Vrijednost dodatnog ultrazvučnog pregleda nakon magnetskom rezonancijom otkrivene sumnjive promjene u dojci

Grbanović, Lora

Master's thesis / Diplomski rad

2018

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

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:490150

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

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

Repository / Repozitorij:

Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

Lora Grbanović

Vrijednost dodatnog ultrazvučnog pregleda nakon magnetskom rezonancijom otkrivene sumnjive promjene u dojci

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2018

Ovaj diplomski rad izrađen je u Kliničkom zavodu za dijagnostičku i intervencijsku radiologiju Kliničkog bolničkog centra Zagreb pod vodstvom doc. dr. sc. Maje Prutki, dr. med. i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2017/2018.

POPIS KRATICA

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

BMI = indeks tjelesne mase (engl. *body mass index*)

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

CA = karcinomski antigen (engl. *cancer antigen*)

CEA = karcinoembrionalni antigen (engl. *carcinoembryonic antigen*)

CT = kompjuterizirana tomografija (engl. *computed tomography*)

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

FA = kut otklona (engl. *flip angle)*

FOV = polje oslikavanja (engl. *field of view*)

G = mjera za širinu igle (engl. *gauge*)

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

HRT = hormonska nadomjesna terapija (engl. *hormone replacement therapy*)

HT = hormonska terapija

Ki-67 = stanični marker proliferacije

KT = kemoterapija

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

MALT = limfno tkivo sluznica (engl. *mucosa-associated lymphoid tissue*)

MR = magnetska rezonancija

NCB = biopsija širokom iglom (engl. *needle core biopsy*)

NEX = broj ekscitacija (engl. *number of excitations*)

NPI = Notthinghamski prognostički indeks (engl. *Nottingham prognostic index*)

PET = pozitronska emisijska tomografija

RT = radioterapija

RTG = rentgen

TE = vrijeme između središnjeg djelovanja radiofrekventnog impulsa i maksimalnog odjeka (engl. e*cho time*)

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

TR = vrijeme između ponavljanja radiofrekventnih impulsa (engl. *repetition time*)

TRIM = tip pulsne sekvence (engl. t*urbo inversion recovery magnitude*)

UZV = ultrazvuk

VANCB = vakuumska biopsija (engl. *vacuum-assisted needle core biopsy*)

SADRŽAJ

1. SAŽETAK I
2. SUMMARY II
3. UVOD 1
3.1. Karcinomi dojke 1
3.1.1. Epidemiologija 1
3.1.2. Faktori rizika 1
3.1.4. Određivanje stadija karcinoma (*staging*) 5
3.1.5. Prognoza 7
3.2. Liječenje karcinoma dojke 8
3.2.1. Liječenje ranog i lokalno uznapredovalog karcinoma dojke 8
3.2.2. Liječenje lokalno recidivirajućeg i metastatskog karcinoma dojke 9
3.2.3. Liječenje posebnih oblika raka dojke 10
3.3. Radiološka, preoperativna obrada karcinoma dojke 10
3.3.1. Mamografija 11
3.3.2. Ultrazvuk 12
3.3.3. Magnetska rezonancija 12
3.3.4. ACR BI-RADS 14
3.4. Radiološka-patološka korelacija 16
4. HIPOTEZA 18
5. CILJ RADA 19
6. MATERIJALI I METODE 20
6.1. Pacijentice 20
6.2. MR tehnika 20
6.3. UZV tehnika 21
6.4. Patološka i citološka analiza uzoraka 21
6.5. Analiza podataka 22
7. REZULTATI 23
7.1. MR karakteristike lezija 23
7.2. Ultrazvučna korelacija 24
7.3. Patologija 25
7.4. MR karakteristike malignih promjena 25
8. RASPRAVA 27
9. ZAKLJUČAK 30
10. ZAHVALE 31
11. LITERATURA 32

1. SAŽETAK

Cilj. Svrha ovog rada je procjena vrijednosti dodatnog ultrazvučnog (UZV) pregleda u analizi sumnjivih lezija inicijalno otkrivenih na pregledu magnetskom rezonancijom (MR) kod bolesnica s karcinomom dojke.

Materijali i metode. U retrospektivno istraživanje uključeno je 25 bolesnica s karcinomom dojke kod kojih je u sklopu daljnje obrade učinjen pregled MR-om. Novootkrivena sumnjiva lezija pri MR pregledu dodatno je analizirana na ciljanom ("second-look") UZV pregledu. Tvorbe sumnjivih karakteristika dodatno su analizirane biopsijom širokom iglom ili citološkom punkcijom radi patohistološke, odnosno citološke analize. Uspoređena je korelacija MR i UZV nalaza s obzirom na tip, veličinu i morfološke karakteristike lezije.

Rezultati. MR-om su dijagnosticirane ukupno 33 nove lezije. Ultrazvučna korelacija utvrđena je u 25 lezija (75,8%). Od 25 lezija detektiranih na ultrazvuku, patohistološka ili citološka analiza je učinjena kod njih 15 (60,0%). Ukupno je otkriveno devet (36,0%) karcinoma i 16 lezija (64,0%) benignih karakteristika. Korelacija ultrazvučnog i MR nalaza bila je značajno veća za lezije koje su na MR-u kategorizirane kao tvorbe nego za zone imbibicije ($p<0,05$). Za fokuse nije pronađena niti jedna korelacija. Za tvorbe i zone imbibicije veličina ne utječe na uspjeh korelacije. Suspektne morfološke karakteristike lezija na MR-u (nepravilan oblik, nepravilni/spikulirani rubovi, inhomogeno nakupljanje kontrastnog sredstva) ne utječu na korelaciju, ali su dobar prediktor maligniteta.

Zaključak. Dodatni, ciljani UZV nakon MR-om otkrivene sumnjive lezije odlična je metoda za evaluaciju lezija. Koristan je pri donošenju odluka o daljnjem dijagnostičkom ili terapijskom postupku. Tip lezije utječe na uspjeh ultrazvučne korelacije, za razliku od veličine lezije i suspektnih morfoloških karakteristika na MR-u.

Ključne riječi: karcinom dojke, ciljani ultrazvuk, dodatni ultrazvuk, second-look ultrazvuk, MR dojke

2. SUMMARY

Lora Grbanović

Value of additional ultrasound examination after MRI detection of suspicious breast lesion

Objective. The purpose of this study was to evaluate the clinical utility of a targeted ultrasound examination in the analysis of suspicious breast lesions detected initially on MRI.

Materials and methods. This retrospective study was conducted analysing the radiology reports of 25 patients with biopsy-proven breast cancer. Patients underwent MRI as part of the preoperative workup. Newly detected lesions on MRI were subsequently evaluated by ultrasound. Percutaneous biopsy and cytopuncture were performed on suspicious lesions.
Correlation of MR and ultrasound findings was compared with respect to the lesion type, size and morphological characteristics.

Results. A total of 33 new lesions were detected on MRI. Ultrasound correlation was made in 25 lesions (75,8%). Out of 25 lesions detected on ultrasound, 15 underwent biopsy or cytopuncture. 9 lesions (36,0%) were pathohistologically confirmed as malignant and 16 (64,0%) had benign characteristics. Correlation rate of MR and ultrasound findings was significantly higher in mass lesions ($p<0,05$). No correlation was found for focal lesions. Size of other lesions did not affect correlation rate. MRI-detected suspicious morphological features (irregular shape, non-circumscribed margin, heterogenous/rim/clumped enhancement pattern) did not influence correlation, but were shown to be a good predictor of malignancy.

Conclusion. Targeted ultrasound is an excellent diagnostic method for detection as well as evaluation of lesions detected initially on MRI examination. It is a valuable aid in clinical decision making. Lesion type affects the correlation rate of MR and ultrasound findings, unlike the lesion size and suspicious MRI morphological features. Usage of targeted ultrasound can significantly reduce the number of unnecessary biopsies.

Keywords: breast cancer, targeted ultrasound, second-look ultrasound, breast MRI

3. UVOD

3.1. Karcinomi dojke

3.1.1. Epidemiologija

Dojka je najčešće sijelo raka u žena. Karcinom dojke uzrokuje oko 20% smrti u ženskoj populaciji i stoga predstavlja velik javnozdravstveni problem. (1) GLOBOCAN (*Global Burden of Cancer Study*) procjenjuje da je 2012. godine u svijetu od karcinoma dojke oboljelo 1,67 milijuna, a umrlo više od pola milijuna žena. (2) Procijenjena incidencija za 2012. godinu bila je čak 18% veća od procijenjene incidencije za 2008. godinu. (3) U Hrvatskoj su, prema podacima Registra za rak Hrvatske, 2014. godine od karcinoma dojke oboljele 2644 žene, a umrla je 1071 žena. (4) Od svih država članica Europske unije, Hrvatska ima najveću standardiziranu stopu smrtnosti od karcinoma dojke među ženama. (5)

Smrtnost se značajno može smanjiti ranim otkrivanjem putem probira (engl. *screening*), primjerenom dijagnostičkom obradom i terapijskim postupkom. (6) Petogodišnje preživljenje je veće od 97% ukoliko se karcinom otkrije na vrijeme. U Hrvatskoj se od 2006. provodi Nacionalni program za rano otkrivanje raka dojke "Mamma" namijenjen ženama u dobi od 50 do 69 godina koji sadržava besplatan pregled dojki mamografijom svake dvije godine. Postotak odaziva redovito se kreće oko 60%, što je 10% manje od minimalnog ciljanog odaziva. (7)

3.1.2. Faktori rizika

Iako etiologija karcinoma dojke nije potpuno razjašnjena, poznati su brojni rizični čimbenici za njegov nastanak. U *Tablici 1* navedeni su istraženi faktori rizika s pridruženim relativnim rizicima za razvoj karcinoma dojke.

