

UNIVERZITET U BEOGRADU

MEDICINSKI FAKULTET

Mr sci. med. dr Mirjan M. Nadrljanski

Magnetna rezonancija dojki: morfološki i
kinetički parametri u proceni odgovora
karcinoma dojke na neoadjuvantnu
hemioterapiju

Doktorska disertacija

Beograd, 2014.

УНИВЕРЗИТЕТ У БЕОГРАДУ
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ

Мр сци. мед. др Мирјан М. Надрљански

Магнетна резонанција дојки:
морфолошки и кинетички параметри у
процени одговора карцинома дојке на
неoadјувантну хемиотерапију

Докторска дисертација

Београд, 2014.

UNIVERSITY OF BELGRADE

SCHOOL OF MEDICINE

Mirjan M. Nadrljanski, MD, M.Sc.

Breast Magnetic Resonance Imaging:
Morphologic and Kinetic Parameters in the
Evaluation of Breast Carcinoma Response
to Neoadjuvant Chemotherapy

Doctoral dissertation

Belgrade, 2014

Mentor:

Prof. Univ. dr sci. med. Ružica Maksimović, vanredni profesor,
Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu;
n.b. Centar za radiologiju i magnetu rezonancu, Klinički centar Srbije, Beograd

Komisija u sastavu:

Prof. Univ. dr sci. med. Zorica Milošević, vanredni profesor,
Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu
n.b. Institut za onkologiju i radiologiju Srbije, Beograd

Doc. Univ. dr sci. med. Vesna Plešinac-Karapandžić, docent
Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu
n.b. Institut za onkologiju i radiologiju Srbije, Beograd

Prof. Univ. dr sci. Irini Reljin, redovni profesor
Elektrotehnički fakultet Univerziteta u Beogradu

Datum odbrane:

Zahvaljujem se svom mentoru, prof. dr Ružici Maksimović, na nepromenjenom entuzijazmu i veri u ispravnost ovog poduhvata od prvog dana rada na temi...

Zahvaljujem se prof. dr Zorici Milošević, na pomoći, podršci, sugestijama i ličnom angažmanu u savladavanju prepreka u realizaciji ovog cilja. Zahvaljujem se na višegodišnjoj saradnji i mojim prvim radiološkim koracima pre i u toku specijalizacije iz radiologije, kao i na snažnoj podršci u stručnom i naučnom radu, na prepoznavanju istih vrednosti, na nesebičnom prenošenju znanja i svesrdnoj pomoći u realizaciji ovog poduhvata i preporukama za dalju edukaciju, na zajedničkom stremljenju ka unapređenju stručnih i naučnih aspekata radiologije dojke i MRI u Srbiji, od pionirskih pokušaja, do prepoznatih i etabliranih vrednosti u evropskoj radiologiji.

Zahvaljujem se Dr Silviji Nojenšvander (Sylvia Neuenschwander), specijalisti radiologije i nuklearne medicine, direktoru Službe za radiološku dijagnostiku Instituta "Curie", Pariz, bivšem predsedniku Udruženja radiologa Francuske (SFR), na gostoprimstvu, višegodišnjoj prijateljskoj podršci prilikom osvajanja novih tehnologija i učešća na JFR. (Je tiens à remercier vivement Mme le Docteur Sylvia Neuenschwander, le Chef de département d'imagerie médicale de l'Institut Curie, Paris, de m'avoir accompagné toujours avec un mot d'encouragement positif et optimiste pendant mon séjour à Paris et ma participation aux JFR.)

Beskrajno sam zahvalan svojim roditeljima na ljubavi, snažnoj podršci i čvrstoj veri u mene. Zahvalan sam na svim pruženim mogućnostima da otkrijem nove horizonte, jezike, dela, rečju – da postanem slobodan čovek. Zahvalan sam na slobodi izbora, na poštovanju odluka, na velikom strpljenju i pluralizmu ideja. Zahvalan sam na nesebičnoj pomoći u formiranju sistema vrednosti, u usvajanju moralnih stavova, u pruženoj mogućnosti otkrivanja i empirijskog i metafizičkog... Je leur remercie de m'avoir appris à penser autrement.

Ovu disertaciju posvećujem uspomeni na baku i deku – Ljiljanu Krunić rođ. Nikolić i Mirka Krunića, kojima dugujem za sve u životu. (Cette thèse est dédiée à la mémoire de mes grands-parents à qui je dois tout.)

Magnetna rezonancija dojki: morfološki i kinetički parametri u proceni odgovora karcinoma dojke na neoadjuvantnu hemioterapiju

REZIME

Uvod

Uloga hemioterapijskih protokola primenjenih u neoadjuvantnoj terapiji karcinoma dojke (NACT), podrazumeva indukovanje regresije tumora pre primene hirurškog modaliteta lečenja, kao i sterilizaciju mikrometastatskih fokusa. Praćenje odgovora omogućava ranu procenu efikasnosti NACT. Postizanje patološkog kompletnog odgovora (pCR) nakon primenjene NACT, u korelaciji je sa produženim ukupnim preživljavanjem (OS). Savremeni pristup u izboru specifične onkološke terapije podrazumeva maksimalni efekat u postizanju pCR. Postoji potreba standardizovanja primene senzitivne i specifične radiološke metode za ranu procenu odgovora tumora na NACT, već nakon primene drugog terapijskog ciklusa, kako bi se identifikovale ispitanice kod kojih postoji rani tumorski odgovor.

Praćenje odgovora na NACT, moguće je na osnovu praćenja predefinisanih morfološko – dinamskih parametara magnetne rezonanciju dojki (MRI), kao što je promena najveće dimenzije tumora, promena volumena izračunatog na osnovu matematičkog modela, koji uzima u obzir tri dimenzije tumora, procenu tipa tumorske regresije i procenu dinamskih svojstava lezije.

