

# Magnetska rezonancija u preoperativnoj dijagnostici karcinoma dojke

---

**Tomašinec, Sara**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2015**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:337127>

*Rights / Prava:* [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2025-03-14**



*Repository / Repozitorij:*

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU**

**MEDICINSKI FAKULTET**

**Sara Tomašinec**

**Magnetska rezonancija u preoperativnoj  
dijagnostici karcinoma dojke**

**DIPLOMSKI RAD**



**Zagreb, 2015.**

Ovaj diplomski rad izrađen je u Kliničkom zavodu za dijagnostičku i intervencijsku radiologiju Kliničkog bolničkog centra Zagreb pod vodstvom doc. dr. sc. Maje Prutki, dr. med. i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2014/2015.

## **POPIS KRATICA**

BRCA = gen karcinoma dojke (engl. *breast cancer gene*)

DCIS = duktalni karcinom *in situ* (engl. *ductal carcinoma in situ*)

FA = engl. *Flip Angle*

FOV = engl. *Field Of View*

HER2 = receptor za humani epidermalni čimbenik rasta 2 (engl. *human epidermal growth factor receptor 2*)

IDC = invazivni duktalni karcinom (engl. *invasive ductal carcinoma*)

ILC = invazivni lobularni karcinom (engl. *invasive lobular carcinoma*)

LCIS = lobularni karcinom *in situ* (engl. *lobular carcinoma in situ*)

MR = magnetska rezonancija

NEX = engl. *Number Of Excitations*

NPI = Nottinghamski prognostički indeks

TE = engl. *Echo Time*

TNM = sustav za određivanje stadija tumora (engl. *Tumour, lymph Node, Matastasis*)

TR = engl. *Repetition Time*

TRIM = mjerena snimka magnetske rezonancije (engl. *Turbo Inversion Recovery Magnitude*)

UZV = ultrazvuk

## SADRŽAJ

1. SAŽETAK .....	I
2. SUMMARY .....	II
3. UVOD .....	1
3.1. Dojka .....	1
3.2. Tumori dojke.....	2
3.2.1. Dobroćudne promjene dojke i promjene granično malignog potencijala .....	2
3.2.2. Karcinom dojke .....	3
3.2.2.1. Neinvazivni karcinomi dojke .....	3
3.2.2.2. Invazivni karcinomi dojke .....	4
3.3. Radiološka dijagnostika karcinoma dojke .....	5
3.3.1. Mamografija .....	5
3.3.2. Ultrazvuk dojke .....	6
3.3.3. Magnetska rezonancija dojke .....	6
3.4. Liječenje karcinoma dojke .....	8
3.4.1. Kirurško liječenje karcinoma dojke .....	10
3.4.2. Radioterapija u liječenju karcinoma dojke .....	12
3.4.3. Kemoterapija i hormonska terapija karcinoma dojke .....	12
4. HIPOTEZA .....	14
5. CILJEVI RADA .....	15
6. MATERIJALI I METODE .....	16
7. REZULTATI .....	18
8. RASPRAVA .....	20
9. ZAKLJUČAK .....	24
10. ZAHVALE.....	25
11. LITERATURA.....	26
12. ŽIVOTOPIS .....	29

# 1. SAŽETAK

Magnetska rezonancija u preoperativnoj dijagnostici karcinoma dojke

Sara Tomašinec

**Cilj.** Svrha istraživanja je retrospektivno analizirati točnost preoperativnog MR pregleda u procjeni postojanja dodatnih tvorbi u dojkama kod bolesnica s dijagnosticiranim karcinomom dojke i analizirati kako nalaz MR-a utječe na terapijski postupak kod bolesnica.

**Materijali i metode.** U retrospektivno istraživanje uključeno je 20 bolesnica kod kojih je biopsijom širokom iglom potvrđen karcinom dojke. Kod svih bolesnica učinjen je preoperativni MR pregled dojki. Ukoliko je nalaz MR-a ukazao na postojanje suspektnih tvorbi, kod bolesnica je učinjena biopsija dojke širokom iglom ili je učinjena kirurška biopsija. Uspoređene su odluke o vrsti operacijskog zahvata donesene temeljem nalaza MR pregleda dojki.

**Rezultati.** MR pregledom je otkriveno ukupno 13 novih lezija. Biopsijom je utvrđeno da je 6 tvorbi (46,2%) je bilo maligno, a 7 (53,9%) benigno. U ipsilateralnoj dojci je MR-om pronađeno osam novih tvorbi, četiri su bile maligne i četiri tvorbe su bile benigne. U kontralateralnoj dojci je otkriveno pet lezija, od toga dvije maligne i tri benigne tvorbe. Kod 12 bolesnica (60,0%) nalaz MR-a nije imao učinka na odluku o terapijskom postupku. Kod dvije (10,0%) bolesnice temeljem nalaza MR-a učinjena je mastektomija, a lokalna ekscizija tumora proširena je kod tri (15,0%) pacijentice. U dvije (10,0%) bolesnice je učinjena biopsija lezija otkrivenih na MR-u te je napravljena dodatna markacija tvorbi žicom prije operacijskog zahvata. Jedna pacijentica je upućena na neoadjuvantnu kemoterapiju prije operativnog zahvata.

**Zaključak.** MR vrlo vrijedna i pouzdana metoda u otkrivanju dodatnih žarišta malignih procesa koji su ostali skriveni konvencionalnim metodama oslikavanja dojke, kako u ipsilateralnoj, tako i u kontralateralnoj dojci. Utvrđeno je da nalaz MR-a ima značajan utjecaj na terapijski pristup karcinomu dojke. Kod 40,0 % bolesnica, temeljem nalaza MR-a došlo je do promijene terapijskog plana u liječenju karcinoma dojke.

**Ključne riječi:** karcinom dojke, predoperativni MR dojke, kirurgija karcinoma dojke

## 2. SUMMARY

Magnetic resonance imaging in preoperative assessment of breast cancer

Sara Tomašinec

**Aim.** The purpose of this study is to retrospectively evaluate the accuracy of preoperative breast MRI in detection of additional breast tumours and to analyze the impact of preoperative MRI on the treatment among women with newly diagnosed breast cancer.

**Materials and methods.** The retrospective study included 20 women with core needle biopsy proven malignant breast tumour. All of the patients underwent preoperative bilateral breast MRI. A core needle biopsy or a surgical biopsy was done if there were any suspected lesions detected by MRI. A comparison between surgical plans prior and post MRI was made.

**Results.** Bilateral breast MRI detected 13 additional previously unsuspected lesions. Biopsy identified 6 lesions (46,2%) as malignant and 7 (53,9%) lesions as benign. MRI detected eight new lesions in the ipsilateral breast, four of them were malignant and four were benign. Five new lesions were detected in the contralateral breast, two were malignant and three were benign. MRI results did not have any impact on the therapy procedure in 12 patients (60,0 %). A mastectomy was done in two (10,0%) patients based on the MRI results, and a wider local excision was done in three (15,0 %) patients. Two patients (10,0 %) underwent an additional wire localization procedure before the operation. One patient underwent neoadjuvant chemotherapy before the operation.

**Conclusion.** MRI is a valuable and reliable method in detecting additional malignant tumours that remained hidden from the reach of conventional breast imaging methods, both in the ipsilateral and contralateral breasts. The study has shown that preoperative MRI has a big effect on the therapy approach to breast cancer. In 40,0 % of patients preoperative MRI caused alteration of breast cancer treatment plans.

**Key words:** breast cancer, preoperative breast MRI, breast cancer surgery

### 3. UVOD

#### 3.1. Dojka

Karcinom dojke najčešći je zloćudni tumor žena u Hrvatskoj i Europi. Prema podacima Državnog registra za rak za 2012. godinu, dojka je najčešće sijelo raka u žena u dobi od 30. do 79. godine života te na njega otpada gotovo četvrtina svih zloćudnih bolesti u žena (24%). U 2012. godini od raka dojke oboljelo je ukupno 2227 žena (1).

Dojke su parne egzokrine žlijezde, svaka se sastoji od 15-25 režnjeva složene tubuloalveolarne građe. Svaki režanj građen je od sustava kanalića, i to od glavnog izvodnog kanala (*ductus lactiferus*), segmentalnih i subsegmentalnih kanalića i terminalne duktulo-lobularne jedinice koju čine ekstralobularni duktus i lobulus. Lobulus je građen od acinusa (žlijezda) i intralobularnih duktusa između kojih se nalazi rahla vezivna stroma. Između lobula se nalaze gušća kolagenska stroma i masno tkivo. Izvodni kanali otvaraju se u bradavici – mamili, a ampularni dio kanala proširen je neposredno ispod bradavice (*sinus lactiferus*) (2).

