

ÚLOHA MAGNETICKÉ REZONANCE V MAMOLOGICKÉ PREVENCII U ŽEN S DĚDIČNÝM RIZIKEM NÁDORU PRSU.

BREAST MAGNETIC RESONANCE IMAGING IN SURVEILLANCE OF WOMEN AT HIGH RISK FOR BREAST CANCER.

M. SCHNEIDEROVÁ, H. BARTOŇKOVÁ

MASARYKŮV ONKOLOGICKÝ ÚSTAV BRNO, ODDĚLENÍ RADIOLOGIE
MASARYK MEMORIAL CANCER INSTITUTE BRNO, RADIOLOGY DEPARTMENT

Souhrn

Genetické testování umožňuje vyhledávat ženy s vysokým rizikem karcinomu prsu. Pro tyto ženy je nutný speciální preventivní program. Ženy je nutné sledovat od mladého věku, kdy však výpovědní hodnota (sensitivita) mamografie výrazně klesá s vyšší denzitou žlázy mladých premenopauzálních žen (40-50% žen mladších 50 let). Studie ukazují, že jen mamografický (nebo mamografický a sonografický) program není dostatečně účinný. Účinnost se však zvyšuje se zařazením magnetické rezonance (MR) do programu, která je schopna detekovat léze mamograficky a sonograficky němé (okultní). MR se stává vedoucí metodou preventivních programů.

Klíčová slova: dědičné vysoké riziko karcinomu prsu, preventivní program, magnetická rezonance

Summary

The recent isolation of breast cancer predisposing genes allows the identification of women at high risk for breast cancer. Careful and intensive surveillance for this women is recommended. Although it is recommended to start at a younger age, the sensitivity of the mammography decreases when breast tissue is dense (40-50% women under 50 years). The current studies made conclusion that mammography screening is not sufficient to ensure an early diagnosis of hereditary breast cancer. If MRI is integrated in surveillance program, early diagnosis seems to be possible. Breast MRI is superior to mammography and sonography for screening of women at high risk for breast cancer, as it can advance the detection of cancer still occult at mammography and sonography.

Key words: high risk for hereditary breast cancer, surveillance, breast magnetic resonance imaging

Úvod.

S novými poznatky o možné dědičné povaze zhoubných nádorů a zavedením genetického testování do rutinní praxe se rozrůstá skupina žen s prokázaným dědičným rizikem karcinomu prsu. Spolu se závažnou informací o existenci vysokého rizika vzniku maligního onemocnění a případném nosičství genetické mutace je nutné ženě nabídnout i možnost účinného preventivního (dispenzárního) sledování.

Celoplošný mamografický (MG) screening, který v ČR úspěšně probíhá od září 2002, je velkým přínosem ve vyhledávání časných stádií karcinomu prsu. Jeho cílovou skupinou jsou však ženy s běžným rizikem (asi 6–7%). Pro skupinu vysoce rizikových žen není optimální – tak jak je nastaven z něj tyto ženy neprofitují – jak stanovením věkové hranice, tak intervaly kontrol i výběrem diagnostických metod. Je nutný speciální program prevence, který respektuje všechna specifika vysoce rizikových žen – věk ve vztahu k celkové době sledování i ve vztahu k charakteru žlázy a charakteru tumorů.

Hereditární nádory představují asi 5–10% všech nádorových onemocnění. V souvislosti s karcinomem mléčné žlázy jsou spojovány hlavně mutace genů BRCA 1 a BRCA 2. Předpokládá se, že podmiňují asi 60% všech hereditárních nádorů prsu, zbytek tvoří jiné mutace, známé i zatím neznámé. Nosičství mutace genu BRCA 1 je spojeno s 60-85% rizikem vzniku karcinomu prsu a 20–40% rizikem vzniku karcinomu ovaria. Mutace genu BRCA 2 pak s rizikem 45–60% vzniku karcinomu prsu a 10–20% vzniku karcinomu ovaria. (Riziko běžné ženské populace pro vznik

karcinomu prsu je asi 6–7 %.) Riziko je celoživotní, od 25 do 75 let. Asi 50 % žen onemocní před 50. rokem věku, tedy jako premenopauzální. U ženy s již diagnostikovaným karcinomem prsu je riziko druhostranného nádoru 30-50 %, do 5 let.

Do skupiny vysoce rizikových žen se neřadí jen ženy s prokázanou mutací genu. Některé ženy nelze testovat (nemocná příbuzná zemřela), některé testování odmítnou (ale chtějí být sledované!), ženy negativně testované (možná mutace jiného genu – netestovaného, neznámého). Ženy jsou proto posuzovány podle rodinné a osobní anamnézy a míra rizika stanovena dle speciálních tabulek (Clausovy tabulky).

Retrospektivní analýza.

S cílem blíže poznat charakteristiky nádorů rizikových žen a pro optimální nastavení preventivního programu byla provedena retrospektivní analýza 2 souborů vysoce rizikových žen s diagnózou karcinomu prsu (C50):

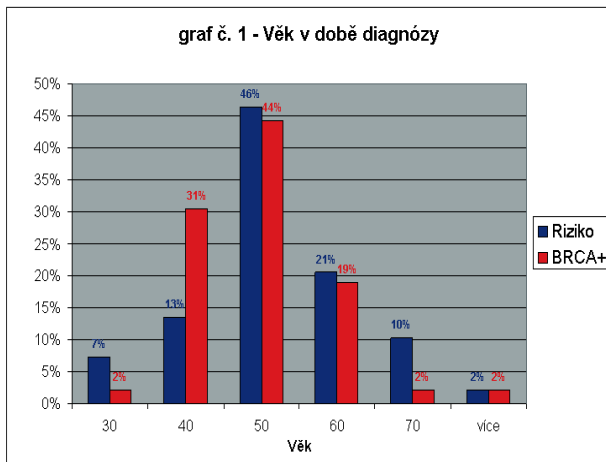
(A) soubor: 95 žen s dg C50, nosiček mutace BRCA 1 a 2, (60 žen BRCA 1, 35 žen BRCA 2).

