

Procjena učinka neoadjuvantne terapije kontrastnim ultrazvukom u pacijenata s dijagnosticiranim karcinomom dojke

Biondić Špoljar, Iva

Doctoral thesis / Disertacija

2025

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:105:879632>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2025-04-02**



Repository / Repozitorij:

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



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Iva Biondić Špoljar

**Procjena učinka neoadjuvantne terapije
kontrastnim ultrazvukom u pacijenata s
dijagnosticiranim karcinomom dojke**

DISERTACIJA



Zagreb, 2025.

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

Iva Biondić Špoljar

**Procjena učinka neoadjuvantne terapije
kontrastnim ultrazvukom u pacijenata s
dijagnosticiranim karcinomom dojke**

DISERTACIJA

Zagreb, 2025.

Disertacija je izrađena na Kliničkom zavodu za dijagnostičku i intervencijsku radiologiju Kliničke bolnice Dubrava.

Voditeljica rada: izv. prof. dr. sc. Gordana Ivanac

Ovaj rad posvećujem svojoj djeci, Bartolu i Klari.

Zahvaljujem ponajprije svojoj mentorici izv. prof. dr. sc. Gordani Ivanac na pomoći pri idejnoj razradi disertacije te tijekom cijelog procesa istraživanja i pisanja rada.

Zahvaljujem svim kolegama i djelatnicima na Kliničkom zavodu za dijagnostičku i intervencijsku radiologiju u Kliničkoj bolnici Dubrava, koji su svojim angažmanom, savjetima i potporom pripomogli u cijelom istraživanju.

Zahvaljujem Moniki Petković na savjetima i statističkoj obradi rezultata.

Velika hvala mojim roditeljima Marjani i Dragi, na potpori na svakom mojem koraku.

Velika hvala mojemu Marku, bez čije bi potpore, strpljenja, razumijevanja i požrtvornosti izrada ove disertacije bila gotovo nemoguća.

SADRŽAJ

1. UVOD.....	1
1.1 Anatomija i fiziologija dojke.....	1
1.2 Maligne bolesti dojke	4
1.2.1 Epidemiološki podatci.....	4
1.2.2 Uzroci i rizični čimbenici	6
1.2.3 Patogeneza karcinoma dojke – teorija bolesnog reznja.....	9
1.2.4 Klasifikacija malignih bolesti dojke	10
1.3 Radiološke metode u dijagnostici bolesti dojke	17
1.3.1 Mamografija	19
1.3.2 Konvencionalni ultrazvuk i ultrazvučni modaliteti.....	21
1.3.2.1 Kontrastni ultrazvuk	25
1.3.3 Magnetska rezonancija	35
1.4 UZORKOVANJE TKIVA KOD BOLESTI DOJKE	41
1.5 METODE LIJEČENJA MALIGNIH BOLESTI DOJKE.....	45
2. HIPOTEZA ISTRAŽIVANJA	52
3. CILJEVI ISTRAŽIVANJA	53
4. ISPITANICI I METODE ISTRAŽIVANJA.....	54
5. REZULTATI.....	59
6. RASPRAVA.....	76
7. ZAKLJUČAK.....	83
8. SAŽETAK.....	84
9. ABSTRACT	86

10. LITERATURA	88
11. ŽIVOTOPIS	101

POPIS OZNAKA I POKRATA

ABUS – automated breast ultrasound – automatizirani ultrazvuk dojki

ACR – American College of Radiology – Američko radiološko društvo

ADC – apparent diffusion coefficient – očit koeficijent difuzije

ADH – atipična duktalna hiperplazija

ALH – atipična lobularna hiperplazija

ARDS – akutni respiratorni distresni sindrom

AUC – area under the curve

BIRADS – Breast Imaging Reporting and Data System

BMI – body mass index

BRCA1 – breast cancer gene 1

BRCA2 – breast cancer gene 2

CC – craniocaudal – kраниokaudalna projekcija

CEUS – contrast enhanced ultrasound – kontrastni ultrazvuk

CNB – core needle biopsy – biopsija dojke širokom iglom

CT – computed tomography – kompjutorizirana tomografija

dB – decibel

DCIS – duktalni karcinom in situ

DWI – diffusion weighted imaging – difuzijsko oslikavanje

ER – estrogenski receptor

ESMO – European society of medical oncology

EUSOBI – European society of breast imaging

G – gauge

GFR – glomerular filtration rate – glomerularna filtracija

Her2 – human epidermal growth factor receptor 2

HNT – hormonska nadomjesna terapija

IDC NST – invazivni duktalni karcinom nespecijalnog tipa

ILC – invazivni lobularni karcinom

iv – intravenski

kPa – kilopaskal

KS – kontrastno sredstvo

LCIS – lobularni karcinom in situ

MHz – megaherc

MI – mehanički indeks

mL – mililitar

MLO – mediolateral oblique – mediolateralna kosa projekcija

mm – milimetar

MR – magnetska rezonancija

NAC – nipple areola complex – kompleks areole bradavice

NAT – neoadjuvantna terapija

NCCN – National comprehensive cancer network

NPV – negativna prediktivna vrijednost

PACS – picture archiving and communication system

pCR – pathologic complete response – potpun patološki odgovor

PHD – patohistološka dijagnoza

PPV – pozitivna prediktivna vrijednost

PR – progesteronski receptor

RCB – residual cancer burden

RECIST – response evaluation criteria in solid tumors

ROI – region of interest – regija interesa

s – sekunda

SD – standardna devijacija

SF₆ – sulfur heksafluorid

SNR – signal to noise ratio – omjer signala i šuma

T – Tesla

T1 – vrijeme longitudinalne relaksacije

T2 – vrijeme transverzalne relaksacije

TDLU – terminal duct and lobular unit – terminalna dukto-lobularna jedinica

TIC – time intensity curve – krivulja vremena i intenziteta

TNBC – triple negative breast cancer – trostruko negativni karcinom dojke

TNM – tumor nodus metastaza

UZV – ultrazvuk

WHO – World Health Organization – Svjetska zdravstvena organizacija

1. UVOD

1.1 Anatomija i fiziologija dojke

Temeljito poznavanje razvoja, anatomije i fiziologije dojke iznimno je važno, kako bismo potpuno razumjeli sve bolesti i poremećaje koji se mogu pojaviti u dojci. Razumijevanje detaljne anatomije i odnosa struktura vrlo je važno i pri planiranju liječenja, osobito kirurških zahvata. Dojka je parni žljezdani organ, smješten na prednjoj torakalnoj stijenci. Najveći dio tkiva dojke čine žljezdano i masno tkivo. Omjer masti i žlijezde ovisi o više čimbenika, među kojima je najvažnije istaknuti genetsku predispoziciju, dob, paritalni status i menopauzalni status. S godinama se fiziološki količina žljezdanog tkiva smanjuje, a udio masnoga povećava. Žljezdani parenhim važniji je u mlađoj životnoj dobi, kada se javlja potreba za stvaranjem mlijeka u fazi laktacije nakon rođenja djeteta. Starenjem organizma ta se potreba smanjuje i zato se kod velike većine žena događa involucija parenhima, odnosno zamjena žljezdanog parenhima masnim tkivom. Velik utjecaj na parenhim dojke ima hormon estrogen, čije smanjenje u menopauzi utječe na smanjenje žljezdane komponente. Bazu dojke čine rebra i međurebreni mišići te mišići prednje i lateralne torakalne stijenke. Dominantno bazu čini musculus pectoralis major, koji se pruža na prednjoj torakalnoj stijenci od razine drugog rebra do šestog rebra. Uz musculus pectoralis major smješteni su musculus serratus anterior koji se pruža uz lateralnu torakalnu stijenu, musculus externus obliquus koji se pruža anterolateralno te musculus rectus abdominis koji čini inferiornu granicu dojke. Musculus pectoralis major prekriva tanka opna, koja se naziva pektoralna ili duboka fascija. Između pektoralne fascije i tkiva dojke nalazi se retromamarni prostor. Za fasciju se pričvršćuju tanke vezivne

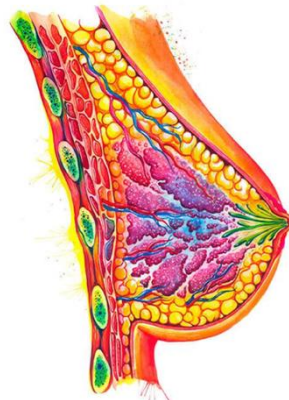
нити, koje se pružaju kroz dojku i daju joj čvrstoću te utječu na njezin položaj. Te niti nazivaju se Cooperovim ligamentima. Medijalnu granicu dojke čini lateralna kontura prsne kosti, a lateralnu granicu srednja aksilarna linija (1).

Žljezdano tkivo dojke podijeljeno je Cooperovim ligamentima u prosjeku na 15 – 20 režnjeva. Svaki režanj sastoji se od puno režnjića, a režnjići su građeni od acinusa. Acinusi zajedno s terminalnim izvodnim mliječnim kanalčićima čine osnovnu funkcijsku i anatomsku jedinicu dojke, koja se naziva terminalna dukto-lobularna jedinica (eng. terminal duct lobular unit – TDLU) i u kojoj se provodi produkcija mlijeka u razdoblju laktacije. Terminalni se kanalčići TDLU jedinica spajaju tvoreći pritom jedan odvodni mliječni kanalčić svakog režnja dojke. Kanalčići se pružaju okomito, konvergiraju i završavaju, odnosno otvaraju se, u bradavici dojke. Prije završetka na bradavici, svaki kanalčić je segmentalno proširen i to se naziva sinus lactiferus mliječnog kanalčića. Oko bradavice nalazi se širi i okrugli areal tamnije kože koji se naziva areola te areola i bradavica zajedno čine kompleks areole bradavice (eng. nipple areola complex – NAC). NAC se nalazi u srednjoj klavikularnoj liniji i najčešće u visini četvrtog međurebrenog prostora. Na areoli se nalaze sitna izbočenja, Montgomery žlijezde, koje se povećaju u vrijeme trudnoće i čija sekrecija služi kao lubrikant za vrijeme laktacije. Ostatak dojke prekriven je kožom ispod koje se nalazi potkožno masno tkivo (1 – 5). Dojku krvlju opskrbljuje nekoliko arterija i arterijskih ogranaka. Više od 60 % krvi dolazi iz perforatora i ogranaka arteriae mammae interna, koja se odvaja od arteriae subclaviae. Ostale važne arterije su arteria thoracoacromialis, arteria thoracia lateralis, arteria thoracodorsalis i terminalni ogranci arteriae intercostalis. Kožu dojke opskrbljuje subdermalni plexus sitnih arteriola, koje su povezane i komuniciraju s

opskrbnim arterijskim ograncima parenhima dojke. Vensku drenažu čini sustav površinskih i dubokih vena, koje su međusobno povezane i krv odvode u velike vene torakalne stijenke. Sustav površinskih vena naziva se i Hallerov pleksus (1, 2, 6).

Limfna drenaža dojke ekstenzivan je sustav građen od guste mreže limfnih kapilara i većih limfnih žila te limfnih čvorova. Poznavanje limfnog sustava dojke vrlo je važno, s obzirom na to da se većina karcinoma dojke primarno širi limfnim putem. Limfni sustav sastoji se, slično kao i venski sustav, od površinskog ili supkutanog dijela, dubokog ili glandularnog dijela te limfnog sustava NAC-a, koji se naziva i Sappyjeve pleksus. Većina tkiva dojke drenira se putem limfnih žila u limfne čvorove pazušne jame, podijeljenih u tri razine. Limfni čvorovi prve razine nalaze se lateralno od musculus pectoralis major, čvorovi druge razine nalaze se posteriorno, a treće skupine medijalno od navedenog mišića (2, 7).

Radi jednostavnije lokalizacije detektiranih promjena u parenhimu, dojka je dogovorno podijeljena na četiri kvadranta – gornje i donje te medijalne i lateralne. Gornji lateralni kvadrant nastavlja se prema pazušnoj jami i to područje prelaska naziva se aksilarni (Spencov) rep, gdje se vrlo često može evidentirati akcesorno žljezdano tkivo, stoga je vrlo važno svakom radiološkom metodom temeljito pregledati i to područje, kao i područje pazušne jame.

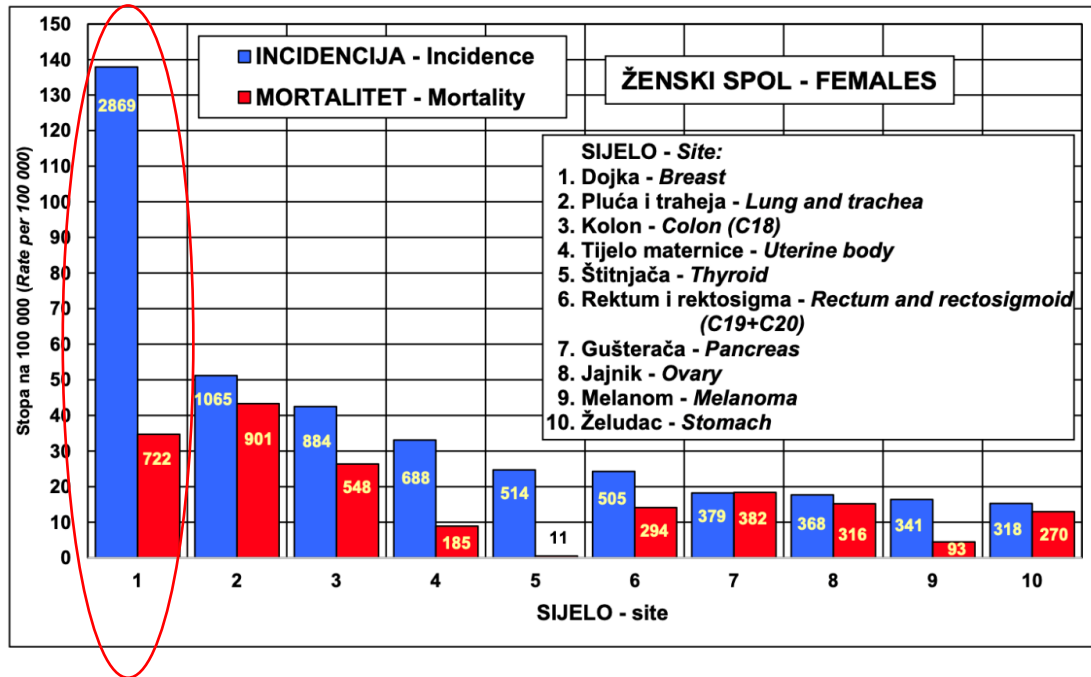


1.2 Maligne bolesti dojke

1.2.1 Epidemiološki podatci

Prema dostupnim podacima Internacionalne agencije za istraživanje karcinoma pri Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji za 2020. godinu, karcinom dojke najčešća je maligna bolest ženske populacije. Te godine na svjetskoj razini dijagnosticirano je 2 261 419 novih slučajeva, što čini udio od 11,7 % svih dijagnosticiranih malignih bolesti. Karcinom dojke dominantno je bolest ženskog spola i manje od 1 % dijagnosticiranih karcinoma dojke odnosi se na muški spol. Incidencija uvelike varira ovisno o svjetskoj regiji, pa tako za područje južne Afrike iznosi 30/100 000, a u zemljama zapadne Europe i u Sjevernoj Americi iznosi više od 70/100 000. Na svjetskoj razini smrtnost je u blagom porastu, a prema podacima iz 2020. godine zabilježeno je 684 996 smrtnih slučajeva od karcinoma dojke, što čini udio od 6,9 % i povećanje od 0,3 % u odnosu prema podacima iste agencije za 2018. godinu. Gotovo dvije trećine smrtnih slučajeva zabilježeno je u slabije razvijenim zemljama, koje pokazuju i nižu stopu petogodišnjeg preživljenja u usporedbi s gospodarski razvijenijim i bogatijim dijelovima svijeta. Rezultat je to kombinacije uspješnijih nacionalnih strategija ranog otkrivanja bolesti, postavljanja dijagnoze u ranom stadiju te dostupnosti većeg raspona terapijskih mogućnosti (8 – 10). Prema podacima Registra za rak Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo, karcinom dojke najčešći je karcinom u ženskoj populaciji i, prema podacima za 2020. godinu, otkriveno je više od 2800 novih slučajeva, što čini udio od 26 % svih dijagnosticiranih zloćudnih bolesti. S više od 700 umrlih karcinom dojke je drugi najčešći uzrok smrtnosti od karcinoma u ženskoj populaciji,

nakon karcinoma pluća (Slika 2.). U skladu sa svjetskim trendovima broj novodijagnosticiranih karcinoma i broj smrtnih slučajeva u blagom je porastu u usporedbi s podacima Registra za rak za 2018. godinu (11, 12).



Slika 2. Incidencija i mortalitet najčešćih sijela karcinoma ženskog spola u Republici Hrvatskoj u 2020. godini.

1.2.2 Uzroci i rizični čimbenici

Karcinom dojke je multifaktorska bolest i smatra se da obolijevanju pridonose različiti čimbenici. Ženski spol smatra se najvećim rizičnim faktorom za razvoj karcinoma dojke. Karcinom dojke može se smatrati i jedinstvenim za žensku populaciju, s obzirom na to da se kod muškaraca pojavljuje manje od 1 % svih dijagnosticiranih karcinoma dojke (13). Predviđa se da će svaka osma žena tijekom života oboljeti od karcinoma dojke (14). Životna dob također je važan rizični čimbenik. Karcinom dojke smatra se bolešću starije životne dobi s vrhom incidencije nakon 50. godine, u vrijeme menopauze. No, karcinomi dojke sve su češći u mlađoj životnoj dobi, kada je karcinom uglavnom većih dimenzija i u napredovalom stadiju u trenutku postavljanja dijagnoze, sa znakovima lokalne proširenosti bolesti u regionalne limfne čvorove te je samim time i nepovoljniji ishod, točnije kraće preživljenje (15). Pozitivna obiteljska anamneza povećava rizik od pojave bolesti. Potrebno je razlikovati obiteljske karcinome i nasljedne karcinome. Familijarni karcinomi javljaju se kod članova iste obitelji i statistički povećavaju vjerojatnost obolijevanja od karcinoma dojke u usporedbi s općom populacijom te najčešće nisu nasljedni i nemaju specifični raspon godina pojave bolesti. Nasljedni karcinomi uglavnom su rezultat genske mutacije. Većina genskih mutacija koja se povezuje s karcinomom dojke, nasljeđuje se autosomno dominantno i mogu se naslijediti od obaju roditelja, neovisno o spolu. Nositelji genskih mutacija imaju povećan rizik od razvoja bilateralnog karcinoma dojke, multifokalne bolesti i najčešće obole u ranijoj životnoj dobi. Od 5 do 10 % svih karcinoma dojke povezuje se s nasljednim mutacijama gena. Među dosad poznatim mutacijama kod nasljednih karcinoma dojke najčešće su mutacije BRCA1 i BRCA2 tumor supresorskih gena. Ono što izdvaja te mutacije u odnosu prema

preostalim mutacijama gena koji se povezuju s karcinomom dojke jest njihova visoka penetrantnost i velik rizik od razvoja karcinoma dojke kod nositelja mutacija. Prema do sada provedenim istraživanjima, procijenjeno je da kod nositelja mutacije BRCA1 gena vjerojatnost od razvoja karcinoma dojke tijekom života iznosi 87 %, a kod nositelja BRCA2 mutacije ta vjerojatnost iznosi 56 % (16). Dob menarhe i početka menopauze također se povezuju s karcinomom dojke pa se tako pokazalo da ranija pojava menarhe povećava rizik od karcinoma sa svakom ranijom godinom za 5 %, a rizik raste i kod početka menopauze nakon 50. godine (13, 17). Trudnoća se smatra zaštitnim faktorom kada se govori o karcinomu dojke. Žene koje nisu rađale imaju veći rizik od razvoja karcinoma dojke, dok među roditeljama rizik povećava životna dob za vrijeme trudnoće (13, 18). Metaanaliza 51 epidemiološke studije pokazala je da za vrijeme korištenja hormonske nadomjesne terapije (HNT) rizik od razvoja karcinoma dojke raste, no prestankom terapije rizik se kontinuirano smanjuje i nakon pet godina od prekida terapije rizik se više ne smatra povišenim. Dodatak progesterona u HNT-u znatno povećava rizik od razvoja karcinoma dojke u komparaciji s ostalim vrstama i kombinacijama HNT-a (19 – 21). Gustoća parenhima dojke nezavisni je rizični čimbenik za razvoj karcinoma dojke. Pojačana gustoća znači da parenhim dojke sadržava puno žljezdanog tkiva u odnosu prema masnom tkivu. Pod povećanom gustoćom smatramo dojke heterogenog i gustog tipa, odnosno ACR tip C i D prema BIRADS klasifikaciji (eng. breast imaging reporting and data system). U žena heterogenog tipa parenhima dojki rizik je povećan 1,2 – 1,5 puta, a kod žena s gustim žljezdanim parenhimom 2,1 – 2,3 puta. Probirni programi za rano otkrivanje karcinoma dojke temelje se na mamografiji, kod koje je smanjena osjetljivost otkrivanja karcinoma upravo zbog povećane količine žljezdanog tkiva koji se prikazuje hiperdenzno, kao i većina

karcinoma, zbog čega nastaje efekt maskiranja karcinoma unutar gustog parenhima. Posljednjih godina podiže se svijest o važnosti gustoće žljezdanog parenhima i prema rezultatima DENSE trial studije savjetuje se probir te skupine žena i magnetskom rezonancijom (22, 23). Način života, prekomjerna tjelesna masa, povećana konzumacija alkohola, pušenje, loše prehrambene navike, izloženost većim dozama zračenja tijekom života te povećana izloženost stresu i rad u noćnim smjenama povećavaju rizik od razvoja karcinoma dojke (24).

1.2.3 Patogeneza karcinoma dojke – teorija bolesnog režnja

Skupina švedskih suradnika na čelu s Totom razvila je teoriju bolesnog režnja, kojom smatraju kako je in situ neinvazivni karcinom, a posljedično i invazivni karcinom, bolest koja se razvija u jednom režnju dojke iz multiplih tumorskih fokusa. Smatraju da bolesni režanj nosi određen oblik genetske nestabilnosti još od razdoblja embrionalne faze života. Zbog navedene nestabilnosti tkivo predisponiranog režnja osjetljivije je na različite nokse kojima su izložene stanice tkiva cijele dojke, što posljedično kroz desetljeća postnatalnog života izaziva razvoj bolesti u dojci. Predodređena genetska nestabilnost uz kombinaciju djelovanja mnogih mogućih čimbenika rizika potiče malignu transformaciju stanica određenog dijela tkiva dojke. Prema toj koncepciji, razvoj karcinoma dojke je cjeloživotni proces koji počinje intrauterino, u fazi inicijacije bolesti, a na njezin daljnji tijek i razvoj može se utjecati, ili je prekinuti, radikalnom ekscizijom bolesnog režnja ili nekim drugim oblikom terapijskog djelovanja.

Kao i ostale teorije, tako i ova pokazuje iznimke. Bilateralni karcinom dojke ili multicentrični karcinom pojavljuje se kod određenog postotka oboljelih, što upućuje na to da je kod tih pacijenata više od jednog režnja tkiva dojke genetski predisponirano za razvoj bolesti. No, statistički gledano, solitarni unicentrični i multifokalni tumori puno su češći u odnosu na multicentrične i bilateralne, što kod većine ljudi upućuje na pojavu bolesti u jednom režnju.

Razdoblje maligne transformacije stanica, njihov položaj u režnju i različitost vremena transformacije pojedinih stanica definira morfologiju i biološki potencijal pojedinog karcinoma. Kraće vrijeme i relativno ujednačena maligna transformacija većine stanica rezultira brzim

razvojem i pojavom velikih karcinoma, najčešće u skupini mlađih žena (25).

1.2.4 Klasifikacija malignih bolesti dojke

Karcinom dojke heterogena je bolest s mnogobrojnim verificiranim podtipovima. Različite morfološke i biološke značajke stvaraju razlike u kliničkoj prezentaciji bolesti, brzini rasta i širenju tumora te odgovoru na terapiju. Točno klasificiranje karcinoma nužno je za odgovarajući odabir terapijskog pristupa. Podtip tumora određuje se na temelju patohistološkog nalaza i gradusa prema klasifikaciji WHO-a. Stadij tumora određuje se na temelju TNM klasifikacije prema veličini tumora, statusu limfnih čvorova i prisutnosti udaljenih metastaza. Između 70 i 80 % svih karcinoma dojke čini invazivni duktalni karcinom nespecijalnog tipa (IDC NST). Invazivni lobularni karcinom (ILC) je drugi po učestalosti i čini oko 10 % svih invazivnih karcinoma dojke. Važno je napomenuti kako oba navedena tipa karcinoma potječu iz TDLU jedinice. Preostali podtipovi su puno rjeđi i uključuju medularni, mucinozni, kribriformni, papilarni, tubularni, metaplastični i apokrini karcinom. Histološka klasifikacija zasniva se na mnogim kriterijima, uključujući vrstu tumorske stanice, ekstracelularnu sekreciju, arhitekturne značajke i imunohistokemijski profil. Gradus tumora vrlo je važan prognostički čimbenik, numerički se označuje od 1 do 3 te pokazuje sličnost odnosno različitost tumorskih stanica u usporedbi sa zdravim stanicama tkiva dojke. Molekularna klasifikacija rutinski je dio analize karcinoma. Molekularnom analizom određuje se ekspresija pojedinih gena, odnosno estrogenskih (ER), progesteronskih (PR) i Her2 receptora, na temelju

čega se karcinomi dijele u četiri skupine: luminal A, luminal B, Her2 (eng. human epidermal growth factor receptor 2) tumori i bazalni tumori.

- 1) Luminal A najčešći je molekularni podtip karcinoma, koji čini od 40 do 50 % invazivnih karcinoma. Obilježava ga visok postotak ER i PR i negativni Her2 receptori. Ki-67 proliferacijski marker je nizak i iznosi manje od 20 %. Ovdje se radi o tumorima niskoga gradusa i sporog rasta s najboljom prognozom, najnižom stopom recidiva i najboljim petogodišnjim preživljenjem od svih podtipova. Pokazuju dobar odgovor na hormonsku terapiju, a kemoterapija se ne smatra učinkovitom u ovom podtipu.
- 2) Luminal B molekularni podtip višeg je gradusa i lošije prognoze u odnosu na luminal A podtip. ER su pozitivni no niži, dok su PR niži, a mogu biti i negativni. Ki-67 proliferacijski marker je viši od 20 %, zbog čega rastu brže i imaju lošiju prognozu. Pokazuju dobar odgovor na hormonsku terapiju, a kandidati su i za liječenje kemoterapijom.
- 3) Her2 tumore obilježavaju negativni ER i PR te pozitivna ekspresija Her2 receptora. Agresivniji su i brže rastu u usporedbi s luminalnim tumorima. Nakon uvođenja ciljane Her2 terapije postiglo se poboljšanje u prognozi i ishodu liječenja. U ovu skupinu pripadaju luminal B Her2 pozitivni tumori (ER+, PR+ i Her2+, Ki-67: 15 – 30 %) te isključivo Her2 pozitivni tumori (ER-, PR- i Her2+, Ki-67 > 30 %). Pokazuju visok postotak dobrog odgovora na liječenje kemoterapijom. Stopa recidiva znatno je viša u ovoj skupini, a pojavljuje se najčešće kao udaljena metastaza u visceralnim organima i kostima.