Cilj

1. Procena tačnosti postupaka merenja veličine tumora prikazanog MRI – RECIST, volumetrijska metoda, a u odnosu na patohistološku veličinu tumora i odgovor.
2. Procena promene morfologije tumora – tip tumorske regresije (dendritični ili koncentrični tip) u proceni tumorskog odgovora na NACT.
3. Procena dinamskih karakteristika tumora kao parametra neoangiogeneze.

Materijal i metoda

Prospektivno kohortno ispitivanje je sprovedeno u Službi za radiološku dijagnostiku Instituta za onkologiju i radiologiju Srbije, u Beogradu u periodu: januar 2010 – septembar 2012. godine i obuhvatilo je 66 ispitanica sa radiološki dijagnostikovanim, histopatološki verifikovanim unilateralnim invazivnim karcinomom dojke. Pregledi su obavljani MRI aparatom 1.5 T, standardnim dijagnostičkim protokolom. Obavljena su tri pregleda: inicijalni – pre primene prvog ciklusa NACT, prvi kontrolni pregled – nakon primene II ciklusa NACT, kao i drugi kontrolni pregled – nakon završene NACT. Nakon NACT i hirurške intervencije, kao i histopatološke analize makroskopskog preparata, definisan je histološki odgovor (pCR / near-pCR) i grupa ispitanica (N=66) je u na osnovu kriterijuma histološkog odgovora, podeljena u dve podgrupe.

Rezultati

Nakon procene validnosti protokola (N=66), gde je procenjena promena parametara praćenja, u podgrupi ispitanica sa histološkim odgovorom (n=27), najveća dimenzija tumora nakon NACT, bila je značajno manja nego u podgrupi gde je izostao histološki odgovor (n=39) (1.5 ± 0.6 vs. 3.2 ± 0.9 cm; $p < 0.001$), a isto važi i za procenu volumena tumora (1.2 vs. 11.0 cm³; $p < 0.001$). Radiološki definisana najveća dimenzija tumora nakon NACT, nije se značajno razlikovala od histološki definisane, sa visokim koeficijentom korelacije (1.5 ± 0.6 vs. 1.2 ± 0.6 cm; $p = 0.09$; $r = 0.93$). Kod ispitanica sa histološkim odgovorom, parametri praćenja pre, u toku i nakon NACT, bili su različiti sa statistički visokom značajnošću: najveća dimenzija tumora (3.6 ± 1.4 vs. 1.5 ± 0.6 ; $p < 0.001$), volumen tumora (17.6 vs. 1.2 cm³; $p < 0.001$) uz predominantan koncentrični tip regresije tumora i tip I i II krive postkontrastnog povećanja IS u vremenu ($p < 0.001$).

MRI dojki ima visoku senzitivnost (87%) i tačnost (77%) u identifikaciji ispitanica kod kojih se očekuje histološki odgovor, a na osnovu procene promene vrednosti volumena, što upućuje i na prediktivnu vrednost same metode.

Zaključak

U proceni tumorskog odgovora karcinoma dojki na NACT, MRI dojki, na osnovu morfološko-dinamskih svojstava tačno, adekvatno i reproducibilno definiše tumorsku leziju i to na osnovu parametara praćenja: promene najvećeg dinametra tumora u skladu sa RECIST, promene volumena tumora, tipa regresije tumora i promene oblika krive postkontrastnog povećanja IS u vremenu. Praćenje promene vrednosti najvećeg tumorskog dijametra u toku i nakon NACT ima prediktivan značaj u identifikovanju ispitanica kod kojih dolazi do histološkog odgovora – pCR i near-pCR.

Ključne reči:

karcinom dojke, magnetna rezonancija, neoadjuvantna hemioterapija

Naučna oblast:

Medicina

Uža naučna oblast:

Radiologija

UDK broj:

Breast Magnetic Resonance Imaging: Morphologic and Kinetic Parameters in the Evaluation of Breast Carcinoma Response to Neoadjuvant Chemotherapy

ABSTRACT

Introduction

The role of neoadjuvant chemotherapy (NACT) in breast cancer treatment is to induce tumor regression before surgery, including the sterilization of micro metastatic foci. Evaluation of tumor response to treatment provides the early assessment of NACT efficacy. Pathological complete response (pCR) upon the completion of NACT correlates with the prolongation of the overall survival (OS). The up-to-date therapeutic approach in breast cancer treatment aims at maximizing the effect of pCR achievement. There is however the need to standardize the highly sensitive and specific imaging method for early assessment of tumor response to NACT – upon the completion of the 2nd cycle of NACT, so that the histologic responders could be identified.

The assessment of tumor response to NACT is achieved through the selection and analysis of the predefined morphologic and dynamic parameters – endpoints evaluated with the dynamic contrast enhanced breast MRI that include: the change of the largest tumor size, the change of the tumor volume defined with the mathematical model taking into account the three tumor dimensions, tumor shrinkage pattern and dynamic features of the lesion.

Aim

1. Assessment of the tumor size and volume measurement accuracy with MRI, taking into account the measuring tools: RECIST and volume, in relation to the pathological tumor size and response.
2. Assessment of the change of morphologic tumor features – shrinkage pattern (dendritic vs. concentric) as the measure of tumor response to NACT.

3. Assessment of dynamic tumor features as the endpoint reflecting tumor neoangiogenesis.

Material and methods:

Prospective cohort study was conducted in the Department of Diagnostic Imaging of the Institute of Oncology and Radiology of Serbia, Belgrade in the period: January 2010 – September 2012, which included 66 patients with radiologically diagnosed and pathologically confirmed unilateral invasive breast carcinoma. The examinations were performed with the 1.5 T MRI unit following the standardized diagnostic protocol. The three examinations were performed: initially – before the 1st cycle of NACT; 1st control MRI examination – upon the completion of the 2nd cycle of NACT and the 2nd control MRI examination upon the completion of NACT. Pathological tumor response was defined following the completion of NACT, the surgery and the pathological analysis in the group of patients (N=66), which considered the following: pCR and near-pCR, as the criterion of pathological response. Based on this criterion the group was divided into two subgroups: responders vs. non-responders.

