

Behúnová Z.

Jessenius – diagnostické centrum a.s., Nitra

Prezentované na mamodiagnostickej konferencii Chyby a omyly v mamodiagnostike v Trenčíne 6.12.2019

Preventívna sonografia prsníkov u mladých žien Má zmysel?

Abstrakt

Karcinóm prsníka je najčastejším malígnym ochorením žien, postihujúci najmä postmenopauzálné ženy. Ochorenie možno vo veľkej časti prípadov zachytiť mamografiou ešte v asymptomatickom štádiu, s následným zlepšením prognózy ochorenia, čo viedlo k zavedeniu populačného mamografického skríningu vo veľkej časti vyspelých krajín sveta, od r. 2019 sa tento skrining rozbieha aj v Slovenskej republike. Vo väčšine krajín sa mamografický skrining realizuje v cieľovej skupine žien vo veku 50 – 69 rokov, v ktorej je výskyt ochorenia i schopnosť jeho mamografického záchytu najvyššia. V mladších vekových skupinách žien je však situácia odlišná, karcinóm prsníka sa u nich vyskytuje podstatne menej často, s rýchlejšim priebehom a problematickejšou diagnostikou. V mladšej fertílnej žľaze má totiž mamografia zníženú senzitivitu a sonografia zas vysokú falošnú pozitivitu, pre veľký výskyt benígnych, hormonálne podmienených ložiskových zmien, ktoré sa morfológicky môžu prekryvať s malignitou. Výsledkom sonografickej prevencie je nárast počtu doplňujúcich vyšetrení, biopsií a skorších kontrol benígnych lézií na potvrdenie ich benignity. To má negatívny dopad na psychiku žien i nákladovú efektivitu takéhoto preventívneho programu, nespĺňa požadované kritérium dostatočnej prevahy benefitov nad rizikami, pre jednotlivca i populáciu. Z uvedených dôvodov väčšina odborných spoločností a expertov nedoporučuje rutinný skrining karcinómu prsníka u mladých asymptomatických žien priemerného rizika pod 40 rokov, pretože nie je efektívny, nevedie k želanému poklesu mortality a naopak vedie k neúmernej iatrogenizácii zdravých žien.

Kľúčové slová: skrining, sonografia, mamografia, karcinóm

Abstract

Breast carcinoma is the most frequent woman's malignancy, mostly affecting postmenopausal women. In major proportion of cases the disease is detectable in its asymptomatic phase by mammography, leading to better disease

prognosis. This promoted introduction of population mammography screening in many developed countries of the world, since 2019 screening has been established in Slovak Republic too. In most countries screening is implemented in target population of women aged 50–69, in which prevalence of the disease together with its mammographic detectability is the highest. In group of younger women, however, the situation is different, breast carcinoma in young age is much less frequent, with faster natural evolution and more problematic diagnostic work-up. In young fertile glandular tissue the sensitivity of mammography is relatively lower and false positivity of ultrasound higher, due to high prevalence of benign, hormonally dependent lesions morphologically overlapping with malignancy. Routine preventive sonography leads to higher need for further work-up, biopsies and short-interval follow-up to confirm benign nature of these findings. This has a negative impact on women and financial effectivity of such a preventive programme, it doesn't meet the cost-benefit criterion, for an individual and for population. For these reasons, most medical societies and experts don't recommend routine breast carcinoma screening in young asymptomatic women of average risk under the age of 40, because it is not effective, it doesn't lead to desired mortality reduction and does lead to excessive iatrogenic harm of healthy women.

Key words: screening, ultrasound, mammography, carcinoma

Úvod

Karcinóm prsníka je najčastejším malígnym ochorením žien, postihujúci najmä postmenopauzálné ženy. Ochorenie možno vo veľkej časti prípadov zachytiť mamografiou ešte v asymptomatickom štádiu, s následným zlepšením jeho prognózy. To je podkladom pre populačný mamografický skrining fungujúci v mnohých vyspelých krajinách sveta, prevažne v cieľovej skupine žien vo veku 50 – 69 rokov, v ktorej sú výskyt ochorenia i schopnosť jeho mamografického záchytu najvyššie.