4) Bazalni tumori nazivaju se i trostruko negativnim podtipom karcinoma dojke (eng. triple negative breast cancer, TNBC) zbog negativne ekspresije ER, PR i Her2 receptora. Ovaj podtip pokazuje visoku ekspresiju bazalnih epitelnih gena i citokreatina. Svojestven je mlađim skupinama pacijentica i najčešće se pojavljuje u žena mlađih od 40 godina. Najagresivniji je podtip karcinoma dojke, vrlo često prisutan kod pozitivne BRCA1 i BRCA2 mutacije, vrlo je agresivan, ima najlošiju prognozu te najčešće i u najkraćem vremenskom razmaku razvija se recidiv (26 – 28).

Duktalni karcinom in situ (DCIS) neinvazivni je stadij karcinoma dojke, koji obilježava proliferacija abnormalnih epitelnih stanica u TDLU-u, bez znakova probijanja bazalne membrane. DCIS čini heterogenu skupinu tumora, koji se razlikuju u kliničkoj prezentaciji, genetskoj podlozi, morfološkim značajkama te mogućnosti za probijanje bazalne membrane odnosno progresiju u invazivni stadij karcinoma. Incidencija je u porastu zbog napredovanja slikovnih dijagnostičkih pretraga i uvođenja probirnih nacionalnih programa radi ranog otkrivanja karcinoma dojke. Dugo je poznato kako se karcinom dojke radiološki prikazuje kao novonastali mikrokalcifikati u tkivu dojke. In situ lezije češće se prezentiraju kao mikrokalcifikati u usporedbi s invazivnim oblikom, što objašnjava porast incidencije zbog rutinskog uvođenja screening mamografije koja je, uz to što otkriva lezije i arhitekturnu distorziju parenhima, najbolja radiološka metoda za detekciju i evaluaciju morfologije i distribucije mikrokalcifikata (29). Više od 90 % svih DCIS-ova otkriva se probirnom mamografijom (30). Mikrokalcifikati pleomorfni morfološki značajki i cluster, segmentalne ili linearne distribucije visoko su suspekti za DCIS-ove (31). Uzimanje uzorka pod nadzorom različitih radioloških modaliteta glavna je metoda i zlatni standard za postavljanje dijagnoze. Na temelju

arhitekturnih značajki, DCIS tumore dijelimo na komedo, kribriformni, mikropapilarni, papilarni i solidni tip. Mikropapilarni, kribriformni i papilarni DCIS-ovi smatraju se tumorima niskoga gradusa, a solidni i komedo visokoga gradusa s većom vjerojatnošću razvoja u invazivni oblik. DCIS tumorima također se određuje status hormonskih receptora (32). Liječenje je najčešće multimodalitetno i obuhvaća kombinaciju operativnog zahvata, radijacije i hormonske terapije ovisno o obilježjima DCIS tumora. Vrlo rijetko zahvaćaju aksilarne limfne čvorove, pa se biopsija sentinel limfnog čvora ne provodi rutinski. Neinvazivni karcinom nema tendenciju metastaziranja. Kod pacijenata koji se podvrgnu liječenju prognoza i dugoročno preživljenje je odlično s niskom stopom smrtnosti od 3,3 % nakon 20 godina od postavljanja dijagnoze (33).

Kada maligno promijenjene epitelne stanice prodru kroz sloj bazalne membrane, tada karcinom postaje invazivan te razvija mogućnost širenja u okolno tkivo i metastaziranja u regionalne i udaljene limfne čvorove i organe. **Invazivni duktalni karcinom (IDC)** najčešći je tip invazivnog karcinoma dojke. U 75 % slučajeva morfološke značajke određenih specijalnih podtipova nisu dovoljno izražene i tada se radi o invazivnom duktalnom karcinomu nespecijalnog tipa (IDC NST). Ovaj tip može varirati veličinom, izgledom i građom. Makroskopski se uglavnom prikazuje kao tvrda tvorba koja nije jasno i oštro ograničena od okolnog parenhima dojke, s trabekularnim širenjem u okolni parenhim što mu na slikovnim radiološkim metodama daje prepoznatljiv i tipičan stelatni oblik. Što je tvorba veća, to je vjerojatnija pojava zona nekroze i krvarenja. Kalcifikati su prisutni u otprilike 60 % invazivnih karcinoma. Karcinom može invadirati kožu, mamilu, pektoralni mišić i priležecu mišićnu fasciju. Mikroskopski se također može raznoliko prikazivati. U odnosu prema lobularnom tipu stanice su veće, izraženiji je pleomorfizam uz brojnije

mitoze. Količina okolne strome može varirati od minimalne do vrlo obilne (34).

Invazivni lobularni karcinom (ILC) drugi je po učestalosti invazivnih karcinoma s udjelom 5 – 15 %. Za razliku od IDC-a, obično se javlja u skupini žena starije životne dobi i pokazuje porast incidencije, što se dijelom može pripisati i sve češćem korištenju hormonske nadomjesne terapije. Mikroskopski, stanice ILC-a obično su male, okrugle i uniformne s karakterističnim uzorkom rasta i jednoslojnim prodiranjem u okolnu stromu. E-kadherin je biomarker ILC-a i mutacijom gena on se gubi, odnosno taj tip invazivnog karcinoma je E-kadherin negativan što pomaže u slučajevima u kojima na temelju drugih značajki nije moguće sa sigurnošću razlučiti o kojem je tipu karcinoma riječ (35). ILC se češće pojavljuje multifokalno i multicentrično, a ima tendenciju pojavljivanja u objema dojka. Radiološki se može prikazati na različite načine što čini izazov u dijagnostici ovog tipa, pa se postavljanje dijagnoze često odgađa ili propušta. Osim kao solidna, formirana tvorba, može se inhomogeno i neformirano širiti kroz parenhim dojke što se prikazuje kao asimetrija ili arhitekturna distorzija na mamografiji, a prezentirati se može i samo kao novonastali mikrokalcifikati, doduše vrlo rijetko. Zbog infiltrativnog rasta posljedično nastaje efekt skupljanja dojke (eng. *shrinking breast*), koja postaje asimetrična i manja inspekcijski i na slikovnim metodama, što je svojstveno ILC-u (36). **Invazivni duktalni i lobularni karcinom (IDC – L)** je rijedak i pojavljuje se u 5 % slučajeva te pokazuje obilježja obaju tipova (37).

Invazivni medularni karcinom rijedak je podtip IDC-a i čini 1 – 7 % svih karcinoma dojke. Uglavnom se javlja u žena mlađe životne dobi, a povezuje se i s većom učestalosti kod nositelja BRCA1 mutacija. Naziva se medularnim jer makroskopski izgleda kao mesnata i mekana masa,

koja podsjeća na medulu oblongatu. Prema molekularnim značajkama, u 95 % slučajeva riječ je o TNBC-u. Medularni karcinom je obično malih dimenzija, morfološki vrlo sličan ostalim oblicima invazivnog karcinoma visokoga gradusa, no raste sporo i rijetko se širi u regionalne limfne čvorove. Ima bolju prognozu u odnosu prema IDC NST-u (38).

Invazivni kribriformni karcinom također je rijedak podtip i čini 0,8 – 3,5 % svih karcinoma dojke. Češće se pojavljuje nakon 50. godine i ima povoljnu prognozu. Obično je niskoga gradusa. Uglavnom nastaje u kombinaciji s in situ komponentom, kribriformnog ili mikropapilarnog tipa (35).

Invazivni mucinozni karcinom pojavljuje se kod žena starijih od 60 godina i čini 2 % udjela u svim karcinomima. Još se naziva koloidnim karcinomom, a glavno mu je obilježje želatinozna stroma građena od velike količine ekstracelularnog mucina s često uočljivim mnogobrojnim septama. Karakterizira ga i oštra ograničenost u odnosu na okolno tkivo, što nije tipično za invazivne karcinome. Važno je razlikovati ga od miješanoga mucinoznog karcinoma u kojem je puno manje zastupljena mucinozna komponenta, a time je i prognoza lošija i karcinom agresivniji (39).

Invazivni tubularni karcinom je dobro diferencirani specijalni podtip, poput dosad opisanih podtipova ima dobru prognozu i rijetko je proširen, a čini 2 % svih karcinoma dojke. U nekim slučajevima ovaj tip karcinoma povezuje se s premalignim lezijama u dojci poput DCIS-a, LCIS-a i flat atipije (40). Mikroskopski je građen od karakterističnih anguliranih, ovalnih ili elongiranih tubula. U 10 – 20 % slučajeva pojavljuje se kao multifokalna ili multicentrična bolest. Često je u kombinaciji s ILC-om i tada se naziva tubulolobularnim karcinomom. Miješani tip ima lošiju prognozu u usporedbi s čistim tubularnim karcinomom. U 10 % slučajeva

u vrijeme postavljanja dijagnoze prisutne su metastaze u aksilarnim limfnim čvorovima (35).

Invazivni papilarni karcinomi su intraduktalne lezije. Mikroskopski je građen od fibrovaskularne strome s karakterističnom žilom hranilicom, obložene malignim epitelnim stanicama. Razlikuje se nekoliko podtipova ovog karcinoma i to intraduktalni papilarni, enkapsulirani papilarni i solidni papilarni karcinom. U polovici slučajeva nalaze se retroareolarno. Na mamografiji se može vidjeti kao tvorba s kalcifikatima, a na ultrazvuku se s pomoću color dopplera može prikazati i žila hranilica. Češće od ostalih podtipova metastazira u regionalne limfne čvorove (35, 41).

Invazivni apokrini karcinom građen je od velikih stanica s acidofilnom, granularnom citoplazmom pozitivne na PAS. Apokrine stanice uglavnom se nalaze kod benignih proliferativnih bolesti, te se ovaj karcinom povezuje s metaplazijom tih apokrinih epitelnih stanica, a u rijetkim će se slučajevima razviti de novo.

Neuroendokrini karcinom dojke je rijedak, a morfološki i imunohistokemijski pokazuje slična obilježja kao i neuroendokrini tumori gastrointestinalnog sustava i pluća. Više od 50 % stanica karcinoma pokazuje ekspresiju neuroendokrinih markera. Pojavljuje se u žena u postmenopauzi (35).

Inflamatorni karcinom dojke je najčešće IDC NST visokoga gradusa, ali u podlozi može biti i bilo koji od opisanih specijalnih podtipova. Radi se o vrlo agresivnom obliku karcinoma, a naziv proizlazi iz kliničke prezentacije. Naime, tumor invadira i opstruira limfne žile dojke što posljedično izaziva edem parenhima dojke, edem i crvenilo kože s takozvanim izgledom kože poput narančine kore. Unatoč uvođenju novih

terapijskih mogućnosti prognoza je loša, a srednje sveukupno preživljenje je vrlo nisko (42).

1.3 Radiološke metode u dijagnostici bolesti dojke

Radiološke metode vrlo su važne i nezaobilazni su dijagnostički alati u postavljanju dijagnoze bolesti dojke. Radiologija dojke je multimodalitetna, a, uz dijagnostičke pretrage, uključuje segmente intervencijske radiologije, i to biopsije tkiva dojke pod nadzorom različitih radioloških modaliteta. U svakodnevnoj kliničkoj praksi primjenjuje se mamografija, ultrazvuk i magnetska rezonancija (MR). Mamografija i ultrazvuk smatraju se konvencionalnim radiološkim metodama, koje su se od metoda s vrlo jednostavnim prikazima te oskudnim i ograničenim mogućnostima karakterizacija promjena u tkivu dojke razvile u multimodalitetne tehnike s puno više mogućnosti, dijagnostičke točnosti i s detaljnijim morfološkim i kinetičkim značajkama. MR se i dalje smatra najučinkovitijom radiološkom metodom zbog najviše osjetljivosti, ali i specifičnosti. Također, danas se sve više upotrebljavaju i hibridne metode kao što su PET-CT i PET-MR. Ovaj rad temelji se na kontrastnom ultrazvuku i magnetskoj rezonanciji, stoga će ove metode biti opširnije opisane u sljedećem poglavlju, a ostale dijagnostičke metode bit će navedene ukratko.

Svi radiološki nalazi opisuju se i zaključno svrstavaju na temelju BIRADS klasifikacije. BIRADS je standardizirani leksikon koji je osmislio American College of Radiology (ACR). Prva edicija objavljena je 1992. godine, a uključivala je klasifikaciju i terminologiju za nalaze mamografije. Do sada je objavljeno pet edicija (posljednja 2013. godine), u kojoj leksikon pruža sustavnu klasifikaciju za glavne slikovne dijagnostičke modalitete u dijagnostici bolesti dojke, odnosno za mamografiju, ultrazvuk i

magnetsku rezonanciju. ACR 2022. godine objavljuje i poseban suplement s predloženom sistematizacijom za kontrastnu mamografiju, koja je u kliničkoj praksi sve raširenija i dostupnija metoda. Uz standardiziranu terminologiju za opisivanje detektiranih promjena u tkivu dojke, BIRADS leksikon predlaže i organizaciju pisanja nalaza te završnu klasifikaciju prema BIRADS kategorijama. Ima sedam kategorija i svaka je jasno definirana uz preporuke za daljnje postupanje. Poštovanje standardizirane terminologije i strukture pisanog nalaza omogućuje radiolozima jasnu komunikaciju te predstavljanje nalaza i rezultata kolegama iz različitih ustanova ili iz drugih zemalja, ali i ono bitno, kolegama kliničarima s kojima stalno surađuju i donose odluke o daljnjim postupcima i liječenju.

Svaki nalaz mamografije, ultrazvuka i MR-a treba sadržavati informaciju o kompoziciji parenhima dojke na temelju gustoće žljezdanog tkiva, odnosno omjeru masnog i žljezdanog tkiva. Kod mamografije i MR-a definirane su četiri kategorije: involutivni parenhim (< 25 % žljezdanog tkiva), raspršeni parenhim (25 – 50 % žljezdanog tkiva), heterogeni parenhim (50 – 75 % žljezdanog tkiva) i gusti parenhim (> 75 % žljezdanog tkiva). Tri su ultrazvučne kategorije: homogena kompozicija parenhima s dominacijom masnog tkiva, homogena kompozicija parenhima s dominacijom žljezdanog tkiva i heterogena kompozicija kada su zastupljeni i masno i žljezdano tkivo.

U svakom nalazu potrebno je jasno definirati lokalizaciju otkrivene promjene i dimenzije te sve morfološke i ostale značajke ovisno o primijenjenoj tehnici snimanja.

BIRADS kategorije:

- a) BIRADS 1 – označuje uredan nalaz, bez uočljivih promjena u parenhimu dojke

- b) BIRADS 2 – uočene su promjene u dojkaama benigne i ne zahtijevaju daljnju obradu ni praćenje u kraćem vremenskom razmaku
- c) BIRADS 3 – opisane promjene ne imponiraju potpuno kao benigne i nemaju karakterističan izgled suspektnih, a vjerojatnost malignosti manja je od 2 %; preporučuje se praćenje u kraćem razdoblju (unutar šest mjeseci)
- d) BIRADS 4 – širokog je raspona, vjerojatnost malignosti je između 2 i 95 %, zbog čega su uvedene podkategorije a, b i c, kako bi se pobliže odredio stupanj suspektности
- e) BIRADS 5 – uočene promjene temeljito su suspektne na malignost; i ova kategorija zahtijeva daljnju dijagnostičku obradu u obliku uzimanja uzorka tkiva radi patohistološke verifikacije uočene suspektne promjene
- f) BIRADS 6 – za već provedene tkivne analize i patohistološki potvrđen karcinom dojke
- g) BIRADS 0 – rijetko se primjenjuje i to uglavnom u probiru i u slučajevima kada snimke tehnički nisu adekvatne za očitavanje, kada je potreban uvid u prijašnje snimke ili kad je potrebno učiniti dodatni pregled (npr. dodatne mamografske projekcije, ultrazvuk) radi donošenja konačnog zaključka.

1.3.1 Mamografija

Mamografija je uvriježena radiološka metoda koja se desetljećima primjenjuje i neizostavna je pretraga u dijagnostici dojke. Zbog jednostavnosti izvedbe i niskih doza zračenja upotrebljava se u dijagnostičke svrhe, ali i u programima probira ranog otkrivanja

karcinoma dojke u mnogobrojnim razvijenim zemljama diljem svijeta. Nacionalni program ranog otkrivanja karcinoma dojke u Republici Hrvatskoj provodi se od 2006. godine. Ciljevi programa su smanjiti mortalitet od karcinoma dojke te otkriti bolest u početnom stadiju. Otkrivanje bolesti u ranom stadiju i ispravno liječenje omogućuju izlječenje u 90 % oboljelih žena, s petogodišnjim preživljenjem većim od 95 %. Asimptomatske žene od 50. do 69. godine pozivaju se na mamografsko snimanje svake dvije godine.

Mamografsko snimanje temelji se na rendgenskim zrakama koje prolaze kroz tkivo dojke i završavaju na detektoru. Danas je gotovo svuda zastupljena digitalna mamografija, koja omogućuje izravan prijenos slike na zaslon računala, a klasičnu digitalnu mamografiju sve više zamjenjuje tomosinteza. Klasična digitalna mamografija stvara dvodimenzionalne snimke dojke, što je dijagnostički izazov i uvelike ograničuje otkrivanje karcinoma kod žena s gustim žljezdanim parenhimom. **Tomosintetska mamografija** omogućuje trodimenzionalno skeniranje tkiva dojke čime se postiže veća osjetljivost i specifičnost metode, porast detekcije karcinoma dojke osobito kod žena s gustim žljezdanim parenhimom te smanjenje stope ponovnog pozivanja žena na dodatnu obradu s lažno pozitivnim nalazom mamografije. Doza zračenja je približno jednaka kao i u digitalnoj mamografiji, a rekonstrukcijskim algoritmima iz skeniranih slojeva konstruira se sintetska, dvodimenzionalna snimka približno jednake kvalitete kao i snimka dobivena klasičnom digitalnom mamografijom (43 – 45).

Mamografija se snima u dvjema standardnim projekcijama – kranio-kaudalnoj (CC) i mediolateralnoj kosoj (MLO) projekciji. Na indicaciju radiologa radi jasnijeg prikaza ili uvećanja određenog segmenta dojke mogu se učiniti i dodatne mamografske projekcije.

U mamografskom nalazu nakon opisa kompozicije parenhima dojke opisuju se detektirane tvorbe – oblik, konture i denzitet. Uz tvorbe, na mamografiji se može uočiti asimetrija parenhima, arhitekturna distorzija i kalcifikati. Kao što je prije spomenuto o neinvazivnom karcinomu dojke, vrlo je važna detekcija i praćenje kalcifikata u tkivu dojke, osobito mikrocalcifikata. Potrebno je opisati njihovu morfologiju i distribuciju jer određene kategorije upućuju na malignost. Ako su uočene dodatne značajke i one trebaju biti opisane – zadebljanje i/ili retrakcija kože, retrakcija mamile, zadebljanje trabekula i aksilarna limfadenopatija (46).

Posljednjih nekoliko godina sve se aktivnije spominje, ali i primjenjuje **kontrastna mamografija**, ponajprije kao alternativa magnetskoj rezonanciji. Indikacije su za obje pretrage jednake, a kontrastna mamografija koristi se kontrastnim sredstvom na osnovi joda. Nakon intravenske (iv.) aplikacije kontrasta provodi se snimanje dual-energy digitalnom mamografijom, a dobivenom nisko- i visokoenergetskom snimkom moguće je procijeniti kinetičke značajke, tj. neovaskularizaciju tumora. Kontrastna mamografija pokazuje veću dijagnostičku točnost u odnosu prema klasičnoj mamografiji i ultrazvuku zajedno. Metoda je dostupnija i jeftinija u odnosu na MR, a troškovi snimanja znatno su manji. Negativne strane su korištenje ionizirajućeg zračenja i veća doza zračenja u usporedbi s klasičnom mamografijom te nuspojave vezane za jodno kontrastno sredstvo (47).

1.3.2 Konvencionalni ultrazvuk i ultrazvučni modaliteti

Ultrazvuk je također, kao i mamografija, već dugi niz godina uvršten u dijagnostiku dojke i vrlo vrijedna metoda u otkrivanju karcinoma. Ultrazvučni je pregled rasprostranjen i široko dostupan, jednostavan, brz

i bezbolan, pa ga pacijentice vrlo dobro prihvaćaju. Za postizanje slike upotrebljavaju se ultrazvučni valovi, s rasponom frekvencije 2 – 18 Mhz. Ključni dio ultrazvučnog uređaja je ultrazvučna sonda u kojoj se nalaze piezoelektrični kristali, čijim se titranjem električna energija pretvara u ultrazvučne valove. Sonda je i emiter i primatelj valova. Nakon što ultrazvučne valove pošalje u insonirani dio tijela, valovi se većim dijelom odbijaju od različitih tkiva u ljudskom tijelu te se reflektiraju povratno u sondu koja tada ima ulogu prijamnika. Reflektirane ultrazvučne valove ponovno s pomoću titrajućih piezoelektričnih kristala pretvara u mehaničku energiju, koja se daljnjom obradom u ultrazvučnom uređaju pretvara u sliku koju vidimo na ekranu uređaja. Postoje različite vrste ultrazvučnih sondi ovisno o promatranom dijelu tijela. Za pregled dojki upotrebljavaju se linearne sonde visokih frekvencija, s obzirom na to da su dojke površinski organi, potrebna je što bolja rezolucija. Za potrebe ultrazvučnog pregleda pacijent leži u supinacijskom položaju s podignutim rukama iznad glave, kako bi se dojka maksimalno rasporedila uz pektoralnu stijenku i na taj način djelomično fiksirala. Svaki pregled dojki ultrazvukom obavezno uključuje i pregled regionalnih limfnih čvorova, osobito aksilarnih, zbog čega je također važno da pacijenti podignu ruke iznad glave. Za smanjenje trenja i eliminaciju zraka i posljedičnih artefakata između kože tijela i ultrazvučne sonde, liječnici se koriste gelom na bazi vode. Nedovoljno iskustvo ultrasoničara glavna je limitacija te radiološke metode.

Ultrazvuk je primarna dijagnostička metoda kod mladih žena, ali i kod starijih s većim udjelom žljezdanog tkiva zbog kojeg se na mamografiji događa preklapanje tkiva dojke pa je ta metoda limitirana i smanjena joj je osjetljivost detekcije novonastalih promjena u parenhimu dojke. Ultrazvuk se primjenjuje i za točniji opis lezija u parenhimu dojki, analizu

aksilarnih limfnih čvorova, kod mamografski okultnih karcinoma, u praćenju vjerojatno benignih lezija (BIRADS 3) i za planiranje kirurškog liječenja. Odlična je metoda za navođenje intervencijskih postupaka jer se provodi u stvarnom vremenu što omogućuje u svakom trenutku praćenje i navođenje položaja igle, a pritom dojka ne treba biti komprimirana kao u postupcima pod nadzorom mamografije ili MR-a, a to je ugodnije i prihvatljivije za pacijentice. Primjenjuje se i nakon MR pregleda kao second-look ultrazvuk MR-om detektiranih promjena, za koje je potrebna dopuna u morfološkoj analizi ili biopsija.

Godinama je ultrazvučni pregled bio ograničen samo na morfološku analizu parenhima i detektiranih promjena s pomoću sive ljestvice ili ultrazvučnog B moda. Morfološke značajke uključuju oblik i konture lezije, orijentaciju lezije u odnosu prema parenhimu dojke, ehogenost te postoji li dorzalno akustičko pojačanje ili zasjenjenje, tj. muklina. Prolaskom vremena i razvojem tehnologije ova prilično ograničena metoda postaje puno kompleksnija i u današnjim vremenima govorimo o multiparametrijskom ultrazvuku. U uređaj je implementirano nekoliko modaliteta, koji neznatno produljuju pregled, a ispitivaču daju vrlo vrijedne informacije o promjenama u parenhimu dojke, s pomoću kojih može sa puno većom preciznošću i dijagnostičkom točnošću ordinirati daljnju dijagnostičku obradu ako je potrebna. **Color doppler modalitet** danas je dio svakog ultrazvučnog uređaja. Omogućuje detekciju protoka u krvnim žilama. U dijagnostici dojke ponajprije se bavimo onkološkom problematikom i karcinomima, a jedna od glavnih odlika malignih promjena je neovaskularizacija, odnosno stvaranje novih, mnogobrojnih i širokih krvnih žila oko tumora. Stoga je procjena vaskularizacije jako bitna i u svakodnevnoj je uporabi kod pregleda dojki (48, 49).

Sonoelastografija je modalitet koji nam daje podatak o tvrdoći promatrane lezije. Na temelju Youngova modela elastičnosti procjenjuje se elastičnost, odnosno tvrdoća normalnog parenhima i patoloških promjena u tkivu dojke. U kliničkoj su upotrebi dvije varijante elastografije – elastografija naprezanja (eng. strain elastography) i elastografija posmičnog vala (eng. shear wave elastography). Elastografija naprezanja temelji se na pritisku dojke ultrazvučnom sondom. Na temelju informacije za vrijeme i nakon popuštanja pritiska sonde dobiva se podatak o elastičnosti, odnosno tvrdoći lezije. Ovaj tip elastografije je kvalitativan i rezultate prikazuje u ljestvici boje koja se sumira sa slikom sive ljestvice. Glavni nedostatak te metode jest u tome što se tvrdoća ne može kvantificirati, a točnost ovisi o ispitivaču koji pregled provodi i pritisku koji izaziva deformaciju tkiva. Elastografija posmičnog vala zasniva se na drukčijem načelu. Ovdje pritisak ispitivača sondom nije potreban, dapače potrebno je mirno i što laganije držati ruku, bez pritiska sondom. Ovom metodom odašilju se valovi koji se kreću okomito na ultrazvučni snop i na taj način izazivaju deformaciju promatranog tkiva. Refleksijom posmičnih valova u ultrazvučnu sondu dobivamo informaciju o tvrdoći promatranog tkiva. Slično kao i kod elastografije naprezanja, ljestvica u boji projicira se u sumaciji sa slikom sive ljestvice te nam omogućuje vizualno odrediti koji je dio promatranog tkiva tvrdi. Ova metoda omogućuje i kvantifikaciju tvrdoće, pa se regija interesa (eng. region of interest – ROI) postavi na željeno mjesto u promatranom tkivu i zatim računalo u uređaju samo izračuna tvrdoću koju izražavamo u kilo paskalima (kPa). Primjena elastografije posmičnog vala točnija je i jednostavnija od elastografije naprezanja (50). Maligne lezije standardno su povećane tvrdoće, dok su benigne lezije mekane. Benigne lezije obično ne prelaze vrijednosti od 60 kPa, a maligne su najčešće > 100 kPa. Naravno, postoje i iznimke, no one su rijetke. Tako je limfom dojke,

unatoč malignosti, mekana lezija, kao i mucinozni tip karcinoma. Medularni karcinom ima karakterističan model tvrdoće – središnji dio tumora je mekan, a rub tvrd. Na temelju procjene tvrdoće kod morfološki nejasnih lezija možemo korigirati i BIRADS klasifikaciju, odnosno elastografija povećava specifičnost ultrazvučnog pregleda (38, 51, 52).