Dojka se opskrbljuje krvlju iz više izvora. Lateralna torakalna arterija, koja je ogranak aksilarne arterije, opskrbljuje gornji lateralni kvadrant. Perforantni ogranci arterije mamarije interne služe za opskrbu medijalnih i centralnih dijelova, a ogranci interkostalnih arterija dovode krv donjem lateralnom kvadrantu. Aksilarna vena, vena mamarija interna i interkostalne vene glavni su putevi venske drenaže dojke, a ujedno i glavni putevi hematogenog metastaziranja karcinoma dojke (3). „Sentinel čvor“ jest naziv za prvi limfni čvor u koji se limfa drenira, tj. limfni čvor koji je prvi prožet tumorom (4). Bogata limfna drenaža dojke ima veliku dijagnostičku i terapijsku vrijednost. Dominantni put limfne drenaže iz svih dijelova dojke teče prema aksilarnim limfnim čvorovima. Manji dio limfe teče prema čvorovima u gornjem abdomenu i čvorovima u lancu arterije mamarije interne. Aksilarni čvorovi dijele se u tri razine: lateralno od velikog pektoralnog mišića, ispod malog pektoralnog mišića te medijalno i iznad malog pektoralnog mišića (3). Inervacija dojke potječe od prednjih i lateralnih kutanih ogranaka interkostalnih torakalnih živaca i cervikalnog pleksusa (3).



## 3.2. Tumori dojke

Tumori dojke mogu biti dobroćudni i zloćudni. Histološki, mogu nastati iz epitela ili strome i valja naglasiti da su epitelni tumori mnogo učestaliji od stromalnih (2). Maligni tumori, među kojima je najčešći karcinom dojke, najvažniji su patološki procesi koji zahvaćaju dojku i vrlo je važno njihovo rano otkrivanje. Dobroćudne promjene dojke nemaju toliku kliničku vrijednost, ali potrebno ih je razlikovati od karcinoma dojke (3).

### 3.2.1. Dobroćudne promjene dojke i promjene granično malignog potencijala

Dobroćudne promjene dojke obuhvaćaju fibrocistične promjene i proliferaciju duktalnog epitela.

Fibroadenom najčešći je dobroćudni tumor dojke. Često se nađe kod mladih žena, može biti okruglog ili lobularnog oblika, solitaran je, promjera 1- 3 cm. Mikroskopski ga treba razlučiti od zloćudnog tumora *phyllodes* (5). Fibrocistične promjene su mikroskopske promjene koje uključuju ciste, fibrozu i adenozu, a nastaju pod utjecajem hormonskih promjena tijekom svakog menstrualnog ciklusa. U svakom menstrualnom ciklusu, u luteinskoj fazi, događa se proliferacija epitela izvodnih kanalića i bubrenja veziva, da bi se za vrijeme menstrualnog krvarenja ove promjene povukle. Ako se ove promjene ne povuku, epitel nastavlja proliferirati, a vezivo bujati i pritiskati kanalić te distalno od mjesta pritiska nastaje cista. Fibroza nastaje umnažanjem gustog veziva. Adenoza je naziv za povećan broj acinusa u lobulu. Promjene su obično bilateralne i multifokalne te ne uzrokuju znatnije probleme kod žena (2).

Proliferacija duktalnog epitela svrstava se u skupinu lezija sa slabo povišenim rizikom za nastanak karcinoma dojke. U ovu skupinu promjena ubrajaju se: duktalna epitelna hiperplazija, sklerozirajuća adenoza, radijalni ožiljak i intraduktalni papilom. Simptomi su najčešće nespecifični ili ih nema, jedino se intraduktalni papilom očituje iscjerkom iz bradavice jer se nalazi u glavnom izvodnom kanalu ili laktiferom sinusu (2).

Atipična duktalna hiperplazija i atipična lobularna hiperplazija obilježene su proliferacijom epitela i pojavom atipičnih stanica, imaju znatan rizik za razvoj karcinoma dojke i svrstavaju se u skupinu promjena granično malignog potencijala (2).

Atipična duktalna hiperplazija jest prijelazni oblik prema intraduktalnom karcinomu, a atipična lobularna hiperplazija ima karakteristike lobularnog karcinoma *in situ* (2).

### 3.2.2. Karcinom dojke

Karcinom dojke jest epitelni zloćudni tumor, najčešće nastaje proliferacijom iz epitela terminalnih kanalića ili terminalne duktulo-lobularne jedinice (2).

Brojni predisponirajući čimbenici zaslužni su za nastanak karcinoma dojke. Karcinom dojke češće se javlja oko i nakon menopauze, kod žena s ranom menarhom i kasnijom menopauzom, nulipara i starijih prvorotkinja te žena koje nisu dojile. Kao rizični čimbenik istaknula se i genska predispozicija, odnosno pozitivna obiteljska anamneza. 13 % žena ima hereditarni oblik karcinoma dojke, od toga četvrtina ima mutacije tumor supresorskih gena - *BRCA 1* i *BRCA 2* (2). Iako se već godinama istražuje povezanost oralnih kontracepcijskih sredstava i nastanka karcinoma dojke, ipak nije jasno dokazano da uzimanje oralnih kontracepcijskih sredstava povećava rizik za nastanak karcinoma dojke (3).

Karcinom dojke učestaliji je u lijevoj dojci, oko 50% karcinoma nastaje u gornjem lateralnom kvadrantu, a 20% u središnjem kvadrantu ili oko bradavice. U 4% bolesnica javlja se bilateralno (2). Prema histološkoj klasifikaciji, većinom se radi o adenokarcinomima, a obzirom na sposobnost invazije kroz bazalnu membranu, dijele se na neinvazivne i invazivne (2).

#### 3.2.2.1. Neinvazivni karcinomi dojke

Neinvazivni karcinomi se još nazivaju i karcinomi *in situ*, dijele se na intraduktalne i intralobularne karcinome.

Duktalni karcinom *in situ* (DCIS) označava proliferaciju epitelnih stanica unutar kanalića i nema sposobnost stromalne invazije kroz bazalnu membranu kanalića. To je najčešći neinvazivni karcinom dojke, učestalost je 80% svih neinvazivnih karcinoma dojke. U otprilike 20% bolesnica promjene su obostrane. Najčešće se otkriju kod žena u dobi između 40 i 60 godina. Promjene nisu makroskopski vidljive i ne palpiraju se, već se karcinomske promjene otkriju slučajno mamografijom (2). Nakon kirurškog odstranjenja DCIS-a, prognoza je odlična, a ako se tumor ne ukloni, procjenjuje se da će do polovice svih žena razviti invazivni oblik dukalnog karcinoma (2).

Lobularni karcinom *in situ* (LCIS) neinvazivni je karcinom koji se nalazi unutar lobularnih acinusa, čini 20% svih neinvazivnih karcinoma i 3-5% svih karcinoma dojke. Češće se javlja kod žena prije menopauze, kod trećine bilateralno. Nema makroskopskih promjena, ne uočava se niti na mamografiji, a najčešće se dijagnosticira mikroskopski pri pregledu bioptičkih uzoraka (2).

### 3.2.2.2. Invazivni karcinomi dojke

Invazivni karcinomi dojke dijele se na duktalne i lobularne, u 80 % slučajeva invazivnog karcinoma radi se o duktalnom tipu, a 10% čine lobularni invazivni karcinomi.

Duktalni invazivni karcinom podrijetlom je iz epitela terminalnih kanalića dojke na ulasku u lobule. Najčešće se dijagnosticira mamografijom ili bolesnica zamijeti palpabilnu kvržicu u dojci. Tvorba je jako tvrda i zato se naziva i sciroznim karcinomom, veličine je 2 cm u promjeru (2). Postoji nekoliko podtipova dukalnog invazivnog karcinoma: papilarni, medularni, mucinozni i adenoidni cistični podtip (3).

