

# Razlikovanje benignih i malignih lezija dojke slikovnim metodama

---

Anić Matić, Nika

Master's thesis / Diplomski rad

2019

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:105:420182>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-11-29**



Repository / Repozitorij:

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



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Nika Anić Matić**

**Razlikovanje benignih i malignih lezija dojke  
slikovnim metodama**

**DIPLOMSKI RAD**



**Zagreb, 2019.**

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Nika Anić Matić**

**Razlikovanje benignih i malignih lezija dojke  
slikovnim metodama**

**DIPLOMSKI RAD**

**Zagreb, 2019.**

Ovaj diplomski rad izrađen je na Kliničkom zavodu za dijagnostičku i intervencijsku radiologiju Kliničke bolnice Dubrava pod vodstvom prof. dr. sc. Borisa Brkljačića i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2018/2019.

## **Popis kratica i oznaka korištenih u radu**

ADH atipična duktalna hiperplazija

ALH atipična lobularna hiperplazija

ARC-BIRADS engl. *American College of Radiology Breast Imaging Reporting and Data System*

ARFI engl. *acoustic radiation force impulse*

AWBUS engl. *automated whole-breast ultrasound*

BRCA1 engl. *breast cancer gene 1*

BRCA2 engl. *breast cancer gene 2*

CAD engl. *computer assisted diagnosis*

CEDM engl. *contrast-enhanced digital mammography*

DCIS engl. *ductal carcinoma in situ*

DNA engl. *deoxyribonucleic acid*

DTPA engl. *diaminotetra-ethyl penta-acetic acid*

DTS digitalna tomosinteza

FFPDM engl. *full flat pannel digital mammography*

LCIS engl. *lobular carcinoma in situ*

MRI engl. *magnetic resonance imaging*

NST engl. *no special type*

PHD patohistološka dijagnoza

SSE engl. *strain sonoelastography*

SWSE engl. *shear-wave sonoelastography*

TDLU engl. *terminal duct-lobular unit*

UZV ultrazvuk

# Sadržaj:

<b>Sažetak .....</b>	
<b>Summary .....</b>	
<b>1. Uvod.....</b>	<b>1</b>
<b>2. Anatomija dojke.....</b>	<b>2</b>
2.1. Razvoj dojke.....	2
2.2. Građa dojke.....	2
2.3. Vaskularizacija i inervacija dojke .....	3
2.4. Limfna odvodnja .....	3
<b>3. Bolesti dojke .....</b>	<b>4</b>
3.1. Razvojni poremećaji dojke.....	4
3.2. Upalne promjene .....	4
3.3. Fibrocistične promijene dojke .....	5
3.4. Proliferativna bolest dojke .....	6
3.5. Stromalni tumori dojke.....	7
3.6. Karcinomi dojke.....	7
3.7. Neinvazivni karcinom dojke .....	8
3.8. Mikroinvazivni karcinom dojke .....	9
3.9. Invazivni karcinom dojke .....	9
3.10. Kliničke značajke zajedničke zloćudnim tumorima dojke.....	11
<b>4. Dijagnostika bolesti dojke.....</b>	<b>12</b>
4.1. Klinički pregled .....	12
4.2. Slikovne metode .....	12
4.2.1.1. Mamografija .....	13
4.2.1.2. Mamografski probir .....	15
4.2.1.3. Digitalna tomosinteza.....	17
4.2.1.4. Kontrastna digitalna mamografija .....	18
4.2.2.1. Ultrazvuk.....	19
4.2.2.2. Sonoelastografija .....	20
4.2.2.3. Automatizirani ultrazvuk.....	21
4.2.3.1. Magnetska rezonancija-MRI.....	21
<b>5. Zaključak .....</b>	<b>24</b>

<b>6. Zahvale .....</b>	<b>25</b>
<b>7. Popis literature .....</b>	<b>26</b>
<b>8. Životopis.....</b>	<b>30</b>

## **Sažetak**

**Naslov:** Razlikovanje benignih i malignih lezija dojke slikovnim metodama

**Autor rada:** Nika Anić-Matić

Uloga radioloških slikovnih metoda od iznimnog je značaja u dijagnostici promjena dojke, razlikovanju benignih i malignih lezija te ranom otkrivanju i procjeni proširenosti karcinoma dojke.

Važno je poznavati karakteristike malignih lezija, ali i fiziološke procese te karakteristike benignih lezija u dojkama kako bi ih mogli razlučiti od početnih malignih lezija te pravovremeno otkriti benigne lezije s povišenim rizikom za razvoj karcinoma dojke. Nažalost, manifestacije benignih i malignih lezija često se preklapaju i ponekad se ne mogu razlikovati čak ni pri patološkom pregledu. Stoga, ne iznenađuje činjenica da radiološke slikovne metode ne mogu uvijek pouzdano razlučiti benigne i maligne promjene u dojkama.

U ovom radu osvrnut ćemo se na mogućnosti suvremenih slikovnih metoda u rutinskoj upotrebi od kojih kao najvažnije navodimo mamografiju, ultrazvuk i magnetsku rezonanciju. Ubrzanim razvojem tehnologije dolazi do proširenja dijagnostičkih mogućnosti te u upotrebu ulaze i novije metode poput sonoelastografije, automatiziranog ultrazvuka, kontrastne mamografije i digitalne tomosinteze.

Unatoč svojim nedostacima mamografija ostaje najbolja dostupna slikovna metoda koja se koristi za probir asimptomatskih žena zbog iznimne osjetljivosti za prikaz mikrokalcifikata koji predstavljaju prvi znak razvoja karcinoma.

Ultrazvuk se koristi kao inicijalna metoda u mladih žena, trudnica te kao komplementarna metoda u žena s gustim dojkama jer je osjetljivost mamografije u tim slučajevima niska. Pokazao se i kao najbolja metoda za nadzor punkcije ili biopsije lezija dojke.

Magnetska rezonancija je najsloženija metoda s najvećom osjetljivošću za prikaz lezija s pojačanom vaskularizacijom, ali njezina je specifičnost niska što predstavlja problem u razlikovanju benignih i malignih lezija.

**Ključne riječi:** mamografija, ultrazvuk, magnetska rezonancija, karcinom dojke



## Summary

**Title:** Imaging differentiation of benign and malignant breast lesions

**Author:** Nika Anić-Matić

The role of imaging methods is of great importance in diagnostics of breast disease, differentiation of benign and malignant breast lesions and early recognition and staging of breast cancer.

It is of utter importance to perceive characteristics of malignant lesions, as well as physiological processes and characteristics of benign breast lesions in order to distinguish them from incipient malignant lesions and to recognise high-risk benign breast lesions. Unfortunately, manifestations of benign and malignant lesions often overlap and can not be differentiated even in pathological examination. Therefore, it is not unanticipated that occasionally imaging methods can not differentiate benign and malignant breast lesions in reliable manner.

The aim of this paper is to review and present the capabilities of contemporary routine diagnostic methods with an emphasis on mammography, ultrasound and magnetic resonance. As a result of advanced development of technology we are witnessing expansion of diagnostic methods and appearance of new methods such as sonoelastography, automated whole-breast ultrasound, contrast mammography and digital tomosynthesis.

Despite its shortcomings mammography remains best available imaging method for screening of asymptomatic women because of its high sensitivity in visualization of microcalcifications as first signs of carcinoma.

Ultrasound is utilized as initial method in young women, expectant mothers and as complementary method in women with dense breasts due to low sensitivity of mammography in dense tissue. It is also considered to be the best method for image-guided biopsy.

Magnetic resonance is considered to be the most complex of all imaging methods and with highest sensitivity in visualization of vascularisation of breast lesions.

However, its low specificity represents a problem in differentiation of benign and malignant breast lesions.

**Key words:** mammography, ultrasound, magnetic resonance imaging, breast carcinoma

## 1. Uvod

Karcinom dojke zauzima prvo mjesto među najčešćim sijelima raka u žena u Republici Hrvatskoj. Prema posljednjim podacima, s ukupno 2735 novootkrivenih slučajeva, ostvaruje stopu incidencije od 126,6/100000 te stopu mortaliteta od 45,8/100000 što ga svrstava i na prvo mjesto prema mortalitetu. (1)

Ukoliko se karcinom dojke otkrije u ranoj fazi bolesti može se očekivati bolji ishod liječenja, što usmjerava interes znanstvene zajednice k unaprjeđenju dijagnostičkih metoda i ranom otkrivanju karcinoma dojke.

Radiološke slikovne metode ključne su u ranom otkrivanju karcinoma, razlikovanju benignih i malignih lezija, pravilnoj procjeni proširenosti te u planiranju liječenja i kontinuiranom praćenju. Važno je poznavati fiziološke procese, druge patološke procese i karakteristike benignih lezija u dojka kako bi ih mogli razlučiti od početnih malignih lezija. Također, pojedine benigne lezije imaju povišen rizik za razvoj karcinoma dojke pa je njihovo pravovremeno otkrivanje od iznimne važnosti. Nažalost, manifestacije benignih i malignih lezija se često preklapaju i ne mogu se razlikovati čak ni pri patološkom pregledu pa je razumljivo da radiološke slikovne metode ne mogu uvijek pouzdano razlučiti benigne i maligne promjene u dojka. U ovom radu osvrnut ćemo se na mogućnosti suvremenih slikovnih metoda koje se rutinski koriste u dijagnostici bolesti dojke i razlikovanju benignih i malignih promjena od kojih kao najvažnije navodimo mamografiju, ultrazvuk i magnetsku rezonanciju. Ubrzanim razvojem tehnologije dolazi do proširenja dijagnostičkih mogućnosti te u upotrebu ulaze i novije metode poput sonoelastografije, automatiziranog ultrazvuka, kontrastne mamografije i digitalne tomosinteze.

## 2. Anatomija dojke

### 2.1. Razvoj dojke

Krajem 4. tjedna embrionalnog razvoja ektoderm bočne stijenke trupa zadebljava u mliječnu prugu koja se proteže od područja pazuha do ingvinalne regije. U ljudi samo mali dio mliječne pruge perzistira, te u području 3.- 5. rebra stvara žljezdano tkivo. Na početku 5. tjedna mliječna pruga postaje mliječni kanal i sa 6 reznjeva penetrira u podležeći mezenhim. Ovdje se stvara 16-24 izdanaka koji se uzdižu u solidne pupoljke i iz izdanaka do kraja prenatalnog života formiraju se mliječni kanalići. U 7.-8. mjesecu embrionalnog razvoja pod utjecajem hormona iz placente mliječni kanalići dobivaju lumen. Oni se izljevaju u epitelnu jamicu koja se, nakon rođenja, proliferacijom mezenhima formira u prsnu bradavicu.(2,3)

### 2.2. Građa dojke

Dojka je parni organ u čijoj građi nalazimo mliječnu žlijezdu (lat. *glandula mammaria*), vezivnu stromu i masno tkivo. Različitoga je oblika, strukture i funkcije, ovisno o spolu, dobi i hormonalnom utjecaju.

