

Radiološka obrada bolesnica s iscjetkom iz bradavice

Tonklin, Ana

Master's thesis / Diplomski rad

2020

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:105:774144>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-24**



Repository / Repozitorij:

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



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Ana Tonklin

**Radiološka obrada bolesnica s iscjetkom iz
bradavice**

DIPLOMSKI RAD



ZAGREB, 2020.

Ovaj diplomski rad izrađen je u Kliničkom bolničkom centru Zagreb Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu u Kliničkom zavodu za dijagnostičku i intervencijsku radiologiju pod vodstvom doc. dr. sc. Maje Prutki i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2019/2020.

POPIS KRATICA

BI-RADS - sustav za radiološku klasifikaciju promjena u dojci (engl. *breast imaging reporting and data system*)

BRCA1 – Breast cancer 1 (Gen povezan s karcinomom dojke 1)

BRCA2 – Breast cancer 2 (Gen povezan s karcinomom dojke 2)

DCIS – duktalni karcinom *in situ*

DTD - digitalna tomosinteza dojke

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

ITC – Isolated Tumor Cells (Izolirane tumorske stanice)

LCIS – lobularni karcinom *in situ*

MR - magnetna rezonancija

NPV – negativna prediktivna vrijednost

PHD – patohistološka dijagnoza

PPV – pozitivna prediktivna vrijednost

SLN – Sentinel Lymph Node (Limfni čvor čuvar)

STIR – varijanta T1 snimke u kojoj se potiskuje signal masti (engl. *short tau inversion recovery*)

TNM – sustav za određivanje stadija tumora (engl. *tumor, lymph node, metastasis*)

UZV – ultrazvuk

SADRŽAJ

1 SAŽETAK	I
2 SUMMARY	II
3 UVOD	1
3.1 Iscjedak iz bradavice	1
3.2 Radiološka obrada dojke	4
3.2.1 Mamografija	4
3.2.2 Digitalna tomosinteza	5
3.2.3 Ultrazvuk	5
3.2.4 Galaktografija	6
3.2.5 Magnetna rezonancija	6
3.2.6 BI-RADS klasifikacija.....	7
3.3 Karcinom dojke	9
3.3.1 Epidemiologija.....	9
3.3.2 Faktori rizika	10
3.3.3 Vrste karcinoma dojke.....	13
3.3.3.1 Neinvazivni karcinom dojke	13
3.3.3.2 Invazivni karcinom dojke.....	14
3.3.4 Određivanje stadija karcinoma (<i>staging</i>)	16
4 HIPOTEZA	21
5 CILJ RADA	22
6 MATERIJALI I METODE	23
7 REZULTATI	26
8 RASPRAVA	29
9 ZAKLJUČAK	32
10 POPIS LITERATURE	33
11 ZAHVALE	37
12 ŽIVOTOPIS	38

1 SAŽETAK

Radiološka obrada bolesnica s iscjetkom iz bradavice

Ana Tonklin

CILJ: Svrha ovog istraživanja je analizirati točnost i kliničku vrijednost digitalne tomosinteze dojke (DTD) u bolesnica s iscjetkom iz bradavice te ju usporediti s drugim radiološkim metodama (mamografijom, ultrazvukom (UZV) i magnetnom rezonancijom (MR)) koje se koriste u obradi iscjetka iz bradavice.

MATERIJALI I METODE: U retrospektivno istraživanje uključene su 53 bolesnice prosječne dobi 54 godine s iscjetkom iz bradavice. Svim pacijenticama je učinjena DTD te su rezultati uspoređeni s mamografijom, UZV-om i MR-om. Nalazi mamografije, DTD, UZV-a i MR-a su kategorizirani prema BI-RADS klasifikaciji, gdje su kategorije 1-2 negativne, a 3-5 pozitivne. Konačna dijagnoza kod pacijentica sa sumnjivim radiološkim nalazom postavljena je na osnovi patohistološkog (PHD) nalaza uzorka tkiva, dok je potvrda benignog radiološkog nalaza zahtijevala nepromijenjenost nalaza u dvogodišnjem praćenju. Izračunata je dijagnostička točnost mamografije, DTD-a, UZV-a i MR-a u detektiranju karcinoma dojke.

REZULTATI: Od 53 bolesnice s iscjetkom iz bradavice, konačna PHD analiza je pokazala 6 (11.3%) malignih lezija. Sve maligne lezije su otkrivene kod bolesnica s patološkim iscjetkom. DTD i MR pokazale su visoku osjetljivost (100%) i negativnu prediktivnu vrijednost (100%) u otkrivanju karcinoma dojke kod pacijentica s iscjetkom iz bradavice. DTD je odnosu na MR pokazala veću specifičnost (82.9% vs. 61.9%). Mamografija je otkrivanju karcinoma dojke imala osjetljivost 83.3%, a specifičnost 76.6%. Osjetljivost i specifičnost UZV-a u otkrivanju karcinoma dojke iznosile su 66.7% i 57.5%.

ZAKLJUČAK: DTD ima veću specifičnost, a jednaku osjetljivost i negativnu prediktivnu vrijednost kao MR. Iz tog razloga trebamo razmotriti primjenu DTD kao alternativnu metodu MR-u u procjeni pacijentica s iscjetkom iz bradavice.

KLJUČNE RIJEČI: iscjedak iz bradavice, karcinom dojke, digitalna tomosinteza dojke

2 SUMMARY

Radiological imaging of patients with nipple discharge

Ana Tonklin

OBJECTIVE: The purpose of this study was to analyze the accuracy and clinical value of digital breast tomosynthesis (DBT) in patients with nipple discharge and to compare it with other radiological methods (mammography, ultrasound (US) and magnetic resonance imaging (MR)) used in the treatment of nipple discharge.

METHODS AND MATERIALS: This retrospective study included 53 patients with nipple discharge with an average age of 54 years. All patients underwent DBT and the results were compared to mammography, ultrasound and MR. The findings of mammography, DBT, ultrasound and MR were categorized according to the BI-RADS classification, where categories 1-2 were considered negative and 3-5 positive. The final diagnosis for patients with a suspicious radiological finding was made on the basis of the pathohistological (PHD) results of the tissue sample, while confirmation of the benign radiological finding required unchanged results in the two-year follow-up. The diagnostic accuracy of mammography, DTD, ultrasound, and MR for the detection of breast cancer were calculated.

RESULTS: Out of 53 patients with nipple discharge, the final PHD analysis showed 6 (11.3%) malignant lesions. All malignant lesions were detected in patients with pathological discharge. DBT and MR showed high sensitivity (100%) and negative predictive value (100%) in the detection of breast cancer in patients with nipple discharge. DBT showed greater specificity compared to MR (82.9% vs. 61.9%). Mammography had a sensitivity of 83.3% and a specificity of 76.6% in detecting breast cancer. The sensitivity and specificity of ultrasound in the detection of breast cancer were 66.7% and 57.5%, respectively.

CONCLUSION: DTD has higher specificity, and the same sensitivity and negative predictive value as MR. For this reason, the use of DBT as an alternative method to MR in the assessment of patients with nipple discharge should be considered.

KEYWORDS: nipple discharge, breast cancer, digital breast tomosynthesis

3 UVOD

3.1 Iscjedak iz bradavice

Iscjedak iz bradavice je glavni simptom u 2-5% žena zbog kojeg se javljaju liječniku na pregled dojki (1). Tijekom reproduktivne dobi do 80% žena će imati barem 1 epizodu iscjetka iz bradavice (2). To je treći najčešći razlog zbog kojeg se žene javljaju na pregled dojki, poslije mastodinije i palpabilnih masa dojki te ima prevalenciju od 5-10% (3). Iscjedak iz bradavice izaziva anksioznost kod pacijentica i zabrinutost liječnika (4). Iako većinu iscjedaka izazivaju benigna stanja, do 15% može biti maligne etiologije te je stoga bitna njihova pravilna evaluacija i obrada (2).

Iscjedak iz bradavice kategorizira se kao fiziološki ili patološki iscjedak (*Tablica 1*).

Fiziološki je iscjedak obično obostran, iz više kanalića, najčešće bijele boje, ali može biti i žute, zelene, sive ili smeđe boje. U iscjetku se ne nalazi krvi bez obzira na boju. Može biti povezan sa stimulacijom bradavica ili kompresijom dojki. Galaktoreja spada u fiziološki iscjedak te je normalna pojava u žena koje su trudne ili doje. Galaktoreju mogu uzrokovati i povišene vrijednosti prolaktina ili tireotropnog hormona, ali i neki lijekovi (1,5).

Patološki iscjedak iz bradavice predstavlja spontani, jednostrani, krvavi ili serozni iscjedak, često samo iz jednog izvodnog kanalića. Najčešća stanja koja mogu uzrokovati patološki iscjedak su intraduktalni papilom, proširenje izvodnih kanalića, karcinom i infekcija. Od svih navedenih, intraduktalni papilom je najčešći i na njega opada 57%. Drugi najčešći uzrok patološkog iscjetka je proširenje izvodnih kanalića koje je prisutno u 33% pacijentica. Karcinomi su uzrok samo 5-15% patoloških iscjedaka iz bradavice, a najčešći je duktalni karcinom *in situ* (1,5).

