

¹ Β' Εργαστήριο Ακτινολογίας, Πανεπιστήμιο Αθηνών, Π.Γ.Ν. «Αττικόν»

² Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Αθηνών

³ Ε' Παθολογική Κλινική, Γ.Ν.Α. «Ο Ευαγγελισμός»

⁴ Εργαστήριο Ιστολογίας Εμβρυολογίας, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Αθηνών

⁵ Κέντρο Ακτινολογικών Απεικονίσεων, Γ.Ν.Α. «Γ. Γεννηματάς»

Προσυμπτωματικός έλεγχος για τον καρκίνο μαστού. Νεώτερα δεδομένα

Θ.Ν. ΣΠΥΡΙΔΟΠΟΥΛΟΣ¹, Α. ΠΑΓΩΝΗ², Κ. ΚΑΖΙΑΝΗ³, Α.Π. ΜΠΑΛΑΝΙΚΑ¹, Γ. ΣΟΥΛΗΣ⁴, Α. ΜΗΚΑ⁵, Σ. ΓΙΑΛΑΜΑΣ², Χ.Σ. ΜΠΑΛΤΑΣ⁵

Ο καρκίνος του μαστού είναι ο δεύτερος συχνότερος καρκίνος μετά τον καρκίνο του πνεύμονα (10,4% του συνόλου των καρκίνων και για τα δύο φύλα) και η πέμπτη πιο συχνή αιτία θανάτου από καρκίνο. Εκτός όμως από την κλασσική μαστογραφία που αποτελεί την πλέον ευρέως χρησιμοποιούμενη απεικονιστική μέθοδο προληπτικού ελέγχου του καρκίνου του μαστού, τα τελευταία χρόνια χρησιμοποιείται και η Μαγνητική μαστογραφία, ιδιαίτερα στις γυναίκες με αυξημένο κίνδυνο. Παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση καρκίνου του μαστού αποτελούν το οικογενειακό ιστορικό, η ανίχνευση μετάλλαξης του γονιδίου BRCA, η προηγούμενη ακτινοβολήση του στήθους (ιδιαίτερα σε γυναίκες με νόσο Hodgkin), το ατομικό αναμνηστικό καρκινώματος *in situ* του μαστού ή άτυπης λοβιακής υπερπλασίας και η πυκνότητα του μαζικού παρεγχύματος.

Μελέτες για τις δυνατότητες της Μαγνητικής (MRI) μαστογραφίας καταδεικνύουν την υψηλή ευαισθησία της (μεταξύ 71-100%) έναντι της κλασσικής μαστογραφίας (16-40%). Ωστόσο και στην MRI υπάρχει η πιθανότητα ψευδώς θετικών ή αρνητικών αποτελεσμάτων, όπως επίσης και προβληματισμοί σχετικοί με το υψηλό της κόστος. Η ηλικία έναρξης του προληπτικού ελέγχου με MRI μαστογραφία σε γυναίκες υψηλού κινδύνου δεν έχει σαφώς καθοριστεί, εντούτοις συστήνεται η ηλικία των 30 ετών και ο έλεγχος θα πρέπει να επαναλαμβάνεται τουλάχιστον σε ετήσια βάση, επισημαίνοντας βέβαια πως κάθε περίπτωση είναι ξεχωριστή και θα πρέπει να συνεκτιμώνται όλοι οι παράγοντες κινδύνου για κάθε ασθενή ξεχωριστά.

Λέξεις κλειδιά: Καρκίνος μαστού, προσυμπτωματικός έλεγχος, MRI

Εισαγωγή

Η κλασσική και ψηφιακή μαστογραφία αποτελεί την πλέον ευρέως χρησιμοποιούμενη απεικονιστική μέθοδο που εφαρμόζεται για τον προληπτικό έλεγχο του καρκίνου του μαστού και έχει αποδειχθεί ότι μπορεί να ανιχνεύσει τον καρκίνο σε πρώιμο στάδιο. Ωστόσο, υπάρχουν και άλλες μέθοδοι ελέγχου που μπορούν να βοηθήσουν σε περιπτώσεις γυναικών με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού και ιδιαίτερα σε ηλικίες <40 ετών όπου η κλασσική μαστογραφία έχει μικρότερη ευαισθησία συγκριτικά με μεγαλύτερες ηλικίες. Μάλιστα, στις γυναίκες με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού συστήνεται η πρώιμη έναρξη προληπτικού ελέγχου, με μικρότερα μεσοδιαστήματα και περισσότερες απεικονιστικές μεθόδους όπως το υπερηχογράφημα (US) και η Μαγνητική (MRI) μαστογραφία.