U spolno zrelih žena nalazi se na području između 2. i 6. rebra. Medijalno je omeđena parasternalnom linijom, lateralno srednjom aksilarnom linijom, anteroposteriorno leži između dvaju listova površinske vezivne ovojnice prsa (lat. *lamina superficialis et profunda fasciae pectoralis superficialis*), a manjim dijelom povezana je s fascijom prednjeg nazupčanog mišića (lat. *m.serratus anterior*). Ispod drugog rebra dojka započinje korijenom (lat. *radix mammae*) koji se nastavlja u tijelo (lat. *corpus mammae*) i završava vodoravnom kožnom brazdom (lat. *sulcus submamalis*). Na svojoj površini prekrivena je kožom i potkožnim tkivom. U središnjem dijelu dojke izdiže se prsna bradavica (lat. *papilla mammae*) koja je okružena tamno pigmentiranim područjem koje se naziva areola (lat. *areola mammae*). Areolu okružuje 10-15 apokrinih žlijezda (lat. *glandulae areolares*). (2,4)

Parenhim mliječne žlijezde dijeli se na 15-25 reznjeva (lat. *lobi glandulae mammariae*) međusobno odvojenih vezivnim tkivom. Svaki režanj ima glavni izvodni kanal (lat. *ductus lactiferus*) koji se ispod bradavice proširuje u vretenasti mliječni sinus (lat. *sinus lactiferus*) te se potom okomito penje u prsnu bradavicu i završava u otvorima vrška. Izvodni kanali pojedinih reznjeva međusobno ne komuniciraju.

Granajući sustav duktusa od glavnih izvodnih vodova preko segmentalnih i subsegmentalnih kanalića prelazi do terminalne dukto-lobularne jedinice (engl. *terminal duct-lobular unit, TDLU*) koju čine ekstralobularni duktus i režnjic (lat. *lobul glandulae mammae*). Svaki režanj vezivnim septama podijeljen je na režnjice koji su građeni od acinusa i intralobularnih duktusa okruženi rahlom intralobularnom stromom.(2,4)

Suspenzorne Cooperove sveze (lat. *ligg. suspensoria*) tračci su vezivnog tkiva koji se protežu između režnjica i čine osnovu potporno-vezivnog tkiva dojke. (2)

### **2.3. Vaskularizacija i inervacija dojke**

Arterijska opskrba medijalnog dijela dojke vrši se putem ogranaka unutarnje torakalne arterije (lat. *rr. mammarii mediales a. thoracicae internae*) te interkostalnih arterija 2.-3. interkostalnog prostora (lat. *aa. intercostales*). Opskrba lateralne strane vrši se putem ogranaka aksilarne arterije (lat. *a. axillaris*) preko lateralne torakalne arterije (lat. *rr. mammarii laterales a. thoracicae lateralis*).

Venska vaskularizacija dijeli se na površinske i duboke vene. Površinske vene obilno anastomoziraju ispod prsne bradavice i ulijevaju se najvećim dijelom u duboke vene. Skupina dubokih vena prati tokove odgovarajućih arterija.(2,4)

Područje dojke osjetno je inervirano interkostalnim živcima 2.-4. interkostalnog prostora (lat. *nn. intercostales II-IV*).(4)

### **2.4. Limfna odvodnja**

Poznavanje anatomije limfne odvodnje dojke od velikog je značenja s obzirom na odlučujuću ulogu limfnog sustava u metastaziranju karcinoma dojke. Kao i u venskom sustavu, razlikujemo površinsku i duboku mrežu među kojima postoje raznovrsne sveze koje tvore tri limfna spleta: *plexus areolaris* intramamarno, *plexus subareolaris* u tijelu žlijezde, te *plexus submammarius* na fasciji velikog i malog prsnog mišića (lat. *m. pectoralis major et minor*).(2)

Na lateralnom rubu velikog prsnog mišića nalaze se limfni čvorovi Sorgius grupe (lat. *nyl. pectorales*) koji se dreniraju u središnju grupu limfnih čvorova na dnu pazušne šupljine, u limfne čvorove vrška aksile (lat. *nyl. apicales*) te u limfne čvorove uzduž aksilarne i subskapularne arterije. Od limfnih čvorova vrška aksile s desne strane polazi limfni vod (lat. *truncus lymphaticus dexter*) koji se ulijeva u venski kut

između vene supklavije (lat. *v. subclavia*) i unutrašnje jugularne vene (lat. *v. jugularis interna*). Na lijevoj se strani limfni vod (lat. *truncus lymphaticus sinister*) ulijeva u prsni vod (lat. *ductus thoracicus*).<sup>(2)</sup>

Medijalni put limfne odvodnje odvija se preko parasternalne skupine limfnih čvorova (lat. *nyl. parasternales*) položenih uzduž unutarnje torakalne arterije. Parasternalne limfne žile međusobno su povezane s istim žilama suprotne strane, interkostalnim i medijastinalnim limfnim žilama te limfnim čvorovima supraklavikularne regije (lat. *nyl. supraclaviculares*).<sup>(2)</sup>

Putem intermuskularnih odvodnih puteva između prsnih mišića limfa se direktno odvodi do apikalnih i supraklavikularnih limfnih čvorova te komunicira s limfnim čvorovima prednjeg i stražnjeg medijastinuma.<sup>(2)</sup>

### **3. Bolesti dojke**

#### **3.1. Razvojni poremećaji dojke**

Među brojne entitete razvojnih poremećaja dojke među najčešće ubrajaju se: amastija (potpuni izostanak razvoja tkiva dojke), hipoplazija (smanjenje ili nepotpun razvoj tkiva) te polimastija (prekobrojne dojke). Polimastija nastaje zbog nepotpune involucije tkiva tijekom embrionalnog razvoja. Može se pojaviti duž mliječne linije od pazuha, preko anterolateralne stijenke prsnog koša i trbuha do prepone i stidnice. U mladih žena, najčešće adolescentica i trudnica, može doći do prekomjernog rasta dojki, što nazivamo adolescentnom odnosno graviditetnom makromastijom. <sup>(5)</sup>

#### **3.2. Upalne promjene**

Upalne promjene dojke mogu se pojaviti u akutnom i kroničnom obliku. Najčešći oblik akutne upalne promjene je akutni bakterijski mastitis povezan s dojenjem. Naime, za vrijeme dojenja dolazi do nastanka ragada i fisura te zastoja mlijeka u kanalićima što čini dojku posebno osjetljivom na bakterijske infekcije. *Staphylococcus aureus* obično uzrokuje lokaliziranu upalu, dok je *Streptococcus pyogenes* najčešći uzročnik difuznih upala dojke. Bolest može progredirati stvaranjem apscesa, krvarenjem, nekrozom ili proširenom nekrozom dojke koje zacjeljuju ožiljkom. Tako nastali ožiljak klinički se prikazuje kao lokalizirano čvrsto žarište i može biti zamijenjen tumorom.

Duktalna ektazija ili proširenje izvodnih kanalića rijetka je bolest nepoznate

etiologije. Obično se pojavljuje u žena višerotkinja u 5. ili 6. desetljeću života pa se pretpostavlja da je uzrok opstrukcija kanalića prilikom pojačane sekrecije.

Karakterizirana je subareolarnim proširenjem kanalića, pojačanom sekrecijom i kroničnom periduktalnom upalom. Uznapredovali oblici dovode do zadebljanja dojke, patološke sekrecije i odlaganja vapna u proširene kanaliće. Klinički, makroskopski i mamografski često se zamijeni s karcinomom dojke, pa je prepoznavanje ove bolesti od velike kliničke važnosti.

Nekroza masnog tkiva lokalizirana je promjena koja nastaje zbog oštećena lipocita nakon udara ili operacije u području dojke. Obično je praćena upalom i cijeli stvaranjem ožiljka od čvrstog kolagenskog vezivnog tkiva koje čini palpabilnu masu i klinički može biti zamijenjeno tumorom.(5)

### **3.3. Fibrocistične promijene dojke**

Fibrocistična promjena dojke je skupni naziv za mikroskopske promjene (ciste, fibrozu i adenozu) koje se nalaze u dojkaма većine žena između 2. i 5. desetljeća života, a čija se učestalost povećava u razdoblju premenopauze. Zbog smanjenja dojki u postmenopauzi učestalost ovih promjena se smanjuje.

Promjene nastaju zbog nakupljanja malih aberacija uslijed neusklađene ili prekomjerne reakcije tkiva dojke na cikličku hormonsku stimulaciju tijekom menstrualnog ciklusa. Naime, u luteinskoj fazi normalnog menstrualnog ciklusa dolazi do proliferacije epitela kanalića i bubrenja intralobularnog veziva. Ako u fazi menstrualnog krvarenja ne dođe do involucije ovih promjena, epitel kanalića nastavi proliferirati, rahlo intralobularno vezivo zamijeni se čvrstim interlobularnim vezivom koje onemogućuje normalnu involuciju. Umnožavanje i urastanje čvrstog veziva naziva se fibrozom.

Urastanje čvrstog veziva može pritisnuti proksimalni dio kanalića i uzrokovati nastanak ciste distalno od opstrukcije. Ciste mogu biti uočene makroskopski ili samo mikroskopski. Obično su obložene kubičnim epitelom ili epitelom sa znakovima apokrine metaplazije. One često pucaju, a njihov sadržaj uzrokuje stvaranje vezivnih ožiljaka. Promjene su obično multifokalne i bilateralne te se mogu palpirati kao grozdaste tvorbe koje fluktuiraju na pritisak, a dijagnoza se može vrlo pouzdano postaviti ultrazvukom.(5)

### 3.4. Proliferativna bolest dojke

Proliferativna bolest dojke je skupina poremećaja proliferacije duktalnog epitela ili stome. Uglavnom su uzrokovane prekomjernom reakcijom tkiva na hormonsku stimulaciju i ne predstavljaju prave neoplazme. Kliničku važnost imaju zbog dvaju razloga: stvaraju tumorski čvor u dojci koji može biti klinički, radiološki i mikroskopski zamijenjen karcinomom dojke te neke od promjena predstavljaju premaligne promjene koje imaju mogućnost maligne alteracije. Mikroskopski vidljiva proliferacija epitela može biti bez znakova atipije i sa znakovima atipije.