Automatizirani ultrazvuk dojki (eng. automated breast ultrasound – ABUS) novija je ultrazvučna metoda koja se primjenjuje posljednjih godina u kliničkoj praksi. Razvijena je s namjerom standardizacije ultrazvučnih pregleda. Naime, njezine glavne prednosti su reproducibilnost pregleda, neovisnost o iskustvu ispitivača te kraće trajanje i ušteda vremena, s obzirom na to da snimanje obavljaju radiološki tehnolozi, a nalaze očitava liječnik radiolog, čime se utječe na radnu dinamiku i ubrzanje postupka provedbe ultrazvuka dojki za kojim postoji sve veća potreba. Multiplanarni prikaz parenhima dojki daje dodatne dijagnostičke informacije, a osobito se korisnom smatra koronalna ili kirurška projekcija s prikazom tkiva onako kako se prikazuje kirurgu za vrijeme zahvata na operacijskom stolu. Glavni, ali vrlo važni nedostatci ovog modaliteta, zbog kojih mnogi radiolozi nisu skloni ABUS-u, jesu nemogućnost prikazivanja aksilarne regije te nemogućnost procjene vaskularizacije i tvrdoće parenhima. Inicijalna ideja ABUS-a je u sklopu probira, kao suplementarna metoda mamografiji kod žena s povećanom gustoćom parenhima i kod visokorizičnih žena za razvoj karcinoma dojke (53).

1.3.2.1 Kontrastni ultrazvuk

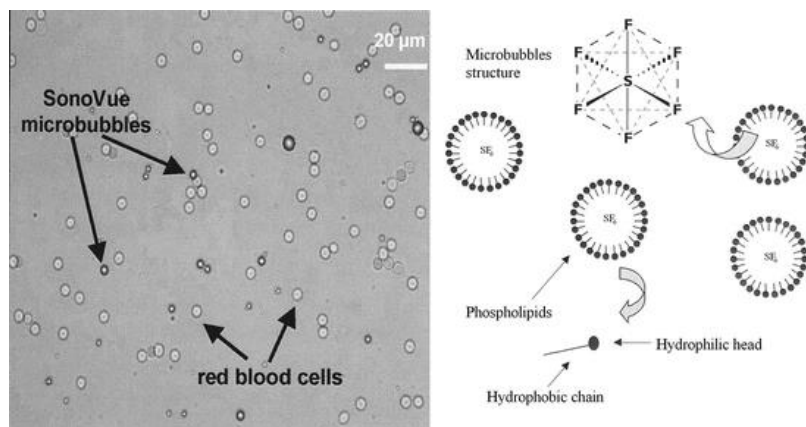
Kao i kod ostalih radioloških dijagnostika poput konvencionalnih metoda, kompjutorizirane tomografije i magnetske rezonancije, uvođenje

kontrastnog sredstva u sonografiji revolucionarno je postignuće koje znatno pridonosi dijagnostičkoj preciznosti. Kontrastna sredstva za ultrazvučnu primjenu spominju se početkom 90-ih godina prošlog stoljeća. Primjena tada nije bila baš uspješna, a više je uzroka za to. Ponajprije, razvijenost i kvaliteta ultrazvučnih uređaja nije bila na dovoljno visokoj i sofisticiranoj razini, a ultrazvučna kontrastna sredstva prve generacije pokazala su se prilično nestabilnima i ne baš korisnima za poboljšanje i davanje pouzdanih informacija pri ultrazvučnom pregledu. Njihova molekularna struktura te instabilitet u kombinaciji s visokim mehaničkim indeksom (MI) starih ultrazvučnih uređaja jednostavno nisu davali dovoljno dobre rezultate, pa ta metoda u početku nije prihvaćena poput kontrastnog CT-a ili MR-a. No, daljnjim razvojem ne samo ultrazvučnih uređaja nego i pojavom druge generacije ultrazvučnih kontrastnih sredstava stanje se počinje mijenjati, kontrastni ultrazvuk pronalazi svoje mjesto u različitim područjima i polako se uvodi u svakodnevnu kliničku praksu. Njegova neinvazivnost, dostupnost, povoljna svojstva kontrastnog sredstva, ali i ekonomska isplativost velike su prednosti koje su pridonijele sve češćoj kliničkoj implementaciji te metode.

Kontrastno sredstvo za ultrazvučnu primjenu suspenzije čine mikromjehurići plina. Taj tip kontrasta za razliku od ostalih kontrastnih sredstava koji se upotrebljavaju u drugim dijagnostikama (pr. jodno i gadolinijsko kontrastno sredstvo) isključivo se zadržavaju u krvnim žilama te pojačavaju eho odjeke krvi i na taj način daju informacije o perfuziji tkiva. Početci kontrastnog ultrazvuka odnosili su se na kardiološku ehosonografiju, a s vremenom i razvojem metode sve je više u uporabi i u radiološkim ehosonografskim pregledima. Prve generacije kontrastnih sredstava činili su mjehurići slobodnog zraka u vodi. Tako

pripremljeni mjehurići bili su dimenzijom preveliki i nestabilni te je vijek zadržavanja kontrasta u žilama bio vrlo kratak zbog lakog filtriranja u pluća, što je bio jedan od glavnih uzroka neuspješnih kontrastnih ultrazvučnih pregleda. Tada se shvatilo da mjehurići moraju biti manji i dimenzijama bliži eritrocitima. Pojavom sljedećih kontrastnih sredstava postižu se manji mjehurići koji uspješno prolaze kroz kapilarnu mrežu, time i plućnu cirkulaciju i zadržavaju se dulje u sistemnim krvnim žilama. Prvi takav kontrast je Albunex[®], a vrlo brzo se razvija i Levovist[®], prvo popularno intravaskularno kontrastno sredstvo, proizvedeno u Berlinu u Njemačkoj. Činila ga je mješavina čestica mikrokristalne galaktoze i 0,1 % palmične kiseline. Pri otapanju u vodi čestice su se rastavljale u mikromjehuriće veličine 3 – 4 µm. Na kemijskom načelu Levovista stvoren je Echovist[®], nešto većih i stabilnijih mikromjehurića, koji je primjenu pronašao ponajprije u vizualizaciji nevaskularnih duktalnih struktura, poput jajovoda. S njima završava era prve generacije ultrazvučnih kontrastnih sredstava kojih više nema na tržištu (54). Novija ili druga generacija kontrastnih sredstava rabi se i danas. Veličina mikromjehurića iznosi 2 – 6 µm kako bi mogao prolaziti kroz kapilare a da ne izazove mikroemboliju. Razvojem novije generacije nastojao se postići još jači odjek krvi i dulje zadržavanje u krvotoku. Kako bi se to postiglo, razvijene su ovojnice mikromjehurića drukčijih materijala (fosfolipidne, polimerne, albuminske) čime se ostvaruje veća stabilnost mjehurića i smanjuje mogućnost prelaska čestica plina u krv. Sada se rabe inertniji plinovi visoke osmolarnosti, koji puno sporije prolaze kroz ovojnica i imaju značajno nižu solubilnost u krvi. Vrsta plina utječe na reflektivnost mikromjehurića, a ovojnica je debljine 100 – 200 nm, te može biti čvrsta ili fleksibilna. Mehanička svojstva ovojnice određuju elastičnost mikromjehurića (veća elastičnost može apsorbirati više akustičke energije prije nego što se raspadne, čime će signal biti jači). U

ovom istraživanju koristili smo se kontrastnim sredstvom SonoVue® (Bracco Imaging, Milan, Italija) čiji su mikromjehurići građeni od plina sulfur heksafluorida (SF_6) i fosfolipidne ovojnice. Prednost fosfolipidne ovojnice jest u tome što se fosfolipidi u doticaju s vodom oblikuju u monosloj s hidrofobnim repovima okrenutim prema plinu, a hidrofilnim glavama prema vodi. Dobivanjem monosloja postiže se niska površinska napetost čime se stabilizira mikromjehurić. Fosfolipidne molekule povezane su slabim silama što povoljno utječe na širenje i komprimiranje mjehurića pod djelovanjem ultrazvučnog vala. Plin se kroz 10 – 15 minuta nakon apliciranja kontrastnog sredstva eliminira kroz pluća ekshalacijom nakon destrukcije mikromjehurića, a ovojnica se metabolizira u jetri ili filtrira bubrezima (54 – 56). Ultrazvučna kontrastna sredstva smatraju se vrlo sigurnima, reakcije i nuspojave su rijetke i obično vrlo blage i prolazne. Prema istraživanju Hua i suradnika, objavljenom u časopisu Medicine, od 34 478 CEUS pregleda, kod njih 40 (0,12 %) zabilježena je reakcija na primjenu kontrastnog sredstva. Većina je bila blaga, uključivala je lokalnu reakciju na mjestu primjene, glavobolju, vrtoglavicu i kožne reakcije te nisu zahtijevale primjenu medikamentne terapije. U tri slučaja razvijen je anafilaktički šok, a u dva se pojavila jača kožna reakcija te su ti pacijenti zahtijevali primjenu terapije (57). Incidencija težih reakcija preosjetljivosti zabilježena je u 0,002 % slučajeva. U usporedbi s ostalim kontrastnim sredstvima kojima se koristi radiologija, ultrazvučna kontrastna sredstva puno rjeđe uzrokuju negativne reakcije nakon aplikacije u odnosu prema jodnim i gadolinijskim kontrastnim sredstvima (58). Kontraindikacije za korištenje SonoVue kontrasta jesu recentni akutni koronarni sindrom, klinički nestabilna ishemijska bolest srca, desno-lijevi shunt, teža plućna hipertenzija, nekontrolirana sistemna hipertenzija i akutni respiratorni distresni sindrom (59).



Slika 3. Mikroskopska slika i shema mikromjehurića kontrastnog sredstva SonoVue®

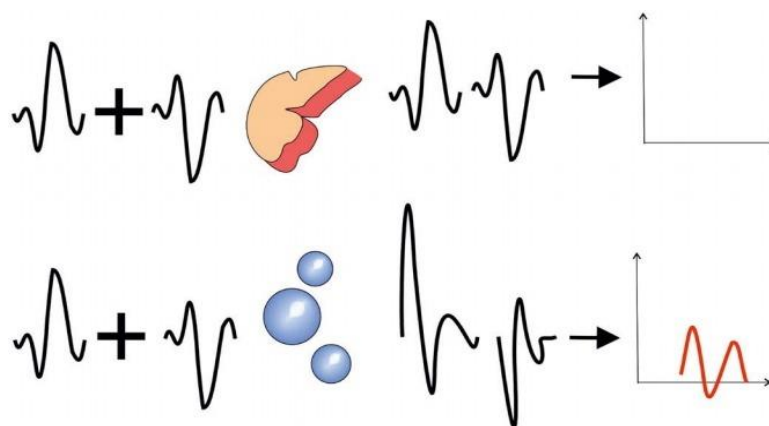
Preuzeto s: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00232-011-9409-z>

Kontrastna sredstva na bazi mikromjehurića najčešća su i najzastupljenija sredstva u ultrazvučnoj dijagnostici, no potrebno je spomenuti kako je razvijen i drugi podtip ultrazvučnih kontrastnih sredstava koji se ne temelji na mikromjehurićima, nego na nanočesticama koloida, veličine 10 – 1000 nm. Njihova prednost očituje se u tome što su čestice puno manje i mogu prelaziti u ekstravaskularni prostor. Veličina čestica ujedno je njihov glavni nedostatak zbog toga što ih ultrazvučni valovi otežano detektiraju i njihova akustička reflektivnost je vrlo slaba (56).

Mikromjehurići pojačavaju ehogenost mehanizmima refleksije, rezonancije i kavitacije. Refleksija je osnovni mehanizam stvaranja ultrazvučne slike stvaranjem odjeka na granici tvari različitih akustičkih impedancija. Razlika akustičke impedancije mikromjehurića ispunjenog plinom i okolne tekućine je vrlo velika i UZV val ne može proći kroz mjehurić nego se potpuno odbija od prednje stijenke, a rasprši od bočnih stijenki. Rezonancija mikromjehurića s valovima UZV snopa pridonosi pojačanju ehogenosti. MI je vrlo važan parametar CEUS-a te je indikator snage insoniranih valova primijenjenih na mikromjehuriće i tkiva unutar polja koje se trenutačno pregledava. Jednostavnije rečeno, pokazuje

bioefekt ultrazvučnih valova na tkiva. Definira ga omjer vršne vrijednosti negativnog tlaka i kvadratnog korijena frekvencije ultrazvučnog vala. Više frekvencije imaju niži mehanički indeks. Vrijednost MI-ja obično se prikazuje na ekranu pri izvođenju ultrazvučnog pregleda. Tipičan raspon vrijednosti kod konvencionalnog pregleda sivom ljestvicom iznosi 1,6 – 2,0, dok se CEUS izvodi s nižim vrijednostima MI-ja. Mikromjehurići imaju tendenciju linearnog odgovora na vrlo niske vrijednosti MI-ja ($< 0,1$), što znači da reflektiraju istu frekvenciju koja je i emitirana. Kada je MI veći od 0,1, tada mikromjehurići osciliraju što ide u prilog nelinearnom odgovoru i generiranju harmoničkih frekvencija. Pri visokim vrijednostima MI-ja ($> 0,5$) mjehurići osciliraju vrlo snažno što ih remeti i uzrokuje njihovo razaranje, odnosno kavitaciju. Pri prsnuću mikromjehurića stvara se jači UZV signal od signala nastalog refleksijom i rezonancijom. Insonirano se područje postupkom kavitacije očisti od mikromjehurića, a ehogenost se ponovno pojača kada nastane reperfuzija promatranog tkiva. Ova strategija pokazala se korisnom kod vaskularne patologije, primjerice reevaluacije endoleaka, analize nakupljanja kontrasta u plaku krvne žile ili potvrde ekstravazacije kod ozljede stijenke krvne žile. Pri nelinearnoj oscilaciji mikromjehurići se periodički mijenjaju veličinom. Šire se pri negativnom tlaku ultrazvučnog vala, a stežu tijekom pozitivnoga. Ekspanzija je veća negoli kontrakcija, što objašnjava nelinearni odgovor. Opisane oscilacije rezultiraju generiranjem frekvencija viših od osnovne odnosno emitirane frekvencije kojom su inicijalno pogođeni mikromjehurići. Statična tkiva izložena UZV valu niskog MI-ja stvaraju linearni signal. Obrnuto se događa primjenom višeg MI-ja izazivajući nelinearni odgovor i harmonijske frekvencije, slično kao i kod mikromjehurića kontrastnog sredstva, čime se ometa vizualizacija ultrazvučnoga kontrastnog sredstva, a to je dodatni razlog za korištenje niskih vrijednosti MI-ja kod CEUS pregleda. Današnji uređaji mogu

stvoriti odgovarajuću sliku uz vrlo nizak MI te u kombinaciji s novijom generacijom stabilnijih kontrastnih sredstava čini standard za pregled kontrastnim ultrazvukom. Tehnika pulsne inverzije posljednja je razvijena i najčešće je u uporabi za kontrastno oslikavanje. Ta se tehnika koristi različitim frekvencijama mikromjehurića i statičnog tkiva kako bi ih razdvojila i omogućila jasniju vizualizaciju kontrastnog sredstva. Sonda prvotno odašilje sekvenciju od dva pulsa jednakih frekvencija i amplituda, no drugi puls je za 180° izvan faze u odnosu na prvi puls te čini obrnutu kopiju. Statična tkiva odražavaju jednake frekvencije koje su i primila čime se dva pulsa nularaju i ne generiraju detektabilni signal u sondi. Mikromjehurići generiraju harmoničke frekvencije koje nisu suprotne i tako zajedno proizvode jaki signal. Druga tehnika je tehnika modulacije amplituda, koja se koristi serijom pulseva različitih amplituda, a reflektirani signali mikromjehurića mogu se selektivno detektirati i vizualizirati. Ta je tehnika pogodnija za dublju penetraciju u usporedbi s tehnikom pulsne inverzije te je bolja metoda za prikaz dubljih krvnih žila uz napomenu slabije rezolucije (60, 61).



Slika 4. Shematski dijagram tehnike pulsne inverzije. Preuzeto s:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6920620/>

Ultrazvučno kontrastno sredstvo može se aplicirati intravenski bolus tehnikom ili kontinuirano u infuziji. Bolus tehnika puno se češće

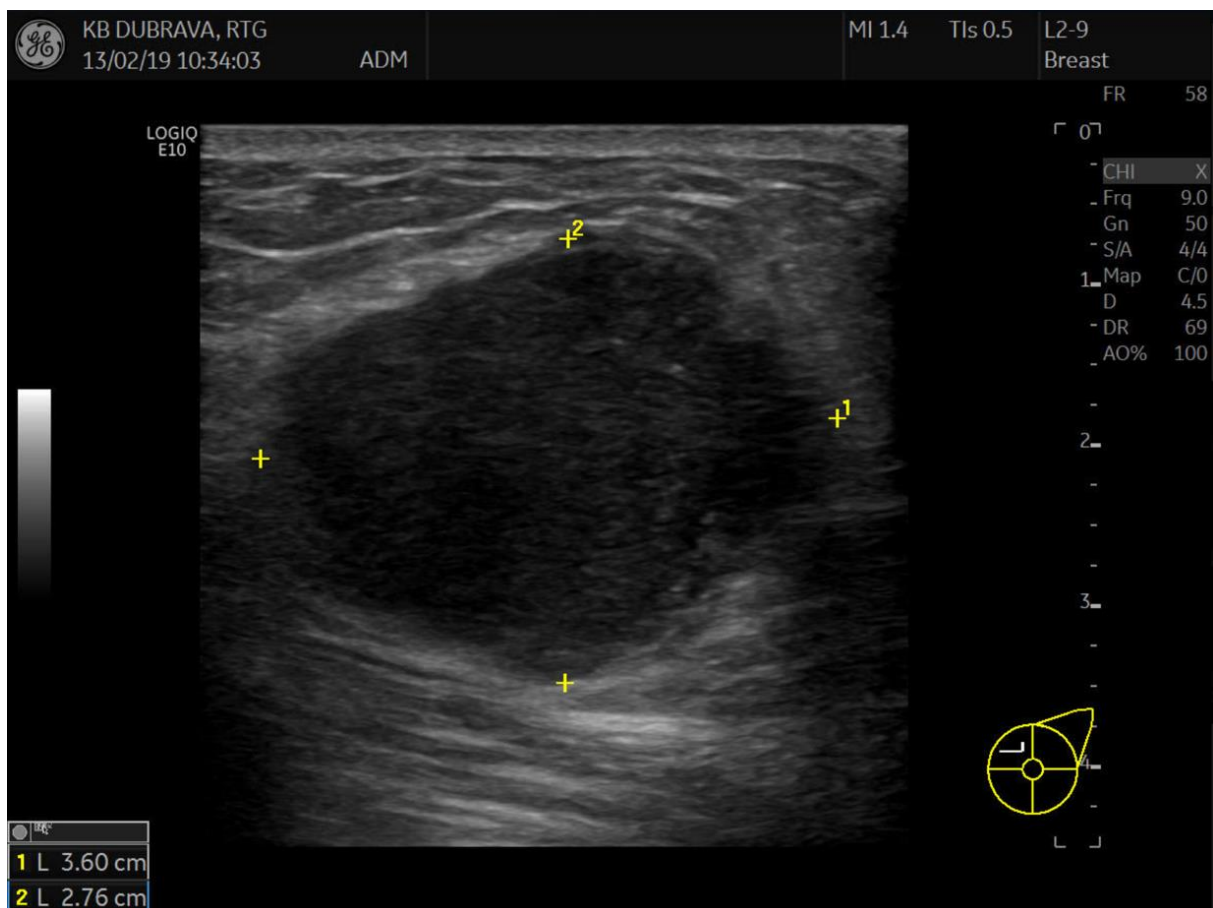
primjenjuje. Najčešće mjesto aplikacije je periferna vena u kubitalnoj jami ili na dorzumu šake gdje se postavlja intravenska kanila. Središnji venski kateter i port također mogu poslužiti za aplikaciju kontrasta ako periferna vena nije adekvatna. Trebala bi se upotrijebiti kanila širine 20 G, kako bi se mikromjehurići dodatno zaštitili od oštećenja. Prema proizvođaču, preporučena doza SonoVue kontrastnog sredstva za gotovo sve preglede iznosi 2,4 mL. Doza se može prilagoditi ovisno o vrsti pregleda i promatranom tkivu te karakteristikama pacijenta i ultrazvučnog uređaja. Nakon aplikacije kontrastnog sredstva u bolusu slijedi aplikacija fiziološke otopine, najčešće volumena 10 ml. Tehnika kontinuirane primjene kontrasta u infuziji koristi se rijetko zbog toga što cijeli postupak traje dulje. Protok iznosi 1 ml/min ili manje. Prednost je i dulje trajanje opacifikacije kontrastom, što se smatra posebno korisnim u kardiološkim snimanjima te kod mikcijske urosonografije radi procjene i postavljanja dijagnoze vezikoureteralnog refluksa u pedijatrijskoj populaciji (62).

Prije aplikacije kontrastnog sredstva i početka pregleda kontrastnim ultrazvukom vrlo je važno pravilno smjestiti pacijenta, odabrati odgovarajuću ravninu skeniranja i namjestiti parametre u klasičnom (siva ljestvica) modu. Fokus je potrebno podesiti uz donju konturu ispitivane promjene u tkivu kako bi se postigla homogena distribucija ultrazvučne energije u prikazanoj ravnini snimanja. Potrebno je optimizirati svjetlinu i to tako da tkivo u modu sive ljestvice bude zatamnjenije kako bi se jasnije prikazalo kontrastno sredstvo u odnosu na statično tkivo, zatim frame rate, dinamički raspon te već navedeni mehanički indeks. Prva faza pregleda vrlo je važna i ne smije se zanemariti jer u protivnom kontrastni ultrazvuk može biti loše izveden s dijagnostički neupotrebljivim i neodgovarajućim informacijama (60). Nakon optimizacije slike u sivoj

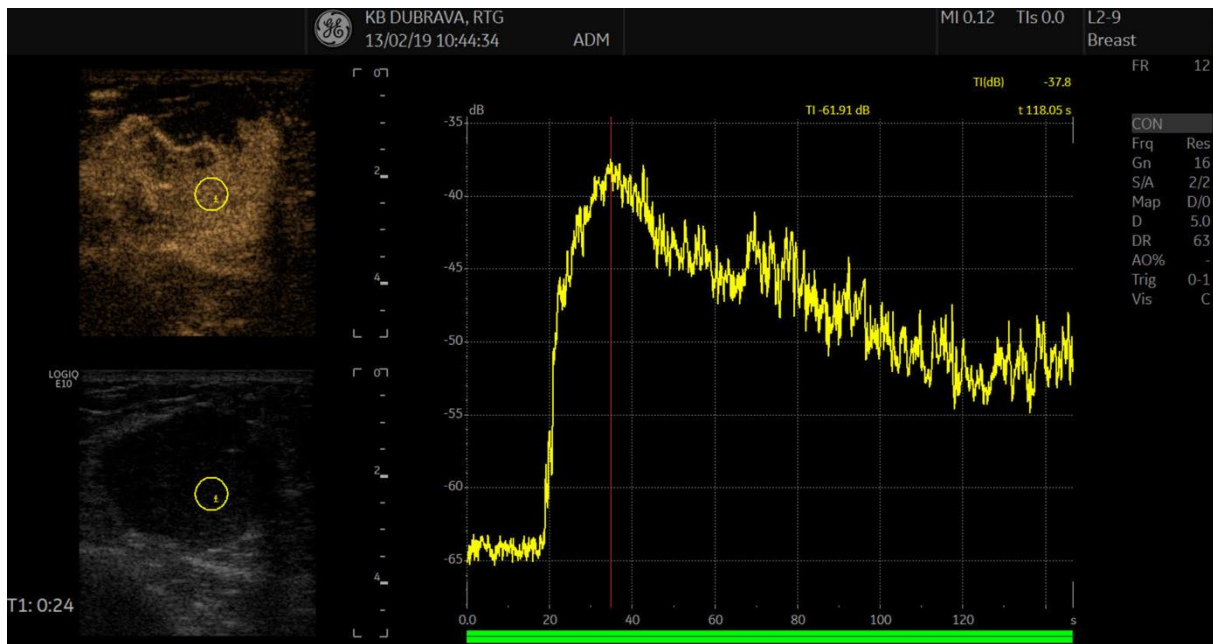
ljestvici pali se CEUS preset integriran u uređaj i ekran se dijeli na dva dijela uz paralelni prikaz slike sive ljestvice i CEUS slike.

Rezultate CEUS pregleda očitava ispitivač koji je ultrazvučni pregled i obavio. Kao i svaka druga vrsta ultrazvučnog pregleda, i interpretacija i izvedba CEUS-a ovisi o iskustvu ispitivača. CEUS pregledi snimaju se u videoklipove te spremaju u memoriju uređaja ili PACS sustav (eng. picture archiving and communication system), što omogućuje i naknadnu analizu nakupljanja kontrastnog sredstva. Evaluacija uključuje kvalitativnu, subjektivnu analizu te kvantitativnu analizu s pomoću implementiranih programa u modernim ultrazvučnim uređajima. Kvantitativna analiza važna je radi objektivne evaluacije podataka. Jedino se kvantitativnim parametrima možemo pouzdano koristiti za uspoređivanje dijagnostičkih metoda, vrednovanje aplikacije novih vrsta kontrastnih sredstava te za karakterizaciju fokalnih lezija i praćenja djelovanja terapije, što je osobito važno za onkološke pacijente. Procjena odgovora na onkološko liječenje za sada se još uglavnom temelji na RECIST kriterijima (eng. response evaluation criteria in solid tumors). Ti su kriteriji ograničeni samo na veličinu tumora, odnosno praćenje promjene veličine. S obzirom na to da se veličina tumora mijenja u kasnijoj fazi terapije, RECIST kriteriji limitirani su za rano praćenje odgovora na terapiju. Noviji citostatici djeluju ciljano na krvne žile koje uništavaju te se puno prije događa promjena u perfuziji negoli u veličini. Dapače, u ranoj fazi procjene odgovora pacijenti mogu biti misklasificirani kao loš odgovor ili bez odgovora na terapiju zato što se još nije dogodila promjena u veličini. Također može biti proglašena progresija bolesti jer se djelovanjem lijekova na krvne žile te njihovim razaranjem razvija nekroza, hemoragija i edem što dimenzijama povećava tumor iako se zapravo vijabilno tkivo smanjuje (63).