Επιδημιολογικά στοιχεία

Παγκοσμίως, ο καρκίνος του μαστού είναι ο δεύτερος συχνότερος καρκίνος μετά τον καρκίνο του πνεύμονα (10,4% όλων των καρκίνων σε αμφότερα

τα φύλα) και η πέμπτη πιο συχνή αιτία θανάτου από καρκίνο. Αποτελεί, με διαφορά, τον πιο συνήθη καρκίνο στις γυναίκες με επίπτωση, τουλάχιστον διπλάσια αυτής του καρκίνου του παχέως εντέρου και τριπλάσια αυτής του καρκίνου του πνεύμονα. Το 2005 αναφέρονται παγκοσμίως 502.000 θάνατοι από καρκίνο του μαστού (7% του συνόλου των θανάτων που οφείλονται σε καρκίνο). Ο αριθμός των περιστατικών έχει αυξηθεί σημαντικά από τη δεκαετία του 1970, γεγονός που αποδίδεται στον μοντέρνο τρόπο ζωής του Δυτικού κόσμου. Μάλιστα, η επίπτωση του καρκίνου του μαστού είναι χαμηλότερη στις λιγότερο ανεπτυγμένες χώρες, σε σύγκριση με τις περισσότερες ανεπτυγμένες. Όσον αφορά στους άνδρες, η επίπτωση του καρκίνου του μαστού είναι περίπου 100 φορές μικρότερη συγκριτικά με τις γυναίκες, αλλά στατιστικά και τα δύο φύλα εμφανίζουν τα ίδια ποσοστά επιβίωσης¹.

Παράγοντες κινδύνου

Αν και μεγάλο ποσοστό των γυναικών στο γενικό πληθυσμό έχουν τουλάχιστον μια συγγενή με καρκίνο

του μαστού, μόνο 1-2% των γυναικών αυτών έχουν κληρονομήσει με αυτοσωματικό επικρατούντα τύπο κάποιο από τα γονίδια *BRCA1* και *BRCA2* που φαίνεται ότι ενοχοποιούνται για το συγκεκριμένο είδος καρκίνου. Ωστόσο, κληρονομούμενες μεταλλάξεις στα γονίδια αυτά μπορούν να ανιχνευθούν στο 50% σχεδόν των οικογενειών στις οποίες υπάρχει έντονη υποψία για κληρονομική προδιάθεση βάσει της συχνότητας, της ηλικίας εμφάνισης του καρκίνου του μαστού, της αυξημένης επίπτωσης του καρκίνου των ωοθηκών και περιπτώσεων ανδρών συγγενών με καρκίνο του μαστού²⁻⁵.

Η υπέρσχυση των μεταλλάξεων του γονιδίου *BRCA* εκτιμάται στο γενικό πληθυσμό μεταξύ 1/500 και 1/1.000⁶. Ωστόσο, στις γυναίκες εβραϊκής καταγωγής η συχνότητα αυτή μειώνεται αισθητά σε 1/50⁷⁻⁸. Γυναίκες με μετάλλαξη στο γονίδιο *BRCA1* εκτιμάται ότι έχουν κίνδυνο 65% να αναπτύξουν καρκίνο του μαστού μέχρι την ηλικία των 70 χρόνων, ενώ ο αντίστοιχος κίνδυνος για το *BRCA2* ανέρχεται στο 45%⁹. Αυτές οι μεταλλάξεις ακολουθούν τον αυτοσωματικό επικρατούντα τύπο κληρονομικότητας που σημαίνει ότι η αδερφή, η μητέρα ή η κόρη μιας γυναίκας με μετάλλαξη του *BRCA* έχει 50% πιθανότητα να φέρει την ίδια μετάλλαξη. Ο γονιδιακός έλεγχος προτείνεται σε ενήλικες οικογενειών με γνωστή μετάλλαξη του *BRCA* ή σε γυναίκες με, τουλάχιστον, 10% πιθανότητα φορείας. Εάν μια γυναίκα με γνωστή μετάλλαξη του *BRCA* στην οικογένειά δεν φέρει τη μετάλλαξη, μπορούμε με ασφάλεια να συμπεράνουμε ότι δεν παρουσιάζει αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης του καρκίνου του μαστού. Ωστόσο σε μια οικογένεια με αυξημένο κίνδυνο, αλλά χωρίς να έχει βρεθεί μετάλλαξη του γονιδίου, η μη ανεύρεσή της σε ένα συγκεκριμένο μέλος δεν ελαττώνει τον εκτιμώμενο κίνδυνο. Έχουν, επίσης, ενοχοποιηθεί μεταλλάξεις στα γονίδια *TP53* και *PTEN*¹⁰, αν και σπανίως εμφανίζονται^{11,12}.

Επίσης αυξημένος παρατηρείται ο κίνδυνος εμφάνισης καρκίνου του μαστού μεταξύ γυναικών με νόσο Hodgkin που υποβάλλονται σε ακτινοθεραπεία. Σε αρκετές μελέτες γυναικών που έκαναν ακτινοθεραπεία μεταξύ των ετών 1955 και 1995, ο κίνδυνος είναι αντιστρόφως ανάλογος με την ηλικία σε ασθενείς που διαγνώστηκαν μεταξύ 10-30 ετών¹³⁻¹⁸. Ο κίνδυνος αυτός μειώνεται στο ήμισυ για ασθενείς που έλαβαν τόσο ακτινοθεραπεία όσο και χημειοθεραπεία^{16,19} κάτι που μπορεί να αντανακλά την επίδραση της χημειοθεραπείας στην πρώιμη εμμηνοπαυση²⁰. Ο κίνδυνος αυξάνεται σημαντικά 15 έως 30 χρόνια μετά την ακτινοθεραπεία¹⁸.