U proliferativnu bolest dojke bez znakova atipije ubrajamo nekoliko entiteta. Umjerena i floridna duktalna hiperplazija obilježene su proliferacijom epitela, premošćivanjem kanalića i stvaranjem nepravilnih lumena koji u floridnoj hiperplaziji mogu biti i prošireni te u potpunosti ispunjeni stanicama.

Sklerozirajuća adenoza karakterizirana je proliferacijom kanalića i acinusa uz deformaciju žlijezda i intralobularnu fibrozu na slabo ograničenom području. Ova slika katkada daje dojam da se u stromi nalaze tračci stanica što može biti zamijenjeno invazivnim karcinomom dojke. Makroskopski može biti zamijenjena karcinomom dojke zbog izrazite čvrstoće strukture.

Radijalni ožiljak uz proliferaciju kanalića karakteriziran je centralnom fibrozom i elastozom i katkada ga je teško razlikovati od tubularnog karcinoma.

Intraduktalni papilomi nastaju unutar cistično proširenih kanalića uglavnom kao solitarne fibrovaskularne resice veličine do 1cm u glavnom izvodnom kanalu ili laktiferom sinus. U slučaju multiple papilomatoze papilomi su manji, dublje smješteni u kanalnom sustavu i mogu biti povezani s većim rizikom pojave karcinoma.

Od navedenih stanja jedino umjerena i floridna hiperplazija te duktalna papilomatoza povećavaju rizik od nastanka karcinoma za 1,5-2 puta u odnosu na opću populaciju.

Proliferativna bolest dojke sa znakovima atipije obuhvaća skupinu entiteta sa znatnim rizikom za razvoj karcinoma, a u nju ubrajamo atipičnu duktalnu hiperplaziju (ADH) i atipičnu lobularnu hiperplaziju (ALH). U ovim skupinama rizik za pojavu karcinoma je 5 puta veći nego u opće populacije, a u pacijentica s pozitivnom obiteljskom anamnezom povezan je s 10 puta većim rizikom. ADH predstavlja prijelazni oblik prema intraduktalnom karcinomu od kojega se ne može uvijek razlučiti. U slučaju da ADH pronalazimo u dva ili više kanalića, s uniformnim

stanicama koje pokazuju hiperkromaziju jezgara i zatvaraju pravilne lumene vjerojatnija je dijagnoza karcinoma *in situ*. U slučaju ALH dolazi do hiperplazije stanica TDLU koje su slične stanicama u lobularnom karcinomu *in situ*, ali ne ispunjavaju više od 50% TDLU.

Proliferativna bolest dojke sa znakovima atipije obično se dijagnosticira biopsijom koja se najčešće radi zbog pronalaska mikrokalcifikata na mamografiji.(5)

### **3.5. Stromalni tumori dojke**

Stromalni tumori dojke mogu nastati iz intralobularne strome, primjerice fibroadenom i filoides tumor, ili iz interlobularnog veziva, primjerice lipomi i angiosarkomi.

Najčešći stromalni tumor je dobroćudni bifazični fibroadenom koji je građen od intralobularne strome i žljezdanog tkiva. Pojavljuje se u žena reproduktivne dobi posebice mlađih od 30 godina. Obično stvara solitarnu dobro ograničenu okruglastu pomičnu masu veličine 2-4 cm, a najčešće je lokaliziran u lateralnom kvadrantu dojke.

Filoides tumori vrlo su rijetki, čine manje od 1% primarnih tumora dojke. Pojavljuju se kao dobro ograničene tvorbe koje izrazito variraju u veličini (2-40 cm) pa mogu deformirati dojku. Većina je benigne naravi i tada nalikuju fibroadenom. Samo 15% tumora su visokog stupnja zloćudnosti i tada ih je teško razlikovati od drugih tipova sarkoma, često recidiviraju, metastaziraju i obično su rezistentni na kemoterapiju.(5)

### **3.6. Karcinomi dojke**

U Republici Hrvatskoj prvo mjesto među najčešćim sijelima raka u žena, s 25%, zauzima upravo karcinom dojke. Prema posljednjim podacima s ukupno 2735 novootkrivenih slučajeva ostvaruje stopu incidencije od 126,6/100000. Stopa mortaliteta od 45,8/100000 svrstava ga također na prvo mjesto prema mortalitetu.(1) Upravo ovi podaci usmjeravaju interes kako znanstvene zajednice tako i opće javnosti prema ranom otkrivanju karcinoma dojke i definiranju visokorizičnih skupina. Do sada su utvrđeni brojni čimbenici rizika među kojima kao najvažnije ističemo ženski spol, rastuću životnu dob, gensku predispoziciju, prethodne lezije te hormonalni utjecaj i reproduktivne značajke. (5,6)



Iako se karcinom dojke može pojaviti u bilo kojoj životnoj dobi, malokad se pojavljuje prije 25. godine, a najčešći je u premenopauzi i postmenopauzi pa se starija životna dob smatra rizičnim čimbenikom. (5)

Opterećena obiteljska anamneza uvelike doprinosi riziku, rizik je dvostruko veći za žene kojima je srodnici prvog reda dijagnosticiran karcinom dojke, a u žene kojoj su dvije srodnice prvog reda oboljele rizik je utrostručen. (6)

U nekim obiteljima prepoznata je i genska sklonost pa se takvi karcinomi nazivaju hereditarnima i zauzimaju oko 10% karcinoma dojke. Značajnima su se pokazale mutacije gena *BRCA1* i *BRCA2* (engl. *breast cancer gene*, BRCA) koji kodiraju proteine za popravak DNA (engl. *deoxyribonucleic acid*, DNA) i uvelike doprinose povećanju rizika. (5,7,8)

Od prethodnih lezija dojke povećanje rizika od 1,5-2 puta donose proliferativne lezije bez atipije, dok one s atipijom, ADH i ALH, povećavaju rizik čak 5 puta.

Dugotrajna izloženost estrogenu kod žena s ranom menarhom, kasnom menopauzom, nerotkinja, pretilih te žena na estrogenskoj terapiji u sklopu hormonskog nadomjesnog liječenja svrstava ih također u skupinu s povećanim rizikom.(5,6,9)

Gotovo svi karcinomi dojke spadaju u skupinu adenokarcinoma. Ovi zloćudni epitelni tumori najčešće nastaju proliferacijom i malignom alteracijom epitela terminalnih kanalića i TDLU. S obzirom na invazivnost dijele se na neinvazivne karcinome, mikroinvazivne karcinome i invazivne karcinome dojke.(5)

### **3.7. Neinvazivni karcinom dojke**

Neinvazivni karcinomi dojke nazivaju se i karcinomima *in situ* zbog u potpunosti održane bazalne membrane. Maligno alterirane stanice obično su ograničene na duktuse ili lobule, pa je uobičajena podjela na duktalni karcinom *in situ* i lobularni karcinom *in situ*.

Najčešći oblik neinvazivnog karcinoma dojke je duktalni karcinom *in situ* (engl. *ductal carcinoma in situ*, DCIS) koji čini oko 80% neinvazivnih karcinoma. Najčešće se javlja unilateralno u žena od 4.-6. desetljeća života. Njegovo najčešće ishodište je epitel kanalića TDLU, a prethodi mu atipična duktalna hiperplazija koja ispuni cijeli lumen kanalića pa je ponekad vrlo teško diferencirati ADH od DCIS. Tumorske stanice dovode do proširenja kanalića, zatim do nekroze u središtu zahvaćenog

kanalića i do nakupljanja mikrokalcfikata. Upravo nakupine mikrokalcfikata na mamografskom nalazu mogu ukazati na potrebu kirurškog uklanjanja promjene te postavljanja dijagnoze i odluke o daljnjem liječenju. Duktalni karcinomi *in situ* u kojem stanice u cijelosti ispunjavaju lumen nazivaju se solidnima, a komedo karcinomi uz to imaju i centralna središta nekroze. Na temelju izgleda i veličine jezgara tumorskih stanica možemo ih još podijeliti prema nuklearnom gradusu na karcinome visokog, srednjeg i niskog nuklearnog gradusa.

Intralobularni karcinom *in situ* (eng. *lobular carcinoma in situ*, LCIS ) čini oko 20% neinvazivnih karcinoma i vrlo je rijedak oblik. Nastaje malignom alteracijom stanica unutar lobularnih acinusa i obično se javlja u mlađih žena multifokalno u jednoj dojci. Središnja nekroza i mikrokalcfikati iznimno su rijetki u LCIS pa se uglavnom dijagnosticira slučajno pri pregledu bioptičkih uzoraka tkiva uzetih iz drugih razloga. U trećine žena s ovom promjenom dolazi do razvoja invazivnog karcinoma nakon dugogdišnjeg razdoblja.(5)

### **3.8. Mikroinvazivni karcinom dojke**

Mikroinvazivni duktalni karcinom karakteriziran je proliferacijom epitela kanalića s morfološkim karakteristikama zloćudnih stanica. Važna značajka koja ga razlikuje od neinvazivnih karcinoma je proboj bazalne membrane i invazija tkiva u debljini manjoj od 0,1 cm. Dijagnosticira se uglavnom slučajno kada se zbog mamografskog nalaza suspektog na *in situ* karcinom učini kirurško odstranjenje i patohistološka dijagnoza (PHD).(5)

### **3.9. Invazivni karcinom dojke**

Većina, od oko 80%, invazivnih karcinoma dojke potječe od epitela TDLU. No s obzirom da obuhvaća heterogenu skupinu tumora koji se ne mogu na temelju svojih histoloških odsobitosti svrstati u zasebne skupine, u literaturi se ustalio naziv invazivni karcinom dojke-NST (engl. *no special type*, NST). Oko 10% invazivnih karcinoma mogu se svrstati u skupinu lobularnih invazivnih karcinoma, a preostalih 10% posebni su oblici koji se izdvajaju na temelju njihovih specifičnih obilježja (Pagetova bolest bradavice, tubularni karcinom, koloidni karcinom i papilarni invazivni karcinom).

