Karakterizacija raka dojke difuzijski mjerenim snimkama magnetne rezonancije i kvantifikacijom pojavnog difuzijskog koeficijenta

Milošević, Filip

Master's thesis / Diplomski rad

2021

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://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:530346

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-29**

Repository / Repozitorij:

Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

Filip Milošević

Karakterizacija raka dojke difuzijski mjerenim snimkama magnetne rezonancije i kvantifikacijom pojavnog difuzijskog koeficijenta

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2021.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Kliničkom zavodu za dijagnostičku i intervencijsku radiologiju Kliničke bolnice Dubrava pod vodstvom izv. prof. dr. sc. Gordane Ivanac i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2020./2021.

POPIS KRATICA

ADC	Pojavni difuzijski koeficijent
AJCC	Američki komitet za rak
BRCA1	gen raka dojke 1
BRCA2	Gen raka dojke 2
CT	Kompjutorizirana tomografija
DCE-MRI	Magnetska rezonancija s kontrastom
DCIS	Duktalni karcinom in situ
DWI	Difuzijski mjereno oslikavanje
ECIS	Europski informacijski sustav o raku
ER	Estrogenski receptor
EU	Europska Unija
EUSOBI	Europsko društvo za oslikavanje dojki
GnRH	Gonadotropin-oslobađajući hormon
HER2	Receptor humanog epidermalnog čimbenika rasta 2
LCIS	Lobularni karcinom in situ
MR	Magnetska rezonancija
NHL	Ne-Hodgkinov limfom
NMR	Nuklearna magnetska rezonancija
NST	Bez posebnog tipa
PR	Progesteronski receptor
RF	Radiofrekventni puls
SNR	Omjer signala i šuma
ssEPI	Single shot eho planarni slikovni prikaz
TDLU	Terminalna duktulo-lobularna jedinica
TE	Vrijeme odjeka
TNM	Tumor, čvorovi, metastaze
TR	Vrijeme ponavljanja

Sadržaj

SAŽETAK

SUMMARY

1. Rak dojke 1

1.1. Epidemiologija 1

1.2. Etiologija i patogeneza 3

1.3. Klinička slika 4

1.4. Dijagnostika 4

1.5. Histološka i biološka klasifikacija 6

1.5.1. Histološka klasifikacija 6

1.5.1.1. Neinvazivni karcinom dojke 6

1.5.1.2. Invazivni karcinom dojke 7

1.5.2. Biološka klasifikacija 8

1.6. Određivanje stadija i prognoza 9

1.7. Liječenje 10

2. Difuzijski mjereno oslikavanje 12

2.1. Uvod u difuzijski mjereno oslikavanje 12

2.2. Difuzija i Brownovo gibanje 12

2.3. Magnetska rezonancija 13

2.3.1. Spin-eho pulsna sekvenca 16

2.4. Fizikalni principi difuzijski mjerenog oslikavanja 17

2.5. Očitavanje signala i stvaranje slike 19

2.6. T2 prosijavanje i pojavni difuzijski koeficijent 20

3. Karakterizacija raka dojke difuzijski mjerenim snimkama magnetske rezonancije i kvantifikacijom pojavnog difuzijskog koeficijenta 23

3.1. Uloga u dijagnostici raka dojke 23

3.1.1. Detekcija i karakterizacija malignih tvorbi 23

3.1.2. Predviđanje i praćenje odgovora na terapiju 25

3.1.3. Aksilarni limfni čvorovi 25

3.2. Standardizacija protokola, nedostaci i napredne tehnike difuzijski mjerenog oslikavanja 26

3.2.1 B-vrijednost, omjer signala i šuma te supresija signala masnog tkiva 26
3.2.2. Artefakti 27
3.2.3. Napredne tehnike difuzijski mjerenog oslikavanja 28
4. ZAKLJUČAK 29
5. ZAHVALE 30
6. LITERATURA 31
7. ŽIVOTOPIS 37

SAŽETAK

Karakterizacija raka dojke difuzijski mjerenim snimkama magnetne rezonancije i kvantifikacijom pojavnog difuzijskog koeficijenta

Filip Milošević

Rak dojke je jedan od vodećih uzroka morbiditeta i mortaliteta u žena. Procjenjuje se da 1 od 11 žena u Europskoj Uniji tijekom života oboli od raka dojke. S obzirom na veliku javnozdravstvenu važnost raka dojke i povoljnije ishode liječenja u ranim stadijima, rano otkrivanje je ključno. Trenutne strategije ranog probira raka dojke temelje se na mamografskom pregledu, jednom godišnje ili jednom u dvije godine, u populaciji žena dobi 50-69 godina s ciljem otkrivanja asimptomatskih slučajeva. Karakterizacija očekivanog biološkog ponašanja lezije obično se provodi patohistološkom analizom uzoraka tkiva dobivenih core biopsijom i imunohistokemijskim određivanjem prisutnosti estrogenskih, progesteronskih i HER2 receptora. Međutim, ovaj pristup je invazivan i ponekad može podcijeniti stvarnu malignost lezije kod tumora građenih od heterogenih zona različitog malignog potencijala. Postoji rastući interes za primjenom neinvazivnih dijagnostičkih metoda koje bi mogle predvidjeti biološko ponašanje tumora i njegov odgovor na terapiju. Difuzijski mjereno oslikavanje (DWI) je metoda magnetske rezonancije koja se može koristiti za karakterizaciju raka dojke. Tehnika koristi gradijente magnetskog polja kako bi se odredio stupanj slobode difuzije molekula vode unutar različitih tkiva. Difuzijski mjereno oslikavanje i grafički prikaz pojavnog difuzijskog koeficijenta, koji se može izračunati iz DWI snimki, koriste se za prikazivanje ograničenosti difuzije molekula vode unutar tkiva raka dojke. Pokazano je da niže vrijednosti ADC-a koreliraju s malignijim tumorima. Implementacija difuzijski mjerenog oslikavanja u trenutne protokole za oslikavanje raka dojke mogla bi pomoći u razlikovanju malignih od benignih promjena dojke, smanjiti broj nepotrebnih biopsija te olakšati odabir prikladnih pacijenata za primjenu neoadjuvantne kemoterapije.

Ključne riječi: rak dojke, difuzijski mjereno oslikavanje, pojavni difuzijski koeficijent, karakterizacija lezija

SUMMARY

Breast cancer characterisation using diffusion-weighted magnetic resonance imaging and apparent diffusion coefficient quantification

Filip Milošević

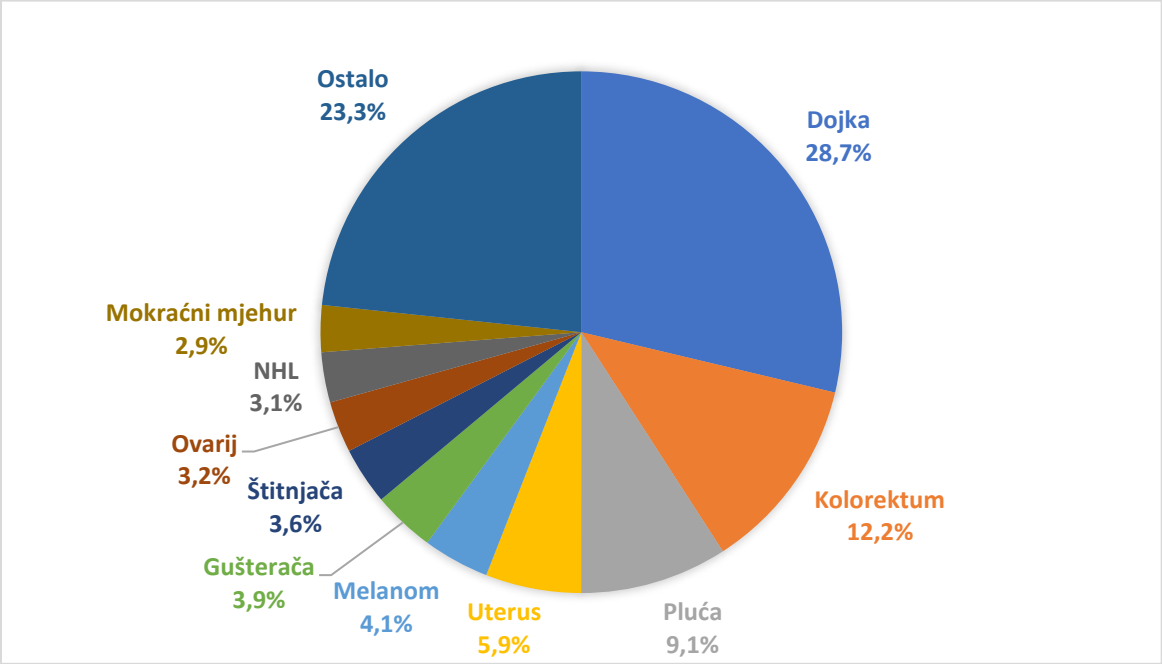
Breast cancer is one of the leading causes of morbidity and mortality in women. It is estimated that about 1 in 11 women living in the European Union develop breast cancer during their lifetime. Given the impact of breast cancer on public health and better treatment outcomes in the early stages of the disease, discovering it early is of utmost importance. Current screening strategies use annual or biennial mammography in women aged 50-69 in order to find asymptomatic cases of breast cancer. Characterisation of the lesion's expected biological behaviour is usually done by pathohistological analysis of core biopsy tissue samples and the use of immunohistochemistry to determine the presence of oestrogen, progesterone and HER2 receptors. However, this approach is invasive and can sometimes underestimate the real malignant potential of a lesion if the tumour is made up of heterogenous zones of tissue with different malignant potential. There is growing interest in noninvasive diagnostic modalities which could predict a tumour's biological behaviour and response to therapy. Diffusion weighted imaging (DWI) is a method of magnetic resonance imaging which can be used in characterisation of breast cancer. It uses magnetic gradients in order to determine the degree of freedom of water molecule diffusion within different types of tissue. Diffusion weighted imaging and the apparent diffusion coefficient maps, which can be calculated from DWI images, are used to display restriction of water molecule diffusion within breast cancer tissue. Lower ADC values have been found to correlate with more malignant tumours. Implementing diffusion weighted imaging into current breast cancer imaging protocols may help better differentiate malignant from benign lesions, reduce unneccessary biopsies as well as choose appropriate candidates for neoadjuvant chemotherapy.

Keywords: breast cancer, diffusion weighted imaging, apparent diffusion coefficient, lesion characterisation

1. Rak dojke

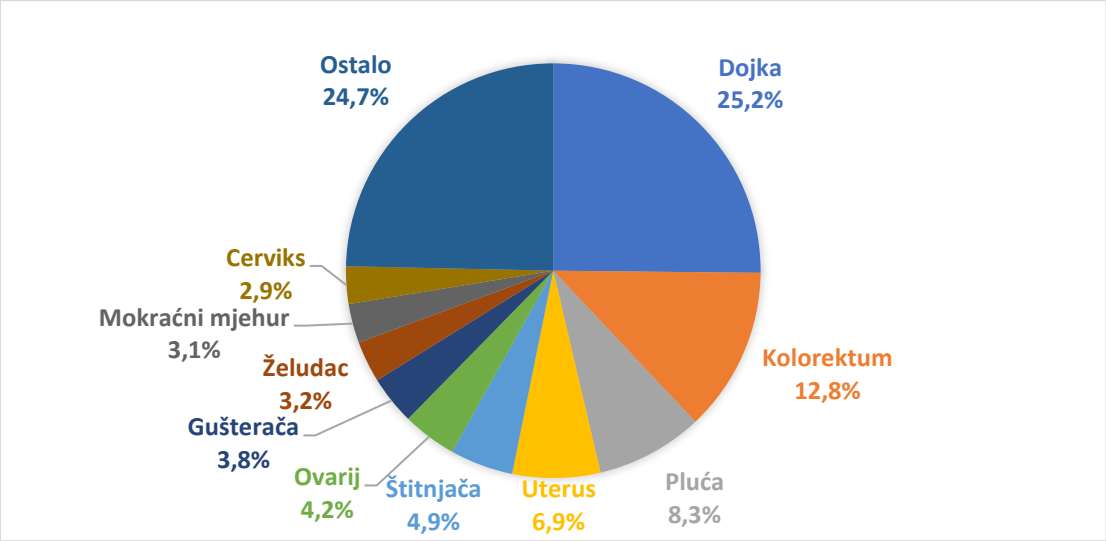
1.1. Epidemiologija

Rak dojke je zloćudna novotvorina koja najčešće nastaje od epitelnih stanica terminalnih kanalića ili duktulo-lobularnih jedinica, rjeđe od stromalnog tkiva. Primarno se radi o bolesti žena koja je jedan od glavnih uzroka morbiditeta i mortaliteta u toj populaciji. (1) Iako se može javiti i kod muškaraca, muški rak dojke značajno je rjeđi te čini svega 1% ukupnih slučajeva raka dojke. (2) Kod žena incidencija raste s dobi te oko 75% slučajeva nastaje iza 50. godine života. (3) Procjenjuje se da 1 od 11 žena u Europskoj uniji razvije rak dojke tijekom života. (4) Prema procjenama Europskog informacijskog sustava o raku (ECIS) za 2020. u 27 zemalja članica Europske unije, dojka je najčešće sijelo raka kod žena s udjelom od 28,7% od ukupno procijenjenih 1 237 588 novih slučajeva raka. Rak dojke predstavlja i najčešći uzrok smrti od raka kod žena s 16,5% od ukupno procijenjenih 555 650 smrti uzrokovanih rakom u 2020. godini. (4)