Tablica 1. Usporedba fiziološkog i patološkog iscjetka iz bradavice. Prema: Yoon JH i sur. (2017). (5)

	Fiziološki iscjedak iz bradavice	Patološki iscjedak iz bradavice
Manifestacija	Bilateralni	Unilateralni
	Više izvodnih kanalića	Jedan izvodni kanalić
Boja	Bistra ili bijela boja, žuta, zelena, smeđa, siva	Krvav, serozan
Krvni test	Negativan, bez obzira na boju	Pozitivan
Uzroci	Trudnoća/laktacija	Intraduktalni papilom
	Stimulacija bradavice/kompresija dojke	Proširenje izvodnih kanalića
	Endokrinološki poremećaji	Mastitis
	Lijekovi	Karcinom dojke

U obradi bolesnica s iscjetkom iz bradavice, koje ne doje treba uzeti detaljnu anamnezu i napraviti fizikalni pregled. U anamnezi treba obratiti pozornost o tome kakva je boja iscjetka, je li krvav, njegova učestalost, pojavljuje li se spontano ili je provociran manipulacijom dojke. Osim detaljne anamneze o karakteristikama iscjetka treba uzeti i anamnezu o lijekovima koje pacijentica uzima te ispitati je li bilo nedavne traume. Fizikalni pregled dojke čine inspekcija i palpacija. Inspekcijom treba vidjeti jesu li dojke simetrične, ima li abnormalnosti kože, edema ili eritema te položaj bradavica. Palpacija se izvodi prvo u sjedećem, a zatim i ležećem položaju bolesnice. Palpirati treba sve kvadrante dojke. Na kraju treba provocirati stvaranje iscjetka laganim pritiskom na areole da se procjeni koji kanalići sudjeluju u njegovu stvaranju. Ako se na temelju anamneze i fizikalnog pregleda radi o fiziološkom iscjetku ne treba dodatno raditi radiološku obradu, no radi li se o patološkom iscjetku ona je nužna (1,3).

U dijagnostici patološkog iscjetka koriste se različite dijagnostičke metode u skladu s preporučenim kriterijima koje je izdao ACR (*American College of Radiology*) (6).

- Kod žena i muškaraca starosti 40 ili više inicijalna obrada predstavlja mamografiju ili digitalnu tomosintezu dojke (DTD). Ultrazvuk (UZV) predstavlja komplementarnu metodu. Mamografija se treba ponoviti ako je od prošle prošlo > 6 mjeseci. UZV može biti primarna inicijalna obrada ako je pacijentica bila nedavno na mamografiji ili je trudna. Iako magnetna rezonancija (MR) dojki i galaktografija nisu preporučene inicijalne dijagnostičke pretrage, mogu biti korisne u slučaju negativnih standardnih pretraga.
- Kod žena u dobi 30 do 39 godina inicijalna dijagnostička pretraga može biti mamografija ili UZV. Mamografija/DTD predstavljaju inicijalnu pretragu kod muškaraca iste dobi, zbog visoke incidencije karcinoma dojke u muškaraca s patološkim iscjetkom, uz dopunu UZV-om. Iako magnetna rezonancija (MR) dojki i galaktografija nisu preporučene inicijalne dijagnostičke pretrage, mogu biti korisne u slučaju negativnih standardnih pretraga.
- Kod žena dobi 30 godina i mlađe UZV je inicijalna obrada. Mamografija ili DTD su dodatne metode ako UZV pokaže sumnjive promjene ili kod pacijentica s povećanim rizikom obolijevanja od karcinoma dojki.
- Kod muškaraca dobi 25 do 30 godina mamografija ili DTD su inicijalne dijagnostičke pretrage uz dopunu UZV-om, zbog visoke incidencije karcinoma dojke u muškaraca s patološkim iscjetkom. Za muškarce dobi 25 godina ili mlađe, UZV je inicijalna obrada, uz dodatak mamografije ako je indicirana (6).

3.2 Radiološka obrada dojke

Prije radiološke obrade dojke treba uzeti detaljnu anamnezu pacijentice i napraviti fizikalni pregled koji se sastoji od inspekcije i palpacije dojke. Mamografija i UZV, zasebno ili u kombinaciji, ostaju primarne metode oslikavanja koje se koriste u dijagnostici bolesti dojke. Druge tehnike oslikavanja, poput MR-a, koriste se ako postoje specifične indikacije i ne smatraju se inicijalnim metodama oslikavanja (7). Dijagnoza se potvrđuje patohistološkim (PHD) nalazom uzorka dobivenog biopsijom ili citološkom punkcijom (8).

3.2.1 Mamografija

Mamografija je najvažnija radiološka slikovna metoda u dijagnostici bolesti dojki. Primjenjuje se za karakterizaciju lezija kod simptomatskih bolesnica (dijagnostička mamografija) i za probir (*screening*) asimptomatskih žena. Standardno treba snimati kraniokaudalne i kose mediolateralne snimke svake dojke (ukupno 4 snimke). Ove snimke iz dviju projekcija omogućuju analizu svih dijelova dojke, lociranje lezija u dojci te karakterizaciju lezija. Suvremeni uređaju omogućuju prikaz mikrokalifikacija promjera 200-300 μm , koji predstavljaju najraniji detektibilni znak karcinoma dojke i ne mogu se pouzdano prikazati drugim slikovnim metodama. Mamografija je osobito točna u prikazu tumora kod starijih žena. Kod njih su dojke involutivno promijenjene, u dojka prevladava masno tkivo, a žljezdani parenhim je atrofičan te se stoga vrlo točno prikazuju tumori koji su gušći od okolnog tkiva. Kod mladih žena dojke su mamografski „guste“ te se tumori ne mogu uvijek uočiti zbog superpozicije okolnog gustog tkiva. Tada je potrebno učiniti komplementarni UZV pregled (9).

3.2.2 Digitalna tomosinteza

Očekuje se da će digitalna tomosinteza dojke (DTD) prevladati ograničenja mamografije uzrokovana preklapanjem normalnih i patoloških tkiva tijekom standardne dvodimenzionalne (2D) projekcije (10–13). Kod pregleda s DTD-om, rendgenska se cijev kreće duž luka tijekom ispitivanja, a konačan broj 2D projekcija dobiva se unutar ograničenog kuta. 3D volumen komprimirane dojke rekonstruiran je iz 2D projekcija, omogućujući poboljšanje informacija sadržanih u svakoj ravnini, istodobno zamagljujući informacije izvan fokusa. Stoga, DTD može pružiti bolju vizualizaciju tkiva pružanjem informacija o 3D tkivu bez preklapanja. Nekoliko studija je pokazalo da DTD može pružiti izvrsnu dijagnostičku točnost, ne samo u rutinskoj dijagnostičkoj praksi (12,14–17), već i u probiru karcinoma dojke (18) i procjeni lezija dojki (19). Ograničenja DTD koja se moraju uzeti u obzir su povećana doza zračenja, dulje vrijeme potrebno za analizu i povećani troškovi u usporedbi sa standardnom digitalnom mamografijom (20).

3.2.3 Ultrazvuk

Ultrazvuk (UZV) dojke je vrlo ugodna dijagnostička metoda za bolesnicu, nema izlaganja ionizirajućem zračenju, nema nikakvih štetnih djelovanja i može se ponavljati koliko je god puta indicirano. Za pregled dojke koriste se linearne sonde visoke frekvencije (7-15 MHz). Osobito je pogodan za pregled mlađih žena i trudnica, kao i u ostalih žena kod kojih je žljezdani parenhim obilan, kad su dojke mamografski „guste“. Karcinomi su na UZV-u najčešće hipoehogeni, nepravilnih rubova s heterogenim unutrašnjim odjecima, a često imaju stražnju akustičku muklinu. Nedostaci ultrazvučne dijagnostike u usporedbi s mamografijom su nemogućnost sigurnog prikaza mikrokalcifikacija i činjenica da nalaz ultrazvuka ovisi o educiranosti i iskustvu liječnika. Korisno je kombinirati ultrazvučni i mamografski nalaz za postizanje što veće točnosti dijagnoze (9).

3.2.4 Galaktografija

Galaktografija je radiološka metoda prikaza mliječnih kanalića nakon injiciranja vodotopljivog kontrastnog sredstva u mliječni kanalić. Nakon injiciranja snimanje se radi na isti način kao kod mamografije, a na snimkama u slučaju patoloških procesa u mliječnim kanalima nalaze se defekti punjenja u stupcu kontrastnog sredstva. Kod intraduktalnog raka defekt punjenja je obično neravnijih kontura, a zbog infiltracije stijenke kanalića kontrast može prodrijeti u okolno tkivo dojke (9). Galaktografija ima poteškoća u razlikovanju malignih i benignih lezija. Primarna vrijednost galaktografije nije utvrditi je li operacija indicirana, već pronaći točno mjesto intraduktalnih lezija kako bi se pomoglo u odabiru odgovarajuće operacije (6). Indicirana je kod krvavih iscjedaka i kod suspektnog citološkog nalaza eksprimata dojke (9).