Results

Upon the protocol validity assessment in the group of patients (N=66), following the three breast MRI examinations, the predefined endpoints were evaluated in the whole group and the two subgroups: responders (n=27) and non-responders (n=39). In responders (n=27), the lesion size upon the completion of NACT was significantly smaller compared to non-responders (1.5 ± 0.6 vs. 3.2 ± 0.9 cm; $P < 0.001$), as was the volume (1.2 vs. 11.0 cm³; $P < 0.001$). The measured lesion size did not differ from the histologic size (1.5 ± 0.6 vs. 1.2 ± 0.6 cm; $P = 0.09$) with the high correlation ($r=0.93$). In responders, the following parameters were significantly different before and after NACT: largest tumor size (3.6 ± 1.4 to 1.5 ± 0.6 cm; $P < 0.001$), volume (17.6 to 1.2 cm³; $P < 0.001$), predominant concentric shrinkage pattern, plateau and continuous time-intensity curves ($P < 0.001$).

Breast MRI has the sensitivity of 87% and the accuracy of 77% to identify the pathological responders, based on the volume change assessment, pointing to the predictive value of the selected radiological method.

Conclusion

In the assessment of breast cancer response to NACT, breast MRI accurately, precisely and adequately defined the morphologic and dynamic tumor features following the analysis of the endpoints: largest tumor size change according to RECIST, tumor volume change, shrinkage pattern and the change of the shape of the time-intensity curve. The change of the tumor largest diameter in the course and upon the completion of NACT aims to identify the responders (pCR / near-pCR) early in the course of treatment.

Keywords:

breast carcinoma, magnetic resonance imaging, neoadjuvant chemotherapy

Scientific field:

Medicine

Field of research:

Radiology

UDC number:

SADRŽAJ

1. UVOD.....	1
1.1. Istorijski razvoj magnetne rezonancije dojki: dinamski, morfološki i morfo-dinamski pristup.....	1
1.2. Indikacije za MRI dojki.....	3
1.3. Epidemiološke karakteristike karcinoma dojke.....	5
1.4. Neoadjuvantna hemioterapija – ciljevi primene.....	7
1.5. MRI karakteristike karcinoma dojke.....	11
1.6. MRI dojki: procena morfoloških i dinamskih svojstava karcinoma dojke kod pacijentkinja na NACT.....	16
1.6.1. RECIST (jedinodimenzionalni merni instrument).....	17
1.6.2. Kriterijum SZO (WHO).....	19
1.6.3. Volumetrija – trodimenzionalni merni instrument.....	21
1.6.4. Tip regresije tumora.....	25
1.6.5. Dinamska svojstva tumora u proceni odgovora na NACT.....	27
1.7. Uloga magnetne rezonancije dojki u proceni odgovora na neo- -adjuvantnu hemioterapiju – dosadašnja iskustva.....	32
2. CILJ RADA.....	36
3. MATERIJAL I METODA.....	38
3.1. Materijal.....	38
3.1.1. Jedinice posmatranja.....	38
3.2. Metoda.....	39
3.2.1. Dizajn kliničkog ispitivanja.....	39
3.2.2. MRI dojki.....	41
3.2.3. Procena parametara praćenja.....	44
3.2.4. Histopatološka procena tumorskog odgovora.....	46
3.2.5. Statistička analiza i obrada podataka.....	46
4. REZULTATI.....	48
4.1. Analiza morfoloških parametara inicijalno, u toku i nakon NACT u grupi ispitanica (N=66).....	48
4.2. Analiza dinamskih parametara inicijalno, u toku i nakon NACT u grupi ispitanica (N=66).....	52
4.3. Procena senzitivnosti i specifičnosti MRI dojki u identifikaciji	

ispitanica sa histološkim odgovorom na osnovu analize morfoloških svojstava tumora na MRI dojki.....	53
4.4. Morfološki parametri inicijalno, u toku i nakon NACT u podgrupi ispitanica sa histološkim odgovorom (n=27).....	56
4.5. Dinamski parametri inicijalno, u toku i nakon NACT u podgrupi ispitanica sa histološkim odgovorom (n=27).....	59
4.6. Morfološki i dinamski parametri u podgrupi ispitanica sa LABC (T3 / T4) inicijalno, u toku i nakon NACT (n=20).....	60
4.7. Morfološki i dinamski parametri u podgrupi ispitanica bez histološkog odgovora (n=39).....	63
4.8. Prikaz pacijentkinje sa kompletnim radiološkim i histološkim odgovorom tumora na NACT.....	64
4.9. Prikaz pacijentkinje kod koje je izostao radiološki i histološki odgovor tumora na NACT.....	65
5. DISKUSIJA.....	68
5.1. Značaj MRI dojki u proceni tumorskog odgovora u odnosu na druge imidžing-modalitete.....	68
5.2. Neoadjuvantna hemioterapija – značaj procene tumorskog odgovora	70
5.3. Morfološki parametri praćenja.....	72
5.4. Dinamski parametri praćenja.....	82
5.5. Histopatološke karakteristike tumorskog odgovora na NACT.....	84
6. ZAKLJUČAK.....	87
7. LITERATURA.....	88
PRILOG.....	102
BIOGRAFIJA AUTORA.....	104
IZJAVA O AUTORSTVU	
IZJAVA O ISTOVETNOSTI ŠTAMPANE I ELEKTRONSKE VERZIJE	
DOKTORSKOG RADA	
IZJAVA O KORIŠĆENJU	

1. UVOD

1.1. Istorijski razvoj magnetne rezonancije dojki: dinamski, morfološki i morfo-dinamski pristup

Magnetna rezonancija dojki (engl. Magnetic Resonance Imaging – MRI) kao imidžing modalitet prikazuje i definiše morfološke i funkcionalne osobine patoloških promena u dojkama (1). Fizički princip podrazumeva interakciju protona vodonikovih atoma u jakom magnetnom polju i polja radiofrekventnih talasa, gde usled razlike u zastupljenosti molekula vode u tkivima, nastaje odgovarajući intenzitet signala (2).