(B) soubor: 97 žen s dg C50, negativně testovaných, z vysoce rizikových rodin

43 žen kriterium I. - 3 a více příbuzných s Ca prsu / ovaria v jakémkoli věku nebo alespoň 2 příbuzní, jeden z nich s dg C50 bilat. nebo Ca prsu i Ca ovaria.

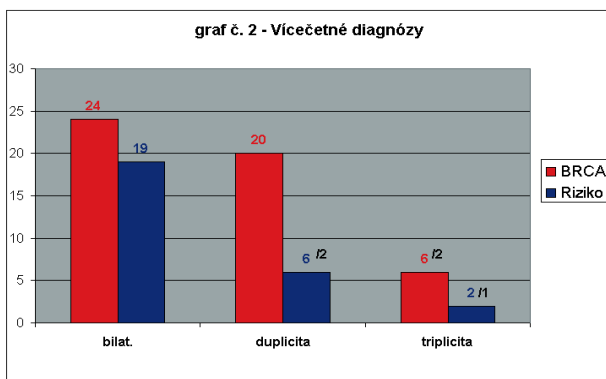
54 žen kriterium II. - 2 příbuzní s Ca prsu / ovaria, alespoň jeden diagnostikovaný před 50. rokem věku.

(C) soubor: 105 žen s dg C50, nerizikových, screeningových – pro srovnání, kde vhodné.

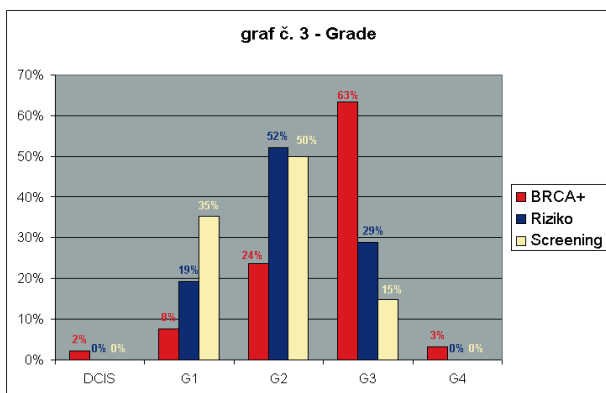


Výsledky.

Věk (graf č.1). Věk pacientek v době diagnózy byl zřetelně nižší než u běžné populace. Před 40. rokem věku onemocnělo 33% ve skupině nosiček BRCA mutace a 20% ve skupině rizikových žen. Celkově před 50. rokem věku onemocnělo 77% nosiček mutace a 66% rizikových žen. Z běžného screeningového programu cíleného pro věkovou skupinu 45-69 let tyto ženy neprofitují. Mnohé onemocní dříve, než by přišly k prvnímu screeningovému vyšetření. Vzhledem k mladšímu věku v době diagnózy a celoživotnímu riziku (25-75 let) musí být program dlouhodobý, v extrémních případech od 20-25 let. Obecně je přijímáno pravidlo, že minimálně 5 let před věkem diagnózy nejmladší příbuzné.

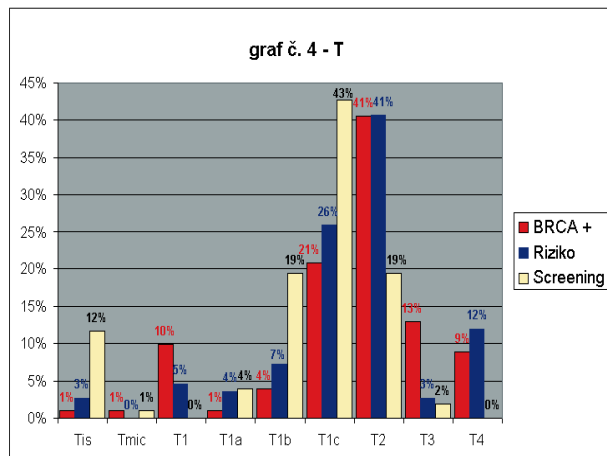


Vícečetnost maligních diagnóz (graf č. 2) je nápadná, často bilateralita karcinomu prsu a duplicita i triplicita maligních diagnóz. Vyšší ve skupině nosiček BRCA mutace (39%) proti 24% ve skupině rizikových žen.

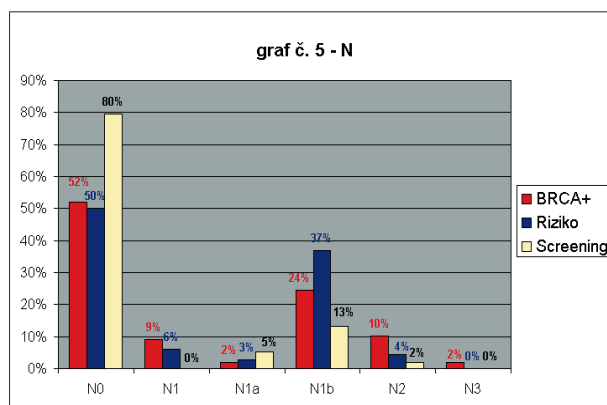


Grade (graf č. 3). Převažuje vysoký grade, G3 v 63% u BRCA souboru. Grade vyšší než G1 byl celkově u nosiček mutace v 90%, u rizikové skupiny v 81% proti 65% u screeningu (kde

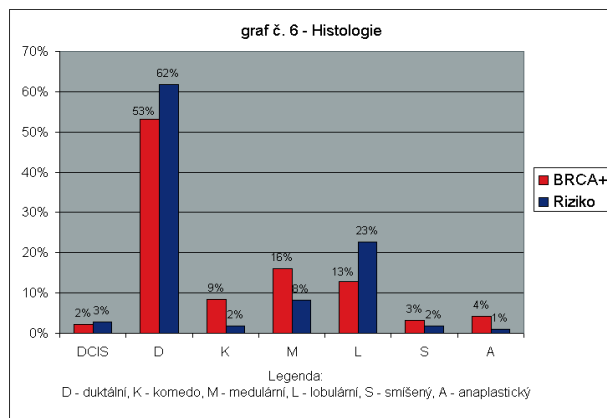
50% tvořil G2). G1 ve screening. souboru tvořil 35% proti 8% u BRCA a 19% u rizikových žen.