V mladších vekových skupinách žien je však situácia odlišná, je u nich výrazne odlišný výskyt karcinómu prsníka, rýchlosť priebehu ochorenia i schopnosť jeho včasnej diagnostiky v mladej fertilnej žľaze bohatej na rôzne benígne hormonálne zmeny, ktoré sa morfológicky môžu prekrývať s malignitou. Je teda logické, že kritériá stanovené pre skrining ochorenia v postmenopauzálnnej skupine nemožno aplikovať na podstatne mladšie ženy.

Na Slovensku náplň gynekologických preventívnych prehliadok ustanovuje ženám nárok na preventívne sonografické vyšetrenie prsníkov hrađené z verejného poistenia od 18. roku veku, raz za 2 roky. Vedecké dôkazy a napokon i dlhoročná skúsenosť slovenských mamodiagnostikov však význam takéhoto preventívneho programu značne spochybňujú. Rovnako nám nie je známe, že by v niektorej inej krajine sveta bol zavedený podobný sonografický preventívny systém u mladých žien hrađený z verejného poistenia. V tomto článku sumarizujeme dostupné vedecké dôkazy a odporúčania odborných spoločností k problematike skriningu resp. preventívnych vyšetrení prsníkov mladých asymptomatických žien priemerného rizika.

Špecifiká karcinómu prsníka u mladých žien

V porovnaní s postmenopauzálnymi ženami je u mladších žien výrazne nižší výskyt karcinómu prsníka, odlišná rýchlosť priebehu ochorenia i schopnosť jeho včasnej diagnostiky. Relatívne väčšie je zastúpenie agresívnejších histologických typov i dedične podmienených foriem ochorenia (dedičných mutácií). Vo všeobecnosti sa v tejto vekovej skupine vo svete nevykonáva rutinný skrining karcinómu

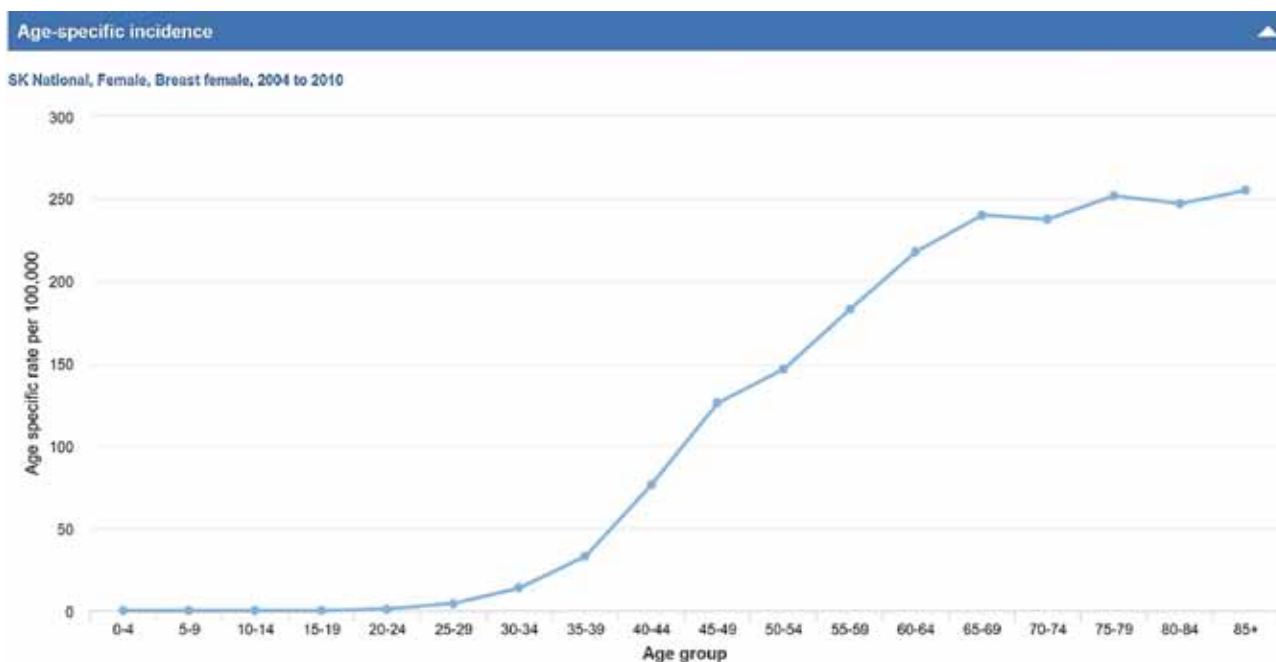
prsníka u žien priemerného rizika, v niektorých krajinách sa vykonáva skrining u žien s vysokým rizikom (napr. s geneticky dokázanou mutáciou rizikovou pre vznik karcinómu prsníka). V dôsledku všetkých týchto faktorov sa ochorenie u mladých žien väčšinou zachytí až v pokročilejšom symptomatickom štádiu, s následnou horšou prognózou.

