

Ocena przydatności angiografii dopplerowskiej (AD) w diagnostyce różnicowej zmian złośliwych i niezłośliwych sutka u kobiet w okresie menopauzy

Evaluation of usefulness of doppler angiography in differential diagnosis of malignant and benign breast lesions in women during menopause

Bogusław Dębniak¹, Lucyna Kramer², Mariusz Dubiel³

Cel. Powstające w procesie neoangiogenezy naczynia, różniąc się od prawidłowych budową, przebiegiem oraz obecnością przetok tętniczo-żylnych utrudniają ocenę przepływów w naczyniach zmian gruczołów sutkowych techniką kolorowego dopplera. Celem pracy było ocena użyteczności AD w diagnostyce różnicowej zmian złośliwych i niezłośliwych kobiet w okresie menopauzy z wykorzystaniem komputerowej analizy uzyskanych obrazów celem zwiększenia obiektywności metody.

Materiały i metody. Rejestracji obrazów w systemie angiografii dopplerowskiej dokonano u 38 kobiet ze złośliwym oraz u 24 z niezłośliwym charakterem zmian. Grupę kontrolną stanowiło 37 zdrowych pacjentek w okresie menopauzy. Przepływ tkankowy krwi w zmianach złośliwych i niezłośliwych oraz tkankach gruczołu sutkowego zdrowych pacjentek był dokonywany przy pomocy aparatu firmy Acuson 128XP zaopatrzonego w głowicę liniową 7 MHz, z opcją AD. Uzyskiwane obrazy rejestrowane były na kasetach S-VHS, a następnie odtwarzane przy pomocy magnetowidu połączonego z komputerem, transmitowane za pomocą karty QuickCapture i analizowane przy pomocy programu HLImage⁺⁺ 97 umożliwiającego ocenę 8-bitowych obrazów w 256 stopniach skali szarości. Wynikiem była półilościowa ocena całkowitego przepływu krwi w obrębie narządu

Wyniki. W badanej grupie wszystkie wartości sygnałów, zarówno zmian złośliwych jak i niezłośliwych, były powyżej górnej granicy normy krzywej referencyjnej. Unaczynienie zmian złośliwych było większe niż zmian niezłośliwych ($p < 0,00001$) oraz większe w zmianach niezłośliwych w porównaniu do tkanek zdrowych gruczołów sutkowych ($p < 0,00001$).

Wniosek. Stosunkowo wysoka czułość i specyficzność AD w diagnostyce różnicowej zmian gruczołów sutkowych pozwala na jej wykorzystanie w sonomammografii.

Słowa kluczowe: angiografia dopplerowska (AD), neoangiogeneza, guzy sutka, menopauza

(Przegląd Menopauzalny 2003; 5:58–62)

¹Oddział Ginekologiczno-Położniczy Szpitala Wojewódzkiego w Gorzowie Wlkp., ordynator: dr n. med. Bogusław Dębniak

²Katedra i Zakład Informatyki i Statystyki AM w Poznaniu, kierownik: prof. dr hab. Jerzy A. Moczko

³Katedra i Klinika Perinatologii i Ginekologii w Poznaniu, prof. dr hab. Grzegorz H. Bręborowicz



Wstęp

Powstające w procesie neoangiogenezy naczynia, różniąc się od prawidłowych budową, przebiegiem oraz obecnością przetok tętniczo-żylnych utrudniają ocenę przepływów w naczyniach zmian gruczołów sutkowych techniką kolorowego dopplera.

Celem pracy była ocena użyteczności AD w diagnostyce różnicowej zmian złośliwych i niezłośliwych u kobiet w okresie menopauzy, z wykorzystaniem komputerowej analizy uzyskanych obrazów, celem zwiększenia obiektywności metody. W badanej grupie wszystkie wartości sygnałów, zarówno zmian złośliwych, jak i niezłośliwych były powyżej górnej granicy normy krzywej referencyjnej. Unaczynienie zmian złośliwych było większe niż zmian niezłośliwych ($p < 0,00001$), oraz większe w zmianach niezłośliwych w porównaniu do tkanek zdrowych gruczołów sutkowych ($p < 0,00001$). Stosunkowo wysoka czułość i specyficzność AD w diagnostyce różnicowej zmian gruczołów sutkowych pozwala na jej wykorzystanie w sonomammografii.