TIC analiza (eng. time and intensity curve) omogućuje postavljanje ROI-ja na željeno mjesto u promatranoj leziji te se potom automatskom radnjom samog uređaja s pomoću matematičkih modela izračunaju vrijednosti maksimalnog nakupljanja kontrasta i vrijeme maksimalnog nakupljanja kontrasta, na temelju čega se generira i kinetička krivulja. Vrijeme se na grafu prikazuje u sekundama, a intenzitet nakupljanja u decibelima (dB). Na Slici 5. prikazana je shema krivulje i parametara kontrastnog ultrazvuka. U ovom istraživanju primijenjeni su parametri – vrijeme maksimalnog nakupljanja kontrasta, maksimalni intenzitet nakupljanja kontrasta i uzlazna krivulja (eng. wash in slope) (db/s).



Slika 5. Prikaz karcinoma na B mod ultrazvuku



Slika 6. Prikaz istog karcinoma kao na slici 5. paralelno u B i CEUS modalitetu uz prikaz TIC analize i generiranu kinetičku krivulju

1.3.3 Magnetska rezonancija

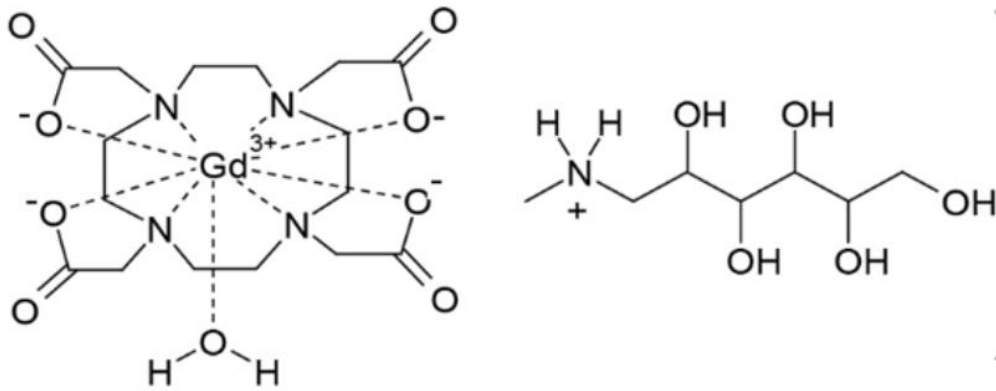
Magnetska rezonancija zahvaljujući napretku tehnologije, što uključuje napredak samog uređaja, ali i metode snimanja, postaje superiorna metoda u području dijagnostike bolesti dojke. U svojim početcima odlikovala se visokom osjetljivošću za detekciju promjena u parenhimu dojki, no specifičnost je zaostajala, zbog čega magnetska rezonancija nije bila dovoljno dobra metoda za točniju karakterizaciju i diferencijaciju lezija. Danas je situacija posve drukčija. MR je sada multiparametrijska metoda, koja nam, uz podatke o morfologiji detektirane promjene u dojci, daje vrlo važne funkcionalne podatke. Analiza kinetike nakupljanja kontrastnog sredstva uz generiranje kinetičkih krivulja govori nam o perfuziji tkiva i distribuciji kontrastnog sredstva. Uvođenjem difuzijskih sekvencija iz kojih se generiraju ADC mape (eng. apparent diffusion coefficient) pregled se upotpunjuje podacima o celularnosti i mikrostrukturi tkiva. Protonska spektroskopija daje nam informacije o zastupljenosti i koncentracijama određenih metabolita u tkivu.

Kombinacijom navedenih sekvencija i parametara povećana je specifičnost i dijagnostička točnost MR-a. Napretkom tehnologije danas se primjenjuju uređaji jačih osnovnih magnetskih polja, poboljšana svojstva prilagođenih zavojnica za snimanje dojki, novije tehnologije akvizicije signala uz poboljšanje prostorne i temporalne rezolucije (64). Osjetljivost kliničkog pregleda, mamografije i ultrazvuka iznosi 93,2 %, a MR-a doseže osjetljivost i do visokih 99,4 % upravo zbog implementacije i navedenih funkcionalnih značajki lezije (65). Međutim, MR je zbog visoke cijene pregleda i smanjene dostupnosti uređaja te dugog trajanja snimanja indiciran za određene skupine pacijentica i u jasno definiranim situacijama, a to su: a) inkonkluzivni nalazi mamografije i ultrazvuka, b) probir visoko rizičnih žena za razvoj karcinoma dojke (rizik > 20 %, nositeljice BRCA mutacija, dokazani genetski sindromi s povećanim rizikom razvoja karcinoma dojke, povijest iradijacije toraksa u dječjoj i mlađoj odrasloj dobi), c) evaluacija silikonskih implantata (ako je to jedino kliničko pitanje nije potrebna primjena kontrastnog sredstva), d) okultni karcinom na mamografiji i ultrazvuku, e) patohistološki verificiran invazivni lobularni karcinom s većom tendencijom multicentričnosti i bilateralnog širenja, e) preoperativno pri procjeni proširenosti bolesti osobito kod pacijentica kod kojih se planira pošteдна operacija, f) postoperativno praćenje osobito kod sumnje na recidiv, g) procjena odgovora na neoadjuvantnu kemoterapiju, a prema najnovijim smjernicama EUSOBI društva i za žene s gustim dojkama, odnosno visokim udjelom žljezdanog parenhima (66, 67).

Kao i kod CEUS-a, prije početka snimanja MR-om pacijentice trebaju ispuniti i potpisati informirani pristanak. Osobito je važno da točno odgovore na pitanja u informiranom pristanku vezano za alergijske reakcije na lijekove i kontrastna sredstva, o prisustvu metalnih stranih

tijela, bubrežnoj funkciji te dosadašnjim bolestima i kirurškim zahvatima kojima su bile podvrgnute. Zatim slijedi pozicioniranje pacijentice na stol za snimanje. Pacijentice leže u pronacijskom položaju s rukama iznad glave. Dojke je potrebno adekvatno postaviti u zavojnicu prilagođenu veličini dojki te ih fiksirati kako bi minimizirali nastajanje artefakata tijekom snimanja. Parenhim dojki i prednja torakalna stijenka te aksile moraju biti jasno prikazani na snimkama. Pozicija mamile također je važna radi lakše lokalizacije promjene u parenhimu dojki te lakšeg koreliranja sa snimkama mamografije i ultrazvuka. Kako bi se optimizirala kvaliteta snimki, važno je da magnetsko polje bude uniformno, debljina sloja najviše 3 mm, veličina piksela manje od 1 mm, a voksel kod multiplanarne rekonstrukcije izotropan i manji od 1 mm. Akvizicija aksijalne ravnine treba ići u smjeru zdesna na lijevo zbog minimiziranja artefakata disanja i srčanih kontrakcija, a u sagitalnoj i koronarnoj ravnini u anterio- posteriornom smjeru. Vrlo je važna i odgovarajuća primjena kontrastnog sredstva. Svi pregledi magnetske rezonancije dojke izvode se uz upotrebu kontrastnog sredstva. Jedina indikacija koja ne zahtijeva aplikaciju kontrasta je evaluacija integriteta implantata u dojci. Kontrastno sredstvo koje se koristi za MR dojki je na bazi metala gadolinija. Aplikira se intravenski kroz kanilu postavljenu u perifernoj veni u kubitalnoj jami ili na dorzumu šake u dozi od 0,1 mmol/kg nakon čega slijedi bolus od 20 ml fiziološke otopine te postizanje protoka brzine 1 – 2 ml/sec. Korištenje automatskog injektora preporučuje se za postizanje uniformnog protoka (68). Gadolinijska kontrastna sredstva pripadaju skupini paramagnetskih kontrastnih sredstava. Zovu se i T1 kontrastna sredstva jer skraćuju vrijeme relaksacije T1 te će strukture koje se imbibiraju pokazivati pojačanje signala i postati svjetlije. Preduvjet za neštetnost jest da atom teškog metala gadolinija bude čvrsto vezan za ligand, koji služi kao nosač

gadolinija, da je dobro podnošljiv te lako izlučiv iz organizma. Slobodni atomi gadolinija pokazuju jaku toksičnost i zato je važno da se čvrsto vežu za ligande. Ligandi mogu biti linearni i ciklički, a veća je stabilnost gadolinija u spoju s cikličkim ligandima zato što je potrebno prekinuti više kemijskih veza da bi se odcijepio iz molekule. Gadolinijska KS razlikuju se po osmolalnosti, viskoznosti i stabilnosti, ali dijagnostička mu je učinkovitost vrlo slična, a doze u kliničkoj primjeni kreću se u relativno uskom rasponu (61). Za snimanje svih MR pregleda uključenih u ovo istraživanje koristili smo se kontrastnim sredstvom Dotarem® (Guerbet, Francuska). Dotarem (gadoterat meglumin) je makrocikličko, ionsko kontrastno sredstvo za intravensku primjenu. To je ekstracelularno kontrastno sredstvo i nakon intravenske primjene brzo dolazi do ekstravazacije KS-a u intersticij. Ne metabolizira se u tijelu nego se nepromijenjen eliminira kroz bubrege glomerularnom filtracijom. Zato je prije snimanja vrlo važna procjena bubrežne funkcije jer kod oslabljene funkcije bubrega produljuje se vrijeme eliminacije kontrasta iz tijela te se povećava rizik od razvoja relativno rijetke komplikacije – nefrogene sistemske skleroze. Zato se primjena zabranjuje kod kronične bubrežne bolesti (GFR < 30 ml/min) i akutne ozljede bubrega. Gadolinijska kontrastna sredstva većina pacijentica dobro podnosi i pripadaju najsigurnijim kontrastnim sredstvima. Reakcije preosjetljivosti su rijetke i većinom vrlo blage. Učestalost reakcija je 2 – 3 puta veća kod pacijentica s astmom ili raznim alergijama, a ne ovisi o dozi primijenjenog kontrasta. Blaže nuspojave uključuju mučninu, povraćanje, glavobolju, metalni okus u ustima, reakciju na mjestu primjene u smislu crvenila i otekline, probavne tegobe, hipotenziju, osip. Teže reakcije vrlo su rijetke i pojavljuju se šest puta rjeđe u odnosu prema jodnim kontrastnim sredstvima (61).



Slika 7. Kemijska struktura gadoterat meglumina (Dotarem ®)

Standardni protokol snimanja MR-a dojki uključuje morfološke sekvencije T2 i T1. T2 mjerena sekvencija služi za procjenu prisutnosti vode, a T1 mjerena sekvencija za procjenu prisutnosti masti. T1 također omogućuje vizualizaciju metalnih markera postavljenih u parenhim dojke nakon učinjene biopsije tkiva (68). Dinamičke, postkontrastne snimke temelje se na T1 sekvencijama 5 – 7 minuta nakon primjene kontrastnog sredstva. Dinamička analiza istražuje permeabilnost krvnih žila koje opskrbljuju leziju u parenhimu dojke. Oduzimanjem native snimke T1 od postkontrastnih T1 dobivaju se subtraksijske snimke. Dinamičke sekvencije omogućuju postavljanje ROI-ja u željeno područje i generiranje kinetičkih krivulja. Tri su vrste krivulja: perzistentna, plateau krivulja i wash out. Perzistentna krivulja tipična je za benigne lezije, wash out za maligne lezije, a plateau krivulje za obje vrste lezija. Otprilike 85 % karcinoma manifestira wash out tip krivulje. Perzistentan tip krivulje vrlo rijetko se javlja kod malignih promjena, uglavnom kod DCIS-a visokog gradusa ili kod difuzno rastućeg ILC-a. Difuzijske sekvencije danas su dio standardnog protokola. Analiziraju nasumično kretanje molekula vode u tkivu, na što utječe mikrostruktura tkiva i gustoća stanica. To se postiže primjenom b-gradijenta na T2 sekvenciju

sa supresijom masti. Maligne lezije pokazuju restrikciju difuzije zbog hipercelularnosti, što se prikazuje kao povišen signal na DWI-ju (eng. diffusion weighted imaging). DWI ne ovisi o administraciji kontrastnog sredstva, snima se vrlo kratko i u protokolu je prije aplikacije KS-a. Za postizanje adekvatnih difuzijskih snimki potreban je odabir odgovarajućih b vrijednosti, adekvatna supresija masti, minimizacija artefakata i optimalan SNR (eng. signal to noise ratio). Difuzija se može i kvantificirati, s pomoću ADC koeficijenta. ADC mapa generira se iz difuzijskih sekvencija i na njoj s pomoću ROI-ja mjerimo ADC koeficijent. Vrijednost se izražava u $10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sec}$. Zbog hipercelularnosti gotovo svih karcinoma, oni pokazuju visok intenzitet signala na DWI-ju, a niske vrijednosti ADC-a (raspon od 0,8 do $1,3 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$) u usporedbi s benignim lezijama koje pokazuju više vrijednosti (raspon $1.2 - 2.0 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$). ADC vrijednost varira ovisno o odabiru b vrijednosti, a smanjuje se upotrebom viših b vrijednosti. Prema do sada dostupnim rezultatima objavljenih studija, za kliničku primjenu adekvatan je izbor b vrijednosti 0 i $800 \text{ mm}^2/\text{s}$, kojim se osigurava odgovarajuća ravnoteža između difuzijskog signala i SNR-a (69).

U svakom nalazu potrebno je opisati kompoziciju dojki i pozadinsko nakupljanje. Pojačano pozadinsko nakupljanje vodi prema lažno pozitivnim nalazima (70). Opis morfoloških i kinetičkih značajki definiran je i standardiziran BIRADS leksikonom. Lezije se kategoriziraju kao fokus ($< 5 \text{ mm}$ nakupljanja kontrasta, premala za jasniju karakterizaciju), tvorba (okupira prostor u svim trima dimenzijama) i non mass nakupljanje (zone nakupljanja, bez jasnog okupiranja prostora). Kod tvorbi opisujemo oblik, izgled kontura i obrazac nakupljanja kontrasta, a kod non mass nakupljanja distribuciju i obrazac nakupljanja kontrasta. Kao i u ostalim metodama, važno je što točnije i pravilnije opisati

lokalizaciju promjene i izmjeriti veličinu. Invazivni se karcinomi u dvije trećine slučajeva prikazuju kao tvorbe, a DCIS tumori češće kao non mass nakupljanje (71). Na temelju nalaza definira se zaključak te BIRADS klasifikacija uz preporuku za daljnje postupanje. Iako difuzijski parametri za sada nisu službeno uvršteni u BIRADS leksikon, više je studija pokazalo kako T2 i DWI pridonose dijagnostičkoj točnosti u diferencijaciji benignih i malignih lezija. Visok DWI signal i ADC vrijednosti iznad $1,4 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ iznimno su rijetki kod karcinoma (72).

1.4 UZORKOVANJE TKIVA KOD BOLESTI DOJKE

Radiološkim metodama i detaljnom analizom mnogih parametara radiolog može donijeti zaključak o potencijalnoj malignosti ili benignosti detektirane promjene u parenhimu dojki, no ne može sa sigurnošću utvrditi niti postaviti točnu dijagnozu promjene. Zato se koristimo različitim metodama uzimanja uzoraka tkiva u dojci. Kao najstariju i najdulje zastupljenu metodu izdvojila bih citološku punkciju. To je jednostavna, jeftina i dostupna metoda, temelji se na aspiraciji stanica tankom iglom (18 – 22 G) i nanošenju uzorka te fiksiranjem na stakalce koje potom pod mikroskopom analizira liječnik citolog. Izvodi se najčešće pod kontrolom ultrazvuka te se položaj igle prati u stvarnom vremenu. Konkretno u našoj ustanovi radiolog navodi citologa, koji iglom probija kožu i dolazi do lokacije koju je potrebno punktirati te špricom aspirira uzorak i nanosi na stakalce. Metoda je uglavnom bezbolna, brza i vrlo prihvatljiva za pacijentice te ne zahtijeva primjenu lokalnog anestetika. No, sve se više napušta u svakodnevnoj kliničkoj praksi. Manja osjetljivost i specifičnost u odnosu na biopsiju te nedovoljna preciznost u postavljanju dijagnoze sve više dovode u prvi plan metode kojima se

uzimaju cilindri tkiva i koje s većom točnošću, uz imunohistokemijsku analizu, mogu postaviti dijagnozu. Ovom se metodom ne može odrediti radi li se o neinvazivnoj ili invazivnoj malignoj promjeni. Analizom citološkog punktata osobito je teško prepoznati tubularne karcinome i ILC. Specifičnost i pozitivna prediktivna vrijednost značajno su niže u odnosu prema biopsijskim metodama. Citološka punkcija točna je u 75 – 90 % palpabilnih te u 34 – 58 % nepalpabilnih promjena. Postotak neadekvatnih uzoraka veći je u odnosu na biopsiju, osobito kod nepalpabilnih te malih i sonografski slabije vidljivih promjena (73). Citološka punkcija ostaje metoda izbora kod cističnih lezija i to ponajprije kod simptomatskih, benignih cisti i apscesa u kojima pražnjenjem njihova sadržaja olakšavamo tegobe pacijentice. Nalaz citološke punkcije kategorizira se u pet skupina: C1 – neadekvatan uzorak, C2 – benignan nalaz, C3 – vjerojatno benignan nalaz uz postojanje određenih suspektnih obilježja stanica, C4 – vjerojatno malignan nalaz i C5 – sigurno malignan nalaz (74).

Perkutana biopsija širokom iglom (eng. core needle biopsy – CNB) promjena u dojci sve se više upotrebljava i uvelike je zamijenila citološku punkciju, ali i kirurške biopsije koje su puno invazivnije, skuplje i cijeli postupak dulje traje. Biopsija se izvodi najčešće pod kontrolom ultrazvuka uz navođenje igle u stvarnom vremenu. Nakon pranja i sterilnog pokrivanja dijela kože dojke na koji se kani ući iglom, najprije se aplicira lokalni anestetik subkutano i u parenhim sve do mjesta koje se želi biopsirati. Nakon što anestetik počne djelovati skalpelom se napravi minimalna incizija na koži za lakši ulazak igle u tkivo dojke. Najčešće se rabe igle širine 14 G, što omogućuje dobivanje cilindara najčešće duljine 15 – 22 mm. Biopsijski pištolji kojima se liječnici koriste mogu biti poluautomatski ili automatski, ovisno o preferencijama radiologa koji

biopsiju izvodi. Optimalan broj uzoraka potreban za adekvatnu patohistološku analizu ovisi o strukturi tkiva dojke, samoj leziji i procjeni radiologa u slučaju pojedine pacijentice. Patohistološka analiza također kategorizira lezije u pet skupina: B1 – tkivo dojke urednog izgleda, B2 – benigni nalaz (fibroadenom, fibrocistične promjene, masna nekroza, sklerozirajuća adenoza, itd), B3 – vjerojatno benigne lezije povećanog rizika (ADH, ALH, LCIS, phyllodes tumor, papilomi, radijalni ožiljak, kompleksna sklerozirajuća adenoza), B4 – vjerojatno maligni nalaz (ako uzorak nije adekvatan, nema dovoljno malignog tkiva ili je ono razoreno, nemogućnost izvođenja imunohistokemijske analize), B5 – maligni nalaz. U 10 % slučajeva nije moguće postaviti dijagnozu. Prednost uzimanja cilindara tkiva nad citološkom punkcijom jest u određivanju gradusa i statusa hormonskih receptora. Prema dosadašnjim spoznajama, podudarnost gradusa određenog nakon biopsije i gradusa nakon kirurške ekscizije iznosi 75 %, pri čemu se najčešće radi o razlici gradusa za jedan stupanj. Komplikacije toga postupka vrlo su rijetke i najčešće je riječ o lokalnoj infekciji i hematomu. Zato je vrlo važno dobro pripremiti polje biopsije i koristiti se sterilnim instrumentima. Nakon procedure bitna je kompresija i čvrsti povoj mjesta biopsije te poštediti od teže fizičke aktivnosti. Ako se okomito pristupa na leziju, a ne paralelno s pektoralnom stijenkom, a lezija je smještena dublje u parenhimu ili prepektoralno, igla može probiti torakalnu stijenku odnosno pleuru i izazvati pneumotoraks. No to se dogodilo u manje od 0,05 % slučajeva (74). Nalaz patohistološke analize nakon učinjene biopsije razmatra se na sastancima multidisciplinarnih timova u specijaliziranim ustanovama, gdje se na temelju patohistološkog nalaza, radioloških snimki i kliničkog nalaza te dobi i općeg stanja pacijentice donosi zaključak o daljnjim potrebnim postupcima i odluka o metodama liječenja.

Biopsija može biti potpomognuta i vakuumom. Tada se igla samo jednom uvodi u dio dojke koji želimo biopsirati, a zakretanjem igle i s pomoću vakuumske sustava uređaj aspirira uzorke u posebnu komoricu. Takva se vrsta biopsije izvodi najčešće pod kontrolom mamografije za mikrokalcifikate suspektne distribucije i morfologije i pod kontrolom MR-a za lezije koje se jasno ne prikazuju konvencionalnim metodama.

Nakon svake procedure poželjno je u biopsijsko područje postaviti metalni marker, posebno kod pacijentica kod kojih se planira liječenje neoadjuvantnom terapijom, radi lakšeg praćenja lokacije biopsirane promjene, osobito kada se postigne potpun radiološki odgovor na primijenjenu terapiju.

1.5 METODE LIJEČENJA MALIGNIH BOLESTI DOJKE

Metode liječenja u onkologiji pa tako i kod malignih bolesti dojke predmet su istraživanja i usavršavanja već dugi niz godina, a posljednjih desetljeća zahvaljujući tehnološkom napretku i mnogobrojnim istraživanjima za otkrivanje novih lijekova svjedočimo sve uspješnijem liječenju oboljelih pacijentica i povećanju kvalitete života te dugoročnog preživljenja nakon provedenog liječenja, osobito kada se bolest otkrije u ranijim stadijima. Kirurške metode, kemoterapija, radioterapija, imunoterapija i hormonska terapija primjenjuju se pojedinačno i u kombinaciji ovisno o individualnom slučaju pojedine pacijentice. Multidisciplinarni tim u specijaliziranim ustanovama za dijagnostiku i liječenje bolesti dojke čine liječnici radiolozi, patolozi, citolozi, plastični kirurzi i onkolozi. Uvidom u sve nalaze nakon završene dijagnostičke obrade tim konzilijarno donosi odluku o izboru metode liječenja za pojedinu pacijenticu na temelju ESMO i NCCN smjernica. Personalizirani pristup liječenju i ciljana terapija prilagođena svakoj pacijentici ovisno o njezinoj dijagnozi, podtipu tumora i ostalim bitnim čimbenicima za definiranje ciljanog liječenja ono je čemu se teži u budućnosti liječenja karcinoma dojke.

Pacijentice uključene u ovo istraživanje liječene su neoadjuvantnom kemoterapijom. Kemoterapijski protokoli mogu biti monoterapijski ili politerapijski i kombinirati nekoliko citostatika tako da se nuspojave svakog lijeka ne preklapaju s djelovanjem drugih. Protokoli se provode kroz cikluse, a primjenjuju se peroralno ili intravenski. Nakon svakog ciklusa slijedi određeno razdoblje za oporavak i obnovu organizma. Za liječenje karcinoma dojke primjenjuju se različiti protokoli, ovisno o vrsti karcinoma i njegovim osobitostima. Neoadjuvantna kemoterapija

primjenjuje se prije planiranog operativnog zahvata, kako bi se lokalno uznapredovali i inoperabilni karcinom smanjio i postao operabilan ili kod operabilnih karcinoma kada se smanjenjem tumora žele izbjeći radikalni operativni zahvati već se želi izvesti operacija poštenijeg tipa, poput kvadrantektomije ili segmentektomije, kojima se postiže i bolji kozmetički učinak. Danas se neoadjuvantno liječenje koristi i kod manjih tumora određenih podtipova (TNBC i Her2 pozitivni). Prednost neoadjuvantnog pristupa jest u tome što se za vrijeme primanja terapije može pratiti njezino djelovanje, kliničkim pregledom i radiološkim metodama, što nije moguće kod adjuvantne primjene terapije nakon prvotno učinjenog operativnog zahvata. Ako se nakon primjene neoadjuvantne terapije potvrde negativni limfni čvorovi, koji su prije terapije bili maligno promijenjeni, može se odustati od planiranog izvođenja disekcije limfnih čvorova aksile. Postizanje potpunog radiološkog odgovora neoadjuvantnom terapijom važan je pozitivan prognostički faktor ishoda liječenja i preživljenja. Mnoge studije pokazale su učinkovitost kemoterapije kod TNBC i Her2 pozitivnih podtipova karcinoma. Kod pacijentica s TNBC podtipom postiže se potpuni patološki odgovor u 31 % slučajeva, a kod Her2 pozitivnih u kombinaciji s lijekovima koji ciljano djeluju na HER2 receptore do 40 %, a u nekim studijama i do 60 % slučajeva. Luminalni podtipovi karcinoma s pozitivnim ER-om i PR-om imaju najlošiji odgovor i remisiju u samo 8 % slučajeva.