Incidencia

Incidencia karcinómu prsníka stúpa s vekom ženy a najväčší výskyt zaznamenávame u postmenopauzálnych žien, preto vo väčšine mamografických skriningových programov sú cieľovou skupinou ženy vo veku 50 – 69 rokov, v niektorých krajinách je cieľová skupina rozšírená o ženy od 40 rokov alebo nad 70 rokov. U mladších vekových skupín žien (pod 40 rokov) je výskyt karcinómu prsníka rádovo nižší. Vekovo špecifickú incidenciu v SR dokumentujú na obr. 1 a 2 údaje z onkologických hlásení v prehľadoch dostupných na stránkach European Cancer Information System (1) a v analytickej publikácii *Incidencia zhubných nádorov v Slovenskej republike* z r. 2011 (2).

Rastová dynamika

Okrem nižšieho výskytu v mladšej vekovej skupine sa karcinómy prsníka mladých žien vyznačujú relatívne rýchlejšim priebehom, väčším zastúpením agresívnejších histologických typov a dedičných mutácií. Skriningové programy všeobecne sa snažia o záchyt ochorenia v asymptomatickej predklinickej fáze a stanovený interval skriningových vyšetrení musí zohľadňovať jej dĺžku. U postmenopauzálnych



Obr. 1. Vekovo špecifická incidencia karcinómu prsníka u žien v Slovenskej republike v rokoch 2004 – 2010 podľa údajov hlásených do European Cancer Information System, dostupného z webstránky Európskej komisie.

Tabuľka 3B
Table 3B

Hlásené ochorenia na zhubné nádory u žien v SR podľa vekovej skupiny a lokalizácie ochorenia v roku 2011
Reported cancer cases in females in Slovakia by age-group and site in 2011