3.2.5 Magnetna rezonancija

Magnetna rezonancija (MR) dojke uz primjenu kontrasta najosjetljivija je metoda oslikavanja u otkrivanju patologije u dojci te može kao dodatna metoda povećati osjetljivost mamografije i UZV-a u otkrivanju patologije u dojci u sekvencioniranoj skupini pacijentica. MR dojke se na najkvalitetniji način izvodi na supravodljivim magnetima visoke snage magnetnog polja (1-1.5 T), uz korištenje posebnih zavojnica za dojke (*breast coils*), te uz i.v. aplikaciju paramagnetnih kontrastnih sredstava (9). Zbog visoke dijagnostičke osjetljivosti u gustom tkivu dojke, MR je vrijedan dodatak kod dijagnostičke obrade pacijentica s abnormalnostima dojke ili biopsijom potvrđenom karcinomu. Bitna prednost je i neizlaganje ionizirajućem zračenju (21). Danas se MR rutinski koristi za: 1) pacijentice sa silikonskim implantatima i 2) pacijentice čije je dojke teško prikazati uporabom mamografije i UZV-a, a koje su imale parcijalnu resekciju dojke, aksilarne metastaze u limfne čvorove iz nepoznatog primarnog tumora, poslijeoperacijske ožiljke ili su imale dokazani karcinom jedne dojke, a MR se koristi za isključenje multifokalnosti/ multicentričnosti (9). Lezije se na snimkama MR obzirom na veličinu dijele na fokuse i tvorbe. Fokusi su nespecifične i

jako malene promjene koje je teško okarakterizirati. Tvorbe su veće, zauzimaju određen volumen dojke te su karakterizirane oblikom, rubom i značajkama preuzimanja kontrasta. Oblik može biti okrugao, ovalan, lobularan ili nepravilan, a rubovi glatki, iregularni ili spikulirani. Nakon iniciranja kontrasta povećanje tvorbe može biti homogeno ili heterogeno. Heterogeno je karakteristično za maligne lezije. Osim morfoloških, analiziraju se i kinetičke karakteristike lezija. One ovise o brzini nakupljanja i prolaska kontrasta kroz suspektne lezije te se opisuju pomoću tri vrsta krivulja, I, II i III. Krivulja tip I (perzistentna krivulja) karakteristična je za benigne lezije. Krivulju tip II (plato tip krivulje) mogu imati benigne i maligne lezije. Krivulja tip III (wash-out tip krivulje) karakteristična je za maligne lezije. Značajni nedostatak MR je niska specifičnost koja u kombinaciji s visokom osjetljivošću može dovesti do nepotrebnih biopsija, anksioznosti pacijentica i troškova (21). MR ne može prikazati 5-12% infiltrativnih karcinoma dojke te čak 30-70% neinfiltrativnih karcinoma dojke pa je znatno inferiorna mamografiji u otkrivanju *in situ* karcinoma dojke (9).

3.2.6 BI-RADS klasifikacija

BI-RADS (*Breast Imaging and Reporting Data System*) klasifikacija koristi se u opisu nalaza slikovnih metoda sa svrhom jednoznačnog tumačenja nalaza između različitih liječnika i ustanova. Kategorije ocjenjivanja prvo su bile razvijene za mamografiju, a kasnije prilagođene za MR i UZV. Ove klasifikacija kategorizira lezije u dojkama, na temelju najnepovoljnije karakteristike lezije, u jednu od sedam kategorija (22).

BI-RADS 0: nepotpun nalaz. Potrebna je dodatna slikovna pretraga ili prethodni mamogram.

BI-RADS 1: negativni nalaz. Ne zahtijeva daljnju obradu.

BI-RADS 2: nalaz s benignim promjenama. Ne zahtijeva daljnju obradu.

BI-RADS 3: vjerojatno benignan nalaz. Vjerojatnost da je lezija maligna je < 2%. Indicirane su kontrole svakih 6 mjeseci tijekom 3 godine kako bi se potvrdila benignost promjene.

BI-RADS 4: suspektna promjena. Vjerojatnost malignosti lezije je 2 – 94%. Lezije se dalje mogu podijeliti na 3 kategorije: 4A (niska vjerojatnost malignosti, 2 – 9%), 4B (umjerena vjerojatnost malignosti, 10 – 49%) i 4C (visoka vjerojatnost malignosti, 50 – 94%). Potrebna je dodatna obrada kako bi se dobila tkivna dijagnoza zbog visoke vjerojatnosti malignosti.

BI-RADS 5: promjena visoko suspektna za malignitet. Vjerojatnost da je lezija maligna je > 95%. Potrebna je dodatna obrada kako bi se dobila tkivna dijagnoza zbog visoke vjerojatnosti malignosti.

BI-RADS 6: biopsijom dokazan malignitet. Pacijentice su u pripremi ili tijeku terapijskih postupaka (23).

3.3 Karcinom dojke

3.3.1 Epidemiologija

Karcinom dojke je najčešći karcinom koji se pojavljuje u žena. Uzrokuje oko 20% smrti u ženskoj populaciji te je stoga velik društveni i zdravstveni problem, posebice u razvijenim zemljama (24).

GLOBOCAN procjenjuje da je 2018.godine od karcinoma dojke oboljelo 2.1 milijuna žena, a umrlo nešto više od 620 tisuća. Najčešće je dijagnosticiran karcinom u većini zemalja svijeta (154 od 185) te je i najčešći uzrok smrti od karcinoma u preko 100 zemalja (25).

Prema podacima Registra za rak Republike Hrvatske 2017.godine, dojka je najčešće sjelo raka u žena (25%). Te godine je zabilježeno 2767 slučajeva raka dojke u žena (grupa stopa incidencije 129.7/ 100.000, a standardizirana (EU) 92.4/100.000). U trenutku dijagnoze u 1015 bolesnica karcinom je bio lokaliziran (38.4%), u 652 regionalno proširen (24.7%), 98 bolesnica je imalo udaljene metastaze (3.7%), a u 875 je stadij bio nepoznat (33.1%). Najviša stopa incidencije zabilježena je u Gradu Zagrebu (657 novooboljelih), a najmanja u Ličko – Senjskoj županiji (27 novooboljelih) (26).

Rak dojke nalazi se na 7.mjestu uzroka svih smrti žena u Hrvatskoj u 2018.godini (789 od 26.742 umrlih žena), iza zloćudnih novotvorina debelog crijeva (919 od 26.742 umrlih žena) i zloćudnih novotvorina dušnika i pluća (860 od 26.742 umrlih žena). Od raka dojke umrlo je 3% ukupno umrlih žena (27).

Nacionalni program ranog otkrivanja raka dojke „Mamma“ u Hrvatskoj usvojen je na sjednici Vlade Republike Hrvatske 29.lipnja 2006.godine. Ciljna populacija su žene u dobi od 50-69 godina koje u okviru programa mogu obaviti mamografski pregled svake dvije godine. Više od 90% bolesnica se može izliječiti ako se dijagnoza karcinoma postavi u ranom stadiju i ispravno liječi. Petogodišnje preživljenje tada iznosi 97% (28).

3.3.2 Faktori rizika

U današnje vrijeme poznato je mnogo faktora rizika koji su povezani s karcinomom dojke, iako njegova etiologija još nije razjašnjena do kraja. U *Tablici 2.* navedeni su faktori rizika za razvoj karcinoma dojke, njima pridruženi relativni rizici i visokorizične grupe.

Tablica 2. Faktori rizika za karcinom dojke. Prema: K McPherson i sur. (2000). (29)

FAKTOR	RELATIVNI RIZIK	VISOKORIZIČNA GRUPA
Dob	>10	Žene starije životne dobi
Geografski položaj	5	Razvijenije države
Starost pri 1.mjesečnici	3	Menarha prije 11.godine
Starost pri menopauzi	2	Menopauza nakon 54.godine
Starost pri 1.porodu	3	Prvo dijete u ranim 40-ima
Obiteljska anamneza	≥2	Karcinom dojke u 1.koljenu u mlađoj dobi
Prijašnja benigna bolest dojke	4-5	Atipična hiperplazija
Karcinom 2.dojke	>4	
Socioekonomski status	2	Grupe I i II
Prehrana	1.5	Prehrana bogata zasićenim masnim kiselinama
Tjelesna masa		
Prije menopauze	0.7	BMI > 35
Poslije menopauze	2	BMI > 35
Konзумacija alkohola	1.3	Prekomjerna konzumacija
Ekspozicija ionizirajućem zračenju	3	Abnormalna ekspozicija ionizirajućem zračenju nakon 10.godine
Uzimanje egzogenih hormona		
Oralni kontraceptivi		
Hormonsko nadomjesno liječenje	1.24	Trenutačno uzimanje
Dietilstilbestrol	1.35	Korištenje ≥ 10 godina
	2	Korištenje tijekom trudnoće

Glavni čimbenik rizika je spol. Karcinom dojke je bolest koja se pretežno pojavljuje kod žena, iako ga mogu dobiti i muškarci s incidencijom od približno 1% one koja se pojavljuje kod žena (30).

Osim spola, dob je jedan od najvažniji čimbenika rizika za razvoj karcinoma dojke te je incidencija visoko povezana s povećanjem dobi (31). Incidencija se udvostručuje otprilike svakih 10 godina do menopauze, a nakon toga stopa povećanja drastično usporava. U usporedbi s karcinomom pluća, incidencija je viša u mlađoj životnoj dobi (29).