Prva ispitivanja magnetno-rezonantnih svojstava karcinoma dojke potiču iz 1978. god. kada su *Mansfield et al.* analizirali uzorak mastektomisanog tkiva dojke, dužine 15 cm, najveće debljine 4 cm, presecima u koronalnoj projekcionoj ravni, više godina pre prve kliničke primene MRI (3). Prva *ex-vivo* MRI analiza karcinoma dojke, omogućila je distinkciju karcinoma od zdravog tkiva dojke. Klinička ispitivanja MRI dojki sa primenom kontrastnog sredstva potiču iz druge polovine osamdesetih godina XX veka, kod ispitanica sa histološki verifikovanim karcinomima (4). *Heywang et al.* navode rezultate preliminarnog kliničkog ispitivanja – primene kontrastnog sredstva na bazi gadolinijuma, kod dvadeset ispitanica sa verifikovanim karcinomom dojki, kod kojih je MRI dojki sa primenom kontrastnog sredstva bila superiornija u distinkciji malignih lezija u odnosu na displaziju i ožiljak, a u poređenju sa metodom bez primene kontrastnog sredstva (4). Superiornost MRI dojki sa primenom kontrastnog sredstva na bazi gadolinijuma, kao i veću dijagnostičku tačnost pregleda, *Heywang et al.* potvrđuju iste 1986. godine u kliničkom ispitivanju histološki verifikovanih 60 lezija u 55 ispitanica, poređenjem sledećih radioloških tehnika: native MRI, MRI sa primenom kontrastnog sredstva i mamografije (5). Prva *in-vivo* ispitivanja MRI dojki, urađena su primenom T1W spin-echo sekvenci, pre i nakon intravenske primene kontrastnog sredstva na bazi gadolinijuma, sa trajanjem pregleda od 5 min i debljinom preseka od 5mm (6). Primenom 2D gradient-echo sekvenci, *Kaiser et al.* 1989. god. potvrđuju postojanje brzog porasta intenziteta signala (IS) kod malignih tumora dojki od 100% unutar 2 min nakon primene kontrastnog sredstva, za razliku od sporog i umerenog porasta IS kod benignih lezija (7). *Stack et al.* već naredne godine potvrđuju rezultate koje su prikazali *Kaiser et al.*

uz izraženo postkontrastno povećanje IS kod malignih tumora dojki unutar prvih 60 s, dok se kod benignih lezija uočava isključivo povećanje IS nakon 4 min, a uz statistički visoku značajnu razliku ($p < 0.001$) između ove dve grupe lezija (8). Analizirajući tehničke uslove, uočljivo je da su *Heywang et al.* koristili protokole pregleda koji su podrazumevali jednu prekontrastnu i dve postkontrastne serije, što im je omogućilo visoku prostornu rezoluciju, dok su *Kaiser et al.* primenjivali protokole sa jednom prekontrastnom i više postkontrastnih serija, što je omogućilo dobru vremensku rezoluciju (4, 5, 7, 9). Analizirajući tipove postkontrastnog povećanja IS u ranoj fazi i primenom 2D dinamske tehnike pregleda na seriji od 230 ispitanica sa fokalnim ili tumorskim lezijama suspektnih morfoloških osobina ($n=266$), *Kuhl et al.* uvode kvalitativnu analizu oblika krive promene IS u vremenu, uz diferencijaciju tri tipa krive: tip I (*kontinua*) – kriva kojom se opisuje perzistentni porast IS u vremenu; tip II (fr. *plateau*) – kriva kojom se opisuje brz porast IS u vremenu, uz održavanje vrednosti IS ($\pm 10\%$), nakon najviše tačke inicijalnog porasta i tip III (engl. *washout*; fr. *lavage*) – kriva kojom se opisuje brz porast IS u ranoj fazi i brz pad vrednosti IS u vremenu, nakon postignute najviše vrednosti (10). Tip III krive postkontrastnog povećanja IS, upućuje na malignu prirodu lezije, dok tip II ukazuje na povećanu verovatnoću maligne prirode lezije, a tip I krive opisuje u najvećem broju slučajeva, dinamska svojstva benigne lezije. Primenom kvalitativne analize određenih kriva postkontrastne promene IS u vremenu, u seriji MRI dojki kod 230 ispitanica, *Kuhl et al.* postižu visoku senzitivnost (91%) i specifičnost (83%) u postavljanju dijagnoze (10). Rezultati ovog kliničkog ispitivanja dinamskih svojstava, ostaju temelj tzv. *dinamskog pristupa* MRI dojki.

Paralelno sa razvojem *dinamskog pristupa*, razvijao se i tzv. *morfološki pristup* MRI dojki. *Harms et al.* su analizom morfoloških karakteristika lezija povećali specifičnost dijagnostikovanja lezija u dojkama (11). Parametri praćenja podrazumevaju analizu morfoloških kriterijuma heterogenih lezija u dojci: malignih – karcinoma i benignih – fibroadenoma, sklerozirajuće adenoze i proliferativne fibrocistične displazije. *Orel et al.* su primenom tehnike MRI dojki sa sekvencama: T1W, T2W sa supresijom signala masti, *fast spin-echo*, uspešno analizirali morfološke karakteristike lezija kod 41 ispitanice, kod kojih su lezije bile histološki verifikovane, uz analizu sledećih parametara praćenja – deskriptora: oblika, konture, homogenosti i

teksture lezije, kao i postkontrastnog povećanja IS, sa definisanjem morfološko-dinamskih svojstava malignih lezija, u odnosu na benigne lezije (12).