Το λοβιακό καρκίνωμα *in situ* και η άτυπη λοβιακή υπερπλασία σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο καρκίνου του μαστού που κυμαίνεται μεταξύ 10-20%²¹. Ο καρκίνος μπορεί να είναι ετερόπλευρος ή αμφοτερόπλευρος και πάνω από 50% των περιπτώσεων εμφανίζεται 15 χρόνια μετά την αρχική διάγνωση του λοβιακού *in situ* καρκινώματος^{22,23}.

Η πυκνότητα του παραγχύματος του μαζικού αδένου όπως απεικονίζεται στην μαστογραφία αποτελεί έναν ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου ανάπτυξης καρκίνου του μαστού²⁴⁻²⁷. Σε αρκετές μελέτες, γυναίκες με αυξημένη πυκνότητα στη μαστογραφία εμφανίζουν

αυξημένο κίνδυνο, σε σύγκριση με γυναίκες που εμφανίζουν μειωμένη πυκνότητα²⁸⁻³². Επιπλέον, έχει αποδειχθεί ότι οι κακοήθεις όγκοι είναι πιο πιθανό να αναπτυχθούν στις περιοχές που εμφανίζουν την μεγαλύτερη πυκνότητα στη μαστογραφία³³. Ο απόλυτος κίνδυνος αμφοτερόπλευρου καρκίνου του μαστού σε γυναίκες με ατομικό αναμνηστικό καρκίνου του μαστού εκτιμάται σε 0,5-1% ανά έτος, ή 5-10% για τα επόμενα 10 χρόνια από τη στιγμή της διάγνωσης³⁴. Τέλος, η ορμονοθεραπεία και η χημειοθεραπεία στον πρώιμο καρκίνο είναι πιθανό να ελαττώσουν τον κίνδυνο εμφάνισης αμφοτερόπλευρου καρκίνου.

Κλινικές μελέτες

Από τα μέσα έως τα τέλη της δεκαετίας του '90, τουλάχιστον έξι προοπτικές μελέτες ξεκίνησαν στην Ολλανδία, το Ηνωμένο Βασίλειο, τον Καναδά, τη Γερμανία, τις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής και την Ιταλία προκειμένου να προσδιοριστεί το όφελος από την προσθήκη της MRI στην κλασσική μαστογραφία που γίνεται ετησίως στις γυναίκες με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου του μαστού. Κάποιες από τις μελέτες περιελάμβαναν US έλεγχο του μαστού ή/και κλινική εξέταση. Αν και διαπιστώθηκαν ουσιαστικές διαφορές στον πληθυσμό που μελετήθηκε σε κάθε περίπτωση και στις τεχνικές της MRI που χρησιμοποιήθηκαν, όλες συμφωνούσαν ότι η MRI έχει υψηλότερη ευαισθησία σε σύγκριση με την απλή μαστογραφία. Οι γυναίκες που συμμετείχαν στις μελέτες είχαν τουλάχιστον μια μετάλλαξη του γονιδίου *BRCA1* ή *BRCA2* ή πολύ ισχυρό οικογενειακό ιστορικό καρκίνου του μαστού.

Στην Ολλανδία, οι Kriege και συν. συμπεριέλαβαν στη μελέτη 1.909 γυναίκες ηλικίας 25-70 ετών με εκτιμώμενο κίνδυνο τουλάχιστον 15%³⁵. Μετά από τρεις διαδοχικούς ελέγχους εντοπίστηκαν 50 περιπτώσεις καρκίνου. Το 80% των διηθητικών καρκίνων ανιχνεύθηκαν από την MRI, ενώ το αντίστοιχο ποσοστό της κλασσικής μαστογραφίας ανερχόταν μόλις στο 33%. Ωστόσο, η κλασσική μαστογραφία υπερτερούσε της MRI στις περιπτώσεις λοβιακού καρκινώματος *in situ*. Η ειδικότητα της MRI ήταν 90%, ενώ της κλασσικής μαστογραφίας 95%.

Στο Ηνωμένο Βασίλειο, οι Leach και συν. έλεγξαν 649 γυναίκες ηλικίας 35-49 ετών με κίνδυνο τουλάχιστον 25%³⁶. Έτσι διαγνώστηκαν 35 καρκίνοι. Η ευαισθησία της MRI ανερχόταν στο 77% και της κλασσικής μαστογραφίας στο 40%, ενώ οι αντίστοιχες ειδικότητες ήταν 81% και 93%.