Genska je predispozicija prepoznata unutar nekih obitelji, a takvi se karcinom nazivaju hereditarnim karcinomima dojke. U tu se skupinu svrstava oko 10% žena u kojih je dijagnosticiran karcinom dojke. Sklonost je posebno izražena ako je rak dojke nastao u članova obitelji u mlađoj životnoj dobi i ako se pojavljuje obostrano. U 25% žena nastanak raka povezuje se s mutacijom dvaju supresorskih gena *BRCA1* i *BRCA2*. U hereditarnim se karcinomima jedan mutirani *BRCA* – alel nasljeđuje, dok se drugi inaktivira somatskom mutacijom. Mutacije navedenih gena se malokad nalaze u skupini bolesnica u kojih genska sklonost nije utvrđena (24).

Reproduktivni rizični faktori uključuju ranu menarhu, kasnu menopauzu, nuliparitet i kasnu prvu trudnoću. Svi ovi faktori uključuju produljeno djelovanje estrogena na tkivo dojki (30). Rizik je manji i u žena koje su svoju djecu dojile dulje vrijeme (24).

Prethodne lezije dojke povećavaju rizik za razvoj karcinoma. Žene s atipičnom hiperplazijom imaju 4-5x veći rizik da razviju karcinom od žena koje nemaju nikakve proliferativne promjene. Žene koje uz atipičnu hiperplaziju imaju i pozitivnu obiteljsku anamnezu karcinoma dojke u 1.koljenu imaju 9x veći rizik (29). Rizik je povećan i u onih bolesnica u kojih se karcinom nalazi u suprotnoj dojci ili u onih kojima je dijagnosticiran karcinom endometrija ili neki funkcionalni tumor jajnika koji stvara estrogene (24).

Izloženost ionizirajućem zračenju, posebice u mlađoj životnoj dobi i u većim dozama povećava rizik za nastanak karcinoma dojke (24). Primjerice, žene u doba puberteta i ranim 20-ima koje su zračile prsa zbog Hodgkinovog limfoma imaju rizik od 20-30% da razviju karcinom dojke za 10 do 30 godina. Starije žene koje primaju zračenje nemaju taj rizik (32).

Egzogeni estrogene još uvijek imaju nejasan i upitan utjecaj na razvoj karcinoma dojke. Neki podaci pokazuju da se rizik povećava u žena koje su uzimale velike doze estrogena u terapijske svrhe. Nema jasnih pokazatelja da oralna kontraceptivna sredstva utječu na povišenje rizika za nastanak karcinoma dojke (24).

Životne navike također imaju utjecaj na razvoj karcinoma dojke. Uloga prehrane još je uvijek nedovoljno istražena. Konzumacija voća i povrća vjerojatno neznatno smanjuje rizik, a umjereno unošenje alkohola i te unošenje veće količine mesa povećava taj rizik. Pijenje kave i pušenje cigareta nije povezano s povećanim rizikom za razvoj karcinoma dojke (24). Pretilost je povezana s 2x većim rizikom za razvoj karcinoma dojke u postmenopauzalnih žena, dok je u premenopauzalnih povezana sa smanjenom incidencijom (29).

3.3.3 Vrste karcinoma dojke

Karcinom dojke zloćudni je epitelni tumor dojke koji najčešće nastaje proliferacijom epitela terminalnih kanalića ili duktulo – lobularnih jedinica. Gotovi svi spadaju u histološku sliku adenokarcinoma dok su ostali rijetkost.

Dijele se se na neinvazivne (karcinomi *in situ*) i invazivne. Neinvazivni su oni kod kojih je neoplastična proliferacija epitelnih stanica ograničena na duktuse i lobuluse bazalnom membranom. Invazivni karcinomi su probili bazalnu membranu i rastu unutar strome dojke.

U neinvazivne karcinome spadaju duktalni karcinom *in situ* (DCIS) i lobularni karcinom *in situ* (LCIS). U invazivne karcinome spadaju duktalni invazivni karcinom, lobularni invazivni karcinom, Pagetova bolest bradavice, mucinozni karcinom, tubularni karcinom, inflamatorni karcinom i drugi (24,32).

3.3.3.1 Neinvazivni karcinom dojke

DCIS najčešći je oblik preinvazivnog karcinoma dojke (80%). U 10-20% pacijenata promjene su bilateralne. Najčešće se nalazi u žena između 40 i 60 godina starosti. Promjene nisu makroskopski vidljive i ne palpiraju se. DCIS se gotovo uvijek dijagnosticira mamografijom zbog kalcifikacije sekretornog materijala ili nekrotičnog ostatka.. Bez probira, manje od 5% karcinoma je detektirano kada još nije probilo bazalnu membranu, a DCIS čini 15-30% svih karcinoma u populacijama s probirom mamografije. Mastektomija je kurativna u više od 95% žena (24,32).

LCIS rijedak je zloćudni tumor. On se obično dijagnosticira mikroskopski, pri pregledu biopsičkih uzoraka dojke koji su uzeti zbog nekih drugih razloga. LCIS čini oko 20% preinvazivnih karcinoma dojke. U trećine je obostran i pojavljuje se u mlađih žena (90% u dobi prije menopauze). Invazivni se karcinom razvije u 25-35% žena tijekom 20 do 30 godina. Makroskopski se gotovo nikada ne može uočiti, a obično se ne vidi ni mamografskim pregledom budući da nije povezan s kalcifikacijama. Nalaz LCIS-a indikator je za razvoj invazivnog lobularnog karcinoma budući da se on pojavi u trećine bolesnica nakon dugogodišnjeg praćenja u istoj ili drugoj dojci (24,32).

3.3.3.2 Invazivni karcinom dojke

Duktalni invazivni karcinom čini većinu karcinoma dojke (80%). Nastaje iz epitela terminalnih kanalića dojke na ulazu u lobule. Obično se ova vrsta tumora naziva invazivnim karcinomom dojke ne-specijalnog tipa (engl. *not special type* - NST) za razliku od posebnih vrsta koje će biti dalje navedene. Tvorba je jako tvrda pri rezanju, daje otpor pa se zbog tvrdoće naziva sciroznim rakom. U ranome stadiju očituje se kao kvržica čvrste konzistencije, a većina se tumora dijagnosticira palpacijom ili mamografijom (24).

Lobularni invazivni karcinom nastaje u terminalnoj duktalno-lobularnoj jedinici. Čini oko 10% svih invazivnih karcinoma. Uočen je porast incidencije u žena starijih od 50 godina koje koriste hormonsku nadomjesnu terapiju. Većinom se mogu napipati, no u manjeg broja pacijentica ne izazivaju dezmozoplastičnu reakciju te se tada ne mogu napipati ni uočiti mamografski jer raste u obliku tračaka u normalnom žljezdanom tkivu dojke. Tada se uočavaju u kasnijem stadiju bolesti što dovodi do lošije prognoze (24).

Pagetova bolest bradavice poseban je oblik duktalnog karcinoma. Nastaje u glavnim izvodnim kanalićima dojke kao neinvazivni duktalni karcinom i širi se proksimalno prema koži koju sekundarno zahvaća. Tumor se očituje promjenama na bradavici. Koža djeluje zadebljana, hrapavo ili ulcerirano, često vlaži. Unutar epidermisa nalaze se velike stanice hipokromatske jezgre obilnih svijetlih citoplazmi (Pagetove stanice). U nekih se bolesnica mogu naći i žarišta invazivnog karcinoma. Tada 25-60% bolesnica ima metastaze u aksilarnim limfnim čvorovima u trenutku postavljanja dijagnoze (24).

Mucinozni karcinom je tumor koji stvara veliku količinu sluzi unutar koje se nalaze nakupine tumorskih stanica. Čini oko 2% svih tumora, a javlja se u starijih žena. Metastaze u aksilarne limfne čvorove su iznimno rijetke, a desetogodišnje preživljenje je 80-100% (24).

Tubularni karcinom je rijedak tip invazivnog karcinoma s izrazito dobrom prognozom. Građen je od tubula obloženih jednim redom kubičnih, atipičnih epitelnih stanica okruženih vezivnom stromom. Pojavljuje se u nešto starijih žena, malen je i malokad zahvaća limfne čvorove, a najčešće je slučajan nalaz na mamografskom probiru. Ima odličnu prognozu, a recidivi su rijetki (24).

Inflamatorni karcinom je rijedak, ali agresivan tip lokalno proširenog raka dojke. Dojka je klinički crvena, otečena i topla, a histološki se u potkožnom tkivu vide prošireni limfni prostori koji su ispunjeni tumorskim stanicama. Često su negativni na hormonske receptore, HER2 pozitivni, i imaju mutaciju *TP53* gena. Javlja se češće u mlađih žena. Uvođenjem kemoterapije i multimodalnog liječenja prognoza je posljednjih godina bolja (24).