Invazivni karcinomi-NST nastaju iz epitela terminalnih kanalića na ulasku u lobule. Tumorske stanice grade tračke, solidna žarišta ili tubule te su okružene čvrstom stromom. U ranim stadijima očituju se pojavom kvržice čvrste konzistencije zbog čega se često nazivaju i sciroznim rakom. Često su neoštro ograničeni, stvaraju žarišta nekroze i mikrokalcifikata. Mamografski se prikazuju kao promjena nepravilnih, zvjezdolikih rubova s povećanjem gustoće i malim žarištima mikrokalcifikata.

Lobularni invazivni karcinomi obično su udruženi s LCIS i nastaju iz epitela TDLU. Karakteristična mikroskopska slika za ovaj tip karcinoma su koncentrično raspoređene maligno alterirane stanice oko očuvanih kanalića. Skloni su multicentričnom bilateralnom pojavljivanju i u većine se prezentiraju kao palpabilan čvor. Ovaj tip karcinoma povezuje se gubitkom gena za e-kadherin zbog mutacije na dugom kraku kromosoma 16. Samo u rijetkim slučajevima ne uzrokuju dezplastičnu reakciju, ne mogu se napipati niti mamografski uočiti pa se u tom slučaju otkrivaju u kasnim stadijima.

Invazivni karcinom s medularnim karakteristikama smatra se inačicom dukalnog invazivnog karcinoma, specifičnost njegove morfologije je dobra ograničenost i izostanak dezplastične reakcije. Palpatorno je mekan, a mamografski se prikazuje kao dobro ograničena tvorba te se može zamijeniti nekom od benignih lezija dojke, najčešće fibroadenomom.

Pagetova bolest bradavice očituje se fisurama i ulceracijama bradavice nalik na egzem, a uzrokovana je neinvazivnim dukalnim karcinomom, obično visokog nuklearnog gradusa, koji se iz glavnog izvodnog kanala širi prema površini bradavice. U nekim slučajevima mogu se pronaći i žarišta invazivnog dukalnog karcinoma. Tada 25–60% pacijentica u trenutku dijagnoze već ima metastaze u aksilarnim limfnim čvorovima.

Mucinozni ili koloidni karcinomi su spororastući, oštro ograničeni tumori mekane konzistencije, a specifični su po svojoj mikroskopskoj slici. Stvaraju veću količinu sluzi unutar kojih se nalaze mali izolirani otočići tumorskih stanica. U odnosu na invazivne karcinome-NST imaju bolju prognozu, desetogodišnje preživljenje od oko 80-100%.

Tubularni karcinom izrazito je rijedak i obilježen je dobrom prognozom. Obično je veličine 1-3 cm, zvjezdolika izgleda i samo u 10% zahvaća limfne čvorove.

Mikroskopski je građen od karakterističnih tubula izgleda plamena svijeće, dezmodoplastične strome, a ponekad se mogu pronaći i kalcifikati. Najčešće se otkriva kao slučajan nalaz na mamografskom probiru.

Invazivni papilarni karcinom je rijedak tumor koji nastaje malignom progresijom neinvazivnih intraduktalnih papilarnih karcinoma. Nastaje u većim izvodnim kanalima i sastoji se od dvije komponente. Tumorske papile projiciraju se u lumen, a invazivna komponenta urasta u okolno tkivo. Obično se javlja kao mekan, dobro ograničen tumor veličine do 3 cm.

Upalni karcinom dojke je rijedak agresivan tip lokalno proširenog karcinoma dojke bilo koje vrste, koji se širi limfnim žilama i uzrokuje promjene nalik na upalu (crvena, otečena, bolna i topla dojka). Ovaj tip tumora često se pojavljuje u mladih žena i prilikom postavljanja dijagnoze često već zahvaća aksilarne limfne čvorove.

### **3.10. Kliničke značajke zajedničke zloćudnim tumorima dojke**

Svi zloćudni tumori imaju neke zajedničke kliničke značajke. Stvaraju palpabilnu masu koja se može utvrditi kliničkim pregledom, a u slučaju progresije zahvaćanjem duboke fascije fiksiraju se i postanu nepomični u odnosu na prsnu stijenku. Nastankom dezmodoplastične reakcije dolazi do uvlačenja kože ili bradavice, a zahvaćanjem limfnih žila uzrokuje pojavu edema kože izgleda narančine kore. Metastaziraju izravno invazijom okolnoga tkiva, limfnim sustavom te putem krvi. Izravna invazija moguća je kroz tkivo dojke, bradavicu, kožu, fasciju i pektoralni mišić. Ovisno o lokalizaciji, limfnim putem šire se u regionalne limfne čvorove. Najčešće su zahvaćeni limfni čvorovi u aksilarnoj regiji, supraklavikularno, te uz unutarnju torakalnu arteriju. Putem krvi daje udaljene metastaze na kostima, plućima i pleuri, jetri, jajnicima, nadbubrežnim žlijezdama i u središnjem živčanom sustavu. Lobularni karcinom može metastazirati čak i u hipofizu ili oko.(5)  
Prognoza ovisi prvenstveno o stadiju bolesti i molekularnim karakteristikama.(5)

## 4. Dijagnostika bolesti dojke

### 4.1. Klinički pregled

Zbog velike učestalosti karcinoma dojke vrlo je važan redovit i temeljit pregled dojke. Svaki pregled započinje inspekcijom prilikom koje treba utvrditi oblik i simetriju dojki, edem, crvenilo, uvučenost kože, izgled narančine kore, moguće ranice ili naglašenost površinskih vena. Također treba obratiti pozornost na uvučenost, deformacije bradavice i patološku sekreciju. Palpacija se najbolje obavlja u ležećem položaju s rukom položenom ispod glave. Palpaciju treba učiniti u sva četiri kvadranta dojke te obratiti pozornost na područje iza bradavice. Nakon palpacije potrebno je pregledati sve limfne čvorove dostupne palpaciji. Osim liječničkih pregleda treba poticati sve žene na redovite samopreglede dojki. (10)

### 4.2. Slikovne metode

Ako se karcinom dojke otkrije u ranoj fazi, kada se ne može palpirati i nije se metastatski proširio, može se očekivati bolji ishod liječenja. Dakle, radiološka dijagnostika je ključna u ranom otkrivanju karcinoma, razlikovanju benignih i malignih lezija, u pravilnoj procjeni proširenosti, daljnjem planiranju liječenja te u kontinuiranom poslijeoperacijskom praćenju. (11)

Slikovne metode koje se rutinski koriste u dijagnostici bolesti dojke su mamografija, ultrazvuk te magnetska rezonancija (engl. *magnetic resonance imaging*, MRI). Razvojem tehnologije dolazi do proširenja dijagnostičkih mogućnosti te u upotrebu ulaze i novije metode poput sonoelastografije, automatiziranog ultrazvuka, kontrastne mamografije i digitalne tomosinteze.

Kako bi se nalazi mogli standardizirati pri mamografiji, ultrazvuku i magnetskoj rezonanciji nužno je upotrebljavati ACR-BIRADS klasifikaciju (engl. *American College of Radiology Breast Imaging Reporting and Data System*, ARC-BIRADS). Ova klasifikacija kategorizira lezije u dojkama u jednu od sedam kategorija, te omogućuje sustavno praćenje nalaza, statističku obradu i kontrolu kvalitete. Također smanjuje zabune u tumačenju i olakšava utvrđivanje daljnjeg dijagnostičkog postupka. BI-RADS 0 - nepotpun ili tehnički nezadovoljavajuć nalaz koji nije adekvatan za interpretaciju te ga je potrebno ponoviti ili nadopuniti.

BI-RADS 1 - uredan nalaz koji ne zahtijeva daljnju obradu; nije pronađena lezija, poremećaj arhitektonike ili sumnjivi kalcifikati.

BI-RADS 2 - benigna lezija, ne zahtijeva daljnju obradu.

BI-RADS 3 - vjerojatnost da je lezija maligna je manja od 2%, preporuča se kontrolni pregled u kraćem vremenskom razdoblju ili komplementarni ultrazvučni pregled uz kojeg je moguće napraviti punkciju ili biopsiju lezije, sa svrhom dokazivanja benignosti lezije.

BI-RADS 4 - vjerojatnost da je lezija maligna je 2-94% i treba učiniti biopsiju lezije.

BI-RADS 4A - niska vjerojatnost 2-9%.

BI-RADS 4B - umjerena vjerojatnost 10-49%.

BI-RADS 4C - visoka vjerojatnost 50-94%.

BI-RADS 5 - vjerojatnost da je lezija maligna veća je od 95%, zahtijeva dodatnu obradu kako bi se dobila tkivna dijagnoza zbog visoke vjerojatnosti malignosti.

BI-RADS 6 - biopsijom dokazana maligna lezija kod koje se procjenjuje proširenost kako bi se odredilo daljnje liječenje. (11–13)

#### **4.2.1.1. Mamografija**

Mamografija (MMG) je najvažnija radiološka slikovna metoda u dijagnostici bolesti dojki koja se primjenjuje za probir i karakterizaciju lezija u simptomatskih pacijentica. Omogućuje prikaz dojke visokim kontrastom i visokom rezolucijom, uz malu primljenu dozu radijacije. Standardno treba snimati kraniokaudalne i kose mediolateralne snimke svake dojke (četiri snimke ukupno). Kvaliteta mamografskih snimki mora biti na visokoj razini, što uvelike ovisi o tehnici snimanja, a snimke trebaju interpretirati dobro educirani i iskusni radiolozi. Digitalna mamografija, s flat panel detektorima (engl. *full flat pannel digital mammography*, FFPDM), omogućuje dobivanje vrlo oštne kontrastne snimke, naknadnu obradu slike i pohranu. U radne stanice integrirani su sustavi za kompjuterski asistiranu dijagnostiku (engl. *computer assisted diagnosis*, CAD) na kojima se slika obrađuje i prikazuje te brzo i djelotvorno označuje moguću patološku leziju. Ova tehnologija omogućuje prikaz s višim stupnjem pouzdanosti (osjetljivost za mikrokalcifikate = 97%), a korisnost je ekvivalentna dvostrukom očitavanju mamografskih snimki.(11)

Kako bi se nalazi mogli standardizirati pri dijagnostičkoj mamografiji i u mamografskom probiru nužno je upotrebljavati ACR-BIRADS klasifikaciju.