Klinički pregled i mjerenje kaliperom provodi se prije svakog ciklusa kemoterapije. Točnost kliničkog pregleda kod procjene potpunog patološkog odgovora iznosi 57 %, što ga stavlja u znatno podređeniji položaj u odnosu prema mamografiji (74 %) i ultrazvuku (79 %). Mamografija s tomosintezom povećava točnost procjene odgovora na terapiju u odnosu na klasičnu mamografiju. Za procjenu statusa limfnih

čvorova ultrazvuk se i dalje smatra superiornom metodom. No, magnetska rezonancija smatra se najuspješnijom dijagnostičkom opcijom zbog najbolje osjetljivosti i preciznosti u procjeni odgovora. Prema studijama, PPV iznosi 93 %, a NPV oko 65 %, što ukupnu dijagnostičku točnost svodi na 84 %. Veličina ostatnog tumora izmjerena MR-om najviše se podudara sa stvarnom veličinom tumora nakon kirurške resekcije. Unatoč tomu što je MR zlatni standard u praćenju djelovanja terapije, još nije moguće na temelju negativnog nalaza MR-a, odnosno procjene potpunog radiološkog odgovora na terapiju, odustati od nastavka liječenja operativnim zahvatom nakon završetka terapije. U 2 do 23 % slučajeva podcijenjena je stvarna veličina ostatnog tumora što posljedično dovodi do pozitivnih rubova preparata i naknadnih reoperacija. U 6 – 26 % veličina tumora se precjenjuje pa se izvode i nepotrebni radikalniji zahvati. Točnost MR-a i procjene veličine tumora i odgovora na terapiju veća je kod tvorbi u odnosu na non mass nakupljanja, kod kojih se uočavaju značajne nepodudarnosti između nalaza MR-a nakon provedene terapije i nalaza patologa nakon resekcije. Svakako je bitno napomenuti da promjena u veličini tumora nastaje nakon nekog vremena djelovanja terapije. Puno prije vide se promjene na krvnim žilama koje karcinom opskrbljuju hranjivim tvarima i kisikom. Upravo je zato MR najvažnija metoda u procjeni odgovora u usporedbi s mamografijom i konvencionalnim ultrazvukom. Kao što je prije spomenuto, gotovo svi karcinomi pokazuju restrikciju difuzije i niže vrijednosti ADC-a u odnosu prema zdravom tkivu. Kemoterapija uništava staničnu membranu i smanjuje broj malignih stanica u karcinomu, čime se povećava prostor između ostalih karcinomskih stanica. Posljedično povećava se difuzivnost molekula vode odnosno smanjuje se restrikcija difuzije te rastu ADC vrijednosti, što, prema rezultatima radova, može biti vidljivo već nakon prvog ciklusa kemoterapije. Metaanaliza koja

obuhvaća šest studija o primjeni difuzije u praćenju odgovora pokazala je osjetljivost 93 % i specifičnost 82 % difuzijskih sekvencija u procjeni odgovora na neoadjuvantnu kemoterapiju (76 – 83).

Kirurško liječenje i moderne onkoplastične tehnike radiolog koji se bavi područjem dijagnostike bolesti dojke mora dobro poznavati i pratiti novitete, kako bi znao koje postoperativne promjene može očekivati u daljnjem praćenju operiranih pacijentica. Kirurško liječenje uključuje različite pristupe. Radikalni zahvati u onkoplastičnoj kirurgiji dojke uključuju mastektomiju, a poštediti pristup zahvate poput kvadrantektomije i segmentektomije. Mastektomijom se potpuno uklanja tkivo dojke, a uključuje nekoliko tehnika: 1) modificirana radikalna mastektomija kojom se, uz tkivo dojke, uklanja koža te NAC kompleks, 2) mastektomija s poštedom kože uz uklanjanje NAC-a, nakon čega je potrebno napraviti primarnu rekonstrukciju dojke u istom aktu implantatom ili tkivnim režnjem te 3) mastektomija s poštedom kože i NAC-om. Odluka o tehnici ovisi o pojedinačnoj pacijentici i njezinoj situaciji, a svakako treba uzeti u obzir i želju pacijentice. Kod svih vrsta kirurških zahvata pacijentice je potrebno obavijestiti o svim pozitivnim i negativnim stranama određene tehnike operacije i moguće rekonstrukcije. Rekonstrukcija implantatom uključuje trajne proteze i tkivne ekspandere. Trajna proteza ima zadan oblik i volumen, ali prednost je podvrgavanje jednom operativnom zahvatu. Ekspander proteze mogu se više puta puniti i širiti do postizanja željenog volumena i izgleda dojke. Pri odlučivanju o vrsti rekonstrukcije potrebno je uzeti u obzir dob pacijentice, BMI, daljnje planirano onkološko liječenje i, naravno, želje pacijentice. Zračenje nakon mastektomije velik je izazov i uzrok komplikacija u pacijentica kojima se kani obaviti rekonstrukcija implantatom. Zračenje povećava vjerojatnost razvoja infekcije,

kontraktura implantata, gubitka implantata i neuspjeha rekonstrukcijskog zahvata te u tom slučaju zahtijeva i ponovno podvrgavanje kirurškom zahvatu (84). Poštedni kirurški zahvati podrazumijevaju djelomično uklanjanje tkiva dojke i to zone tumora i okolnoga zdravog tkiva dojke. Ovisno o veličini tumora i veličini cijele dojke te njihova omjera može se izvesti tumorektomija, segmentektomija ili kvadrantektomija. Kontraindikacije za poštedni zahvat su multicentrična bolest, ekstenzivna DCIS komponenta, difuzni suspektni mikrokalcifikati, inflamatorni karcinom dojke, nepovoljan omjer veličine tumora i veličine dojke, prije provedeno zračenje dojke ili pektoralne regije, dokazane genetske mutacije s povećanim rizikom za razvoj karcinoma dojke (BRCA1 i 2 mutacije, Li-Fraumeni sindrom). O poštednim zahvatima odlučuje kirurg kada procijeni da se može ukloniti tumorsko tkivo uz osiguranje čistih okolnih rubova zdravog tkiva i zadovoljavajući kozmetički učinak (85). Kod mlađih pacijentica puno su češći agresivniji podtipovi karcinoma te se njima zbog agresivnosti karcinoma i veće vjerojatnosti povratka bolesti savjetuje mastektomija (86). Kod pacijentica s klinički i radiološki negativnim limfnim čvorovima rutinski se pri operaciji radi biopsija sentinel limfnog čvora te, ovisno o nalazu, donosi zaključak o potrebi proširenja liječenja i na aksilarnu regiju te o izvođenju disekcije aksile. Ako se preoperativno potvrde brojni patološki promijenjeni limfni čvorovi, obično se disekcija čvorova aksile izvede u istom aktu kada i operacija dojke (83).

Liječenje radioterapijom uključuje korištenje X zraka velikih energetske vrijednosti. Zrake se usmjeravaju na mjesto tumora kako bi se uklonile ostatne karcinomske stanice. Radioterapija se može primjenjivati izvana ili iznutra (brahiterapija). U vanjskoj primjeni izvor zračenja je uređaj koji ciljano usmjerava zrake na željeno područje, a kod brahiterapije se izvor

zračenja postavlja u tijelo pacijentice, točnije na mjesto tumora. Dokazano je da postoperativno zračenje poboljšava dugoročno preživljenje i smanjuje vjerojatnost razvoja recidiva bolesti. Prema objavljenim studijama, rezultati u sveukupnom preživljenju komparabilni su kod kombinacije zračenja i poštednog operativnog zahvata u odnosu na isključivu modificiranu radikalnu mastektomiju. No, što se tiče stope recidiviranja bolesti, rezultati su prilično različiti (87).

Kod premenopauzalnih žena u reproduktivnoj dobi jajnici proizvode najviše estrogena i progesterona. Ti hormoni sudjeluju u razvoju ženskih spolnih obilježja, rastu dugih kostiju te imaju važnu ulogu u menstrualnom ciklusu i trudnoći. Jednako tako potiču rast nekih karcinoma dojke koji se nazivaju hormonski ovisnim karcinomima. Navedeni karcinomi na površini stanica sadržavaju hormonske receptore koji se aktiviraju nakon što se hormon za njih veže, što kaskadnim reakcijama izaziva promjene u ekspresiji određenih gena koji stimuliraju rast stanica. Većina estrogenski pozitivnih karcinoma također su progesteronski pozitivni. Između 67 i 80 % karcinoma dojke u žena estrogenski je pozitivno. Hormonska ili endokrina terapija usporava i zaustavlja rast hormonski ovisnih tumora blokirajući hormonske receptore na površini karcinomskih stanica i sprječavajući tijelo da proizvodi hormone. Hormonska terapija najčešće se primjenjuje adjuvantno kod karcinoma u ranijim stadijima i za liječenje metastatskih hormonski ovisnih karcinoma (88). Kod žena koje se nakon operacije adjuvantno liječe hormonskom terapijom sljedećih pet godina, smanjen je rizik recidiva, uključujući i razvoj karcinoma u drugoj dojci te je smanjen rizik od smrtnog ishoda u petnaestogodišnjem razdoblju (89). Više je vrsta hormonske terapije, a odluka o tipu terapije i trajanju liječenja određuje onkolog za svaku pacijenticu posebno. Hormonska

terapija rijetko se primjenjuje neoadjuvantno, samo kada se želi smanjiti veličina tumora prije operacije, kada pacijentice s hormonski ovisnim karcinomima ne reagiraju dobro na kemoterapiju ili kada operativni zahvat mora iz određenih razloga biti odgođen.

Imunoterapija je vrsta terapije kojom se nastoji ojačati imunosni sustav kako bi se snažnije borio protiv karcinomskih stanica. Prve uspješne rezultate pokazala je u liječenju melanoma i karcinoma pluća nemalih stanica. Prve studije i rezultati primjene imunoterapije kod karcinoma dojke bili su porazni, uz odgovor na terapiju u manje od 10 % slučajeva. Time se dokazalo da karcinomi dojke nisu visoko imunogeni i da je potreban dobar izbor pacijenata s predispozicijom za jačanje imunosnog sustava. TNBC karcinomi glavni su podtip na koji je usmjereno liječenje imunoterapijom i to zato što nemaju izraženih receptora na stanicama i ostale vrste terapije nemaju se na što vezati i na taj način djelovati. Novije studije pokazale su da se kod TNBC-a povećava broj limfocita koji infiltriraju tumor, što se povezuje s boljim odgovorom na terapiju i ishodom liječenja. To dokazuje da imunosni sustav ima važnu ulogu u liječenju karcinoma dojke (90).

2. HIPOTEZA ISTRAŽIVANJA

Ultrazvučni pregled s primjenom kontrastnog sredstva učinkovita je slikovna dijagnostička metoda u procjeni odgovora na neoadjuvantnu terapiju kod pacijentica oboljelih od karcinoma dojke.

3. CILJEVI ISTRAŽIVANJA

OPĆI CILJ: Usporedba rezultata ultrazvučnog pregleda s primjenom kontrastnog sredstva i magnetske rezonancije u procjeni učinka neoadjuvantne terapije na maligne lezije.

SPECIFIČNI CILJEVI:

1. Procjena odgovora na neoadjuvantnu terapiju konvencionalnim (B mod) ultrazvukom te kvantitativnim i kvalitativnim parametrima kontrastnog ultrazvuka.
2. Procjena odgovora na neoadjuvantnu terapiju magnetskom rezonancijom temeljem morfoloških parametara te parametara o kinetici i difuziji.
3. Analiza učinkovitosti kontrastnog ultrazvuka u odnosu prema magnetskoj rezonanciji.
4. Usporedba odgovora na terapiju kod različitih molekularnih podtipova karcinoma dojke.

4. ISPITANICI I METODE ISTRAŽIVANJA

Istraživanje je potpuno provedeno na Kliničkom zavodu za dijagnostičku i intervencijsku radiologiju Kliničke bolnice Dubrava. Obavljeno je u skladu sa svim etičkim načelima uz dopusnicu Etičkog povjerenstva Kliničke bolnice Dubrava i Etičkog povjerenstva Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu. Svim pacijenticama uključenim u istraživanje objašnjena je svrha istraživanja i znanstveni doprinos te su svoju suglasnost potpisale na informiranom pristanku. U istraživanje su uključene žene svih dobnih skupina, starije od 18 godina, kojima je u sklopu dijagnostičkog protokola postavljena dijagnoza karcinoma dojke. Dijagnoza se postavlja na temelju patohistološkog nalaza nakon učinjenog CNB-a pod nadzorom ultrazvuka, kojom se uzimaju uzorci tkiva (najmanje pet uzoraka). Biopsija je postupak koji se provodi nakon učinjene dijagnostičke radiološke obrade, kojem je opisana suspektna promjena u parenhimu dojke i okarakterizirana kao BIRADS 4 ili BIRADS 5.

Inicijalno snimanje MR-om i CEUS-om provedeno je u sklopu dijagnostičkog postupka među pacijenticama za koje je na multidisciplinarnom sastanku tima za dojku odlučeno da će liječenje početi s neoadjuvantnom kemoterapijom. Daljnje kontrole provedene su tijekom terapije i to u ranijoj fazi i najčešće nakon četvrtog ciklusa terapije i/ili nakon završetka terapije, odnosno nakon primljenoga posljednjeg ciklusa. Kontrolni pregledi izvedeni su na istim uređajima i s jednakim protokolima kao i pri inicijalnom snimanju. Prije početka terapije u tumorsku tvorbu postavljen je metalni markacijski klip, koji služi za lakše praćenje lokacije tumora osobito onda kada se postigne potpun radiološki odgovor na provedenu terapiju i ne može se sa sigurnošću utvrditi gdje se tvorba nalazila. Metalni markacijski klip u parenhimu

dojke postavlja se pod nadzorom ultrazvuka uz provjeru lokacije na standardnim mamografskim projekcijama.

Pregledi MR-om učinjeni su na uređajima Philips Ingenia (Nizozemska) i Siemens Magnetom Aera (Njemačka), oba jačine magnetskog polja 1,5 T uz korištenje adekvatnih zavojnica za magnetsko oslikavanje dojki. Za vrijeme pregleda pacijentica je u pronacijskom položaju, a dojke su adekvatno postavljene i fiksirane u zavojnicu. U protokolu snimanja koristile su se T2 sekvencije sa supresijom masti, difuzijske sekvencije s ADC mapom, prekontrastne T1 sekvencije sa supresijom masti i bez nje te pet postkontrastnih, dinamičkih T1 sekvencija nakon iv. aplikacije paramagnetskoga gadolinijuskog kontrastnog sredstva (Dotarem®) u dozi od 0,1 mmol/kg, praćeno iv. aplikacijom 20 ml fiziološke otopine s protokom 2 ml/s. Na temelju pre- i postkontrastnih T1 sekvencija generirane su subtraksijske snimke. Uočene promjene u dojka opisane su terminologijom posljednje verzije ACR BIRADS 2013 kategorizacije. Od morfoloških značajki analizirana je veličina (najveći promjer lezije), oblik i konture lezije. Na postkontrastnoj T1 mjerenoj snimci i subtraksijskim snimkama opisan je obrazac nakupljanja kontrastnog sredstva u leziji i pratila se imbibicija kroz vrijeme uz generiranje kinetičkih krivulja. Na difuzijskim snimkama analizirana je intenzivnost, a na ADC mapi izmjeren je koeficijent difuzije nakon postavljanja ROI-ja na mjesto interesa u promatranoj leziji te je izražen u mm^2/s .

Pregledi kontrastnim ultrazvukom učinjeni su na ultrazvučnim aparatima GE LOGIQ™ E10 i GE LOGIQ™ E9 (Sjedinjene Američke Države) s inkorporiranim preset-om za izvođenje pregleda s pomoću kontrastnog sredstva SonoVue®, koji omogućuje analizu i obradu podataka učinjenog pregleda. Pregled se izvodi u supinacijskom položaju s

rukama podignutim iznad glave. Prije aplikacije kontrastnog sredstva optimizira se slika i parametri u B ultrazvučnom modu s pomoću linearne, visokofrekventne sonde (4 – 15 MHz). Analizira se ehogenost lezije, oblik i konture lezije te izmjeri veličina lezije. Suspenzija kontrastnog sredstva pravilno je pripravljena prema uputama proizvođača. Zatim se na ultrazvučnom uređaju uključi CEUS modalitet sada uz uporabu linearne sonde nižih frekvencija (2 – 9 MHz), zbog povoljnijega mehaničkog indeksa, što utječe na stabilnost mikromjehurića plina u suspenziji kontrastnog sredstva. Zatim slijedi primjena kontrastnog sredstva u dozi od 2,4 ml iv. u bolusu kroz kanilu pozicioniranu u kubitalnoj jami ili na dorzumu šake, nakon čega slijedi bolus od 10 ml fiziološke otopine. Svako snimanje trajalo je najmanje dvije minute. Nakon snimanja pregled se analizira i generiraju se kinetičke krivulje nakon postavljanja ROI okruglog areala u željeno mjesto u leziji. Obradom podataka izmjereno je maksimalno povećanje intenziteta u dB i vrijeme do postizanja najvećeg intenziteta u sekundama. Uz kvantitativnu analizu i generiranje kinetičke krivulje, kvalitativno je opisan obrazac nakupljanja kontrasta u promatranj leziji.

Svi pregledi učinjeni ultrazvukom i magnetskom rezonancijom pohranjeni su u digitalnoj radiološkoj arhivi (PACS). Svi podatci prikupljeni za potrebe ovog istraživanja pohranjeni su u tabličnom obliku Microsoft Excel (Microsoft Corporation, SAD). Računalna analiza i statistička obrada podataka provedena je s pomoću računalnog programa R (R Core Team (2020).RStudio. Version (4.1.2.): Integrated Development for R, RStudio, PBC, Boston, MA URL <http://www.rstudio.com>).

Za sve kvantitativne kontinuirane varijable proveden je test s pomoću grafičkog prikaza i statistički test normalnosti distribucije (histogram i eng. Shapiro-Wilk test, jer $n < 50$), te test homogenosti varijance (eng.

Bartlett's test). U slučaju odstupanja od normalne raspodjele i odstupanja od homogenosti varijance, a ovisno o iskrivljenosti distribucije, upotrebljene su transformacije varijable ($1 / (\max(x + 1) - x)$, sqrt, log10 ($\max(x + 1) - x$), log) do zadovoljavanja jednog od dvaju uvjeta. Parametrijski test korišten za potrebe usporedbe dijagnostičkih metoda je t-test. U slučaju daljnjeg odstupanja od normalne raspodjele i homogenosti varijance testovi su osnovani na usporedbi medijana (eng. Friedman test, kao ekvivalent za ANOVA-u). Za utvrđivanje dijagnostičke sposobnosti metoda UZV-a i MR-a za predviđanje konačnoga patohistološkog nalaza iskorišteni su rezultati konačne patologije kao referentni standard.

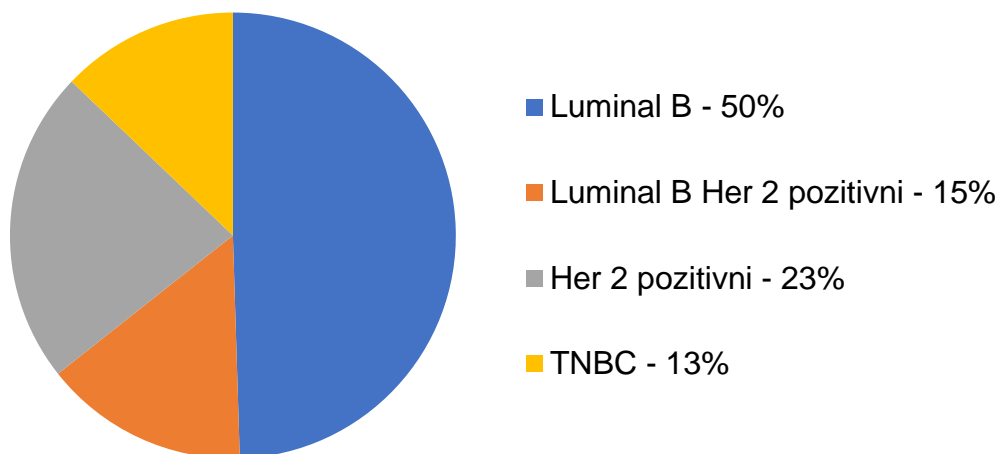
Za testiranje korelacije između dviju varijabli, CEUS konačni odgovor i MR konačni odgovor, s obzirom na rezultat patohistološkog nalaza, korišten je Hi-kvadrat test (eng. Pearson's Chi -squared test). S obzirom na pCR kao referentni standard za određivanje osjetljivosti (eng. sensitivity) i specifičnosti (eng. specificity) tih dviju metoda, stvarno pozitivnim rezultatima smatrali su se oni u kojima se konačni odgovor pokazao potpunim, a patohistološki nalaz je pokazao pCR. Stvarno negativni su oni rezultati kojima su i konačni odgovori i patohistološki nalaz pokazali parcijalni odgovor, stabilnu bolest odnosno RCB. Lažno pozitivni bili su oni u kojima se konačan odgovor CEUS odnosno MR metode pokazao potpunim, a patohistološki je nalaz pokazao rezidualnu bolest, a kao lažno negativni uzeti su oni u kojima se konačan odgovor pokazao parcijalnim, odnosno koji je pokazao stabilnu bolest, a patohistološki nalaz pokazao pCR (91). Dijagnostička sposobnost CEUS-a i MR-a je zbog malog uzorka uspoređena Fisherovim egzaktnim testom (eng. Fisher's Exact test) (92).

Za utvrđivanje korelacije između tipa tumora i konačnog PHD nalaza također je primijenjen Fisherov egzaktni test (eng. Fisher's Exact test). Za usporedbu promjena u veličini lezija s obzirom na konačan patohistološki nalaz odnosno koliko promjena vrijednosti jedne varijable utječe na promjenu vrijednosti druge varijable, korišteni su Pearsonov i Spearmanov koeficijent korelacije. Za usporedbu podudarnosti procjene dviju radioloških metoda, CEUS i MR konačnog odgovora, korišteni su Kendall Tau i Kohen Cappa koeficijenti. Konačni je rezultat bio klasificiran prema Landisovoj i Kochovoj ljestvici (93). Bald-Altmanovom analizom utvrđivala se podudarnosti između mjerenja lezija UZV i MR dijagnostičkim metodama. Za sve se provedene statističke testove p vrijednost manja od .05 smatrala statistički značajnom.

5. REZULTATI

U ovo istraživanje uključeno je 40 pacijentica kojima je dijagnosticiran karcinom dojke i kod kojih je nakon učinjene potpune dijagnostičke obrade, odlukom multidisciplinarnog liječničkog tima provedeno liječenje neoadjuvantnom kemoterapijom. Ispitanicama uključenim u istraživanje bolest je dijagnosticirana i provedeno je liječenje u razdoblju od 2017. do 2023. godine. Nakon primljene neoadjuvantne kemoterapije slijedio je operativni zahvat. Ukupno je analizirano 40 patohistološki verificiranih karcinoma. Kod pacijentica s multifokalnom i multicentričnom bolesti, analizirana je po jedna (indeks) lezija. Medijan dobi pacijentica iznosi 50 godina (prosječna dob 50,2 godina, raspon 23 – 79 godina, SD: 13,1).

Podatci o patohistološkom nalazu prikupljeni su iz bolničkog informacijskog sustava nakon učinjenog CNB-a te nakon operativnog zahvata poslije završetka terapije. 37 pacijentica operirano je na Klinici za plastičnu, rekonstrukcijsku i estetsku kirurgiju Kliničke bolnice Dubrava, a tri pacijentice u vanjskim ustanovama. Kod 39 ispitanica nakon učinjenog CNB-a postavljena je dijagnoza invazivnog dukalnog karcinoma, a kod jedne se radilo o invazivnom lobularnom karcinomu. Distribucija podtipova karcinoma na temelju imunohistokemijske analize prikazana je dijagramom u nastavku.



Slika 8. Distribucija podtipova karcinoma dojke

Svim pacijenticama učinjen je inicijalni pregled CEUS-om i MR-om u sklopu standardnoga dijagnostičkog protokola i prije početka liječenja te kontrola učinka primijenjene terapije za vrijeme i/ili nakon provedenog liječenja. Sve pacijentice primale su jednak protokol kemoterapije, koji je uključivao četiri ciklusa iv. AC (doksorubicin i ciklofosfamid) te iv. 12 ciklusa paklitaksela. Ukupno je učinjeno i analizirano 106 CEUS pregleda i 106 pregleda MR-om. Od 106 pregleda svakom metodom 40 je inicijalnih pregleda, a 66 kontrolnih. Kod 26 (65 %) pacijentica rađene su dvije kontrole objema metodama snimanja, a kod 14 (35 %) jedna kontrola također objema metodama. Od navedenih 14 pacijentica s jednim kontrolnim snimanjem kod njih osam (20 %) kontrola je napravljena po završetku terapije i primljenih svih 16 ciklusa terapije, a kod njih šest (15 %) kontrola je provedena usred liječenja. Gotovo sva kontrolna snimanja tijekom terapije učinjena su nakon četvrtog ciklusa odnosno nakon primljenog AC protokola i prije započetog tjednog apliciranja paklitaksela.

Objema metodama analizirane su kvalitativne varijable koje uključuju morfološke i kinetičke značajke promatranih lezija, tj. karcinoma. Rezultati su prikazani u Tablicama 1. i 2.