3.3.4 Određivanje stadija karcinoma (*staging*)

TNM sustav za stupnjevanje karcinom dojke je međunarodno priznat sustav pomoću kojeg utvrđujemo stadij bolesti. Stadij bolesti je mjera proširenosti bolesti koja nam služi za procjenu prognoze i donošenje odluke o terapijskom pristupu. TNM sustav koristi tri parametra za opis stadija bolesti. Slovo T označava lokalni rast primarnog tumora, N označava zahvaćenost limfnih čvorova, a M prisutnost udaljenih metastaza. Ovaj nam sustav omogućava procjenu prognoze bolesti, evaluaciju rezultata liječenja te usporedbu rezultata. Tumori većih dimenzija, sa zahvaćenim limfnim čvorovima i udaljenim metastazama pripadaju u viši stadij te imaju lošiju prognozu (33).

TNM klasifikacija uključuje četiri klasifikacije: kliničku, patološku, klasifikaciju u slučaju recidiva tumora te klasifikaciju prilikom obdukcije (autopsije). Klinička klasifikacija služi za odabir lokalne/regionalne terapije. Temelji se na podacima prikupljenim prije inicijalnog liječenja primarnog tumora: fizikalnom pregledu, slikovnoj dijagnostici i patološkom pregledu dojke i ostalog tkiva dobivenih biopsijom. Patološka klasifikacija se koristi za procjenu prognoze i kako bi se učinile preporuke za adjuvantno liječenje. Ona obuhvaća rezultate kliničkog stupnjevanja te saznanja dobivena nakon operacije i detaljnog patološkog pregleda primarnog tumora, limfnih čvorova i udaljenih metastaza (ako su prisutne) (34).

Tablica 3. TNM klasifikacija karcinoma dojke (35)

PRIMARNI TUMOR (T)	
Tx	Primarni tumor se ne može odrediti
T0	Nema dokaza primarnog tumora
Tis (DCIS)	Duktalni karcinom <i>in situ</i> (DCIS)
Tis (Paget)	Pagetova bolest bradavice koja NIJE povezana s invazivnim karcinomom i/ili duktalnim karcinomom <i>in situ</i> (DCIS)
T1	Tumor s najvećim promjerom $\leq 20\text{mm}$
T1mi	Tumor s najvećim promjerom $\leq 1\text{mm}$
T1a	Tumor s najvećim promjerom $> 1 \leq 5\text{mm}$
T1b	Tumor s najvećim promjerom $> 5 \leq 10\text{mm}$
T1c	Tumor s najvećim promjerom $> 10 \leq 20\text{mm}$
T2	Tumor s najvećim promjerom $> 20\text{mm} \leq 50\text{mm}$
T3	Tumor s najvećim promjerom $> 50\text{mm}$
T4	Tumor bilo koje veličine koji se širi u torakalnu stijenku i/ili kožu
T4a	Tumor koji zahvaća torakalnu stijenku
T4b	Tumor s ulceracijama i/ili ipsilateralnim satelitskim čvorićima i/ili edemom kože
T4c	Tumor koji ispunjava kriterij T4a i T4b
T4d	Inflamatorni karcinom dojke

REGIONALNI LIMFNI ČVOROVİ (N)

Nx	Regionalni limfni čvorovi se ne mogu odrediti
N0	Nema metastaza u regionalnim limfnim čvorovima ili su prisutne samo izolirane tumorske stanice (ITC, engl. Isolated Tumor Cells)
N0(i+)	Prisutne samo ITC (nakupina stanica nije veća od 0.2mm)
N0(mol+)	Pozitivan molekularni nalaz pomoću RT-PCR, nema ITC
N1	Mikrometastaze ili metastaze u 1-3 aksilarna limfna čvora i/ili klinički negativni unutarnji mamarni limfni čvorovi s mikroskopskom bolesti detektiranom SLN
N1mi	Mikrometastaze (200 stanica, veće od 0.2mm, ali manje od 2mm)
N1a	Metastaze u 1-3 aksilarna limfna čvora (barem jedna veća od 2.0mm)
N1b	Metastaze u ipsilateralnim unutarnjim mamarnim SLN, bez ITC-a
N1c	Nalaz koji ispunjava kriterije N1a i N1b
N2	Metastaze u 4-9 limfnih čvorova ili pozitivni unutarnji mamarni limfni čvorovi u odsutnosti metastaze u aksilarnim limfnim čvorovima
N2a	Metastaze u 4-9 limfnih čvorova (barem jedan tumorski depozit > 2.0mm)
N2b	Metastaze u klinički detektiranim unutarnjim mamarnim limfnim čvorovima u odsutnosti metastaza u aksilarnim limfnim čvorovima
N3	
N3a	Metastaze u 10 ili više aksilarnih limfnih čvorova (barem jedan tumorski depozit > 2.0mm) ili metastaze u infraklavikularne limfne čvorove
N3b	Limfni čvorovi koji imaju kriterije N1a ili N2a uz N2b; ili N2a uz N1b
N3c	Metastaze u ipsilateralne supraklavikularne limfne čvorove

UDALJENE METASTAZE (M)

M0	Nema kliničkih ili radioloških dokaza udaljenih metastaza
M0(i+)	Prisutnost tumorskih stanica ne većih od 0.2mm dokazanih mikroskopski ili molekularnim tehnikama u cirkulirajućoj krvi, koštanoj srži ili neregionalnim limfnim čvorovima bez kliničkih ili radioloških znakova
M1	Udaljene metastaze prisutne kod kliničkog i radiološkog pregleda ili histološki dokazane metastaze veće od 0.2mm

Nakon što se karcinomu dojke odredi lokalni rast, zahvaćenost limfnih čvorova te prisutnost ili odsutnost udaljenih metastaza, dalje se svrstava u anatomske-prognostičke stadije (*Tablica 4*).

Tablica 4. Anatomske – prognostički stadiji karcinoma dojke (35)

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

4 HIPOTEZA

DTD, obzirom na računalnu rekonstrukciju velikog broja slojeva iz samo nekoliko snimaka, ima veću dijagnostičku osjetljivost u otkrivanju sumnjivih promjena u pacijentica s iscjetkom u usporedbi s drugim radiološkim metodama.

5 CILJ RADA

1. Utvrditi osjetljivost, specifičnost te pozitivnu i negativnu prediktivnu vrijednosti DTD kod iscjetka iz bradavice
2. Usporediti vrijednosti DTD i drugih radioloških metoda (digitalna mamografija, UZV i MR), koje se primjenjuju u obradi iscjetka iz bradavice
3. Odrediti učestalosti javljanja malignih promjena kod pacijentica s iscjetkom iz bradavice

6 MATERIJALI I METODE

U retrospektivno istraživanje koje je provedeno na Kliničkom zavodu za dijagnostičku i intervencijsku radiologiju Kliničkog bolničkog centra Zagreb uključene su 53 pacijentice s iscjetkom iz bradavice u razdoblju lipnja 2017. godine do svibnja 2019. godine. Medijan dobi ispitivanih bolesnica bio je 54 godine, s rasponom dobi od 31 do 86 godinu (*Tablica 5*).

Tablica 5. Prikaz raspodjele dobnih skupina bolesnica.

	N	%
30-39 godina	4	7.5
40-49 godina	17	32.1
50-59 godina	15	28.3
60-69 godina	12	22.7
70-79 godina	4	7.5
80-89 godina	1	1.9
Ukupno	53	100

DTD se radila na digitalnoj mamografskoj jedinici Selenia DIMENSIONS (Hologic, Bedford, MA), u dvije standardne projekcije (kraniokaudalna i kosa mediolateralna). Raspon kV je 25-49 kV, max. 200 mA, koriste se direktni detektori od amornog selena (Se) 24x29 cm, koji se okreću zajedno s rendgenskom cijevi, veličine pixela 70 μ m. Rendgenska je cijev građena od volframa i koriste se filtri građeni od srebra (Ag) i rodija (Rh). Filtar građen od aluminija (Al) koristi se za DTD.

DTD snimka je učinjena na navedenoj mamografskoj jedinici uz rotaciju rendgenske cijevi u rasponu 15° (-7.5° do $+7.5^\circ$) kod standardne kompresije dojke u kraniokaudalnoj i kosoj mediolateralnoj projekciji. Raspon kV je 25-49 kV, max. 200 mA, koristili se direktni detektori od amorfnog selena (Se) 24x29 cm, veličine pixela $140\mu\text{m}$. Filtar je građen od aluminija (Al). Akvizicija snimka provodila se pomoću kontinuirane metode eksponiranja – kratka, pulsna ekspozicija tijekom kontinuiranog pokreta rendgenske cijevi uz vrijeme akvizicije 5 sekundi ili manje po dojci. Rekonstrukcija se provela odmah nakon akvizicije: debljina sloja 1 mm, vrijeme rekonstrukcije 2 – 5 sekundi uz veličinu rekonstruiranog pixela oko $100\mu\text{m}$. Primijenio se C – view softver za generiranje 2D snimaka dobivenih iz DTD koje su se koristile kao digitalna mamografija za usporedbu dijagnostičke vrijednosti mamografije i DTD.

UZV dojki rađen je pomoću linearne sonde jačine 11-15 MHz na uređaju LOGIQ S8 (GE Healthcare Limited, Buckinghamshire, Velika Britanija).