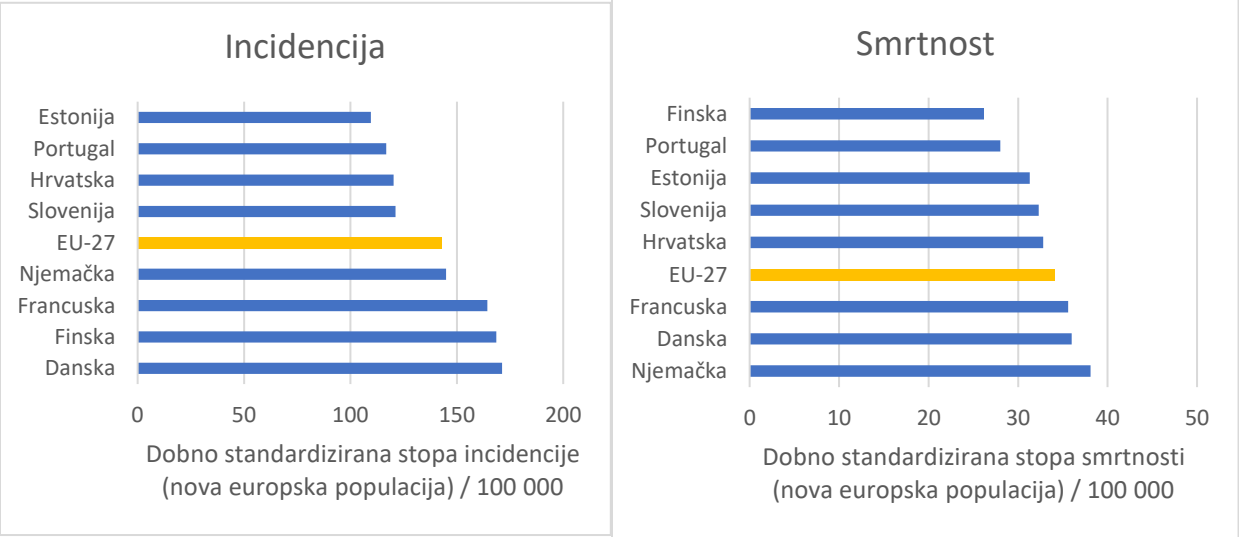


Slika 1 - Incidencija raka kod žena u 2020. u 27 zemalja EU (NHL – Ne-Hodgkinov limfom). Prema podacima iz ECIS-a (4)

Procjene ECIS-a za Republiku Hrvatsku u 2020. prikazuju sličnu sliku s rakom dojke kao najčešćim sijelom novootkrivenih neoplazmi kod žena s udjelom od 25,2% od 11 502 novih slučajeva, međutim prema smrtnosti od raka nalazi se na trećem mjestu, iza raka kolorektuma i pluća, s udjelom od 13,7% od ukupnih 6087 procijenjenih smrti uzrokovanih neoplazmama. Prema stopama incidencije i smrtnosti od raka dojke, Hrvatska je ispod prosjeka Europske Unije. (4)



Slika 2 - Incidencija raka kod žena u 2020. u Hrvatskoj. Prema podacima iz ECIS-a (4)



Slika 3 - grafovi prikazuju usporedbu incidencije (lijevo) i smrtnosti (desno) među odabranim zemljama EU (EU-27 - prosječna vrijednost u svih 27 zemalja EU). Prema podacima iz ECIS-a (4)

1.2. Etiologija i patogeneza

Razvoj raka dojke potaknut je djelovanjem brojnih rizičnih čimbenika od kojih su najvažniji spol i dob, pozitivna obiteljska anamneza, reproduktivni čimbenici, izloženost estrogenu te životni stil. Ženski spol i starija životna dob najznačajniji su rizični čimbenici te je o njima bilo govora u prošlom odlomku. (3) Osim dobi i spola, značajan rizik za razvoj raka dojke predstavlja pozitivna obiteljska anamneza raka dojke. Ženama koje imaju jednog rođaka s rakom dojke u prvoj obiteljskoj liniji (majka, sestra, kćer) rizik za razvoj raka dojke raste 1,75 puta, dok se ženama koje imaju 2 ili više rođaka u prvoj obiteljskoj liniji rizik povećava 2,5 puta. (5) Reproduktivne značajke poput rane menarhe i/ili kasne menopauze, nuliparitet ili malog broja trudnoća, kasne dobi prve trudnoće te izostanka dojenja također povisuju rizik od razvoja raka dojke, vjerojatno zbog duljeg perioda izloženosti endogenim estrogenima. (3,6) I primjena egzogenih estrogena može povećati rizik za razvoj raka dojke pri čemu najveću opasnost predstavlja primjena hormonske nadomjesne terapije u postmenopauzi dok oralne kontracepcijske pilule povisuju rizik u znatno manjoj mjeri. (7,8) Što se tiče životnog stila, trenutno se izdvajaju dva važna rizična čimbenika – konzumacija alkohola i prekomjerni unos masti prehranom. (6) Od ostalih rizičnih čimbenika izdvajaju se još i pretilost u postmenopauzi, vjerojatno zbog povećanog stvaranja estrogena u masnom tkivu te ionizirajuće zračenje prsnog koša primijenjeno prije 30. godine života. (3) Na staničnoj razini, rak dojke nastaje kao posljedica naslijeđenih ili sporadičnih mutacija gena koji kodiraju proteine uključene u signalne puteve stanice. U patogenezi raka dojke, najvažniji su geni BRCA1, BRCA2 i HER2. BRCA1 nalazi se na kromosomu 17q21, dok se BRCA2 nalazi na kromosomu 13q12. (6) Oba gena kodiraju proteine koji djeluju kao tumor supresori što znači da se rak dojke razvija samo u slučaju kad su inaktivirana oba alela jednog gena. (3) Mutacija BRCA1 obično dovodi do razvoja trostruko negativnog raka dojke, dok su mutacije BRCA2 gena povezane s ER-pozitivnim oblicima raka dojke. Za razliku od BRCA1/2 koji su anti-onkogeni, HER2 gen je važan onkogen u patogenezi malignih promjena dojke. Smješten je na kromosomu 17q12, a kodira tirozin-kinazni receptor za epidermalni čimbenik rasta. Amplifikacijom HER2 gena dolazi

do povećane ekspresije HER2 receptora uključenog u signalne puteve stanice koji potiču proliferaciju i omogućavaju stanici izbjegavanje apoptoze. (3,6)

1.3. Klinička slika

Rak dojke se većinom otkrije u asimptomatskoj fazi tijekom mamografskog probira. Najčešće je lokaliziran u gornjem lateralnom kvadrantu ili centralnom dijelu dojke. Kod simptomatskih slučajeva prezentira se bezbolnom masom u dojci, promjenama na koži dojke, poput eritema, zadebljanja ili ulceracije, ili promjenama na bradavici. Najčešće se radi o retrakciji bradavice, a rjeđe se može pojaviti iscjedak ili krvarenje iz bradavice. Lokalno uznapredovala bolest može se očitovati limfadenopatijom, najčešće aksilarno ili supraklavikularno, dok će se udaljene metastaze prezentirati simptomima zahvaćenog organskog sustava (npr. hepatomegalija i žutica kod jetrenih metastaza, kronični kašalj i dispneja kod plućnih metastaza, patološke frakture kod koštanih metastaza). Posebnu kliničku sliku predstavlja upalni rak dojke koji nastaje kao posljedica invazije limfnih žila kože malignim stanicama. Prezentira se edemom dojke, crvenilom i zadebljanjem kože. Koža je gruba te se često opisuje kao narančina kora. (3,9)

1.4. Dijagnostika

Dijagnostika raka dojke temelji se na upotrebi radioloških metoda (mamografija, ultrazvuk, magnetska rezonancija) i potvrdi dijagnoze patohistološkom analizom uzoraka core biopsije. Pristup dijagnosticiranju raka dojke može se podijeliti na probir, s ciljem otkrivanja asimptomatskih slučajeva u populaciji, i dijagnostiku kod simptomatskih pacijenata. (10) Nacionalni program ranog otkrivanja raka dojke u Republici Hrvatskoj uključuje žene u dobi 50-69 godina koje dobivaju poziv na mamografiju svake dvije godine. Patološki ili nejasan nalaz mamografije zahtijeva daljnju obradu. (11) Dijagnostička obrada simptomatskih pacijentica ovisi o njihovoj dobi. Kod pacijentica mlađih od 35 godina, zbog povećane gustoće tkiva dojki, preporuča se upotreba ultrazvuka, dok se u ostalim slučajevima koriste mamografija i ultrazvuk dojki. (12) Obrada pacijenata pri sumnji na rak dojke mora se upotpuniti ultrazvučnim pregledom regionalnih limfnih čvorova. Magnetska rezonancija ne koristi se rutinski kod svih

pacijenata, već se primjenjuje kod pacijenata s pozitivnom obiteljskom anamnezom raka dojke te u određenim kliničkim situacijama. (Tablica 1) (10) Posebnu dijagnostičku skupinu čine pacijentice s povećanim rizikom za razvoj raka dojke. Kod njih se preporuča intenzivnije radiološko praćenje. Do 30. godine života koristi se ultrazvuk jednom godišnje, nakon 30. godine magnetska rezonancija i ultrazvuk (naizmjenično svakih 6 mjeseci), a nakon 40. godine provode se mamografija i magnetska rezonancija dojki (naizmjenično svakih 6 mjeseci). Mamografski pregled može se upotpuniti ultrazvukom kod gustih dojki. (12) Radiološki postavljena sumnja na rak dojke potvrđuje se patohistološkom analizom uzoraka core biopsije te citološkom ili histološkom analizom aksilarnih limfnih čvorova ukoliko se sumnja na njihovu zahvaćenost. Na uzorku se određuje histološki tip, gradus, proliferacijski indeks (Ki67) te prisutnost estrogenskih, progesteronskih i HER2 receptora (korištenjem imunohistokemijskih metoda). Patohistološka se analiza ponekad upotpunjuje primjenom panela za genetsko profiliranje tumora (npr. Oncotype DX) kojima je moguće preciznije tipizirati tumor s ciljem optimalnog planiranja terapije. (10)

Tablica 1 - Indikacije za magnetsku rezonanciju dojke. Prema smjernicama za pregled dojki Hrvatskog društva radiologa. (12)

Pozitivna obiteljska anamneza raka dojke
Lobularni karcinom dojke
Sumnja na multifokalni/multicentrični rak
Prije neoadjuvantne sistemske terapije i kod procjene odgovora na terapiju
Implantati dojke
Nejasni nalazi konvencionalnih radioloških pretraga ili nesrazmjer između nalaza konvencionalnih radioloških pretraga i kliničkog nalaza

1.5. Histološka i biološka klasifikacija

Prema histološkom tipu, gotovo sve maligne novotvorine dojke čine adenokarcinomi. Međutim oni se prema svojim različitim patohistološkim značajkama i ekspresiji hormonskih receptora mogu podijeliti u podskupine koje se razlikuju po agresivnosti, metastatskom potencijalu i putevima metastaziranja te odgovoru na različite modalitete liječenja što rezultira razlikama u prognozi bolesti. U narednim odlomcima bit će prikazani najčešći histološki podtipovi te biološka tipizacija raka dojke s obzirom na ekspresiju estrogenskih (ER), progesteronskih (PR) i HER2 receptora. (3)

1.5.1. Histološka klasifikacija

Rak dojke najčešće se dijeli u dvije velike skupine ovisno o tome postoji li invazija malignih stanica kroz bazalnu membranu. Oblici koji ne prodiru kroz bazalnu membranu nazivaju se neinvazivnim karcinomima ili carcinoma in situ, dok se oni koji prodiru kroz bazalnu membranu nazivaju invazivnim karcinomima. Neovisno o skupini i podtipu, svaki rak dojke klasificira se i prema gradusu u jednu od 3 skupina – niski, srednji ili visoki gradus. Gradus opisuje stupanj diferencijacije tumorskog tkiva. Tri značajke (formiranje tubula, nuklearni pleomorfizam i mitotička aktivnost) boduju se s 1-3 boda, a konačni zbroj određuje gradus. Manji zbroj (3-5) upućuje na bolje diferenciran tumor (niski gradus), dok veći zbroj (8-9) upućuje na loše diferenciran tumor (visoki gradus). (3,13)

