

# OSVRT NA ULOGU MAGNETSKE REZONANCE (MR) DOJKE U KIRURŠKOM LIJEČENJU RAKA DOJKE S GLEDIŠTA KIRURGA ONKOLOGA

Nenad Ili<sup>1</sup>, Josip Banovi<sup>1</sup>, Tade Tadi<sup>2</sup>, Joško Jurić<sup>1</sup>, Dragan Krnić<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Klinika za kirurgiju, <sup>2</sup>Klinički zavod za radiologiju, Klinički bolnički centar Split

Smrtnost od karcinoma dojke već je desetljeće ima u kontinuiranom padu, a ta je činjenica posljedica kvalitetnije detekcije, te boljeg liječenja navedene bolesti<sup>1</sup>. Predoperativni algoritam obrade pacijentica s karcinomom dojke, u svijetu kao i u Hrvatskoj, sve više uključuje i izvješće magnetske rezonance dojki, tako da se magnetska rezonanca (MR) metoda koja se u kombinaciji s mamografijom i ultrazvukom danas primjenjuje gotovo rutinski u slikovnoj dijagnostici bolesti dojke. Njezina važnost otkriva se i u činjenici da se u eng. *Breast Imaging Reporting and Data System* (BI-RADS) atlasu, službenom i široko prihvaćenom sustavu oslikavanja, tumačenja i kategorizacije nalaza u slikovnoj dijagnostici dojke, od 2003. godine po prvi put nalaze smjernice za interpretaciju i klasifikaciju MR lezija. Razlog tomu je iznimno visoka osjetljivost MR-a u prikazu patoloških promjena u dojci koja je dosegla 100%-tnu vrijednost u dijagnostici invazivnih karcinoma dojke.

Navedena važnost MR-a i njene osobine vrlo su bitne u kirurškom planiranju. Da bismo vrijednost MR-a sagledali što realnije i što realnije procijenili njen utjecaj na svakodnevnu kiruršku praksu, s nekoliko je rečenica potrebno opisati osnovne osobine magnetske rezonance.

Visoka osjetljivost MR-a u prikazu patoloških promjena u tkivu dojke ostvarena je u posljednjih nekoliko godina zahvaljujući i ubrzanom razvoju suvremenih tehnologija i MR sekvenci s poboljšanom prostornom i vremenskom rezolucijom, uz smanjenu debljinu snimanog sloja. Istovremeno je ostvarena bolja kontrastnost MR pregleda zbog primjene posebnog intravenskog *kontrastnoga sredstva na bazi gadolinijskih kelata*. Na taj način stvoreni su preduvjeti za optimalni pregled dojki koji osim intravenskog kontrastnog sredstva i kvalitetnih MR sekvenci podrazumijeva i obveznu primjenu posebnih zavojnica prilagođenih pregledu dojki.

Standardni MR pregled dojki uključuje T1 sekvencu, prije i nakon primjene intravenskog kontrastnog sredstva s upotrebom sekvence supresije masti (eng. *Fat suppression, Fat Sat*). Sekvence nakon primjene kontrastnog sredstva su ponavljajuće što rezultira dinamičkim postkontrastnim snimanjem u svrhu procjene dinamike preuzimanja i ispiranja kontrastnog sredstva iz lezije. Pritom su od izuzetne važnosti ponavljajuće sekvence brzo nakon primjene kontrastnog sredstva (unutar prve tri minute). Na temelju ponavljajućih sekvenci izvode se kinetičke krivulje preuzimanja i ispiranja kontrastnog sredstva ovisno o vremenu. Prema smjernicama eng.

American College of Radiology (ACR) primjenjuje se 0,1 mm/kg gadolinijskog kontrastnoga sredstva nakon kojeg se aplicira najmanje 10 mL fiziološke otopine. Prije dinamičkih T1 serija obavezno se u inu T2 sekvencu (bez i sa supresijom masti) kako bi se analizirale karakteristike MR lezija kao što su krv, mast i tekućina i sadržaj te eventualne strukture koje uvjetuju artefakt (npr. markeri, odnosno klipse postavljene tijekom biopsijskih procedura). Sve promjene u dojci, prije i nakon primjene kontrastnog sredstva, analiziraju se u MR aksijalnoj ravnini, te u trodimenzionalnim rekonstrukcijama.

**Kona na dijagnozu u MR slici postavlja se na temelju dva parametra;**

- a) morfoloških značajki lezija i pripadajućih kinetičkih krivulja preuzimanja i
- b) ispiranja kontrastnog sredstva.