Tablica 1. Faktori rizika za karcinom dojke. Prema: Singletary SE (2003).

FAKTOR RIZIKA	SKUPINA POD RIZIKOM	KONTROLA	RELATIVNI RIZIK
konzumacija alkohola	2 pića dnevno	nekonzumentice alkohola	1,2
povišen BMI	80. percentila, 55+ godina	20. percentila	1,2
HRT s estrogenom i progesteronom	uzimanje terapije minimalno 5 godina	nekorištenje HRT	1,3
izloženost zračenju	ponavljana fluoroskopija	bez ekspozicije	1,6
	radioterapija Hodgkinove bolesti	bez ekspozicije	5,2
rana menarha	menarha prije 12. godine	menarha nakon 15. godine	1,3
kasna menopauza	menopauza nakon 55. godine	menopauza prije 45. godine	1.2-1.5
dob u prvoj iznesenoj trudnoći	nulipare ili prvo dijete nakon 30. godine	prvo dijete prije 20. godine	1.7-1.9
trenutna dob	65+ godina	manje od 65 godina	5,8
prethodni karcinom dojke	invazivni karcinom dojke	bez prethodnog karcinoma dojke	6,8
prethodne lezije na biopsiji	LCIS	bez otkrivenih abnormalnosti	16,4
	DCIS	bez otkrivenih abnormalnosti	17,3
	hiperplazija bez atipije	bez hiperplazije	1,9
	hiperplazija s atipijom	bez hiperplazije	5,3
	hiperplazija s atipijom, + obiteljska anamneza	bez hiperplazije, - obiteljska anamneza	11
prethodne lezije na citološkoj punkciji	proliferacija bez atipija	bez otkrivenih abnormalnosti	2,5
	proliferacija s atipijom	bez otkrivenih abnormalnosti	4,9-5
	proliferacija s atipijom, + obiteljska anamneza	bez otkrivenih abnormalnosti	18,1
pozitivna obiteljska anamneza	karcinom dojke srodnika u 1. koljenu, 50+ godina, postmenopauza	bez oboljelih srodnika u 1. ili 2. koljenu	1,8
	karcinom dojke srodnika u 1. koljenu, premenopauza	bez oboljelih srodnika u 1. ili 2. koljenu	3,3
	karcinom dojke srodnika u 2. koljenu	bez oboljelih srodnika u 1. ili 2. koljenu	1,5
	karcinom dojke 2 srodnika u 1. koljenu	bez oboljelih srodnika u 1. ili 2. koljenu	3,6
mutacija tumor-supresorskih gena	heterozigot za BRCA1, <40 godina	bez mutacije BRCA1, <40 godina	200
	heterozigot za BRCA1, 60-69 godina	bez mutacije BRCA1, 60-69 godina	15

Karcinom dojke barem 100 puta je češći u žena nego u muškaraca što spol čini glavnim faktorom rizika. (1) Dob je jedan od najbolje dokumentiranih faktora rizika za karcinom dojke. Iako se može pojaviti u bilo kojoj dobi, prije 25. godine incidencija karcinoma dojke je ekstremno niska. Zatim linearno raste do 50. godine nakon čega se porast incidencije usporava i doseže vrhunac između 65. i 69. godine. Nakon 70. godine incidencija se smanjuje. (1,4)

Neke od reproduktivnih značajki imaju utjecaj na pojavnost raka dojke: rizik je povećan u žena s ranom menarhom i kasnom menopauzom, nerotkinja i starijih prvorotkinja, pri čemu su starije prvorotkinje ugroženija skupina. Rizik je smanjen u žena koje su dugo dojile. (1)

Genska predispozicija jedan je od glavnih rizičnih čimbenika. Postotak slučajeva karcinoma dojke povezanih s pozitivnom obiteljskom anamnezom u literaturi varira od 5 do 13% (9,1). Takvi karcinomi nazivaju se hereditarnim karcinomima dojke. Genska sklonost izraženija je ako su članovi obitelji oboljeli od raka dojke u mlađoj životnoj dobi i ako se rak pojavio bilateralno. (1) U 25% žena s hereditarnim karcinomom dojke nastanak karcinoma povezuje se s mutacijom tumor-supresorskih gena BRCA1 i BRCA2 (engl. *breast cancer gene*). U nasljednim karcinomima jedan mutirani alel se nasljeđuje, a drugi se inaktivira somatskom mutacijom.

Mutacije navedenih gena mogu se pronaći i u bolesnica u kojih nije utvrđena genska sklonost te se takvi karcinomi nazivaju sporadičnim karcinomima dojke. (1)

Žene s prethodno dijagnosticiranim lezijama u dojci također imaju veći rizik od razvoja karcinoma dojke. Prethodno preboljeni invazivni karcinom dojke 6.8 puta povećava rizik od nastanka novog karcinoma dojke. Od neinvazivnih lezija, najveći rizik predstavljaju duktalni karcinom *in situ* (DCIS) s relativnim rizikom za razvoj karcinoma 17.3, lobularni karcinom *in situ* (LCIS) s relativnim rizikom 16.4 te proliferacija i hiperplazija s atipijom i pozitivnom obiteljskom anamnezom s relativnim rizicima 18.1 i 11. (*Tablica 1.*)

Izloženost ionizirajućem zračenju, osobito u mlađoj životnoj dobi i u velikim dozama, nedvojbeno povećava rizik od karcinoma dojke. (1)

Životne navike mogu povećati ili smanjiti rizik nastanka karcinoma dojke. Dok pijenje alkohola i unos velikih količina mesa povećava rizik, unos voća i povrća ga neznatno smanjuje. Do danas nije dokazana povezanost nastanka raka dojke s konzumacijom kave i pušenjem cigareta. (1)

U postmenopauzalnih žena pretilost povećava rizik nastanka karcinoma dojke zbog djelovanja estrogena koje prozivodi masno tkivo. (1) Povišena razina estrogena kao posljedica uzimanja hormonske nadomjesne terapije također povećava rizik obolijevanja. Pitanje utjecaja hormonske kontracepcije na razvoj raka dojke je kontroverzno. Rezultati velikog prospektivnog kohortnog istraživanja objavljenog krajem 2017. koje je pratilo 1.8 milijuna ispitanica (prosječno trajanje 10.9 osoba-godina) sugeriraju da hormonska kontracepcija ipak povećava relativni rizik od nastanka raka dojke. Međutim, apsolutno povećanje relativnog rizika je malo. (10)

3.1.3. Klasifikacija

Svjetska zdravstvena organizacija predložila je 2012. godine sljedeću klasifikaciju tumora dojke s obzirom na histološki tip tumora:

Tablica 2. Klasifikacija tumora dojke. Prema: Lakhani SR i sur. (2012), str 8.

EPITELNI TUMORI	**MEZENHIMALNI TUMORI**
Mikroinvazivni karcinom	Nodularni fasciitis
Invazivni karcinom dojke	Miofibroblastom
Invazivni karcinom nespecificiranog tipa	Fibromatoza dezmoidnog tipa
Invazivni lobularni karcinom	Inflamatorni miofibroblastični tumor
Tubularni karcinom	Benigne vaskularne lezije
Kribriformni karcinom	Pseudoangiomatozna stromalna hiperplazija
Mucinozni karcinom	Tumor granularnih stanica
Karcinom s medularnim obilježjima	Benigni tumori ovojnice perifernog živca
Karcinom s apokrinom diferencijacijom	Lipom
Karcinom sa stanicama prstena pečatnjaka	Liposarkom
Invazivni mikropapilarni karcinom	Angiosarkom
Metaplastični karcinom nespecificiranog tipa	Rabdomiosarkomi
Rijetki tipovi	Osteosarkom
Epitelno-mioepitelni tumori	Lejomiom
Pleomorfni adenom	Lejomiosarkom
Adenomioepiteliom	**FIBROEPITELNI TUMORI**
Adenoidni cistični karcinom	Fibroadenom
Prekursorske lezije	*Phyllodes* tumor
Duktalni karcinom in situ (DCIS)	Hamartom
Lobularna neoplazija	**TUMORI BRADAVICE**
Intraduktalne proliferativne lezije	Adenom bradavice
Obična duktalna hiperplazija	Siringomatozni tumor
Kolumnarna lezija	Pagetova bolest bradavice
Atipična duktalna hiperplazija	**MALIGNI LIMFOMI**
Papilarne lezije	Difuzni B-velikostanični limfom
Intraduktalni papilom	Burkittov limfom
Intraduktalni papilarni karcinom	T-stanični limfom
Enkapsulirani papilarni karcinom	Ekstranodalni B-stanični limfom MALT tipa
Solidni papilarni karcinom	Folikularni limfom
Benigne epitelne proliferacije	**METASTATSKI TUMORI**
Sklerozirajuća adenoza	**TUMORI MUŠKE DOJKE**
Apokrina adenoza	Ginekomastija
Mikroglandularna adenoza	Karcinom
Radijalni ožiljak/kompleksna sklerozirajuća lezija	**KLINIČKI OBLICI**
Adenomi	Inflamatorni karcinom
	Bilateralni karcinom dojke