Mamografija je vrlo senzitivna pri otkrivanju karcinoma koji sadrže mikrokalCIFIKACIJE, a takvih je oko 50% (30–40% svih invazivnih karcinoma i 90% *in situ* karcinoma). Suvremeni uređaji omogućuju prikaz mikrokalCIFIKATA promjera 200-300 µm, koji predstavljaju najraniji detektabilni znak dukalnog karcinoma *in situ* i ne mogu se pouzdano prikazati drugim metodama.(11,14)

Vjerojatnost da se radi o karcinomu je vrlo velika kod spikuliranih lezija te kod karakterističnih mikrokalCIFIKATA malignog tipa, sitnih linearnih i razgranatih kalCIFIKATA. Sumnju na malignost pobuđuju i lezije nejasno ocrtanih ili mikrolobuliranih rubova, poremaćaj arhitektonike, nejasni rubovi žljezdanog parenhima, povećanje gustoće ili promjena kalCIFIKATA tijekom vremena. Asimetrično tkivo dojke, zadebljanje kože i trabekula, retrakcija ili devijacija bradavice te povećanje limfnih čvorova nalazi su koji uz druge nalaze podupiru sumnju na malignitet. Međutim, spikulirane tvorbe mogu stvarati i radijalni ožiljak, masna nekroza i ožiljci nakon operacije.

U benignih lezija specifična je samo u rijetkim slučajevima patognomoničnih benignih lezija poput uljnih cista, lipoma, hamartoma, ovapnjelih fibroadenoma te limfnih čvorova s tipičnim prikazom. (11)

No, kod većine mamografski otkrivenih promjena nalaz je nespecifičan i moguće je samo dati više ili manje vjerojatnu dijagnozu.

Stoga je perkutana punkcija ili biopsija vrlo važna za postavljanje odgovarajuće dijagnoze. *Core* biopsija je puno pouzdanija od citološke punkcije, a najveći i najreprezentativniji tkivni uzorci dobivaju se vakuumskom biopsijom pod nadzorom slikovnih metoda.(14–17)

Radiografska gustoća dojke uvelike se razlikuje među ženama iste životne dobi, ali i u iste žene tijekom života dolazi do normalnih fizioloških promjena gustoće. Za mlade žene, zbog predominacije žljezdanog parenhima, karakteristične su mamografski guste dojke. Guste dojke predstavljaju problem u dijagnostici jer se maligni tumori, zbog superpozicije okolnog gustog tkiva, često ne mogu uočiti na mamografiji.

Najčešće korištena klasifikacija gustoće, klasifikacija prema ACR, svrstava u tip 1 dojke s manje od 25% fibroglandularnog tkiva, tip 2 označava 25-49% fibroglandularnog tkiva, tip 3 označava 50-75% fibroglandularnog tkiva, a tip 4 preko 75% fibroglandularnog tkiva.

Kod izrazito gustih dojki (ACR tip 4) nije moguće prikazati preko 50% karcinoma

dojke. Nažalost, upravo je kod žena s izrazito gustim dojkama rizik nastanka karcinoma dojke 4-6 puta veći. Kod gustih dojki u kliničkoj je praksi potrebno učiniti komplementarni ultrazvučni pregled radi otkrivanja patoloških promjena koje se ne vide na mamografiji.

Iako i u starijoj životnoj dobi postoji određeni broj žena s povećanom gustoćom dojki, pogotovo u žena na hormonskoj nadomjesnoj terapiji, u pravilu u starijoj životnoj dobi dolazi do involucije žljezdanog parenhima i zamijene s masnim tkivom pa je osjetljivost mamografije u detekciji karcinoma relativno visoka. Naime, mamografija vrlo točno prikazuje tumore koji su gušći od okolnog tkiva stoga se u involutivnoj dojci oni mogu otkriti u vrlo ranoj fazi razvoja. Iznimno je važno redovito snimati dojke, uspoređivati s prethodnim snimkama te svaku novouočenu gustoću ili asimetriju dalje obraditi. U daljnjoj obradi moguće je snimiti dodatne mamografske projekcije i ciljane snimke, ultrazvučni pregled te punkciju i/ili biopsiju lezije pod nadzorom ultrazvuka ili stereotaksijsku mamografsku biopsiju. (11, 15–18)

Unatoč novim mogućnostima koje donosi tehnološki napredak, mamografijom nije moguće prikazati DCSI koji nemaju mikrokalcifikate, a koji su invazivniji i javljaju se u ranijoj dobi. Također, nije moguće prikazati dio invazivnih, pa čak ni palpabilnih karcinoma, posebice u gustim dojkama.

#### **4.2.1.2. Mamografski probir**

Odgovarajući program probira mora zadovoljiti vrlo zahtjevne kriterije. Bolest ili stanje mora imati visoku prevalenciju u populaciji, detektabilnu pretkliničku fazu te mogućnost adekvatne terapije koja poboljšava ishod. Mora postojati test ili metoda visoke osjetljivosti i specifičnosti koja je neinvazivna, može se primijeniti na veliku populaciju, sigurna je za pacijente te je financijski prihvatljiva. Glavna svrha probira je da smanji morbiditet i mortalitet od određene bolesti.

Za probir karcinoma dojke optimalnom dijagnostičkom metodom pokazala se upravo mamografija. Glavna svrha mamografskog probira je otkrivanje klinički nepalpabilnog okultnog karcinoma u ranoj fazi razvoja kada je liječenje uspješnije, prekida se rast karcinoma, njegov metastatski rasap i u konačnici smanjuje se mortalitet. Veliki programi mamografskog probira pokazali su smanjenje mortaliteta od 20-25% u skupini podvrgnutoj probiru. U razvijenim zemljama takvi programi provode se dugi niz godina, dok je program mamografskog probira u Hrvatskoj



započeo tek 2006. godine. U nekim zemljama, poput SAD-a, probir započinje u dobi od 40 godina. U Hrvatskoj u program probira uključene su sve žene u dobi 50-69 godina.

U toj dobi dojke su uglavnom involutivno promijenjene pa je moguće s relativno visokom osjetljivošću otkriti karcinom u ranoj fazi razvoja. Valja imati na umu da i u toj dobi postoji određen broj žena s radiografski gustim dojkama, kod kojih mamografija često ne može prepoznati karcinom te je uputno učiniti komplementarni ultrazvučni pregled. Pri opisu mamografskog nalaza vrlo je korisno upotrebljavati ACR-BIRADS klasifikaciju i poželjno je da nalaz probira očitavaju dva radiologa kako bi se smanjila mogućnost zabune.

Mamografski probir osobito je važan u skupini žena s povećanim rizikom (20-25% ili višim) razvoja karcinoma dojke za koje se preporučuje započeti probir 10 godina ranije nego u općoj populaciji, ali ne prije 25. godine. U visokorizičnoj skupini provodi se mamografski i MRI-probir jednom godišnje. Toj skupini pripadaju žene s pozitivnom obiteljskom anamnezom, utvrđenom *BRCA1/BRCA2* mutacijom ili srodnicama u prvom koljenu s istom mutacijom, koje su u ranoj životnoj dobi (10-30 godina) bile podvrgnute radioterapiji toraksa, te žene s rijetkim sindromima poput Li-Fraumeni ili Cowden sindroma.(19–21)

Mnogo se raspravlja i o negativnim stranama mamografskog probira. Velik problem predstavljaju lažno pozitivni nalazi koji rezultiraju nepotrebnim dodatnim pretragama, biopsijama, ponekad čak i operacijama, dodatnim troškovima, a u svakom slučaju uzrokuju nepotreban stres pacijentima. Treba imati na umu da je rizik lažno pozitivnog nalaza osobito velik kod mlađih žena.

Kao jedan od problema uočena je i hiperdijagnostika. Naime, nakon uvođenja mamografskog probira povećan je broj otkrivenih DCSI, ali također činjenica je da mnogi od tih karcinoma ne bi tijekom života progredirali u invazivne karcinome. Procjenjuje se da je takvih karcinoma oko 11-19% među karcinomima otkrivenim u probiru. (11,17,22,23)

Nadalje, treba imati na umu da u dojci mogu koegzistirati benigne i maligne promjene pa se ne smije zadovoljiti samo prikazom jedne patološke promjene, takozvani fenomen zadovoljstva potrage.

Područja inframamarne brazde i aksilarnog repa zahtijevaju posebnu pozornost jer se ne mogu vidjeti na kraniokaudalnim snimkama pa se na mediolateralnim kosim

snimkama mogu pogrešno protumačiti asimetričnim gustoćama. Asimetrične gustoće također predstavljaju dijagnostički problem te ih treba razjasniti ultrazvukom.(16)

Unatoč svojim ograničenjima mamografija ostaje najbolja i najisplativija raspoloživa metoda za smanjenje stope smrtnosti od karcinoma dojke.

#### **4.2.1.3. Digitalna tomosinteza**

Digitalna tomosinteza (DTS) nova je tehnika za unaprjeđenje detekcije i karakterizacije lezija dojke, posebice u žena s gustim dojkama. Ova trodimenzionalna RTG slikovna tehnika koristi rotirajuću rendgensku cijev koja u luku uskog kuta, od najčešće 15-50°, u kratkom vremenu od 5-25 sekundi, prikuplja slike multiplih projekcija koje se potom rekonstruiraju posebnim algoritmima kako bi se dobio prikaz tankih slojeva tkiva debljine 1mm.

Može se koristiti i u probiru i u dijagnostici, a doze zračenja su jednake ili neznatno više u odnosu na konvencionalnu mamografiju. Prema dosadašnjim spoznajama u usporedbi s konvencionalnom mamografijom ima veću osjetljivost, manji broj lažno pozitivnih rezultata te smanjuje potrebu za dodatnom obradom.

Serije tankih presjeka omogućuju bolju vizualizaciju mekotkivnih struktura, prikaz manjih i nekalcificiranih lezija te rješavaju probleme uzrokovane superpozicijom na 2D mamografiji. Omogućuju i bolji prikaz asimetrije i rubova lezije pa olakšavaju razlikovanje benignih i malignih lezija.

Bolja vizualizacija rubova lezije može otkriti finu spikuliranost rubova lezije, koja je ponekad jedini znak malignosti, a koja se drugim slikovnim metodama ne može prikazati. Analizom rubova lezije benigne se lezije, poput fibroadenoma i cista, mnogo lakše okarakteriziraju benignima, to pak dovodi do smanjenja potrebe za dodatnom obradom i smanjuje broj lažno pozitivnih rezultata.