Στον Καναδά, οι Warner και συν. συμπεριέλαβαν στη μελέτη 236 γυναίκες ηλικίας 25-65 ετών, με εκτιμώμενο κίνδυνο τουλάχιστον 20%, όπου διαπιστώθηκαν 22 καρκίνοι³⁷. Η ευαισθησία της MRI ανερχόταν στο 77% ενώ της κλασσικής μαστογραφίας στο 36%, η ειδικότητά τους ήταν 95% και 99,8% αντίστοιχως.

Στη Γερμανία, οι Kuhl και συν. έλεγξαν 529 γυναίκες ηλικίας >30 ετών, με εκτιμώμενο κίνδυνο τουλάχιστον 20%³⁸. Διαγνώστηκαν 43 καρκίνοι. Η ευαισθησία της MRI ήταν 91% ενώ της κλασσικής μαστογραφίας 33%. Η ειδικότητα και των δύο διαγνωστικών μεθόδων ανερχόταν στο 97%.

Στις ΗΠΑ, ελέγχθηκαν 390 γυναίκες ηλικίας >25 ετών, με εκτιμώμενο κίνδυνο >25%³⁹. Διαγνώστηκαν 4 περιπτώσεις καρκίνου ενώ με την κλασσική μαστογραφία μόνο μια. Η ειδικότητα της MRI ήταν 95% ενώ της κλασσικής μαστογραφίας 98%.

Στην Ιταλία, οι Sardanelli και συν. παρακολούθησαν 278 γυναίκες ηλικίας >25 ετών, 27% των οποίων έφεραν μετάλλαξη του *BRCA* ή είχαν μια πρώτου βαθμού συγγενή με μετάλλαξη του *BRCA*⁴⁰. Εντοπίστηκαν 18 καρκίνοι. Η ευαισθησία της MRI ήταν 94% ενώ της κλασσικής μαστογραφίας 59%, του υπερηχογραφήματος 65% και της κλινικής εξέτασης 50%. Η ειδικότητα της MRI ανερχόταν στο 99%.

Συνοπτικά, όλες οι μελέτες έδειξαν υψηλή ευαισθησία της MRI μαστογραφίας (που κυμαίνονταν μεταξύ 71-100%), έναντι της κλασσικής μαστογραφίας που ήταν 16-40%. Τρεις από τις μελέτες περιελάμβαναν US έλεγχο που είχε παρόμοια ευαισθησία με την κλασσική μαστογραφία. Οι μελέτες σε Καναδά, Ολλανδία και Ηνωμένο Βασίλειο³⁵⁻³⁷ παρουσίασαν παρόμοια ευαισθησία (71-77%). Στον πίνακα [1] παρουσιάζονται συγκεντρωτικά τα προαναφερθέντα αποτελέσματα.

Πιο πρόσφατες μελέτες παρέχουν πληροφορίες για πιθανή υπεροχή της MRI μαστογραφίας στον έλεγχο γυναικών με κλινικούς παράγοντες που αυξάνουν τον κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου. Χρησιμοποιήθηκαν προκαταρκτικά στοιχεία από μια αναδρομική έρευνα στην οποία οι Port και συν.⁴¹ περιέλαβαν τα αποτελέσματα 252 γυναικών με βιοψία λοβιακού καρκινώματος *in situ* και 126 γυναικών με άτυπη υπερπλασία (λοβιακή ή πορογενή), οι μισές από τις οποίες ελέγχονταν ετησίως με κλασσική μαστογραφία, και κάθε δύο χρόνια με κλινική εξέταση, ενώ οι άλλες μισές ελέγχονταν ετησίως με MRI μαστογραφία. Οι γυναίκες που ελέγχονταν με MRI ήταν μικρότερες σε ηλικία και είχαν επιβαρυνμένο οικογενειακό ιστορικό. Η MRI παρουσίασε μικρό πλεονέκτημα στις ασθενείς με λοβιακό καρκίνωμα *in situ*, όχι όμως στις γυναίκες με άτυπη υπερπλασία. Επιπλέον, 6 καρκίνοι ανιχνεύθηκαν με την MRI σε γυναίκες με λοβιακό καρκίνωμα *in situ* και κανένας σε γυναίκες με άτυπη υπερπλασία. Βιοψίες συστήθηκαν στο 25% των γυναικών που παρακολουθούνταν με MRI και στο 13% των βιοψιών διαπιστώθηκε καρκίνος. Όλες οι περιπτώσεις καρκίνου που ανιχνεύθηκαν με την MRI ήταν σταδίου 0-I, ενώ όσες δεν είχαν εντοπιστεί με MRI ήταν σταδίου I-II. Η ευαισθησία της MRI ήταν 75%, η ειδικότητά της 92% και η θετική προγνωστική αξία ανερχόταν στο 13%.