Savremeni koncept MRI dojki tzv. *morfološko-dinamski pristup*, podrazumeva stav da su u postavljanju dijagnoze od značaja podaci o morfologiji lezije, ali i o njenim dinamskim svojstvima. *Kinkel et al.* predlažu 3D T1W sekvencu sa supresijom signala masti, kojom su postigli zadovoljavajuću prostornu rezoluciju, a podatke o dinamskim svojstvima analizirali su na osnovu tri postkontrastne serije, poštujući već definisan način određivanja dinamskih svojstava sa navedena tri tipa krive promene IS u vremenu (13). Kombinacijom morfoloških parametara, kao što je definisanje tipa lezije, karakterizacija kontura lezije, povećanje IS unutar lezije i analiza krive kojom se opisuju dinamska svojstva, *Kinkel et al.* postižu senzitivnost od 97%, a specifičnost od čak 96% u postavljanju dijagnoze malignih tumora dojke, čime se prevazilazi dotadašnji stav o visokoj senzitivnosti i umerenoj specifičnosti MRI dojki (13).

Sa razvojem tehničkih preduslova za optimalnu vizuelizaciju MRI, razvija se i standardizovani način izbora i interpretacije morfoloških i dinamskih parametara praćenja (engl. endpoints), u karakterizaciji lezije detektovane na MRI dojki. Tako je 1998. godine formirana Radna grupa za MRI dojki, koju je osnovala Vlada SAD, sa ciljem standardizacije radioloških izveštaja MRI dojki (14). Kao rezultat, nastao je BI-RADS (engl. BI-RADS – Breast Imaging - Reporting and Data System) leksikon za MRI dojki, po uzoru na originalni BI-RADS leksikon za mamografiju, a nakon detaljne provere reproducibilnosti predloženih parametara praćenja, zaključeno je i prvo izdanje BI-RADS leksikona za MRI dojki, koje je definisalo standarde u interpretaciji MRI dojki uz univerzalnu numeričku kodifikaciju nalaza u zaključku i preporuku o daljem dijagnostičkom postupku, u skladu sa stepenom suspektnosti lezije (15).

1.2. Indikacije za MRI dojki

Polazeći od stava da 2007. godine, MRI dojki više nije bio imidžing-modalitet u eksperimentalnoj fazi razvoja, već suverena radiološka metoda, koja nalazi primenu u dijagnostikovanju lezija dojki i bioptiranju suspektnih lezija, Evropsko udruženje za

imidžing dojke – EUSOBI (engl. EUSOBI – European Society of Breast Imaging), publikuje 2008. godine smernice – Vodič dobre kliničke prakse za MRI dojki, u kome se pored tehničkih preduslova navode definisane indikacije za MRI dojki (16). Na osnovu preporuke Visokog Saveta za zdravstvo Republike Francuske – HAS (fr. HAS – Haute Autorité de Santé), redefinisane su indikacije za MRI dojki 2009. godine (17). Radna grupa Evropskog udruženja senologa – EUSOMA (engl. EUSOMA – European Society for Breast Cancer Specialists), objavila je 2010. godine preporuke zasnovane na dokazima – definisana indikaciona područja za MRI dojki, na osnovu analize publikovanih kliničkih ispitivanja, sistemskih i meta-analiza, u kojima se navode zaključci Radne grupe EUSOMA, postignuti konsenzusom 23 člana, sa navođenjem značajnosti nivoa dokaza, uz isključivanje pojedinih indikacija, za koje ne postoji dovoljan nivo dokaza za izbor MRI dojki, kao što je npr. pojava sekreta iz bradavice, inflamatorni karcinom dojke, karcinom dojke kod muškarca (18). Vodič za MRI dojki Američkog Udruženja radiologa – ACR (engl. ACR – American College of Radiologists), 2013. godine, prepoznaje indikacije za MRI dojki, na osnovu rezultata publikovanih kliničkih ispitivanja i sistemskih analiza (19). Indikacije iz sva četiri navedena Vodiča dobre kliničke prakse za primenu MRI dojki, navedene su u Tabeli 1.

Tabela 1. Indikacije za MRI dojki – zbirni prikaz. [EUSOBI, European Society of Breast Imaging, 2008; HAS, Haute Autorité de Santé, 2009; EUSOMA, European Society for Breast Cancer Specialists, 2010; ACR, American College of Radiologists, 2013]

Br.	Indikacije za MRI dojki
1	Procena terapijskog odgovora kod pacijentkinja na neoadjuvantnoj hemioterapiji
2	Procena lokalne proširenosti bolesti / preoperativna priprema
3	Nekonkluzivni nalaz konvencionalnih radioloških metoda
4	Pregled kontralateralne dojke kod histološki verifikovanog unilateralnog karcinoma

5	Evaluacija dojki kod detektovanih metastaza primarnog karcinoma nepoznatog porekla
6	Procena rekurentne bolesti kod pacijentkinja kod kojih je sprovedeno konzervativno hiruško lečenje
7	Skrining dojki kod žena sa visokim rizikom ($\geq 20\%$) za nastanak karcinoma dojke, uključujući i genske mutacije
8	Perkutane biopsije pod kontrolom MRI
9	Procena integriteta implanta dojke

Među navedenim indikacijama, procena terapijskog odgovora kod pacijentkinja na neoadjuvantnoj hemioterapiji (engl. NACT – Neoadjuvant chemotherapy), preporučena je od 2008. godine, sa sledećom dinamikom, koja podrazumeva tri pregleda:

- 1.) Inicijalni MRI dojki – pre početka NACT
- 2.) Prvi kontrolni MRI dojki – u toku NACT (nakon II ciklusa NACT – procena ranog odgovora ili nakon IV ciklusa NACT – procena na polovini NACT)
- 3.) Drugi kontrolni MRI – nakon završetka NACT, a pre planirane hirurške intervencije (16, 20).