U odnosu na konvencionalnu mamografiju DTS pokazuje prednosti i u određivanju veličine i lokalizacije lezije, karakterizaciji multiplih i multicentričnih lezija, ali nije došlo do poboljšanja prikaza mikrokalcifikata. Ukoliko lezija nije vidljiva drugim slikovnim metodama moguće je izvesti stereotaksijsku biopsiju pod nadzorom DTS.(24–28)

#### 4.2.1.4. Kontrastna digitalna mamografija

Kontrastna digitalna mamografija (engl. *contrast-enhanced digital mammography*, CEDM) je metoda koja uz intravensku upotrebu jednog kontrasta omogućuje prikaz neovaskularizacije u mamografskoj dijagnostici. Može se upotrebljavati kao suptrakcijski ili dvoenergetski CEDM.

Zbog ograničenja tehnike vremenske suptrakcije na prikaz jedne dojke u jednoj projekciji, dvoenergetski CEDM prevladava u upotrebi.

Dvoenergetski CEDM prikazuje dojke bilateralno u multiplim projekcijama suptrakcijom dvaju parova snimaka, snimke niske energije (engl. *low-energy image*) i snimke visoke energije (engl. *high-energy image*). Snimka niske energije koristi se kao standardna za prikaz morfologije, a snimka visoke energije se obrađuje da bi se prikazale samo lezije pojačanog kontrasta koje otkrivaju neovaskularizaciju. Ova metoda relativno je brza slikovna tehnika koja ima bolju dijagnostičku točnost u odnosu na samu mamografiju i kombinaciju mamografije i ultrazvuka. Trenutno klinička primjena ove metode preklapa se s indikacijama za MRI u procjeni multiplih i bilateralnih karcinoma, metastaza, ocjenjivanju nekonkluzivnih nalaza, postoperativnom praćenu rezidualne ili rekurentne bolesti, određivanju stadija bolesti te probiru u visokorizičnim skupinama. (29–33)

CEDM nije pokazala prednosti u odnosu na MRI u dijagnostičkoj djelotvornosti, osjetljivosti i procjeni veličine tumora. No, valja naglasiti da pokazuje bolju specifičnost, dijagnostičku podudarnost, višu pozitivnu prediktivnu vrijednost te niže stope lažno pozitivnih rezultata. Daljnje prednosti pred MRI su niska cijena, jednostavnost izvođenja, kratko trajanje, mogućnost prikaza mikrokalcifikata na snimkama niske energije te isključenje mogućnosti prekrivanja lezije normalnim tkivom dojke. Također, možemo ju smatrati alternativnom dijagnostičkom metodom u slučaju kontraindikacija za MRI kao što su strana tijela/uređaji u tijelu pacijenta, klaustrofobija, pretilost i slično.

Prednosti MRI ostaju mogućnost prikaza torakalne stijenke i cijele aksile, izostanak zračenja, manji rizik alergijskih reakcija na kontrastno sredstvo te mogućnost izvođenja biopsije pod nadzorom MRI. (34–37)

#### 4.2.2.1 Ultrazvuk

Ultrazvuk (UZV) je slikovna metoda koja omogućuje prikaz i razlikovanje struktura u dojci na temelju njihovih akustičkih svojstava s vrlo visokom rezolucijom, bez izlaganja ionizirajućem zračenju i bez štetnosti za pacijente. Suvremeni ultrazvučni uređaji koriste linearne sonde visokih frekvencija, 7-15 MHz, a omogućuju i prikaz protoka obojenim i *power-doplerom* te prikaz elastičnosti lezija sonoelastografijom.(11,14)

Koristi se kao inicijalna metoda u mladih žena, trudnica i žena s gustim dojkama. Također, koristi se kao komplementarna metoda mamografiji i u dijagnostici i u probiru kako bi se uočile lezije koje se mamografski ne vide zbog visoke gustoće parenhima i superpozicije sjena (preporuča se u BI-RADS kategorijama 3-5). Kombinacija mamografije i ultrazvuka može povećati ukupnu osjetljivost te omogućuje postavljanje dijagnoze u još 4,2-6 mamografski okultnih karcinoma dojke na 1.000 žena.(38–40)

Kod žena s mamografski otkrivenim lezijama UZV je najbolja metoda za nadzor punkcija ili biopsija lezija u dojci. Prolaz igle kroz tkivo i njezin položaj u leziji se prate u živom vremenu, na taj način moguće je bioptirati i površno te prepektoralno smještene lezije, što je vrlo teško ili nemoguće pod stereotaksijskim nadzorom. Steoretaksijski nadzor punkcije ili biopsije indiciran je jedino u lezijama koje se ne mogu ultrazvučno prikazati.

Žljezdani parenhim je na UZV hiperehogen, ciste su anehogene, a većina solidnih tvorbi prikazuju se kao hipoehogene tvorbe. Karcinomi su najčešće hipoehogeni, nepravilnih rubova s heterogenim unutrašnjim odjecima i distalnom akustičkom muklinom. Oko 25% karcinoma mogu imati sliku dobroćudnog fibroadenoma, dobroograničenih rubova s lobularnim konturama pa je u tim slučajevima svaka distalna akustička muklina visoko suspektna na karcinom. Lezije koje su UZV suspektne na malignost moraju imati bar dvije od navedenih osobina: spikuliranost, anguliranost rubova, izrazitu hipoehogenost, vidljive mikrolobulacije, ekstenziju prema vodovima te granajući obrazac. Sumnju na karcinom pobuđuju i vertikalne lezije s većim anteriornoposteriornim promjerom od laterolateralnog promjera.

Najvažniji nedostaci UZV kao dijagnostičke metode su nemogućost prikazivanja mikrokalcifikata koji su prvi znak karcinoma. Noviji uređaji visoke klase

mogu prikazati fokuse mikrokalcifikata, ali tek pri ciljanom UZV pregledu nakon što se mamografski prethodno lezija točno locira.

Također, problem predstavlja i velika ovisnost o individualnim kvalitetama i tehnici snimanja pojedinog liječnika koji izvodi pretragu.(11,14,15,19)

#### **4.2.2.2. Sonoelastografija**

Sonoelastografija je slikovna metoda koja ima mogućnost procjene tvrdoće odnosno elastičnosti tkiva. Razlikujemo dvije vrste sonoelastografije: *strain* sonoelastografiju (engl. *strain sonoelastography*, SSE) i sonoelastografiju posmičnog vala (engl. *shear-wave sonoelastography*, SWSE).

SSE je kvalitativna metoda u kojoj se uspoređuje deformacija tumorskoga tkiva i okolnog tkiva, ali nije moguće prikazati apsolutne vrijednosti tvrdoće tkiva u kPa. Deformaciju tkiva moguće je uzrokovati pritiskom sonde, praćenjem fizioloških pokreta pacijenta (poput disanja ili srčanih kontrakcija) ili korištenjem fokusiranoga ultrazvučnog pulsnog vala (engl. *acoustic radiation force impulse*, ARFI)

SWSE kvantitativna je metoda kojom je moguće izmjeriti apsolutnu vrijednost elastičnosti, odnosno tvrdoće tkiva u kPa. Za deformiranje tkiva koriste se ARFI, koji u tkivu generiraju posmične valove čija brzina ovisi o tvrdoći tkiva kojima prolaze. U ovim metodama postoji nekoliko načina kodiranja, a najčešće se kodira bojama superponiranim na konvencionalni B-prikaz ultrazvuka.

Početna kompresija predstavlja problem jer može dovesti do pogrešnih mjerenja i dati lažno visoke vrijednosti tvrdoće te ova metoda ovisi o iskustvu i tehnici snimanja pojedine osobe koja pretragu izvodi.(41,42)

Uz rutinsku upotrebu ultrazvuka u dijagnostici smatra se da je SWSE optimalna metoda kojom se na temelju definiranih kvantitativnih kriterija poboljšava specifičnost ultrazvuka pri karakterizaciji BIRADS 3 i BIRADS 4 lezija. Ona omogućuje procjenu elastičnosti cjelokupne tvorbe u dojci i okolnih tkiva u tri dimenzije, te pokazuje anatomska i patološka svojstva lezija u ravninama koje se ne mogu prikazati dvodimenzionalnim ultrazvukom. (11,43–45)

#### **4.2.2.3. Automatizirani ultrazvuk**

Automatizirani ultrazvuk cijele dojke (engl. *automated whole-breast ultrasound*, AWBUS) razvijen je kao alternativa konvencionalnom ultrazvuku. Ovom metodom može se dobiti preko 3.000 UZV presjeka u sagitalnoj, koronarnoj i transverzalnoj ravnini koji se naknadno revidiraju na radnim stanicama i vrši se 3D rekonstrukcija. U slučaju neodređenih nalaza pacijente se poziva na dopunski ultrazvučni pregled konvencionalnim UZV. (11,46,47)

AWBUS i konvencionalni ultrazvuk pokazuju dobru sveukupnu podudarnost u lociranju, ehogenosti, obliku i rubu lezija. Prilikom svrstavanja u BI-RADS kategorije AWBUS svrstava lezije u niže kategorije što se povezuje s veličinom i inhomogenosti lezije, promjenama u okolnom tkivu te prisutnosti mikrokalcfikacija. (48,49)

Klinička korist u usporedbi s konvencionalnim UZV još se istražuje, ali smatra se da su glavne prednosti AWBUS uređaja eliminacija utjecaja pregledavača, mogućnost odgođenog očitavanja snimki, skraćivanje UZV pregleda, reproducibilnost, visoka rezolucija, bolji kontrast i oštrina, 3D prikaz, mjerenje dopunskih tkivnih svojstava (brzina rasprostiranja zvuka i akustička atenuacija) te otkrivanje manjih i intraduktalnih lezija. Problem predstavljaju otežan prikaz aksilarne regije i vaskularizacije. (46–50)

#### **4.2.3.1. Magnetska rezonancija-MRI**

MRI izvodi se supravodljivim magnetima visoke snage magnetnog polja od minimalno 1,5 T s odgovarajućim zavojnicama za dojku uz intravensku primjenu paramagnetnih kontrastnih sredstava, gadolinij DTPA (engl. *diaminotetra-ethyl penta-acetic acid*, DTPA), te korištenjem točno propisanih sekvenci snimanja. Najosjetljivija je metoda oslikavanja promjena u dojci te može značajno povećati osjetljivost mamografije i ultrazvuka.

Dijagnostika promjena dojke temelji se na morfologiji lezije i prikazu patološke vaskularizacije, odnosno pojačanog nakupljanja kontrasta.