Lobularni invazivni karcinom nastaje u terminalnoj duktlo-lobularnoj jedinici. U većini slučajeva se može napipati kao kvržica u dojci, iako postoje tipovi ovog karcinoma koji ne izazivaju dezmoplastičnu reakciju te se ne mogu napipati niti se mogu vidjeti na mamografskom nalazu, već tumor raste u tračcima između normalnog žljezdanog tkiva dojke. Takvi oblici se otkriju u kasnijim stadijima pa im je prognoza lošija (2).

Pagetova bolest bradavice je oblik dukalnog karcinoma dojke, specifičan po tome što nastaje u glavnim izvodnim kanalima dojke i širi se prema koži te zahvaća kožu bradavice. Najčešće se zamjećuju promjene na bradavici nalik ekcemu, a vlaženje kože je također često. Mikroskopski se očituje velikim stanicama, tzv. Pagetovim stanicama, s hiperkromatskim jezgrama i svijetlom citoplazmom. Uz to se mikroskopski nađu žarišta neinvazivnog ili invazivnog dukalnog karcinoma. Prognoza ovog tipa karcinoma dojke je lošija od ostalih, približno 40% bolesnica ima metastaze kod postavljanja dijagnoze (2).

Poseban entitet čini inflamatorni karcinom dojke, to je vrlo agresivan tip tumora, može nastati iz bilo kojeg tipa karcinoma dojke, a očituje se edemom, crvenilom i hiperemijom kože dojke kao posljedicom infiltracije limfnih žila tumorskim stanicama (5).

### **3.3. Radiološka dijagnostika karcinoma dojke**

Prije svake dijagnostike valja najprije uzeti temeljitu anamnezu i učiniti detaljan fizikalni pregled. Iz anamneze doznajemo činjenice na temelju kojih možemo procijeniti ima li žena rizične čimbenike za oboljenje od karcinoma dojke: dob pacijentice, dob menarhe, menopauze, paritet, je li dojila ili nije, koristi li oralna kontracepcijska sredstva. Zatim, potrebno je saznati je li u obitelji bilo malignih tumora dojke, osobito kod majke i sestara.

Fizikalni pregled obuhvaća inspekciju i palpaciju dojki. Inspekcijski je važno uočiti veličinu, oblik, simetriju dojki, promjene u boji kože, uvlačenja kože i bradavice. Važno je zapaziti postoje li iscjedak iz bradavice, edem dojke, prošireni venski crtež. Nakon toga slijedi palpacija dojki, aksilarnih i supraklavikularnih regija. Potrebno je opisati lokalizaciju, veličinu, konzistenciju, osjetljivost, bolnost i pomičnost promjena u dojci. Pregled se vrši u sjedećem i ležećem položaju, s podignutim i spuštenim rukama (6).

Radiološka dijagnostika karcinoma dojke obuhvaća ultrazvučni pregled, mamografiju, magnetsku rezonancu i, po potrebi, citološku punkciju i biopsiju promjena u dojci (3).

#### **3.3.1. Mamografija**

Mamografija je najvažnija radiološka metoda u dijagnostici bolesti dojke. Primjenjuje se kod simptomatskih pacijentica, kao dijagnostička mamografija, i kod asimptomatskih žena, kao metoda probira za karcinom dojke. Standardno se snimaju po dvije projekcije svake dojke: kraniokaudalna i kosa mediolateralna projekcija. Tako se omogućava analiza svih dijelova dojke, točna lokalizacija lezija i uočavanje karakteristika lezije. Vrijednost mamografije leži u tome da može detektirati mikrokalcifikacije veličine od 200 do 300  $\mu\text{m}$ , a to su najraniji znakovi karcinoma. Mamografija je osobito točna u prikazu tumora kod starijih žena koje su u postmenopauzi, čije su dojke involutivno promijenjene, prevladava masno tkivo i tumori se prikazuju kao područja veće gustoće od okolnog tkiva. Kod mlađih žena dojke su mamografski guste te se tumori ne mogu uvijek uočiti na snimkama zbog superpozicije žljezdanog tkiva. Tada je potrebno dijagnostiku upotpuniti ultrazvučnim pregledom (5).

### **3.3.2. Ultrazvuk dojke**

Ultrazvuk dojke je ugodna i sigurna dijagnostička metoda za pacijenticu, nema štetnog zračenja i može se ponavljati koliko je potrebno. Za pregled dojke se koriste sonde frekvencije od 7 -15 MHz. Ultrazvuk je osobito pogodan za pregled mlađih žena i trudnica kod kojih je žljezdani parenhim gust pa se na mamografiji ne mogu uočiti sitne lezije zbog superpozicije sjena (5).

Karcinomi se na ultrazvuku najčešće prikazuju kao hipoehogene zone nepravilnih rubova i sa stražnjom akustičkom sjenom. Fibroadenomi su hipoehogene, homogene, solidne tvorbe pravilnih rubova. Obojeni i power dopler omogućuju procjenu krvotoka u krvnim žilama dojke, ali kako mnogi karcinomi ne pokazuju nepravilnosti protoka, naročito lezije koje su manje od 1 cm, dopler se ne smatra sigurnom metodom za razlikovanje benignih i malignih lezija. Nedostaci ultrazvučnog pregleda su nemogućnost sigurnog prikaza mikrokalcifikacija i činjenica da je nalaz ultrazvuka ovisan o osobi koja izvodi pretragu. (5).

### **3.3.3. Magnetska rezonancija dojke**

Magnetska rezonancija (MR) dojke s kontrastom prvi puta je izvedena u kasnim 1980. u žena čiji su nalazi biopsije potvrdili karcinom dojke (7). Iako se mamografija danas smatra najvažnijom metodom u dijagnostici karcinoma dojke, MR dojke je danas najosjetljivija metoda u dijagnostici tumora dojke. MR dojke se danas najčešće izvodi na magnetima snage 1.5 T s korištenjem posebnih zavojnica za dojke (engl. breast coils), uz intravensku aplikaciju paramagnetskog kontrastnog sredstva (5).

Nije usuglašeno koja je tehnika snimanja MR dojke najbolja, a najkorisnijom se smatra T1 sekvenca snimana prije i nakon intravenske aplikacije paramagnetskog kontrasta gadolinij-DTPA. Taj kontrast skraćuje T1 vrijeme relaksacije i dovodi do pojačanja intenziteta signala. Pojačanje intenziteta signala unutar 2 minute nakon davanja kontrastna na određenom području u tkivu dojke ukazuje na razvijeniju mikrocirkulaciju ili veću propusnost krvnih žila, a to su karakteristike tumorske neoangiogeneze. Iako većina malignoma dojke pokazuje takav hiperintenzivan signal, ne predstavlja svaki hiperintenzivni signal na T1 mjerenoj slici malignu leziju. Iz tog razloga MR dojke ima visoku osjetljivost, ali nižu specifičnost. Nedostatak kontrastom pojačanog MR-a jest nemogućnost pouzdanog prikaza mikrokalcifikacija koje su najraniji znak karcinoma. Kako je mamografija vrlo osjetljiva metoda u prikazu mikrokalcifikacija, a na mamogramima nije moguće pouzdano zamijetiti promjene mikrocirkulacije povezane s tumorskom angiogenezom koje se dobro uočavaju na

MR-u, zaključujemo da su ove dvije metode komplementarne u dijagnostici tumora dojke. Činjenice da je mamografija vrlo vrijedna metoda pri pregledu involutivno promijenjenih dojki, a MR dobro prikazuje promijene u dojkama premenopauzalnih žena koje još imaju mnogo žljezdanog tkiva, također podupiru tezu o komplementarnosti ovih dijagnostičkih metoda (7).

Postoji nekoliko indikacija za MR dojke. Preoperativni MR dojke je indiciran kod bolesnica kojima je mamografijom ili ultrazvukom nađen solitarni tumor i razmatra se liječenje poštudnim kirurškim zahvatom. MR ovdje služi da bi se otkrilo postoji li multicentrična ili multifokalna bolest, tj. određuje se stadij bolesti (engl. *staging*). Koristi se i kod pacijentica koje su bile na parcijalnoj resekciji dojke, kako bi se otkrilo postoji li rezidua bolesti. Vrijedan je alat u procjeni radi li se o postoperativnom ožiljku ili rekurentnoj bolesti kod žena koje su već imale operacijski zahvat na dojci, a imaju nejasan mamografski nalaz (7).