Algoritam dijagnostičkih postupaka u Nacionalnom vodiču dobre kliničke prakse za dijagnostikovanje i lečenje raka dojke, Ministarstva zdravlja Republike Srbije, podrazumeva MRI dojki radi praćenja efekta NACT (21).

1.3. Epidemiološke karakteristike karcinoma dojke

Karcinom dojke, drugi po učestalosti na globalnom nivou, sa najvećom učestalošću među malignitetima ženske populacije, sa procenjenih 1.67 miliona novootkrivenih slučajeva u 2012. godini, ima udeo od 25% svih malignih bolesti (22).

Na području centralne Srbije karcinom dojke predstavlja vodeću lokalizaciju među malignim bolestima u ženskoj populaciji sa udelom od 26.1% svih malignih bolesti, što podrazumeva 3307 novootkrivenih slučajeva godišnje, sa standardizovanom stopom incidencije od 71.5 / 100,000 stanovnika (23). Procenjena standardizovana stopa incidencije karcinoma dojke u Evropskoj Uniji za 2012. godinu iznosi 82.1 / 100,000, a za administrativni region Južne Evrope 74.5 / 100,000 (22). Kumulativna verovatnoća oboljevanja od karcinoma dojke iznosi 12.4%, što znači da se može očekivati da jedna od osam žena tokom života oboli, dok učestalost oboljevanja na globalnom nivou raste za 3.1% godišnje (24). Na osnovu procene IARC (engl. IARC – International Agency for Research on Cancer), očekuje se da će na teritoriji Republike Srbije 2015. godine, biti 5498 novootkrivenih slučajeva karcinoma dojke (22). Karcinom dojke predstavlja i vodeću lokalizaciju malignih bolesti prema kriterijumu smrtnosti od malignih tumora kod žena, u centralnoj Srbiji sa udelom od 17.5%, što podrazumeva 1145 smrtnih ishoda godišnje, a sa standardizovanom stopom mortaliteta od 20.3 / 100,000 stanovnika (23).

O epidemiološkim karakteristikama lokalno uznapredovalog karcinoma dojke (engl. LABC – Locally advanced breast cancer), dostupni su ograničeni podaci. U trenutku postavljanja dijagnoze, na osnovu podataka za period do 1998. godine u SAD, čak 7% pacijentkinja imalo je karcinom dojke, koji je u kliničkom III stadijumu (25). Nakon uvođenja organizovanog skrininga, u populaciji koja je obuhvaćena ovim programom, LABC čini manje od 5% svih novootkrivenih karcinoma dojke, dok *Yalcin* navodi da u SAD, LABC čini 4.6% svih novootkrivenih karcinoma dojke, a *Hoeffken* daje procenu da u Evropi ovaj broj varira od 5% u velikim centrima do čak 20% u manjim – ruralnim sredinama (26, 27, 28). Na osnovu podataka Hospitalnog registra Instituta za onkologiju i radiologiju Srbije, zabeleženo je 16% pacijentkinja sa novootkrivenim karcinomom dojke u III stadijumu, odnosno čak 47% dijagnostikovanih karcinoma, čine tumori u kliničkom stadijumu T2 (2-5 cm), a 7% u kliničkom stadijumu T3 (>5 cm), što kumulativno predstavlja više od polovine dijagnostikovanih karcinoma (29).

1.4. Neoadjuvantna hemioterapija – ciljevi primene

Uloga savremenih hemioterapijskih protokola primenjenih u neoadjuvantnom pristupu ima dva cilja (30):

- 1.) Primarni cilj kod operabilnih tumora podrazumeva postizanje kompletnog patološkog odgovora (pCR), pre hirurške intervencije, koji dovodi do dužeg preživljavanja bez bolesti (engl. DFS – disease-free survival) i koji je u korelaciji sa dužim ukupnim preživljavanjem (engl. OS – overall survival) (31, 32, 33, 34);
- 2.) Sekundarni cilj primene NACT podrazumeva da se postigne mogućnost sprovođenja poštedne hirurške intervencije, dok je kod pacijentkinja sa LABC, primarno postizanje operabilnosti, a zatim i pCR (32).

Pod pojmom LABC, podrazumeva se uznapredovali karcinom bez udaljenih visceralnih metastaza, definisan kao tumor najvećeg dijametra većeg od 5 cm, koji podrazumeva raspon heterogenih klinički manifestnih tumora – od spororastućih do biološki agresivnih, kao i histološki različitih podtipova karcinoma (35). LABC može da zahvata kožu i zid grudnog koša, kao i aksilarne, ipsilateralne supra- i infraklavikularne limfne noduse ili one u slivu *a. mammaria interna*, što podrazumeva bolest III stadijuma: IIIA (T0N2M0; T1/2N2M0; T3N1/2M0), IIIB (T4N0-2M0) i IIIC (T_{any}N3M0) (36, 37, 38). Ukoliko se leče samo lokoregionalnim tretmanom, preživljavanje je kratko, tako da jedan od ciljeva NACT podrazumeva indukovanje regresije tumora pre primene hirurškog modaliteta lečenja, kao i sterilizaciju mikrometastatskih fokusa (39). Prvobitno prihvaćena isključivo kao inicijalni terapijski modalitet kod neoperabilnih malignih tumora dojki, sa ciljem postizanja redukcije volumena tumora i sledstvene operabilnosti, u toku protekle dve decenije, NACT je postala standardizovani i standardni terapijski modalitet i u lečenju inicijalno operabilnih karcinoma dojki, a sa ciljem postizanja poštedne hirurgije dojke (40). Prihvaćen je stav da je neoadjuvantna hemioterapija podjednako efikasna kao i adjuvantna u tretmanu karcinoma dojke, uz brojne teorijske prednosti NACT u odnosu na adjuvantni pristup (41, 42). Veličina primarnog tumora pogodnog za primenu NACT može da podrazumeva i tumore dijametra 1 cm, kao i tumor najvećeg dijametra većeg od 4 cm, u zavisnosti od važećih smernica (43). Na osnovu

publikovanih rezultata analiza tumorskog odgovora kod različitih podgrupa ispitanica, značajna efikasnost primene NACT, zabeležena je kod ispitanica mlađe životne dobi, ispitanica sa tumorima većeg gradusa, a u podgrupama luminalnog ili trostruko negativnog (engl. *triple-negative*) karcinoma dojke (44).