Invazivni karcinomi dojke dijele se u dvije velike skupine: duktalni i lobularni, ovisno o epitelu od kojeg nastaju. Duktalni invazivni karcinom čini 70-80% svih karcinoma dojke. (1,12) Razlikuju se duktalni invazivni karcinom bez posebne oznake (engl. *not otherwise specified*, NOS ili *no special type*, NST) i posebni oblici (medularni, mucinozni, papilarni, tubularni, adenoidno-cistični, mukoepidermoidni, planocelularni). (1,13)

Duktalni invazivni karcinom izaziva dezmoplastičnu reakciju, što rezultira formiranjem tvrde i palpabilne lezije. Najčešće se otkriva palpacijom ili mamografijom. Zbog svoje čvrstoće naziva se sciroznim rakom (grč. *skirrhos* – čvrst). Prosječna veličina tumora pri dijagnosticiranju iznosi 2 cm. (1) Mikroskopski izgled duktalnog invazivnog karcinoma pokazuje veliku varijabilnost: na jednom kraju spektra nalaze se dobro diferencirani tumori s formiranim tubulima i jezgrama niskog gradusa, a na drugom slabo diferencirani tumori sastavljeni od nepravilnih nakupina anaplastičnih stanica. Čest nalaz su mala žarišta nekroze i mikrokalcifikati. Tumorske stanice okružene su čvrstom stromom. Nerijetko se može naći intravaskularna i perineuralna invazija te metastaze u limfne čvorove. (1) Prognoza duktalnog invazivnog karcinoma je općenito najlošija od svih invazivnih karcinoma dojke, no kako je riječ o heterogenoj skupini koja obuhvaća niz tumora čija prognostička nepovoljnost može jako varirati, prognoza se procjenjuje individualno prema prognostičkim čimbenicima. (14)

3.1.4. Određivanje stadija karcinoma (*staging*)

Za utvrđivanje opsega bolesti i stadija karcinoma dojke koristi se TNM klasifikacija. Primjenjiva je na sve invazivne i neinvazivne karcinome dojke osim sarkoma, *phyllodes* tumora i limfoma dojke. (15)

Primarni tumor (T):

TX – primarni tumor se ne može odrediti
T0 – nema dokaza o postojanju primarnog tumora
Tis – karcinom in situ
    Tis (DCIS) – duktalni karcinom in situ
    Tis (LCIS) – lobularni karcinom in situ
    Tis (Paget) – Pagetova bolest bradavice bez tumora
T1 – tumor ≤ 20 mm u najvećem promjeru
    T1mi – tumor ≤ 1 mm u najvećem promjeru

T1a – tumor promjera od 1 do 5 mm

T1b – tumor promjera od 5 do 10 mm

T1c – tumor promjera od 10 do 20 mm

T2 – tumor promjera od 20 do 50 mm

T3 – tumor ≥ 50 mm u najvećem promjeru

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

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

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

T4c – T4a i T4b

T4d – inflamatorni karcinom dojke

Regionalni limfni čvorovi (N):

NX – regionalni limfni čvorovi ne mogu se pregledati

N0 – nema metastaza u regionalnim limfnim čvorovima

N1 – metastaze u pomičnim limfnim čvorovima ipsilateralne pazušne jame

N2 – metastaze u limfnim čvorovima ipsilateralnog pazuha

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

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

N3 – metastaze u:

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

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

N3c – metastaze u ipsilateralnim supraklavikularnim limfnim čvorovima

Udaljene metastaze (M):

M0 – bez udaljenih metastaza

M1 – postoje udaljene metastaze

Stadij bolesti važan je za terapiju i prognozu bolesti (15):

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

3.1.5. Prognoza

Status aksilarnih limfnih čvorova najvažniji je prognostički faktor za pacijentice s karcinomom dojke. Sljedeći faktor po važnosti je veličina tumora. Ostali prognostički faktori su prisutstvo limfovaskularne invazije, histološki stupanj tumora, status hormonskih receptora te amplifikacija i pretjerana ekspresija HER2/Neu gena. Iako je svaki od navedenih faktora zasebno klinički važan, odluka o liječenju predominantno se bazira na stadiju koji uključuje status limfnih čvorova i veličinu tumora. (16)

Nottinghamski prognostički indeks (NPI) jedini je prognostički indeks za karcinom dojke čija je vrijednost potvrđena kako retrospektivnim, tako i prospektivnim istraživanjima. NPI uključuje

status limfnih čvorova, veličinu tumora i histološki stupanj tumora. Računa se prema sljedećoj formuli: NPI = 0.2 x promjer tumora (cm) + status limfnih čvorova (1-3) + histološki stupanj (1-3). (16)

U prošlosti su pacijentice prema NPI bile podijeljene u 3 skupine. Noviji radovi dijele ih u 6 skupina (17):

Tablica 3. NPI i 10-godišnje preživljenje. Prema: Blamey RW i sur. (2007)

PROGNOSTIČKA GRUPA	NPI	10-GODIŠNJE PREŽIVLJENJE
odlična	2.08-2.4	96%
dobra	2.42-3.4	93%
umjereno dobra I	3.42-4.4	81%
umjereno dobra II	4.42-5.4	74%
loša	5.42-6.4	50%
jako loša	>6.5	38%

3.2. Liječenje karcinoma dojke

Odluku o terapiji donosi multidisciplinarni tim na osnovi kliničke procjene prognostičkih i prediktivnih faktora rizika uzimajući pritom u obzir dob, komorbiditete, menopauzalni status i želje pacijentice. Liječenje se bez sastanka multidisciplinarnog tima može započeti samo u hitnim stanjima.

Sustavno antineoplastično liječenje predmenopauzalnih pacijentica ima utjecaj na plodnost. Ukoliko pacijentica želi zatrudniti po završetku terapije, potrebno joj je savjetovati konzultaciju sa supspecijalistom humane reprodukcije. (18)

3.2.1. Liječenje ranog i lokalno uznapredovalog karcinoma dojke

Lokoregionalni pristup liječenju ranog i lokalno uznapredovalog karcinoma dojke obuhvaća kirurgiju i adjuvantnu radioterapiju. Radioterapija (RT) se provodi 4-8 tjedana nakon operacije ukoliko nije indicirana kemoterapija (KT). U slučaju da je indicirana KT, RT započinje 4 tjedna nakon završetka, odnosno oporavka od neželjenih posljedica KT.

U kirurškom liječenju razlikuju se poštedni kirurški zahvati, tj. zahvati s očuvanjem tkiva dojke (tumorektomija, kvadrantektomija, segmentektomija) i zahvati bez očuvanja tkiva dojke

(mastektomija sa ili bez primarne rekonstrukcije). Cilj kirurškog liječenja je postizanje adekvatne resekcije s urednim resekcijskim rubovima. Obvezno je određivanje stupnja proširenosti bolesti u pazušne limfne čvorove. Biopsija ili citološka punkcija limfnih čvorova obavljaju se u slučaju klinički pozitivnih povećanih limfnih čvorova ili limfnog čvora vizualiziranog UZV-om. Ukoliko su limfni čvorovi aksile klinički negativni, preporučuje se sentinelna biopsija limfnog čvora. Prema nalazu biopsije donosi se odluka o disekciji aksile i opsegu tog zahvata.
Adjuvantna RT indicirana je nakon svih poštednih zahvata i nakon mastektomije u sljedećim slučajevima: tumor stadija T3 ili T4, resekcijski rub pozitivan ili manji od 1 mm te ekstenzivna limfovaskularna invazija (bez obzira na status limfnih čvorova).

Sustavno adjuvantno liječenje provodi se primjenom kemoterapije, biološke terapije (trastuzumab) ili hormonske terapije (HT). Odluka o vrsti sustavnog liječenja donosi se na temelju surogatnog tumorskog fenotipa, osobina bolesti (stadij i gradus tumora, vaskularna infiltracija, Ki-67) i specifičnosti pacijentice (dob, komorbiditeti, želje).
Indikacije za adjuvantnu KT su HER2-pozitivni tumori, trostruko negativni tumori i pozitivni limfni čvorovi. U većine pacijentica KT se provodi kombinacijom antraciklina i taksana.
Adjuvantna primjena trastuzumaba (biološka terapija) indicirana je u pacijentica s HER2-pozitivnim karcinomom dojke. Trastuzumab se ne smije primjenjivati paralelno s antraciklinima, ali može se primijeniti zajedno s taksanima, hormonskom terapijom i radioterapijom. Indikacija za primjenu adjuvantne HT su svi ER i PR-pozitivni tumori bez obzira na izraženost hormonskih receptora. Odabir lijeka ovisi o menopauzalnom statusu pacijentice.
Neoadjuvantna sustavna terapija indicirana je u stadijima IIA i IIB (T2, T3, N0-N1), IIIA-IIIC, upalnom raku dojke i kada su ispunjeni svi kriteriji za poštedni zahvat osim veličine tumora. Kemoterapijski protokoli u neoadjuvantnom liječenju jednaki su onima u adjuvantnom liječenju.
(18)

3.2.2. Liječenje lokalno recidivirajućeg i metastatskog karcinoma dojke

Solitarni lokalni recidiv karcinoma dojke liječi se kao novi primarni tumor (kirurški zahvat sa ili bez RT), pri čemu je cilj izlječenje. Lokalno liječenje treba pratiti odgovarajuća adjuvantna terapija, pri čemu treba uzeti u obzir obilježja tumora i prethodno primijenjenu adjuvantnu

terapiju.