Tablica 1. Deskriptivna statistika kvalitativnih varijabli – UZV

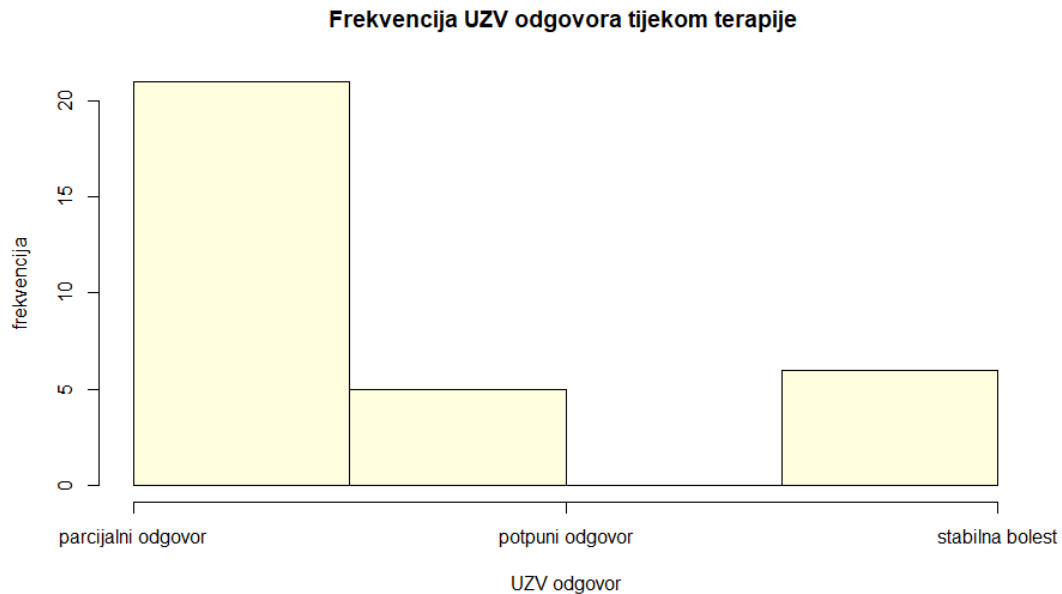
		UKUPNI BROJ	POSTOTAK
Oblik	Iregularan	36	90 %
	Okrugli	4	10 %
Konture	Spikulirane	12	30 %
	Iregularne	26	65 %
	Oštro ograničene	2	5 %
Ehogenost	Hipoehogeno	35	87,5 %
	Heterogeno	5	12,5 %
Imbibicija	Heterogena	19	47,5 %
	Homogena	15	37,5 %
	Rubna	6	15%

Tablica 2. Deskriptivna statistika kvalitativnih varijabli – MR

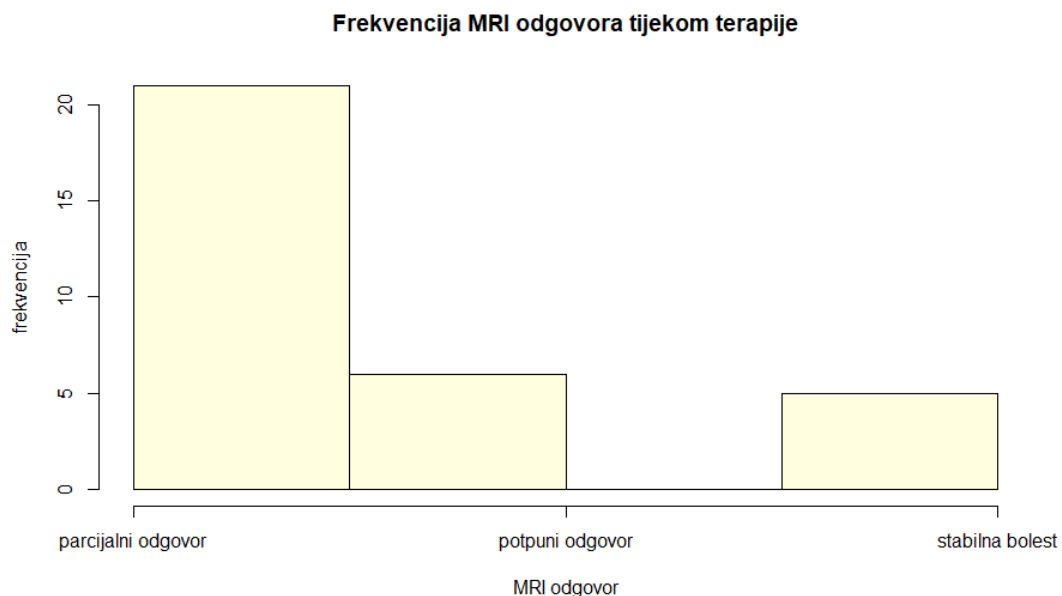
		UKUPNI BROJ	POSTOTAK
Oblik	Iregularan	35	87,5 %
	Okrugli	3	7,5 %
	Lobulirani	2	5 %
Konture	Spikulirane	19	47,5 %
	Iregularne	20	50 %
	Oštro ograničene	1	2,5 %
Difuzija	Restrikcija	40	100%
Imbibicija	Heterogena	30	75 %
	Homogena	4	10 %
	Rubna	6	15 %

Radiološka procjena odgovora na terapiju temeljila se na promjeni veličine karcinoma u usporedbi s inicijalnim pregledom u sklopu RECIST 1.1 kriterija i na promjeni parametara imbibicije kontrastnim sredstvom. Kategorija potpunoga radiološkog odgovora korištena je kod pregleda na kojima nije zabilježeno znakova vijabilnog tkiva – bez imbibicije kontrastom i bez vidljive formirane tvorbe. Kod pacijentica s vidljivom rezidualnom tvorbom i postkontrastnom imbibicijom na kontrolnim snimanjima, odgovor je klasificiran temeljem postotka promjene parametara veličine i imbibicije u parcijalni odgovor ili stabilnu bolest.

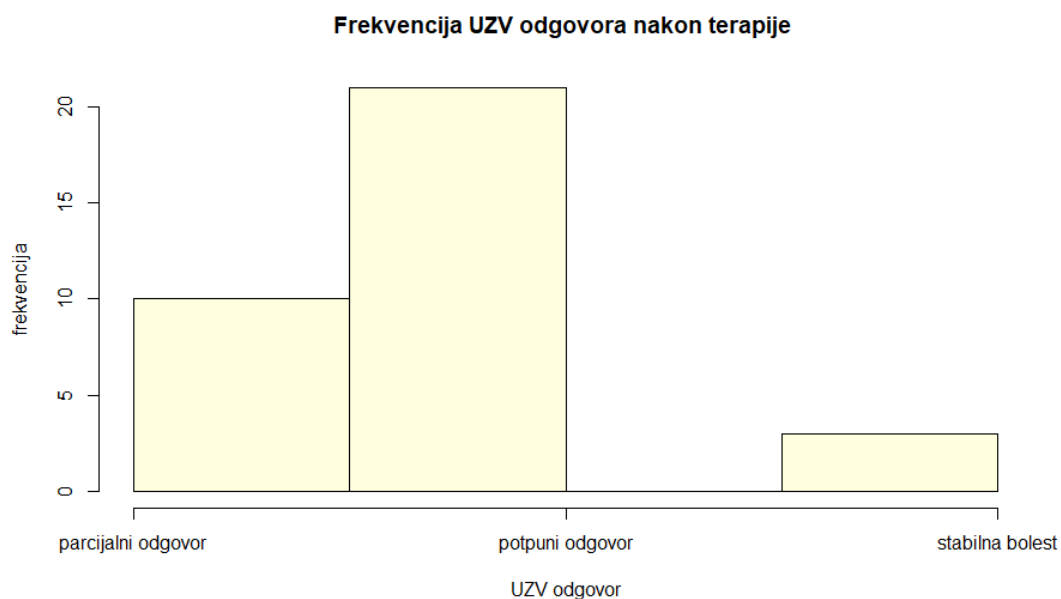
Progresija nije zabilježena ni kod jedne pacijentice tijekom liječenja NAT-om. Učestalost/frekvencija odgovora je prema kategoriji odgovora (parcijalni, potpun odgovor i stabilna bolest) s obzirom na metode (CEUS, MR) i faze liječenja (razdoblje terapije, nakon terapije) prikazana dijagramima u nastavku (Slika 9., Slika 10., Slika 11. i Slika 12.).



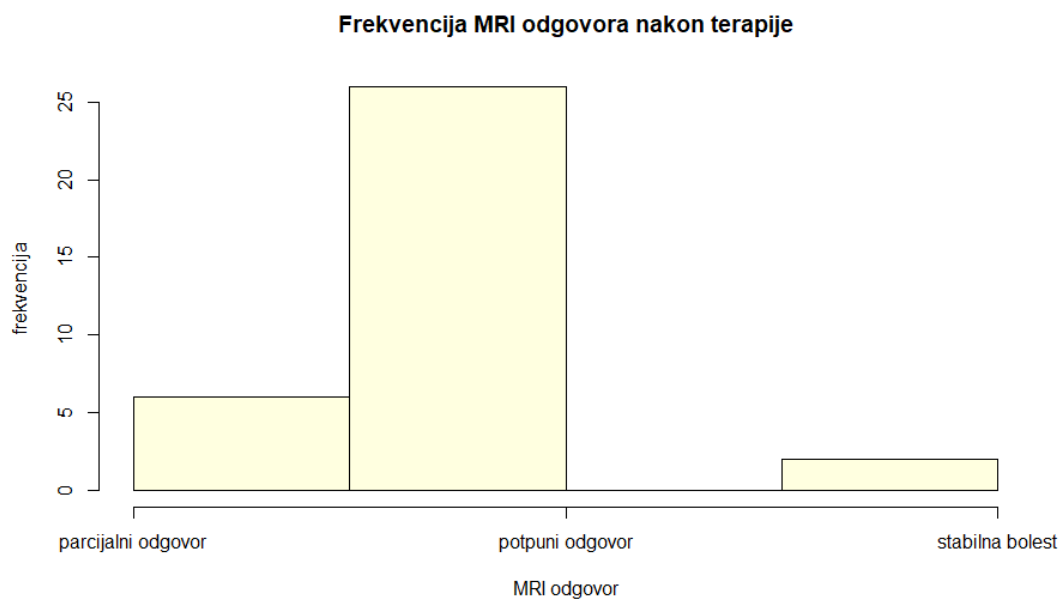
Slika 9. Frekvencija CEUS odgovora u razdoblju terapije



Slika 10. Frekvencija MR odgovora u razdoblju terapije



Slika 11. Frekvencija CEUS odgovora nakon terapije



Slika 12. Frekvencija MR odgovora nakon terapije

Podudarnost odgovora kod uspoređivanih metoda (CEUS, MR), a s obzirom na faze liječenja vidljiva je u grafičkim prikazima. Podudarnost je također potvrđena Cohen-Kappa korelacijskim koeficijentom za sve faze liječenja. Za razdoblje trajanja terapije usporedba učestalosti odgovora za obje metode pokazuje značajnu podudarnost; Cohen Kappa = 0,6.

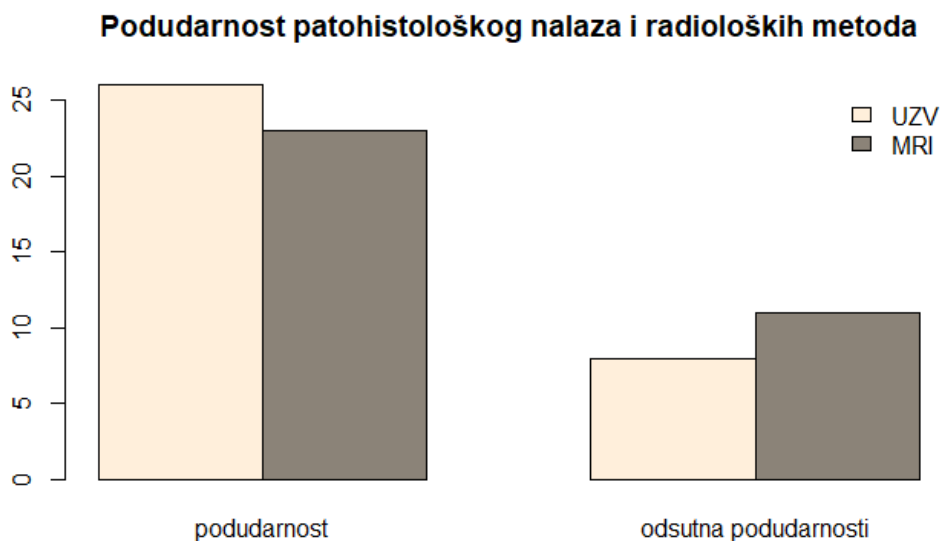
Usporedba odgovora nakon završetka terapije također upućuje na značajnu podudarnost, Cohen Kappa = 0,7. Usporedbom svih kontrolnih pregleda i tijekom i nakon terapije oba koeficijenta pokazuju gotovo potpunu podudarnost (Cohen Kappa = 0,9).

Za konačnu procjenu odgovora na terapiju uporabljen je RCB (eng. residual cancer burden) patohistološki sustav klasifikacije odgovora na provedenu neoadjuvantnu kemoterapiju nakon učinjenog operativnog zahvata. Potpuni patološki odgovor (eng. pathologic complete response – pCR) postignut je kod 18 pacijentica (45 %), a kod 22 (55 %) pacijentice zabilježena je rezidualna bolest (non-pCR) rangirana prema RCB klasifikaciji kategorijama od I do III (minimalna ostatna bolest (I) u 9,1 %, umjerena ostatna bolest (II) u 63,6 % i ostatna bolest (III) u 27,3 %).

Ispitali smo i podudarnost odgovora radioloških metoda s konačnim patohistološkim nalazom i RCB klasifikacijom. Pacijentice s rezidualnom bolesti zbog distribucije podataka svrstane su u jednu kategoriju – non-pCR. U analizu je uključeno 34 od ukupno praćenih 40 pacijentica, jer za njih šest nije provedena radiološka pretraga na kraju ciklusa liječenja, zbog čega nalaz radiološke pretrage tijekom liječenja nije usporediv s konačnim patohistološkim nalazom.

Hi-kvadrat (X^2) testom usporedili smo uspješnost predviđanja patohistološkog odgovora metodom CEUS u odnosu na uspješnost predviđanja patohistološkog nalaza metodom magnetske rezonancije. Frekvencija odgovora u kojima MR metoda uspješno predviđa rezultat patohistološkog nalaza odgovara frekvenciji odgovora kojima CEUS predviđa isto (Hi-kvadrat = 0,7; $p = 0,4$), odnosno ove dvije varijable značajno su povezane. Zbog pmale veličine uzorka napravljena je i korekcija Hi-kvadrat testa prema Yatesu (Hi-kvadrat = 0,3; $p = 0,6$) (94,

95), a koja potvrđuje da ove dvije radiološke metode s jednakom uspješnošću predviđaju patološki nalaz. CEUS je kod 26 pacijentica (76,5 %) dobro predvidio konačan patohistološki nalaz (bilo pCR ili određeni stupanj RCB), a MR je kod 23 pacijentice (67,6 %) pokazao podudarnost rezultata s konačnim patohistološkim nalazom. Nepodudaranje rezultata konačnog patohistološkog nalaza i CEUS -a zabilježeno je kod osam pacijentica (23,5 %), a nepodudaranje MR-a i patohistološkog nalaza u 11 slučajeva (32,35 %). CEUS pokazuje veći broj slučajeva podudaranja s patohistološkim nalazom, kao i manji broj pogrešaka u podudaranju s konačnim patohistološkim nalazom u usporedbi s MR-om. Navedeno je prikazano i grafički na Slici 13. Nadalje, metoda CEUS za varijablu konačni odgovor pokazuje osjetljivost od 93 %, specifičnost od 63 % i ukupnu točnost (eng. overall accuracy) od 76 %, uz pozitivnu prediktivnu vrijednost od 66 % i negativnu prediktivnu vrijednost od 92 %. MR je pokazao osjetljivost od 100 %, specifičnost od 42 % i ukupnu točnost od 67 % uz pozitivnu prediktivnu vrijednost od 57 % i negativnu prediktivnu vrijednost od 100 %. Osjetljivost MR i CEUS metode se ne razlikuje (Fisherov ekzaktni test, $p = 1$), kao ni specifičnost (Fisherov ekzaktni test, $p = 0,0065$).



Slika 13. Podudarnost patohistološkog nalaza i radioloških metoda

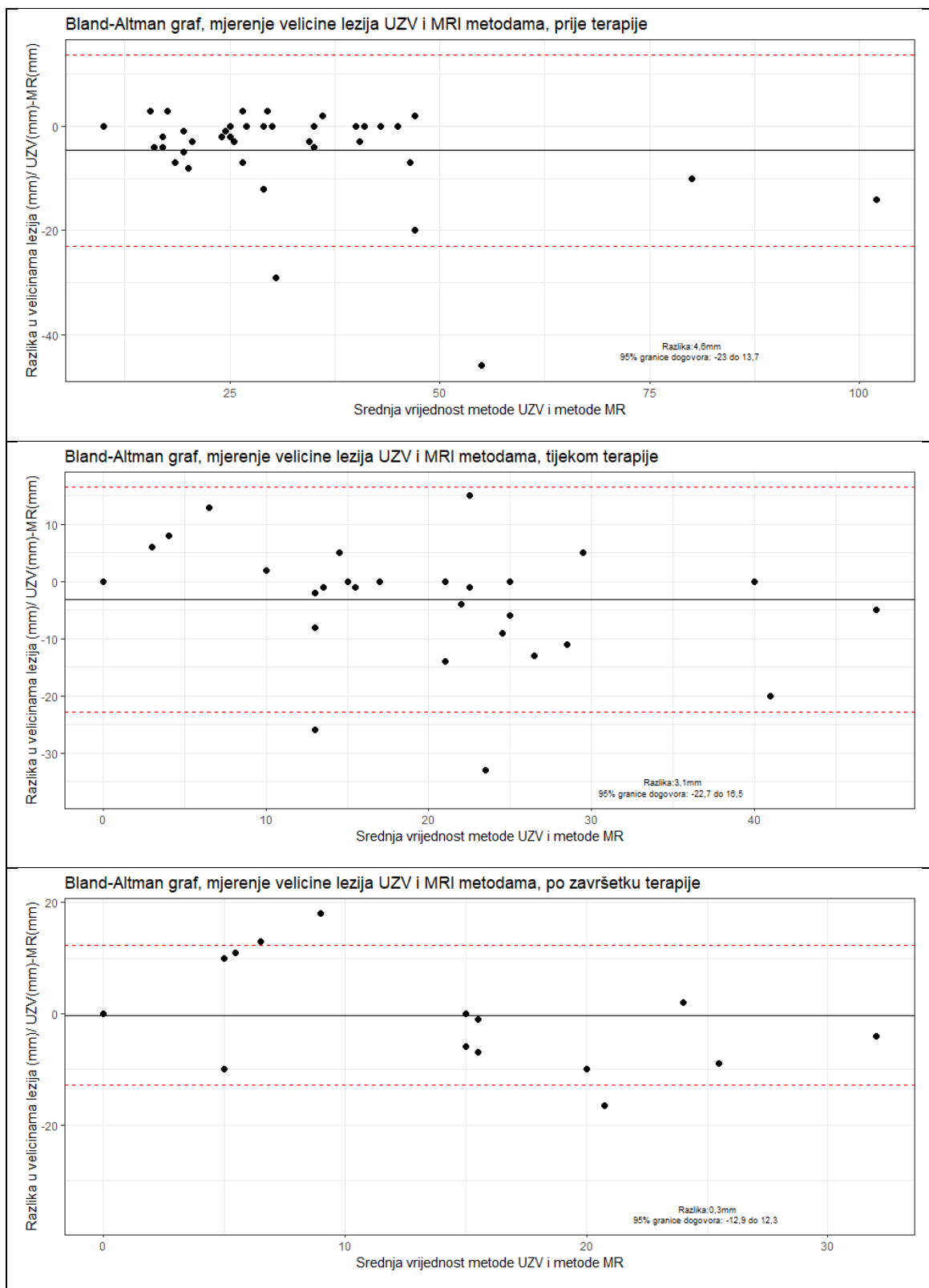
Veličina karcinoma na inicijalnim pregledima prije početka liječenja kao i na kontrolnim snimanjima mjerena je objema metodama. Potrebno je napomenuti da je pri računanju veličine uzet dulji promjer lezije. Prosječna veličina karcinoma inicijalno na UZV-u iznosi 30,4 mm, a na MR-u 35 mm. Tijekom primjene terapije prosječna veličina (n=32) na UZV-u iznosi 17,2 mm, a na MR-u 20,3 mm. Nakon završene terapije prosječna veličina lezije (n=34) na UZV-u iznosi 6,2 mm, a na MR-u 6,4 mm. (Tablica 3.)

Tablica 3. Veličina karcinoma

	PRIJE TERAPIJE	TIJEKOM TERAPIJE	ZAVRŠENA TERAPIJA
UZV	30,4	17,2	6,2
MR	35	20,3	6,4

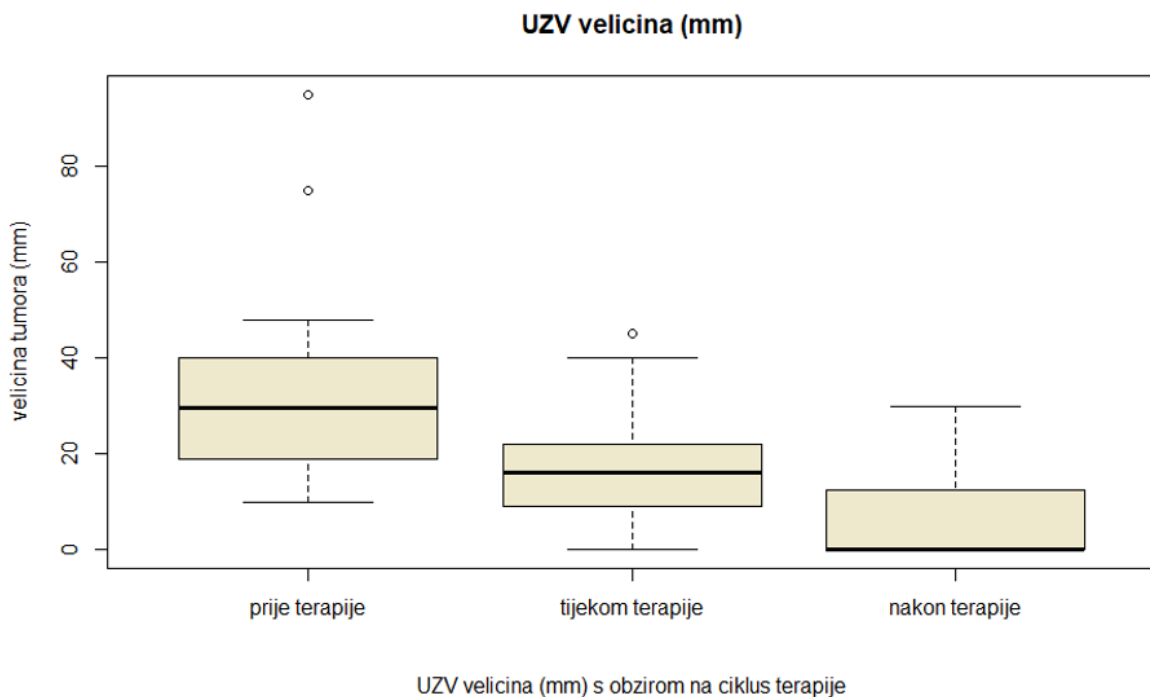
Za procjenu podudarnosti mjerenja veličine lezija ovim dvjema radiološkim metodama upotrebljena je Bland-Altmanova grafička analiza. S obzirom na to da ta metoda u osnovi procjenjuje razlike u srednjim vrijednostima, analiza podudarnosti je provedena ponajprije po fazama liječenja, odnosno zasebno za mjerenja prije terapije, tijekom i nakon terapije, a zatim i za cijeli set podataka. Rezultati analize prikazani su na Slici 14. zajedno s razlikom u mjerenjima i 95 % granicom dogovora između metoda (eng. bias, limits of agreement). Kroz sve faze liječenja ultrazvučna mjerenja pokazuju u prosjeku manju veličinu lezija u odnosu na MR, a u prosjeku za cijeli set podataka veličina lezija mjerena UZV metodom je 2,8 mm manja. Analizom seta podataka prije početka terapije, prosječna vrijednost veličine lezije na ultrazvuku je 4,6 mm manja u odnosu na MR. Analizom mjerenja lezije tijekom terapije UZV u

prosijeku mjeri 3,1 mm manje u odnosu na MR, a nakon završene terapije ta razlika iznosi 0,28 mm.



Slika 14. Bald Altman analiza veličine karcinoma

Također smo usporedili i analizirali veličinu lezija mjerenih ultrazvukom prije, tijekom i nakon provedene terapije kako bismo ustvrdili je li promatranjem isključivo veličine lezija moguće procijeniti odgovor na terapiju. Usporedba veličine tumora za vrijeme i nakon terapije pokazala je značajnu razliku (t-test, $p = 7,1 \times 10^{-6}$). Također, usporedba veličine tumora u svim fazama liječenja, prije, tijekom i nakon terapije pokazuje značajnu razliku u medijanima ovih triju skupina (Friedman rank sum test, $p = 7,6 \times 10^{-11}$)(Slika 15). Time je parametar veličine mjeren UZV-om pouzdan za procjenu odgovora na terapiju u smislu regresije ili progresije bolesti.

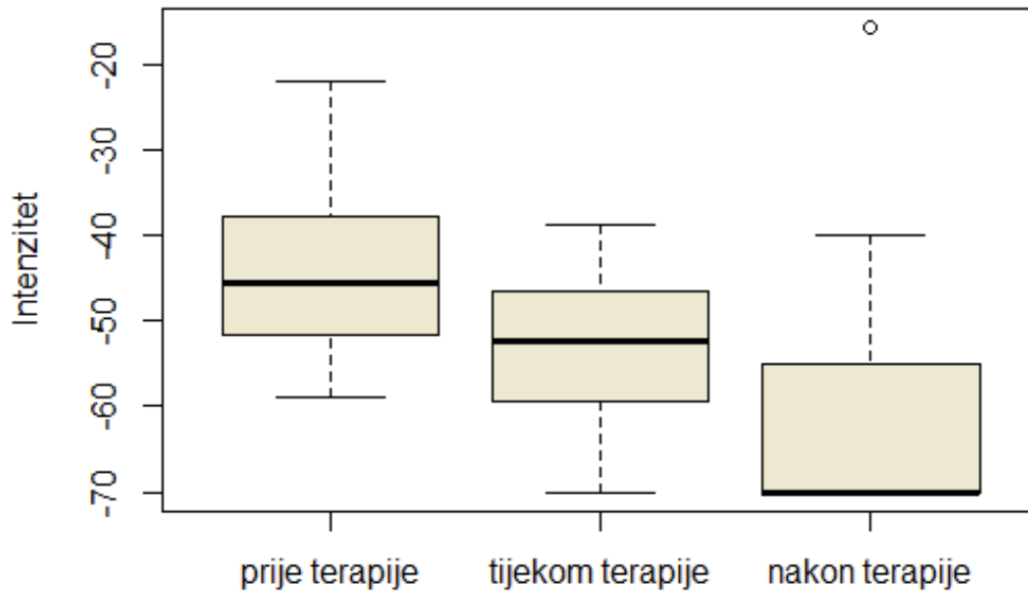


Slika 15. Veličina karcinoma u fazama liječenja

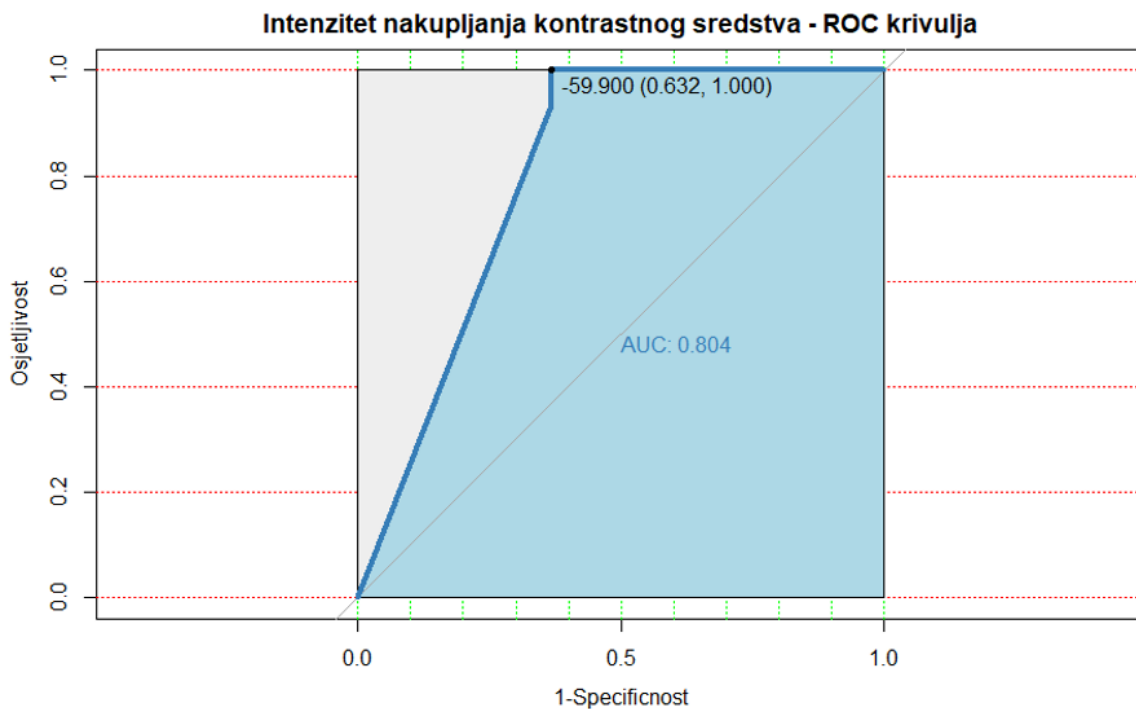
Spearmanovom korelacijom ispitali smo korelaciju veličine tvorbe i potpunoga patološkog odgovora kod pacijentica koje su potpuno završile terapiju te su obavile kontrolne preglede nakon završetka liječenja. Koeficijent korelacije upućuje na značajnu srednje visoku negativnu

korelaciju veličine tvorbe i patološkog odgovora (Spearman rank, $\rho = -0,6$, $p = 0,0005276$). Također je uočena značajna razlika u veličini tumora mjenog UZV-om kod pacijentica s postignutim potpunim patološkim odgovorom u odnosu na one sa zabilježenom rezidualnom bolesti (t-test, $p = 0,0047$).

