

Dr. Langmár Zoltán^{1,2}, Dr. Németh Miklós², Dr. Nagy Zsolt³, Dr. Joó József Gábor⁴

Vizsgálómódszerek a rosszindulatú emlődaganatok diagnosztikájában

Bevezetés

Az emlőrák korai diagnosztikája a hatékony terápia, illetve a jó prognózis alapfeltétele. A klinikai gyakorlatban számos olyan diagnosztikus eszköz áll rendelkezésre, amelyek az időben történő kórisztémzésben nélkülözhetetlen segítséget nyújthatnak. A szóba jövő módszerek zöme képalkotó eljárás, ám a fizikális vizsgálat, illetve az invazív jellegű szövettani mintavétel (percutan biopszia) szintén fontos elemei az emlődaganatok diagnosztikájának. A gyakorló orvos számára diagnosztikus eljárásként az alábbi módszerek jöhetnek szóba:

- klinikai vizsgálat (inspectio, palpato)
- röntgen-mammográfia
- ultrahangvizsgálat
- MR-vizsgálat
- PET-vizsgálat
- percutan biopszia
- egyéb módszerek

Az emlők fizikális vizsgálata

Az emlő orvosi vizsgálatát optimális esetben megelőzi a rendszeres önvizsgálat; ezt minden ciklusban, a menstruáció után kb. 8-10 nappal kell elvégezni. Tükör előtt, leeresztett, majd felemelt karokkal ellenőrizendő a mellek formai- és az emlőbimbó magassági szimmetriája. Vizsgálni kell a bőr esetleges egyenetlenségeit és a mamilla váladékozását. A rosszindulatú emlő-

daganatot az esetek kb. 75-80%-ában maguk a betegek veszik észre a mellek önvizsgálata kapcsán. Az emlő önvizsgálatának megtanítása rendkívüli fontosságú orvosi feladat.

Az emlő orvosi vizsgálata a megtekintéssel (inspectio) kezdődik. Megtekintéskor az emlő, vagy az emlőbimbó aszimmetriája tűnhet fel először. A bőrön helyi behúzó-dás vagy oedema (*peau d'orange: narancshéj-tünet*) általában kedvezőtlen prognózisra utal. Az oedemához társuló bőrpír a bőr tumoros beszűrődésére vagy gyulladással kísért daganatra utal. A mamilla váladékozása, illetve behúzó-dása ugyan-csak gyanús jelként értékelendő. A tapintást szisztematikusan kell elvégezni. Differenciáldiagnosztikai szempontból a legnagyobb jelentőséggel a mastopathiás elváltozás rendelkezik; a malignus emlődaganat keményebb, egyenetlenebb felszínű, ráadásul kiterjedése is többnyire nagyobb. A tapintással nyert adatokat (lokalizáció, méret, forma, konzisztencia, környezethez való viszony, mobilitás) pontosan dokumentálni kell. A vizsgálat lényeges eleme a hónalj régiók áttapintása is; az esetleges nyirokcsomó-érintettség észrevétele nagy jelentőségű lehet. Premenstruumban a vizsgálat általában nehezített, az emlők érzékenyebbek; ilyen esetben a menstruáció lezajlását követően kontrollvizsgálat javasolt.

Röntgen-mammográfia

A röntgen-mammográfia három cél elérését teszi lehetővé:

- az emlőrák korai felismerését
- tumorra gyanús jelek, tünetek tisztázását
- a rosszindulatú emlődaganat miatt kezelt beteg követését, utógondozását

Régóta ismert tény, hogy az emlőrák korai, még gyógyítható fázisban történő felismerése jelentősen csökkenti a kórkép halálozását. A mammográfia – mint szűrőeljárás – a tünetmentes nők vizsgálatával

a betegség preklinikai stádiumának felismerését teszi lehetővé. Mivel a kórkép még a tünetek kialakulása előtt kórisztémzésre kerül, ez az időelőny („lead-time”) ad módot a hatékony kezelésre. Ezzel együtt az eljárás szűrő módszernek tekinthető csupán, hiszen definitív diagnózis, csak a szövettani vizsgálat segítségével állítható fel.