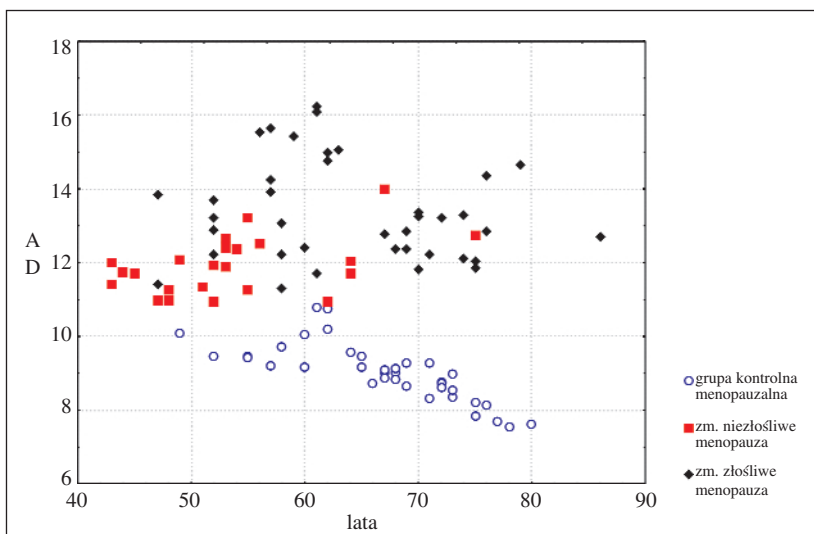
Angiogeneza – powstawanie nowego unaczynienia jest zjawiskiem złożonym. Odgrywa dużą rolę w warunkach fizjologicznych, takich jak embriogeneza, menstruacja, oraz w procesach gojenia się ran. W tych warunkach odbywa się ona pod stałą kontrolą, z jednej strony czynników stymulujących rozwój naczyń, z drugiej czynników hamujących niekontrolowany wzrost naczyń krwionośnych [1–4]. Angiogeneza odgrywa również dużą rolę w wielu procesach patologicznych, takich jak choroba reumatyczna, retinopatia cukrzycowa oraz nowotwory złośliwe [1, 3, 5]. Po raz pierwszy Folkman zwrócił uwagę na istotny udział angiogenezy w rozwoju nowotworów złośliwych [6]. Guzy nowotworowe mogą do wielkości 2–3 mm rozwijać się bez współudziału naczyń na drodze zwykłej dyfuzji, lecz dalszy ich rozwój uzależniony jest od udziału procesu angiogenezy [7–9]. Powstające w tym procesie naczynia różnią się od prawidłowych zarówno budową, przebiegiem, jak i istnieniem częstych przetok tętniczo-żylnych [10]. Ponadto kompresja guza na przebiegające w nim naczynia krwionośne może prowadzić do redukcji dystalnych części naczyń. W rzadkich przypadkach dochodzi do wrastania guza do środka naczyń, prowadząc do jego nekrozy [10]. Ocena przepływów metodą kolorowego dopplera w tych warunkach może być nieco utrudniona [10, 11]. Zastosowanie w ostatnich latach systemu angiografii dopplerowskiej do oceny stopnia ukrwienia zmian stworzyło nowe możliwości w zakresie różnicowania zmian złośliwych i łagodnych gruczołów sutkowych [4, 12, 13]. Przedmiotem badań była ocena użyteczności angiografii dople-

rowskiej w diagnostyce różnicowej zmian złośliwych i niezłośliwych gruczołów sutkowych u kobiet w okresie menopauzy, na podstawie analizy komputerowej uzyskanych obrazów.

