja so najvažnejši pri izračunu zmerne ogroženosti? Katera slikovna metoda ali kombinacija metod je najprimernejša za

pregledovanje teh žensk? Optimalen čas pričetka pregledovanja? Časovni interval med preiskavami? Trenutno veljavna priporočila za zmerno ogrožene svetujejo pričetek rednega pregledovanja dojk po 40. letu vsako leto. Ker pa je pri mlajših ženskah v dojkah več žleznega tkiva in je običajno mamografija slabše pregledna, je, vsaj pri mlajših ženskah, smiselno priključiti tudi UZ.

Pri ženskah, kjer ne ugotavljamo večje ogroženosti (populacijska ogroženost), v starosti 50-69 let svetujemo le presejanje z mamografijo vsaki dve leti.

V fazi raziskav je več novejših slikovnih metod, ki bi v prihodnosti lahko nadomestile ali vsaj dopolnile mamografijo predvsem pri presejanju zmerno ogroženih žensk. Med te novejše metode štejemo predvsem: MR dojk, tomosintezo in ABUS (automated breast ultrasound).

Uporabnost tomosinteze v presejanju (vsaj pri dojkah z veliko žleznega tkiva, kjer je senzitivnost mamografije nižja) trenutno najbolj ovira višja rentgenska doza, daljši čas odčitavanja ter velika količina podatkov, ki prekomerno obremenjujejo slikovni arhiv. Potrebne bodo še dodatne študije, ali je sintetična mamografija dovolj zanesljiv nadomestek klasične mamografije.

Ultrazvok je zelo uporabna preiskava predvsem pri ženskah z gostim žleznim tkivom. Vzrok, zakaj do sedaj UZ še ni našel svojega mesta v presejanju žensk z gostimi dojkami, je verjetno iskati v časovni zahtevnosti preiskave, ki zahteva veliko zdravnikovega časa in izkušenj. Poveča pa tudi delež napačno pozitivnih izvidov in slabo prepoznava DCIS. Študija ACRIN 6666 je pokazala, da se pri gostih dojkah UZ po senzitivnosti lahko celo primerja z mamografijo. Trenutno poteka italijanska prospektivna multicentrična študija ASTOUND (Adjunct Screening With Tomosynthesis or Ultrasound in Women With Mammography-Negative Dense Breasts), ki vključuje 3.200 žensk z gostimi dojkami, pri katerih je poleg mamografije narejen še UZ in tomosinteza. Prvi rezultati kažejo, da je UZ uspešnejši kot tomosinteza, ob primerljivem deležu napačno pozitivnih izvidov.

ABUS je izpeljanka klasičnega UZ, ki bi jo lahko izvedla tudi druga usposobljena oseba in bi jo radiolog odčital kasneje. Obsežna švedska študija v letih 2009-2011, ki je vključevala 15.300 žensk, je pokazala, da je bilo z ABUS odkritih 1,9 dodatnih RD na 1000 žensk, ki mamografsko niso bili prepoznavni. Žal pa se je povečal tudi delež napačno pozitivnih izvidov. Še nadaljnje študije pa bodo pokazale, ali je ABUS res uporaben kot rutinsko dopolnilo k mamografiji pri ženskah z gostim žleznim tkivom.

MR je večkrat omenjen kot preiskava prihodnosti za nadomestilo mamografije v presejanju za raka dojk, vendar zaradi nižje specifičnosti in visoke cene zaenkrat ni primeren za presejanje celotne populacije. Uporabnost MR je bila zaenkrat potrjena le pri ženskah z ogroženostjo.

Prihodnosti presejanja je torej v individualizirani opredelitvi »optimalnega testa«, »optimalnega časovnega razmika« in »optimalne slikovne metode« za

vsako posamezno žensko glede na njene dejavnike tveganja - torej ženski prilagojeno presejanje. Način »ena velikost za vse« bo kmalu postal preteklost. Glede na visoke zahteve kakovosti v slovenskem državnem presejalnem programu za raka dojke DORA razmišljamo, da bi bilo smiselno vključiti v sistem presejanja v bodočnosti tudi ženske z zmerno in visoko ogroženostjo. Vendar bo tak pristop, v skladu s sprejeto doktrino, zahteval različno obravnavo vsake od treh skupin žensk (populacijsko, zmerno in visoko ogrožene), ki bodo pričele presejanje pri različni starosti, imele različen časovni interval pregledov in različne slikovne metode. Seveda pa bo tak pristop zahteval tudi ustrezno preoblikovanje dosedanje organizacije presejanja, tako tehnično, prostorsko kot kadrovske.