Technikai szempontból a röntgen-mammográfia az első válasz-tandó képalkotó eljárás a kisméretű, preklinikai szakban levő emlődaganatok felismerésére. A szűrőeljárás hatékonyságát bizonyítja, hogy az 1 cm-nél kisebb átmérőjű tumorok esetén is 55% körüli a találati biztonság. A módszer a halálozási mutatók legkifejezettebb csökkenését (30-40%) az 50-70 év közötti korosztály szűrése kapcsán igazolta. A 40-49 év közötti nők emlőrákos megbetegedésének mortalitási mutatói a mammográfiás szűréseknek köszönhetően ugyancsak csökkentek, ám annak mértéke nem érte el az 50-70 év közötti korcsoportnál tapasztaltat.

A módszer craniocaudalis és mediolateralis tengelyű vizualizációt egyaránt lehetővé tesz; lényegében az emlőrák három alapvető kvalitását segít megítélni: magának a daganatgócnek a felépítését, méretét, környezethez való viszonyát, az emlő egészének szerkezeti állapotát, végül az esetleges mikrokalcifikációkat. A mammográfiás felvételen ábrázolódó, szabálytalan formájú, környezetétől élesen nem elhatárolódó terime daganat jelenlétét valószínűsíti. Az emlőstruktúra átalakulása sokszor csak nehezen ismerhető fel; a mirigyszövetben vagy annak szélén ún. focalis retractiók, illetve szokatlan formájú (pl. csillag alakú) képletek fordulhatnak elő. Meszesedés az emlő jó- és rosszindulatú elváltozásaihoz társulva egyaránt előfordulhat. Rosszindulatú daganat esetén a mikrokalcifikációs góccal átmérője ritkán haladja meg 0.5 mm-t; megjelenésük amorf, a környezettől esetenként nehezen elkülöníthetőek.

Dr. Langmár Zoltán^{1,2}, Dr. Németh Miklós², Dr. Nagy Zsolt³, Dr. Joó József Gábor⁴

¹ Budavári Önkormányzat Egészségügyi Szolgálat, Budapest

² Fővárosi Szent István és Szent László Kórház, Budapest

³ Nagy Gén Diagnosztika Kft., Budapest

⁴ Semmelweis Egyetem, I. Sz. Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika, Budapest

Levelezés: Dr. Langmár Zoltán

Budavári Önkormányzat Egészségügyi Szolgálat
1122 Budapest, Maros u. 16/B

A negatív eredményt adó mammo­gráfias vizsgálat után, de a követ­kező mammo­gráfia előtt kialakuló emlőrákot „*intervallum daganatnak*” (*interval cancer*) nevezzük. Kialakulása esetén a következő szűrővizsgálat egy valószínűsíthetően korai stádiumú folyamatot fog igazolni, amelynek kezelése kapcsán – többnyire – jó prognózisra számíthatunk. Az intervallum daganat kapcsán fontos a családi előzmény, illetve a genetikai háttér ismeretében a mammo­gráfias szűrővizsgálatok megfelelő gyakoriságának kialakítása.

A legkorszerűbb készülékek használatakor a páciens alacsony sugárterhelésnek van kitéve; egy vizsgálat az emlőparenchyma számára kb. 1-2 mGy sugárterhelést jelent, amely elenyésző. Minthogy az emlőszövet a legnagyobb érzékenységet az ionizáló sugárzással szemben 10-20 éves kor között mutatja, a betegség szempontjából legveszélyeztetettebb, 40 év feletti korosztály esetén 2 évente végzett mammo­gráfias vizsgálat mellett a iatrogén ártalom kapcsán kialakuló emlőrák kialakulásának valószínűsége nem éri el a 0.3%-ot. A napjainkban egyre elterjedtebb digitális mammo­gráfia a jobb képminőség és archiválhatóság mellett a sugárterhelés mértékét is kb. 25%-kal csökkenti.

A mammo­gráfia kapcsán említést érdemelnek azok az esetek, amikor a módszer olyan elváltozásokat azonosít („*Überdiagnose*”), amelyek nagy valószínűséggel soha nem kerültek volna felismerésre, illetve nem tettek volna kezelést szükségessé. Ilyenkor a lelet a páciens további vizsgálatokon való részvételét indokolja, s az ezzel járó szorongás ugyancsak a mammo­graphia iatrogén hatásai közé tartozik.

Mint minden szűrőeljárás, a mammo­gráfia kapcsán is számos tanulmány látott napvilágot, amelyek az eljárás gazdaságossági szempontjait elemzik. Mindezek alapján a legmagasabb költséghatékonyság, az 50-70 év közötti korosztályban érhető el.