Dinamika preuzimanja i ispiranja kontrasta također je važna u razlikovanju benignih i malignih lezija jer i normalni parenhim te benigne lezije također nakupljaju kontrast, ali u pravilu sporije od malignih lezija. Dinamika se opisuje s tri tipa kinetičkih krivulja: perzistentna (s kontinuiranim preuzimanjem kontrasta - uglavnom benigne lezije), plato tip (relativno brzo preuzimanje kontrasta s postizanjem platoa - benigne i

maligne lezije) te *wash in-wash out* tip krivulje (s brzim preuzimanjem i brzim ispiranjem kontrasta - uglavnom maligne lezije). Područja nakupljanja kontrasta dijele se u fokuse, tvorbe i „*non-mass*“ lezije.

Benignim lezijama obično se pripisuju fokusi manji od 5 mm, tvorbe jasnih rubova s perzistentnim tipom kinetičke krivulje te *non-mass* lezije difuzne i simetrične distribucije te točkastog preuzimanja kontrasta.

Sumnju na malignost pobuđuju iregularne tvorbe, spikuliranih granica s *wash in-wash out* tipom kinetičke krivulje, *non-mass* lezije trokutaste segmentalne distribucije te heterogenog grudastog ili prstenastog preuzimanja kontrasta.

Iako je MRI ima vrlo visoku osjetljivost (93-100%), problem je relativno niska specifičnost (37-97%) upravo kao posljedica nakupljanje kontrasta i u brojnim benignim lezijama pa je u razlikovanju benignih i malignih lezija nespecifična. Prema novijim spoznajama mnogi DCIS bez mikrokalifikacija, koji se ne vide na drugim konvencionalnim metodama, mogu se uočiti na MRI. Gotovo svi DCIS visokog gradusa i mnogi DCIS umjerenog gradusa mogu se prikazati na MRI, dok se većina DCIS niskog gradusa prikazuju kao benigne lezije. Najveću proporciju stvarno pozitivnih nalaza možemo očekivati kod pacijentica s dokazanim LCIS (koji su često multifokalni i multicentrični što se teško uočava drugim metodama), mamografski vrlo gustim dojka te povišenim rizikom za karcinom. Međutim, oko 10% karcinoma ne možemo otkriti na MRI. Upravo zbog ovog razloga uvijek treba u procjeni koristiti i međusobno korelirati mamografiju, ultrazvuk i MRI.

MRI rutinski se koristi preoperativno za procjenu proširenosti tumora, utvrđivanje stadija i odlučivanje o terapijskom planu, procjenu odgovora na neoadjuvantnu terapiju, kod pacijentica s metastazama u aksilarnim limfnim čvorovima iz nepoznatog primarnog tumora te za utvrđivanje multifokalnosti/multicentričnosti i bilateraliteta. Također, koristi se i u pacijentica s poštenim kirurškim zahvatima za procjenu rezidualne ili rekurentne bolesti, za pacijentice sa silikonskim implantatima te u probiru žena s visokim rizikom za karcinom dojke. (11,14,15,51,52)

Dodatne mogućnosti u razlikovanju benignih i malignih lezija donosi i metoda DWI MRI (engl. *diffusion-weighted imaging*, DWI) koja mjeri *Brownian movement* ili difuziju molekula vode. Tumorske stanice zbog povećanja celularnosti i dezmostične reakcije uzrokuju prekid difuzije vode i smanjuje se difuzijska

konstanta (engl. *apparent diffusion coefficient*, ADC) što rezultira jačim signalom na DWI slikama. Također ova metoda može biti korisna u procjeni odgovora na neoadjuvantnu terapiju. Naime, tumorska nekroza oslobađa vodu u ekstracelularni prostor te dolazi do porasta ADC što možemo smatrati pokazateljem pozitivnog odgovora na neoadjuvantnu terapiju.

Pri razlikovanju lezija možemo se koristiti i MRI elastografijom te MRI spektroskopijom koje pružaju dodatne informacije na temelju elastičnosti odnosno kemijskog sastava suspektne regije.(29,52–54).

Većina lezija uočena na MRI može se prikazati *second-look* ultrazvukom koji je usmjeren na točno područje gdje je na MRI uočena patologija, ako se konvencionalnim ultrazvukom lezija ne može prikazati te je tada indicirana biopsija pod nadzorom MRI.



## 5. Zaključak

U dijagnostici promjena dojke i razlikovanju benignih i malignih lezija uloga radioloških slikovnih metoda od iznimnog je značaja. Iako se ponekad benigne i maligne lezije ne mogu pouzdano razlučiti konvencionalnim metodama, zbog međusobnog preklapanja karakteristika, radiološke slikovne metode i dalje su ključne u dijagnostici, ranom otkrivanju karcinoma, procjeni proširenosti te praćenju promjena dojke. Među najzastupljenije metode spadaju mamografija, ultrazvuk i magnetska rezonancija.

Kako bi se nalazi mogli standardizirati pri mamografiji, ultrazvuku i magnetskoj rezonanciji nužno je upotrebljavati ACR-BIRADS klasifikaciju koja omogućuje sustavno praćenje nalaza, statističku obradu i kontrolu kvalitete.

Mamografija ostaje najbolja dostupna slikovna metoda koja se upotrebljava za probir asimptomatskih žena zbog iznimne osjetljivosti za prikaz mikrokalifikata koji predstavljaju prvi znak razvoja karcinoma. Programi mamografskog probira pokazali su se djelotvornima u smanjenju mortaliteta od karcinoma dojke za oko 20-25%. Skupinu žena s visokim rizikom preporuča se uvesti u programe probira 10 godina ranije od opće populacije te uz mamografski probir uključiti u praćenje i magnetsku rezonanciju. Svaku suspektnu ili novouočenu promjenu potrebno je dalje obraditi.

Ultrazvuk se koristi kao inicijalna metoda u mladih žena, trudnica te kao komplementarna metoda u žena s gustim grudima jer je osjetljivost mamografije u tim slučajevima niska. Pokazao se i kao najbolja metoda za nadzor punkcije ili biopsije lezija dojke.

Magnetska rezonancija je najsloženija metoda s najvećom osjetljivošću za prikaz lezija s pojačanom vaskularizacijom, ali njezina je specifičnost niska što predstavlja problem u razlikovanju benignih i malignih lezija. MRI može značajno povećati osjetljivost mamografije i ultrazvuka. Koristi se u posebnim indikacijama poput procjene proširenosti i određivanja stadija bolesti, nakon poštenih kirurških zahvata za procjenu rezidualne ili rekurentne bolesti, kod žena sa silikonskim implantatima te u probiru u visokorizičnim skupinama.

Mamografija, ultrazvuk i MRI su komplementarne metode koje u kombinaciji pružaju najbolju osjetljivost za otkrivanje promjena dojke.

## 6. Zahvale

*Zahvaljujem svom mentoru prof. dr. sc. Borisu Brkljačiću na izdvojenom vremenu, pomoći i savjetima prilikom izrade ovog rada.*

*Zahvaljujem članovima povjerenstva doc. dr. sc. Gordani Ivanac i prof. dr. sc. Milanu Radošu na evaluaciji ovog rada.*

*Posebne zahvale zaslužuju moja obitelj i prijatelji. Hvala vam na razumijevanju i podršci tijekom studija te bezuvjetnoj ljubavi koju mi pružate.*

## 7. Popis literature

1. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Registar za rak Republike Hrvatske. Incidencija raka u Hrvatskoj 2016. 2016;(41).
2. Peuker Elmar T., Filler Timm J. PF. Cavitas toracis, toraks, prsni koš i prsna šupljina, diaphragma, ošit. In: Fanghanel J ,Pera F, Anderhuber F, Nitsch R, editor. Waldeyerova anatomija čovjeka. 1. hrvatsko izdanje. Zagreb: Golden marketing-Tehnička knjiga; 2009. p. 786–91.
3. Sadler T. Integumentary system. In: Sadler T, editor. Langman's Medical Embryology. 11.th edit. Baltimore, Maryland: Lippincott Williams & Wilkins; 2010. p. 348.
4. Jalšovec D. Regija prsa, regio pectoralis, i dojka, mamma. In: Jalšovec D, editor. Sustavana i topografska anatomija čovjeka. Zagreb: Školska knjiga; 2005. p. 379–80.
5. Jakić-Razumović J, Tomić S. Bolesti dojke. In: Damjanov I, Seiwerth S, Jukić S Nola M, editor. Patologija. 2014. p. 639–57.
6. Rendi Z. Čimbenici povećanog rizika za rak dojke, preventivna dijagnostika i strategija smanjenja rizika. Zbornik radova XXIV znanstvenog sastanka "Bolesti dojke" održanog 11.9.2014. u Hrvatskoj akademiji znanosti i umjetnosti. 2014;3–20.
7. Prevalence and penetrance of BRCA1 and BRCA2 mutations in a population-based series of breast cancer cases. Br J Cancer. 2000;83(10):1301–8.
8. Chavarri- Guerra Y, Hendricks CB, Brown S, Marcum C, Hander M, Segota ZE, et al. The Burden of Breast Cancer Predisposition Variants Across The Age Spectrum Among 10 000 Patients. J Am Geriatr Soc. 2019; 67(5):884-888.
9. Ayoub NM, Yaghan RJ, Abdo NM, Matalka II, Akhu-Zaheya LM, Al-Mohtaseb AH. Impact of Obesity on Clinicopathologic Characteristics and Disease Prognosis in Pre- and Postmenopausal Breast Cancer Patients: A Retrospective Institutional Study. J Obes. 2019;2019:1–11.
10. Čustović Fedor. Anamneza i fizikalni pregled. 5. izdanje. Zagreb: Školska knjiga; 2009. 59–60 p.
11. Brkljačić B, Ivanac G, Huzjan-Korunić R, Čikara I. Pomaci u slikovnoj dijagnostici bolesti dojke tijekom dvadesetpetogodišnjeg razdoblja. Zbornik radova XXV znanstvenog sastanka "Bolesti dojke" održanog 23.9.2015. u Hrvatskoj akademiji znanosti i umjetnosti; 2015;45-59.
12. D'Orsi CJ, Sickles EA, Mendelson EB, Morris EA et al. ACR BI-RADS Atlas, Breast Imaging Reporting and Data System. Reston, VA; 2013.
13. Šarčević B. Mamografsko patološka korelacija. Zbornik radova XXI. znanstvenog sastanka "Bolesti dojke" održanog 15. 09. 2011. u Hrvatskoj akademiji znanosti i umjetnosti; 2011;77–86.
14. Brkljačić B. Dojka. In: Brkljačić B; Brnić Z; Budiselić B i sur, editor. Radiologija. 3. izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2007. p. 353–60.