Snimanja su rađena na MR uređaju jakosti 1.5 T (Avanto, Siemens, Erlangen, Njemačka). Za snimanje dojki pacijentice su bile postavljene u potrbušni položaj s dojkama fiksiranim u zavojnici. Protokol snimanja sastojao se od sljedećih sekvenci: STIR (engl. *short tau inversion recovery*) mjerene snimke, transverzalne T2 mjerene snimke bez saturacije masti te transverzalne 3D T1 mjerene snimke uz saturaciju masti s prvom prekontrastnom i pet dinamičkih postkontrastnih snimaka.

Paramagnetsko kontrastno sredstvo (Dotarem®, Guerbet), aplicirano je intravenski automatskim injektorom u dozi od 0.1 mmol/kg tjelesne mase brzinom od 3.5 mL/s te s postkontrastnom aplikacijom 15 mL fiziološke otopine.

Dobiveni nalazi svakog od navedenih radioloških pregleda su bili klasificirani prema BI–RADS klasifikaciji, gdje su kategorije 1-2 negativne, a 3–5 pozitivne (22).

Pacijenticama je bila napravljena citološka analiza iscjetka iz bradavice, a nalazi su se podijelili na pozitivne (maligne stanice), negativne (ne nalazi se malignih stanica) ili nedostatne za analizu.

U slučaju radiološki otkrivene sumnjive tvorbe konačna dijagnoza postavljena je na osnovi PHD nalaza uzorka tkiva. Za dobivanje uzoraka tkiva koristila se biopsija širokom iglom pod kontrolom UZV-a ili vakuumom asistirana biopsija pod kontrolom mamografije (stereotaksijska biopsija). Ukoliko je sumnjiva lezija bila vidljiva pod UZV-om učinila se biopsija širokom iglom, a ukoliko je nalaz mamografije ukazivao na sumnjivu leziju koja se nije mogla detektirati UZV-om, učinila se stereotaksijska biopsija. Kod biopsije dojke širokom iglom najprije se dao lokalni anestetik te se skalpelom napravio mali rez. Nakon učinjene incizije, pod UZV kontrolom uvela se igla širine 16G pričvršćena na automatski uređaj te se iz svake lezije uzelo 6 uzoraka duljine 22 mm. Kod vakuum asistirane biopsije se uz primjenu lokalne anestezije pod kontrolom mamografije uzelo 6-12 uzoraka duljine 15 ili 22 mm iglom debljine 9G.

Pacijenticama s patološkim iscjekom i negativnim radiološkim nalazima učinjena je kirurška ekscizija, temeljena na intraoperativnoj galaktografiji s metilenskim modrilom, radi postavljanja konačne patohistološke (PHD) analize. Intraoperativna galaktografija se provodila pod općom anestezijom. Mliječni kanalić koji je secernirao najprije se dilatirao specijalnim sondama, a potom se u njega ubrizgalo metilensko modrilo kojim se označio cjelokupni sustav mliječnih kanalića koji se ulijeva u označeni sabirni ili glavni kanal. Zatim se uz periareolarni rez pristupilo žljezdanom tkivu i odstranio se cijeli bojom označeni segment koji se poslao na patohistološku analizu.

Ukoliko su pacijentice imale fiziološki iscjedak i negativan radiološki nalaz, potvrda benignog nalaza zahtijevala je radiološku nepromijenjenost nalaza u dvogodišnjem praćenju svakih 6 mjeseci.

Na kraju se odredila specifičnost, osjetljivost, pozitivna i negativna prediktivna vrijednost DTD. Isto se učinilo i za mamografiju, UZV, MR te su se dobivene vrijednosti usporedile s vrijednostima DTD.

7 REZULTATI

Medijan dobi ispitivanih bolesnica bio je 54 godine, s rasponom dobi od 31 do 86 godinu. Od ukupno 53 pacijentica koje su sudjelovale u ovom istraživanju njih 39 (73.6%) je imalo patološki, a 14 (26.4%) fiziološki iscjedak iz bradavice.

Tablica 6. Rezultati dijagnostičke obrade pacijentica s iscjetkom iz bradavice.

	N=53	%
Medijan dobi	54 godine (31-86)	
Dob < 49	21/53	39.6
Dob > 49	32/53	60.4
Iscjedak	53/53	100
Fiziološki iscjedak	14/53	26.4
Patološki iscjedak	39/53	73.6
Digitalna tomosinteza dojki	53/53	100
Pozitivan nalaz	14/53	26.4
Negativan nalaz	39/53	73.6
Mamografija	53/53	100
Pozitivan nalaz	16/53	30.2
Negativan nalaz	37/53	69.8
Ultrazvuk	53/53	100
Pozitivan nalaz	24/53	45.3
Negativan nalaz	29/53	54.7
Magnetna rezonancija	27/53	50.9
Pozitivan nalaz	14/27	51.9
Negativan nalaz	13/27	48.1
Citologija	38/53	71.7
Benigni iscjedak	34/38	89.5
Maligni iscjedak	4/38	10.5
PHD	29/53	54.7
Benigne lezije	23/29	79.3
Maligne lezije	6/29	20.7

Digitalna tomosinteza dojki rađena je svim pacijenticama. Dobiveni nalazi su bili klasificirani prema BI-RADS klasifikaciji na negativne (BI-RADS 1-2) i pozitivne (BI-RADS 3-5). DTD je otkrila 14 (26.4%) pozitivnih i 39 (73.6%) negativnih nalaza. Osjetljivost DTD iznosi 100%, specifičnost 82.98%, PPV 42.86% i NPV 100%.

Sintetizirane 2D (s2D) rekonstrukcije dobivene kod DTD koristile su se kao digitalna mamografija. Dobiveni nalazi su bili klasificirani prema BI-RADS klasifikaciji na negativne (BI-RADS 1-2) i pozitivne (BI-RADS 3-5). Otkriveno je 16 (30.2%) pozitivnih i 37 (69.8%) negativnih nalaza. Osjetljivost je iznosila 83.33%, specifičnost 76.60%, PPV 31.35% i NPV 97.30%.

Svim pacijenticama rađen je ultrazvuk dojki. Dobiveni nalazi su bili klasificirani prema BI-RADS klasifikaciji na negativne (BI-RADS 1-2) i pozitivne (BI-RADS 3-5). Otkriveno je 24 (45.3%) pozitivnih i 29 (54.7%) negativnih nalaza. Osjetljivost UZV-a iznosi 66.67%, specifičnost 57.45%, PPV 16.67% i NPV 93.10%.

Magnetnu rezonanciju dojki napravile su 27 (50.9%) pacijentice. Dobiveni nalazi su bili klasificirani prema BI-RADS klasifikaciji na negativne (BI-RADS 1-2) i pozitivne (BI-RADS 3-5). MR je otkrila 14 (51.9%) pozitivnih i 13 (48.1%) negativnih nalaza. Osjetljivost je iznosila 100%, specifičnost 61.90%, PPV 42.86% i NPV 100%.

Tablica 7. Osjetljivost, specifičnost, PPV i NPV radioloških metoda.

	Osjetljivost	Specifičnost	PPV	NPV
Digitalna tomosinteza dojki	100%	82.98%	42.86%	100%
Mamografija	83.33%	76.60%	31.35%	97.30%
Ultrazvuk	66.67%	57.45%	16.67%	93.10%
Magnetna rezonancija	100%	61.90%	42.86%	100%

Citološku obradu iscjetka iz bradavice napravilo je 38 (71.7%) pacijentica. Od ukupnog broja pacijentica koje su radile obradu, njih 27 (71.1%) je imalo patološki, a 11 (28.9%) fiziološki iscjedak. Obradom su otkrivena 34 (89.5%) benigna i 4 (10.5%) maligna iscjetka. Svi maligni iscjedci otkriveni se kod pacijentica s patološkim iscjetkom iz bradavice.

Patohistološku (PHD) obradu uzorka tkiva radilo je 29 (54.7%) pacijentica. PHD obrada radila se pacijenticama sa sumnjivim radiološkim nalazom te pacijenticama s patološkim iscjetkom i negativnim radiološkim nalazom. Obradom je otkriveno 6 (20.7%) malignih i 23 (79.3%) benignih lezija (*Tablica 8.*). Sve maligne lezije otkrivene su u pacijentica s patološkim iscjetkom iz bradavice, a od ukupnog broja njih 50% je imalo *DCIS*. Tako je konačnom PHD analizom otkriveno ukupno 11.3% (6/53) malignih lezija među svim pacijentica s iscjetkom iz bradavice, tj 15.4% (6/39) među pacijenticama s patološkim iscjetkom iz bradavice.

Tablica 8. Prikaz vrsta lezija otkrivenih PHD obradom uzorka tkiva.

VRSTE LEZIJA		N	%
BENIGNE (fibroadenom, fibrocistične promjene, intraduktalni papilom)		23	79.30
	DCIS	3	10.35
MALIGNE	Invazivni duktalni karcinom	2	6.90
	Pagetova bolest dojke	1	3.45
UKUPNO		29	100

8 RASPRAVA

Karcinom dojke je najčešći karcinom koji se pojavljuje u žena. U Republici Hrvatskoj nalazi se na 7. mjestu uzroka svih smrti žena u 2018. godini te predstavlja veliki društveni i zdravstveni problem (24,27). Iscjedak iz bradavice je vodeći simptom karcinoma dojke u 5-15% pacijentica te je stoga bitna njegova pravilna evaluacija i obrada (1,2). Obrada se sastoji od uzimanja detaljne anamneze, fizikalnog pregleda i radiološke obrade. Inicijalne radiološke metode koje se koriste su mamografija/DTD i UZV, a u slučaju negativnih standardnih metoda koristi se MR i galaktografija (6).