Ultrahangvizsgálat

A klinikai gyakorlatban az emlő ultrahangvizsgálatát elsősorban a mammo­gráfia kiegészítő eljárásaként alkalmazzák. Az ultrahangvizsgálat leggyakoribb javallatai a következők:

- tapintási leletek tisztázása
- mammo­gráfia során ábrázoló­dott eltérések további vizsgálata
- mammo­gráfias vizsgálat­tal nagyobb denzitású emlőmirigy-á­llo­mány további vizsgálata
- emlőimplantátumok vizsgálata
- magas rizikójú páciensek vizsgálata (kivizsgálás keretében)
- terápiás beavatkozások hatékonyságának utánkövetése

A módszer vitathatatlanul értékes eljárás a ciszták és daganatgócok elkülönítésében, a fiatal nőknél igazolt tapintási eltérések tisztázásában, illetve várandósok és szoptató nők emlőjének vizsgálatában. A malignus elváltozások ultrahangvizsgálata során a góc hyperechogén környezetétől való bizonytalan elhatárolódása, illetve inhomogén belső szerkezet észlelhető. Az emlőá­llo­mány struktúrája rendszerint kóros, a mirigyállomány szeptált jellege többnyire eltűnik. Az ultrahangvizsgálat többnyire részé­ként gyakran Dopplervizsgálatra is sor kerül, amely általában a tumor fokozott ereződését (hypervascularisatio) mutatja.

Ennek kapcsán említést érdemel az ún. kontrasztanyag­os ultrahangvizsgálat (*contrast-enhanced mammasonography*), amelynek során a daganatszövet angiogeneticus aktivitását, illetve az érújdonképződés mértékét lehet megítélni. Javallati körébe a mammo­gráfia, illetve a hagyományos emlő-ultrahangvizsgálat során ábrázoló­dott gócok vizsgálatán túl, a ductalis infiltratív daganatok stádiumbeosztása, az adjuváns kemo­terápia hatékonyságának megítélése, illetve a szervmegtartó sebészeti kezelés utáni betegkövetés tartozik.

Az utóbbi néhány évben az ultrahangtechnika egy újabb eljárása, az ún. *ultrahang-elasztográfia* is hozzáférhető. A módszer lényege, hogy az emlőszövet elaszticitását, külső kompressziós vagy vibrációs hatásokra való reagálását vizsgálva nyújt információt az emlőszövet struktúrájáról, annak esetleges eltéréseiről.

Összességében az ultrahangvizsgálat a mammo­gráfia kiváló kiegészítő eljárása, ám széles körű szűrőeljárás­ként nem alkalmazható, mert szűrési hatékonysága - a rendelkezésre álló tanulmányok alapján - nem éri el a megfelelő mértéket.

Az emlő MR-vizsgálata

Az emlő mágneses rezonancia-

vizsgálata számos tanulmány által igazolt módon az invazív emlőrák felismerésében a leghatékonyabb képalkotó eljárásnak tekinthető. Javallati körébe tartozik:

- frissen diagnosztizált invazív lobularis emlőrák
- más képalkotó eljárásokkal igazolt emlőszöveti gó­cok
- magas genetikai kockázattal rendelkező nők (BRCA1-, BRCA2-mutáció hordozók vizsgálata
- BRCA1-, BRCA2-mutációhordozó betegek mutációra nézve még nem szűrt elsőfokú rokonai
- azon nők, akiknél 10-30 éves kor között az emlőt nagy dózisu­ sugárhatás érthette
- Li-Fraumeni-, Cowden- vagy Bannayan-Riley-Ruvalcaba-szindrómában szenvedő betegek elsőfokú rokonai

Különösen hangsúlyos a magas kockázatú nők MR-vizsgálatának jelentősége. Az *American Cancer Society* BRCA-mutációt hordozó nők, illetve mutációhordozó nők elsőfokú rokonai számára évente egy alkalommal javasolja az emlők MR-vizsgálatát. Ezen túlmenően a vizsgálat évenkénti elvégzését más genetikai szindrómák esetében is tanácsosnak tartják. Abban az esetben ha emlőrákra nézve átlagos kockázatú páciensről van szó, MR-vizsgálat végzése nem szükséges.