1.5.1.1. Neinvazivni karcinom dojke

Unutar ove skupine razlikuju se dva podtipa – duktalni karcinom in situ (DCIS) i lobularni karcinom in situ (LCIS). Oba karcinoma nastaju iz epitelnih stanica terminalne duktulo-lobularne jedinice (TDLU) dojke, ali se razlikuju prema lokalizaciji stanica unutar TDLU – duktalni karcinom in situ nastaje od epitelnih stanica izvodnog kanalića TDLU, dok lobularni karcinom in situ čine stanice unutar lobularnih acinusa. Duktalni karcinom in situ je najčešća vrsta te čini oko 80% neinvazivnih karcinoma dojke. (1) Postoje različiti histološki podtipovi DCIS poput solidnog, komedo karcinoma, kribriformnog, papilarnog ili mikropapilarnog, ali ta je podjela od manjeg kliničkog značenja. Važnija je

podjela DCIS prema gradusu na DCIS niskog, srednjeg i visokog gradusa. Unutar DCIS često se mogu naći područja nekroze koja pogoduju stvaranju kalcifikata što je s radiološkog aspekta najznačajnija karakteristika ovog tumora jer omogućava njegovo otkrivanje na mamografiji. Rano otkrivanje i liječenje DCIS-a osigurava 97% dugoročno preživljenje, dok kod neliječenih slučajeva oko jedne trećine DCIS-a progredira u invazivni karcinom dojke. (3) Lobularni karcinom in situ građen je od nakupina malih stanica s okruglim jednoličnim jezgrama koje ispunjavaju lobularne acinuse. (1) Za razliku od DCIS-a, ovaj tumor iznimno rijetko stvara kalcifikacije zbog čega ga nije moguće detektirati mamografijom, stoga je najčešće slučajni nalaz na biopsiji tkiva dojke koja je učinjena zbog neke druge indikacije. (3) Kao i kod DCIS-a, jedna trećina pacijentica s LCIS-om će razviti invazivni karcinom dojke, međutim LCIS se razlikuje od DCIS-a koji izravno progredira u invazivni karcinom. 2/3 invazivnih karcinoma koji nastaju nakon dijagnoze LCIS-a nađu se u ipsilateralnoj dojci, dok se 1/3 nađe u kontralateralnoj dojci što znači da LCIS nije samo direktni prekursor invazivnog karcinoma dojke, već i prognostički čimbenik koji upućuje na povećan rizik od razvoja invazivnog karcinoma dojke. (3)

1.5.1.2. Invazivni karcinom dojke

Osnovna definirajuća karakteristika invazivnog karcinoma dojke je prodiranje kroz bazalnu membranu. Većinu invazivnih karcinoma dojke čini invazivni duktalni karcinom, međutim postoje i drugi specijalni tipovi poput invazivnog lobularnog karcinoma, invazivnog karcinoma s medularnim karakteristikama, mucinoznog karcinoma i tubularnog karcinoma koje je vrijedno spomenuti jer nose određene specifičnosti u biološkom ponašanju te prognozi bolesti. (3) Invazivni duktalni karcinom često se u literaturi još naziva invazivni karcinom NST (eng. *no special type*) čime se naglašava da je ova vrsta karcinoma dojke patohistološka dijagnoza isključivanja, odnosno svaki invazivni karcinom dojke koji ne zadovoljava kriterije za neki od specijalnih tipova smatra se invazivnim duktalnim karcinomom. (14) Najčešće je povezan s prethodnom dijagnozom DCIS-a, a histološki može varirati od karcinoma niskog gradusa do karcinoma visokog gradusa. (3) Invazija tkiva tumorom dovodi do dezmoplastične

reakcije pri čemu se stvara vezivno tkivo oko tumora. (15) Kao posljedica dezmoplastične reakcije nastaje makroskopski opipljiva tvorba, a područja nakupljanja vezivnog tkiva prikazuju se kao zasjenjenja na mamografiji. Invazivni lobularni karcinom je u dvije trećine slučajeva povezan s LCIS-om. (3) Histološki se često može vidjeti invazija strome tumorskim stanicama koje čine jednoredne tračke. (1) Invazivni lobularni karcinom također dovodi do dezmoplastične reakcije, međutim ona u dijelu slučajeva može izostati što otežava kliničko i radiološko postavljanje dijagnoze. Invazivni lobularni karcinom specifičan je i po sijelima udaljenih metastaza s čestim širenjem putem cerebrospinalnog likvora te zahvaćanjem seroznih membrana. (3) Invazivni karcinom s medularnim karakteristikama histološki je građen od nakupina anaplastičnih stanica prožetih limfocitnim infiltratom. Dezmoplastična reakcija nije izražena kod ovog tipa tumora pa je mekan pri palpaciji. Makroskopski se radi o dobroograničenoj masi koju je radiološki često teško razlikovati od benignih promjena dojke. Mucinozni karcinom građen je od tumorskih stanica koje luče ekstracelularnu sluz. To je mekan tumor, oštro ograničen od okoline. Klinički značaj mucinoznog karcinoma je u njegovoj povoljnoj prognozi. Tubularni karcinom je rijedak tip invazivnog karcinoma dojke, a najčešće se detektira prilikom mamografskog probira. Histološki ga čine tumorske stanice niskog gradusa koje oblikuju pravilne tubule. Klinički je značajan jer je prognoza ovog tumora izvrsna, a zahvaćanje aksilarnih limfnih čvorova je rijetkost. (1,3)

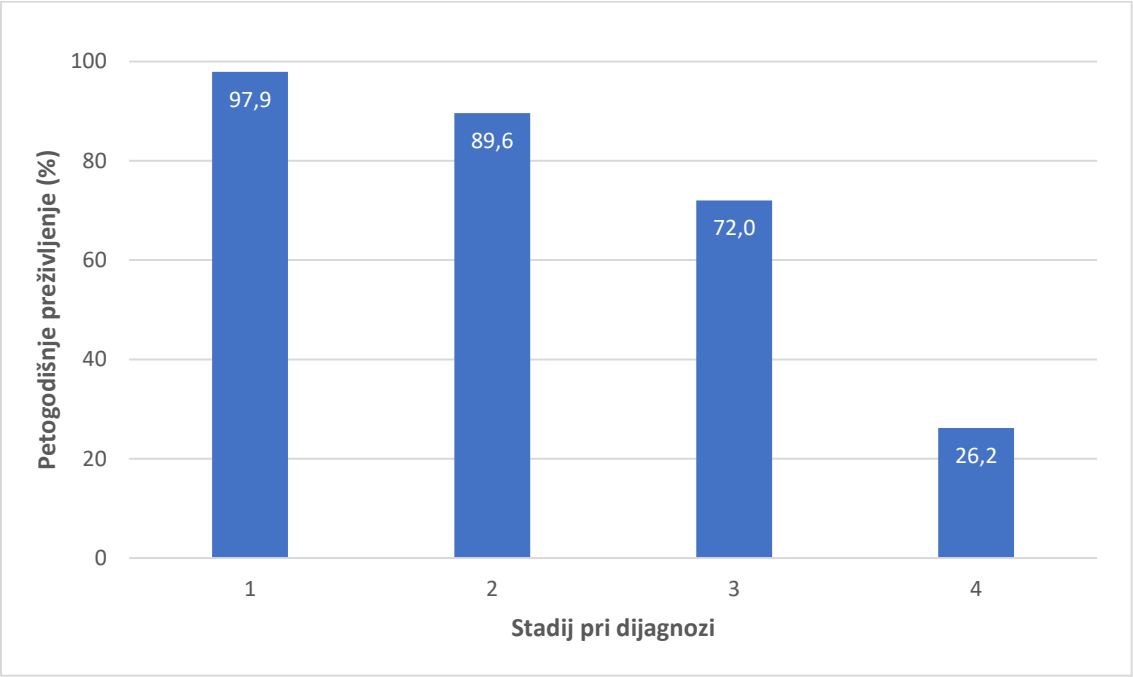
1.5.2. Biološka klasifikacija

Podjela raka dojke prema biološkom tipu temelji se na različitoj ekspresiji estrogenskih, progesteronskih i HER2 receptora u tumorskom tkivu. Prisutnost estrogenskih i progesteronskih receptora određuje se imunohistokemijski, dok se ekspresija HER2 može procijeniti imunohistokemijski ili dokazivanjem HER2 gena in-situ hibridizacijom. Rak dojke dijeli se u 4 skupine: luminalni A, luminalni B, HER2-pozitivni i bazalni rak dojke. (10) Luminalni A podtip predstavlja 50-60% raka dojke što ga čini najčešćim biološkim podtipom raka dojke. Radi se o ER-pozitivnom i/ili PR-pozitivnom tumoru koji je HER2-negativan te pokazuje nisku stopu proliferacije određenu Ki67 indeksom. Od bioloških podtipova, luminalni A ima najbolju prognozu. (16) Luminalni B podtip čini 15-

20% raka dojke. To su ER-pozitivni tumori koji mogu biti HER2-pozitivni ili HER2-negativni, a važnu razliku od luminalnog A podtipa čine viši histološki gradus i viša stopa proliferacije određena Ki67 indeksom. U odnosu na luminalni A podtip, ovaj podtip je agresivnijeg biološkog tijeka te ima lošiju prognozu. (16) HER2-pozitivni podtip čini 15-20% raka dojke, a karakterizira ga visoka ekspresija HER2 gena i visoka stopa proliferacije. Ovi tumori mogu biti ER-pozitivni ili ER-negativni, ali u pravilu su razine ER niže u odnosu na luminalne podtipove. HER2-pozitivni podtip raka dojke prognostički je lošiji od luminalnih tipova. (16) Bazalni podtip čini oko 8% raka dojke. Ovaj podtip ne izražava ER, PR ni HER2 receptore zbog čega se naziva i trostruko negativni rak dojke, a karakterizira ga izrazito visok proliferacijski indeks. Bazalni podtip nosi lošu prognozu bolesti, a često se pojavljuje kod pacijentica s mutacijom BRCA1 gena. (16)

1.6. Određivanje stadija i prognoza

Stadij raka dojke određuje se prema AJCC TNM klasifikaciji koja osim veličine primarnog tumora, zahvaćanja limfnih čvorova i udaljenih metastaza u obzir uzima i gradus te biološki tip tumora pri čemu visoki gradus ili trostruko negativna biologija tumora povisuju stadij za jedan. (13) U kontekstu ranog raka dojke, široka dijagnostička obrada nije potrebna u svih pacijenata. Oslikavanje toraksa, abdomena i kostiju provodi se u pacijenata visokog rizika, odnosno u slučaju pozitivnih aksilarnih limfnih čvorova, primarnog tumora većeg od 5 cm, agresivnog biološkog tipa ili sumnje na udaljene metastaze. Od dijagnostičkih modaliteta obično se koriste ultrazvuk, CT ili MR abdomena, CT toraksa i scintigrafija kostiju. Ključan korak u određivanju stadija raka dojke je određivanje prisutnosti metastaza u aksilarnim limfnim čvorovima, a zlatni standard u evaluaciji je biopsija limfnog čvora čuvara. (10)



Slika 4 - Petogodišnje preživljenje raka dojke po stadijima u Engleskoj za razdoblje 2013.-2017. Prema podacima Cancer Research UK (17)

1.7. Liječenje

Kirurško liječenje čini osnovu zbrinjavanja raka dojke u slučaju lokalne ili regionalne bolesti. Ukoliko ne postoji kontraindikacija, preferiraju se poštedni kirurški zahvati kojima se uklanja samo tkivo dojke zahvaćeno tumorom i dio okolnog zdravog tkiva kako bi se osigurao negativan kirurški rub. (10) To može biti lumpektomija, kvadrantektomija ili parcijalna mastektomija, ovisno o veličini primarnog tumora, a svi navedeni zahvati postižu bolje estetske uz jednake terapijske rezultate u odnosu na mastektomiju. (18,19) U nekim slučajevima poput velikog primarnog tumora, multicentričnosti tumora, kontraindikacija za postoperativnu radioterapiju ili nemogućnosti postizanja negativnih kirurških rubova ipak je potrebno izvesti mastektomiju. (10) Postoji nekoliko tipova mastektomije poput jednostavne mastektomije kod koje se uklanja čitava dojka te mastektomije s poštedom kože ili bradavice. Jednostavna mastektomija udružena s disekcijom aksilarnih limfnih čvorova naziva se modificirana radikalna mastektomija.

(18) U pravilu se odmah nakon mastektomije vrši rekonstrukcija dojke uz iznimku upalnog raka dojke kod kojeg je kontraindicirana. Poštedni kirurški zahvati dojke uvijek su praćeni adjuvantnom radioterapijom kako bi se smanjio rizik od recidiva, a radioterapija se primjenjuje i kod pacijenata s visokim rizikom pojave recidiva nakon mastektomije (pozitivni kirurški rubovi, ≥4 zahvaćenih aksilarnih limfnih čvorova, T3-T4 tumori). U sistemskom liječenju raka dojke koriste se kemoterapija, endokrina terapija te anti-HER2 monoklonalna protutijela. Sistemska terapija može se primijeniti kao adjuvantna ili neoadjuvantna, a modalitet liječenja odabire se prema podtipu tumora. Kemoterapija se primjenjuje kod trostruko negativnog raka dojke, HER2-pozitivnog raka dojke te kod visokorizičnih luminalnih HER2-negativnih podtipova. Najčešće se koriste protokoli koji se temelje na antraciklinima i/ili taksanima. Osnovna indikacija za neoadjuvantnu kemoterapiju je veliki primarni tumor s ciljem preoperativnog smanjenja tumora kako bi se omogućilo izvođenje poštednog kirurškog zahvata. Endokrina terapija primjenjuje se kod svih luminalnih podtipova tumora, a može uključivati selektivne modulatore estrogenskih receptora (tamoksifen), inhibitore aromataze i supresiju ovarija primjenom GnRH agonista. Kod premenopauzalnih žena, koristi se tamoksifen kroz 5-10 godina u kombinaciji s GnRH agonistima, dok se kod postmenopauzalnih žena uz tamoksifen koriste inhibitori aromataze. Primjena endokrine terapije može dovesti do gubitka koštane mase zbog čega se kod postmenopauzalnih žena i žena liječenih GnRH agonistima preporuča profilaktička upotreba bisfosfonata. HER2-pozitivni podtipovi raka dojke liječe se primjenom anti-HER2 monoklonalnih protutijela (trastuzumab) u kombinaciji s kemoterapijom te, u slučaju luminalnog B HER2-pozitivnog podtipa, endokrinom terapijom. Liječenje trastuzumabom obično traje godinu dana te se ne koristi u kombinaciji s antraciklinskim kemoterapeuticima zbog kardiotoksičnog djelovanja, stoga se kemoterapijski protokoli koji se primjenjuju konkomitantno s trastuzumabom najčešće temelje na taksanima. (10)