Slovensko
Slovakia

Ženy
Females

pokračovanie
continued

Diagnóza Diagnosis MKCH-10 ICD-10	Počet Number	Veková skupina (roky) Age group (years)																		Spolu All ages	
		0-4	5-9	10-14	15-19	20-24	25-29	30-34	35-39	40-44	45-49	50-54	55-59	60-64	65-69	70-74	75-79	80-84	85+		
C41	A	-	-	-	1	1	1	-	-	-	2	1	1	2	1	-	4	-	2	A	16
	B	-	-	-	0.6	0.5	0.5	-	-	-	1.1	0.5	0.5	1.2	0.8	-	4.6	-	4.5	C	6.6
C43	A	-	-	-	7	5	6	10	16	23	39	29	39	40	39	34	29	38	17	A	371
	B	-	-	-	4.2	2.5	2.8	4.5	7.6	13.0	20.9	14.9	19.4	23.7	30.9	32.2	33.2	39.4	38.5	C	13.4
C44	A	-	-	-	2	3	6	20	36	76	81	109	271	365	368	357	399	401	266	A	2676
	B	-	-	-	1.2	1.5	2.6	8.9	17.1	42.9	43.3	71.6	134.9	180.6	244.1	337.7	456.4	627.1	603.0	C	94.4
C45	A	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	3	2	2	2	6	-	-	-	A	14
	B	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.5	1.5	1.2	1.6	5.7	-	-	-	C	6.5
C46	A	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2	-	A	2
	B	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	3.1	-	C	0.1
C47	A	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	1	-	-	-	A	4
	B	1.4	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.6	-	0.9	-	-	-	C	0.1
C48	A	4	-	-	1	-	-	-	-	1	-	3	-	4	2	2	4	2	3	A	26
	B	2.9	-	-	0.6	-	-	-	-	0.6	-	1.5	-	2.4	1.6	1.9	4.6	3.1	6.8	C	6.9
C49	A	-	-	-	4	1	2	2	5	2	3	10	12	10	7	7	13	4	5	A	87
	B	-	-	-	2.4	0.5	0.9	0.9	2.4	1.1	1.6	5.2	6.0	5.9	5.5	6.6	14.9	6.3	11.3	C	3.1
C50	A	-	-	-	-	-	3	11	33	96	142	216	266	430	577	760	984	1244	1137	A	2803
	B	-	-	-	-	-	1.5	5.2	14.8	45.1	60.2	115.6	158.7	215.0	223.3	285.3	268.7	279.1	310.6	C	101.2
C51	A	-	-	-	-	-	-	6	-	9	9	9	9	14	18	13	19	-	-	A	97
	B	-	-	-	-	-	-	0.9	-	1.4	1.7	3.2	1.5	3.0	4.1	11.1	17.0	14.9	15.9	C	3.5
C52	A	-	-	-	-	-	-	-	-	1	3	4	3	2	1	6	3	1	-	A	24
	B	-	-	-	-	-	-	-	-	0.6	1.6	2.1	1.5	1.2	0.8	5.7	3.4	1.6	-	C	0.9
C53	A	-	-	-	-	1	11	26	85	62	65	89	68	47	32	18	19	11	-	A	594
	B	-	-	-	-	0.5	5.2	11.6	40.4	35.0	34.8	30.9	44.3	40.3	37.2	30.3	20.6	29.7	24.9	C	21.4
C54	A	-	-	-	-	-	2	1	12	23	52	110	140	169	146	112	81	61	43	A	562
	B	-	-	-	-	-	0.9	0.4	5.7	13.0	27.8	56.7	69.7	100.1	115.7	108	92.7	95.4	97.5	C	34.4
C55	A	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	1	3	1	3	2	1	A	13
	B	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.5	-	-	0.5	0.6	2.4	0.9	3.4	3.1	C	6.5
C56	A	-	-	1	2	3	5	10	13	34	39	55	72	81	57	51	60	49	25	A	557
	B	-	-	0.7	1.2	1.5	2.3	4.5	6.2	19.2	20.9	28.3	35.8	48.0	45.2	48.2	66.6	75.6	56.7	C	26.1
C57	A	-	-	-	-	-	-	-	-	2	3	-	-	1	4	-	1	2	1	A	16
	B	-	-	-	-	-	-	-	-	1.1	1.6	-	-	0.5	2.4	-	0.9	2.3	1.8	C	6.8
C58	A	-	-	-	-	1	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	A	2
	B	-	-	-	-	0.5	0.5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	C	0.1

A: Počet (abs.) Number (abs.)

B: Vekovo-špecifická incidencia (Age-specific incidence rates)

C: Hrubá incidencia (Crude rates of incidence)

Obr. 2. Vekovo špecifická incidencia karcinómu prsníka (dg. C50 podľa MKCH) podľa analytickej publikácie Národného centra zdravotníckych informácií a Národného onkologického registra *Incidenca zhubných nádorov v Slovenskej republike* z r. 2011.

nych žien je priemerná dĺžka predklinickej fázy niekoľko rokov, preto je interval skriningových mamografií nastavený vo väčšine krajín na 2 roky. U premenopauzálnych žien sa však táto fáza zreteľne kratšia a 2-ročný interval skriningu či preventívnych vyšetrení jednoznačne nepostačuje. Porovnanie dĺžky predklinickej fázy jednotlivých histologických podtypov karcinómu prsníka medzi vekovou skupinou 40 – 49 rokov a nad 50 rokov uvádza graf 1, vytvorený podľa údajov Tabára, Tota a Deana (3). Autori na základe týchto skutočností doporučujú, že už vo vekovej skupine 40 – 49 rokov, ak je vôbec zaradená do skriningu, by interval skriningových vyšetrení nemal presahovať 12

mesiacov. U ešte mladších vekových skupín s ešte kratšou predklinickou fázou by pravdepodobne ani 1-ročný interval skriningu nemusel byť dostačujúci.

Spektrum patológií

Ďalším problémom komplikujúcim diagnostiku malignít prsníka u mladších žien je fertilná žľaza s vysokým výskytom rôznych benígnych lézií, zachytiteľných zobrazovacími metódami či prejavujúcich sa klinickými symptómami, napr. hmatnou rezistenciou. Ide najmä o cysty, fibroadenómy a rôzne benígne proliferatívne lézie. Kým u postmenopauzálnych žien je pravdepodobnosť malignej povahy novozistenej hmatnej rezistencie relatívne vysoká, u žien do 40 rokov viac než 98 % hmatných lézií zodpovedá benígnym zmenám (4). Okrem toho časť týchto benígnych zmien vykazuje nejednoznačné až podozrivé morfológické črty v rádiologických vyšetreniach a podľa štandardne používanej BI-RADS klasifikácie vyžaduje bioptické overenie na vylúčenie malignity, ďalšia veľká časť benígnych lézií svojou rádiologickou morfológiou spadá do kategórie BI-RADS 3, ktorá vyžaduje sledovanie včasným kontrolným vyšetrením (napr. solídne lézie bez podozrivých morfológických črt, najmä často sa vyskytujúce fibroadenómy).