Liječenje metastatske bolesti provodi se s ciljem održanja kvalitete života, usporenja progresije bolesti, produljenja ukupnog preživljenja, kontrole simptoma i sprječavanja komplikacija.

U hormonski ovisnih tumora najprije treba primijeniti HT, a tek nakon toga KT, ukoliko bolest ne zahtijeva brz terapijski odgovor. KT je terapija izbora za hormonski negativne i rezistentne tumore, u pacijentica s brzo progredirajućom bolesti i simptomatskih visceralnih metastaza bez obzira na hormonski status. KT je moguće provoditi do progresije bolesti, odustajanja pacijentice ili neprihvatljive toksičnosti lijeka. Preferira se monokemoterapija. Polikemoterapiju treba primijeniti u slučaju potrebe za brzim terapijskim odgovorom (velika tumorska masa, pleuralni i perikardijalni izljev, ascites i sl.). Ukoliko se postigne klinički stabilna bolest ili njezino povlačenje, postoji mogućnost privremenog prekida terapije i ponovne primjene kod progresije bolesti.

U svih HER2-pozitivnih pacijentica odmah treba primijeniti anti-HER-terapiju koja se može kombinirati s citostaticima ili HT-om, a trebalo bi ju primjenjivati tijekom cijelog postupka liječenja. (18)

3.2.3. Liječenje posebnih oblika raka dojke

Karcinom dojke u muškaraca liječi se isto kao u žena s izuzetkom inhibitora aromataze; njihova učinkovitost u muškaraca nije dokazana.

U liječenju karcinoma dojke u trudnica vrlo je važno multidisciplinarno donošenje odluka vezano za svaki korak u liječenju i pitanje održanja ili prekida trudnoće. Karcinom dojke u trudnica najčešće se liječi modificiranom radikalnom mastektomijom. Ako je RT moguće odgoditi za razdoblje nakon porođaja, u obzir dolaze poštedni zahvati. Sentinelna biopsija nije preporučiva. KT je kontraindicirana u prvom tromjesečju trudnoće. Tijekom čitavog trajanja trudnoće apsolutno su kontraindicirani HT, RT i trastuzumab. (18)

3.3. Radiološka, preoperativna obrada karcinoma dojke

Rano otkrivanje raka dojke osigurava uspješno liječenje uz minimalnu štetu za pacijenticu i manje troškove u zdravstvenom sustavu. Karcinom dojke najčešće se otkriva samopregledom ili rutinskom mamografijom. Mamografija i ultrazvuk (zasebno ili u kombinaciji) temeljne su slikovne metode koje se koriste u dijagnostici bolesti dojke. Druge tehnike oslikavanja, poput

MR dojke, imaju specifične indikacije i ne smatraju se inicijalnim dijagnostičkim pretragama. (19) Dijagnoza se potvrđuje patohistološkim nalazom uzorka dobivenog biopsijom ili citološkom punkcijom. (20)

Obrada nakon dijagnosticiranog karcinoma obuhvaća analizu pozitivnog bioptičkog uzorka na estrogenske i progesteronske receptore te HER2 protein. U slučaju pozitivne obiteljske anamneze, trebalo bi testirati leukocite na BRCA1 i BRCA2 gene. Da bi se potvrdila ili isključila metastatska bolest, radi se RTG prsnog koša, kompletna krvna slika i testovi funkcije jetre. Određivanje CEA antigena, CA 15-3, CA 27-29 ili njihove kombinacije u serumu se ne preporučuje zato što rezultati analize nemaju učinka na liječenje niti na ishod. (20) U slučaju postojanja kliničkih simptoma ili abnormalnih laboratorijskih nalaza, mogu se razmotriti i dodatni dijagnostički postupci (scintigrafija kostiju, RTG kostiju, UZV/CT trbuha, RTG/CT pluća, PET-CT) kako bi se utvrdila proširenost bolesti. Metastaze pri prvoj pojavi treba bioptirati i odrediti status hormonskih i HER-2 receptora. (18) Za preoperativnu procjenu proširenosti bolesti koristi se MR. Klinički stadij određuje se tijekom operativnog zahvata, kada je moguće procijeniti zahvaćenost regionalnih limfnih čvorova, a slijedi TNM klasifikaciju. (20)

3.3.1. Mamografija

Unatoč pojavi drugih slikovnih metoda s dobrom dijagnostičkom osjetljivošću, mamografija i dalje ostaje najprihvatljiviji način ranog otkrivanja raka. (19) Primjenjuje se kod simptomatskih pacijentica (dijagnostička mamografija) i kod asimptomatskih žena kao metoda probira (engl. *screening*) za karcinom dojke. (13) Upotreba dijagnostičke mamografije prije 35. godine opravdana je samo pri snažnoj sumnji na malignost zbog rizika od kancerogeneze ionizacijskim zračenjem. (19) Standardno se snimaju kraniokaudalne i mediolateralne kose projekcije. One omogućavaju analizu svih dijelova dojke. Prednost mamografije u odnosu na druge slikovne metode je mogućnost pouzdanog prikaza mikrokalcifikacija promjera 200-300μm, koje predstavljaju najraniji detektibilni znak karcinoma. U involutivno promijenjenim dojkama starijih žena prevladava masno tkivo, žljezdani parenhim je atrofičan i tumori se vrlo dobro prikazuju kao područja veće gustoće od okolnog tkiva, stoga je za tu skupinu pacijentica mamografija metoda izbora. Dojke mlađih žena su radiološki guste te se zbog superpozicije žljezdanog tkiva tumori teže prikazuju. (13) Udio lažno negativnih mamografskih nalaza je 10-20%, ali može iznositi i do 50% kod loše kvalitete slike ili povećane gustoće dojke. (19)

3.3.2. Ultrazvuk

Ultrazvuk je slikovna metoda prvog izbora u žena mlađih od 35 godina i u trudnica. Prikladan je za pregled mamografski gustih dojki. Osim što je ugodan za pacijenticu, nema izlaganja ionizirajućem zračenju i može se ponavljati koliko god puta je potrebno, bez štetnih posljedica. Osim za pregled dojke, može se koristiti i za navođenje igle pri bioptiranju. Pregled dojke obavlja se linearnom sondom frekvencije 7-15 MHz. Iako pruža dodatne informacije o leziji, ultrazvuk nije pouzdana metoda za prikaz mikrokalcifikacija. Još jedan od nedostataka je što je uspjeh ultrazvučnog pregleda u velikoj mjeri ovisan o osobi koja izvodi pretragu. Na ultrazvuku se karcinomi najčešće prikazuju kao hipoehogene zone nepravilnih rubova s heterogenim unutrašnjim odjecima i stražnjom akustičkom muklinom. Gotovo četvrtina karcinoma može imati dobro ograničene konture i oponašati fibroadenome te je u tim slučajevima svaka akustička muklina suspektna na karcinom. *Color* i *power* dopler nemaju veću vrijednost u razlikovanju benignih od malignih lezija. (13)

Pacijenticu treba uputiti na ultrazvuk kao dio postupka trostruke procjene (klinički pregled, snimanje i uzimanje uzoraka stanica ili tkiva) u slučaju diskretne mase ili znatnog kliničkog znaka koji se ne može demonstrirati mamografijom. Ultrazvučni pregled može se koristiti kao dopunska metoda i u slučaju pozitivne mamografije, jer je ultrazvukom moguće dodatno prikazati karakteristike mase, opseg tumora, multifokalnost i povećanje aksilarnih limfnih čvorova. Ukoliko je nalaz MR-a pozitivan, a inicijalni ultrazvučni pregled bio je negativan, dodatni ultrazvučni pregled (*second-look ultrasound*) može biti od koristi. (19)

3.3.3. Magnetska rezonancija

MR uz primjenu kontrasta najosjetljivija je slikovna metoda za otkrivanje patologije u dojci koja nalazi sve širu primjenu kao dodatni dijagnostički postupak uz mamografiju i ultrazvuk. Zbog visoke dijagnostičke osjetljivosti u gustom tkivu dojke, MR je vrijedan dodatak obradi pacijentica s abnormalnostima u dojci ili biopsijom potvrđenim karcinomom. Osim odlične mogućnosti prikaza mekih tkiva, bitna prednost magnetske rezonancije je i neizlaganje ionizirajućem zračenju. Glavno ograničenje MR dojke je niska do umjerena specifičnost, koja u kombinaciji s visokom osjetljivošću može dovesti do nepotrebnih biopsija, stresa za pacijentice i troškova. MR s kontrastom učinkovit je u ranoj detekciji karcinoma u visokorizičnih žena i superioran mamografiji u identifikaciji i određivanju opsega difuznog i multifokalnog karcinoma dojke. (13,21)