Stope kliničkog odgovora na NACT variraju od 60 – 90%, uključujući 20 – 40% ispitanica sa kompletnom regresijom bolesti (engl. CR – Complete response) (39, 45, 46). Neoadjuvantni pristup omogućava veću stopu pošteđenih hirurških intervencija, koje uz primenu hemioterapijskih protkola i / ili radioterapijskog modaliteta lečenja, nakon hirurške intervencije, daju stopu OS i DFS, približnu kao kod ispitanica kod kojih je obavljena mastektomija (47). Na osnovu rezultata randomizovanog kliničkog ispitivanja NSABP B-18 (n=1523), *Fisher et al.* su potvrdili efikasnost neoadjuvantnog pristupa, koji omogućava češću pošteđenu hirurgiju u odnosu na adjuvantni pristup, a bez značajnih razlika po pitanju parametara preživljavanja (OS, DFS), izuzev preživljavanja bez relapsa bolesti (engl. RFS – Relapse-free survival), a koje je statistički visoko značajnije kod ispitanica kod kojih je postignut pCR ($p < 0.0001$) (48). *Mauri et al.* su na osnovu rezultata meta-analize devet randomizovanih kliničkih ispitivanja (n=3946), poredili efikasnost NACT i adjuvantne hemioterapije, a na osnovu definisanih primarnih parametara praćenja, kao što je OS i progresija bolesti, sa zaključkom o postojanju ekvivalentnosti dva terapijska modaliteta po pitanju navedenih parametara (49). Navedeni parametri procene preživljavanja ispitanica, kao što je OS, DFS i PFS (engl. PFS – Progression-free survival, preživljavanje bez progresije bolesti), predstavljaju parametre koji su definisani kao primarni parametri praćenja efikasnosti terapijskog modaliteta u planiranju dizajna kontrolisanih randomizovanih kliničkih ispitivanja procene efikasnosti leka – III faza kliničkih ispitivanja (50).

Praćenje tumorskog odgovora omogućava ranu procenu efikasnosti NACT, što je ključna prednost primene NACT – prediktivni značaj u proceni pCR i u korelaciji je sa OS, za čiju procenu su potrebna dugoročna, multicentrična, randomizovana, kontrolisana klinička ispitivanja (51). Postizanje patološkog pCR nakon primenjene NACT, u korelaciji je sa boljom prognozom – produženim OS i savremeni pristup u izboru specifične onkološke terapije podrazumeva maksimalni efekat u postizanju pCR, a rani tumorski odgovor na primenjenu NACT, u korelaciji je sa indukovanjem

pCR (45, 51, 52). Stope postignutog pCR nakon NACT su varijabilne u zavisnosti od terapijskog protokola i iznose: 6 – 15 % u protokolima sa antraciklinskim derivatima, a vrednosti se povećavaju do 30 % kada se ovoj terapiji dodaju i taksanski derivati (53). *Coskun et al.* upućuju na veću stopu tumorskog odgovora u protokolima koji sadrže antraciklin u odnosu na protokol CMF (ciklofosfamid / metotreksat / fluorouracil), a u retrospektivnom kliničkom ispitivanju procene efikasnosti NACT kod ispitanica sa LABC (54).

Procenjena je efikasnost i bezbednost primene više hemioterapijskih protokola, a aktuelan stav panela eksperata NCCN za lečenje karcinoma dojke (engl. NCCN – National Comprehensive Cancer Network), zasniva se na neoadjuvantnoj primeni sistemskih hemioterapijskih protokola, na bazi antraciklinskih derivata (doksorubicin, epirubicin), do sada rutinski primenjivanih u adjuvantnom pristupu, kao i taksanskih derivata u nastavku terapije. Aktuelni protokoli, navedeni su u Tabeli 2 (55).

Tabela 2. Različiti hemioterapijski protokoli u neoadjuvantnom pristupu

Br.	Skr.	Hemioterapijski protokol
1	<i>Dose-dense</i> AC	doksorubicin/ciklofosfamid, praćen paklitakselom svake dve nedelje
2	<i>Dose-dense</i> AC	doksorubicin/ciklofosfamid, praćen paklitakselom u nedeljnom režimu
3	TC	docetaksel i ciklofosfamid
4	AC	doksorubicin/ciklofosfamid
5	FAC/CAF	fluorouracil/doksorubicin/ciklofosfamid
6	FEC/CEF	ciklofosfamid/epirubicin/fluorouracil
7	CMF	ciklofosfamid/metotreksat/fluorouracil
8	AC+T	doksorubicin/ciklofosfamid, praćen paklitakselom svake tri nedelje
9	FEC+T	fluorouracil/epirubicin/ciklofosfamid, praćen primenom docetaksela ili paklitaksela u nedeljnom režimu
10	FAC+T	fluorouracil/doksorubicin/ciklofosfamid, praćen primenom paklitaksela u nedeljnom režimu
11	TAC	docetaksel/doksorubicin/ciklofosfamid
12	Trastuzumab	hemioterapijski protokoli sa primenom trastuzumaba