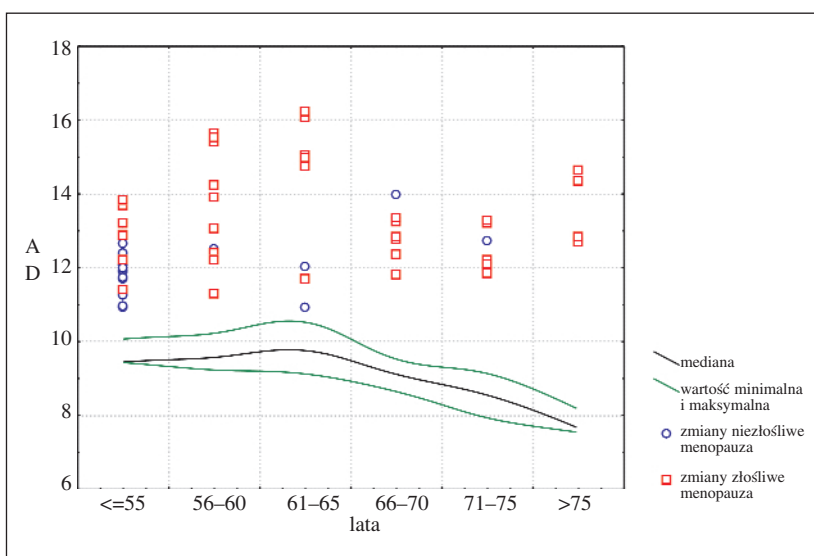
Materiał i metodyka

Rejestracji obrazów w systemie angiografii dopplerowskiej dokonano u 38 kobiet ze złośliwym oraz u 24 z niezłośliwym charakterem zmian. Grupę kontrolną stanowiło 37 pacjentek w okresie menopauzy niestosujących żadnej terapii hormonalnej. Pole mapowania kolorem obejmowało tkankę guza wraz z jego obrzeżami. Diagnostyka była przeprowadzona w latach 1997–2000 w SPSzW Nr 2 w Gorzowie Wlkp., po uzyskaniu zgody od pacjentek. Przepływ tkankowy krwi w zmianach złośliwych i niezłośliwych oraz tkankach gruczołu sutkowego zdrowych pacjentek był dokonywany przy pomocy aparatu firmy Acuson 128XP (Acuson Corp., Mountain View, Kalifornia, USA), zaopatrzonego w głowicę liniową o częstotliwości 7 MHz, pracującego w czasie rzeczywistym, z opcją angiografii dopplerowskiej (nazwa handlowa: Color Doppler Energy, CDE, Power Doppler, PW). Obrazy uzyskiwane w systemie AD były rejestrowane na kasetach magnetowidowych w systemie S-VHS, a następnie odtwarzane przy pomocy magnetowidu S-VHS firmy Panasonic, który był połączony z komputerem firmy PC. Obrazy były transmitowane za pomocą karty QuickCapture (Data Translation Inc., USA), która umożliwiała odtwarzanie ruchomych obrazów na ekranie komputera. Obraz był poddawany analizie przy pomocy programu HLImage⁺⁺ 97, umożliwiającego ocenę 8-bitowych obrazów w 256 stopniach skali szarości. Pole mierzonej powierzchni wykazywano w cm². Po zatrzymaniu wybranego obrazu na ekranie komputera i dostosowaniu skali obrazu w centymetrach, dokonywano 2-krotnego pomiaru wartości skali szarości badanego pola reprezentującej wartość sygnału z danego narządu, biorąc wartość średnią do końcowej analizy. Wynikiem była półilościowa ocena całkowitego przepływu krwi w obrębie narządu. Na podstawie uzyskanych wyników badań u zdrowych kobiet wyznaczono krzywe referencyjne. Komputerowej analizy obrazów otrzymanych w systemie angiografii dopplerowskiej dokonano w Klinice Perinatologii i Ginekologii AM w Poznaniu. Analiza statystyczna wyników przeprowadzonych badań została dokonana w Katedrze i Zakładzie Informatyki i Statystyki AM w Poznaniu.