Összességében az emlő MR-vizsgálata a klinikai gyakorlatban egyre nagyobb teret hódít. A módszer előnyei, mint a nagy felbontóképesség, az ún. „*diffusion-weighted*” képalkotás, illetve a *proton-spektroszkópia* az eljárás klinikai jelentőségét az elkövetkező években feltehetően emelni fogja. Az MRI alkalmazása jelenleg csak jól definiált betegcsoportok esetén jön szóba, hiszen a szakmai szempontokon túl az alkalmazás költséghatékonysági szempontjai sem hagyhatók figyelmen kívül.

Az emlő PET-vizsgálata

A *pozitron emissziós tomographia*, mint ún. molekuláris képalkotási technika az elmúlt évtizedben nagy előrelépést jelentett az onkológiai diagnosztikában. A módszer különlegessége, hogy a radioaktív nyomkövető anyag (*tracer*) segítségével, a daganatsejteket még a tumoros érújdonképződés kialakulása előtt,

a fokozódó anyagcsere állapotában azonosítani lehet. A teljes test PET-vizsgálat emlőrák esetén korlátozott alkalmazhatóságú, részben a vizsgálandó daganat kisebb mérete, részben az emlőrák-sejtek korlátozott ¹⁸F-fluoro-dezoxiglükóz felvevő képessége miatt. Az invazív lobularis carcinoma, illetve a ductalis carcinoma in situ kimutatása PET-technikával kifejezetten nehéz. A nagy felbontású, pozitron emissziós mammographiának (PEM) is nevezett módszer az emlő célzott PET-vizsgálatára kifejlesztett eljárás. Módot ad kis átmérőjű, rosszindulatúságra gyanús góccok célzott percutan biopsziájának ellenőrzésére is (Avril 2007). A PET-emlővizsgálat hatékonysága kapcsán készült tanulmányok 90% körüli szenzitivitásról és kb. 85%-os fajlagosságról számolnak be. Az eljárást az emlő MR-vizsgálatával összevetve megállapítható, hogy a PET-technika hasonlóan nagy felbontásban képes a vizsgált emlőterületet megjeleníteni. Olyan páciensek számára, akik a preoperatív kivizsgálás során szükséges emlő-MRI-t rosszul tolerálják, a PET egyenértékű képalkotó alternatíva lehet. A módszer további előnyeként érdemes megemlíteni, hogy hatékonyságát sem az emlőszövet denzitása, sem a páciens aktuális hormonstátusza (pl. postmenopausa) sem befolyásolja.

Képalkotó eljárással vezérelt percutan biopszia

Mivel az emlődiagnosztikában hozzáférhető képalkotó eljárások száma egyre nő, a percutan biopszia pontossága is egyre nagyobb. A percutan mintavétel nemcsak kisebb invazivitása miatt, hanem gyorsabb és költséghatékonyabb volta miatt is inkább előnyben részesítendő. A nem tapintható elváltozások esetén a szövetmintavétel mammográfia-, ultrahang- vagy MRI-vezérléssel történhet. A stereotaxiás biopszia elsősorban az emlőszövet mikrokalcifikációja, míg az ultrahang-vezérelt módszer egyéb szövetsza-

porulatok esetén használhatók. A mágneses rezonanciavizsgálattal vezérelt mintavétel olyan esetekben tanácsos, amelyekben az elváltozást MRI segítségével kórismézték.

Emlőspecifikus gamma technika; scintimammográfia (Breast Specific Gamma Imaging; BSGI)

Ellentétben a mammográfiával és az ultrahang-vizsgálattal amelyek az emlő anatómiai kvalitásait ábrázolják, a BSGI a daganatszövet-sejtek metabolizmusában alapvető szerepet játszó biokémiai folyamatok detektálása révén képesek a képalkotásra. A technécium-99m izotóp (^{99m}Tc) mint tracer képes egy adott területen a mitokondriumok denzitását, számát detektálni. Minthogy a hyperproliferatív állapotú sejtekben a mitokondrium-sűrűség meghaladja az egyéb szövetekben észlelhető, az eljárás képes az intenzívebben osztódó szöveti területek, daganatok vizualizálására. A módszer hatékonyságát az emlőszövet denzitása nem befolyásolja. A módszerrel folytatott tanulmányok különösen a szenzitivitás vonatkozásában bizonyultak meggyőzőnek, vagyis ennek alapján a BSGI hasznos kiegészítő eljárása lehet a klinikai gyakorlatban már bevált és alkalmazott egyéb diagnosztikai módszereknek.