2. Difuzijski mjereno oslikavanje

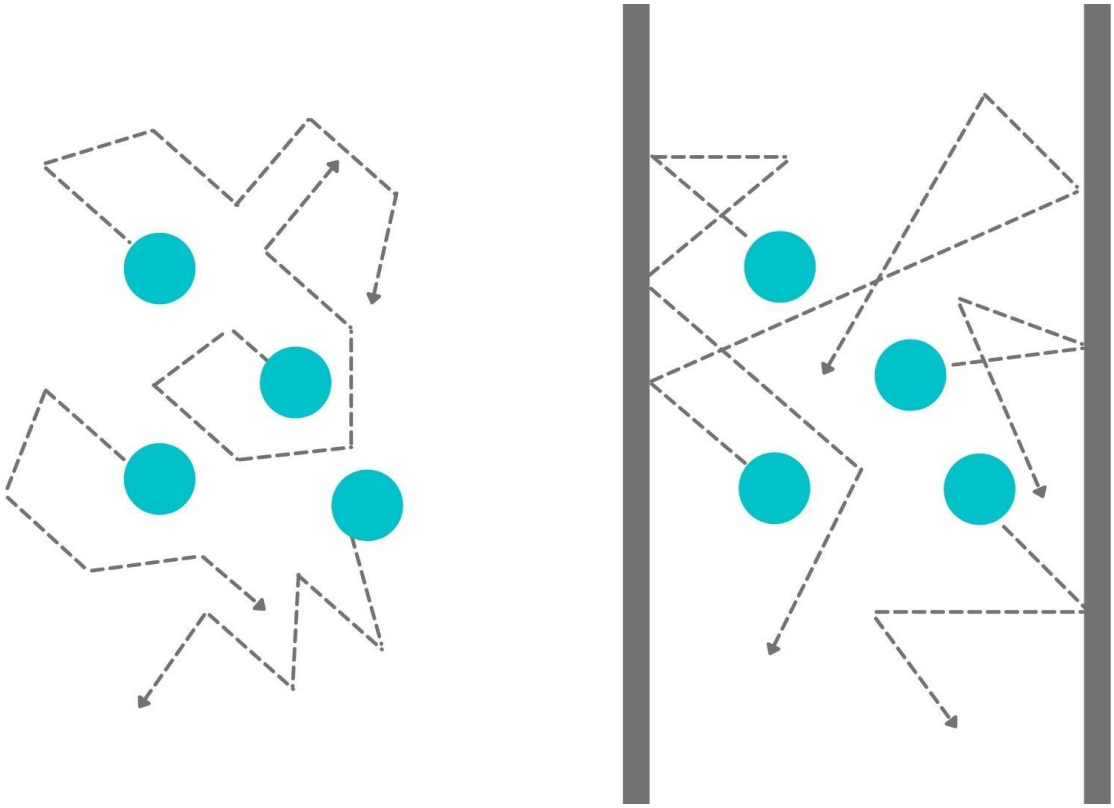
2.1. Uvod u difuzijski mjereno oslikavanje

Difuzijski mjereno oslikavanje je metoda magnetske rezonancije koja se temelji na mjerenju difuzije, odnosno Brownovog gibanja molekula vode unutar pojedinačnih voksela tkiva. Osnovni koncept ove MR metode je atenuacija signala na T2 mjerenim snimkama uzrokovana difuzijskim pomacima molekula vode unutar tkiva. Molekule vode koje mogu slobodno difundirati dovest će do većeg smanjenja početnog T2 signala, dok će one koje su ograničene u svojem gibanju rezultirati manjim smanjenjem ili nepromijenjenošću T2 signala, ovisno o stupnju restrikcije njihovog gibanja. Regije tkiva u kojima je gibanje molekula vode ograničeno (veća gustoća stanica, očuvane stanične membrane) bit će prikazane signalom većeg intenziteta na difuzijski mjerenim snimkama, dok će regije unutar kojih je gibanje molekula vode slobodnije biti prikazane signalom manjeg intenziteta. (20,21)

2.2. Difuzija i Brownovo gibanje

Difuzija je fizikalni proces kod kojeg dolazi do pomaka čestica unutar medija iz područja više koncentracije u područje niže koncentracije, a posljedica je Brownovog gibanja. Brownovo gibanje je naziv za nasumično kretanje atoma i molekula u tekućini koje nema preferirani smjer, međutim ukoliko unutar medija postoji razlika u koncentraciji čestica između dvaju područja, statistički je vjerojatnije da će, nasumičnim kretanjem, čestice iz područja veće koncentracije prijeći u područje manje koncentracije nego obratno. To će s vremenom dovesti do izjednačavanja koncentracije čestica unutar medija.(22,23) Takva difuzija odvija se unutar slobodnog medija i naziva se izotropna difuzija, međutim unutar bioloških tkiva čestice nisu potpuno slobodne kretati se u bilo kojem smjeru već je njihovo gibanje ograničeno u određenim smjerovima, ovisno o strukturi tkiva. Difuzija unutar takvog medija naziva se ograničenom ili anizotropnom. (24) Difuzija je značajnije ograničena u tkivima s velikom gustoćom stanica i očuvanim staničnim membranama, dok je slobodnija u tkivima s manjom gustoćom stanica i

oštećenim staničnim membranama. Dakle, podaci o ograničenosti difuzije indirektno opisuju mikrostrukturu tkiva. (20)

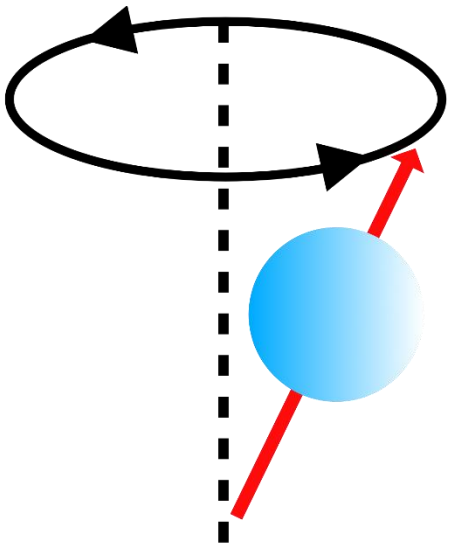


Slika 5 – Izotropna (slobodna) difuzija (lijevo) i anizotropna (ograničena) difuzija (desno)

2.3. Magnetska rezonancija

Magnetska rezonancija je slikovna metoda koja se temelji na fizikalnom fenomenu nuklearne magnetske rezonancije (NMR). NMR je pojava kod koje jezgre atoma smještene u jakom vanjskom magnetskom polju pobuđene primjenom radiofrekventnog pulsa proizvode elektromagnetski signal. (25) U MR pretrazi koriste se jezgre atoma vodika koje se pojednostavljeno mogu smatrati protonima. Proton je pozitivno nabijena elementarna čestica koja ima spin (vlastitu kutnu količinu gibanja) (26), a usmjereno gibanje nabijene čestice je električna struja koja inducira magnetsko polje. (27) Dakle, svaki proton može se smatrati magnetom čija se svojstva mogu opisati vektorskom veličinom koja se naziva magnetski moment. (28) Normalno, magnetski momenti protona u ljudskom tijelu nasumično su usmjereni zbog čega njihova suma iznosi 0,

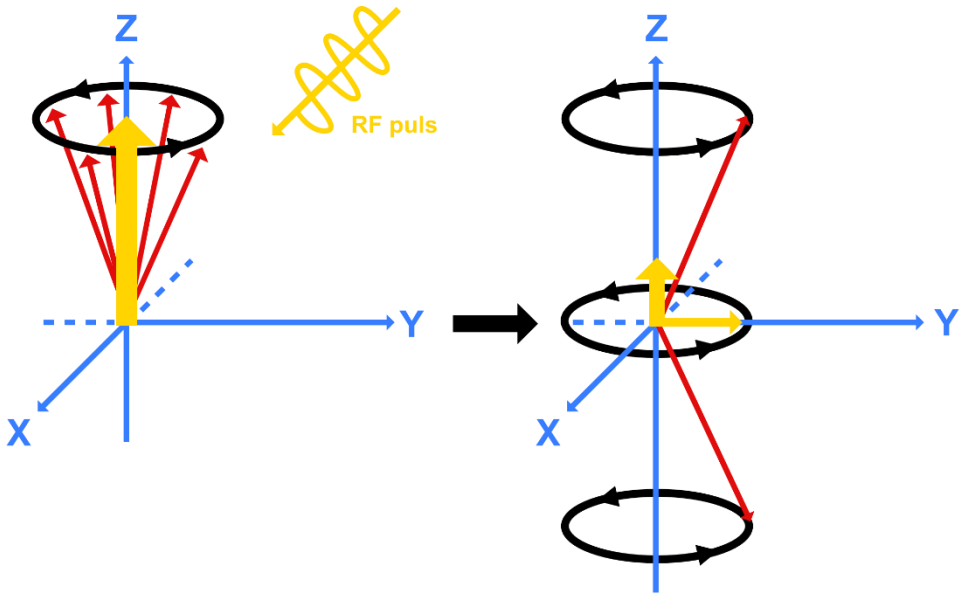
odnosno ne postoji neto magnetizacija. Kad se tijelo nađe u vanjskom magnetskom polju, magnetski momenti protona orijentiraju se duž pravca djelovanja vanjskog magnetskog polja. Vektor magnetskog momenta nije paralelan s osi vanjskog magnetskog polja nego je otklonjen pod manjim kutom te ne miruje, već izvodi kružni pokret – precesiju, oko osi vanjskog magnetskog polja. (27)



Slika 6 - Precesija protona u vanjskom magnetskom polju

Brzina precesije opisuje se Larmorovom frekvencijom koja ovisi o jakosti vanjskog magnetskog polja i giromagnetskom omjeru koji je konstanta za određenu elementarnu česticu. Magnetski momenti protona mogu biti orijentirani u smjeru (paralelno) ili suprotno smjeru djelovanja vanjskog magnetskog polja (anti-paralelno). Suprotno usmjereni magnetski momenti međusobno se poništavaju, međutim anti-paralelna orijentacija zahtijeva više energije zbog čega će nešto veći broj protona zauzeti paralelnu orijentaciju, dakle postojat će neto magnetizacija u smjeru djelovanja vanjskog magnetskog polja koja se naziva longitudinalna magnetizacija. Nju, međutim, nije moguće izmjeriti jer je maskirana mnogo jačim vanjskim magnetskim poljem, već ju je potrebno okrenuti u transverzalnu ravninu (okomito na vanjsko magnetsko polje) kako bi se mogla detektirati. To se postiže primjenom radiofrekventnog pulsa – kratkotrajnog radiovala frekvencije jednake Larmorovoj frekvenciji protona. RF puls djeluje na 2 načina. Zbog toga što su RF puls i precesija protona iste frekvencije, dolazi do

rezonancije pri čemu se energija radiovala prenosi na protone. Neki protoni prelaze u stanje više energije zbog čega mijenjaju svoju orijentaciju iz paralelne u anti-paralelnu čime se smanjuje longitudinalna magnetizacija. Drugi učinak RF pulsa je uspostavljanje fazne koherencije precesije protona. Ako se kružnica koju opisuje vrh vektora magnetskog momenta tijekom precesije zamisli kao putanja kruženja, fazna koherencija znači da se u određenom trenutku u vremenu vrhovi vektora svih protona nalaze na istoj točki te putanje. Zbog fazne koherencije magnetski momenti imaju isti smjer u transverzalnoj ravnini što dovodi do nastanka transverzalne magnetizacije. (27)



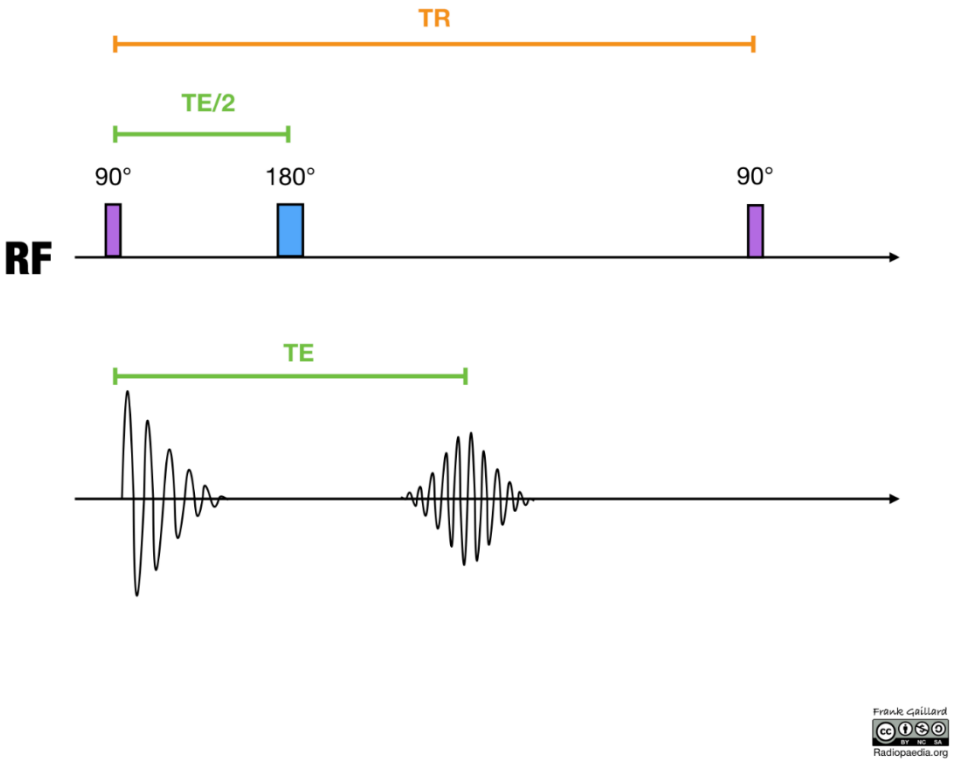
Slika 7 - Smanjenje longitudinalne i nastanak transverzalne magnetizacije primjenom radiofrekventnog pulsa