TIC analiza CEUS pregleda na temelju vrijednosti intenziteta i vremena omogućuje generiranje kinetičkih krivulja nakupljanja kontrasta iz kojih se iščitavaju maksimalni intenzitet nakupljanja i vrijeme maksimalnog nakupljanja kontrasta. Varijabla intenziteta nakupljanja kontrastnog sredstva jedan je od važnih parametara u procjeni djelovanja terapije. Mjeri se u dB i s obzirom na korištene ultrazvučne uređaje za istraživanje i postavke za izvođenje kontrastnog ultrazvuka, izvorno se izražava u negativnim vrijednostima. Za sve ispitanice prosječna vrijednost intenziteta prije početka liječenja iznosi – 45,74 dB. U mjerenjima učinjenima tijekom liječenja prosječan intenzitet iznosi – 52,38 dB, a nakon završetka terapije iznosi – 61,68 dB (Slika 16.). Rezultati pokazuju da se djelovanjem terapije snižava intenzitet nakupljanja. Analiza pokazuje značajnu razliku intenziteta nakupljanja kontrastnog sredstva prije liječenja u usporedbi sa završetkom liječenja (t-test, $p = 5,86 \times 10^{-8}$), te kod mjerenja tijekom liječenja u odnosu na ona nakon liječenja (t-test, $p = 0,0012$). ROC analiza prema Youden kriteriju procjenjuje vrijednost od – 59,9 dB kao optimalnu graničnu točku uz specifičnost od 63 % i osjetljivost od 100 % (AUC = 0,8)



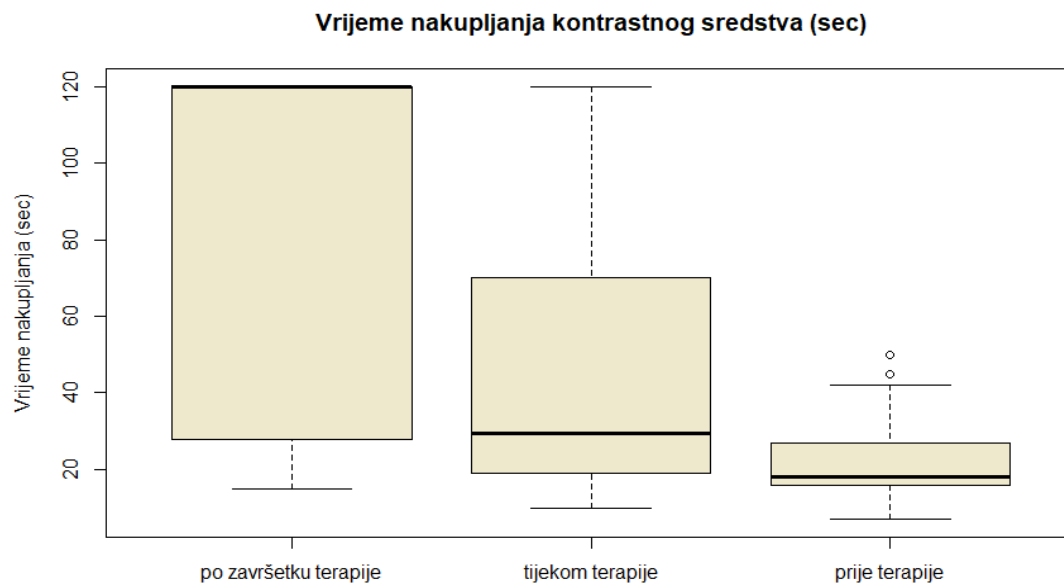
Slika 16. Intenzitet nakupljanja kontrastnog sredstva po fazama liječenja



Slika 17. ROC krivulja intenziteta nakupljanja kontrastnog sredstva

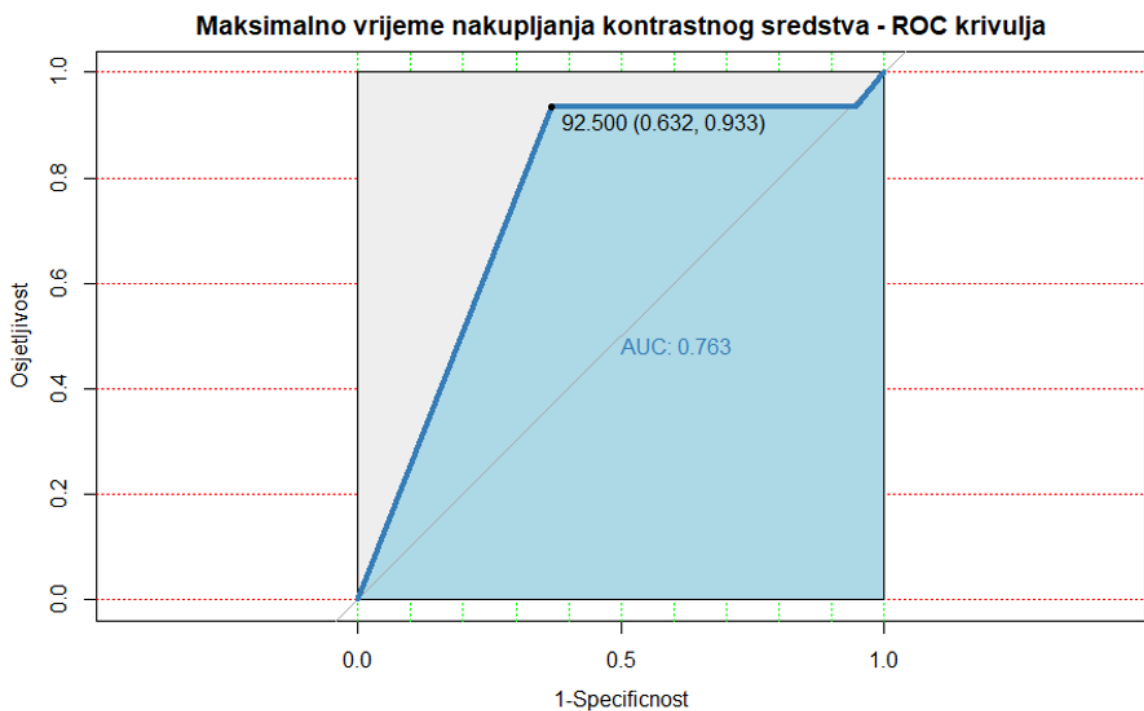
Maksimalno vrijeme nakupljanja kontrastnog sredstva drugi je važan parametar CEUS-a u procjeni djelovanja terapije. Izražava se u

sekundama. Za sve ispitanice prosječno vrijeme maksimalnog nakupljanja kontrasta prije početka liječenja iznosi 23,3 s. U mjerenjima učinjenim tijekom liječenja prosječno vrijeme iznosi 43,9 s, a nakon završetka terapije 84,56 s. Vrijeme nakupljanja kontrastnog sredstva značajno se razlikuje za sve tri faze liječenja (Friedman rank sum test, $p = 6 \times 10^{-6}$) (Slika 18.).



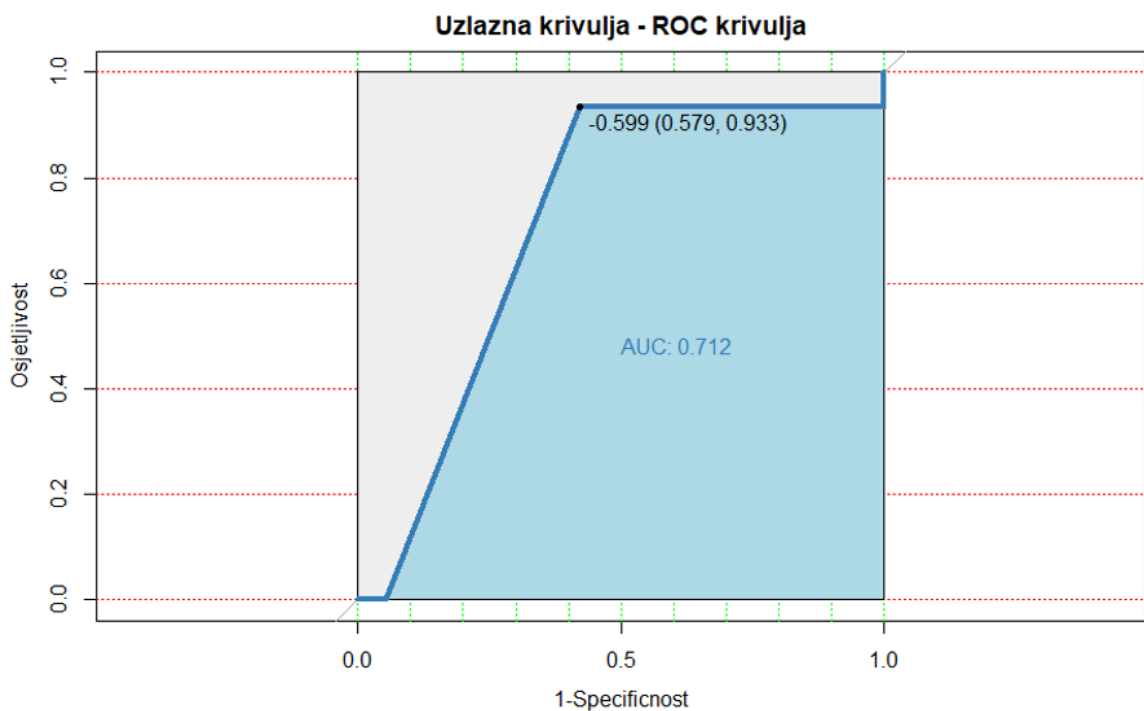
Slika 18. Vrijeme maksimalnog nakupljanja kontrastnog sredstva po fazama liječenja

ROC analiza prema Youdenovu kriteriju procjenjuje vrijednost od 92,5 kao optimalnu graničnu točku za specifičnost od 63 % i osjetljivost od 93 % (AUC = 0,76) (Slika 19.)



Slika 19. ROC krivulja maksimalnog vremena nakupljanja kontrastnog sredstva

Stavljanjem intenziteta i vremena u omjer dobiva se varijabla uzlazne krivulje (eng. wash in slope) koja označuje nagib uzlaznog dijela krivulje nakupljanja kontrasta. Uzlazna krivulja također može poslužiti u dijagnostičke svrhe, odnosno kao parametar za procjenu odgovora na terapiju uz vrijednost -0,59 kao optimalnu graničnu točku uz specifičnost od 58 % i osjetljivost od 93 % (AUC = 0,71)(ROC analiza prema Youdenovu kriteriju)(Slika 20.).



Slika 20. ROC krivulja uzlazne krivulje

Tablica 4. Kvantitativne varijable CEUS-a

	PRIJE TERAPIJE	TIJEKOM TERAPIJE	ZAVRŠENA TERAPIJA
Intenzitet (dB)	-45,74	-52,38	-61,68
Vrijeme (s)	22,9	43,9	85,61
Uzlazna krivulja (db/s)	-2,43	-1,82	-1,15

6. RASPRAVA

Karcinom dojke heterogena je bolest, stoga i odgovori na provedenu terapiju, ovisno o podtipu karcinoma, variraju. Na planiranje daljnjeg liječenja utječe što preciznija procjena odgovora na terapiju. Magnetska rezonancija dojki i dalje se smatra zlatnim standardom i metodom izbora pri praćenju djelovanja NAT-a u pacijentica s dijagnosticiranim karcinomom dojke. NAT se pokazuje kao dobra metoda liječenja, osobito kod određenih podtipova karcinoma (Her2 + i TNBC), a u kombinaciji s operativnim zahvatom jednako je učinkovita kao i primarno kirurško liječenje praćeno adjuvantnom kemoterapijom i zračenjem (96). Glavna prednost NAT-a jest mogućnost praćenja njezina djelovanja kliničkim pregledom i različitim radiološkim metodama tijekom liječenja. Adjuvantna primjena terapije često mora biti odgođena zbog oporavka od operativnog zahvata, dok liječenje neoadjuvantnim pristupom može početi bez odgode, a kirurški zahvat koji slijedi u većini slučajeva je pošteđenog tipa, što rezultira bržim oporavkom pacijentice, kraćim boravkom u zdravstvenoj ustanovi, boljom kvalitetom života i lakšim povratkom u svakodnevni život. Procjena odgovora na terapiju daje važnu informaciju onkologu o djelovanju apliciranih kemoterapijskih lijekova. Smanjenjem tumora ili njegovim potpunim nestajanjem dobiva informaciju o dobrom odgovoru, što je svakako važno zbog potencijalnih mikrometastaza, premalih za detekciju radiološkim metodama, ali i zbog mogućeg razvoja recidiva tumora. Isto tako, ako se tumor ne smanji ili se, pak, tijekom liječenja dogodi progresija, onkolog može odmah djelovati i promijeniti terapiju, dok kod adjuvantnog pristupa nakon što se vidljivi tumor potpuno kirurški ukloni, takve povratne informacije onkolozima nisu dostupne. Kemoterapijski lijekovi djeluju primarno na angiogenezu, fundamentalni proces u rastu karcinoma i njegovu širenju.

Kada liječenje počne neoadjuvantnom terapijom, tumorske krvne žile su intaktne, lijekovi lakše dopiru i vežu se na njih te samim time bolje djeluju (97). Postizanje potpunoga radiološkog odgovora na NAT, osobito već u ranim fazama liječenja, bitan je pozitivan prediktor petogodišnjeg i sveukupnog preživljenja (98).

U komparaciji s kliničkim pregledom, mamografijom i ultrazvukom (siva ljestvica), MR pokazuje značajno bolje rezultate u praćenju djelovanja terapije uz visoku osjetljivost, ali umjerenu specifičnost za predikciju pCR (99). Color doppler, koji se široko primjenjuje u procjeni vaskularizacije, ograničen je na detekciju protoka u većim krvnim žilama i ne može se kvantificirati. Isključivo morfološka analiza konvencionalnim metodama inferiorna je u usporedbi s multiparametrijskim MR-om kod procjene rezidualne tumorske tvorbe i razlikovanja od zaostalog tumorskog ležišta i ožiljnog tkiva nakon provedene terapije. Upotreba kontrastnog sredstva i postizanje imbibicije na mjestu tumorskog procesa upućuje na rezidualno, vijabilno tkivo. No, gadolinijsko kontrastno sredstvo ne zadržava se isključivo u vaskularnim strukturama, nego prodire u ekstravaskularni prostor. Kod tumora krvne su žile visoko permeabilne, a NAT u okolnoj stromi izaziva upalu i nekrozu tkiva, što posljedično pojačava signal na postkontrastnim snimkama, čak i bez prisutnosti vijabilnog tkiva rezidualnog tumora. Senzitivnost MR-a na postterapijske promjene je visoka, ali specifičnost je niska (100, 101). Točnije, to upućuje na limitiranost MR-a u procjeni potpunog odgovora na terapiju (102).

CEUS se, kako je i potanko opisano u uvodnom dijelu ovog rada, koristi kontrastnim sredstvom koje se isključivo zadržava u vaskularnom bazenu i nema ekstravazacije u okolno tkivo. Stoga, opisana ograničenja MR-a ne postoje kod CEUS-a, tj. CEUS detektira i najmanje prisutne

krvne žile u promatranom području i na rezultat pretrage ne utječu reaktivne promjene nastale u okolnoj stromi. Time je specifičnost ove metode i dijagnostička točnost veća u odnosu na MR u procjeni predikcije potpunog odgovora tumora na terapiju. CEUS je, prema dosadašnjim istraživanjima, čiji su rezultati prikupljeni i analizirani u metaanalizi 2020. godine (Zhou i suradnici), pokazao izvrsne dijagnostičke performanse u diferencijaciji benignih i malignih lezija dojki. Također je metoda pokazala i odlične rezultate u predikciji potpunoga patološkog odgovora na terapiju (103). Dobiveni rezultati u našoj studiji to i potvrđuju. Usporedba odgovora na terapiju temeljena na promjenama različitih parametara obiju metoda, pokazuje značajno podudaranje MR-a i CEUS-a kako u ranoj fazi liječenja tako i nakon završetka primjene terapije. Do sada objavljene studije koje su analizirale samo CEUS za praćenje terapije ili u usporedbi s drugim dijagnostičkim metodama (najčešće MR) temeljile su se na jednom mjerenju tijekom istraživanja. Mi smo pacijentice pratili u ranoj fazi liječenja i po završetku terapije, čime smo ustvrdili da nema razlike u podudaranju između CEUS-a i MR-a u ranoj fazi u odnosu na kasniju fazu liječenja. Obje metode jednako dobro analiziraju promjene u kinetici kontrastnog sredstva kao posljedici djelovanja terapije na krvne žile karcinoma. Diskretno niža osjetljivost uz značajno višu specifičnost, ukupnu točnost i PPV pokazuju kako je CEUS metoda vrlo uspješna u praćenju djelovanja NAT-a i predikciji pCR-a u komparaciji s MR-om. MR je i u našim rezultatima pokazao stopostotnu osjetljivost, no uz nižu specifičnost u odnosu prema CEUS-u, na što utječu postterapijske promjene objašnjene prije u tekstu. Ovi rezultati poklapaju se sa saznanjima poznatima otprije. Slikom 12. grafički je prikazano podudaranje patohistološkog nalaza u odnosu na promatrane radiološke metode. Zaključili smo u ovom istraživanju kako je za ovaj set podataka

CEUS pokazao bolje rezultate u predikciji pCR-a, pokazujući veći broj slučajeva podudaranja i manji broj pogrešaka u podudaranju s patohistološkim nalazom.

Analizom isključivo veličine karcinoma u svim trima mjerenjima ustanovljena je razlika u srednjoj vrijednosti između radioloških metoda i u svakoj fazi mjerenja karcinomi na MR-u izmjereni su većima. Gledajući ukupni set podataka u ovom istraživanju, razlika obiju metoda iznosi 2,8 mm, što klinički gledano ne smatramo značajnim odstupanjem koje će u daljnjem praćenju i tijeku liječenja uvoditi promjene. Razliku mjerenja dviju metoda možemo objasniti različitim položajem pacijentice pri izvođenju pretraga. Dok na stolu za MR pacijentica leži u pronacijskom položaju i dojke vise smještene u zavojnicu, tijekom ultrazvučnog pregleda pacijentica leži na leđima s podignutim rukama, zbog čega se tkivo dojke drukčije raspoređuje uz prednju torakalnu stijenku. Kako je navedeno u poglavlju o radiološkim metodama i kontrastnim sredstvima, gadolinijско sredstvo i suspenzija mikromjehurića plina imaju drukčiju distribuciju, te ekstrasvazacija MR kontrasta u okolnu stromu izaziva pojačanje postkontrastnog signala, osobito uz prisutnost edema, krvarenja i nekroze kao standardnih postterapijskih promjena tkiva, čime se objašnjava i veća prosječna vrijednost veličine karcinoma izmjerena na MR-u u odnosu na ultrazvučni pregled (104). Veličina karcinoma dobar je prediktor potpunoga patološkog odgovora. Veličina karcinoma i pCR pokazali su srednje visoku negativnu korelaciju. Stoga, promjene u veličini pokazale su se kao pouzdan pokazatelj djelovanja terapije, što i je polazište utemeljenih RECIST kriterija.

Perfuzijski parametri (intenzitet, vrijeme i uzlazna krivulja) CEUS-a analizirani u ovom istraživanju, pokazali su se također mjerodavnima za dijagnostičku procjenu odgovora na terapiju (AUC 0,8, 0,8 i 0,7).

Intenzitet nakupljanja kontrastnog sredstva bilježi niže vrijednosti kada terapija djeluje i uništava krvne žile, odnosno posljedično koncentrično smanjuje karcinom. Vrijeme maksimalnog nakupljanja kontrasta djelovanjem terapije se produljuje. Jedno od glavnih svojstava karcinoma, gledano kinetički, jest brzo nakupljanje kontrastnog sredstva, koje prati i brzo ispiranje, objašnjeno činjenicom da su karcinomske novostvorene krvne žile šireg kalibra i visoko permeabilne uz nedostatak adekvatno razvijenog endotelnog sloja i bazalne membrane u odnosu prema normalnim krvnim žilama. U prilog brzog ispiranja govori i mikrookolina karcinoma u kojoj se povisuje intersticijski tlak zbog brze proliferacije stanica i nedostatka efektivne limfne drenaže. Također, pojačana metabolička aktivnost karcinomskih stanica i potreba za stalnim pristizanjem nove količine kisika i hranjivih tvari potrebnih za rast potiče brži protok i ispiranje kontrasta iz tumora. Sarraco i suradnici također su proučavali vrijeme nakupljanja i zaključili kako je produljeno vrijeme nakupljanja kontrastnog sredstva kod uspješnog djelovanja NAT-a upravo temeljeno na opisanim mehanizmima s posljedičnim gašenjem vaskularne opskrbe i apoptozom malignih stanica (105). U skupini pacijentica s postignutim pCR-om nakupljanje nije zabilježeno, tj. ne razlikuje se od nakupljanja okolnog zdravog parenhima dojke, dok u skupini non-pCR-a postoje djelomične promjene u parametrima. U ovom slučaju vrijednosti parametara ostaju iste ili su djelomično poboljšane s obzirom na to da progresija bolesti nije zabilježena ni kod jedne pacijentice uključene u istraživanje. U skupini pCR-a kod dviju pacijentica zabilježeno je blaže nakupljanje uz pad intenziteta te produljenje vremena nakupljanja, ocijenjenog kao parcijalni odgovor, što možemo objasniti kao reaktivne promjene, ponajprije upalne, u sklopu djelovanja terapije.

Analiza CEUS-a u odnosu na različite podtipove karcinoma dojke nije pokazala značajnu razliku, odnosno CEUS jednako dobro utvrđuje stupanj bolesti neovisno o imunohistokemijskom podtipu.

CEUS je metoda, koja je za razliku od MR-a, široko dostupna, jednostavnija za izvedbu, pacijenticama ugodnija zbog položaja pri snimanju, kraće traje, izvodi se u stvarnom vremenu i cjenovno je prihvatljivija. Osobito je korisna za pacijentice kod kojih postoje određene kontraindikacije za snimanje MR-om i kod preosjetljivosti ili loše bubrežne funkcije za primjenu gadolinijskoga kontrastnog sredstva. Istodobno, CEUS pokazuje i određene limitacije. Analiza pregleda nije standardizirana, ponajprije što se tiče postavljanja ROI-ja u područje tumora. ROI može varirati veličinom pa su u pojedinim studijama ispitivači obuhvaćali cijelo područje karcinoma, a u drugima su postavljali u samo određeni dio. U našem istraživanju i kliničkom radu odlučili smo se za postavljanje ROI-ja na jednom mjestu unutar karcinoma, izbjegavajući veće krvne žile prije detektirane color dopplerom. No, vrijednosti i krivulje izvedene iz jednog segmenta lezije ne mogu prikazati cijeli karcinom s obzirom na to da su maligne lezije znane kao heterogene tvorbe s različitom krvnom opskrbom unutar lezije i gustoćom krvnih žila, prožete zonama nekroze, krvarenja, fibroze i ostalih promjena unutar tumora. Uz ROI, do sada nije standardizirana ni TIC analiza. Iščitavanjem parametara krivulje i njihovim kombiniranjem u CEUS modalitetu moguće je analizirati mnoge parametre koji daju informacije o protoku krvi. U ovom istraživanju odlučili smo se na mjerenje maksimalnog intenziteta, maksimalnog vremena nakupljanja i uzlazne krivulje, kao zabilježenim dobrim pokazateljima za analizu karcinoma dojke (106, 107). Nadalje, tijekom pregleda nije moguće analizirati više lezija u dojci, stoga analiza multifokalnih i multicentričnih

karcinoma nije moguća, osim u slučaju opetovane primjene kontrastnog sredstva i izvođenja pregleda u cijelosti i od početka za svaku leziju. Kao i svi ultrazvučni pregledi CEUS također ovisi o iskustvu ispitivača. Reproducibilnost je insuficijentna između ispitivača upravo zbog opisane heterogenosti karcinoma i nestandardiziranog protokola postavljanja ROI-ja i mjerenja parametara.

Nedostatak ovog istraživanja je razmjerno mali uzorak. No, uvidom u literaturu primjećujem kako nema puno istraživanja o toj temi i kako su sve ograničene malim uzorkom, uglavnom jednim kontrolnim mjerenjem tijekom liječenja, a ponegdje i jednim histološkim podtipom karcinoma. Ova studija pratila je djelovanje terapije u ranoj i kasnoj fazi liječenja, a uzela je u obzir sve podtipove karcinoma. Daljnja istraživanja s uključenim većim brojem pacijenata nužna su za kliničku procjenu CEUS-a u dijagnostici karcinoma dojke te praćenju postupka liječenja.

7. ZAKLJUČAK

Istraživanjem je potvrđena hipoteza ovog rada, a to je da je CEUS vrijedna metoda u procjeni djelovanja neoadjuvantne terapije i da dijagnostičkim performansama može parirati zlatnom standardnu radioloških metoda za tu indikaciju, tj. magnetskoj rezonanciji. Obje metode imaju određene prednosti i nedostatke u praćenju odgovora na neoadjuvantnu terapiju kod pacijentica s dijagnosticiranim karcinomom dojke, što je pobliže opisano u ovom radu. Budući da je multiparametrijska pretraga, MR je i dalje preferirana metoda zbog detaljnije i sveobuhvatnije analize u praćenju, no CEUS može služiti kao komplementarna metoda, nudeći brzi uvid u dinamiku perfuzije karcinoma u stvarnom vremenu. Odabir između spomenutih metoda može ovisiti o specifičnim kliničkim situacijama, dostupnosti uređaja i ekspertizi medicinskih stručnjaka. Kombiniranje obiju metoda daje cjelovitiju sliku odgovora karcinoma na primljenu terapiju, što poboljšava rezultate praćenja i utječe na ishode liječenja.