Velikost Tu (graf č. 4). 41% u obou souborů tvořilo T2, proti 19% u screeningu. Celkově velikost T2 a větší (T2+T3+T4) činila 63% u BRCA a 56% u rizika, proti 21% ve screeningu. Čísla odrážejí nejen rychle rostoucí tumory vysokého gradu, ale samozřejmě i fakt, že jde o retrospektivní hodnocení žen, které při absenci preventivního programu přichází často jako symptomatické. Srovnáním se screening. skupinou, kde T1 tvořilo 79% proti 38% u BRCA a 45% u rizikové skupiny jasně vyplývá účinnost preventivních programů a nutnost jeho vytvoření i pro skupinu vysoce rizikových žen.

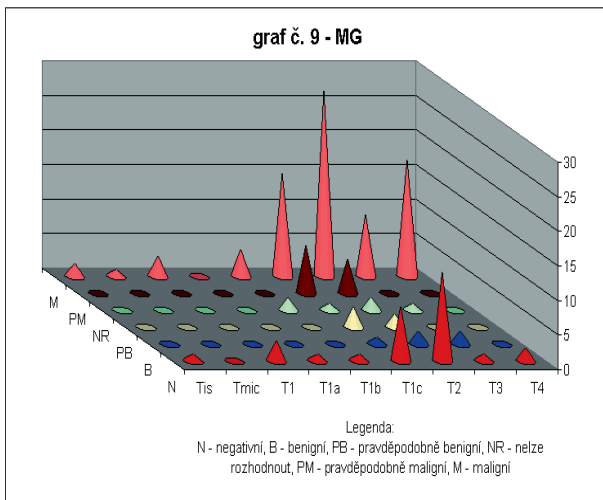
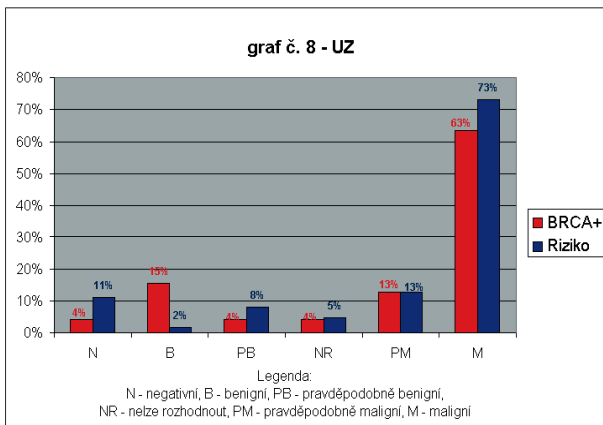
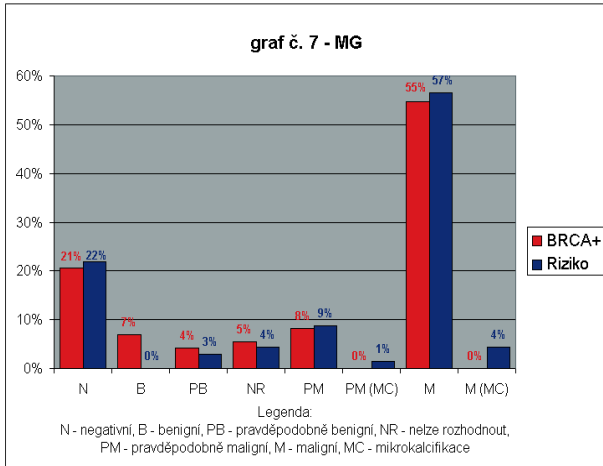


Positivita uzlin (graf č. 5). Snad ještě závažnější než velikost primárního tumoru je stav axilárních uzlin – s jejich pozitivitou se mění klinické stadium a je ovlivněna celková prognóza onemocnění. N+ bylo ve 48% u BRCA nosiček a 50% u rizikové skupiny, ale jen ve 20% ve screeningu.



Histologie (graf č. 6). Není překvapením, že převažoval invazivní duktální karcinom. Poměrně často se však vyskytoval invazivní lobulární karcinom (13% BRCA, 23% riziko). Nápadně často jinak poměrně vzácný medulární karcinom (16% BRCA, 8% riziko). Jeho výskyt se udává od 2-10%, dle nastavení kritérií, obecná shoda je na 3-5% výskytu v normální populaci.

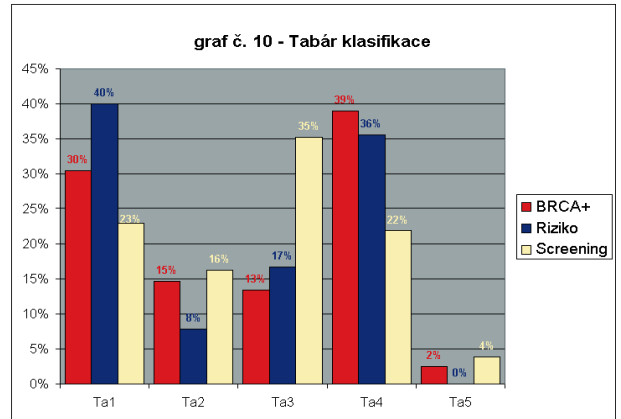
Pro optimální nastavení diagnostického algoritmu je nejzákladnější informací jak si s těmito převážně velkými, rychle rostoucími a mnohdy i atypickými tumory poradily vyšetřovací metody – MG a UZ (MR nebyla ani v jednom případě užita). **Grafy č. 7, 8, a 9.**



Mamografie (MG) (graf č. 7). Výsledek maligní a pravděpodobně maligní byl v 63 % u BRCA a v 71 % u rizikové skupiny.