Συνιστώμενη χρήση της MRI

Εξαιτίας του αυξημένου ποσοστού ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων της MRI μαστογραφίας και επειδή οι γυναίκες με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού ωφελούνται περισσότερο από την MRI σε σχέση με τις γυναίκες με μικρό κίνδυνο, ο προληπτικός έλεγχος με MRI συστήνεται σε όσες γυναίκες έχουν υψηλή πιθανότητα ανεύρεσης καρκίνου του μαστού. Συγκεκριμένα η μέθοδος συστήνεται σε γυναίκες με οικογενειακό ιστορικό και όσες έχουν ανάγκη πρωιμότερου και συχνότερου προληπτικού ελέγχου, λόγω

προηγούμενης ακτινοβολήσης του στήθους (όπως για τη θεραπεία της νόσου του Hodgkin), ατομικού αναμνηστικού λοβιακού καρκινώματος *in situ* ή άτυπης πορογενούς υπερπλασίας και απεικονιστικά πυκνών μαστών στην κλασσική μαστογραφία.

Γυναίκες με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού μπορεί να θεωρήσουν την MRI πολύ ωφέλιμη για τον προληπτικό τους έλεγχο. Ωστόσο, άλλες γυναίκες μπορεί να θεωρήσουν πως η MRI είναι εξίσου αποτελεσματική ή έστω ότι έχει λίγα να προσθέσει σε σχέση με την κλασσική μαστογραφία. Μάλιστα σε μια μελέτη με χρήση MRI για τον προληπτικό έλεγχο σε γυναίκες με λοβιακό καρκίνωμα *in situ*⁴¹, φάνηκε ότι η MRI πλεονεκτεί συγκριτικά με την κλασσική μαστογραφία στη διάγνωση του καρκίνου, χωρίς όμως αντίστοιχη παρατήρηση σε ασθενείς με άτυπη υπερπλασία.

Ωστόσο, η ηλικία κατά την οποία οφείλει να ξεκινάει ο προληπτικός έλεγχος σε γυναίκες υψηλού κινδύνου δεν έχει ακόμα διευκρινιστεί. Η άποψη για πρώιμη έναρξη ελέγχου βασίζεται στο γεγονός ότι υπάρχει αθροιστικός κίνδυνος καρκίνου του μαστού σε γυναίκες με μετάλλαξη του γονιδίου *BRCA1* και οικογενειακό ιστορικό καρκίνου του μαστού, που υπολογίζεται μεταξύ 3% στην ηλικία των 30 ετών και 19% στην ηλικία των 40 ετών⁴². Με βάσει όλα τα παραπάνω, οι ειδικοί προτείνουν ότι ο έλεγχος πρέπει να ξεκινάει 5 έως 10 χρόνια πριν από τη μικρότερη ηλικία εμφάνισης καρκίνου στην οικογένεια. Παρόλ' αυτά για τις περισσότερες γυναίκες υψηλού κινδύνου ο έλεγχος με MRI θα πρέπει να ξεκινάει στην ηλικία των 30 ετών⁴³.

Τα περισσότερα από τα στοιχεία που υπάρχουν είναι βασισμένα σε χρήση της MRI για προληπτικό έλεγχο σε ετήσια βάση. Στις περισσότερες μάλιστα μελέτες, η MRI σε ετήσια βάση έχει δείξει λιγότερους καρκίνους στο μεσοδιάστημα από την κλασσική μαστογραφία. Δεδομένου της μικρής διάρκειας της προκλιτικής φάσης που μπορεί να διαγνωστεί σε γυναίκες που φέρουν μετάλλαξη του γονιδίου *BRCA*, η MRI εμφανίζεται ανώτερη της κλασσικής μαστογραφίας. Γι' αυτό η MRI είναι σκόπιμο να εκτελείται ετησίως. Βέβαια, επειδή ο χρόνος πολλαπλασιασμού του όγκου σε γυναίκες με «κληρονομούμενο» κίνδυνο μειώνεται με την ηλικία, είναι κατανοητό ότι μεγαλύτερες σε ηλικία γυναίκες μπορούν με ασφάλεια να υποβάλλονται σε έλεγχο με MRI σε αραιότερα χρονικά διαστήματα απ' ότι οι νεότερες.

Αρκετοί ερευνητές προτείνουν τη διεξαγωγή MRI και κλασσικής μαστογραφίας κάθε έξι μήνες, ταυτόχρονα ή με μικρό μεσοδιάστημα ανάμεσά τους. Το πιθανό πλεονέκτημα από αυτή τη θεώρηση είναι ότι μπορεί να μειωθεί το ποσοστό των καρκίνων που μπορεί να εμφανιστούν ενδιάμεσα.