Pritom su kinetičke krivulje od iznimne važnosti u procjeni malignosti MR lezija. I benigne i maligne lezije dojke mogu pokazivati nakupljanje kontrastnog sredstva u MR slici. Maligne lezije se u MR slici najčešće prikazuju patološkom vaskularizacijom u obliku kinetičke krivulje „brzog preuzimanja i brzog ispiranja kontrastnog sredstva“ koja je indikativna za malignost. Benigni tumori sporije preuzimaju i ispiru kontrastno sredstvo te su za njih karakteristična kinetička krivulja perzistentnog i plato tipa.

Morfološke značajke odgovaraju područjima nakupljanja kontrastnog sredstva i mogu biti u obliku:

- a) fokusa,
- b) tvorbe i
- c) tzv. eng. *non-mass* lezija.

Karakteristika potonjih je da se na prekontrastnim snimkama ne mogu izdvojiti od normalnog tkiva dojke, dok se na postkontrastnim presjecima vide kao područje patološke imbibicije koje u trodimenzionalnoj rekonstrukciji ne zauzima određeni volumen tkiva. Fokusi su karakterizirani kao područja nakupljanja kontrastnog sredstva koja su promjerom ispod 5 mm, dok su tvorbe lezije koje u MR trodimenzionalnoj rekonstrukciji jasno zauzimaju volumen tkiva. U pravilu su invazivni duktalni karcinomi dojke karakterizirani izgledom tvorbe u MR slici.

U dijagnostici kom algoritmu pregleda dojki, MR uvijek slijedi nakon pregleda ultrazvukom i mamografijom. Razlog je ipak ne toliko superiorna specifičnost MR-a u dijagnostici malignih promjena koje se kreće u širokom rasponu, od 37 do 97%. U tijeku su brojna istraživanja s ciljem povećanja specifičnosti MR-a u dijagnostici kako invazivnih, tako i neinvazivnih carcinoma, te lezija visokog rizika.

Nedvojbena vrijednost MR-a je otkrivanje multiplih žarišta malignih procesa koja su neprepoznata na konvencionalnim dijagnostičkim pretragama (mamografija, ultrazvuk). Upravo je

nakon uvo enja MR-a u dijagnostici algoritam pregleda dojki otkriveno da su esto maligni procesi multifokalni (više žarišta malignog procesa unutar jednog kvadranta dojke) i multicentri ni (više žarišta u više kvadranta dojke). Ova saznanja dovela su do izmjene terapijskog i kirurškog plana lije enja u oko 17-30% bolesnica u kojih je MR bio u injen nakon dijagnoze postavljene konvencionalnom metodom pregleda.

Danas postoje jasne indikacije za pregled MR-om koje su odrene prema smjernicama *American Cancer Society* (ACS) iz 2007. godine i revidiranim smjernicama iz 2011. godine. Samo žene s odgovaraju om indikacijom mogu biti upu ene na pregled MR-om. Prema navedenim smjernicama indikacije za pregled MR-om su:

- a) preoperativna procjena proširenosti karcinoma,
- b) evaluacija terapijskog odgovora kod preoperativne primjene neoadjuvantne terapije,
- c) oslikavanje dojki nakon poštednih operativnih zahvata bolesnice s nejasnim nalazima konvencionalnih dijagnostičkih metoda,
- d) bolesnice s nepoznatim primarnim sijelom tumora,
- e) probir bolesnica s vrlo visokim rizikom za karcinom (20-25% i više) i
- f) procjena komplikacije proteza dojki (implantata).

Prema istim smjernicama, MR kao metoda probira asimptomatskih žena opravdana je samo kod bolesnica s visokim rizikom za karcinom dojke (20-25% i više):

- a) nositelja genetskih mutacija BRCA1 i BRCA2,
- b) bolesnica koje su tijekom rane životne dobi bile podvrgnute terapijskom zra enju toraksa (limfomi) i
- c) bolesnica s rijetkim, uro enim sindromima kod kojih postoji povezanost s razvojem multiplih karcinoma razli itih sijela (npr. Cowdenov sindrom).

I prije uvo enja MR u predoperativnu obradu malignih tumora dojke bilo je poznato kako se malignomi dojke u odre enom postotku slu ajeva pojavljuju u multifokalnoj i multicentri noj formi. Postotak pojavljivanja multifokalnih i multicentri nih tumora razlikovao se od studije do studije i to u širokom rasponu od 5 do 63% slu ajeva. Ovakovi rezultati incijalno su izazvali nedoumice vezane za smisao postojanja poštedne kirurgije dojke u odnosu na mastektomijske pristupe, ali su nedoumice otklonjene sudijama koje su pokazale komparabilne rezultate radikalnih kirurških zahvata i zahvata poštedne kirurgije nadopunjene postopracijskom radioterapijom. Kona no je izveden zaključak da su okultni