Prema *American College of Radiology*, indikacije za MR dojke s kontrastom su:

1) Probir
- visokorizične pacijentice: genetska predispozicija, prethodna RT Hodgkinove bolesti
- pacijentice s novootkrivenim malignitetom u dojci (pregled kontralateralne dojke)
- pacijentice s implantatima u dojci

2) Određivanje opsega bolesti
- prisutstvo multifokalnosti i multicentričnosti u pacijentica s invazivnim karcinomom i DCIS-om
- odnos tumora, fascije i podležećeg mišićja pri planiranju kirurškog zahvata
- evaluacija rezidualne bolesti kod lumpektomije s pozitivnim rubovima
- praćenje odgovora na neoadjuvantnu kemoterapiju i preoperativna procjena rezidualne bolesti

3) Dodatna evaluacija
- pacijentice s recidivom karcinoma dojke u slučaju nekonkluzivnog mamografskog i/ili UZV nalaza
- metastatski karcinom kad je primarni karcinom nepoznat, a postoji sumnja na porijeklo iz dojke
- katakterizacija lezija kod nekonkluzivnih nalaza drugih slikovnih metoda i nemogućnosti izvođenja biopsije
- evaluacija recidiva karcinoma u pacijentica s rekonstrukcijom dojke pomoću vlastitog tkiva nakon mastektomije
- biopsija navođena MR-om za lezije okultne na mamografiji i ultrazvuku. (22)

S ciljem poboljšanja specifičnosti MR-a razvila su se dva različita pristupa u tehnikama snimanja. Prvi stavlja naglasak na visoku prostornu rezoluciju kako bi se analizirale morfološke karakteristike lezije, a drugi na vremensku rezoluciju pri čemu se analizira obrazac punjenja kontrastom. Nedostatak drugog (tehnika dinamičkog snimanja) je smanjena prostorna rezolucija koja kompromitira osjetljivost detekcije malih i multifokalnih karcinoma dojke. Kombinirana tehnika (tehnika paralelnog oslikavanja) daje izvrsne rezultate i omogućava optimizaciju i prostorne i temporalne rezolucije u pretrazi dojke. Specifičnost MR u budućnosti bi se mogla

poboljšati bolje integriranim metodama biopsije, novim kontrastnim sredstvima i kompjuterski potpomognutom interpretacijom radioloških nalaza. (21)

3.3.4. ACR BI-RADS

ACR *(American College of Radiology)* BI-RADS (*Breast Imaging Reporting and Data System*) je sustav za klasifikaciju promjena u dojci detektiranih slikovnim radiološkim metodama. U leksikonu su točno propisani pojmovi koje radiolog treba koristiti pri opisivanju nalaza. BI-RADS pomaže pri standardizaciji nalaza i daje preporuke za daljnji postupak. (13)
Kategorije ocjenjivanja razvijene su za mamografiju i kasnije prilagođene za MR i ultrazvuk. To su standardizirane numeričke šifre koje se dodjeljuju na temelju najnepovoljnije karakteristike lezije, a omogućuju sažeto i nedvosmisleno razumijevanje nalaza između različitih liječnika i ustanova. Lezije dijagnosticirane MR-om prema BI-RADS leksikonu dijele se u fokuse, mase i zone imbibicije. Karakteristike tvorbi koje omogućuju njihovo kategoriziranje u BI-RADS sustavu su oblik, izgled rubova, način nakupljanja kontrastnog sredstva i kinetičke krivulje. Za zone imbibicije analizira se distribucija, način nakupljanja kontrastnog sredstva, simetričnost i kinetičke krivulje. (23)

BI-RADS kategorije:

BI-RADS 0: nepotpun nalaz (potrebna dodatna slikovna pretraga ili prethodni mamogram)
BI-RADS 1: negativan nalaz
BI-RADS 2: nalaz s benignim promjenama
BI-RADS 3: vjerojatno benigan nalaz
BI RADS 4: suspektna promjena
- 4A: nisko suspektna
- 4B: umjereno suspektna
- 4C: visoko suspektna

BI-RADS 5: promjena visoko sugestivna za malignitet
BI-RADS 6: biopsijom dokazan malignitet (23)

BI-RADS 0 označava nepotpune ili nezadovoljavajuće nalaze koje je potrebno ponoviti ili nadopuniti. Promjene svrstane u kategorije BI-RADS 1 i 2 označavaju uredne nalaze i za njih nije potrebno raditi dodatne postupke, već samo nastaviti s rutinskim periodičnim metodama

probira. Za lezije svrstane u BI-RADS 3 savjetuje se napraviti komplementarni ultrazvuk ili ponoviti slikovnu pretragu nakon 6 mjeseci. Promjene svrstane u BI-RADS 4 potrebno je obraditi tkivnom dijagnostikom jer je vjerojatnost maligniteta tih lezija u rasponu od 2 do čak 95%. Isto vrijedi i za lezije svrstane u BI-RADS 5, čija je vjerojatnost maligniteta veća od 95%. BI-RADS 6 obuhvaća lezije koje su biopsijom dokazani karcinomi, a pacijentice u su pripremi ili tijeku terapijskih postupaka. (16)

3.3.5. Biopsija i citološka punkcija

Dijagnoza karcinoma dojke postavlja se na temelju patohistološke potvrde bolesti iz materijala dobivenog biopsijom ili citološkom punkcijom. Biopsija se može učiniti iglom, incizijom ili, ako je tumor mali, ekscizijom. U praksi se najčešće izvodi biopsija širokom iglom (engl. *needle core biopsy*, NCB) ili vakuumskom mamotomskom biopsijom (engl. *vacuum-assisted needle core biopsy*, VANCB), kojima se automatskim "pištoljima" dobiva uzorak tkiva za analizu. Igle koje se koriste su širine od 18G do 12G (najčešće 14G). (19) Radi poboljšane točnosti radi se stereotaktička (biopsija iglom tijekom mamografije) ili ultrazvukom vođena biopsija. (20) U pacijentica s operabilnim karcinomom dojke patohistološki nalaz mora sadržavati histološki tip tumora, nuklearni gradus, vaskularnu invaziju (ako je moguće), ER i PR postotak pozitivnih stanica, intenzitet bojenja, HER-2 status i imunofenotip. (19,20)

The European Working Group for Breast Screening Pathology za standardizaciju histoloških nalaza iglene biopsije predlaže sustav "B skupina" u izvještavanju nalaza. Taj sustav nije patohistološka klasifikacija, već procjena patohistološkog statusa pomoću kojeg se i bez postavljanja konačne dijagnoze može donijeti odluka o daljnjim postupcima.

5 skupina u sustavu označavaju se kao B1, B2, B3, B4 i B5. Skupina B5 dijeli se na 4 podskupine.

B1: normalno tkivo/neadekvatan uzorak
B2: benigne lezije
B3: lezije neodređenog malignog potencijala
B4: suspektno maligno
B5: maligno
- B5a: karcinom in situ
- B5b: invazivni karcinom
- B5c: promjena kojoj se ne može odrediti invazivni status

B5d: druge maligne lezije

Za citološku punkciju također postoji 5 kategorija:

C1: neadekvatan uzorak
C2: benigno
C3: atipija (vjerojatno benigno)
C4: suspektno
C5: maligno

Komplikacije pri iglenoj biopsiji i citološkoj punkciji su rijetke. Uključuju bol, hematom, pneumotoraks i nesvjesticu. Moguće su i promjene u bioptiranom tkivu koje otežavaju ispravnu patohistološku procjenu (infarkcija lezije, reaktivne promjene strome, premještanje tumorskih stanica u mjesto biopsije limfnom drenažom i odstranjenje cijele lezije iglenom biopsijom). (19)

3.4. Radiološka-patološka korelacija

Radiologija i patologija dvije su ključne grane dijagnostičke medicine, stoga imaju ogroman utjecaj na donošenje odluka o daljnjim dijagnostičkim i terapijskim postupcima. Područje gdje se dijagnostička radiologija i patologija susreću nezaobilazan je dio moderne medicine, posebno važan u onkologiji. Dok se patologija bavi opisom promjena na mikroskopskoj razini lezije, radiologija definira makroskopska obilježja koja imaju značaj u lokalizaciji klinički bitnih područja, omogućuje preliminarni klinički *staging* i daje informacije o potencijalnim komorbiditetima. Ispravna dijagnoza može se postaviti samo korištenjem obje discipline. Razumijevanje i poznavanje patologije može pomoći radiologu u smanjenju broja diferencijalnih dijagnoza uz istovremeno povećanje točnosti dijagnoze. Vrijedi i obrnuto; patolog koji poznaje radiologiju lakše će postaviti klinički relevantnu dijagnozu. To je osobito važno kod uzoraka dobivenih citološkom punkcijom ili biopsijom širokom iglom, primjerice kod bolesti dojke. (24)
Smatra se da je korelacija prisutna kada patološki nalaz nudi zadovoljavajuće objašnjenje nalaza radiološke, slikovne metode. Neslaganje radiološkog i patološkog nalaza varira od 1 do 8% za stereotaktičke biopsije i biopsije vođene ultrazvukom, dok je za biopsije vođene MR-om taj postotak nešto veći. U studiji iz 2012. godine, rađenoj u 48 institucija u SAD-u koje se bave dijagnostikom bolesti dojke, radiološka-patološka korelacija za mamografski nalaz i patološki

nalaz uzorka dobivenog biopsijom širokom iglom potvrđena je u 94.9% slučajeva. (25)