MR je indiciran u dijagnostici kod pacijentica koje imaju aksilarne metastaze u limfne čvorove, a primarni tumor je nepoznat (5). Kao komplementarna metoda mamografiji i ultrazvuku, MR je koristan u procjeni tumorskog odgovora na neoadjuvantnu kemoterapiju. Služi i za pregled žena koje imaju silikonske umetke u dojkama, u svrhu otkrivanja rupture umetka ili detekcije tumora dojke (7).

Uloga MR-a kao metode probira za karcinom dojke kod žena koje imaju visoki rizik za razvoj karcinoma, posebice kod onih koje imaju rizik za razvitak hereditarnog karcinoma dojke, razmatrana je u mnogim studijama. Te žene moraju u ranijoj dobi započeti s godišnjim pregledima probira, već od 25. godine života. Kod njih su dojke mamografski guste i osjetljivost mamografije je niska. Studije su pokazale dokaze u korist MR-a kao metode probira kod mladih žena pod rizikom razvitka hereditarnog karcinoma dojke (7).

Obzirom na visoku osjetljivost metode, a nisku specifičnost, lažno pozitivni nalazi na MR- u dojke su česti. To dovodi do čestih nepotrebnih biopsija, napetosti pacijentica u iščekivanju rezultata i, naposljetku, to ima svoju cijenu (7).

Prema smjernicama National Comprehensive Cancer Network (NCCN) za karcinom dojke iz 2012. godine, donošenje odluke o vrsti i opsegu kirurškog zahvata ne bi se smjelo donositi samo na temelju MR nalaza te je potrebno uzeti uzorak suspektog tkiva za analizu (8).

### 3.4. Liječenje karcinoma dojke

Liječenje karcinoma dojke ovisi o proširenosti bolesti. Kako bi se utvrdilo koji je opseg bolesti i determinirao stadij karcinoma dojke, koristi se TNM klasifikacija (9):

Primarni tumor (T):

Tx – primarni tumor se ne može odrediti

T0 – nema dokaza o postojanju primarnog tumora

Tis – karcinom *in situ*

Tis (DCIS) – duktalni karcinom *in situ*

Tis (LCIS) – lobularni karcinom *in situ*

Tis (Paget) – Pagetova bolest bradavice bez tumora

T1 – tumor  $\leq 20$  mm u najvećem promjeru

T1mi – tumor  $\leq 1$  mm u najvećem promjeru

T1a – tumor promjera od 1 do 5 mm

T1b – tumor promjera od 5 do 10 mm

T1c – tumor promjera od 10 do 20 mm

T2 – tumor promjera od 20 do 50 mm

T3 – tumor  $\geq 50$  mm u najvećem promjeru

T4 – tumor bilo koje veličine koji zahvaća kožu i/ili stjenku prsnoga koša

T4a – infiltracija stjenke prsnoga koša (osim m. pectoralis major)

T4b – edem kože (peau d'orange) i/ili egzulcerirani tumor i/ili satelitski čvorići

T4c – T4a i T4b

T4d – inflamatorni karcinom dojke

Regionalni limfni čvorovi (N):

Nx – regionalni limfni čvorovi ne mogu se pregledati

N0 – nema metastaza u regionalnim limfnim čvorovima

N1 – metastaze u pomičnim limfnim čvorovima ipsilateralne pazušne jame

N2 – metastaze u limfnim čvorovima ipsilateralnog pazuha koji

N2a – limfni čvorovi su međusobno fiksirani i/ili infiltriraju okolno tkivo

N2b – klinički manifestne metastaze uz a. mammariu internu, bez metastaza u pazušnim limfnim čvorovima

N3 – metastaze u

N3a – ipsilateralnim infraklavikularnim limfnim čvorovima ili uz a. mamariju internu

N3b – metastaze u ipsilateralnim limfnim čvorovima uz a. mamariju internu i u pazušnim limfnim čvorovima

N3c – metastaze u ipsilateralnim supraklavikularnim limfnim čvorovima

Udaljene metastaze (M):

Mx – udaljene metastaze se ne mogu ustanoviti

M0 – bez udaljenih metastaza

M1 – postoje udaljene metastaze

Prema TNM klasifikaciji određuje se stadij bolesti, ključan za terapiju i prognozu bolesti (9):

Stadij 0	Tis N0 M0
Stadij IA	T1 N0 M0
Stadij IB	T0 N1mi M0 T1 N1mi M0
Stadij IIA	T0 N1 M0 T1 N1 M0 T2 N0 M0
Stadij IIB	T2 N1 M0 T3 N0 M0
Stadij IIIA	T0 N2 M0 T1 N2 M0 T2 N2 M0 T3 N1 M0 T3 N2 M0
Stadij IIIB	T4 N0 M0 T4 N1 M0 T4 N2 M0
Stadij IIIC	bilo koji T N3 M0
Stadij IV	bilo koji T bilo koji N M1

Za prognozu karcinoma dojke su važni veličina i lokalizacija tumora, histološki podtip, diferenciranost tumora, zahvaćenosti limfnih čvorova, vaskularna invazija i nekroza tumora. Veličina tumora u centimetrima, stanje limfnih čvorova i histološki stupanj su prognostički čimbenici na temelju kojih se izračunava Nottinghamski prognostički indeks – NPI (Tablica 1.) (10).



NPI se izračunava prema formuli:

$$\text{NPI} = 0.2 \times \text{promjer tumora (u cm)} + \text{status limfnih čvorova (1-3)} + \text{histološki stupanj(1-3)}$$

**Tablica 1.** Nottinghamski prognostički indeks (NPI)

<b>NPI</b>	<b>5-godišnje preživljenje</b>
$\geq 2.0 \leq 2.4$	93 %
$> 2.4 \leq 3.4$	85%
$> 3.4 \leq 5.4$	70%
$> 5.4$	50%

Čimbenici koji također utječu na odabir načina liječenja su: multicentričnost bolesti, status steroidnih receptora, herceptinski test, katepsin D, histološki podtip tumora i dob pacijentice (4).

### **3.4.1. Kirurško liječenje karcinoma dojke**

Operacijski zahvat je metoda izbora za lokalizirane tumore dojke. U kirurgiji dojke postoji nekoliko vrsta zahvata: totalna (jednostavna) mastektomija, modificirana radikalna mastektomija, radikalna mastektomija te pošteditni zahvati.

Kod totalne mastektomije se odstranjuje žljezdano tkivo dojke, koža i bradavica iznad prsnog mišića. Modificirana radikalna mastektomija obuhvaća, uz prethodno, i odstranjenje limfnih čvorova ipsilateralne pazušne jame u tri razine. Kod radikalne mastektomije se odstranjuje i veliki pektoralni mišić. Danas se radi i mastektomija s poštedom kože i bradavice uz odstranjenje samo žljezdanog tkiva dojke. Takav se zahvat izvodi u slučajevima kada se radi primarna rekonstrukcija dojke. Razvitkom plastično-rekonstruktivne kirurgije moguće je u istom zahvatu rekonstruirati tkivo dojke. U Hrvatskoj se oko 30 % žena odluči na primarnu rekonstrukciju dojke, dok je u SAD- u taj broj mnogo veći, oko 55%. Primarna rekonstrukcija dojke je indicirana kod bolesnica u I. i II. stadiju bolesti koje imaju odgovarajući omjer veličine i tumora dojke i koje su jako motivirane za takav zahvat. Poslijeoperacijsko zračenje i kemoterapija danas nisu kontraindikacije za primarnu rekonstrukciju dojke. Rekonstrukcija se obavlja aloplastičnim materijalom – silikonskim umetcima ili tkivnim ekspanderom te vlastitim tkivom – lokalnim mišićno-kožnim režnjem ili slobodnim režnjem. Zbog stvaranja fibrozne kapsule oko umetka aloplastičnog materijala, danas se sve češće koristi rekonstrukcija vlastitim tkivom (4).

Apsolutne indikacije za mastektomiju su: rekurentna bolest, multifokalna bolest i prošireni DCIS (11).

U poštedne kirurške zahvate se ubraja tumorektomija i kvadrantektomija. Kvadrantektomija znači odstranjenje kvadranta dojke oko tumora i odstranjenje limfnih čvorova iz pazušne jame. Nakon izvođenja poštednog kirurškog zahvata obavezna je adjuvantna radioterapija. (6). Kod poštednog kirurškog zahvata cilj je u potpunosti odstraniti tumor uz patohistološki potvrđene slobodne rubove na reseciranom materijalu. Prema St Gallen International Expert Consensus smjernicama o liječenju karcinoma dojke iz 2013. godine, slobodni rub mora biti širok najmanje 1 mm (12). U slučajevima kada patohistološki nalaz pokaže pozitivne margine, potrebna je re-ekscizija ili mastektomija da bi se postigli negativni rubovi (8).