Kako je RF puls „preokrenuo“ magnetizaciju iz longitudinalnog u transverzalni smjer za 90°, naziva se i 90° puls. Budući da protoni precesiraju, i vektor transverzalne magnetizacije precesira u prostoru zbog čega dolazi do indukcije električne struje koja se može registrirati antenom. Na taj način dobiva se MR signal. Nakon prestanka primjene RF pulsa, protoni se vraćaju u početno stanje kroz procese longitudinalne i transverzalne relaksacije. Longitudinalna relaksacija je proces u kojem pobuđeni protoni predaju energiju okolini zbog čega se vraćaju u stanje niže energije (paralelna

orijentacija). Pritom se longitudinalna magnetizacija postepeno vraća na početnu vrijednost. Vremenska konstanta koja opisuje vrijeme nakon kojeg se postigne 63% početne longitudinalne magnetizacije naziva se T1. Zbog inhomogenosti vanjskog magnetskog polja i lokalnih inhomogenosti uzrokovanih međudjelovanjem jezgara unutar tkiva, postoje male varijacije u frekvencijama precesije pojedinačnih protona. Nakon prestanka RF pulsa te male razlike u frekvencijama precesije dovode do gubitka fazne koherencije i posljedičnog nestanka transverzalne magnetizacije. Taj proces naziva se transverzalna relaksacija, a vremenska konstanta koja opisuje vrijeme nakon kojeg transverzalna magnetizacija padne na 37% početne vrijednosti naziva se T2. Odabirom prikladnih parametara snimanja (vrijeme ponavljanja – TR i vrijeme odjeka – TE) moguće je naglasiti razlike u T1 ili T2 vremenima relaksacije različitih tkiva. Kratak TR ističe razlike u T1 vremenu različitih tkiva, dok dulji TR minimizira utjecaj razlika u T1 na konačni intenzitet signala. Razlike u T2 vremenima relaksacije mogu se istaknuti korištenjem dugog vremena odjeka, dok kratko vrijeme odjeka minimizira učinak razlika u T2 na konačni intenzitet signala. (27)

2.3.1. Spin-eho pulsna sekvenca

Gubitak fazne koherencije koji nastaje u procesu transverzalne relaksacije zbog inhomogenosti vanjskog magnetskog polja moguće je poništiti primjenom refokusirajućeg 180° pulsa. Taj puls mijenja smjer precesije u suprotnu stranu te će magnetski momenti s većom Larmorovom frekvencijom, koji su prethodno „prestigli“ sporije momente (zbog čega je došlo do gubitka fazne koherencije), sad početi „sustizati“ te sporije momente (jer je smjer precesije postao suprotan). U jednom trenutku svi magnetski momenti protona će ponovno biti fazno koherentni te će nastati signal koji se naziva odjek (eng. *echo* ili *spin-echo)*. Redoslijed primjene pulseva u MR pretrazi koji se sastoji od 90° pulsa i jednog ili više 180° refokusirajućih pulseva naziva se spin-eho pulsna sekvenca, a važna je jer se difuzijski mjereno oslikavanje temelji na modifikaciji ove sekvence. Postoje i druge pulsne sekvence, no one prelaze okvire ovog rada. (27,29)



Slika 8 - Dijagram izvođenja spin eho sekvence. TR - vrijeme ponavljanja, TE - vrijeme odjeka, RF - radiofrekventni puls. Preuzeto s radiopaedia.org (65)

2.4. Fizikalni principi difuzijski mjerenog oslikavanja

DWI se temelji na Stejskal-Tannerovoj shemi spin-echo sekvence pri čemu se neposredno prije i nakon 180° radiofrekventnog pulsa primjenjuju difuzijski gradijenti magnetskog polja. (29) Cilj upotrebe difuzijskih gradijenata je atenuacija transverzalne magnetizacije, odnosno konačnog intenziteta signala koji se detektira MR pretragom, temeljena na stupnju slobode kretanja molekula vode unutar tkiva. (30) Nakon primjene 90° pulsa svi magnetski momenti protona precesiraju u fazi istom frekvencijom koja ovisi o jačini vanjskog magnetskog polja. (27) Primjenom gradijenta magnetskog polja dolazi do promjene frekvencije precesije protona ovisno o njihovom prostornom položaju unutar gradijenta. Nakon prestanka djelovanja gradijentnog pulsa, frekvencije ponovno postaju jednake, ali sada magnetski momenti protona više ne precesiraju u

fazi, odnosno nastao je pomak u fazi. Pod uvjetom da se u međuvremenu ti protoni ne pomaknu u prostoru, primjenom identičnog gradijenta magnetskog polja nakon primjene 180° radiofrekventnog pulsa doći će do ponovnog uspostavljanja faze precesije magnetskih momenata protona kakva je postojala nakon primjene početnog 90° pulsa. Magnetski momenti protona koji precesiraju u fazi uzrokovat će veću transverzalnu magnetizaciju i proizvest će intenzivniji signal prilikom detekcije. Međutim, ukoliko dođe do prostornog pomaka protona u periodu između primjene dvaju gradijenata magnetskog polja, primjena drugog gradijenta neće vratiti precesiju magnetskih momenata protona u fazu. Veći prostorni pomak protona dovest će do zaostajanja većih pomaka u fazi precesije, a magnetski momenti protona koji ne precesiraju u fazi stvarat će manji vektor transverzalne magnetizacije te će posljedično proizvesti signal manjeg intenziteta na konačnoj MR snimci. Protoni koji su podložni takvim pomacima su protoni u jezgrama atoma vodika unutar molekula vode, a njihovo kretanje je posljedica Brownovog gibanja. Hoće li doći do pomaka protona između primjene gradijenata magnetskog polja ovisi o stupnju ograničenosti difuzije unutar tkiva koje se oslikava. Tkiva koja manje ograničavaju difuziju molekula vode proizvest će signal manjeg intenziteta na konačnoj difuzijski mjerenoj snimci, dok će tkiva unutar kojih postoji ograničenost difuzije proizvesti signal većeg intenziteta. Kad se DWI sekvenca učini s isključenim difuzijskim gradijentima magnetskog polja, rezultat je T2 mjerena MR snimka. Može se reći da je DWI metoda kod koje dolazi do atenuacije T2 signala zbog difuzijskih pomaka molekula vode u tkivu. (20,21,30) Izraženost atenuacije T2 signala ovisit će o amplitudi gradijenta (G), trajanju gradijenta (δ) i vremenu između primjene dvaju gradijenata (Δ). (20) Ove 3 vrijednosti definiraju b-vrijednost koja se izražava u s/mm^2, a opisuje osjetljivost sekvence na razlike u difuzijskim karakteristikama oslikavanih tkiva. Drugim riječima, visoke b-vrijednosti rezultirat će većim kontrastom između tkiva različitih difuzijskih karakteristika, dok će niske b-vrijednosti rezultirati manjim kontrastom. B vrijednost se odabire prilikom izvođenja DWI pretrage ovisno o indikaciji. (31)

Jednadžba 1 - izračunavanje b-vrijednosti

$b = \gamma^2 G^2 \delta^2 (\Delta - \delta/3)$

Veće b-vrijednosti mogu se postići povećanjem amplitude ili trajanja gradijenta kao i produljenjem vremenskog intervala između primjene dvaju gradijenata. γ – giromagnetski omjer protona, G – amplituda gradijenta, δ – trajanje gradijenta, Δ – vrijeme između primjene dvaju gradijenata (32)

2.5. Očitavanje signala i stvaranje slike

U procesu očitavanja signala i stvaranja slike kod difuzijski mjerenog oslikavanja koristi se „single-shot“ eho planarni slikovni prikaz (ssEPI). To je tehnika temeljena na brzim promjenama gradijenta magnetskog polja koja omogućava prikupljanje podataka o cijelom sloju unutar jednog vremena ponavljanja. Korištenjem ssEPI moguće je oslikati jedan sloj u vremenu kraćem od 100 ms što čini dobivanje čitave difuzijski mjerene snimke veoma brzim. Druga važna prednost korištenja ssEPI je u manjoj osjetljivosti ove tehnike na artefakte nastale zbog pomicanja pacijenta prilikom snimanja, iako je tehnika podložna nastanku nekih drugih artefakata o kojima će biti govora kasnije. (33,34) Prva sekvenca provodi se s isključenim difuzijskim gradijentima magnetskog polja ili vrlo niskim b-vrijednostima (tzv. b0 snimka) te služi kao osnova za kasnije usporedbe i izračunavanje pojavnog difuzijskog koeficijenta. Nakon toga se izvodi sekvenca s b vrijednosti većom od 0, ovisno o indikaciji (npr. b = 1000 s/mm^2). Budući da se gradijent magnetskog polja linearno povećava u jednom pravcu, proces primjene difuzijskih gradijenata opisan u prošlom odlomku dat će informacije o ograničenosti difuzije u jednom prostornom smjeru. Kako je voksel trodimenzionalna struktura, difuzija može biti ograničena u bilo kojem pravcu pa se proces primjene difuzijskih gradijenata mora ponoviti u najmanje 3 međusobno okomita smjera. Pojedinačne snimke za svaki smjer ne koriste se zasebno već se računalno kombiniraju pri čemu se dobiva konačna difuzijski mjerena snimka. Na temelju pojedinačnih snimki, za svaki voksel na konačnoj snimci računa se geometrijski prosjek signala pri čemu se gube podaci o smjeru u

kojem je difuzija ograničena. Zbog toga što ne sadrže informacije o smjeru ograničenosti difuzije, difuzijski mjerene snimke se ponekad nazivaju i izotropnim difuzijski mjerenim snimkama. (21,35)

2.6. T2 prosijavanje i pojavni difuzijski koeficijent

Signal na difuzijski mjerenoj snimci može se izraziti kao

Jednadžba 3 – intenzitet signala na difuzijski mjerenoj snimci

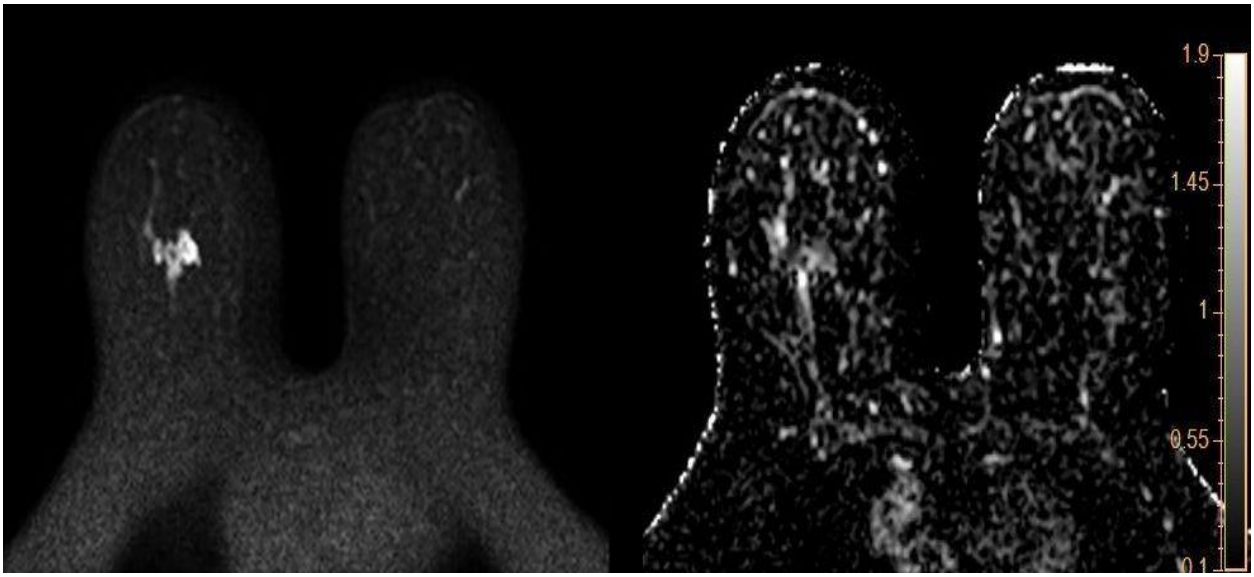
$S(b) = S_0 e^{-b*ADC}$

pri čemu je S(b) signal na konačnoj difuzijski mjerenoj snimci pri nekoj b-vrijednosti, S_0 početni signal prije primjene difuzijskog mjerenja, b je b-vrijednost, a ADC pojavni difuzijski koeficijent – mjera slobode difuzije molekula vode. Iz jednadžbe je moguće uočiti da konačni signal unutar nekog voksela na difuzijski mjerenoj snimci ovisi o dvije komponente. Prva komponenta je signal na početnoj T2 mjerenoj snimci (S_0) prije primjene difuzijskog mjerenja, dok je druga negativni eksponent e^{-b*ADC} koji opisuje restrikciju difuzije. Prema tome hiperintenzivan signal na dobivenoj difuzijski mjerenoj snimci može biti posljedica ograničene difuzije, ali isto tako i posljedica intenzivnog signala na inicijalnoj T2 mjerenoj snimci. Fenomen pojave hiperintenziteta na difuzijski mjerenoj snimci koji nastaje kao posljedica dugog T2 vremena relaksacije normalnog tkiva, u odsutnosti stvarne ograničenosti difuzije, naziva se T2 prosijavanje. Ova pojava mogla bi navesti radiologa da područje normalne difuzije s visokim inicijalnim T2 signalom proglasi područjem ograničene difuzije. Zbog toga se u svakom DWI protokolu osim stvaranja difuzijski mjerene snimke izračunava i pojavni difuzijski koeficijent kao objektivna mjera ograničenosti difuzije neovisna o početnom T2 signalu. (32,36) Budući da svaki DWI protokol koristi barem 2 različite b-vrijednosti (npr. b1 = 0 s/mm^2 i b2 = 1000 s/mm^2), uz pomoć jednadžbe 3, ADC se može izračunati kao