15. Brkljačić B, Ivanac G, Hrkać-Pustahija A, Huzjan-Korunić R, Čikara I. Uloga mamografije i ultrazvučnog pregleda dojke u otkrivanju preinvazivnih promjena i preteča raka dojke. Zbornik radova XX znanstvenog sastanka "Bolesti dojke" održanog 23.09.2010. u Hrvatskoj akademiji znanosti i umjetnosti; 2010;91–102.
16. Brkljačić B, Ivanac G, Huzjan-Korunić R, Čikara I. Kako smanjiti broj lažnopozitivnih i lažno negativnih mamografskih nalaza. Zbornik radova XXI znanstvenog sastanka "Bolesti dojke" održanog 15.09.2011. u Hrvatskoj akademiji znanosti i umjetnosti; 2011;63–72.
17. Brkljačić B, Čikara I, Ivanec G, Huzjan-Korunić R. Uloga mamografije u probiru za otkrivanje ranog i nesimptomatskog raka dojke. Zbornik radova XVIII znanstvenog sastanka "Bolesti dojke" održanog 25.09.2008. u Hrvatskoj akademiji znanosti i umjetnosti; 2008;53–66.
18. Brkljačić B. Dojka i bolesti dojke. In: Šimunić V, editor. Ginekologija. Zagreb: Naklada Ljevak; 2001. p. 497–507.
19. Brkljačić B, Ivanac G, Huzjan-Korunić R, Čikara I. Uloga slikovnih metoda u probiru žena s povećanim rizikom za rak dojke. Zbornik radova XXIV znanstvenog sastanka "Bolesti dojke" održanog 11.09.2014. u Hrvatskoj akademiji znanosti i umjetnosti; 2014;21–36.
20. US Preventative Service Task Force [Internet]. Available from: <https://www.uspreventiveservicestaskforce.org/Page/Document/UpdateSummaryFinal/breast-cancer-screening1>
21. American Cancer Society recommendations for early breast detection in women without breast symptoms [Internet]. Available from: <https://www.cancer.org/cancer/breast-cancer/screening-tests-and-early-detection/american-cancer-society-recommendations-for-the-early-detection-of-breast-cancer.html>
22. Screening. IUP on BC. The benefits and harms of breast cancer screening: an independent review. *Lancet*. 2012;380(9855):1778–86.
23. Chang JM, Moon WK, Cho N, Park JS KS. Breast cancer initially detected by handheld ultrasound: detection performance of radiologists using automated breast ultrasound data. *Acta Radiol*. 2011;52(1):8–14.
24. Phi X-A, Tagliafico A, Houssami N, Greuter MJW, de Bock GH. Digital breast tomosynthesis for breast cancer screening and diagnosis in women with dense breasts – a systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer*. 2018;18(1):380.
25. Helvie MA. Digital mammography imaging: breast tomosynthesis and advanced applications. *Radiol Clin North Am*. 2010;48(5):917–29.
26. Patterson SK, Roubidoux MA. Update on new technologies in digital mammography. *Int J Womens Health*. 2014;6(1):781–8.
27. Hooley RJ, Durand MA, Philpotts LE. Advances in digital breast tomosynthesis. *Am J Roentgenol*. 2017;208(2):256–66.

28. Nguyen T, Levy G, Poncelet E, Le Thanh T, Prolongeau JF, Phalippou J, et al. Overview of digital breast tomosynthesis: Clinical cases, benefits and disadvantages. *Diagn Interv Imaging*. 2015;96(9):843–59.
29. Baltzer PAT, Kapetas P, Marino MA, Clauser P. New diagnostic tools for breast cancer. *Memo*. 2017;10(3):175–80.
30. Tagliafico AS, Bignotti B, Rossi F, Signori A, Sormani MP, Valdora F, et al. Diagnostic performance of contrast-enhanced spectral mammography: Systematic review and meta-analysis. *Breast*. 2016;28:13–9.
31. Badr S, Laurent N, Régis C, Boulanger L, Lemaille S, Poncelet E. Dual-energy contrast-enhanced digital mammography in routine clinical practice in 2013. *Diagn Interv Imaging*. 2014;95:245–58.
32. Lalji U, Lobbes M. Contrast-Enhanced Dual-Energy Mammography: A Promising New Imaging Tool in Breast Cancer Detection. *Women’s Heal*. 2014;10(3):289–98.
33. Tennant SL, James JJ, Cornford EJ, Chen Y, Burrell HC, Hamilton LJ, et al. Contrast-enhanced spectral mammography improves diagnostic accuracy in the symptomatic setting. *Clin Radiol*. 2016;71(11):1148–55.
34. Xing D, Lv Y, Sun B, Xie H, Dong J, Hao C, et al. Diagnostic Value of Contrast-Enhanced Spectral Mammography in Comparison to Magnetic Resonance Imaging in Breast Lesions. *J Comput Assist Tomogr*. 2019;43(2):245–51.
35. Lewin J. Comparison of Contrast-Enhanced Mammography and Contrast-Enhanced Breast MR Imaging. *Magn Reson Imaging Clin N Am*. 2018;26(2):259–63.
36. Patel BK, Lobbes MBI, Lewin J. Contrast Enhanced Spectral Mammography: A Review. *Semin Ultrasound, CT MRI*. 2018;39(1):70–9.
37. Li L, Roth R, Germaine P, Ren S, Lee M, Hunter K, et al. Contrast-enhanced spectral mammography (CESM) versus breast magnetic resonance imaging (MRI): A retrospective comparison in 66 breast lesions. *Diagn Interv Imaging*. 2017;98(2):113–23.
38. Zhang Z, Zhang Z, Lehrer D, Jong RA, Pisano ED, Barr RG, et al. Detection of Breast Cancer With Addition of Annual Screening Ultrasound or a Single Screening MRI to Mammography in Women With Elevated Breast Cancer Risk. *JAMA*. 2012;307(13):1394.
39. Buchberger W, Geiger-Gritsch S, Knapp R, Gautsch K, Oberaigner W. Combined screening with mammography and ultrasound in a population-based screening program. *Eur J Radiol*. 2018;101:24–9.
40. Berg WA, Blume JD, Cormack JB, Mendelson EB, Lehrer D, Böhm-Vélez M, et al. Combined Screening With Ultrasound and Mammography vs Mammography Alone in Women at Elevated Risk of Breast Cancer. *JAMA* 2008;299(18):2151.
41. Barr RG. Future of breast elastography. *Ultrason (Seoul, Korea)*. 2019;38(2):93–105.

42. Barr RG. Sonographic Breast Elastography. *J Ultrasound Med.* 2012;31(5):773–83.
43. Brkljačić B, Divjak E, Tomasović-Lončarić Č, Tešić V, Ivanac G. Shear-wave sonoelastographic features of invasive lobular breast cancers. *Croat Med J.* 2016;57(1):42–50.
44. Berg WA, Cosgrove DO, Doré CJ, Schäfer FKW, Svensson WE, Hooley RJ, et al. Shear-wave Elastography Improves the Specificity of Breast US: The BE1 Multinational Study of 939 Masses. *Radiology.* 2012;262(2):435–49.
45. Yılmaz E, Yılmaz A, Aslan A, Inan I, Evren MC, Tekesin K. Real-Time Elastography for Differentiation of Breast Lesions. *Polish J Radiol.* 2017;82:664–9.
46. Kelly KM, Dean J, Lee S-J, Comulada WS. Breast cancer detection: radiologists' performance using mammography with and without automated whole-breast ultrasound. *Eur Radiol.* 2010;20(11):2557–64.
47. Kelly KM, Dean J, Comulada WS, Lee S-J. Breast cancer detection using automated whole breast ultrasound and mammography in radiographically dense breasts. *Eur Radiol.* 2010;20(3):734–42.
48. Wang H-Y, Jiang Y-X, Zhu Q-L, Zhang J, Dai Q, Liu H, et al. Differentiation of benign and malignant breast lesions: a comparison between automatically generated breast volume scans and handheld ultrasound examinations. *Eur J Radiol.* 2012;81(11):3190–200.
49. Yun G Bin, Jang M, Kim SM, Ahn HS, Yun B La. Reliability of automated breast ultrasound examination of suspicious breast masses: comparison to handheld breast ultrasound. *Ultrasonography.* 2018.
50. Padilla F, Roubidoux MA, Paramagul C, Sinha SP, Goodsitt MM, Le Carpentier GL, et al. Breast mass characterization using 3-dimensional automated ultrasound as an adjunct to digital breast tomosynthesis: a pilot study. *J Ultrasound Med.* 2013;32(1):93–104.
51. Gunduru M, Grigorian C. *Breast Magnetic Resonance Imaging (MRI).* StatPearls. StatPearls Publishing; 2019.
52. Lima ZS, Ebadi MR, Amjad G, Younesi L. Application of Imaging Technologies in Breast Cancer Detection: A Review Article. Open access Maced J Med Sci. 2019;7(5):838–48.
53. Leach MO. Application of magnetic resonance imaging to angiogenesis in breast cancer. *Breast Cancer Res.* 2001;3(1):22–7.
54. Spick C, Bickel H, Pinker K, Bernathova M, Kapetas P, Woitek R, et al. Diffusion-weighted MRI of breast lesions: a prospective clinical investigation of the quantitative imaging biomarker characteristics of reproducibility, repeatability, and diagnostic accuracy. *NMR Biomed.* 2016;29(10):1445–53.

## 8. Životopis

Rođena sam 10.03.1995. u Zagrebu. Od 2001. do 2009. godine pohađala sam Osnovnu školu Medvedgrad. Nakon završene osnovne škole upisala sam VII. gimnaziju u Zagrebu koju sam 2013. godine završila s odličnim uspjehom.

U akademskoj godini 2013./2014. upisala sam Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu koji od tada redovno pohađam.

Za vrijeme studija bila sam demonstrator na Katedri za internu medicinu na kolegiju Klinička propedeutika u KB Dubrava pod mentorstvom prof. dr. sc. Marka Banića i prof. dr. sc. Nevena Tudorića te na Katedri za pedijatriju pod mentorstvom prof.dr.sc. Doriana Tješića-Drinkovića u KBC-u Zagreb.

Aktivno se služim engleskim jezikom s položenom C2 razinom te njemačkim jezikom na C1 razini.