Ryc. 1. Rozrzut wyników przepływu tkankowego krwi uzyskanych w angiografii dopplerowskiej w grupie zdrowych kobiet, zmianach złośliwych i niezłośliwych gruczołów sutkowych na cm^2 badanej powierzchni w okresie menopauzy w zależności od wieku



Ryc. 2. Obraz krzywej referencyjnej dla wartości sygnału uzyskanego w wyniku komputerowej analizy obrazów gruczołu sutkowego, otrzymanych w systemie angiografii dopplerowskiej wraz z naniesionymi wartościami sygnału, uzyskanymi w wyniku pomiaru przepływu tkankowego krwi w obrębie zmian złośliwych i niezłośliwych gruczołów sutkowych w okresie menopauzy w zależności od wieku

Wyniki i omówienie

Wartości sygnału AD w zdrowych gruczołach sutkowych u kobiet w okresie menopauzy, miały do 65. roku życia charakter stabilny, natomiast po 65. roku życia obserwowano niewielką tendencję spadkową (ryc. 1., 2.). U wszystkich pacjentek ze złośliwymi zmianami (100% badanej grupy) uzyskane wartości sygnału

były zdecydowanie powyżej wartości maksymalnych krzywej referencyjnej. Podobne zjawisko obserwowano w grupie pacjentek z niezłośliwym charakterem zmian (ryc. 2.).

Na ryc. 3. przedstawiono średnie wartości sygnału AD przypadające na cm^2 powierzchni badanych zmian w okresie menopauzy.

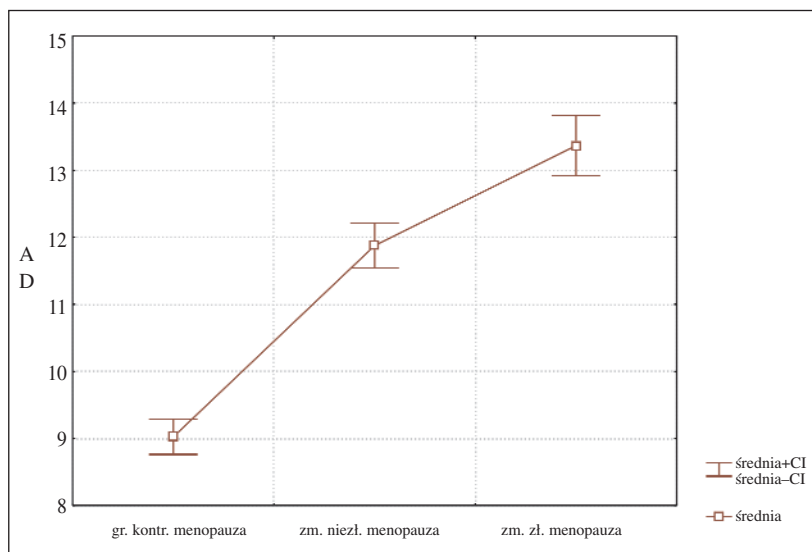
Ocenę przydatności systemu angiografii dopplerowskiej w różnicowaniu zmian złośliwych i niezłośliwych gruczołów sutkowych u kobiet w okresie menopauzy dokonano przy pomocy krzywej ROC (ryc. 4.)