Ve 20 % (21% BRCA, 22% riziko) však byl výsledek negativní – žádné známky malignity. Jako negativní nebyly označeny tumory nejmenší, jak by se nejspíše předpokládalo, ale většinu tvořily stadia T1c a T2, v několika případech i T3 a T4! (Graf č. 9.)

Ultrasonografie (UZ) (graf č. 8) jako negativní (tedy bez známek malignity) označila jen 4 % případů u BRCA a 11 % u rizikové skupiny (zde vyšší výsledek pro 5 % případů DCIS s čistě mamografickým obrazem mikrokalcifikací, bez ložiska invaze, tedy v UZ němé). Nápadný však byl počet případů s výsledkem benigní a pravděpodobně benigní – 19 % u BRCA a 10 % u rizikové skupiny – vyjadřuje problém specifity, diferenciální diagnózy zachyceného ložiska.

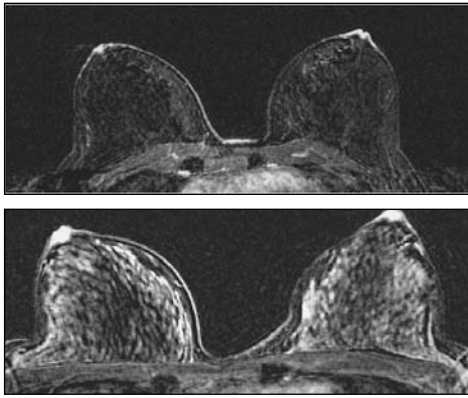


Vyšetřovací metody.

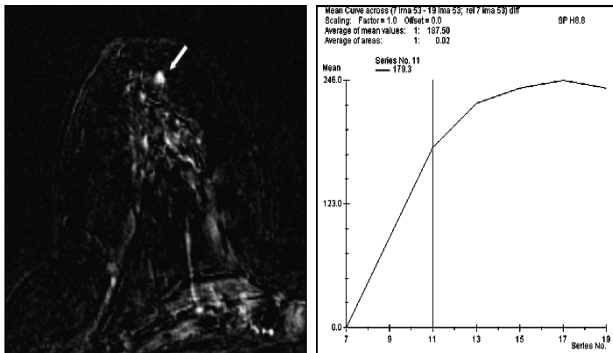
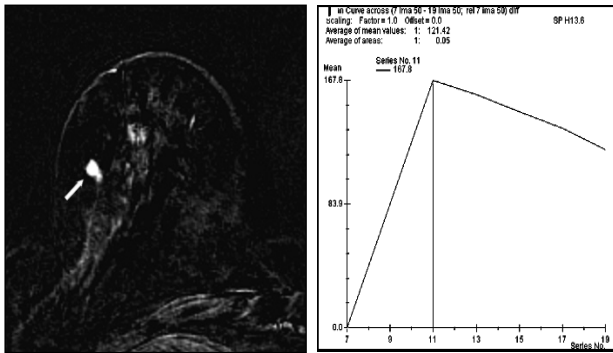
Mamografie (MG) je nejstarší metoda s více než 40letou tradicí. Za dobu svého užití prokázala, že je metodou účinnou, levnou a dobře dostupnou. Zůstává proto vedoucí metodou národních screeningových programů pro časnou detekci karcinomu prsu. Zde svou účinnost prokázala snížením mortality u Ca prsu o 30% u žen nad 50 let věku, ale už „jen“ o 18 % ve věkové skupině 40–50 let. Ve skupině menopauzálních žen, kam jsou cíleny běžné MG screeningové programy, vykazuje MG svou vysokou senzitivitu i specifitu (80–95%). U těchto žen vlivem nástupu tukové involuce převažuje obraz středně a nízce denzní žlázy (Tabár 2 a 3, případně Tabár 1) – ve screeningovém souboru tvořily 74%, jen nízce denzní Tabár 2 a 3 pak 51% (proti 28% u BRCA a 25% u rizikové skupiny, graf č.10). Se stoupající denzitou žlázy senzitivita MG výrazně klesá, někteří autoři uvádí až extrémních 30%. Denzní, plně zachovaná, fertlní mléčná žláza mladších (premenopauzálních) žen je pro MG velmi obtížným terémem. Její výpočetní hodnota se mnohdy snižuje jen na průkaz či vyloučení mikrokalcifikací. I velké tumory nemusí být detekovatelné, především lobulární karcinom. Extrémně denzní typ žlázy Tabár 4 a 5 se v obou rizikových souborech vyskytl ve 41%, proti 26% ve screeningu. Dalším omezujícím faktem je, že MG je metoda rentgenová a objevují se údaje o pozorování vyšší citlivosti BRCA parenchymu k ionizujícímu záření (především BRCA 1). Uvědomíme-li si nutnost dlouhodobého a intenzivního sledování žen (celoživotní riziko 25–75 let, kontroly minimálně 1x ročně) je právem diskutována otázka nebezpečí vyššího výskytu indukovaných nádorů. Mamografie tak ve skupině mladých rizikových žen ztrácí svou vedoucí pozici a ustupuje do pozadí dalším metodám, ultrasonografii (UZ) a magnetické rezonanci (MR).