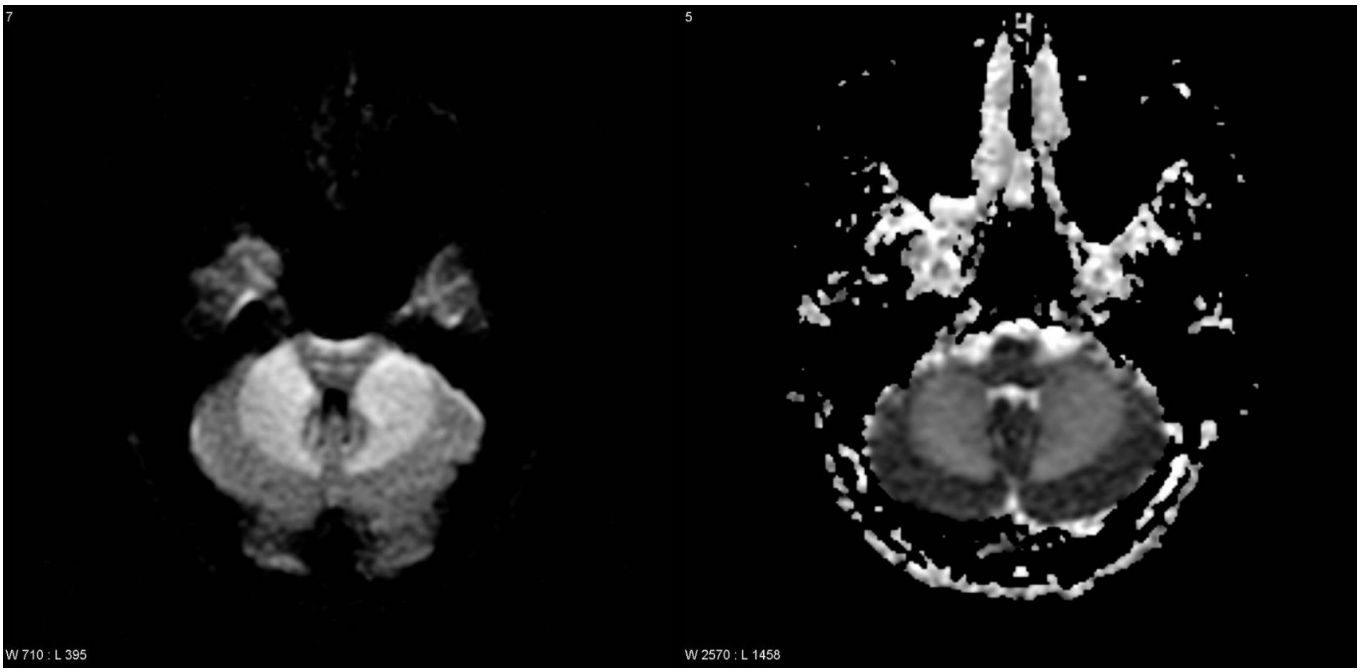
Jednadžba 4 – izračunavanje pojavnog difuzijskog koeficijenta

$ADC = \ln(S_1/S_2)/(b_2-b_1)$

pri čemu su S_1 i S_2 intenziteti signala na difuzijski mjerenoj snimci pri b-vrijednostima b_1, odnosno b_2. (32) ADC se izračunava za svaki pojedini voksel, a na temelju izračunatih vrijednosti stvara se grafički prikaz. Vokselima s najnižom vrijednosti ADC-a dodjeljuje se crna boja, dok se vokselima s najvišom vrijednosti ADC-a dodjeljuje bijela boja na grafičkom prikazu. Budući da je ADC mjera lakoće difuzije molekula vode u tkivu, niske vrijednosti ADC-a upućuju na ograničenu difuziju, zbog čega će se područja ograničene difuzije prikazati tamno na ADC mapama, za razliku od hiperintenziteta kojim se prikazuju na difuzijski mjerenim snimkama. Korištenje ADC mapa u kombinaciji s difuzijski mjerenim snimkama omogućuje kvantifikaciju ograničenosti difuzije te razlikovanje ograničene difuzije od T2 prosijavanja. (37,38)



Slika 9 - Difuzijski mjerena snimka dojki pri b-vrijednosti 1200 (lijevo) prikazuje hiperintenzivnu promjenu, dok ADC mapa (desno) prikazuje područje s niskim ADC vrijednostima (ograničena difuzija – invazivni duktalni karcinom). Izvor: Klinički zavod za dijagnostičku i intervencijsku radiologiju KB Dubrava



Slika 10 - Difuzijski mjerena snimka mozga (lijevo) prikazuje hiperintenzivne promjene u bijeloj tvari hemisfera cerebeluma, dok ADC mapa (desno) ne prikazuje niske vrijednosti ADC-a u tom području (primjer T2 prosijavanja). Preuzeto s radiopaedia.org (39)

3. Karakterizacija raka dojke difuzijski mjerenim snimkama magnetske rezonancije i kvantifikacijom pojavnog difuzijskog koeficijenta

3.1. Uloga u dijagnostici raka dojke

Difuzijski mjereno oslikavanje još se uvijek ne koristi u rutinskoj kliničkoj obradi raka dojke, međutim dosadašnja istraživanja pokazuju da je DWI obećavajuća pretraga koja bi mogla unaprijediti trenutne dijagnostičke protokole. Temelji se na konceptu ograničenosti difuzije unutar tumorskog tkiva koja nastaje zbog povećane celularnosti u odnosu na zdravo tkivo. Europsko društvo za oslikavanje dojki (EUSOBI) osnovalo je radnu skupinu za difuzijski mjereno oslikavanje dojke s ciljem stvaranja smjernica za izvođenje pretrage i standardizacije protokola. Predložene indikacije za primjenu DWI uključuju detekciju i razlikovanje malignih od benignih promjena dojke, procjenu bioloških podtipova, predviđanje i praćenje odgovora na terapiju te detekciju metastaza u aksilarnim limfnim čvorovima. (36,37,40)

3.1.1. Detekcija i karakterizacija malignih tvorbi

Glavno područje interesa primjene difuzijski mjerenih snimki je prepoznavanje i razlikovanje malignih od benignih promjena dojke. Na DWI snimkama, maligne promjene obično su hiperintenzivne. (36) Vrijednosti pojavnog difuzijskog koeficijenta koreliraju sa stupnjem malignosti tumora pri čemu maligne promjene imaju niže vrijednosti ADC-a od benignih. (41) Još uvijek ne postoje jasne granične vrijednosti ADC-a za razlikovanje malignih od benignih promjena. EUSOBI radna skupina predlaže podjelu u 5 kategorija – vrlo nizak, nizak, srednji, visok i vrlo visok ADC, a meta-analizom ADC vrijednosti dobivenih dosadašnjim studijama predloženi su mogući rasponi ADC vrijednosti za razlikovanje promjena. Kvantifikacijom pojavnog difuzijskog koeficijenta moguće je razlikovati normalno tkivo dojke, maligne promjene in-situ i invazivni rak dojke. Rasponi ADC vrijednosti su preliminarni i standardizacijom DWI protokola za dojku s vremenom će doći do preciznijeg određivanja graničnih vrijednosti. (36) Difuzijski mjereno oslikavanje moglo bi se pokazati kao korisna metoda u probiru raka dojke, posebice kod visokorizičnih žena i žena s gustim dojkama, zbog

sposobnosti da detektira mamografski nevidljive promjene s većom osjetljivosti od ultrazvuka, dok mu je prednost pred magnetskom rezonancijom dojke nekorištenje kontrastnih sredstava što omogućuje korištenje DWI u slučaju kontraindikacija za primjenu gadolinija. Unatoč tome, trenutno ne postoji konsenzus oko uključivanja difuzijski mjerenog oslikavanja u programe ranog probira zbog nedovoljne razine dokaza. (36,41,42) Tijekom menstrualnog ciklusa dolazi do vaskularnih promjena u parenhimu dojke. Pojačana vaskularizacija može dovesti do imbibicije normalnog parenhima kontrastom prilikom DCE-MRI pretrage dojke i posljedičnih lažno pozitivnih rezultata. (43) Vrijednosti ADC-a zdravog tkiva i tumora ostaju konstantne tijekom različitih faza menstrualnog ciklusa čime se mogu izbjeći zabune. (44,45) Difuzijski mjereno oslikavanje ne bi trebalo zamijeniti, već upotpuniti magnetsku rezonanciju dojke. Kombinacija DWI i DCE-MRI ima veću osjetljivost i specifičnost od svake od tih pretraga zasebno što bi moglo smanjiti broj lažno pozitivnih nalaza i izvođenje nepotrebnih biopsija. (46,47) Sposobnost difuzijski mjerenog oslikavanja da prepozna mikrostrukturne specifičnosti tkiva mogla bi poslužiti u procjeni biološkog ponašanja i malignosti tumora prije patohistološke analize. To bi moglo biti posebno korisno kod tumora sastavljenih od heterogenih zona različite malignosti. Biopsija vođena difuzijski mjerenim oslikavanjem mogla bi osigurati uzimanje uzorka tkiva iz najmalignijeg dijela tumora i na taj način smanjiti vjerojatnost pogrešne procjene biološkog ponašanja te voditi izbor terapije. (40) Za određene patohistološke i biološke karakteristike tumora poput Ki-67 proliferacijskog indeksa, ER, PR i HER2 receptora također je nađena korelacija s ADC. Ekspresija HER2 receptora povezuje se s višim vrijednostima ADC-a, dok se ekspresija ER, PR i visoki Ki-67 povezuju s nižim vrijednostima ADC-a. To je donekle paradoksalno jer su ekspresija ER i PR prediktori povoljnije prognoze, a niže vrijednosti ADC-a se vežu uz malignije tumore. Unatoč korelaciji nađenoj u nekim studijama, korisnost upotrebe DWI-a u određivanju bioloških podtipova raka dojke trenutno je nejasna i zahtijeva daljnja istraživanja. (48–50)

3.1.2. Predviđanje i praćenje odgovora na terapiju

Ključni dio liječenja raka dojke je odabir prave terapije zbog čega postoji veliki interes za dijagnostičke metode kojima bi se mogao predvidjeti i pratiti odgovor tumora na terapiju. Difuzijski mjereno oslikavanje i kvantifikacija pojavnog difuzijskog koeficijenta pokazuju se kao potencijalna pretraga za tu indikaciju. Pronađena je korelacija između niskih vrijednosti ADC-a prije neoadjuvantne kemoterapije i povoljnog odgovora na terapiju, posebno kod trostruko negativnih tumora. Difuzijski mjerene snimke i povećane vrijednosti ADC-a nakon primjene neoadjuvantne kemoterapije mogu razlučiti pacijente s povoljnim odgovorom na terapiju od pacijenata koji ne reagiraju na terapiju te predvidjeti razvoj patološkog potpunog odgovora. (51–53) Pretpostavlja se da je povećanje vrijednosti ADC-a posljedica citotoksičnog učinka kemoterapije što dovodi do smanjene celularnosti tumora i oštećenja staničnih membrana čime je olakšana difuzija molekula vode unutar tkiva. (40)

3.1.3. Aksilarni limfni čvorovi

Važan dio staginga i određivanja prognoze raka dojke je detekcija metastatskih limfnih čvorova aksile. Na temelju vrijednosti ADC-a moguće je razlikovati metastatske od nemetastatskih limfnih čvorova što bi moglo smanjiti potrebu za kirurškim stagingom aksilarnih limfnih čvorova koji nosi značajan rizik od razvoja limfedema ruke. Nekoliko studija pokazalo je da su osjetljivost DWI pretrage aksilarnih limfnih čvorova slični procjeni limfnih čvorova korištenjem aspiracije tankom iglom ili core biopsije. Neinvazivnost DWI u odnosu na patološku obradu limfnih čvorova mogla bi se pokazati korisnom, međutim trenutno je uloga DWI u obradi aksilarnih limfnih čvorova nejasna. (54–58)