Tablica 9. Dijagnostičke vrijednosti mamografije, UZV-a i MR-a u otkrivanju karcinoma dojke u pacijentica s patološkim iscjetkom iz bradavice. Prema: Yoon JH i sur. (2017). (5)

Prvi autor, godina publikacije	Mamografija				Ultrazvuk				Magnetna rezonancija			
	SEN	SPE	PPV	NPV	SEN	SPE	PPV	NPV	SEN	SPE	PPV	NPV
Yoon, 2015. (36)	67.9	90.3	65.5	91.2	82.4	55.5	27.7	93.8	-	-	-	-
Cabioglu, 2003. (37)	68.4	75.7	41.9	90.3	80	61.2	37.8	90.9	-	-	-	-
Ashfaq, 2014. (38)	22	94	15	-	100	73	17	-	50	57	25	-
Bahl, 2015. (39)	56	75	29	90	15	98	58	86	-	-	-	-
Adepoju, 2005. (40)	10	94	18	88	36	68	14	89	-	-	-	-
Dolan, 2010. (41)	60	99.4	-	-	65	99.6	-	-	-	-	-	-
Blum, 2015. (42)	-	-	-	-	43	31	8	79	-	-	-	-

U ovom istraživanju sudjelovale su 53 pacijentice od kojih je 39 (73.6%) imalo patološki, a 14 (26.4%) fiziološki iscjedak iz bradavice. Incidencija karcinoma dojke (*in situ* ili invazivnog) među pacijenticama s patološkim iscjetkom iz bradavice u ovom istraživanju iznosila je 15.4%. Ovi rezultati su u skladu s literaturom. U publikaciji Zacharioudakisa i suradnika incidencija karcinoma dojke bila je 17% (43).

Sve pacijentice su napravile DTD te je otkriveno 14 (26.4%) pozitivnih i 39 (73.6%) negativnih nalaza. Izračunata osjetljivost DTD iznosi 100%, specifičnost 82.98%, PPV 42.86% i NPV 100%. DTD je pokazala veću osjetljivost, specifičnost, PPV i NPV od mamografije i UZV-a. Vrijednosti osjetljivosti, PPV i NPV su usporedive s MR-om, ali je specifičnost veća. Ovakve vrijednosti moguće je objasniti time što kod DTD nema preklapanja normalnih i patoloških tkiva, zamagljuje se informacije izvan fokusa te je time i bolja vizualizacija tkiva. Trenutno ne postoji literatura koja govori o ulozi DTD u obradi pacijentica s iscjetkom iz bradavice (6).

Mamografija je često prva dijagnostička metoda u obradi iscjetka iz bradavice. No, njena je osjetljivost niska zbog osobina nekih malignih lezija koje izazivaju iscjedak, točnije vrlo malih lezija, bez kalcifikacija te onih koje se nalaze potpuno intraduktalno (44). Osjetljivost mamografije kao dijagnostičke metode u detekciji karcinoma dojke u pacijentica s iscjetkom iz bradavice varira od 10 do 68.4% (*Tablica 9.*) (5). Cabioglu i suradnici su istraživanjem dobili najvišu osjetljivost od 68.4% (37). U ovom istraživanju osjetljivost je iznosila 83.33%. Moguće objašnjenje ovog rezultata je uporaba novijeg, a time i kvalitetnijeg uređaja u odnosu na one koji su se koristili u prijašnjim istraživanjima. No, i osobine malignih lezija koje izazivaju iscjedak su bile različite u istraživanjima, a one znatno utječu na osjetljivost.

Ultrazvuk je pogodan za pregled mlađih žena i trudnica, kao i ostalih žena kod kojih je žljezdani parenhim obilan, kad su dojke mamografski „guste“ (9). Jako je koristan kod otkrivanja invazivnih karcinoma i procjene njihove proširenosti, no ima nižu osjetljivost za detekciju *DCIS*. Čini se da je razlog tome malena veličina lezije i slična ehogenost između *DCIS* i žljezdanog tkiva dojke. U ovom istraživanju osjetljivost je iznosila 66.67%, a specifičnost 57.45%. Osjetljivost i specifičnost kod otkrivanja karcinoma dojke u bolesnica s patološkim iscjetkom iz bradavice iznose 15 do 100% i 31 do 99.6%. (*Tablica 9.*) (5). Tako širok raspon može se objasniti višestrukim faktorima koji uključuju razlike u korištenim kriterijima za definiranje patološkog i

fiziološkog iscjetka, varijacije u UZV tehnici i stalno poboljšanje UZV tehnologije (39). U publikaciji Ashfaqa i suradnika osjetljivost je iznosila 100% (8/8), a specifičnost 73% (102/140) (38), dok je publikaciji Bahla i suradnika ona iznosila 56% (10/18) i 75% (170/228) (39). Kod obrade patološkog iscjetka iz bradavice, može identificirati 63-69% lezija koje nisu vidljive kod pregleda mamografijom (6,45). Korisno ga je kombinirati s mamografijom za postizanje što veće točnosti dijagnoze (9). U publikaciji Yoona i suradnika osjetljivost mamografije u kombinaciji s UZV-om je iznosila 82.4% u detekciji karcinoma kod pacijentica s patološkim iscjetkom, u odnosu na 67.9% kod detekcije samo mamografijom (36).

Magnetna rezonancija (MR) dojke je uz primjenu kontrasta najosjetljivija metoda oslikavanja u otkrivanju patologije u dojci (9). MR dojke treba uzeti kao dijagnostičku metodu u obzir kada druge radiološke metode nisu uspjele utvrditi osnovni uzrok patološkog iscjetka iz bradavice (6). Ima visoku osjetljivost za otkrivanje papilarnih lezija, koje često uzrokuju iscjedak iz bradavice, ali isto tako i za otkrivanje malignih lezija (*in situ* ili invazivnih) (44). Osjetljivost MR dojke kod otkrivanje uzroka patološkog iscjetka iz bradavice je 86 do 100% za invazivne karcinome, a 40 do 100% za neinvazivne bolesti (6). U ovom istraživanju osjetljivost iznosi 100%, specifičnost 61.90%, PPV 42.86% i NPV 100%. Bahl i suradnici su u istraživanju dobili osjetljivost od 100% (11/11), specifičnost od 68% (54/80), PPV od 37% i NPV od 100% (46), što je veoma slično rezultatima ovog istraživanja. U publikaciji Lorenzoni i suradnika osjetljivost je bila 94.7% (18/19), a specifičnost 78.9% (15/19) (44).

Ovim istraživanjem pokazalo se da DTD ima najveću specifičnost od svih radioloških metoda koje se koriste u obradi pacijentica s iscjetkom iz bradavice, dok osjetljivost i NPV iznose 100%, jednako kao kod MR. Zbog toga DTD treba razmotriti kao alternativnu metodu u obradi pacijentica koje imaju iscjedak iz bradavice.

9 ZAKLJUČAK

Digitalna tomosinteza dojke je vrijedna radiološka metoda u obradi iscjetka iz bradavice.

Od svih slikovnih metoda koje se koriste za obradu iscjetka iz bradavice DTD (mamografija, UZV, MR) ima najveću specifičnost.

Uz MR, ima 100%-tnu negativnu prediktivnu vrijednost te je vrijedna metoda u otkrivanju stvarno negativnih pacijentica s iscjetkom iz bradavice.

Budući da ima istu osjetljivost i negativnu prediktivnu vrijednost, ali veću specifičnost od MR, treba razmotriti primjenu DTD kao zamjensku metodu MR-u u procjeni pacijentica s iscjetkom iz bradavica.

10 POPIS LITERATURE

1. Patel BK, Falcon S, Drukteinis J. Management of nipple discharge and the associated imaging findings. *American Journal of Medicine*. 2015., str. 353–60.
2. Onstad M, Stuckey A. Benign breast disorders. *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America*. 2013., str. 459–73.
3. Lippa N, Hurtevent-Labrot G, Ferron S, Boisserie-Lacroix M. Nipple discharge: The role of imaging. *Diagnostic and Interventional Imaging*. 2015.
4. Sakorafas GH. Nipple discharge: Current diagnostic and therapeutic approaches. *Cancer Treatment Reviews*. 2001., str. 275–82.
5. Yoon JH, Yoon H, Kim EK, Moon HJ, Park YV, Kim MJ. Ultrasonographic evaluation of women with pathologic nipple discharge. *Ultrasonography*. 2017., str. 310–20.
6. Lee SJ, Trikha S, Moy L, Baron P, diFlorio RM, Green ED, et al. ACR Appropriateness Criteria® Evaluation of Nipple Discharge. *J Am Coll Radiol*. 2017.
7. Brkljačić B, Brnić Z, Grgurević-Dujmović E, Jurković S, Kovačević J, Martinić K, et al. (2017). Hrvatske smjernice za osiguranje kvalitete probira i dijagnostike raka dojke. Zagreb: Hrvatski zavod za javno zdravstvo, Služba za epidemiologiju i prevenciju kroničnih nezaraznih bolesti: Ministarstvo zdravstva Republike Hrvatske.
8. Ivančević Ž. MSD priručnik dijagnostike i terapije. The Merck. Placebo d.o.o, Split; 2010.
9. Hebrang A, Klarić-Čustović R. Radiologija. 3.izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2007., str. 349–360.
10. Niklason LT, Christian BT, Niklason LE, Kopans DB, Castleberry DE, Opsahl-Ong BH, et al. Digital tomosynthesis in breast imaging. *Radiology*, vol.205, no.2, 1997, str. 399–406.
11. Dobbins JT, Godfrey DJ. Digital x-ray tomosynthesis: Current state of the art and clinical potential. *Physics in Medicine and Biology*. 2003., str. 65–106.
12. Jeong MP, Franken EA, Garg M, Fajardo LL, Niklason LT. Breast tomosynthesis: Present considerations and future applications. *Radiographics*. 2007., str. 231–40.