Ultrasonografie (UZ). Její senzitivita je pro detekci ložiska proti MG zřetelně vyšší i v terénu denzní žlázy. Nižší však může být specifita – diferenciální diagnóza zachyceného ložiska může být obtížná, především u mladých premenopauzálních žen (19% náleží u BRCA nosiček označeno jako benigní a pravděpodobně benigní). První úskalí s nebezpe-

čím nadhodnocení i podhodnocení nálezu je fertlní mléčná žláza s cyklickými hormonálními změnami, kdy hormonálně aktivovaný mastopatický uzel může imitovat nádor a naopak zhoubný nádor může být označen za benigní hormonálně podmíněnou změnu. Byl již zmíněn vyšší výskyt vzácnějších atypických forem karcinomu prsu, především medulárního karcinomu – silný lymfocytární lem (jeden z klasifikačních znaků) vytváří v UZ (i MG) téměř dokonale hladkou konturu („pushing margins“), pravidelné buněčné uspořádání tumoru s hojným lymfocytárním stromatem podmiňuje homogenní echostrukturu, výrazně hypoechogenní až cystoidní vzhled a absenci echostínu. Jednoznačné odlišení od benigní léze (fibroadenom, cysta) může být obtížné. Problematický může být i obraz lobulárního karcinomu – svým infiltrativním růstem vytváří nepravidelné prstovité infiltráty napodobující okolní žlázu, lišící se jen echogenitou. A dokonce i tento znak hypoechogenity nemusí být přítomen, lobulární karcinom může vytvářet smíšeně echogenní či dokonce hyperechogenní infiltrace. (V UZ je tumor typicky hypoechogenní, ve většině případů je hyperechogenita jako znak benigní povahy).

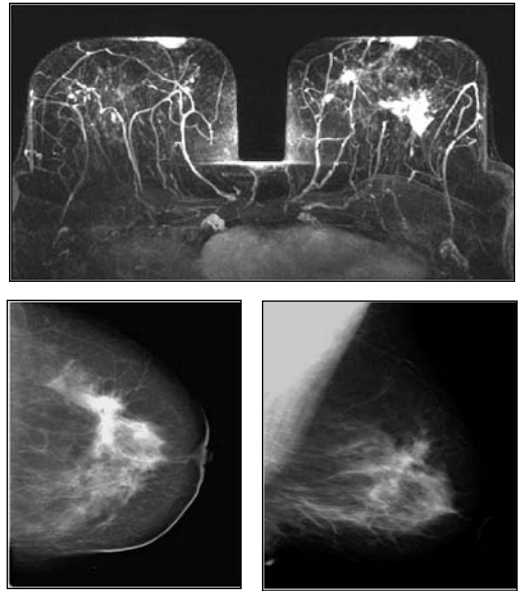


Obr. 1A, B. Ukázka rozdílu fyziologického enhancement bohaté, plně zachované fertlní žlázy ve 2. týdnu (obr. 1A) a 4. týdnu cyklu (obr. 1B).



Magnetická rezonance (MR).

S rozvojem nových MR technik v posledních 15 letech se MR prsu stala výkonnou, robustní technikou, jejímž základem jsou 3D gradientní, ultra-rychlé sekvence. MR prsu je dnes v 99% kontrastní dynamické vyšetření s aplikací paramagnetické kontrastní látky. Poskytuje tak informaci nejen morfologickou (nativní MR obraz), ale i funkční. Tato funkční informace, hodnocení postkontrastního enhancement tkáně se opírá o fenomén neoangiogeneze - i minimální karcinom má proti okolí výrazně vyšší vaskularizaci tvořenou sítí patologických novotvořených cév, větší počet a velikost cév, vyšší permeabilitu, větší intersticiální prostor. To dává předpoklad zobrazit mamograficky, sonograficky a klinicky němé (okultní) léze - tedy ve stadiu, kdy pro malou velikost, charakter růstu nebo růst v denzi tkáni nevyvolají změny v morfologickém obraze mléčné žlázy (MG, UZ, nekontrastní MR obraz). Sensitivita MR v zobrazení invazivního karcinomu prsu je uváděna až 99%. Vysoká senzitivita je však zatížena zřetelně nižší specificitou, je uváděna v širokém rozmezí 40-80%. Nižší specificita vychází z vlastní kontrastní povahy metody - zdrojem falešné pozitivit může být enhancement benigních neproli-

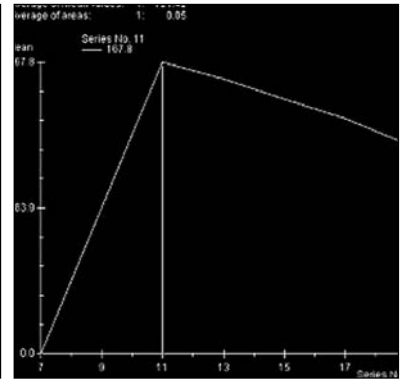
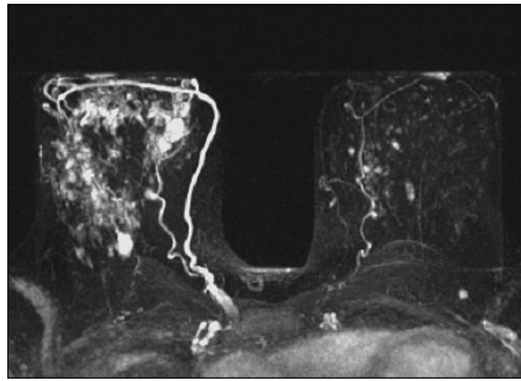
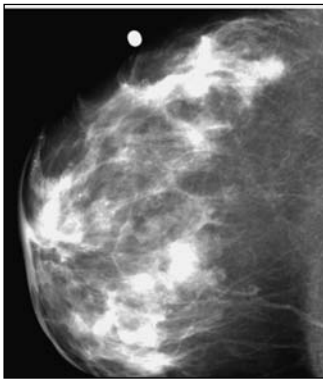


Obr. 2A, B, C.