Összegzés

Az elmúlt években az emlőrák kórismézésében rendelkezésre álló módszerek bővülése a diagnosztika, a terápia és – ezzel összefüggésben – a prognózis vonatkozásában is új távlatokat nyitott. A rosszindulatú emlődaganatok felismerésében napjainkban a mammográfia számít „gold standard” módszernek, ugyanakkor ez az eljárás is – köszönhetően folyamatos korszerűsödésének (pl. digitális mammográfia) – is egyre tágabb spektrumot nyújt a kórismézés hatékonyságának vonatkozásában. Az egyéb képalkotó eljárások, mint az ultrahangvizsgálat, az emlő MR-vizsgálata, valamint a PET a

daganatok felismerésén túl a stádiumbeosztásban, illetve a kezelést követő utógondozás során nyújthatnak értékes információkat. A korszerű képalkotó eljárásokkal vezérelt percutan emlőbiopszia mind pontosságát, mind költséghatékonyságát tekintve is érdemi előrelépést jelent a klinikai gyakorlatban korábban használt sebészi, szövettani mintavételhez képest. A diagnosztika folyamatos fejlődése új eljárások (pl. BSGI) elterjedése révén teheti lehetővé a még korábbi kórismézést és – ennek megfelelően – a még hatékonyabb kezelést.

Irodalomjegyzék:

1. Bardi J, Kovács É, Rurik I: A háziorvos és az onkológiai éberség. Tapasztalatok a daganatok felismeréséről és alapellátási kivizsgálásáról. Magy. Onkol., 2011, 55 (in press)
2. Ferrara A. Nuclear imaging in breast cancer. Radiol Technol 2010; 81: 233-246
3. Funke M, Villena C. Breast cancer imaging. Radiologe. 2008; 48: 601-613
4. Gaál Cs. Emlőcarcinoma In: Sebészet (ed): Gaál Cs, Novotrade Kiadó, Budapest, 1991. pp. 275-285
5. Garra BS. Imaging and estimation of tissue elasticity by ultrasound. Ultrasound Q. 2007; 23: 255-268
6. Gøtzsche PC, Olsen O. Is screening for breast cancer with mammography justifiable? Lancet 2000; 355: 747-752.
7. Kovács É, Bardi J, Rurik I: Késlekedés az onkológiai ellátásban. A háziorvos és a betegek szerepének vizsgálata. Orv Hetil, 2011, 152(34),1371-1376.
8. Lloyd C et al. Ultrasound in breast imaging. Br J Hosp Med (Lond) 2008; 69: M6-9
9. Sardanelli F et al. Magnetic resonance imaging of the breast: recommendations from the EUSOMA working group. Eur J Cancer 2010; 46: 1296-1316
10. Saslow D et al. American Cancer Society guidelines for breast screening with MRI as an adjunct to mammography. CA Cancer J Clin 2007; 57: 75-89
11. Singh V et al. New diagnostic techniques for breast cancer detection. Future Oncol 2008; 4: 501-513
12. Ádány R. és mtsai: Az alapellátás társadalmi, strukturális és finanszírozási átalakítása, mint a hazai népegészségügyi helyzet javításának eszköze. Népegészségügy 2009, 87, 117-122.
13. Rurik I. és mtsi: Háziorvosi tapasztalatok az első közfinanszírozott lakosságűrési programmal. Orv. Hetil., 2006. 147, 2507-2513

A terápiás áttörést képviselő PRADAXA® (dabigatran etexilát)

Az Európai Bizottság nemrégiben jóváhagyta a Pradaxa® (dabigatran etexilát) alkalmazását stroke prevencióra pitvarfibrillációban szenvedő és stroke kockázatának kitett betegek esetében. A készítmény európai kísérőiratainak ez a kiterjesztése azt jelenti, hogy az Európa-szer-

te millió szám élő, pitvarfibrilláló beteg számára több mint 50 év után először válik hozzáférhetővé olyan új, a pitvarfibrilláció okozta stroke megelőzésére szolgáló gyógyszer, ami hatásos, kényelmesen alkalmazható, és jó mellékhatás profillal rendelkezik.