Danas se u kirurškom liječenju ranog karcinoma dojke teži očuvanju tkiva dojke, pa je tako sve manje kontraindikacija za poštedne kirurške zahvate. Apsolutna kontraindikacija za poštedni zahvat je patohistološki pozitivan rub resekcije na invazivni karcinom ili DCIS kod ponavljane resekcije. Trudnoća u prvom i drugom trimestru je također apsolutna kontraindikacija za poštednu operaciju (11). Relativne kontraindikacije su: dob bolesnice ispod 35 godina, difuzno prisutne mikrokalifikacije, multicentrična bolest, multifokalna bolest, opsežna vaskularna invazija, opsežna intraduktalna komponenta tumora, lokacija tumora blizu bradavice dojke te mutacije BRCA 1 i BRCA 2 gena (12).

Mnoge studije su rađene da bi se usporedili rezultati mastektomije i poštednih zahvata. Istraživanja su pokazala da se lokalni recidiv bolesti javlja u 2-10% bolesnica nakon mastektomije te 3-17% nakon poštednog kirurškog zahvata (11). Također, nema znatnijih razlika u 5-godišnjem preživljavanju između pacijentica koje su se odlučile na mastektomiju i onih koje su se odlučile na poštednu operaciju s radioterapijom (11).

Kod bolesnica u stadiju I i II bolesti koje klinički nemaju naznaka o zahvaćenosti aksilarnih limfnih čvorova, biopsija sentinel limfnog čvora mora biti izvedena. Ako pacijentica ima T1 ili T2 tumor, 1 ili 2 pozitivna limfna čvora te ako se radi o poštednom kirurškom zahvatu s postoperacijskom radioterapijom, nije potrebno izvoditi aksilarnu disekciju. Kod žena koje su u kliničkom stadiju III bolesti, trebaju se odstraniti aksilarni limfni čvorovi 1. i 2. razine. Aksilarnu disekciju treba proširiti na 3. razinu samo ako se nađu limfni čvorovi 2. razine koji su opsežno zahvaćeni tumorom (8).

### **3.4.2. Radioterapija u liječenju karcinoma dojke**

Radioterapija je indicirana nakon pošteđnih operacija dojke, tumorektomije i kvadrantektomije. Preporuka St Gallen International Expert konsenzusa za liječenje ranog karcinoma dojke iz 2013. je primijeniti ukupnu dozu od 40 Gy u 15 frakcija ili 42.5 Gy u 16 frakcija. Nakon mastektomije radioterapija je indicirana u slučajevima kada su nađena 4 ili više pozitivna limfna čvora i kad je primarni tumor veći od 5 cm u promjeru bez obzira na status limfnih čvorova (12).

### **3.4.3. Kemoterapija i hormonska terapija karcinoma dojke**

Prije početka adjuvantnog liječenja karcinoma dojke kemoterapijom, potrebno je definirati koliki je rizik od recidiva bolesti kod pacijentice. Postoje 3 stupnja rizika za ponovno javljanje bolesti, niski rizik imaju one pacijentice s negativnim nalazom limfnih čvorova, primarni tumor je manji od 2 cm u promjeru, tumor gradusa 1, bez vaskularne invazije, HER2 negativni status i koje su starije od 35 godina. Bolesnice sa srednjim rizikom su one koje imaju negativne limfne čvorove i barem jednu od sljedećih karakteristika: primarni tumor >2 cm, gradusa 2-3, peritumorski žilni prodor, HER2 pozitivan status ili dob <35 godina., također, srednji rizik imaju one s pozitivna 1-3 limfna čvora i HER2 negativnim tumorom. Bolesnice pod visokim rizikom imaju 4 i više pozitivna limfna čvora aksile ili 1-3 pozitivna limfna čvora aksile i HER2 pozitivan tumor. Pacijentice koje imaju srednji ili visoki rizik za javljanje bolesti su kandidatkinje za kemoterapiju. Najčešće se primjenjuje protokol FEC ( 5-flourouracil, epirubicin, ciklofosfamid). Kod bolesnica s hormonski ovisnim tumorom primjenjuje se AC protokol (doksorubicin, ciklofosfamid), a kod žena s kardijalnim tegobama primjenjuje se CMF protokol (ciklofosfamid, metotreksat i 5-fluorouracil) jer ima manju kradiotoksičnost. Procijenjeno je da primjena adjuvantne kemoterapije smanjuje rizik smrtnosti od karcinoma dojke za 30% (6).

Hormonsko liječenje karcinoma dojke primjenjuje se kod pacijentica s pozitivnim nalazom hormonskih receptora. Pokazalo se da hormonski ovisni tumori imaju povoljniji tijek, recidivi se javljaju kasnije, udaljene metastaze je lakše liječiti. Postoje četiri vrste hormonske terapije: ablativna terapija (ovariektomija, zračenje jajnika, LHRH agonisti), kompetitivna terapija antiestrogenima – tamoksifen, terapija inhibitorima ili inaktivatorima aromataze te aditivna terapija (gestageni, androgeni, kortikosteroidi) (6).

Pacijentice koje imaju HER2 pozitivan tumor liječe se nakon provedenog kirurškog liječenja, kemoterapije i/ili radioterapije adjuvantnom imunoterapijom, trastuzumabom, protutijelom usmjerenim na HER2 receptor.

Za pacijentice sa stadijem karcinoma IIIA i B liječenje počinje neoadjuvantnom kemoterapijom kojom se nastoji postići smanjenje tumora i dovesti ga u operabilno stanje. Moguće je primijeniti i neoadjuvantnu hormonsku terapiju te promijeniti seriju kemoterapije u slučaju da je tumorski odgovor slab (6).

#### **4. HIPOTEZA**

MR dojki je pouzdana radiološka metoda u preoperativnoj obradi bolesnica s karcinomom dojke, odnosno za procjenu veličine tumora te postojanja drugih tumorskih tvorbi u ipsilateralnoj ili kontralateralnoj dojci.

## **5. CILJEVI RADA**

1. Analiza točnosti MR-a u procjeni postojanja dodatnih tvorbi u dojkama kod bolesnica s dijagnosticiranim karcinomom dojke.
2. Procjena učinka nalaza MR-a na dodatnu obradu bolesnica s dijagnosticiranim karcinomom dojki.

## 6. MATERIJALI I METODE

U ovo retrospektivno istraživanje rađeno na Kliničkom zavodu za dijagnostičku i intervencijsku radiologiju Kliničkog bolničkog centra Zagreb uključeno je 20 pacijentica kod kojih je biopsijom širokom iglom dokazan karcinom dojke.

Kod bolesnica je prije operativnog zahvata učinjen MR dojki. Svi pregledi su rađeni na MR uređaju jakosti 1,5 T (Avanto, Siemens, Erlangen, Njemačka) s primjenom zavojnica za dojke. Korišten je standardni protokol za snimanje dojki pri čemu pacijentica leži na stolu za snimanje potrbuške, a dojke su fiksirane u zavojnici. Za analizu promjena u dojci su korištene sljedeće sekvence:

1. Transverzalna TRIM (prema engl. *Turbo Inversion Recovery Magnitude*) mjerena snimka (*Repetition Time* (TR)= 5600,0; *Echo Time* (TE)=59,0; propusnost 252, 0; matriks 1,0x0,7x1,0; debljina sloja=4,0; interval=0,8 mm; veličina vidnog polja-FOV (prema engl. *Field Of View*)=340 mm, broj ekscitacija-NEX (prema engl. *Number Of Excitations*)=2
2. Transverzalna 3D T1 mjerena snimka bez saturacije masti (TR=8,6; TE=4,70; *Flip Angle* (FA)=20,0; NEX=1,0; interval=0, matriks 1,0x0,7x1,0; FOV=320mm)
3. Transverzalna 3D T1 mjerena snimka uz saturaciju masti (TR=4,06; TE=1,65; FA=10,0; matriks 1,0x0,8x1,5; debljina sloja 1,0; interval=0; FOV=320 mm; NEX=1) s jednom prekontrastnom i pet dinamičkih postkontrastnih snimaka.