Περιορισμοί για την χρήση της MRI

Αν και οι δυνατότητες της MRI έχουν περιγραφεί, δεν έχει γίνει δυνατό να επιτευχθεί υψηλή ευαισθησία και ειδικότητα σε γυναίκες που βρίσκονται υπό τακτικό έλεγχο και δεν έχουν καρκίνο του μαστού. Όπως και στην κλασσική μαστογραφία, τόσο τα ψευδώς αρνη-

ΠΙΝΑΚΑΣ 1

	Ολλανδία	Καναδάς	Ηνωμένο Βασίλειο	Γερμανία	ΗΠΑ	Ιταλία
Αρ. Γυναικών	1.909	236	649	529	390	105
Εύρος ηλικιών	25-70	25-65	35-49	≥30	≥25	≥25
Αρ. Καρκίνων	50	22	35	43	4	8
<u>Ευαισθησία (%)</u>						
MRI	80	77	77	91	100	100
Μαστογραφία	33	36	40	33	25	16
U/S		33		40		16
<u>Ειδικότητα (%)</u>						
MRI	90	95	81	97	95	99
Μαστογραφία	95	>99	93	97	98	0
U/S		96		91		0

τικά, όσο και τα ψευδώς θετικά αποτελέσματα μετά από MRI προστίθενται στους υπάρχοντες τεχνολογικούς περιορισμούς της MRI, τις ιδιαιτερότητες του κάθε ασθενούς, την αποτυχία διασφάλισης ποιότητας και το ανθρώπινο σφάλμα. Επιπλέον, η έντονη επιθυμία των ασθενών για σύντομα αποτελέσματα στη περίπτωση εντόπισης μιας βλάβης με μικρή υποψία καρκίνου, συμβάλλει σε μεγαλύτερο αριθμό λήψεως καλοσηθών βιοψιών και πρόκλησης πιθανών επιπλοκών από επεμβάσεις σε καλοήθεις βλάβες.

Η ειδικότητα της MRI είναι σημαντικά μικρότερη από αυτή της κλασσικής μαστογραφίας σε όλες τις μελέτες μέχρι τώρα, με αποτέλεσμα να χρειάζεται επανέλεγχος και περισσότερες βιοψίες σε ποσοστά 8-17% και 3-15% αντίστοιχα³⁵⁻⁴⁰. Παρόλα αυτά είναι πολύ σημαντικό να ευαισθητοποιηθεί ο γενικός πληθυσμός στον έλεγχο με MRI. Η αλληλεπίδραση μεταξύ κινδύνων, πλεονεκτημάτων και περιορισμών είναι πολύπλοκη, δεδομένου ότι κάθε γυναίκα τα εκτιμά διαφορετικά ανάλογα με την ηλικία, τις αξίες, την αντίληψη του κινδύνου και την κατανόηση του θέματος. Είναι σημαντικό να μειωθεί το άγχος που συνδέεται με τον προληπτικό έλεγχο και ταυτόχρονα να γίνει γνωστό στις γυναίκες ότι υπάρχει η πιθανότητα των ψευδώς θετικών ή αρνητικών αποτελεσμάτων.

Επίσης, υπάρχουν προβληματισμοί σχετικά με την περιορισμένη πρόσβαση σε υψηλής ποιότητας MRI για γυναίκες με οικογενειακό ιστορικό. Επιπλέον, βιοψίες υπό MRI καθοδήγηση δεν είναι ευρέως διαθέσιμες.

Τέλος, περιορισμένα είναι τα στοιχεία που δείχνουν πόσο αποδοτικός οικονομικά είναι ο προληπτικός έλεγχος με την MRI. Από μια σχετική έρευνα⁴⁴ όπου μελετήθηκε το κόστος της MRI μαζί με την κλασσική μαστογραφία, συγκριτικά με μόνη την κλασσική μαστογραφία, παρουσίαζε διακυμάνσεις ανάλογα με την ηλικία, και ήταν περισσότερο αποδεκτό σε γυναίκες φορείς μετάλλαξης του γονιδίου *BRCA1* σε σχέση με φορείς μετάλλαξης του γονιδίου *BRCA2*, λόγω του

ότι η μετάλλαξη του *BRCA1* συνεπάγεται υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου και μάλιστα περισσότερο επιθετικού⁹. Επίσης, η οικονομική απόδοση της MRI αυξήθηκε σε περιπτώσεις όπου η κλασσική μαστογραφία είχε μικρότερη ευαισθησία, όπως συμβαίνει σε γυναίκες με πολύ πυκνούς μαστούς.

Συμπέρασμα

Τα στοιχεία που ενθαρρύνουν τη χρήση της MRI διαρκώς αυξάνονται καταδεικνύοντας ότι η χρήση της στα πλαίσια του προληπτικού ελέγχου για καρκίνο του μαστού μπορεί να αναγνωρίσει την ύπαρξη καρκίνου σε ομάδες πληθυσμού αυξημένου κινδύνου.

Είναι σημαντικό ότι η MRI μαστογραφία έχει μεγαλύτερη ευαισθησία και μπορεί να ανιχνεύει μικρότερους όγκους, σε σύγκριση με την κλασσική μαστογραφία και μάλιστα οι τύποι καρκίνου που ανιχνεύονται με την MRI αφορούν επιθετικές μορφές.

Συνοψίζοντας, πρέπει να επισημάνουμε ότι η χρήση της MRI πρέπει να αποφασίζεται για κάθε περίπτωση χωριστά, λαμβάνοντας κάθε φορά υπόψη την ηλικία, το οικογενειακό ιστορικό, τα στοιχεία από τη βιοψία και την πυκνότητα του μαστού (στο μαστογραφικό έλεγχο).