Graf 1. Rozdiel v dĺžke predklinickej fázy jednotlivých histologických podtypov karcinómu prsníka medzi vekovými skupinami 40 – 49 rokov a nad 50 rokov. Vytvorené z tabuľkových údajov podľa Tabára, Tota a Deana, *The Art and Science of Early Detection with Mammography*.

Tieto skutočnosti majú za následok vysokú falošnú pozitívitu najmä sonografického vyšetrenia, obzvlášť ak sa vykonáva z preventívnych dôvodov u asymptomatickej ženy priemerného rizika. Na druhej strane v takomto teréne ľahšie unikne prípadný skutočne malígny nález.

Stanoviská expertov a odborných spoločností ku skríningu karcinómu prsníka u mladých žien

European Society of Breast Imaging (EUSOBI) ako inštitúcia zastrešujúca európsku mamodiagnostiku doporučuje skrínung karcinómu prsníka optimálne až od veku 50 rokov, voliteľne od veku 40 – 45 rokov, ale jednoznačne cestou mamografie. V prípade zaradenia do skrínungu aj premenopauzálnych žien medzi 40 – 49 rokov doporučuje v tejto vekovej skupine voliť skôr 1-ročný interval mamografie. Skrínung karcinómu prsníka u mladších žien než 40 rokov pri priemernom riziku považuje EUSOBI za vyslovene nevhodný (5).

American Cancer Society taktiež nedoporučuje skrínung u žien pod 40 rokov, so zdôvodnením, že riziká falošnej pozitivity a nutnosti ďalších procedúr na preukázanie benignity prevažujú nad potenciálnymi benefitmi a rutinný skrínung v tomto veku nevedie k redukcii mortality (6).

Stanoviská a doporučenia EUSOBI k sonografii prsníkov všeobecne

EUSOBI vo svojom dokumente *Breast ultrasound: recommendations for information to women and referring physicians by the European Society of Breast Imaging* (7) uvádza podrobné indikácie k ultrazvukovému vyšetreniu prsníkov (USG), vrátane zoznamu nevhodných indikácií.

Základnými a etablovanými indikáciami k USG sú doriešovanie klinických abnormalít (hmatná rezistencia, sekrécia z mamily, zápal) či suspektných nálezov v mamografickom alebo MR obraze. U žien do 40 rokov, gravidných alebo dojčiacich je USG zobrazovacou metódou prvej voľby.

Medzi vyslovene nevhodné indikácie k sonografii prsníkov EUSOBI zaraďuje najmä sonografický skrínung žien priemerného rizika pod 40 rokov alebo samostatný sonografický skrínung namiesto mamografie u žien nad 40 rokov.

Podrobnejší zoznam vhodných i nevhodných indikácií podľa vyššie uvedeného dokumentu uvádzame v tabuľke 1.

Iné aspekty preventívneho sonografického programu

Okrem senzitivity a špecificity preventívneho alebo skrínungového vyšetrenia je v prípade populačných preventívnych programov potrebné vziať do úvahy aj technické a personálne aspekty ich hromadnej realizácie. V prípade preventívnych sonografií prsníkov je dĺžka vyšetrenia nie-

Tabuľka 1. Prehľad jednoznačných, možných a nevhodných indikácií k sonografii prsníkov podľa doporučení EUSOBI (7)