Tablica 4. Usporedba radiološkog nalaza s mogućim histološkim nalazom. Prema: Brkljačić B i

RADIOLOŠKI NALAZ	HISTOLOŠKI NALAZ
spikulirana masa	invazivni karcinom
stelatna lezija	radijalni ožiljak, kompleksna sklerozirajuća lezija, invazivni karcinom
dobro ograničena lezija	cista, fibroadenom, hamartom, tumor filodes, invazivni karcinom, cistični papilarni karcinom, mucinozni karcinom, medularni karcinom
mikrokalcifikati, grubi,granajući	plazmastanični mastitis, DCIS visokog gradusa
mikrokalcifikati, grubi u nakupinama	masna nekroza, fibroadenom, ciste, DCIS srednjeg/visokog gradusa, rijetko LCIS
mikrokalcifikati, sitni u nakupinama	sklerozirajuća adenoza, ciste, DCIS niskog/srednjeg gradusa
distorzija parenhima	involucija, radijalni ožiljak, invazivni lobularni karcinom, rijetko DCIS

sur. (2017)

4. HIPOTEZA

Ciljani ultrazvuk učinjen nakon pregleda magnetskom rezonancijom pomoći će pri postavljanju dijagnoze novootkrivenih lezija i odluci o daljnjem dijagnostičkom i/ili terapijskom postupku.

5. CILJ RADA

Cilj ovog rada je utvrditi kliničku vrijednost ciljanog („second-look“) ultrazvučnog pregleda u traženju i analizi sumnjivih lezija inicijalno otkrivenih na pregledu magnetskom rezonancijom.

6. MATERIJALI I METODE

6.1. Pacijentice

U retrospektivno istraživanje uključeno je 25 bolesnica s karcinomom dojke kod kojih je MR učinjen u sklopu preoperativne obrade na Kliničkom zavodu za dijagnostičku i intervencijsku radiologiju Kliničkog bolničkog centra Zagreb u razdoblju između 1.1.2014. i 31.12.2017. godine. Dob bolesnica bila je u rasponu od 28 do 80 godina (medijan 65 godina). Kod te skupine bolesnica nalaz MR-a je pokazao novootkrivenu leziju koja je bila analizirana dodatnim UZV pregledom. Ovisno o nalazu UZV-a, učinjena je dodatna obrada: biopsija širokom iglom pod UZV kontrolom (n=13) ili citološka punkcija pod UZV kontrolom (n=2).

6.2. MR tehnika

Svi pregledi rađeni su na MR uređaju jakosti 1.5 T (Avanto, Siemens) s primjenom zavojnica za dojke. Za snimanje dojki pacijentice su bile postavljene u potrbušni položaj s fiksiranim dojkama u zavojnici. Protokol snimanja sastojao se od sljedećih sekvenci:

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

Paramagnetsko kontrastno sredstvo (Dotarem®, Guerbet) aplicirano je intravenski automatskim injektorom u dozi od 0,1 mmol/kg tjelesne mase brzinom od 3,5 mL/s i s postkontrastnom aplikacijom 15 mL fiziološke otopine.

MR nalazi kategorizirani su kao fokusi, tvorbe i zone imbibicije. Fokusi su male, točkaste, nespecifične zone pojačanog signala te se zbog svoje veličine (<5 mm) ne mogu dalje analizirati. Tvorbe su svrstane prema obliku, izgledu rubova, značajkama nakupljanja

kontrastnog sredstva i kinetičkim krivuljama, a zone imbibicije prema distribuciji, značajkama nakupljanja kontrastnog sredstva i kinetičkim krivuljama.
MR-om otkrivena sumnjiva lezija koja se nije prikazala mamografijom ili UZV-om se analizirala na dodatnom UZV pregledu.

6.3. UZV tehnika

Dodatni ultrazvuk MR-om otkrivene sumnjive lezije je rađen pomoću linearne sonde frekvencije 12 MHz (GE Logiq S8). Korelacija između MR i UZV nalaza je potvrđena ukoliko je lezija bila na istoj lokalizaciji, približno istih dimenzija i oblika kao lezija na magnetskoj rezonanciji.

6.4. Patološka i citološka analiza uzoraka

Dodatnim UZV-om potvrđena sumnjiva lezija opisana pri MR pregledu, dodatno je bila analizirana patohistološkom ili citološkom analizom. Prije biopsije ili citološke punkcije svaka bolesnica usmeno je bila obaviještena o postupku izvođenja i mogućim komplikacijama nakon što je potpisala pismenu suglasnost. UZV-om se odredio najbolji smjer i kut ulaska iglom. Biopsija se izvodila u lokalnoj anesteziji primjenom lidokaina u kombinaciji s adrenalinom (1:200000) kako bi se spriječilo krvarenje i nastanak hematoma. Ako je bolesnica uzimala antikoagulantnu terapiju, savjetovalo se da prestane uzimati antikoagulantnu terapiju na dan biopsije ako je to moguće. Nakon učinjene inzicije skalpelom, pod UZV kontrolom uvodila se igla te su se uzeli uzorci. Za izvođenje biopsije korišten je automatski pištolj (Bard Magnum, Danska) i igla širine 14 G. Uzeto je po šest uzoraka iz svake lezije. Citološka punkcija je učinjena po dva puta iz svake lezije te su dva razmaza poslana na citološku analizu. Dobiveni materijal bio je podvrgnut histološkim metodama fiksacije u puferiranom 10% formalinu, dehidracije uzastopnim prenošenjem u sve koncentriranije mješavine alkohola i vode (od 70% do 100% etanola) te uklapanja u parafin (paraplast). Tvrdi blokovi tkiva mikrotomom su rezani na 2-3 μm debele rezove koji su bojani hematoksilin i eozin bojom (hemalaun-eozin). Patohistološki i citološki nalazi su bili klasificirani temeljem standardizirane klasifikacije uzoraka.

6.5. Analiza podataka

Svi podaci korišteni u ovom radu prikupljeni su iz informatičkog sustava bolnice (medavis RIS, BIS, CARESTREAM Vue PACS). Statistička analiza ultrazvučne korelacije napravljena je korištenjem Fisherovog egzaktnog testa (p vrijednost 0.05).

7. REZULTATI

U retrospektivno istraživanje je bilo uključeno 25 pacijentica s karcinomom dojke kojima je u sklopu daljnje obrade otkrivenog karcinoma učinjen MR pregled dojki. Pri MR pregledu su otkrivene 33 nove lezije koje su bile analizirane na dodatnom, ciljanom UZV pregledu.

7.1. MR karakteristike lezija

Prema svojim karakteristikama lezije su svrstane u tvorbe (n=21; 63,6%), zone imbibicije (n=10; 30,3%) i fokuse (n=2; 6,1%). Srednja veličina tvorbe je iznosila 9,7 mm, a zone imbibicije 13,3 mm. Najveći broj suspektnih lezija (n=15; 48,4%) je postepeno nakupljao kontrastno sredstvo (krivulja tipa I). U *Tablici 5 i 6* detaljno su analizirane karakteristike MR-om otkrivenih suspektnih promjena.

Tablica 5. Morfološke karakteristike lezija na MR-u.

Tvorba; n			21
	Oblik; n (%)	Okrugao/ovalan	11 (52,4%)
		Nepravilan	10 (47,6%)
	Rubovi; n (%)	Glatki	9 (42,9%)
		Nepravilni/ spikulirani	12 (57,1%)
	Način nakupljanja kontrastnog sredstva; n (%)	Homogeno	10 (47,6%)
		Inhomogeno	9 (42,9%)
		Rubno	2 (9,5%)
Zona imbibicije; n			12
	Distribucija	Linearna/duktalna	8 (66,7%)
		Segmentalna	0 (0,0%)
		Fokalna	4 (33,3%)
		Regionalna	0 (0,0%)
	Način nakupljanja kontrastnog sredstva; n (%)	Homogeno	4 (33,3%)
		Heterogeno	8 (66,7%)

Tablica 6. Kinetičke karakteristike i veličina sumnjivih lezija na MR-u.

Tip lezije	Fokus	Tvorba	Zona imbibicije
Broj	2	21	10
Veličina (srednja veličina /mm)	<5	9,7	13,3
Tip kinetičke krivulje; n (%)			
Tip I		7 (33,3%)	8 (80,0%)
Tip II		6 (28,6%)	1 (10,0%)
Tip III		8 (38,1%)	1 (10,0%)

7.2. Ultrazvučna korelacija

MR-om novootkrivena promjena u dojci analizirana je dodatnim UZV pregledom. Korelacija MR i ultrazvučnog nalaza utvrđena je u 25 od 33 lezija (75,8%).

19 od 21 MR-om verificirane tvorbe su se prikazale na UZV-u, a 6 od 12 zona imbibicije (uključujući i fokalne zone imbibicije) na MR-u su se ultrazvučno verificirale, što je statistički značajna razlika ($p<0,05$) (*Tablica 7*).