ABSTRACT

Breast cancer screening. Last update

N.T. SPYRIDOPOULOS, A. PAGONI, K. KAZIANI, A.P. BALANIKΑ, G. SOULIS, A. MIKA, S. GIALAMAS, C.S. BALTAS

Breast cancer is the second most common type of cancer after lung cancer (10.4% of all cancer incidence, both sexes counted) and the fifth most common cause of cancer death. Except mammography, which has been proved to be the most commonly used screening method; MRI is also recommended especially to women at increased risk. Risk factors for breast cancer are family history, *BRCA* mutations,

radiation treatment to the chest, such as for Hodgkin disease, lobular carcinoma in situ (LCIS) or atypical lobular hyperplasia (ALH) and high mammographic density. Screening studies for MRI efficacy have found high sensitivity for MRI, ranging from 71% to 100% versus 16% to 40% for mammography. However, as with mammography, there is also the possibility of false positive or negative results. As well, only limited data are available on the cost-effectiveness of breast MRI screening. Finally, the age at which MRI screening should be initiated for women at high risk is not well established but it is estimated to be by the age 30 years and to be continued on an annual base, underlying that it is essential to individualize our decisions for each patient for the best result.

Key words: Breast cancer, screening, MRI

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. http://en.wikipedia.org/wiki/Breast_cancer.
2. U.S. Preventive Services Task Force. Genetic risk assessment and *BRCA* mutation testing for breast and ovarian cancer susceptibility: recommendation statement. *Ann Intern Med* 2005;143:355-361.
3. Claus EB, Risch N, Thompson WD. Autosomal dominant inheritance of early-onset breast cancer. Implications for risk prediction. *Cancer* 1994;73:643-651.
4. Palomaki GE, McClain MR, Steinort K, et al. Screen-positive rates and agreement among six family history screening protocols for breast/ ovarian cancer in a population-based cohort of 21- to 55-year-old women. *Genet Med* 2006;8:101-108.
5. Parmigiani G, Berry D, Aguilar O. Determining carrier probabilities for breast cancer-susceptibility genes *BRCA1* and *BRCA2*. *Am J Hum Genet* 1998;62:145-158.
6. Petrucelli N, Daly MB, Culver JOB, et al. *BRCA1* and *BRCA2* Hereditary Breast/Ovarian Cancer. Gene Reviews. Available at: http://www.genetests.org/query?dz_brca1. Accessed December 28, 2006.
7. Roa BB, Boyd AA, Volcik K, Richards CS. Ashkenazi Jewish population frequencies for common mutations in *BRCA1* and *BRCA2*. *Nat Genet* 1996;14:185-187.
8. Struewing JP, Hartge P, Wacholder S, et al. The risk of cancer associated with specific mutations of *BRCA1* and *BRCA2* among Ashkenazi Jews. *N Engl J Med* 1997;336:1401-1408.
9. Antoniou A, Pharoah PD, Narod S, et al. Average risks of breast and ovarian cancer associated with *BRCA1* or *BRCA2* mutations detected in case series unselected for family history: a combined analysis of 22 studies. *Am J Hum Genet* 2003;72:1117-1130.
10. Garber JE, Offit K. Hereditary cancer predisposition syndromes. *J Clin Oncol* 2005;23:276-292.
11. Schneider KA, DiGianni LM, Patenaude AF, et al. Accuracy of cancer family histories: comparison of two breast cancer syndromes. *Genet Test* 2004;8:222-228.
12. Zbuk KM, Stein JL, Eng C. PTEN Hamartoma Tumor Syndrome (PHTS). *Gene Reviews*. Available at: http://www.genetests.org/query?dz_phts. Accessed October 17, 2006.
13. Aisenberg AC, Finkelstein DM, Doppke KP, et al. High risk of breast carcinoma after irradiation of young women with Hodgkin's disease. *Cancer* 1997;79:1203-1210.
14. Bhatia S, Robison LL, Oberlin O, et al. Breast cancer and other second neoplasms after childhood Hodgkin's disease. *N Engl J Med* 1996;334:745-751.
15. Hancock SL, Tucker MA, Hoppe RT. Breast cancer after treatment of Hodgkin's disease. *J Natl Cancer Inst* 1993;85:25-31.
16. Swerdlow AJ, Barber JA, Hudson GV, et al. Risk of second malignancy after Hodgkin's disease in a collaborative British cohort: the relation to age at treatment. *J Clin Oncol* 2000;18:498-509.
17. Travis LB, Hill D, Dores GM, et al. Cumulative absolute breast cancer risk for young women treated for Hodgkin lymphoma. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:1428-1437.
18. Wahner-Roedler DL, Nelson DF, Croghan IT, et al. Risk of breast cancer and breast cancer characteristics in women treated with supradiaphragmatic radiation for Hodgkin lymphoma: Mayo Clinic experience. *Mayo Clin Proc* 2003;78:708-715.
19. van Leeuwen FE, Klokman WJ, Stovall M, et al. Roles of radiation dose, chemotherapy, and hormonal factors in breast cancer following Hodgkin's disease. *J Natl Cancer Inst* 2003;95:971-980.