Dyskusja

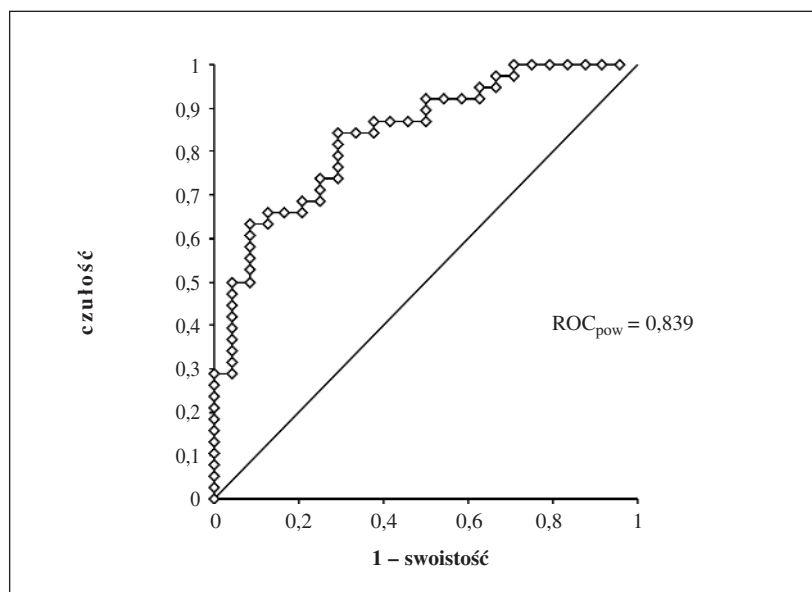
Komputerowa analiza sygnału uzyskanego w systemie angiografii dopplerowskiej stanowi półilościową ocenę poruszających się krwinek czerwonych. Dokładne uzyskanie wartości perfuzji krwi w ml/min tą metodą nie jest możliwe, ze względu na niemożność obrazowania przepływu krwi w naczyniach włosowatych. Możliwość jednak obrazowania przepływów tą techniką w bardzo małych naczyniach, gdzie występuje już brak koloru w kolorowym dopplerze wydaje się mieć duże znaczenie zarówno w patologii ciąży, radiologii oraz ocenie stopnia ukrwienia guzków gruczołów sutkowych [14–17]. Ukrwienie zdrowych gruczołów sutkowych jest uzależnione od indywidualnych cech osobniczych, od wieku kobiet oraz fazy cyklu miesięczkowego [14, 18, 19]. Wyniki badań własnych wykazują, że wartości sygnału AD w zdrowych gruczołach sutkowych u kobiet w okresie menopauzy miały do 65. roku życia charakter stabilny, natomiast po 65. roku życia wykazywały niewielką tendencję spadkową. U wszystkich pacjentek ze złośliwymi zmianami (100% badanej grupy) uzyskane wyniki były zdecydowanie powyżej wartości maksymalnych krzywej referencyjnej. Podobne zjawisko stwierdzono w grupie pacjentek z nie-



złośliwym charakterem zmian. Przeprowadzona analiza statystyczna testem Manna-Whitneya wykazała jednak duże różnice istotne statystycznie między zmianami niezłośliwymi i złośliwymi ($p < 0,00001$), wskazujące na zdecydowanie większe ukrwienie zmian złośliwych. Stwierdzenie jakiegokolwiek zmiany wykazującej większe ukrwienie od otaczających ją tkanek w tej fazie wieku kobiety powinno być podstawą do wdrożenia dalszego jej diagnozowania. Potwierdzeniem zdecydowanie gorszego ukrwienia zdrowych gruczołów sutkowych w okresie menopauzy są uzyskane w badaniach własnych średnie wartości sygnału AD przypadające na 1 cm^2 badanych powierzchni w porównaniu do uzyskanych w obydwu rodzajach zmian (ryc. 3.). Najniższe średnie wartości uzyskano w grupie kontrolnej obejmującej zdrowe kobiety i różniły się istotnie statystycznie zarówno od zmian niezłośliwych ($p < 0,00001$), jak i złośliwych ($p < 0,00001$). Średnie wartości sygnału uzyskane w grupie zmian niezłośliwych były większe niż w grupie kontrolnej, ale zdecydowanie mniejsze niż w zmianach złośliwych ($p < 0,00001$). W ostatnich latach zostały podjęte próby wykorzystania techniki AD w diagnostyce różnicowej zmian chorobowych gruczołów sutkowych. Raza stosując tę technikę poddał ocenie penetrujące z obwodu do środka guza naczynia i stwierdził dużą jej przydatność w różnicowaniu zmian złośliwych i niezłośliwych gruczołów sutkowych [17]. Teh porównując walory techniki kolorowego dopplera z angiografią dopplerowską w ocenie unaczynienia zmian złośliwych i niezłośliwych gruczołów sutkowych wykazał lepszą przydatność tej drugiej metody w diagnostyce różnicowej [4]. Podobne wyniki uzyskali inni autorzy [13, 20, 21]. Zdaniem natomiast Birdwella i Kooka, angiografia dopplerowska ma ograniczone możliwości w różnicowaniu zmian złośliwych i niezłośliwych gruczołów sutkowych [14, 22]. Wydaje się jednak, że mimo wszelkich krytycznych zastrzeżeń dotyczących tej metody,