13. Rafferty EA. Digital Mammography: Novel Applications. *Radiologic Clinics of North America*. 2007., str. 831–43.
14. Gennaro G, Toledano A, Di Maggio C, Baldan E, Bezzon E, La Grassa M, et al. Digital breast tomosynthesis versus digital mammography: A clinical performance study. *Eur Radiol*, vol.20, no. 7, str. 1545–53.
15. Andersson I, Ikeda DM, Zackrisson S, Ruschin M, Svahn T, Timberg P, et al. Breast tomosynthesis and digital mammography: A comparison of breast cancer visibility and BIRADS classification in a population of cancers with subtle mammographic findings. *Eur Radiol*, vol. 18, no. 1, 2008, str. 2817–25.
16. Zuley ML, Bandos AI, Ganott MA, Sumkin JH, Kelly AE, Catullo VJ, et al. Digital breast tomosynthesis versus supplemental diagnostic mammographic views for evaluation of noncalcified breast lesions. *Radiology*, vol.266, 2013, str. 89–95.
17. Skaane P, Gullien R, Bjørndal H, Eben EB, Ekseth U, Haakenaasen U, et al. Digital breast tomosynthesis (DBT): Initial experience in a clinical setting. *Acta radiol*, vol.53, 2012, str. 527–9.
18. Tejerina Bernal A, Tejerina Bernal A, Rabadán Doreste F, De Lara González A, Roselló Llerena JA, Tejerina Gómez A. Breast imaging: How we manage diagnostic technology at a multidisciplinary breast center. *Journal of Oncology*. 2012.
19. Yang TL, Liang HL, Chou CP, Huang JS, Pan H Ben. The adjunctive digital breast tomosynthesis in diagnosis of breast cancer. *Biomed Res Int*. 2013.
20. Lebron-Zapata L, Jochelson MS. Overview of Breast Cancer Screening and Diagnosis. *PET Clinics*. 2018., str. 301–23.
21. Morris E, Liberman L. *Breast MRI Diagnosis and Intervention*. New York: Springer; 2005.
22. D`Orsi C, Sickles E, Mendelson E, Morrriis A. *ACR BI-RADS Atlas, Breast Imaging Reporting and Data System*. Reston, VA: American College of Radiology; 2013.
23. Bell DJ, Weerakkody Y, et al. Breast imaging-reporting and data system (BI-RADS). Dostupno na: <https://radiopaedia.org/articles/breast-imaging-reporting-and-data-system-birads>. Pristupljeno 12/6/2020.
24. Damjanov I, Seiwerth S, Jukić S, Nola M. *Patologija*. Zagreb: Medicinska naklada; 2014., str. 639–658.

25. 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.
26. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Registar za rak. Incidencija raka u Hrvatskoj u 2017., Bilten br. 42, Zagreb. Hrvatski zavod za javno zdravstvo; 2020.
27. Erceg M, Miler Knežević A. Izvešće o umrlim osobama u Hrvatskoj u 2018.godini. Hrvatski zavod za javno zdravstvo; 2019.
28. Parun Šupe A. Nacionalni program ranog otkrivanja raka dojke. *Hrvat časopis za javno Zdr.* 2011.
29. Mcpherson K, Steel CM, Dixon JM. ABC of breast diseases: Breast cancer—epidemiology, risk factors, and genetics. *BMJ.* 2000.
30. Goldman L, Schafer AI. *Goldman-Cecil Medicine: Twenty Sixth Edition.* Elsevier; 2019.
31. Sun YS, Zhao Z, Yang ZN, Xu F, Lu HJ, Zhu ZY, et al. Risk factors and preventions of breast cancer. *International Journal of Biological Sciences.* 2017.
32. Vinay Kumar, Abul K. Abbas JCA. *Robbins and Cotran's Pathological Basis of Disease.* Elsevier Health Sciences. 2015.
33. Kalli S, Semine A, Cohen S, Naber SP, Makim SS, Bahl M. American joint committee on cancer's staging system for breast cancer, eighth edition: What the radiologist needs to know. *Radiographics, vol.38,* 2018, str. 1921–33.
34. Singletary SE, Connolly JL. Breast Cancer Staging: Working With the Sixth Edition of the AJCC Cancer Staging Manual. *CA Cancer J Clin, vol.56,* 2006, str. 37–47.
35. Giuliano AE, Connolly JL, Edge SB, Mittendorf EA, Rugo HS, Solin LJ, et al. Breast Cancer-Major changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA Cancer J Clin.* 2017.
36. Yoon H, Yoon JH, Kim EK, Moon HJ, Park BW, Kim MJ. Adding Ultrasound to the Evaluation of Patients with Pathologic Nipple Discharge to Diagnose Additional Breast Cancers: Preliminary Data. *Ultrasound Med Biol.* 2015.
37. Cabioglu N, Hunt KK, Singletary SE, Stephens TW, Marcy S, Meric F, et al. Surgical decision making and factors determining a diagnosis of breast carcinoma in women presenting with nipple discharge. *J Am Coll Surg.* 2003.

38. Ashfaq A, Senior D, Pockaj BA, Wasif N, Pizzitola VJ, Giurescu ME, et al. Validation study of a modern treatment algorithm for nipple discharge. *Am J Surg*. 2014.
39. Bahl M, Baker JA, Greenup RA, Ghate S V. Diagnostic value of ultrasound in female patients with nipple discharge. In: *American Journal of Roentgenology*. 2015.
40. Adepoju LJ, Chun J, El-Tamer M, Ditkoff BA, Schnabel F, Joseph KA. The value of clinical characteristics and breast-imaging studies in predicting a histopathologic diagnosis of cancer or high-risk lesion in patients with spontaneous nipple discharge. In: *American Journal of Surgery*. 2005.
41. Dolan RT, Butler JS, Kell MR, Gorey TF, Stokes MA. Nipple discharge and the efficacy of duct cytology in evaluating breast cancer risk. *Surgeon*. 2010.
42. Blum KS, Rubbert C, Antoch G, Mohrmann S, Obenauer S. Diagnostic accuracy of abnormal galactographic and sonographic findings in the diagnosis of intraductal pathology in patients with abnormal nipple discharge. *Clin Imaging*. 2015.
43. Zacharioudakis K, Kontoulis T, Vella JX, Zhao J, Ramakrishnan R, Cunningham DA, et al. Can we see what is invisible? The role of MRI in the evaluation and management of patients with pathological nipple discharge. *Breast Cancer Res Treat*. 2019.
44. Lorenzon M, Zuiani C, Linda A, Londero V, Girometti R, Bazzocchi M. Magnetic resonance imaging in patients with nipple discharge: Should we recommend it? *Eur Radiol*. 2011.
45. Nakahara H, Namba K, Watanabe R, Furusawa H, Matsu T, Akiyama F, et al. A comparison of MR imaging, galactography and ultrasonography in patients with nipple discharge. *Breast Cancer*. 2003.
46. Bahl M, Baker JA, Greenup RA, Ghate S V. Evaluation of Pathologic Nipple Discharge: What is the Added Diagnostic Value of MRI? *Ann Surg Oncol*. 2015.

11 ZAHVALE

Zahvaljujem svojoj mentorici, doc.dr.sc. Prutki na strpljenju, stručnom vodstvu i pomoći pri izradi ovog rada.

Najviše sam zahvalna svojoj obitelji koja mi je pružila veliku ljubav i podršku od prvog dana života i vjerovala u mene tijekom cijelog trajanja studija. Zahvaljujem se i dečku Denisu na motivaciji i potpori koju mi je pružio tijekom pisanja ovog rada.

12 ŽIVOTOPIS

Rođena sam 17.4.1995. u Koprivnici. Prvih pet godina života provela sam u Varšavi, a sljedeće četiri u Bratislavi gdje sam pohađala British International School Bratislava. Ostatak osnovnoškolskog obrazovanja završila sam u Osnovnoj školi Đuro Ester u Koprivnici. Nakon osnovne škole upisala sam Prirodoslovno-matematičku gimnaziju Fran Galović u Koprivnici koju sam s odličnim uspjehom završila 2014. godine. Medicinski fakultet u Zagrebu upisala sam 2014.godine. Aktivno se služim engleskim i slovačkim, a pasivno poljskim i njemačkim jezikom.