8. SAŽETAK

Uvod: CEUS je novija slikovna dijagnostička metoda u radiologiji dojke. Metoda izbora za praćenje učinka neoadjuvantne terapije je MR, kojom je moguće osim morfološke analize procijeniti i imbibiciju te mikrostrukturu lezije. Primjenom ultrazvučnog kontrastnog sredstva također je moguće analizirati prokrvljenost lezije. Neoangiogeneza je odlika malignih lezija, a poznato je da neoadjuvantna terapija primarno djeluje na stanice krvnih žila. Učinci terapije već u ranim fazama liječenja mogu se primijetiti upravo u promjeni imbibicije lezije, dok morfološke promjene slijede naknadno.

Cilj: Utvrditi dijagnostičku točnost CEUS-a kod praćenja djelovanja neoadjuvantne terapije te usporedba s rezultatima MR-a.

Ispitanici i metode: Uključeno je 40 pacijentica te su učinjena 106 pregleda svakom dijagnostičkom metodom, prije početka primjene terapije u sklopu dijagnostičkog protokola te tijekom i/ili po završetku liječenja. Prikupljeni su i analizirani podatci obje metode, a dijagnostička točnost računata je na temelju patohistološkog nalaza i RCB klasifikacije.

Rezultati: Usporedba odgovora na terapiju tijekom i po završetku terapije pokazuje značajnu podudarnost radioloških metoda. CEUS pokazuje veći broj slučajeva podudaranja s patohistološkim nalazom, te nižu osjetljivost uz veću specifičnost i ukupnu dijagnostičku točnost u odnosu na MR. CEUS jednako dobro utvrđuje stupanj bolesti neovisno o podtipu karcinoma dojke.

Zaključak: CEUS dijagnostičkim performansama može parirati MR-u kod praćenja djelovanja neoadjuvantne terapije. Zbog jednostavnosti primjene i izvedbe omogućuje brzi uvid u dinamiku perfuzije karcinoma u stvarnom vremenu.

Ključne riječi: karcinom dojke, kontrastni ultrazvuk, magnetska rezonancija, neoadjuvantna terapija

9. ABSTRACT

Title: Neoadjuvant therapy impact assessment with contrast enhanced ultrasound in patients diagnosed with breast cancer

Author: Iva Biondić Špoljar, 2025.

Introduction: Contrast-enhanced ultrasound (CEUS) is a relatively new diagnostic method in the breast imaging field. The golden standard for monitoring the effects of the neoadjuvant therapy (NACT) in patients diagnosed with breast cancer is magnetic resonance imaging (MRI), which can be used to assess not only morphological analysis but also imbibition and the microstructure of the lesion. By applying an ultrasound contrast agent it is possible to analyze the blood supply of the lesion. Neoangiogenesis is a feature of malignant lesions and it is well established that neoadjuvant therapy primarily affects the blood vessels that supply it. The effects of and response to the therapy in the early phase of treatment can be noticed precisely in the change in the lesion's imbibition, while morphologic changes usually follow later.

Objective: To determine the diagnostic accuracy of CEUS in monitoring the effect of neoadjuvant therapy and to compare it with MRI results.

Subjects and methods: 40 patients were included and 106 examinations were performed by each diagnostic method before the start of therapy as part of the diagnostic protocol and during and/or after the end of the treatment. The data of both methods was collected and analyzed, and the diagnostic accuracy was calculated based on the pathohistological findings and the RCB classification.

Results: The comparison of the therapy response during and after the completion of the therapy shows a significant congruence of radiological

methods. CEUS shows a higher number of cases matching the pathohistological finding, and a lower sensitivity with higher specificity and overall diagnostic accuracy compared to MRI. CEUS determines the stage of the disease equally well regardless of the subtype of breast cancer.

Conclusion: CEUS's diagnostic performance can match MRI when monitoring the effect of neoadjuvant therapy. Due to the simplicity of the application and performance, it allows a quick insight into the dynamics of cancer perfusions in real time.

Key words: breast cancer, contrast enhanced ultrasound, magnetic resonance imaging, neoadjuvant therapy

10. LITERATURA

1. Rivard AB, Galarza-Paez L, Peterson DC. Anatomy, Thorax, Breast. StatPearls(Internet). StatPearls Publishing. 2023 Jan. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK519575/>
2. Vorherr H. The Breast: morphology, physiology and lactation. London, UK: Academic Press, 1974. ISBN: 0124334148
3. Zucca-Matthes G, Urban C, Vallejo A. Anatomy of the nipple and breast ducts. Gland Surg. 2016 Feb; 5(1): 32–36
4. Nicholson BT, Harvey JA, Cohen MA. Nipple-areolar complex: normal anatomy and benign and malignant processes. Radiographics. 2009;29 (2): 509–523
5. Tabár L, Dean P, Tucker F, Yen A, Fann J, Lin A i sur. Breast Cancers Originating from the Terminal Ductal Lobular Units: In Situ and Invasive Acinar Adenocarcinoma of the Breast AAB. Eur J Radiol. 2022;152:110323
6. Shahoud JS, Kerndt CC, Burns B. Anatomy, Thorax, Internal Mammary (Internal Thoracic) Arteries. StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing; Treasure Island (FL). 2022 Jul. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537337/>
7. Rinaldi RM, Sapra A, Bellin LS. Breast Lymphatics. StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing; Treasure Island (FL): Aug 8, 2023
8. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, i sur. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. 2021; 71(3):209–249

9. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018; 68(6):394–424
10. Wilkinson L, Gathani T. Understanding breast cancer as a global health concern. *Br J Radiol.* 2022; 95(1130):20211033
11. Croatian Institute for Public Health, Croatian National Cancer Registry. Bulletin no. 45. Cancer incidence in Croatia 2020.
12. Croatian Institute for Public Health, Croatian National Cancer Registry. Bulletin no. 43. Cancer incidence in Croatia 2018.
13. Momenimovahed Z, Salehinza H. Epidemiological characteristics of and risk factors for breast cancer in the world. *Breast Cancer: Targets and Therapz.* 2019; 11:151–164
14. DeSantis CE, Ma J, Sauer AG, Newman LA, Jemal A. Breast cancer statistics, 2017, racial disparity in mortality by state. *CA Cancer J Clin.* 2017; 67(6): 439–448
15. Radecka B, Litwiniuk M. Breast cancer in young women. *Ginekol Pol.* 2016;87(9):659–663
16. Elezaby M, Lees B, Maturen KE, Barroilhet L, Wisinski KB, Schrager S i sur. BRCA mutation carriers: breast and ovarian cancer screening guidelines and imaging considerations. *Radiology.* 2019; 291:554–569
17. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Menarche, menopause and breast cancer risk: individual participant meta-analysis, including 118 964 women with breast cancer from 117 epidemiological studies. *Lancet Oncol.* 2012; 13(11): 1141–1151

18. Anderson KN, Schwab RB, Martinez ME. Reproductive risk factors and breast cancer subtypes: a review of the literature. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2014; 144:1–10
19. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52 705 women with breast cancer and 108 411 women without breast cancer. *Lancet*. 1997; 350(9084): 1047–1059
20. Million Women Study Collaborators. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet*. 2003; 362(9382): 419–427
21. Ross RK, Paganini-Hill A, Wan PC, Pike MC. Effect of hormone replacement therapy on breast cancer risk: estrogen versus estrogen plus progestin. *JNCI*. 2000; 92(4): 328–332
22. Wang AT, Vachon CM, Brandt KR, Ghosh K. Breast density and breast cancer risk: a practical review. *Mayo Clinic Proceedings*. 2014; 89(4): 548–557
23. Bakker MF, De Lang SV, Pijnappel RM, Mann RM, Peeters P, Monninkhof E *et al*. Supplemental MRI screening for women with extremely dense breast tissue. 2019; 381: 2091–2102
24. Dieterich M, Stubert J, Reimer T, Erickson N, Berling A. Influence of lifestyle factors on breast cancer risk. *Breast Care*. 2014; 9: 407–414
25. Tot T. The theory of the sick breast lobe and the possible consequences. *International journal of surgical pathology*. 2007; 15(4): 369–375
26. Reis-Filho JS, Pusztai L. Gene expression profiling in breast cancer: classification, prognostic and prediction. *The Lancet*. 2011; 378(9805): 1812–1823

27. Orrantia-Borunda E, Anchondo-Nunez P, Acuna-Aguilar L, Gomez-Valles F, Ramirez-Valdespino L, Mayrovitz H. Subtypes of breast cancer. Breast cancer (Internet). Exon Publications. 2022
28. Eliyatkin N, Yalcin E, Zengel B, Aktas S, Vardar E. Molecular classification of breast carcinoma: from traditional, old-fashioned way to a new age and a new way. J Breast Health. 2015; 11(2): 59–66
29. Grimm LJ, Rahbar H, Abdelmalak M, Hall AH, Ryser MD. Ductal carcinoma in situ: state-of-the-art review. Radiology. 2022; 302(2): 246–255
30. Dershaw DD, Abramson A, Kinne DW. Ductal carcinoma in situ: mammographic findings and clinical implications. Radiology. 1989 Feb;170(2):411–415.
31. Holland R, Hendriks JH, Vebeek AL, Mravunac M, Schuurmans Stekhoven JH. Extent, distribution, and mammographic/histological correlations of breast ductal carcinoma in situ. Lancet. 1990 Mar 03;335(8688):519–522
32. Stanciu-Pop C, Nollevaux MC, Berlière M, Duhoux FP, Fella L, Galant C i sur. Morphological intratumor heterogeneity in ductal carcinoma in situ of the breast. Virchows Arch. 2021 Jul;479(1):33–43
33. Giannakeas V, Sopik V, Narod SA. Association of a Diagnosis of Ductal Carcinoma In Situ With Death From Breast Cancer. JAMA Netw Open. 2020 Sep 01;3(9):e2017124
34. Kumar V, Abbas AK, Aster JC. Robbins and Cotran pathologic basis of disease. 10th edition. 2020. Elsevier
35. Makki J. Diversity of breast carcinoma: histological subtypes and clinical relevance. Clin Med Insights Pathol. 2015; 8:23–31

36. Manning P, Fazeli S, Lim V, Ladd WA, Mohammad E, Chong A i sur. Invasive lobular carcinoma: a multimodality imaging primer. *Radiographics*. 2022; 42: 115–116
37. Metzger-Filho O, Ferreira AR, Jeselshon R. Mixed invasive ductal and lobular carcinoma of the breast: prognosis and the importance of histologic grade. *Oncologist*. 2019; 24(7): 441–449
38. Biondić Špoljar I, Ivanac G, Radović N, Divjak E, Brkljačić B. Potential role of shear wave elastography features in medullary breast cancer differentiation. *Medical hypothesis*. 2020; 144: 110021
39. Marazzo E, Frusone F, Milana F, Sagona A, Gatzemeier W, Barbieri E i sur. Mucinous breast cancer: a narrative review of the literature and a retrospective tertiary single-centre analysis. *The breast*. 2020; 49: 87–92
40. Aulmann S, Elsayaf Z, Penzel R, Schrimacher P, Sinn HP. Invasive tubular carcinoma of the breast frequently is clonally related to flat epithelial atypia and low-grade ductal carcinoma in situ. *The American journal of surgical pathology*. 2009; 33(11): 1646–1653
41. Brookse MJ, Bourke AG. Radiological appearances of papillary breast lesions. *Clinical radiology*. 2008; 63(11): 1265–1273
42. Van Uden DJP, van Laarhoven HWM, Westenberg AH, de Wilt JHW, Blanken-Peeters CFJM. Inflammatory breast cancer: an overview. *Critical reviews in oncology*. 2015; 93(2): 116–126
43. Peppard HR, Nicholson BE, Rochman CM, Merchant J, Mazo RC, Harvey JA. Digital breast tomosynthesis in the diagnostic setting: indications and clinical applications. *Radiographics*. 2015; 35: 975–990

44. Skaane P, Bandos AI, Niklason LT, Sebuodegard S, Osteras BH, Gullien R i sur. Digital mammography versus digital mammography plus tomosynthesis in breast cancer screening: the oslo tomosynthesis screening trial. *Radiology*. 2019; 291(1):23–30
45. Johnson K, Olinder J, Rosso A, Andersson I, Lang K, Zackrisson S. False-positive recall in the prospective Malmo breast tomosynthesis screening trial. *Eur Radiol*. 2023; 33(11):8089 – 8099
46. D'Orsi CJ, Sickles ES, Mendelson EB, Morris EA. *ACR BI-RADS® Atlas, Breast imaging reporting and data system*. Reston, VA, American College of Radiology, 2013.
47. Jochelson MS, Lobbes MBI. Contrast-enhanced mammography: state of the art. *Radiology*. 2021; 299(1):36–48
48. Hooley RJ, Scoutt LM, Philpotts LE. Breast ultrasonography: State of the art. *Radiology*. 2013; 268: 3
49. Giuseppetti GM, Baldassarre S, Marconi E. Color Doppler sonography. *Eur J Radiol*. 1998; 27 Suppl 2:S254-8
50. Ricci P, Maggini E, Mancuso E, Lodise P, Cantisani V, Catalano C. Clinical application of breast elastography: state of the art. *Eur J Radiol*. 2014; 83: (3): 429–437
51. Dobruch-Sobczak K, Nowicki A. Role of shear wave sonoelastography in differentiation between focal breast lesions. *Ultrasound Med Biol*. 2015;41(2):366–374
52. Berg WA, Mendelson EB, Cosgrove DO, Doré CJ, Gay J, Henry JP i sur. Quantitative Maximum Shear-Wave Stiffness of Breast Masses as a Predictor of Histopathologic Severity. *AJR Am J Roentgenol*. 2015;205(2):448

53. Zanotel M, Bednarova I, Londero V, Linda A, Lorenzon M, Girometti R i sur. Automated breast ultrasound: basic principles and emerging clinical applicastions. *Radiol med.* 2018; 123: 1–2
54. Weskott HP. Contrast – enhanced ultrasound, 2nd edition. 2013. UNI-MED
55. Muacevic A, Adler JR. Contrast – enhanced ultrasonography: review and applications. *Cureus.* 2021; 13(9): e18243
56. Deshpande N, Needles A, Willmann JK. Molecular ultrasound imaging: current status and future directions. *Clin Radiol.* 2010; 65(7): 567–581
57. Hu C, Feng Y, Huang P, Jin J. Adverse reactions after the SonoVue contrast agent: characteristics and nursing care experience. *Medicine.* 2019; 98(44): e17745
58. Chung YE, Whang K. Contrast – enhanced ultrasonohraphy: advance and current status in abdominal imaging. *Ultrasonography.* 2015; 34(1): 3–18
59. The European agency for the evaluation of medicinal products. Public statement on SonoVue (Sulphur hexafluoride) new contraindication in patients with heart disease: restriction of use to non-cardiac imaging. London: The European agency for the evaluation of medicinal products; 2014.
60. Rafailidis V, Huang DY, Yusuf GT, Sidhu PS. General principles and overview of vascular contrast-enhanced ultrasonography. *Ultrasonography.* 2020; 39(1): 22–42
61. Brnić Z. Kontrastna sredstva u radiologiji. Zagreb: Zdravstveno veleučilište; 2014
62. Dietrich CF, Correas JM, Cui XW, Dong Y, Havre R, Jenssen C i sur. EFSUMB technical review – update 2023: dynamic contrast-

- enhanced ultrasound (DCE-CEUS) for the quantification of tumor perfusion. *Ultraschall Med.* 2023. doi: 10.1055/a-2157-2587
63. Dietrich CF, Averkiou MA, Correas JM, Lassau N, Leen E, Piscaglia F. An EFSUMB introduction into dynamic contrast-enhanced ultrasound (DCE-US) for quantification of tumor perfusion. *Ultraschall Med.* 2012. doi: 10.1055/s-0032-1313026
 64. Marino MA, Helbich T, Baltzer P, Pinker-Domenig K. Multiparametric MRI of the breast: a review. *J Magn Reson Imaging.* 2018; 47: 301–315
 65. Berg WA, Gutierrez L, Nassaiver MS, Carter W, Bhargavan M, Lewis R i sur. Diagnostic accuracy of mammography, clinical examination, US and MRI imaging in preoperative assessment of breast cancer. *Radiology.* 2004; 233: 830-849
 66. Gunduru M, Grigorian C. Breast magnetic resonance imaging. StatPearls Publishing. 2023 Jan.
 67. Mann RM, Athanasiou A, Baltzer PAT, Camps-Herrero JC, Clauser P, Fallenberg E i sur. Breast cancer screening in women with extremely dense breasts recommendations of the European society of breast imaging (EUSOBI). *Eur Radiol.* 2022; 32(6): 4036-4045
 68. Thomassin-Naggara I, Trop I, Lalonde L, David J, Peloquin J, Chopier J. Tips and techniques in breast MRI. *Diagnostic and interventional imaging.* 2012; 93: 828–839
 69. Mann RM, Cho N, Moy L. Breast MRI: state of the art. 2019; 292:3
 70. Ray KM, Kerlikowske K, Lobach IV, Hofman MB, Greenwood HI, Arasu VA i sur. Effect of background parenchymal enhancement on breast MR imaging interpretive performance in community-based practices. *Radiology.* 2018; 286(3):822–829

71. Jansen SA, Shimauchi A, Zak L, Fan X, Karczmar GS, Newstead GM. The diverse pathology and kinetics of mass, nonmass and focus enhancement on MR imaging of the breast. *J Magn Reson Imaging*. 2011; 33(6): 1382–1389
72. Pinker K, Helbich TH, Morris EA. The potential of multiparametric MRI of the breast. *Br J Radiol*. 2017; 90(1069):20160715
73. Willems SM, van Deurzen CHM, van Diest PJ. Diagnosis of breast lesions: fine-needle aspiration cytology or core needle biopsy? A review. *J Clin Pathol*. 2012; 65:287–292
74. Guidelines for cytology procedures and reporting on fine needle aspirates of the breast. Cytology subgroup of the National Coordinating Committee for breast cancer screening pathology. *Cytopathol Off J Br Soc Clin Cytol*. 1994;5:316–334
75. Ellis IO, Humphreys S, Michell M, Pinder SE, Wells CA, Zakhour HD i sur. Best practice No 179.. Guidelines for breast needle core biopsy handling and reporting in breast screening assessment. *J Clin Pathol*. 2004; 57: 897–902
76. Fowler AM, Mankoff DA, Joe BN. Imaging neoadjuvant therapy responses in breast cancer. *Radiology*. 2017; 285: 358–375
77. Gu YL, Pan SM, Ren J, Yang Z, Jiang G. Role of magnetic resonance imaging in detection of pathologic complete remission in breast cancer patients treated with neoadjuvant chemotherapy: a meta-analysis. *Clin Breast Cancer*. 2017; 17(4):245–255
78. Kim TH, Kang DK, Yim H, Jung Y, Kim K, Kang S. Magnetic resonance imaging patterns of tumor regression after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients: correlation

- with pathologic response grading system based on tumor cellularity. *J Comput Asist Tomogr.* 2012; 36(2): 200–206
79. Lam DL, Houssami N, Lee JM. Imaging surveillance after primary breast cancer treatment. *AJR.* 2017; 208(3): 676–686
 80. McGuire KP, Toro-Burguete J, Dang H, Young J, Soran A, Zuley M i sur. MRI staging after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer: does tumor biology affect accuracy? *Ann Surg Oncol.* 2011; 18(11):3149–3154
 81. Pickles MD, Gibbs P, Lowry M, Turnbukk LW. Diffusion changes precede size reduction in neoadjuvant treatment of breast cancer. *Magn Reson Imaging.* 2006; 24(7): 843–847
 82. Redden MH, Fuhrman GM. Neoadjuvant chemotherapy in the treatment of breast cancer. *Surg Clin North Am.* 2013; 93: 493–499
 83. Rubovszky G, Horvath Z. Recent advances in the neoadjuvant treatment of breast cancer. *J breast cancer.* 2017; 20(2): 119–131
 84. Riis M. Modern surgical treatment of breast cancer. *Annals of Medicine and Surgery.* 2020; 56: 95–107
 85. Jordan RM, Oxenberg J. Breast cancer conservation therapy. *StatPearls (Internet).* StatPearls Publishing, 2024 Jan.
 86. Lee HB, Han W. Unique features of younge age breast cancer and its management. *J. Breast Canc.* 2014; 17(4): 301–307
 87. Rutqvist LE, Rose C, Cavallin-Stahl E. A systematic overview of radiation therapy effects in breast cancer. *Acta Oncol.* 2003; 42(5-6): 532–545
 88. National cancer institute. Hormone therapy for breast cancer. (Internet). 2022 Jul. Dostupno na:

<https://www.cancer.gov/types/breast/breast-hormone-therapy-fact-sheet#r1>

89. Early breast cancer trialists' collaborative group (EBCTCG), Davies C, Godwin J, et al. Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient – level meta – analysis of randomised trials. *Lancet*. 2011; 378(9793):771–784
90. Mina LA, Lim S, Bahadur SW, Firoz AT. Immunotherapy for the treatment of breast cancer: emerging new data. *Breast cancer* (Dove Med Press). 2019; 11:321–328
91. Bernardi D, Vatteroni G, Acquaviva A. Contrast-enhanced mammography versus MRI in the evaluation of neoadjuvant therapy response in patients with breast cancer: a prospective study. *AJR*. 2022; 2019:6
92. Hawass NE. Comparing the sensitivities and specificities of two diagnostic procedures performed on the same group of patients. *British Journal of Radiology*. 1997; 70(832): 360–366
93. Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. *International biometric society*. 1977; 33(1): 159–174
94. Sokal RR, Rohlf FJ. *Biometry: the principles and practice of statistics in biological research*. 1981. Oxford;W.H. Freeman, ISBN: 0716712547
95. Giannini EH. Chapter 6 – design, measurement and analysis of clinical investigation. *Textbook of pediatric rheumatology* (Fifth edition). W.B. Saunders. 2005: 142-173, ISBN: 9781416002468
96. Fisher B, Bryant J, Wolmark N, Mamounas E, Brown A, Fisher ER i sur. Effect of preoperative chemotherapy on the outcome of

- women with operable breast cancer. *J Clin Oncol.* 1998; 16: 2672–2685
97. Bonadonna G, Valagussa P. Primary chemotherapy in operable breast cancer. *Semin Oncol.* 1996; 23:464–474
 98. Mougalian SS, Hernandez M, Lei X, Lynch S, Kuerer HM, Symmans WF i sur. 10-year outcome of breast cancer patients with cytologically confirmed axillary lymph node metastases and pathologic complete response after primary systemic chemotherapy. *JAMA Oncol.* 2016; 1; 2(4):508–516
 99. Marinovich ML, Macaskill P, Irwig L, Sardanelli F, Mamounas E, von Minckwitz G i sur. Agreement between MRI and pathologic breast tumor size after neoadjuvant chemotherapy and comparison with alternative tests: individual patient data meta-analysis. *BMC Cancer.* 2015; 15: 662
 100. Belli P, Costantini M, Malaspina C, Magistrelli A, LaTorre G, Bonomo L. MRI accuracy in residual disease evaluation in breast cancer patients treated with neoadjuvant chemotherapy. *CLin Radiol.* 2006; 61:946–953
 101. Rosen EL, Blackwell KL, Baker JA, Soo MS, Bentley RC, Daohai Y i sur. Accuracy of MRI in the detection of residual breast cancer after neoadjuvant chemotherapy. *Am J Roentgenol.* 2003;181:1275–1282
 102. Nakamura S, Ishiyama M, Tsunoda-Shimizu H. Magnetic resonance mammography has limited ability to estimate pathological complete remission after primary chemotherapy or radiofrequency ablation therapy. *Breast Cancer.* 2007; 14:123–130
 103. Zhou SC, Le J, Zhou J, Huang YX, Qian L, Chang C. The role of contrast-enhanced ultrasound in the diagnosis and pathologic

- response prediction in breast cancer: a meta-analysis and systematic review. *Clinical Breast Cancer*. 2020; 20(4): 490–509
104. Kim YS. Difference of tumor size measured by ultrasonography and magnetic resonance imaging compared to pathological tumor size in primary breast cancer. *EJSO*. 2023; 49(2): 85
105. Saracco A, Szabo BK, Tanczos E, Bergh J, Hatschek T. Contrast-enhanced ultrasound (CEUS) in assessing early response among patients with invasive breast cancer undergoing neoadjuvant chemotherapy. *Acta radiol*. 2017;58(4):394–402
106. Cao X, Xue J, Zhao B. Potential application value of contrast-enhanced ultrasound in neoadjuvant chemotherapy of breast cancer. *Ultrasound Med Biol*. 2012; 38:2065–2071
107. Amioka A, Masumoto N, Gouda N, Kajitani K, Shigematsu H, Emi A i sur. Ability of contrast-enhanced ultrasonography to determine clinical responses of breast cancer to neoadjuvant chemotherapy. *JJCO*. 2016; 46(4):303–309

11. ŽIVOTOPIS

Rođena sam 24. rujna 1990. godine u Zagrebu, gdje sam završila osnovnu školu i II. gimnaziju te glazbenu školu. Diplomirala sam na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu 2015. godine. U akademskoj godini 2014./2015. nagrađena sam Rektorovom nagradom. Nakon odrađenoga pripravničkog staža u Kliničkoj bolnici Merkur, 2016. godine polažem stručni ispit te u kraćem razdoblju radim kao liječnica u Zavodu za hitnu medicinu Karlovačke županije. Krajem iste godine počinjem specijalizaciju iz kliničke radiologije u Kliničkoj bolnici Dubrava. Specijalistički ispit uspješno sam položila u travnju 2023. godine. Od početka specijalizacije pokazujem zanimanje za područje dijagnostike bolesti dojke te postajem dio Tima za dojku u Kliničkoj bolnici Dubrava, gdje radim i danas. Godine 2019. provodim dva mjeseca na stručnom usavršavanju iz područja radiologije dojke na Klinici za radiologiju i nuklearnu medicinu u Sveučilišnoj bolnici u Beču. U sklopu specijalističkog usavršavanja završila sam stručni poslijediplomski studij iz kliničke radiologije. U akademskoj godini 2019./2020. upisujem poslijediplomski doktorski studij Biomedicina i zdravstvo. Godine 2022. postajem članica odbora mladih Europskog društva za radiologiju dojke te aktivno sudjelujem u mnogobrojnim aktivnostima društva. Isto tako sudjelovala sam i u organizaciji programa Europskog radiološkog kongresa 2024. godine kao članica odbora za područje dijagnostike bolesti dojke. Članica sam Hrvatskog i Europskog društva radiologa. Sudjelujem na mnogim domaćim i stranim kongresima kao aktivna sudionica i pozvani predavač. Autorica sam i suautorica nekoliko znanstvenih radova te poglavlja dviju inozemnih knjiga. Recenzentica sam u nekoliko stranih radioloških časopisa i baze kliničkih slučajeva Eurorad. Udana sam i majka dvoje djece.