20. Bhatia S, Yasui Y, Robison LL, et al. High risk of subsequent neoplasms continues with extended follow-up of childhood Hodgkin's disease: report from the Late Effects Study Group. *J Clin Oncol* 2003;21:4386-4394.
21. Arpino G, Laucirica R, Elledge RM. Premalignant and in situ breast disease: biology and clinical implications. *Ann Intern Med* 2005;143:446-457.
22. Fisher ER, Land SR, Fisher B, et al. Pathologic findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project: twelve-year observations concerning lobular carcinoma in situ. *Cancer* 2004;100:238-244.
23. Li CI, Malone KE, Saltzman BS, Daling JR. Risk of invasive breast carcinoma among women diagnosed with ductal carcinoma in situ and lobular carcinoma in situ, 1988-2001. *Cancer* 2006;106:2104-2112.
24. Boyd NF, Lockwood GA, Martin LJ, et al. Mammographic densities and breast cancer risk. *Breast Dis* 1998;10:113-126.
25. Oza AM, Boyd NF. Mammographic parenchymal patterns: a marker of breast cancer risk. *Epidemiol Rev* 1993;15:196-208.
26. Saftlas AF, Szklo M. Mammographic parenchymal patterns and breast cancer risk. *Epidemiol Rev* 1987;9:146-174.
27. Warner E, Lockwood G, Tritchler D, Boyd NF. The risk of breast cancer associated with mammographic parenchymal patterns: a meta-analysis of the published literature to examine the effect of method of classification. *Cancer Detect Prev* 1992;16:67-72.
28. Barlow WE, White E, Ballard-Barbash R, et al. Prospective breast cancer risk prediction model for women undergoing screening mammography. *J Natl Cancer Inst* 2006;98:1204-1214.
29. Boyd NF, Byng JW, Jong RA, et al. Quantitative classification of mammographic densities and breast cancer risk: results from the Canadian National Breast Screening Study. *J Natl Cancer Inst* 1995;87:670-675.
30. Brisson J, Merletti F, Sadowsky NL, et al. Mammographic features of the breast and breast cancer risk. *Am J Epidemiol* 1982;115:428-437.
31. Byrne C, Schairer C, Wolfe J, et al. Mammographic features and breast cancer risk: effects with time, age, and menopause status. *J Natl Cancer Inst* 1995;87:1622-1629.
32. Vacek PM, Geller BM. A prospective study of breast cancer risk using routine mammographic breast density measurements. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004;13:715-722.
33. Ursin G, Hovanessian-Larsen L, Parisky YR, et al. Greatly increased occurrence of breast cancers in areas of mammographically dense tissue. *Breast Cancer Res* 2005;7:R605-R608.
34. Fowble B, Hanlon A, Freedman G, et al. Second cancers after conservative surgery and radiation for stages I-II breast cancer: identifying a subset of women at increased risk. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;51:679-690.
35. Kriege M, Brekelmans CT, Boetes C, et al. Efficacy of MRI and mammography for breast cancer screening in women with a familial or genetic predisposition. *N Engl J Med* 2004;351:427-437.
36. Leach MO, Boggis CR, Dixon AK, et al. Screening with magnetic resonance imaging and mammography of a UK population at high familial risk of breast cancer: a prospective multicentre cohort study (MARIBS). *Lancet* 2005;365:1769-1778.
37. Warner E, Plewes DB, Hill KA, et al. Surveillance of *BRCA1* and *BRCA2* mutation carriers with magnetic resonance imaging, ultrasound, mammography, and clinical breast examination. *JAMA* 2004;292:1317-1325.
38. Kuhl CK, Schrading S, Leutner CC, et al. Mammography, breast ultrasound, and magnetic resonance imaging for surveillance

- of women at high familial risk for breast cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:8469–8476.
39. Lehman CD, Blume JD, Weatherall P, et al. Screening women at high risk for breast cancer with mammography and magnetic resonance imaging. *Cancer* 2005;103:1898–1905.
40. Sardanelli F. Breast MR imaging in women at high risk of breast cancer. Is something changing in early breast cancer detection? *Eur Radiol*. In press.
41. Port ER, Park A, Borgen PI, et al. Results of MRI screening for breast cancer in high-risk patients with LCIS and atypical hyperplasia. *Ann Surg Oncol* 2007; Jan 7.
42. Easton DF, Ford D, Bishop DT. Breast and ovarian cancer incidence in BRCA1-mutation carriers. Breast Cancer Linkage Consortium. *Am J Hum Genet* 1995;56:265–271.
43. Smith RA, Saslow D, Sawyer KA, et al. American Cancer Society guidelines for breast cancer screening: update 2003. *CA Cancer J Clin* 2003;53:141–169.
44. Plevritis SK, Kurian AW, Sigal BM, et al. Costeffectiveness of screening BRCA1/2 mutation carriers with breast magnetic resonance imaging. *JAMA* 2006;295:2374–2384. □

Medical Annals