Paramagnetsko kontrastno sredstvo (Magnevist®, Bayer Schering Pharma) aplicirano je intravenski automatskim injektorom u dozi od 0,1 mmol/kg tjelesne mase brzinom od 2mL/s i s postkontrastnom aplikacijom 20 mL fiziološke otopine.

Kod promjena otkrivenih na MR-u analizirana je veličina tvorbe (u centimetrima), smještaj tvorbe u dojci (kvadrant) te odnos tvorbe prema koži, mamili i pektoralnom mišiću. Analizirana je brojnost tvorbi, jesu li multifokalne ili multicentrične te zahvaćenost kontralateralne dojke. Također, analiziran je status limfnih čvorova u aksili.

Nalazi MR-a uspoređeni su s nalazima mamografije i UZV-a ovih bolesnica kako bi se odredilo postoji li preklapanje nalaza MR-a s mamografijom i UZV-om. Ukoliko je nalaz MR-a ukazao na postojanje suspektnih tvorbi, kod bolesnica je učinjena biopsija dojke širokom iglom ili je učinjena kirurška biopsija.

Uspoređena je odluka o vrsti operacijskog zahvata donesena na temelju kliničkog statusa, nalaza mamografije i UZV-a s konačnom odlukom, upotpunjenom na temelju nalaza preoperativnog MR pregleda dojki.

Naposljetku, učinjena je usporedba konačnog patohistološkog nalaza uzoraka dobivenih operativnim zahvatom s nalazom MR-a. U istraživanju su korišteni patohistološki nalazi pohranjeni u bolničkom informacijskom sustavu.



## 7. REZULTATI

Kod 20 bolesnica je učinjena biopsija širokom iglom pod kontrolom UZV-a, a patohistološki nalaz je pokazao 23 maligne lezije. Od početne 23 maligne lezije, 16 lezija (69,6%) je bio invazivni duktalni karcinom, tri (13,0%) DCIS, tri (13%) tvorbe invazivnog lobularnog karcinoma i jedna lezija (4,3%) je bila mucinozni karcinom. Patohistološke nalaze karcinoma dojke pokazuje Tablica 2.

**Tablica 2.** Podjela karcinoma dojke temeljem patohistološkog nalaza

Patohistološki nalaz	Broj lezija (%)
DCIS*	3 (13,0)
IDC**	16 (69,6)
Invazivni lobularni karcinom	3 (13,0)
Mucinozni karcinom	1 (4,3)
<b>Ukupno</b>	<b>23 (100) ***</b>

\*Duktalni karcinom *in situ*

\*\*Invazivni duktalni karcinom

\*\*\*Dvije bolesnice s invazivnim duktalnim karcinomom i jedna bolesnica s invazivnim lobularnim karcinomom su imale po dva invazivna duktalna, odnosno lobularna karcinoma

Kod svih bolesnica učinjen je MR pregled dojki u sklopu preoperativne obrade. MR pregledom je otkriveno ukupno 13 novih lezija koje nisu bile zamijećene kliničkim pregledom, mamografijom niti UZV-om. Biopsijom je utvrđeno da je šest tvorbi (46,2 %) bilo maligno, a sedam (53,9 %) benigno.

U ipsilateralnoj dojci je MR-om pronađeno osam novih tvorbi, četiri su bile maligne i četiri tvorbe su bile benigne.

U kontralateralnoj dojci je otkriveno pet lezija, od toga dvije maligne i tri benigne tvorbe. Tablica 3 prikazuje podatke o novootkrivenim lezijama na temelju MR pregleda.

**Tablica 3.** MR-om otkrivene nove lezije u dojci

<b>Lokalizacija</b>	<b>Ukupan broj lezija</b>	<b>Maligne tvorbe</b>	<b>Benigne tvorbe</b>
Kontralateralna dojka	5	2	3
Ipsilateralna dojka	8	4	4
<b>Ukupno</b>	<b>13</b>	<b>6</b>	<b>7</b>

Analiziran je utjecaj nalaza MR-a i novootkrivenih lezija na odluku o terapijskom postupku, tj. vrsti operacijskog zahvata kod pacijentica uspoređujući ga s prethodno donesenom odlukom o operacijskom zahvatu na temelju kliničkog pregleda, mamografije i UZV-a (Tablica 4).

Kod 12 bolesnica (60,0%) nalaz MR-a nije imao učinka na odluku o terapijskom postupku. Dvije bolesnice (10,0%) su imale takav MR nalaz da je bilo potrebno proširiti kirurški zahvat na mastektomiju, a lokalna ekscizija tumora je proširena kod tri pacijentice (15,0%) na temelju MR-a. U dvije (10,0%) bolesnice je učinjena biopsija lezija otkrivenih na MR-u te je napravljena dodatna markacija tvorbi žicom prije operacijskog zahvata. Jedna (5,0%) pacijentica je upućena na neoadjuvantnu kemoterapiju prije operacijskog zahvata.

**Tablica 4.** Utjecaj nalaza MR-a na terapiju karcinoma dojke

<b>Učinak na terapijski postupak</b>	<b>Broj bolesnica (%)</b>
Ništa	12 (60,0)
Mastektomija	2 (10,0)
Proširena ekscizija	3 (15,0)
Dodatna preoperativna markacija žicom	2 (10,0)
Preoperativna neoadjuvantna kemoterapija	1 (5,0)

## 8. RASPRAVA

U posljednje vrijeme među vodećim stručnjacima koji se bave dijagnostikom i liječenjem karcinoma dojke vodi se velika debata o korisnosti predoperativnog pregleda MR-om u obradi karcinoma dojke i njegovu utjecaju na planiranje kirurškog zahvata.

Napredak u MR tehnologiji i pojava MR sekvenci s boljom prostornom i vremenskom rezolucijom posljednjih desetljeća su omogućili bolju detekciju tumora dojke (13).

Dosadašnje studije pokazale su da je MR s kontrastom najosjetljivija radiološka metoda u otkrivanju novih multifokalnih i multicentričnih lezija karcinoma u ipsilateralnoj dojci te lezija u kontralateralnoj dojci koje se nisu mogle otkriti konvencionalnim radiološkim metodama (14, 15, 16). Fischer i suradnici u svom istraživanju navode da je osjetljivost MR-a u detekciji karcinoma dojke 93%, a Lehman i suradnici u istraživanju detekcije karcinoma MR-om u kontralateralnoj dojci na 969 žena kojima je dijagnosticiran unilateralni karcinom dojke zaključuju da je osjetljivost MR-a za kontralateralnu dojku 91%. (15, 16). Zbog svoje visoke osjetljivosti, MR se danas implementirao u preoperativnu obradu karcinoma dojke kako bi se odredila proširenost bolesti i otkrile mamografski okultne tvorbe u bolesnoj dojci te izvršio pregled kontralateralne dojke (13,16,17).

U prilog podacima o velikoj osjetljivosti MR-a za detekciju tumora u ipsilateralnoj i kontralateralnoj dojci pridonose i rezultati ovoga rada. U 20 bolesnica koje su imale inicijalne 23 maligne lezije dokazane biopsijom širokom iglom, na MR-u je otkriveno 13 novih lezija, od toga je biopsijom potvrđeno da ih je ukupno šest maligno. U ipsilateralnoj dojci otkriveno je osam novih lezija, polovica je bila maligna. U kontralateralnoj dojci otkrili smo pet suspektivnih lezija, maligne su bile dvije. Rezultati ove studije potkrepljuju dokaze da je MR koristan u otkrivanju lezija koje su nedohvatljive fizikalnom pregledu, UZV-u i mamografiji i, iako se radi o uzorku od 20 bolesnica, usporedivi su s drugim rezultatima danas poznatima u literaturi. Schell i suradnice su na 199 pacijentica evaluirale preoperativni MR i, nakon 202 početne poznate lezije karcinoma, kod 37 % pacijentica su našle 116 suspektivnih lezija koje nisu bile zamijećene konvencionalnim radiološkim metodama. U 19% pacijentica radilo se o malignom tumoru dojke, u 16 % je malignom bio u ipsilateralnoj dojci, a u 4% radilo se o kontralateralnom sinkronom tumoru (18). Liberman i Morris su, u svojoj studiji na 70 žena s biopsijom potvrđenim karcinomom dojke, u 27% pacijentica pronašle nove lezije karcinoma na ipsilateralnoj dojci (19). U drugoj studiji su ustanovile da je MR skriningom kontralateralne dojke u 5% pacijentica s dijagnosticiranim karcinomom jedne dojke moguće otkriti dodatna žarišta karcinoma (20).