Jednoznačné indikácie	- Hmatná rezistencia - Suspektné nálezy v MMG a MR obraze - Patologická sekrécia z mamily - Novoobjavená retrakcia mamily alebo kože - Zápal prsníka - Axilárna LAP - Prvolíniové vyšetrenie klinických abnormalít u žien pod 40 rokov, v gravidite a laktácii - Abnormality v prsníkoch s implantátmi - Skrínung vysoko rizikových žien - Navigácia intervenčných výkonov - Lokálny staging potvrdeného karcinómu pred liečbou a monitoring počas neoadjuvantnej terapie, abnormality v jazve po chirurgickej liečbe karcinómu
Potenciálne indikácie	- Doplňkový skrínung po mamografii u žien s denzným typom žľazy - Sledovanie žien s predchádzajúcim mamograficky okultným karcinómom - Ženou udávaný palpačný nález pri negatívnom klinickom vyšetrení - Nová fokálna bolesť prsníka bez súvisu s menštruačným cyklom - Intraoperatívna USG, vyšetrenie resekátu
Nevhodné indikácie	Skrínung žien priemerného rizika pod 40 rokov - Samostatný sonografický skrínung namiesto mamografie v akomkoľvek veku - Sledovanie žien po liečbe karcinómu namiesto mamografie - Difúzna obojstranná predmenštruačná bolesť prsníkov - Skrínung porušenia prsníkových implantátov u asymptomatických žien

koľko krát dlhšia než napr. popis skrínungovej mamografie a vyžaduje relatívne vyššie personálne kapacity lekárov mamodiagnostikov na rovnaký počet preventívnych vyšetrení v porovnaní s mamografiou. Navyše vyššie vysvetlená miera falošne pozitívnych nálezov u preventívnych sonografií mladých žien vedie k navýšeniu skorších kontrolných vyšetrení, doplňujúcich vyšetrení a biopsií, s nárastom nákladov. K ďalšiemu navýšeniu nákladov i nežiaducich klinických dôsledkov by viedlo, ak by sa stanovený interval vyšetrení prispôbil priemernej dĺžke predklinickej fázy ochorenia v tejto vekovej skupine, s cieľom zvýšiť šancu na včasný záchyt ochorenia.

Záver

Podľa dostupných vedeckých údajov i stanovísk renomovaných odborných spoločností z oblasti mamodiagnostiky je rutinné preventívne sonografické vyšetrovanie mladých asymptomatických žien priemerného rizika jednoznačne nevhodné a neefektívne. Nevedie k významnému zvýšeniu včasnému záchytu malignít prsnej žľazy a má veľa nežiaducich vedľajších dôsledkov pre zdravé vyšetrované ženy i preventívny systém.

Môžu za to najmä:

- nízka incidencia karcinómu v tejto vekovej skupine
- jeho rýchlejší priebeh, pre ktorý súčasne platný 2-ročný vyšetrovací interval nie je dostačujúci
- vysoký výskyt benígnych lézií vo fertilnej žľaze, ktoré môžu imitovať malignitu a vedú k navýšeniu ďalších vyšetrení na odlíšenie od malignity vrátane invazívnych metód a tým k navýšeniu nákladov i negatívneho psychického dopadu na vyšetrované ženy
- nízka nákladová efektívnosť i z hľadiska vynaložených personálnych kapacít

Je preto nanajvýš vhodné prehodnotiť súčasne platný systém rutinných sonografických vyšetrení prsníkov mladých žien v Slovenskej republike. Ušetrené náklady a uvoľnené personálne a technické kapacity by mohli významne pomôcť práve zavádzanému mamografickému skríningu v SR, ktorý je pre zníženie mortality na toto ochorenie kľúčový.

Bibliografia

1. European Commission. European Cancer Information System. Posledná aktualizácia 21.9.2018. [cit. 27. novembra 2019]. Dostupné na internete <<https://ecis.jrc.ec.europa.eu>>
2. Hlodáková V, Diba CS. Incidencia zhubných nádorov v Slovenskej republike 2011. Bratislava, Vydavateľstvo NCZI 2018; 196 s.
3. Tabár L, Tot T, Dean PB. The Art and Science of Early Detection with Mammography. Thieme 2004; 484 s.
4. Lehman CD, Lee CI, Loving VA et al. Accuracy and Value of Breast Ultrasound for Primary Imaging Evaluation of Symptomatic Women 30-39 Years of Age. American Journal of Roentgenology. 2012;199: 1169-1177.
5. Sardanelli F et al. Mammography: an update of the EUSOBI recommendations on information for women. Insights Imaging (2017) 8:11–18.
6. American Cancer Society: Frequently Asked Questions About the American Cancer Society's Breast Cancer Screening Guideline. Dostupné na internete: <<https://www.cancer.org.html>>
7. Evans a et al. Breast ultrasound: recommendations for information to women and referring physicians by the European Society of Breast Imaging. Insights Imaging (2018) 9:449–461.