Ryc. 3. Średnie wartości sygnału uzyskane w systemie angiografii dopplerowskiej przypadające na cm^2 powierzchni badanych zmian w okresie menopauzy



Ryc. 4. Krzywa ROC dla oceny przydatności AD różnicowania zmian złośliwych i niezłośliwych gruczołów sutkowych w okresie menopauzy

może być ona wykorzystana nie tylko w różnicowaniu zmian gruczołów sutkowych, ale także w monitorowaniu niezłośliwych zmian rozpoznanych metodą biopsji aspiracyjnej cienkoigłowej oraz monitorowaniu pacjentek otrzymujących chemioterapię. Stosunkowo wysoka czułość i swoistość angiografii dopplerowskiej pozwala uznać tę metodę za ważne narzędzie w sonomammografii. Ujemną stroną angiografii dopplerowskiej jest konieczność wykonywania dość skomplikowanej komputerowej oceny uzyskanych obrazów, będąc wyzwaniem dla producentów sprzętu.



Summary

Objective. Newly formed capillars have chaotic, often sinusoid network with frequent arteriovenous fistulas leading to improper blood flow. Evaluation of blood perfusion in breast tissue by the use of color doppler under such circumstances is difficult.

The aim of our study was to evaluate the usefulness of doppler angiography (DA) with computer analysis of recorded signals in differential diagnosis of malignant and benign breast tumors in women during menopause.

Material and methods. Recording of signals in the system of doppler angiography (DA) was performed in 24 patients with benign breast tumors and 38 patients with breast cancer. Control group consisted of 37 healthy women during menopause.

The evaluation of the blood perfusion in benign and malignant breast tissues and healthy tissues was done with an Acuson 128XP (Acuson Corp., Mountain View, Kalifornia, USA) using 7 Mhz „real-time” transducer with a doppler angiography option. DA images were recorded on S-VHS videotape and transmitted for computer analysis to PC with a QuickCapture frame grabber board (Data Translation Inc., USA). The image was analysed with the HLLImage⁺⁺ 97 software, enabling evaluation of 8-bit pictures in 256 gray scale. The result was the semi-quantitative evaluation of blood perfusion within the organ.

Results. In examined group all values of DA signals, both in patients with malignant and benign breast tumors, were above upper limits of the reference line. Blood perfusion was larger in breast cancer in comparison to benign lesions ($p < 0.0001$); it was also larger in benign lesions in comparison to healthy breast tissues ($p < 0.00001$).