Sličnu studiju, samo na 1038 pacijentica, proveli su Kim i suradnici te došli do zaključka da je MR bio koristan u otkrivanju ultrazvučno i mamografski okultnih tumora kod malog broja pacijentica (21). Meta analiza iz 2008. godine, koju su proveli Houssami i suradnici, pokazuje da se stope otkivanja dodatnih malignih tumora u ipsilateralnoj dojci kreću od 6% do 34%, s medijanom od 16 % (22), druga meta analiza koja se bavila skriningom kontralateralne dojke, pokazuje da je stopa otkrivanja okultnih tumora 4.1% (23).

Na temelju ovih istraživanja i dokaza, vodi se diskusija o tome kako nalaz MR-a utječe na terapijski pristup karcinomu dojke, mijenja li se plan kirurške terapije i kako to utječe na lokalnu kontrolu bolesti. S jedne strane, napretkom svih modaliteta liječenja karcinoma dojke: kirurgije, radioterapije i kemoterapije, gotovo da nema razlike u lokalnom povratu bolesti i sveukupnom preživljenju između bolesnica liječenih poštudnim zahvatima s adjuvantnom radioterapijom i onih liječenih mastektomijom i ti su ishodi utvrđeni u mnogim randomiziranim kontrolirani studijama (11). S druge strane, napretkom MR tehnologije i sposobnosti ove radiološke metode da otkrije dodatne lezije karcinoma, kirurzi i pacijentice odlučuju se na radikalniji kirurški zahvat pod pretpostavkom da će bolja vizualizacija tumora dovesti do točnijeg planiranja kirurškog zahvata s manjom potrebom za re-ekscizijama te bolje lokalne kontrole bolesti s manje recidiva karcinoma (13).

U literaturi postoje određene studije koje podupiru rutinsku uporabu predoperativnog MR-a i njegov efekt na radikalizaciju kirurškog zahvata sa zaključkom da će dugoročno pacijentice imati koristi od takvog načina predoperativne obrade i liječenja. Jedna od takvih studija je ona Bedrosiana i suradnika, rađena na 267 pacijentica, u kojoj su potvrdili visoku osjetljivost MR-a za otkrivanje primarnih okultnih tumora (95%), u 26% pacijentica je došlo do promjene planiranog terapijskog postupka u smislu šire ekscizije ili mastektomije sa zaključkom da je MR izuzetno koristan za *staging* bolesti prije planiranja kirurškog zahvata, osobito kod invazivnog lobularnog karcinoma (24). Do sličnih zaključaka su došli Bilimoria i suradnici 2007., s rezultatima da MR učinjen prije operacije kod 9.7% pacijentica dovodi do točnijeg planiranja kirurškog zahvata (25). Tillman i suradnici također tvrde da predoperativni MR mijenja terapijski postupak kod respektabilnog broja pacijentica s ranim karcinomom dojke (stadij I i II) i nudi vrlo korisne informacije o proširenosti bolesti (26).

U ovoj studiji, rezultati su pokazali da nalaz MR-a značajno utječe na terapiju karcinoma dojke. U 8 od 12 pacijentica (40,0 %) došlo je do promijene terapijskog plana i kirurškog zahvata u odnosu na plan koji je donesen prije pregleda MR-om. Kod dvije bolesnice (10,0 %) je učinjena mastektomija, kod tri pacijentice (15,0 %) je učinjena proširena ekscizija.

Dvije bolesnice su upućene na preoperativno markiranje žicom kako bi se MR-om novootkrivene maligne lezije dodatno odstranile u zahvatu. Jedna bolesnica je po urađenom MR-u upućena na neoadjuvantnu kemoterapiju kako bi se tumor doveo u operabilno stanje. Rezultati su pokazali da je kod 25,0 % bolesnica temeljem nalaza MR-a odlučeno da će se provesti opsežniji kirurški zahvat od onoga koji je planiran prije snimanja MR-a i konzistentni su s onima u literaturi (15, 18, 24).

Ovi rezultati, također, idu u prilog Houssamijevim meta analizama, objavljenim 2008. i 2013. godine, u kojima je utvrđeno da se primjenom MR-a značajno radikalizira kirurški pristup liječenju (22, 27). Nasuprot ovim meta analizama, Bleicher u svojoj studiji nije pronašao statistički značajan porast mastektomije u grupi pacijentica kod kojih je MR učinjen prije operacije u usporedbi s onima koje nisu bile na MR pregledu (28).

Fischer i suradnici su analizirali vezu između predoperativno učinjenog MR-a s kasnijim lokalnim povratom bolesti. Došli su do zaključka da predoperativni MR reducira incidenciju lokalnog recidiva (incidencija recidiva bila je 1.2% u grupi s MR-om, a 6.8% u grupi u kojoj nije učinjen MR) (29). Nasuprot tome, Houssami je ustvrdio da, unatoč očekivanjima da će planiranje operacijskog zahvata temeljeno na MR nalazu smanjiti potrebu za re-ekscizijskim zahvatima zbog pozitivnih rubova i poboljšati kirurški ishod bolesti, nema dovoljno dokaza i adekvatno provedenih randomiziranih kontroliranih studija da bi se to sa sigurnošću moglo tvrditi, štoviše, više je dokaza koji pokazuju da predoperativni MR ne poboljšava terapijski pristup karcinomu dojke (13). Potvrdio je slično i posljednjom meta analizom u kojoj je istražio povezanost između predoperativno učinjenog MR-a i lokalne i udaljene pojave bolesti na 3169 pacijentica, zaključujući da MR ne smanjuje rizik od lokalnog ili udaljenog povrata bolesti (30).

Osim prethodno navedenog, kritičari MR-a ističu i druge nedostatke ove metode. To su: visoke stope lažno pozitivnih nalaza, otprilike 5.5% pacijentica podvrgnuto je radikalnijoj operaciji (mastektomiji ili široj lokalnoj eksciziji tumora) isključivo zbog lažno pozitivnog nalaza na MR-u (22). U ovome radu, od 13 MR-om detektiranih lezija, 6 ih je biopsijom potvrđeno maligno (46,2 %), a 7 je bilo benigno (53,9 %). Nadalje, tu su potreba za biopsijom suspektnih lezija koje trebaju razjasniti prirodu MR nalaza te, s tim u vezi, odgoda kirurškog zahvata na neko vrijeme (28) i veća cijena obrade karcinoma dojke zbog samog MR-a i dodatnih biopsija. Također, ističu nepovoljan psihološki utjecaj kod bolesnica uzrokovan iščekivanjem nalaza biopsije (7). U ovoj studiji nismo istraživali kako je odgoda operacijskog zahvata zbog dijagnostike i čekanja nalaza biopsije utjecala na psihičko i

emocionalno stanje pacijentica pa, iako to vrijeme nije moglo značajno utjecati na prirodni tijek bolesti, za pretpostaviti je da je pridonijelo anksioznosti bolesnica.

Unatoč navedenim zamjerkama i kritikama, prema današnjim smjernicama za obradu bolesnica s karcinomom dojke, MR se preporuča u preoperativnoj obradi, a posebno je koristan kod mlađih žena koje imaju gusto tkivo dojke; kod bolesnica kojima je dokazan ILC dojke, i to zbog njegovog karakterističnog načina rasta i nemogućnosti adekvatne procjene njegove veličine mamografski te zato jer se često javlja multifokalno i multicentrično (31).

## 9. ZAKLJUČAK

Nedvojbeno jest da je MR vrlo vrijedna i pouzdana metoda u otkrivanju dodatnih žarišta malignih procesa koji su ostali skriveni konvencionalnim metodama oslikavanja dojke (mamografiji i ultrazvuku), kako u ipsilateralnoj, tako i u kontralateralnoj dojci. Rezultati ovoga rada podupiru ovu tezu: od 13 MR-om novootkrivenih lezija, gotovo polovica tvorbi bila je maligna, što je značajan udio.

Također, rezultati su pokazali da nalaz MR-a ima značajan utjecaj na terapijski pristup karcinomu dojke. U 8 od 12 bolesnica (40,0 %) temeljem nalaza MR-a došlo je do promijene terapijskog plana i povećanja opsega kirurškog zahvata kako bi se sva žarišta malignog procesa odstranila u istom kirurškom aktu.