Z MG a UZ diagnostikováno a histologicky potvrzeno (core biopsie pod UZ) ložisko lobulárního karcinomu v zevním horním kvadrantu (ZHK). Z MG (obr. 2B, C) vysloveno podezření na multicentricitu - jemné breast distortion na ploše 7mm v mediálním horním kvadrantu (MHK) na MLO projekci, nepřesvědčivý korelát na CC projekci, UZ v této oblasti bez jasných známek malignity. MR (obr. 2A) prokazuje v MDK dvě ložiska 15 a 9mm maligního vzhledu (časné vysoké enhancement, maligní typ křivky). Původní ložisko se navíc jeví v MR obraze výrazně větší - 41x31mm proti 22x17mm v MG obraze a 21x17mm v UZ obraze. V případě, že by nešlo o multicentricitu a byl indikován konzervativní operační výkon (parciální ME), je tato informace stěžejní pro správný rozsah operačního výkonu a zajištění „čistých“ operačních okrajů. Větší velikost léze v MR obraze je nejčastěji výrazem zobrazené neinvazivní in situ složky v okolí nádoru (EIC - extenzivní intra-dukální komponenta).

Obr. 3A, B, C, D.

MG bez ložiskových změn či jiných známek malignity. V UZ obraze dvě ložiska benigního vzhledu dlouhodobě stacionární, v zevním dolním kvadrantu (ZDK) 7mm a centrálně retroareolárně 6,5mm, zde pro nejasný UZ obraz před 2 roky provedena core biopsie s výsledkem benigního papilomu. MR obraz - obě ložiska s časným homogenním enhancement. Ložisko retroareolárně (obr. 3C, D) vysoké enhancement s křivkou benigního typu (kontinuální nárůst), obraz kompatibilní s benigním ložiskem (papilom). Ložisko v ZDK (obr. 3A, B) má střední enhancement, křivka však vykazuje maligní tvar (wash-out), vysloveno podezření na malignitu a indikována core biopsie, potvrzen papilární karcinom.



Obr. 4A, B, C.

MG (obr. 4A) - vpravo rozsev maligních mikrokalcifikací komedo typu centrálně retroareolárně na ploše 42x35mm a v zevním horním kvadrantu (ZHK) 45x30mm. Verifikován high-grade DCIS (core biopsie pod STX kontrolou).

MR obraz (obr. 4B) - zřetelná stranová asymetrie enhancement, vpravo celkově nápadně vyšší. Patrně rozsáhlé okrsky vysokého segmentálního enhancement, které i v obou mediálních kvadrantech, tedy mimo rozsev mikrokalcifikací. V mediálním dolním kvadrantu a v rozhraní horních kvadrantů hluboko basálně nápadně až ložiskové léze 10 a 14mm s vysokým časným enhancement a maligním tvarem křivky (wash-out, obr. 4C) - z MR obrazu suspekce na ložiska invazivního karcinomu (v MG a UZ obraze „němý“ - bez mikrokalcifikací, bez ložiskových změn). Finální histologie potvrdila extenzivní DCIS, převážně high- grade, prakticky v celé žláze a drobný invazivní karcinom 5mm v rozhraní horních kvadrantů. I z původního MG obrazu byla vzhledem k výsevu maligních mikrokalcifikací retroareolárně indikována radikální mastektomie. Pokud si však představíme situaci, že by mikrokalcifikace byly jen v ZHK, pak průkaz extenzivního DCIS i mimo mikrokalcifikace (tedy MG „němého“ DCIS) je pro rozsah operačního výkonu zcela zásadní.

ferativních lézí a především nespecifické fyziologické enhancement mléčné žlázy, kolísající během menstruačního cyklu a závislé na individuální hormonální hladině. Tyto spontánně enhancující léze (UBOs - Unidentified Bright Objects) se objevují nejvíce během 1. a 4. týdne cyklu a u mladých žen pod 35 let věku. Proto prvním a zcela zásadním předpokladem je provedení kontrastní MR prsu ve 2. týdnu cyklu (6. -17. den). MR je nezávislá na denzitě žlázy, nejsou pozorovány rozdíly v sensitivitě MR v terénu nízké či extrémně denzní žlázy. Tuto schopnost zlepšují i nové subtrakční techniky. Další výhodou je absence ionizujícího záření, nehrozí tedy riziko indukovaných tumorů u fragilního BRCA parenchymu, je možné dlouhodobé sledování. Obě tyto výhody tak MR předurčují jako metodu vhodnou pro dlouhodobé sledování mladých žen s vysokým rizikem karcinomu prsu. Ke zvýšení specifity výrazně přispěla technika hodnocení enhancement - kvantitativní i kvalitativní. Nehodnotí se jen absolutní výška časného enhancement (benigní léze jako fibroadenom může mít vyšší enhancement než karcinom), ale prioritní se jeví hodnocení chování enhancement v čase pomocí time-to-intensity křivek. Rozlišují se 3 základní tvary křivky : (1) kontinuální nárůst jako znak benigní léze, (2) plateau (kolísá +/- 10%) jako znak možné malignity a (3) wash-out fenomen (rychlý pokles) jako prioritní znak malignity. Léze, která má morfologicky benigní vzhled v nativním MR, MG i UZ obraze (hladká kontura, homogenní, struktura, homogenní enhancement) může vykazovat maligní charakter křivky (obr. 3 A.-D.).