Niti za jedan fokus nije pronađena ultrazvučna korelacija. Usporedba veličine MR-om otkrivenih lezija i UZV korelacije je pokazala 100% korelaciju za tvorbe i zone imbibicije promjera većeg od 20 mm. Za lezije veličine između 5 i 10 mm korelacija je utvrđena u 82,6% slučaja, a najmanja korelacija je utvrđena za lezije promjera od 11 do 20 mm (60,0%).

Nije pronađena statistički značajna razlika u korelaciji koja bi se mogla povezati s veličinom lezije (*Tablica 7*).

Tablica 7. UZV-MR korelacija u ovisnosti o tipu i veličini lezije.

Tip lezije	Veličina	Malignitet lezija		Broj UZV koreliranih lezija/Ukupni broj lezija (%)	Prosječna korelacija
		Benigne	Maligne		
Fokus	<5 mm	0	0	0/2 (0,0%)	0,0%
Tvorba	5-10 mm	11	4	15/16 (93,8%)	90,5%
	11-20 mm	0	2	2/3 (66,7%)	
	>20 mm	1	1	2/2 (100,0%)	
Zona imbibicije	5-10 mm	4	0	4/7 (57,1%)	60,0%
	11-20 mm	0	1	1/2 (50,0%)	
	>20 mm	0	1	1/1 (100,0%)	

Za tvorbe koje imaju barem jedno suspektno obilježje na MR-u (nepravilan oblik, nepravilni/spikulirani rubovi, inhomogena/rubna imbibicija) ultrazvučna korelacija utvrđena je u 11 od 12 slučajeva (91,7%), a za tvorbe s benignim obilježjima u 8 od 9 slučajeva (88,9%), što nije bila statistički značajna razlika.

7.3. Patologija

Od 25 lezija detektiranih na ultrazvuku, patohistološka ili citološka analiza je učinjena kod njih 15 (60,0%). Biopsija je rađena u 13 (86,7%), a punkcija kod dvije (13,3%) lezije. Deset (40,0%) MR-om dokazanih lezija su imale dobroćudne karakteristike pri UZV pregledu, te je učinjeno praćenje svakih šest mjeseci u razdoblju od dvije godine. Tijekom praćenja tvorbe se nisu mijenjale veličinom i morfologijom, te se smatraju benignim promjenama. Patohistološkom analizom, citološkom analizom ili praćenjem otkriveno je devet (36,0%) malignih lezija (jedan *in situ* karcinom i osam invazivnih karcinoma), a ostalih 16 lezija (64,0%) su bile promjene benignih karakteristika. Citološkom analizom niti u jednom uzorku nisu dokazane maligne stanice.

7.4. MR karakteristike malignih promjena

Sedam od devet (77,8%) patohistološki potvrđenih karcinoma na MR-u su se prikazali kao tvorbe, a dva (22,2%) kao zone imbibicije. Prosječni promjer malignih tvorbi bio je 12 mm (medijan 10 mm). Suspektne karakteristike tvorbe na MR-u (nepravilan oblik, nepravilni/spikulirani rubovi, inhomogena/rubna imbibicija) pokazale su se kao značajan prediktor maligniteta (p=0,01).
Broj otkrivenih karcinoma je najveći među tvorbama s kinetičkom krivuljom tipa III (50,0%) (*Tablica 8*).

Tablica 8. Kinetičke krivulje i broj otkrivenih karcinoma.

Tip krivulje	Broj lezija (broj karcinoma)
Ia	5 (1)
Ib	11 (1)
II	7 (2)
III	10 (5)

Iako je broj otkrivenih karcinoma u skupini lezija s krivuljama tipa I i II manji od broja karcinoma u skupini III, statističkom analizom se oblik kinetičke krivulje pokazao kao lošiji prediktor maligniteta od morfoloških karakteristika lezije ($p>0,05$).

8. RASPRAVA

MR dojki ima vrlo visoku osjetljivost u otkrivanju karcinoma dojke (>95%). Glavno ograničenje MR-a je relativno niska do umjerena specifičnost koja iznosi od 37 do 53%. (21) U skupini lezija koje su inicijalno otkrivene na pregledu MR-om postoji velik udio lažno pozitivnih nalaza (oko 40%) što otežava donošenje daljnjih odluka o dijagnostičkim i terapijskim postupcima. (26) Za dodatnu karakterizaciju lezija dojke otkrivenih MR-om može se koristiti dodatni ciljani, "second-look" ultrazvuk. U ovom istraživanju dodatni UZV pregled pokazao se kao učinkovita metoda za analizu lezija detektiranih MR-om. Korelacija MR i ultrazvučnog nalaza utvrđena je u 75,8% lezija.

Tablica 9. Rezultati studija koje analiziraju uspješnost ciljanog ultrazvuka. Preuzeto iz: Spick i sur. (2014) i dorađeno.

PRVI AUTOR, GODINA PUBLIKACIJE	**BROJ LEZIJA**	**UZV KORELACIJA (%)**
LaTrenta, 2003	93	21 (23%)
Sim, 2005	48	32 (67%)
Shin, 2007	38	27 (71%)
Wiratkapun, 2008	97	46 (47%)
Linda, 2008	173	142 (82%)
Meissnitzer, 2009	519	290 (56%)
Demartini, 2009	167	76 (46%)
Destounis, 2009	182	128 (70%)
Abe, 2010	202	115 (57%)
Carbognin, 2010	62	44 (71%)
Candelaria, 2011	131	88 (67%)
Luciani, 2011	55	42 (76%)
Ha, 2011	34	12 (35%)
Laguna, 2011	123	76 (62%)
Fiaschetti, 2012	84	43 (63%)
Lourenco, 2012	118	54 (46%)
Kim, 2012	75	30 (40%)
Hsu, 2015	102	44 (43%)
Nam, 2015	192	151 (79%)
Lee, 2015	67	34 (51%)
Park, 2017	67	41 (61%)
Koh, 2017	37	26 (70%)

Osjetljivost dodatnog ultrazvuka u različitim istraživanjima varira od 23 do 82% (*Tablica 9*). (27)

Postoji više mogućih uzroka tako velikog raspona. Abe i koautori u svojoj studiji navode da je značajan broj (33%) malignih korelata na ultrazvučnom pregledu bio suptilan, nespecifičnog izgleda i bez malignih karakteristika (28). Također treba uzeti u obzir da je ultrazvuk metoda koja izrazito ovisi o kvaliteti opreme i iskustvu pregledavača. Osjetljivost ciljanog ultrazvučnog pregleda može se povećati usmjerenošću na određeni segment dojke pri pregledu, uvidom u nalaze prethodne obrade, među kojima je najvažniji nalaz mamografije, te pažljivom usporedbom morfologije, veličine i drugih karakteristika lezije s nalazom prethodno učinjenog MR pregleda. (29)

Važna prednost dodatnog ultrazvuka je što se nakon utvrđene MR-UZV korelacije brojne lezije mogu kategorizirati kao benigne, bez potrebe za biopsijom, čime se štede vrijeme i sredstva, a pacijenticu se pošteđuje nepotrebnog stresa. U ovom istraživanju čak 40% lezija na ultrazvuku je okarakterizirano kao benigno, sa zaključkom da nije potrebno izvoditi biopsiju. Ako je biopsija ipak potrebna, ona se može izvesti odmah, u sklopu pregleda, što je još jedna od prednosti "second-look" ultrazvuka.

Među bioptiranim ili punktiranim lezijama u 8 je uzoraka (53,3%) dokazan invazivni karcinom, u 1 (6,7%) *in situ* karcinom, a 1 uzorak (6,7%) bio je neadekvatan za analizu.

Sedam od devet (77,8%) patohistološki potvrđenih karcinoma na MR-u su otkriveni kao tvorbe, a dva (22,2%) kao zone imbibicije. Prosječni promjer malignih tvorbi bio je 12 mm (medijan 10 mm). Suspektne karakteristike tvorbe na MR-u (nepravilan oblik, nepravilni/spikulirani rubovi, inhomogena/rubna imbibicija) pokazale su se kao značajan prediktor maligniteta ($p=0,01$). Tvorbe bez suspektnih obilježja na MR-u podjednako su se dobro identificirale ciljanim ultrazvukom kao i suspektne tvorbe (88,9% prema 91,7%).

Osim morfoloških obilježja tvorbi, analizirane su i njihove kinetičke krivulje. Krivulje tipa I (a i b) najčešće prate benigne promjene, tip II se nalazi i uz benigne i uz maligne promjene, a tip III visoko je sugestivan na malignitet. Broj patohistološki potvrđenih karcinoma u skupini lezija s krivuljama tipa I i II manji je od broja karcinoma u skupini III. Međutim, oblik kinetičke krivulje nije se pokazao kao dobar prediktor maligniteta lezije ($p>0,05$).