multicentrični i multifokalni tumori predstavljaju kliničku situaciju, ali da ih je, i to vrlo uspješno, moguće kontrolirati postoperacijskim zračenjem<sup>2</sup>. Kako je već rečeno problem postojanja multicentričnih i multifokalnih karcinoma ponovno je aktualiziran uvođenjem magnetske rezonance u predoperativnu obradu. Ključan problem koji se pri tome pojavljuje jest sposobnost MR da detektira mnoge subkliničke i klasičnim dijagnostičkim pretragama nedetektibilne tumore, te na taj način radikalizira kirurški pristup problemu. Kako bi se problem što realnije sagledao provedene su mnoge kliničke studije koje su pokušale dati odgovor smislu uključivanja MR u predoperacijsku obradu bolesnica s karcinomom dojke, te utvrditi smjernice daljnjih postupanja. Houssami je proveo meta-analizu 19 studija koje su se bavile ovom problematikom i koje su uključile ukupno 2610 pacijentica<sup>3</sup>. Ta je meta-analiza pokazala da se uvođenjem MR u predoperativnu obradu kod 6 do 34% pacijentica (prosječno 16%) dodatno otkrije multilokularni karcinom. Još veći postotak multilokularnosti uočio je Mann sa suradnicima primjenjujući MR u populaciji bolesnica s lobularnim karcinomima (od 22 do 44%, prosječno 32%)<sup>4</sup>. Superiorna osjetljivost MR-a u odnosu na mamografiju dokazana je i u populaciji DCIS bolesnica gdje je u studiji Kuhla i suradnika mamografija otkrila DCIS u

56% slučajeva, a MR u 98%<sup>5</sup>. Iz svega navedenog da se zaključiti da MR u stanju detektirati neke, ali ne sve, maligne promjene unutar tkiva dojke. Kako je pokazao Sardanelli u svojoj studiji na 90 bolesnica opća osjetljivost magnetske rezonance vezene za maligne bolesti dojke je 81%, pri čemu je osjetljivost pri invazivim karcinomima 89%, a osjetljivost pri DCIS 40%. Pri svemu navedenom važno je i naglasiti da su istraživanja Libermana i Hollanda pokazala da se multilokularni tumori u 96% slučajeva pojavljuju na udaljenosti unutar 4 cm od osnovnog tumora<sup>6,7</sup>.

Navedena su istraživanja inicirala analizu utjecaja povećanog broja dijagnosticiranih multilokularnih tumora na modalitete kirurškog liječenja. Po ovom su pitanju osobito važne Hossamijeva meta-analiza i studija Mayo klinike, Rochester koje su pokazale nesumnjiv porast udjela radikalnijih metoda liječenja (šire ekscizije i mastektomije). Hossamijeva studija bilježi promjenu kirurškog pristupa po uraenoj MR u 8 do 33% bolesnica, dok Mayo studija nalazi da pacijentice kojima je predoperacijski uraena imaju 1.7 puta veću vjerojatnost da budu podvrgnute mastektomiji u odnosu na bolesnice kojima MR nije uraena. Nasuprot navedenim studijama Pengelova i Bleicherova studija, te studija COMICE nisu pokazale statistički znašajno povećanje postotka

mastektomija u bolesnica predoperacijski obra enih magnetskom rezonancom.

Uz navedeno, provo ena su i istraživanja utjecaja predoperacijske primjene magnetske rezonance na vjerojatnost postojanja pozitivnih reseksijskih rubova prilikom tumorektomije. Sve te studije nisu našle statistički značajnog utjecaja predoperacijske primjene MR-a na redukciju broja nepotpunih biopsija. Zanimljiv je nalaz studije koju je proveo Bleicher sa suradnicima koja je pokazala da pacijentice koje imaju ura enu

predoperacijsku MR imaju dulji period od postavljanja patohistološke dijagnoze do definitivnog kirurškog zbrinjavanja. Ova se situacija tuma i potrebom da se dodatno razjasne sve promjene unutar tkiva dojke koje se otkriju MR-om. Ovaj podatak analizirao je Berg u svojoj studiji i došao do zaključka da bi 12% bolesnica ra e odmah pristala na mastektomiju nego na neizvjestnost dodatne i prolongirane obrade lezija otkrivenih MR-om (Tablica 1).

**Tablica 1.** Utjecaj MR na vjerojatnost postojanja pozitivnih rubova nakon kirurške ekscizije

Autor	Broj pacijenata	% pozitivnih rubova		Statistika
		Bez MR	Sa MR	
Bleicher (8)	290	14	22	nezna ajno
Pengel (9)	355	19	14	nezna ajno
Schiller	730	18	14	nezna ajno
Hwang	472	14	12	nezna ajno
Drew	1623	11	10	nezna ajno

Zadnjih je godina također posebno analizirana i uloga MR-a u detekciji okultnih karcinoma dojke koji se prezentiraju kao aksilarna limfadenopatija. Kroz brojne studije i meta-analize nedvojbeno je dokazana korist aplikacije

MR-a u detekciji drugim metodama nedektabilnih karcinoma dojke koji se prezentiraju isključivo aksilarnom limfadenopatijom, kako je prikazano na tablici koja slijedi (Tablica 2).