3.2. Standardizacija protokola, nedostaci i napredne tehnike difuzijski mjerenog oslikavanja

Osnovni problem u implementaciji difuzijski mjerenog oslikavanja u svakodnevnu kliničku praksu čini nedostatak standardizacije i optimizacije protokola za izvođenje pretrage. Dosadašnje studije većinom su koristile proizvoljno izabrane b-vrijednosti te su se protokoli izvođenja pretrage razlikovali od studije do studije, a vrijednosti ADC-a ovise o tim parametrima. Standardizacija protokola izvođenja difuzijski mjerenog oslikavanja dojke omogućila bi precizno određivanje graničnih vrijednosti ADC-a za kliničke primjene opisane u prethodnom odlomku kao i mogućnost vjerodostojnije usporedbe rezultata kliničkih studija provedenih u različitim institucijama. Druga korist od standardizacije protokola je u optimizaciji izvođenja pretrage kako bi se minimizirali njeni nedostaci. Ključne komponente u dizajniranju dobrog protokola su odabir b-vrijednosti, optimizacija omjera signala i šuma (SNR), supresija signala masnog tkiva te redukcija pojave artefakata. (20,36)

3.2.1 B-vrijednost, omjer signala i šuma te supresija signala masnog tkiva

B-vrijednost opisuje osjetljivost sekvence na razlike u difuzijskim karakteristikama različitih tkiva, dakle veće b-vrijednosti će rezultirati većim kontrastom i lakšim uočavanjem lezija, međutim to ne znači nužno i bolju sliku. Pri višim b-vrijednostima dolazi do učestalije pojave artefakata susceptibilnosti (eng. *susceptibility artifact*) i smanjenja omjera signala i šuma, stoga je potrebno pronaći ravnotežu između dobre kontrastne rezolucije i ovih negativnih učinaka. (20) EUSOBI radna skupina predlaže b-vrijednost od 800 s/mm^2 kao standard za DWI dojke kojim se postiže kompromis između kontrasta i SNR-a. (36) Omjer signala i šuma kod magnetske rezonancije najčešće se određuje kao odnos intenziteta signala u regiji interesa i signala pozadine, odnosno zraka koji okružuje pacijenta. Veći SNR omogućuje bolju vidljivost lezija zbog bolje prostorne rezolucije, dok nizak SNR može dovesti do pogrešaka u izračunavanju ADC-a. Zadovoljavajući omjer signala i šuma postiže se korištenjem magnetskog polja veće jakosti (preporuka: 1,5 T ili više), povećanjem voksela, korištenjem kraćeg

vremena odjeka i odabirom prikladne b-vrijednosti. (20,36) Treća komponenta u dobivanju kvalitetne difuzijski mjerene snimke je supresija signala masnog tkiva što je posebno važno u dijagnostici dojki zbog njihove građe. Difuzija vode u normalnom masnom tkivu je mnogo ograničenija u odnosu na okolno fibroglandularno tkivo dojke. Nedovoljna supresija signala masnog tkiva dovodi do smanjenja razlike između ADC-a tumora i zdravog tkiva što čini tumor manje uočljivim. (59,60) Utjecaj signala masnog tkiva je izraženiji pri višim b-vrijednostima jer intenzitet signala okolnog tkiva pada, dok se intenzitet signala masnog tkiva smanjuje u znatno manjoj mjeri. Posljedično, intenzitet signala masnog tkiva postaje relativno jači pri visokim b-vrijednostima. (20) Nedovoljna supresija signala masnog tkiva dovodi i do učestalije pojave „ghost“ artefakata.(36)

3.2.2. Artefakti

Difuzijski mjerene sekvence podložne su nastanku artefakata jer korištenje ssEPI u akviziciji slike naglašava artefakte kemijskog pomaka i artefakte susceptibilnosti. (20) Artefakti kemijskog pomaka očituju se nastankom bijelih ili crnih linija rubno uz objekt, a pojavljuju se u smjeru frekvencijskog kodiranja. Posljedica su pogrešnog prostornog mapiranja signala iz masnog tkiva i vode koje nastaje zbog razlika u njihovim rezonantnim frekvencijama. (61) Artefakti susceptibilnosti očituju se geometrijskom distorzijom s područjima ispada signala ili hiperintenziteta koji najčešće nastaju na granicama zrak-tkivo ili oko metalnih implantata. Posljedica su različite podložnosti tkiva magnetizaciji u vanjskom magnetskom polju što dovodi do lokalnih promjena magnetskog polja i nastanka varijacija u frekvencijama precesije protona. Te razlike dovode do gubitka signala i pogrešnog prostornog mapiranja. (62) Česta je i pojava tzv. „ghost“ artefakata gdje dolazi do pojave kopija dijelova snimanog objekta, a najčešće su pomaknute, mutnije i slabijeg intenziteta u odnosu na snimani objekt. Obično nastaju kao posljedica pomicanja pacijenta ili utjecaja vrtložnih struja. (63) Učestalost pojave artefakata smanjuje se supresijom signala masnog tkiva i prilagodbama MR uređaja metalnim pločicama te upotrebom specijaliziranih zavojnica kako bi se postigla veća homogenost magnetskog polja (eng. *shimming*) (20) Tehnika paralelnog oslikavanja

također se pokazala korisnom u smanjivanju pojave artefakata vezanih uz korištenje ssEPI. (64)

3.2.3. Napredne tehnike difuzijski mjerenog oslikavanja

Postoji nekoliko naprednih tehnika difuzijski mjerenog oslikavanja koje su u ranim fazama istraživanja za primjenu kod raka dojke. One omogućuju dobivanje dodatnih informacija o mikrostrukturi tkiva koje nisu razlučive standardnim difuzijski mjerenim oslikavanjem i kvantifikacijom pojavnog difuzijskog koeficijenta. Primjer takve tehnike je oslikavanje difuzijskog tenzora koje za razliku od standardne DWI pretrage može odrediti prostorni smjer u kojem je difuzija ograničena (anizotropija). Drugi primjer je oslikavanje inkoherentnog gibanja u vokselu (eng. *intravoxel incoherent motion imaging*) kojim je moguće razlučiti intravaskularnu komponentu difuzije od ekstravaskularne. Ove tehnike su još uvijek nedovoljno istražene i korist od njihove kliničke primjene za indikaciju raka dojke je nepoznata, ali potencijalno bi mogle minimizirati neke od nedostataka klasičnog difuzijski mjerenog oslikavanja. (37)

4. ZAKLJUČAK

Rak dojke jedan je od vodećih uzroka morbiditeta i mortaliteta u žena. Pravovremeno otkrivanje i karakterizacija tumora, na kojoj se temelji odabir adekvatne terapije, nužni su za postizanje povoljnih terapijskih ishoda, stoga je preciznost dijagnostičkog protokola raka dojke veoma značajan čimbenik u liječenju. Difuzijski mjereno oslikavanje je metoda magnetske rezonancije kojom se korištenjem magnetskih gradijenata dobiva uvid u ograničenost difuzije molekula vode unutar tkiva što indirektno govori o mikrostrukturi tkiva. Zbog korelacije između vrijednosti pojavnog difuzijskog koeficijenta i malignosti promjena dojke, DWI se čini kao obećavajuća neinvazivna metoda za razlikovanje malignih od benignih promjena dojke, dok ostale indikacije poput predviđanja odgovora na terapiju i otkrivanja metastaza u aksilarnim limfnim čvorovima zahtijevaju daljnja istraživanja. Ograničenost korištenja DWI-a dojke u svakodnevnoj kliničkoj praksi trenutno je posljedica nedostatka standardizacije izvođenja pretrage i nedefiniranih graničnih vrijednosti ADC-a za određene indikacije, ali postoje nastojanja da se ti problemi riješe stvaranjem smjernica za izvođenje pretrage (npr. EUSOBI radna skupina za DWI dojke). Standardizacija izvođenja DWI-a dojke omogućila bi upotrebu pretrage u rutinskoj kliničkoj obradi, ali i veću usporedivost rezultata dobivenih budućim studijama. Uključivanje difuzijski mjerenih snimki i kvantifikacije pojavnog difuzijskog koeficijenta u trenutne dijagnostičke protokole raka dojke moglo bi se u narednim godinama pokazati kao pozitivan pomak u dijagnostici i liječenju ove bolesti.

5. ZAHVALE

Zahvaljujem mentorici izv. prof. dr. sc. Gordani Ivanac na pomoći, strpljenju i susretljivosti prilikom izrade ovog diplomskog rada, svojim prijateljima što me svakodnevno podsjećaju da postoje važnije stvari u životu od medicine, Anti Grgiću na pomoći s ilustracijama i najviše od svega svojoj obitelji na bezuvjetnoj ljubavi i podršci.

6. LITERATURA

1. Damjanov I, Seiwerth S, Jukić S, Nola M. Patologija. 5. izd. Zagreb: Medicinska naklada; Str. 639–658.

2. Yalaza M, Inan A, Bozer M. Male Breast Cancer. J Breast Health. 2016 Jan 7;12(1):1–8. doi: 10.5152/tjbh.2015.2711

3. Kumar V, Abbas AK, Aster JC. Robbins' Basic Pathology. 10. izd. Philadephia: Elsevier; 2018. Str. 736–747.

4. ECIS – European Cancer Information System [Internet]. European Union [citirano 2021 Mar 2]. Dostupno na: https://ecis.jrc.ec.europa.eu/

5. Brewer HR, Jones ME, Schoemaker MJ, Ashworth A, Swerdlow AJ. Family history and risk of breast cancer: an analysis accounting for family structure. Breast Cancer Res Treat. 2017 Aug 1;165(1):193–200. doi: 10.1007/s10549-017-4325-2

6. Sun YS, Zhao Z, Yang ZN, Xu F, Lu HJ, Zhu ZY, i sur. Risk factors and preventions of breast cancer. Int J B0069ol Sci. 2017 Nov 1; 13(11):1387-1397. doi: 10.7150/ijbs.21635

7. Banks E, Beral V, Bull D, Reeves G, Austoker J, English R, i sur. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. Lancet. 2003 Aug 9;362(9382):419–27. doi: 10.1016/s0140-6736(03)14065-2

8. Gierisch JM, Coeytaux RR, Urrutia RP, Havrilesky LJ, Moorman PG, Lowery WJ, i sur. Oral contraceptive use and risk of breast, cervical, colorectal, and endometrial cancers: A systematic review. Cancer Epidemiol Biomarkers. 2013 Nov;22(11):1931-43. doi: 10.1158/1055-9965

9. ClinicalKey. Breast cancer in females – Clinical Overview [Internet]. Elsevier 2021 Feb 12 [ažurirano 12.2.2021; pristupljeno 5.6.2021.]. Dostupno na: https://www.clinicalkey.com/#!/content/clinical_overview/67-s2.0-866e25c5-15bf-4016-9ae0-fccae1a3e9e5

10. Cardoso F, Kyriakides S, Ohno S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Rubio IT, i sur. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2019 Aug 1;30(8):1194-1220. doi: 10.1093/annonc/mdz173.

11. Nacionalni program ranog otkrivanja raka dojke. Zagreb: Ministarstvo zdravstva i socijalne skrbi; 2006.

12. Hrvatsko društvo radiologa. Smjernice za pregled dojki [Internet]. Zagreb: Hrvatsko društvo radiologa; 2021 Feb 11 [pristupljeno 22.4.2021.]. Dostupno na: http://www.radiologija.org/preporuka/smjernice-za-pregled-dojki/

13. Giuliano AE, Connolly JL, Edge SB, Mittendorf EA, Rugo HS, Solin LJ, i sur. Breast Cancer-Major changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. CA Cancer J Clin. 2017 Jul 8;67(4):290-303. doi: 10.3322/caac.21393

14. Sinn HP, Kreipe H. A brief overview of the WHO classification of breast tumors, 4th edition, focusing on issues and updates from the 3rd edition. Breast Care (Basel). 2013 May;8(2):149-54. doi: 10.1159/000350774

15. DeClerck YA. Desmoplasia: A response or a niche? Cancer Discov. 2012 Sep;2(9):772-4. doi: 10.1158/2159-8290.CD-12-0348

16. Yersal O, Barutca S. Biological subtypes of breast cancer: Prognostic and therapeutic implications. World J Clin Oncol. 2014 Aug 10;5(3):412-24. doi: 10.5306/wjco.v5.i3.412

17. Cancer Research UK. Breast cancer survival statistics [Internet]. [ažurirano 27.11.2019; pristupljeno 5.6.2021.]. Dostupno na: https://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/statistics-by-cancer-type/breast-cancer/survival

18. Šoša T, Sutlić Ž, Stanec Z, Tonković I. Kirurgija. Zagreb: Naklada Ljevak; 2007. Str. 884–892.