Naposljetku, na temelju ovih rezultata možemo tvrditi da je MR vrijedan alat u procjeni proširenosti bolesti i preoperativnom planiranju kod karcinoma dojke, a strogo pridržavanje indikacija za ovu pretragu i dobro poznavanje tehnike snimanja doprinijet će iskorištavanju svih prednosti koje MR ima.

## **10. ZAHVALE**

Velika mi je čast što sam ovaj diplomski rad izradila pod mentorstvom doc.dr.sc. Maje Prutki, dr. med. Iskreno sam joj zahvalna na svim stručnim savjetima, sugestijama i vremenu koje je posvetila meni i ovome radu.

Želim se zahvaliti majci i ocu koji su mi omogućili studiranje i pružali mi bezrezervnu podršku tijekom cijelog studija medicine. Također, zahvaljujem svima ostalima koji su mi bili potpora i na bilo koji drugi način pomogli tijekom studiranja i izrade ovog rada.



## 11. LITERATURA

1. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Registar za rak. Incidencija raka u Hrvatskoj, Bilteni 37. Zagreb: Hrvatski zavod za javno zdravstvo; 2014
2. Damjanov I, Jukić S, Nola M (2011) Patologija. Zagreb: Medicinska naklada, str.771-794
3. Brkljačić B. (2001) Dojka i bolesti dojke. U V. Šimunić (Ur.), Ginekologija. Zagreb: Naklada Ljevak, str. 497-504
4. Šoša T (2007) Kirurgija. Zagreb: Naklada Ljevak, str. 889-891
5. Hebrang A i Klarić Čustović R (2007) Radiologija. Zagreb: Medicinska naklada, str. 349-360
6. Kusić Z (Ur.) (2008) Priručnik Onkologija. Zagreb: Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, str. 88-97
7. Morris EA i Liberman L (2005) Breast MRI Diagnosis and Intervention. New York: Springer.
8. NCCN Practice Guidelines in Oncology-Breast Cancer, verzija 2.2012.
9. Edge SB (2010) AJCC Cancer Staging Manual. New York: Springer.
10. Haybittle JL, Blamey RW, Elston CW, Johnson J, Doyle PJ, Campbell FC, i dr. (1982) A prognostic index in primary breast cancer. British Journal of Cancer 45:361-366
11. Kaviani A, Sodagari N, Sheikhabaei S, Eslami V, Hafezi-Nejad N, Safavi A, i dr. (2013) From Radical Mastectomy to Breast-Conserving Therapy and Oncoplastic Breast Surgery: A Narrative Review Comparing Oncological Result, Cosmetic Outcome, Quality of Life, and Health Economy. ISRN Oncol. Article ID 742462
12. Goldhirsch A, Winer EP, Coates AS, Gelber RD, Piccart-Gebhart M, Thürlimann B, i dr. (2013) Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013. Ann Oncol 24:2206–2223
13. Houssami N i Hayes D (2009) Review of preoperative magnetic resonance imaging (MRI) in breast cancer: should MRI be performed on all women with newly diagnosed, early stage breast cancer? CA Cancer J Clin 59:290-302
14. Rieber A, Merkle E, Böhm W, Brambs H, i Tomczak R (1997) MRI of histologically confirmed mammary carcinoma: clinical relevance of diagnostic procedures for detection of multifocal or contralateral secondary carcinoma. J Comput Assist Tomogr 21:773-779

15. Fischer U, Kopka L, i Grabbe E (1999) Breast carcinoma: effect of preoperative contrast-enhanced MR imaging on the therapeutic approach. *Radiology* 213:881-888
16. Lehman C, Gatsonis C, Kuhl C, Hendrick R, Pisano E, Hanna L, i dr. (2007) MRI evaluation of the contralateral breast in women with recently diagnosed breast cancer. *N Engl J Med* 356:1295-1303
17. Killelea B, Grube B, Rishi M, Philpotts L, Tran E, i Lannin D (2013) Is the use of preoperative breast MRI predictive of mastectomy? *World J Surg Oncol* 11
18. Schell A, Rozenkranz K, I Lewis P (2009) Role of Breast MRI in the Preoperative Evaluation of Patients with Newly Diagnosed Breast Cancer. *AJR Am J Roentgenol* 192:1438-1444
19. Liberman L, Morris EA, Dershaw DD, Abramson AF, i Tan L (2003) MR Imaging of the Ipsilateral Breast in Women with Percutaneously Proven Breast Cancer. *AJR Am J Roentgenol* 180:901-910
20. Liberman L, Morris EA, Kim CM, Kaplan JB, Abramson AF, Menell JH, Van Zee KJ, Dershaw DD (2003) MR imaging findings in the contralateral breast of women with recently diagnosed breast cancer. *AJR Am J Roentgenol* 180:333–341
21. Kim J, Han W, Moon H, Ahn S, Shin H, You J, i dr. (2014) Low rates of additional cancer detection by magnetic resonance imaging in newly diagnosed breast cancer patients who undergo preoperative mammography and ultrasonography. *J Breast Cancer* 17:167-173
22. Houssami N, Ciatto S, Macaskill P, Lord S, Warren R, Dixon J, i dr. (2008) Accuracy and surgical impact of magnetic resonance imaging in breast cancer staging: systematic review and meta-analysis in detection of multifocal and multicentric cancer. *J Clin Oncol* 26:3248-3258
23. Brennan M, Houssami N, Lord S, Macaskill P, Irwig L, Dixon J, i dr. (2009) Magnetic resonance imaging screening of the contralateral breast in women with newly diagnosed breast cancer: systematic review and meta-analysis of incremental cancer detection and impact on surgical management. *J Clin Oncol* 27:5640-9
24. Bedrosian I, Mick R, Orel S, Schnall M, Reynolds C, Spitz F, i dr. (2003) Changes in the surgical management of patients with breast carcinoma based on preoperative magnetic resonance imaging. *Cancer* 98:468-473
25. Bilimoria K, Cambic A, Hansen N, i Bethke K (2007) Evaluating the impact of preoperative breast magnetic resonance imaging on the surgical management of newly diagnosed breast cancers. *Arch Surg* 142:441-447

26. Tillman G, Orel S, Schnall M, Schultz D, Tan J, i Solin L (2002) Effect of breast magnetic resonance imaging on the clinical management of women with early-stage breast carcinoma. *J Clin Oncol* 20:3413-3423
27. Houssami N, Turner R, i Morrow M (2013) Preoperative magnetic resonance imaging in breast cancer: meta-analysis of surgical outcomes. *Ann Surg* 257:249-255
28. Bleicher RJ, Ciocca RM, Eggleston BL, Sesa L, Evers K, Sigurdson ER, Morrow M (2009) Association of Routine Pretreatment MRI with Time to Surgery, Mastectomy Rate, and Margin Status. *J Am Coll Surg* 209:180-295
29. Fischer U, Zachariae O, Baum F, von Heyden D, Funke M, i Liersch T (2004) The influence of preoperative MRI of the breasts on recurrence rate in patients with breast cancer. *Eur Radiol* 14:1725–1731
30. Houssami N, Turner R, Macaskill P, Turnbull L, McCready D, Tuttle T, i dr. (2014) An Individual Person Data Meta-Analysis of Preoperative Magnetic Resonance Imaging and Breast Cancer Recurrence. *J Clin Oncol* 32:392-401
31. Mann RM, Kuhl CK, Kinkel K i Boetes C (2008) Breast MRI: guidelines from the European Society of Breast Imaging. *Eur Radiol* 18:1307–1318

## **12. ŽIVOTOPIS**

Rođena sam 30. siječnja 1990. godine u Zagrebu, a tu sam i odrasla.

Nakon završene osnovne škole, upisujem Prvu gimnaziju u Zagrebu koju sam završila 2009. godine s odličnim uspjehom.

U akademskoj godini 2009/2010. upisala sam Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu.

Dobitnica sam Dekanove nagrade za postignuti uspjeh u akademskoj godini 2013/2014.

Oduvijek su me zanimale biomedicinske znanosti, a sada, na završetku studija medicine, najviše me privlače radiologija, onkologija i hematologija.

Tečno govorim engleski jezik, a znam se sporazumjeti na talijanskom i njemačkom jeziku.