Výše již několikrát zmíněný lobulární karcinom je pro MR mamografii velkou výzvou, jeho obrazu je věnována velká pozornost. Proti duktálnímu karcinomu má lobulární karcinom větší tendenci k multicentricitě, multifokalitě a bilateralitě. Je známa jeho horší viditelnost v mamografickém obraze, která je podmíněna charakterem růstu lobulárního karcinomu. Fibroproliferativní, desmoplastická reakce typická pro duktální karcinom zde může být velmi málo vyjádřena. Fibrózní stroma je však hlavním morfologickým podkladem dobré „viditelnosti“ tumoru v mamografickém obraze (jako sytého jádrového stínu tumoru s vyšší denzitou proti okolní žláze). Buňky lobulárního karcinomu se infiltrativně periduktálně a perilobulárně šíří žlázou, kterou využívají pro svůj růst jako jakousi „podpůrnou kostru“. Charakter růstu je přirovnáván k leukemickým infiltrátům. Tumor tak napodobuje strukturu žlázy a při malém podílu nebo absenci fibrózního stromatu je málo denzní a může tak, především v terénu denzní žlázy dlouho

unikat pozornosti. MR nezávislá na denzitě žlázy má předpoklad vyšší schopnosti záchytu, i zde jsou však určité limitace - enhancement lobulárního karcinomu je variabilnější než u duktálního karcinomu, může se vyskytnout jak netypický (benigní) charakter křivky nebo při zachovaném maligním charakteru křivky jen střední či dokonce nízké enhancement. Často diskutovanou otázkou zůstává detekce CIS, především DCIS. Pro primární detekci se MRM nejeví vysoce sensitivní, především pro low grade DCIS - neexistuje specifické kritérium, tvar křivky. High grade DCIS však ve většině vykazuje zřetelné enhancement (až 100%, Facius ECR 2005), low grade (G1) už jen kolem 70%.

Diskuse.

Ve většině indikací je MR prsu doplňkovou a nadřazenou metodou k MG a UZ. Jedinou výjimku tvoří právě sledování žen s vysokým rizikem Ca prsu. Zde je dnes považována za metodu rovnocennou s MG a UZ, u žen mladších 40 let pak za metodu jednoznačně vedoucí. Dnes už poměrně obsáhlé studie dokazují její vyšší účinnost v detekci karcinomu prsu proti MG a UZ. Němečtí autoři (Kuhl et al, 2004) uvádí soubor 529 rizikových asymptomatických žen se záchytem 43 karcinomů prsu: použití jen MG sensitivita 63%, 35% N+, 26% intervalový Ca, kombinace MR+MG+UZ sensitivita 93%, 16% N+, 2% intervalový Ca, 58% T<10mm, N0.

Britská multicentrická studie MARIBS (Leach et al, 2005) uvádí 649 rizikových asymptomatických žen ve věku 35-49 let se záchytem 35 karcinomů prsu : sensitivita všechny ženy MG 40%, MR 77%, MR+MG 94%, nosičky mutace BRCA1 MG 23% , MR 92%, MR+MG 92%, specifická všechny ženy MG 93%, MR 81%, MR+MG 77%, BRCA1 mutace MG 89%, MR 79%, MR+MG 72%, N+ 20%.

Z uvedených dat zřetelně vyplývá vyšší účinnost programů se zařazenou MR prsu. MG si sice udržuje vysokou specifitu, sensitivita však výrazně klesá (až uváděných extrémních 23% u BRCA1 nosiček). Jinak řečeno, co MG „vidí“ s vysokou přesností rozliší na benigní a maligní, vidí ale jen 23% lézí!. MR byt s nižší specifitou „vidí“ 92% - ne vždy jednoznačně rozliší etiologii, ale změnu „vidí“ a může ji tedy sledovat, biopsovat ...

Význam preventivního sledování částečně vyplývá i z retrospektivní analýzy uvedené v úvodu – podařilo se vytipovat 20 žen, které byly již nějakou dobu sledovány v MOU před diagnózou karcinomu prsu (nejčastěji pro již předchozí Ca prsu

či jinou předchozí malignitu), sledování v té době bylo pouze MG a UZ. I když nebyla zařazena MR a nešlo o pevně nastavený program prevence, bylo 80% těchto tumorů ve stadiu T1 a z toho 40% T<10mm (v původní BRCA skupině jen 38% T1 a T<10mm 17%). N+ 35% (proti 50% ve studii).

Nabízí se otázka proč preventivní, a tedy sekundární sledování, které byt relativně účinné, vždy slouží jen k časné diagnóze již vzniklého karcinomu prsu, když existují jiné, relativně účinnější forma prevence – profylaktická mastektomie. Profylaktická mastektomie představuje v podstatě primární prevenci, účinnost se udává 95-100%. Otázka i odpověď je však složitější. Ne všechny ženy budou ochotny k ní přistoupit, pokud vůbec pak nejspíše po proběhlém mateřství (nutno si uvědomit, že často jde o ženy zcela zdravé, jen s prokázaným nosičstvím genetické mutace!). Jde o náročný operační výkon se všemi riziky vyplývajícími z operace samotné i rizikem nepříznivého kosmetického efektu. Britské a holandské studie uvádí jak zvýšení pocitu bezpečí (v UK 45% nosiček BRCA mutace má profylaktickou mastektomii), tak snížení kvality života vlivem bolesti, snížení sebevědomí i problémy v sexuální oblasti. Nutno si také uvědomit, že udávaná účinnost snížení rizika o téměř 100% je izolovaný fakt.

Jde-li o ženu s již diagnostikovaným Ca prsu, pak minimálně první tři roky je více ohrožena disseminací tohoto karcinomu, než druhostranným nádorem prsu. U zdravé nosičky pak vstupuje fakt rizika ovariálního karcinomu, který byt s nižším rizikem a vznikem v pozdějším věku je provázen vysokou mortalitou. Studie tak uvádí modelové life-expectancy pro profylaktickou

mastektomii 3-5 roků u zdravé nosičky mutace a asi jen 0,5-2 roky u nosičky mutace s diagnózou karcinomu prsu. Jako nejúčinnější (a nešetnější) se proto jeví kombinace profylaktické adnexektomie s intenzivním mamologickým sledováním. Profylaktické mastektomie zatím není považována za metodu první volby.

Závěr.