**Tablica 2.** MR i okultni karcinom dojke s aksilarnom limfadenopatijom: postotak identifikacije i lažno negativnih rezultata

<b>Sutdija</b>	<b>Broj pacijenata</b>	<b>Otkriveno MR-om (%)</b>	<b>Lažno negativno (broj)</b>
Buchanan	55	47	2
McMahon	18	67	NA
Olson	40	70	1
Orel	22	17	2
Henry-Tillman	10	100	0
Morris	12	75	0
Ko	12	83	NA

I na kraju, važno je spomenuti kako su zanimljivu raspravu otvorila i istraživanja utjecaja predoperacijske primjene MR-a na sinkrono otkrivanje karcinoma i drugih lezija u kontralateralnoj dojci. Tu je kirurzima osobito zanimljiv rezultat studije koju je Brennan proveo sa svojim suradnicima i koji je ustanovio da se u gotovo 10% slučajeva otkrije dodatnih promjena u kontralateralnoj dojci. Iako se najčešće ne radi o malignim promjenama (pozitivna prediktivna vrijednost oko 48%), ovakav nalaz kod ionako već uznemirenih bolesnica može imati značajne kliničke konsekvence. King u svojoj studiji nalazi da, zbog prije navedenih razloga, predoperacijska primjena MR-a za 3.2 puta povećava mogućnost primjene profilaktičke kontralateralne

mastektomije (CPM). Sorbero, za razliku od Brennana, nalazi da je faktor uestalosti PCM-a u ovakvoj grupi pacijentica značajno niži i da iznosi 2.04 puta.

#### ZAKLJUČAK

Primjena magnetske rezonance u standardnoj predoperacijskoj obradi bolesnica s karcinomom dojke rezultirala je većim brojem radikalnih kirurških zahvata u odnosu na doba kada MR predoperacijski nije raena. Striktno pridržavanje indikacijskog protokola nužno je kako bi se iskoristile prednosti, te izbjegli nedostaci koje MR ima. Takvim se postupanjem optimizira kako kirurško, tako i nekirurško liječenje bolesti dojke.

LITERATURA:

1. Berry DA, Cronin KA, Plevritis SK, et al. Effect of screening and adjuvant therapy on mortality from breast cancer. *N Eng J Med* 2005;353(17):1784-92.
2. Wapnir IL, Anderson SJ, mamounas EP et al. Prognosis after ipsilateral breast tumor recurrence and locoregional recurrences in five national Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Node-positive adjuvant breast cancer trials. *J Clin Oncol* 2006;24(13):2028-37.
3. Houssami N, Ciatto S, Macaskill P et al. Accuracy and surgical impact of magnetic resonance imaging in breast cancer staging: systematic review and meta-analysis in detection of multilocal and multicentric cancer. *J Clin Oncol* 2008;26(19):3248-58.
4. Mann RM, Hoogeeven YL, Blickman JG et al. MRI compared to conventional diagnostic work-up in the detection and evaluation of invasive lobular carcinoma of the breast: a review of existing literature. *Breast Cancer Res treat* 2008;107(1):1-14.
5. Kuhl CK, Schrading S, Bieling HB et al. MRI for diagnosis of pure ductal carcinoma in situ: a prospective observational study. *lancet* 2007;370(9586):485-92.
6. Liberman L, Morris EA, Dershaw DD et al. MR imaging of the ipsilateral breast in women with percutaneously proven breast cancer. *AJR Am J Roentgenol* 2003;180(4):901-10.
7. Holland R, Veling SH, Mravunac M et al. Histologic multifocality of Tis, T 1-2 breast carcinomas. Implications for clinical trials of breast-conserving therapy. *J Am Coll Surg* 1985;56(5):979-90.
8. Bleicher RJ, Ciocca RM, Egleston BL et al. Association of routine pretreatment magnetic resonance imaging with time to surgery, mastectomy rate and margin status. *J Am Coll Surg* 2009;209(2):180-7.
9. Pengel KE, Loo CE, Teertstra HJ et al. The impact of preoperative MRI on breast conserving surgery of invasive cancer: a comparative cohort study. *Breast Cancer Res Treat* 2009;116(1):161-9.
10. Buchanan CL, Morris EA, Dorn PL et al. Utility of breast magnetic resonance imaging in patients with occult primary breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2005;12(12):382-9.
11. Sorbero ME, Dick AW, Beckjord EB et al. Diagnostic breast magnetic resonance imaging and contralateral prophylactic mastectomy. *Ann Surg Oncol* 2009;16(6):1597-605.