Zaključek

V naslednjih desetih letih lahko pričakujemo intenziven razvoj slikovne diagnostike predvsem na področju zgodnejšega odkrivanja začetnih tumorskih sprememb, prepoznavanja različnih tumorjev glede na njihove biološke lastnosti, spremljanja odziva na različne sheme zdravljenja. Razvoj gre nezadržno v smer molekularne diagnostike, torej v smer prepoznavanja tumorskega tkiva na molekularnem nivoju na podlagi funkcionalnih in bioloških lastnosti, ne pa pretežno na podlagi morfologije, kot do sedaj. Omogočena bo prepoznavna spremenjenih genskih produktov, molekularnih poti in specifičnih tumorskih receptorjev. Ta razvoj se bo zgodil pri vseh konvencionalnih disciplinah slikanja, vključno z računalniško tomografijo (CT), UZ, MR in nuklearno medicino. Razvoj umetne inteligence bo dolgoročno pripeljal tudi do manjše potrebe po človeškem delu, saj bo oceno slikovnih preiskav vsaj delno nadomestila računalniško podprta diagnostika, ki bo poleg ocene omogočala tudi pripravo izvidov, pripravo priporočil za nadaljnje kontrole z istočasnim priporočenim terminom za nadaljnje preiskave.

Viri in literatura

1. Alakhras M.R. Bourne Rickard B.M., Ng K.H., Pietrzyk M., Brennan P.C. Digital tomosynthesis: A new future for breast imaging? *Clinical Radiology* 2013; 68: 225–236.
2. Argus A., Mahoney M.C., Clinical indications of Breast MRI. *Appl Radiol* 2010; 39(10): 10-19.
3. Badr S., Laurent N., Régis C., Boulanger L., Lemaille S., Poncelet E. Dual-energy contrast-enhanced digital mammography in routine clinical practice in 2013. *Diagnostic and Interventional Imaging* 2014; 95(3): 245–258.
4. Berg W.A., Bandos A.I., Mendelson E.B., Lehrer D., Jong R.A., Pisa-

- no E.D. Ultrasound as the Primary Screening Test for Breast Cancer: Analysis From ACRIN 6666. *J Natl Cancer Inst.* 2015; 108(4): 1-8.
5. Brem R.F., Tabár L., Duffy S.W. et al. Assessing improvement in detection of breast cancer with three-dimensional automated breast US in women with dense breast tissue: the Somolnsight Study. *Radiology.* 2015; 274(3): 663-73.
 6. García-León F.J., Llanos-Méndez A., Isabel-Gómez R. Digital tomosynthesis in breast cancer: A systematic review. *Radiologia* 2015; 57(4): 333-43.
 7. Gerson E.S., Berg W.A. Screening breast sonography. *AJR* 2003; 180: 1477-8.
 8. Goddi A., Bonardi M., Alessi S. Breast elastography: A literature review. *J Ultrasound* 2012; 15(3): 192-198.
 9. Hofvind S., Skaane P., Elmore J.G., Sebuødegård S., Hoff S.R., Lee C.I. Mammographic Performance in a Population-based Screening Program: Before, during, and after the Transition from Screen-Film to Full-Field Digital Mammography. *Radiology* 2014; 272(1): 52-62.
 10. Jemal A., Siegel R., Ward E. et al. Cancer statistics 2009. *CA Cancer J Clin* 2009; 59: 225-249.
 11. Knutson D., Steiner E. Screening for Breast Cancer: Current Recommendations and Future Directions. *American Family Physician* 2007; 75(11): 1660-1666.
 12. Malich A., Boehm T., Facius M. 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.
 13. Marshall L.M., Hunter D.J., Connolly J.L. et al. Risk of breast cancer associated with atypical hyperplasia of lobular and ductal types. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1997; 6(5): 297-301.
 14. Menezes G.L.G., Knuttel F.M., Stehouwer B.L., Pijnappel R.M., Van den Bosch MAAJ. Magnetic resonance imaging in breast cancer: A literature review and future perspectives. *World J Clin Oncol* 2014; 5(2): 61-70.
 15. Onega T., Beaber E.F., Sprague B.L. et al. Breast Cancer Screening in an Era of Personalized Regimens. *Cancer* 2014; 120(19): 2955-2964.
 16. Patterson S.K., Roubidoux M.A. Update on new technologies in digital mammography. *Int J Womens Health* 2014; 6: 781-788.
 17. Sherratt M.J., McConnell J.C., Streuli C.H. Raised mammographic density: causative mechanisms and biological consequences. *Breast Cancer Res* 2016; 18: 45.
 18. Shin H.J., Kim H.H., and Cha J.H. Current status of automated breast ultrasonography. *Ultrasonography* 2015; 34(3): 165-172.

19. Skaane P., Bandos A.I., Gullien R. et al. Prospective trial comparing full-field digital mammography (FFDM) versus combined FFDM and tomosynthesis in a population-based screening programme using independent double reading with arbitration. *Eur Radiol* 2013; 23(8): 2061–2071.
20. Tagliafico A.S., Calabrese M., Mariscotti G. et al. Adjunct Screening With Tomosynthesis or Ultrasound in Women With Mammography-Negative Dense Breasts: Interim Report of a Prospective Comparative Trial. *JCO* 2016; 34(16):.1882-1888.