Jaký má tedy program být? Účinný, cílem je maximum nálezů ve stadiu T1N0. Musí respektovat charakter žlázy sledovaných žen (pre i postmenopauza), charakter tumorů. U mladé denzní žlázy mamografie ustupuje do pozadí, vedoucí je magnetická rezonance, případně sonografie. Ani jedna metoda není dokonalá, výhodou je kombinace metod – MR+UZ u mladých žen, MR+MG+UZ u žen nad 40 let. Jde o tumory vysokého gradu, s předpokladem rychlého růstu, je proto nutný krátký interval vyšetření, maximálně 1 rok, optimální se ukazuje MR+UZ (MR+MG+UZ) 1x ročně a každých 6 měsíců UZ. Takto nastavený protokol s pravidelným každoročním zařazením MR prsu byl pro ženy s vysokým rizikem karcinomu prsu zaveden i v Masarykově onkologickém ústavu. Stejně tak je důležité respektovat i přání a ochotu ženy do programu vstoupit. Má poskytovat pocit bezpečí, ne zvyšovat pocit stigmatizace vysokým rizikem malignity. Přeje-li si žena být sledována méně často, je nutné to respektovat.

Práce byla podpořena grantem MZČR MZO 00209805

Literatura:

1. Baum F., Fischer U. et al. Classification of hypervascularized lesions in CE MR images of the breast. *Eur Radiol* 2002, 12:1087-1092.
2. Brown J. et al. Incidental Enhancing Lesions Found on MR Imaging of the Breast. *AJR*, 176(5): 1249.
3. Hartmann L. C., Sellers T. A. et al. Efficacy of Bilateral Prophylactic Mastectomy in BRCA1 and BRCA2 Gene Mutation carriers. *JNCI*, 2001, 93: 1633-7.
4. Heywang-Kobrunner S.H., Bick U. et al. International investigation of breast MRI: results of a multicentre study (11 sites) concerning diagnostic parameters for contrast-enhanced MRI on 519 histopathologically correlated lesions. *Eur Radiol* 2001, 11:531-546.
5. Heywang-Kobrunner S.H., Viehweg P. et al. Contrast-enhanced MRI of the breast: accuracy, value, controversies, solutions. *EJR* 1997, 24(2):94-108.
6. Jacobs M.A., Barker P.B. et al. Benign and Malignant Breast Lesions: Diagnosis with Multiparametric MR Imaging. *Radiology* 2003, 229:225-232.
7. Kriege M., Brekelmans T.M. et al. Efficacy of MRI and Mammography for Breast-Cancer Screening in Women with a Familial or Genetic Predisposition. *NEJM* 2004, 351:427-437.
8. Kuhl C., Schrading S. et al. Mammography, Breast Ultrasound, and Magnetic Resonance Imaging for Surveillance of Women at High Familial Risk for Breast Cancer. *JCO*, 2005, 23(33): 8469-8476.
9. Kuhl C., Schrading S. et al. The „EVA“ Trial : Evaluation of the Efficacy of Diagnostic Methods (Mammography, Ultrasound, MRI) in the secondary and tertiary prevention of familial breast cancer. Preliminary results after the first half of the study period. *Rofo*, 2005, 177(6): 818-827.
10. Kuhl C. et al. Breast MR Imaging Screening in 192 Women Proved or Suspected to Be Carriers of a Breast Cancer Susceptibility Gene: Preliminary Results. *Radiology* 2000, 215: 267-279.
11. Kuhl C., Kuhn W., Management of women at high risk for breast cancer : New imaging beyond mammography. *The Breast*, 2005, 14(6): 480-486.
12. Kuhl C., et al. Healthy premenopausal breast parenchyma in dynamic contrast-enhanced MR imaging of the breast : normal contrast medium enhancement and cyclical phase dependency. *Radiology*, 2004, 203(1): 137.
13. Kuhl C., Mielcarek P. et al. Dynamic Breast MR Imaging: Are Signal Intensity Time Course Data Useful for Differential Diagnosis of Enhancing Lesions? *Radiology* 1999, 211:101-110.
14. Leach M.O., Sreening in women et genetic risk of breast cancer: Results of the UK multicentre study of magnetic resonance imaging (MRI) and X-ray mammography (XRM). *ASCO* 2005, www.ASCO.org
15. Liberman L., Morris E. A. et al. Probably benign lesions at magnetic resonance imaging. Preliminary experience in high-risk women. *Cancer*, 2003, 98(2): 377-388.
16. Orel S., Schnall M., MR Imaging of the Breast for the Detection, Diagnosis, and Staging of the Breast. *Radiology* 2001, 220:13-30.
17. Sardanelli F., MultiHance for dynamic MR imaging of the breast. *Eur Radiol Suppl* 2004, 14(7):65-70.
18. Sardanelli F., Giuseppetti G.M. et al. Sensitivity of MR versus mammography for detecting foci of multifocal/multicentric breast cancer in fatty and dense breasts using the whole breast pathologic examination as a standard of truth. *AJR* 2004
19. Schrag D., Kuntz K. et al. Life Expectancy Gains from Cancer Prevention Strategies for Women With Breast Cancer and BRCA1 or BRCA2 Mutations. *JAMA*, 2000, 283: 617-624.
20. Stoutjesdijk, M.J., Boetes C. et al. Magnetic Resonance Imaging and Mammography in Women With a hereditary Risk of Breast Cancer, *JNCI*, 2001, 93:1095-1102.
21. Vasen H.F.A. et al. Early detection of breast and ovarian cancer in families with BRCA mutations. *Eu J of cancer*, 2005, 41: 549-554.
22. Vasen H.F.A., Haites N.E. et al. Current Policies for Surveillance and Management in Women at Risk of Breast and Ovarian Cancer: a Survey Among 16 European Family Cancer Clinics. *Eur J Cancer*, 1998, 38(12): 1922-1926.
23. Warner E. et al. Surveillance of BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers With Magnetic Resonance Imaging, Ultrasound, Mammography, and Clinical Breast Examination. *JAMA*, 2004, 292:1317-25.
24. Warner E. et al. Comparison of Breast Magnetic Resonance Imaging, Mammography and Ultrasound for Surveillance of Women at High Risk for Hereditary Breast cancer. *JclinOn*, 2001, 19:3524-3531.