19. Sinnadurai S, Kwong A, Hartman M, Tan EY, Bhoo-Pathy NT, Dahlui M, i sur. Breast-conserving surgery versus mastectomy in young women with breast cancer in Asian settings. BJS Open. 2018 Oct 18;3(1):48-55. doi: 10.1002/bjs5.50111

20. Partridge SC, McDonald ES. Diffusion Weighted Magnetic Resonance Imaging of the Breast: Protocol Optimization, Interpretation, and Clinical Applications. Magn Reson Imaging Clin N Am. 2013 Aug;21(3):601-24. doi: 10.1016/j.mric.2013.04.007

21. Ayush G, Bashir U. Diffusion-weighted imaging [Internet]. Radiopaedia.org. 2021 [pristupljeno 15.2.2021]. Dostupno na: https://radiopaedia.org/articles/diffusion-weighted-imaging-2?lang=gb

22. Wikipedia: the free encyclopedia [Internet]. St. Petersburg (FL): Wikimedia Foundation, Inc. 2001 – Diffusion; [pristupljeno 11.5.2021.]. Dostupno na: https://en.wikipedia.org/wiki/Diffusion

23. Wikipedia: the free encyclopedia [Internet]. St. Petersburg (FL): Wikimedia Foundation, Inc. 2001 – Brownian motion; [pristupljeno 11.5.2021.]. Dostupno na: https://en.wikipedia.org/wiki/Brownian_motion

24. Elster AD. Isotropic Diffusion [Internet]. Questions and Answers in MRI [pristupljeno 11.5.2021.]. Dostupno na: http://mriquestions.com/iso-anisotropic-diffusion.html

25. Wikipedia: the free encyclopedia [Internet]. St. Petersburg (FL): Wikimedia Foundation, Inc. 2001 – Nuclear magnetic resonance; [pristupljeno 14.5.2021.]. Dostupno na: https://en.wikipedia.org/wiki/Nuclear_magnetic_resonance

26. Wikipedia: the free encyclopedia [Internet]. St. Petersburg (FL): Wikimedia Foundation, Inc. 2001 – Spin; [pristupljeno 17.5.2021.]. Dostupno na: https://hr.wikipedia.org/wiki/Spin

27. Schild HH. MRI made easy. Berlin/Bergkamen: Nationales Druckhaus Berlin; 1990.

28. Wikipedia: the free encyclopedia [Internet]. St. Petersburg (FL): Wikimedia Foundation, Inc. 2001 – Magnetic moment; [pristupljeno 17.5.2021.]. Dostupno na: https://en.wikipedia.org/wiki/Magnetic_moment#Definition

29. Stejskal EO, Tanner JE. Spin Diffusion Measurements: Spin Echoes in the Presence of a Time Dependent Field Gradient. J. Chem. Phys. 42, 288 (1965); doi: 10.1063/1.1695690

30. Dietrich O, Biffar A, Baur-Melnyk A, Reiser MF. Technical aspects of MR diffusion imaging of the body. Eur J Radiol. 2010 Dec;76(3):314-22. doi: 10.1016/j.ejrad.2010.02.018

31. Goel A. b values [Internet]. Radiopaedia.org. 2021 [pristupljeno 17.2.2021]. Dostupno na: https://radiopaedia.org/articles/b-values-1?lang=gb

32. le Bihan D, Breton E, Lallemand D, Grenier P, Cabanis E, Laval-Jeantet M. MR imaging of intravoxel incoherent motions: Application to diffusion and perfusion in neurologic disorders. Radiology. 1986 Nov;161(2):401-7. doi: 10.1148/radiology.161.2.3763909

33. Elster AD. Echo-planar imaging (EPI) [Internet]. Questions and Answers in MRI [pristupljeno 12.5.2021.]. Dostupno na: http://mriquestions.com/echo-planar-imaging.html

34. Vadera S, Bashir U. Echo planar imaging [Internet]. Radiopaedia.org. 2021 [pristupljeno 12.5.2021.]. Dostupno na: https://radiopaedia.org/articles/echo-planar-imaging-1?lang=gb

35. Elster AD. DWI [Internet]. Questions and Answers in MRI [pristupljeno 12.5.2021.]. Dostupno na: http://mriquestions.com/making-a-dw-image.html

36. Baltzer P, Mann RM, Iima M, Sigmund EE, Clauser P, Gilbert FJ, i sur. Diffusion-weighted imaging of the breast—a consensus and mission statement from the EUSOBI International Breast Diffusion-Weighted Imaging working group. Eur Radiol. 2020 Mar;30(3):1436-1450. doi: 10.1007/s00330-019-06510-3

37. Partridge SC, Nissan N, Rahbar H, Kitsch AE, Sigmund EE. Diffusion-weighted breast MRI: Clinical applications and emerging techniques J Magn Reson Imaging. 2017 Feb;45(2):337-355. doi: 10.1002/jmri.25479

38. Rock PJ, Niknejad MT. Apparent diffusion coefficient [Internet]. Radiopaedia.org. 2021 [pristupljeno 19.5.2021.]. Dostupno na: https://radiopaedia.org/articles/apparent-diffusion-coefficient-1?lang=gb

39. Gaillard F. Chasing the dragon: heroin smoking related toxic leukoencephalopathy - Radiology Case [Internet]. Radiopaedia.org 2021 [pristupljeno 7.6.2021.]. Dostupno na: https://radiopaedia.org/cases/chasing-the-dragon-heroin-smoking-related-toxic-leukoencephalopathy-2?lang=gb

40. Partridge SC, Amornsiripanitch N. DWI in the Assessment of Breast Lesions. Top Magn Reson Imaging. 2017 Oct;26(5):201-209. doi: 10.1097/RMR.0000000000000137

41. Yabuuchi H, Matsuo Y, Sunami S, Kamitani T, Kawanami S, Setoguchi T, i sur. Detection of non-palpable breast cancer in asymptomatic women by using unenhanced diffusion-weighted and T2-weighted MR imaging: Comparison with mammography and dynamic contrast-enhanced MR imaging. Eur Radiol. 2011 Jan;21(1):11-7. doi: 10.1007/s00330-010-1890-8

42. McDonald ES, Hammersley JA, Chou SHS, Rahbar H, Scheel JR, Lee CI, i sur. Performance of DWI as a rapid unenhanced technique for detecting mammographically occult breast cancer in elevated-risk women with dense breasts. AJR Am J Roentgenol. 2016 Jul;207(1):205-16. doi: 10.2214/AJR.15.15873

43. Kuhl CK, Bieling HB, Gieseke J, Kreft BP, Sommer T, Lutterbey G, i sur. Healthy premenopausal breast parenchyma in dynamic contrast-enhanced MR imaging of the breast: Normal contrast medium enhancement and cyclical-phase dependency. Radiology. 1997 Apr;203(1):137-44. doi: 10.1148/radiology.203.1.9122382

44. Partridge SC, McKinnon GC, Henry RG, Hylton NM. Menstrual cycle variation of apparent diffusion coefficients measured in the normal breast using MRI. Journal of Magnetic Resonance Imaging. J Magn Reson Imaging. 2001 Oct;14(4):433-8. doi: 10.1002/jmri.1204

45. O'Flynn EAM, Morgan VA, Giles SL, DeSouza NM. Diffusion weighted imaging of the normal breast: Reproducibility of apparent diffusion coefficient measurements and variation with menstrual cycle and menopausal status. Eur Radiol. 2012 Jul;22(7):1512-8. doi: 10.1007/s00330-012-2399-0

46. Zhang M, Horvat J v., Bernard-Davila B, Marino MA, Leithner D, Ochoa-Albiztegui RE, i sur. Multiparametric MRI model with dynamic contrast-enhanced and diffusion-weighted imaging enables breast cancer diagnosis with high accuracy. J Magn Reson Imaging. 2019 Mar;49(3):864-874. doi: 10.1002/jmri.26285

47. Pinker K, Moy L, Sutton EJ, Mann RM, Weber M, Thakur SB, i sur. Diffusion-Weighted Imaging with Apparent Diffusion Coefficient Mapping for Breast Cancer Detection as a Stand-Alone Parameter: Comparison with Dynamic Contrast-Enhanced and Multiparametric Magnetic Resonance Imaging. Invest Radiol. 2018 Oct;53(10):587-595. doi: 10.1097/RLI.0000000000000465

48. Fan M, He T, Zhang P, Cheng H, Zhang J, Gao X, i sur. Diffusion-weighted imaging features of breast tumours and the surrounding stroma reflect intrinsic heterogeneous characteristics of molecular subtypes in breast cancer. NMR Biomed. 2018 Feb;31(2). doi: 10.1002/nbm.3869

49. Suo S, Zhang D, Cheng F, Cao M, Hua J, Lu J, i sur. Added value of mean and entropy of apparent diffusion coefficient values for evaluating histologic phenotypes of invasive ductal breast cancer with MR imaging. Eur Radiol. 2019 Mar;29(3):1425-1434. doi: 10.1007/s00330-018-5667-9

50. Choi SY, Chang YW, Park HJ, Kim HJ, Hong SS, Seo DY. Correlation of the apparent diffusion coefficiency values on diffusion-weighted imaging with prognostic factors for breast cancer. Br J Radiol. 2012 Aug;85(1016):e474-9. doi: 10.1259/bjr/79381464

51. Li XR, Cheng LQ, Liu M, Zhang YJ, Wang JD, Zhang AL, i sur. DW-MRI ADC values can predict treatment response in patients with locally advanced breast cancer undergoing neoadjuvant chemotherapy. Med Oncol. 2012 Jun;29(2):425-31. doi: 10.1007/s12032-011-9842-y

52. Bedair R, Priest AN, Patterson AJ, McLean MA, Graves MJ, Manavaki R, i sur. Assessment of early treatment response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer using non-mono-exponential diffusion models: a feasibility study comparing the baseline and mid-treatment MRI examinations. Eur Radiol. 2017 Jul;27(7):2726-2736. doi: 10.1007/s00330-016-4630-x

53. Liu S, Ren R, Chen Z, Wang Y, Fan T, Li C, i sur. Diffusion-weighted imaging in assessing pathological response of tumor in breast cancer subtype to neoadjuvant chemotherapy. J Magn Reson Imaging. 2015 Sep;42(3):779-87. doi: 10.1002/jmri.24843

54. Balasubramanian I, Fleming CA, Corrigan MA, Redmond HP, Kerin MJ, Lowery AJ. Meta-analysis of the diagnostic accuracy of ultrasound-guided fine-needle aspiration and core needle biopsy in diagnosing axillary lymph node metastasis. Br J Surg. 2018 Sep;105(10):1244-1253. doi: 10.1002/bjs.10920

55. Guvenc I, Whitman GJ, Liu P, Yalniz C, Ma J, Dogan BE. Diffusion-weighted MR imaging increases diagnostic accuracy of breast MR imaging for predicting axillary

metastases in breast cancer patients. Breast J. 2019 Jan;25(1):47-55. doi: 10.1111/tbj.13151

56. Xing H, Song CL, Li WJ. Meta analysis of lymph node metastasis of breast cancer patients: Clinical value of DWI and ADC value. Eur J Radiol. 2016 Jun;85(6):1132-7. doi: 10.1016/j.ejrad.2016.03.019

57. Gillespie TC, Sayegh HE, Brunelle CL, Daniell KM, Taghian AG. Breast cancer-related lymphedema: Risk factors, precautionary measures, and treatments. Gland Surg. 2018 Aug;7(4):379-403. doi: 10.21037/gs.2017.11.04

58. Iima M, Honda M, Sigmund EE, Ohno Kishimoto A, Kataoka M, Togashi K. Diffusion MRI of the breast: Current status and future directions. J Magn Reson Imaging. 2020 Jul;52(1):70-90. doi: 10.1002/jmri.26908

59. Partridge SC, Singer L, Sun R, Wilmes LJ, Klifa CS, Lehman CD, i sur. Diffusion-weighted MRI: Influence of intravoxel fat signal and breast density on breast tumor conspicuity and apparent diffusion coefficient measurements. Magn Reson Imaging. 2011 Nov;29(9):1215-21. doi: 10.1016/j.mri.2011.07.024

60. Englander SA, Uluğ AM, Brem R, Glickson JD, van Zijl PC. Diffusion imaging of human breast. NMR Biomed. 1997 Oct;10(7):348-52. doi: 10.1002/(sici)1099-1492(199710)10:7<348::aid-nbm487>3.0.co;2-r

61. Elster AD. Chemical shift artifact [Internet]. Questions and Answers in MRI [pristupljeno 30.4.2021.]. Dostupno na: http://mriquestions.com/chemical-shift-artifact.html

62. Elster AD. Susceptibility artifact [Internet]. Questions and Answers in MRI [pristupljeno 19.5.2021.]. Dostupno na: http://mriquestions.com/susceptibility-artifact.html

63. Elster AD. Ghosting MRI [Internet]. Questions and Answers in MRI [pristupljeno 19.5.2021.]. Dostupno na: http://mriquestions.com/ghosting.html

64. Bammer R, Keeling SL, Augustin M, Pruessmann KP, Wolf R, Stollberger R, i sur. Improved diffusion-weighted single-shot echo-planar imaging (EPI) in stroke using sensitivity encoding (SENSE). Magn Reson Med. 2001 Sep;46(3):548-54. doi: 10.1002/mrm.1226

65. Gaillard F. MRI physics (diagrams) [Internet]. Radiopaedia.org 2021 [pristupljeno 5.6.2021.]. Dostupno na: https://radiopaedia.org/cases/mri-physics-diagrams-1?lang=gb

7. ŽIVOTOPIS

Filip Milošević rođen je u Varaždinu 1996. Osnovnu školu pohađao je u OŠ Šemovec, završava opći smjer na Prvoj gimnaziji Varaždin 2015. nakon čega upisuje Medicinski fakultet u Zagrebu. Dobitnik je Dekanove nagrade za najboljeg studenta četvrte godine studija u akademskoj godini 2018./19. Dio je vodstva Studentske sekcije za radiologiju u sklopu koje sudjeluje u organizaciji studentskih predavanja i radionica te vođenju profila društvenih mreža i bloga sekcije. Ko-autor je članaka o point-of-care ultrazvuku vaskularnog sustava za PAME SONO Maribor. Služi se engleskim i njemačkim jezikom, a područje profesionalnog interesa mu je radiologija. U slobodno vrijeme veliki je zaljubljenik u glazbu, bavi se pjevanjem i glazbenom produkcijom.