Conclusion. High sensitivity and specificity of doppler angiography in differential diagnosis of malignant and benign breast lesions allows to consider this method as an important tool of sonomammography

Key words: power doppler angiography, neoangiogenesis, breast tumors, menopause

Piśmiennictwo

1. Augustin HG. *Angiogeneseforschung – Quo vadis?* Ophthalmologe 2003; 100: 104-10.
2. Magennis DP. *Angiogenesis: a new prognostic marker of breast cancer.* British Journal of Biomedical Science 1998; 55: 214-20.
3. Schor AM, Schor SL. *Tumor angiogenesis.* J Pathology 1983; 141: 385-413.
4. Teh W. *Power Doppler bolsters breast tumor evaluations.* Diagnostic Imaging 1999; 21, 3: 67-73.
5. Jain RK. *Tumor Angiogenesis and Accessibility: Role of Vascular Endothelial Growth Factor Seminars in Oncology.* 2002; Vol 29, 6, Suppl 16: 3-9.
6. Folkman J. *Tumor Angiogenesis: Therapeutic Implications.* The New England Journal of Medicine 1971; 18: 1182-6.
7. Folkman J. *Role of Angiogenesis in Tumor Growth and Metastasis Seminars in Oncology,* 2002; Vol 29, 6, Suppl 16: 15-8.
8. Gimbrone M, Leapman SB, Cotran RS, et al. *Tumor Dormancy in Vivo by Prevention of Neovascularization.* The Journal of Experimental Medicine 1972; Volume 136: 261-76.
9. Kerbel RS. *Tumor angiogenesis: past, present and the near future.* Carcinogenesis. Oxford University Press, 2000; Vol. 21, No 3: 505-15.
10. Delorme S. *Dopplersonographie des Mammakarzinoms.* Radiologie 1993; 33: 287-91.
11. Milz P, Kessler M, Lienemann A, et al. *Blutflussdarstellung in Herdbefunden der Mamma mittels der Power-Doppler-Sonographie. Ein neuer Ansatz zur Dignitätsbeurteilung?* Fortschr Roentgenstr 1998; 169: 236-44.
12. Draghi F, Campani R. *Il power Doppler nella senologia: risultati preliminari.* La Radiologia Medica – Radiol Med 1996; 91: 577-80.
13. Wright IA, Pugh ND, Lyons K, et al. *Power Doppler in breast tumours: a comparison with conventional colour doppler imaging.* European Journal of Ultrasound 1998; 7: 175-81.
14. Birdwell RL, Ikeda DM, Jeffrey SS, et al. *Preliminary Experience with Power Doppler Imaging of Solid Breast Masses.* AJR 1997; 169: 703-707.
15. Cosgrove D, Bamber J, Davey J, et al. *Color Doppler Signals From Breast Tumors.* Radiology 1990; 176: 175-80.
16. Dubiel M, Gudmundsson S, Kozber H, et al. *Lung tissue Color Doppler Energy in the prediction of lung maturity.* Archives in Perinatal Medicine 1997; 3: 5-61.
17. Raza S, Baum JK. *Solid Breast Lesions: Evaluation with Power Doppler US.* Radiology 1997; 203: 164-168.
18. Madjar H, Vetter M. *Untersuchungen zur normalen Vaskularization der weiblichen Brust durch Doppler.* Ultraschall in Med 1992; 13: 171-7.
19. Potten CS, Watson RJ, Williams GT, et al. *The effect of age and menstrual cycle upon proliferative activity of the normal human breast.* Br J Cancer 1998; 58: 163-70.
20. Hayashi N, Miyamoto Y, Nakata N, et al. *Breast Masses: Color Doppler, Power Doppler, and Spectral Analysis.* Findings J Clin Ultrasound 1998; 26: 231-8.
21. Martinoli C, Pretolosi F, Crespi G, et al. *Power Doppler sonography: clinical applications.* European Journal of Radiology 1998; 28: 133-40.
22. Kook SH, Park HW, Lee Y-R, et al. *Evaluation of Solid Breast Lesions with Power Doppler Sonography.* J Clin Ultrasound 1999; 27: 231-7.

Adres do korespondencji

Oddział Położniczo-Ginekologiczny
Szpitala Wojewódzkiego
w Gorzowie Wlkp.
ul. Warszawska 48
66-400 Gorzów Wlkp.