Tip lezije na MR-u ima značajan utjecaj na uspjeh identifikacije ultrazvukom koji je veći za tvorbe nego za zone imbibicije. Ti nalazi u skladu su s rezultatima iz velikog broja radova (28,

30-35). 90% lezija i 60% zona imbibicije u ovom je radu uspješno identificirano ultrazvukom. Za fokuse nije utvrđena niti jedna uspješna MR-UZV korelacija. Takve, MR-om dijagnosticirane lezije manje od 5 mm, vrlo su rijetko maligne. U istraživanju Libermana i koautora incidencija malignoma kod lezija promjera manjeg of 5 mm iznosila je samo 3% te je zaključeno da je takve lezije bolje kontrolirati nego bioptirati. (36) U nekim klinikama se zbog lošeg omjera uspjeha korelacije i utrošenog vremena ciljani ultrazvuk ne provodi za fokalne lezije s kinetičkim krivuljama benignog tipa. (28)

Rezultati ovog istraživanja sugeriraju da ne postoji značajna povezanost između MR-UZV korelacije i veličine lezije, što je u skladu sa zaključkom metaanalize iz 2014. godine koja procjenjuje korisnost dodatnog ultrazvuka (27).

9. ZAKLJUČAK

MR-om otkrivene sumnjive lezije se mogu otkriti dodatnim, ciljanim UZV pregledom, odnosno postotak ultrazvučne korelacije i MR-a je visok.

Postoji razlika u korelaciji između različitih tipova lezija; tvorbe pokazuju veću učestalost korelacije od zona imbibicije.

Ne postoji razlika u korelaciji između lezija različitih veličina pod uvjetom da su njihovi promjeri veći od 5 mm.

Uporabom ciljanog ultrazvuka može se izbjeći značajan broj nepotrebnih biopsija.

Ciljani ultrazvuk je izvrsna metoda za evaluaciju lezija inicijalno otkrivenih na pregledu MR-om i koristan je pri donošenju odluka o daljnjem dijagnostičkom ili terapijskom postupku.

10. ZAHVALE

Ponajprije zahvaljujem svojoj mentorici, doc. dr. sc. Maji Prutki na strpljenju, stručnom vodstvu i velikoj pomoći pri izradi ovog rada.
Zahvaljujem roditeljima što su mi bili bezuvjetna podrška za vrijeme čitavog studija i dečku na potpori i motivaciji tijekom pisanja rada.

11. LITERATURA

1. Damjanov I, Jukić S, Nola M. Patologija. Zagreb: Medicinska naklada; 2011.
2. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C i sur. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013. Dostupno na: http://globocan.iarc.fr. Pristupljeno 17/5/2018.
3. Ferlay J et al. "Estimates of Worldwide Burden of Cancer in 2008: GLOBOCAN 2008." International Journal of Cancer, vol. 127, no. 12, 2010, pp. 2893–2917.
4. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Registar za rak. Incidencija raka u Hrvatskoj, Bilten 40. Zagreb: Hrvatski zavod za javno zdravstvo; 2018.
5. Cancer Statistics - Specific Cancers [Internet]. Social Protection Statistics - Statistics Explained, Eurostat; 2017. Dostupno na: http://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/pdfscache/39738.pdf. Pristupljeno 17/5/2018.
6. Perry N., et al. "European Guidelines for Quality Assurance in Breast Cancer Screening and Diagnosis. Fourth Edition--Summary Document." Annals of Oncology, vol. 19, no. 4, 2007, pp. 614–622.
7. Šiško I, Šiško N. "Preventivni Programi Za Rano Otkrivanje Raka Dojke u Republici Hrvatskoj Prevention Programs for Early Detection of Breast Cancer in Croatia." Sestrinski Glasnik/Nursing Journal, vol. 22, no. 2, 2017, pp. 107–110.
8. Singletary, SE. "Rating the Risk Factors for Breast Cancer." Annals of Surgery, vol. 237, no. 4, 2003; 474–482.
9. McPherson K, Steel CM, Dixon JM. Breast cancer- epidemiology, risk factors, and genetics. BMJ 2000; 321:624–28.
10. Mørch LS. et al. "Contemporary Hormonal Contraception and the Risk of Breast Cancer." New England Journal of Medicine, vol. 377, no. 23, 2017, pp. 2228–2239.
11. Lakhani SR, Ellis IO, Schnitt SJ, Tan PH, van de Vijver MR, ur. Who Classification of Tumours of the Breast, 4.izd. Lyon: IARC Press; 2012.
12. Kumar V, Abbas A, Aster J. Robbins Basic Pathology, 10.izd. Philadelphia, Pennsylvania; Elsevier; 2018.
13. Hebrang A, Klarić-Čustović R. Radiologija, 3.izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2007.
14. Alduk AM. Povezanost morfoloških i kinetičkih osobitosti duktalnoga invazivnoga karcinoma dojke dobivenih magnetnom rezonancijom s patohistološkim prognostičkim pokazateljima [disertacija]. Zagreb: Sveučilište u Zagrebu,

Medicinski fakultet; 2015.
15. Mahul AB, Edge SB. AJCC Cancer Staging Manual. Springer; 2017.
16. Aydiner A, İğci A, Soran A. Breast Disease Diagnosis and Pathology, sv. 1. Springer; 2016.
17. Blamey RW, et al. (2007) "Survival of Invasive Breast Cancer According to the Nottingham Prognostic Index in Cases Diagnosed in 1990-1999." European Journal of Cancer, vol. 43, no. 10, pp. 1548–1555.
18. Šeparović R, Ban M, Silovska T, Beketić Orešković L, Soldić Ž et al. (2015). Kliničke upute hrvatskoga onkološkog društva za dijagnozu, liječenje i praćenje bolesnica/ka oboljelih od invazivnog raka dojke. Liječnički vjesnik, 137(5-6), 0-0.
19. Brkljačić B, Brnić Z, Grgurević-Dujmović E, Jurković S, Kovačević J, Martić 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.
20. Ivančević Ž, ur. MSD priručnik dijagnostike i terapije, The Merck Manual, 2. hrvatsko izdanje. Placebo d.o.o., Split; 2010.
21. Morris EA, Liberman L. Breast MRI Diagnosis and Intervention. New York: Springer; 2005.
22. ACR Practice Parameter for the Performance of Contrast - Enhanced Magnetic Resonance Imaging (MRI) of the Breast. (2013) Dostupno na: http://www.acr.org. Pristupljeno 22/5/2018.
23. Orsi, Carl JD, et al. *ACR BI*-RADS Atlas Breast Imaging and Reporting Data System. American College of Radiology, 2013.
24. Chan, Monica Sze Man, et al. "The Re-Emerging Importance of Radiologic-Pathologic Correlation in Reaching the Pathology Diagnosis." Pathology International, vol. 67, no. 11, 2017, pp. 537–538.
25. Idowu, Michael O, et al. "Pathologic Diagnostic Correlation With Breast Imaging Findings: A College of American Pathologists Q-Probes Study of 48 Institutions." Archives of Pathology & Laboratory Medicine, vol. 136, no. 1, 2012, pp. 53–60.
26. Baltzer, Pascal A. T., et al. "False-Positive Findings at Contrast-Enhanced Breast MRI: A BI-RADS Descriptor Study." American Journal of Roentgenology, vol. 194, no. 6, 2010, pp. 1658–1663.
27. Spick, Claudio, and Pascal A. T. Baltzer. "Diagnostic Utility of Second-Look US for Breast Lesions Identified at MR Imaging: Systematic Review and Meta-Analysis." Radiology, vol. 273, no. 2, 2014, pp. 401–409.

28. Abe, Hiroyuki, et al. “MR-Directed (‘Second-Look’) Ultrasound Examination for Breast Lesions Detected Initially on MRI: MR and Sonographic Findings.” American Journal of Roentgenology, vol. 194, no. 2, 2010, pp. 370–377.
29. Trop I, Labelle M, David J, Mayrand MH et al. Second-look targeted studies after breast magnetic resonance imaging: practical tips to improve lesion identification. Curr Probl Diagn Radiol. 2010; 39:200-11.
30. Wiratkapun C, Duke D, Nordmann AS, et al. Indeterminate or suspicious breast lesions detected initially with MR imaging: value of MRI-directed breast ultrasound. Acad Radiol 2008;15(5):618–625.
31. Meissnitzer, Matthias, et al. “Targeted Ultrasound of the Breast in Women With Abnormal MRI Findings for Whom Biopsy Has Been Recommended.” American Journal of Roentgenology, vol. 193, no. 4, 2009, pp. 1025–1029.
32. Demartini, Wendy B., et al. “Utility of Targeted Sonography for Breast Lesions That Were Suspicious on MRI.” American Journal of Roentgenology, vol. 192, no. 4, 2009, pp. 1128–1134.
33. Carbognin, G., et al. “Utility of Second-Look Ultrasound in the Management of Incidental Enhancing Lesions Detected by Breast MR Imaging.” La Radiologia Medica, vol. 115, no. 8, 2010, pp. 1234–1245.
34. Candelaria, Rosalind, and Bruno D. Fornage. “Second-Look Us Examination of MR-Detected Breast Lesions.” Journal of Clinical Ultrasound, vol. 39, no. 3, 2010, pp. 115–121.
35. Lourenco, Ana P., et al. “Utility of Targeted Sonography in Management of Probably Benign Breast Lesions Identified on Magnetic Resonance Imaging.” Journal of Ultrasound in Medicine, vol. 31, no. 7, 2012, pp. 1033–1040.
36. Liberman L, Mason G, Morris EA, Dershaw DD. Does size matter? Positive Predictive Value of MRI-Detected Breast Lesions as a function of Lesion Size. AJR 2006; 186:426-32.