Prednosti primene različitih ili kombinovanih posebnih protokola NACT prema uobičajenim morfološkim, histološkim i imunohistohemijskim karakteristikama tumora (gradus, ekspresija receptora, veličina tumora, nodalni status) i novim analizama genoma tumora, zahtevaju stratifikaciju ispitanica i adekvatno dizajnirana klinička ispitivanja procene efikasnosti i bezbednosti primene specifičnih režima ili dovoljno duga klinička ispitivanja ukrštenog dizajna. Za sada nema dovoljno dokaza, koji bi ukazivali da nakon neuspeha inicijalne primene standardnih hemioterapijskih protokola NACT, drugi protokoli mogu da se primenjuju sa ciljem postizanja poštredne hirurške intervencije, umesto mastektomije (55, 56). Rezultati randomizovanih kontrolisanih kliničkih ispitivanja ukazuju na potencijalne prednosti modifikacije terapije kod ispitanica kod kojih klinički nije potvrđen rani tumorski odgovor na NACT, kao i kod ispitanica kod kojih postoji klinički definisan rani tumorski odgovor, uz statistički značajnu promenu vrednosti definisanih parametara praćenja: pCR (34% vs. 16%, $p < 0.04$), poštredna hirurška intervencija (67% vs. 48%, $p < 0.01$) i OS i to kod ispitanica koje su randomizovane da primaju taksanske derivate, a nakon inicijalna četiri ciklusa NACT na bazi antraciklinskih derivata, u odnosu na ispitanice koje su nastavile primenu iste terapije (45, 57). Kada se ispitanicama, kod kojih postoji klinički definisan rani tumorski odgovor, terapija produži na 8 ciklusa NACT sa protokolom koji uključuje antraciklinske i taksanske derivate, beleži se duži DFS i tendencija ka produženom OS (58).

Neoadjuvantna hormonska terapija (engl. NAE – Neoadjuvant endocrine therapy), sve češće nalazi primenu pored NACT, kao terapijska opcija kod postmenopauznih pacijentkinja sa pozitivnim receptorskim statusom, kao i kod pacijentkinja starije životne dobi sa pridruženim bolestima (59, 60). Rezultati meta-analize, koja je na osnovu četiri klinička ispitivanja (N=1160) imala za cilj procenu efikasnosti inhibitora aromataze (engl. AI – aromatase inhibitor) u odnosu na tamoksifen, upućuju na značajnu efikasnosti AI po pitanju postizanja operabilnosti tumora – poštredne hirurške intervencije, a kod ispitanica starije životne dobi, koje nisu kandidatkinje za NACT (61).

Za razliku od adjuvantnog pristupa, NACT omogućava direktnu procenu tumorskog odgovora na primenjenu terapiju – postizanje pCR, redukcije volumena tumora i postizanje uslova za poštrednu hiruršku intervenciju, a u korelaciji je sa

preživljavanjem (62). Očekivani teorijski cilj primene NACT predstavlja isključivanje hirurškog tretmana u slučaju postizanja pCR, i to isključivo bez detekcije rezidualnog tumora pouzdanim imidžing modalitetom (63). U navedenom kontekstu, uloga imidžing metoda, prevashodno MRI dojki je od značaja u planiranju terapije i postizanju poštodne hirurške intervencije, kao i određivanju stadijuma tumora u trenutku postavljanja dijagnoze, u toku praćenja tumorskog odgovora na NACT i proceni odgovora, koja ima prognostički značaj (64). Rana identifikacija pacijentkinja kod kojih izostaje tumorski odgovor, isključuje primenjenu neefikasnu terapijsku opciju, odnosno pacijentkinje tada nisu nepotrebno izložene toksičnim efektima neefikasne terapije, uz pravovremenu mogućnost izmene terapijskog plana i/ili modaliteta, dok je precizna procena rezidualnog tumora nakon završene NACT neophodna i u planiranju hirurške intervencije (65). Klinički pregled, mamografija – nativna i kontrastna i ultrazvuk imaju ograničen značaj u proceni tumorskog odgovora na NACT (20, 66).

MRI dojki sa primenom kontrastnog sredstva precizno definiše stepen proširenosti bolesti, na osnovu adekvatnih morfoloških i dinamskih parametara (“MRI fenotip”) i smatra se adekvatnom metodom za diskriminaciju: postojanje vs. izostanak pCR, uz adekvatnu radiološko-patološku korelaciju i kod invazivnih lobularnih karcinoma, multifokalnih i multicentričnih invazivnih karcinoma, što omogućava ranu procenu morfološko-dinamskih parametara: dimenzije tumora (dijametra i volumena), oblika, kontura, teksture i tipa regresije tumora, kao i evaluaciju postkontrastnog povećanja IS, u skladu sa preporukama u onkološkoj radiologiji (20, 67, 68, 69).

1.5. MRI karakteristike karcinoma dojke

Postoje teorijske prednosti MRI dojki sa primenom kontrastnog sredstva u odnosu na konvencionalne imidžing metode (mamografija i ultrazvuk), kao i na klinički pregled, a prevashodno u mogućnosti kvantitativne i kvalitativne analize promena vaskularizacije tumora, kao odgovora na NACT, a pre postizanja redukcije tumorskog volumena (70).

Morfološki i dinamski parametri MRI dojki – “MRI fenotip” karcinoma dojki

podrazumeva deskripciju lezije u skladu sa standardizovanom BI-RADS terminologijom – kategorijama i deskriptorima. Poštovanje tehničkih kondicija podrazumeva primenu minimalnih kriteijuma kao što je namenska bilateralna zavojnica za dojke, magnetno polje od 1.5 T, protokol, koji sadrži prekontrastne (T2W i T1W sekvence) i T1W sekvence načinjene nakon primene kontrastnog sredstva, koje sadrži Gd – gadolinijum (tzv. T1W “dinamske” sekvence), mogućnost supresije signala masti, primenu softvera koji omogućuje obradu slike u postprocesingu – suptrakciju, rekonstrukciju slike u sve tri projekcione ravni – aksijalnoj, sagitalnoj i koronalnoj, kao i mogućnost prikaza rekonstrukcije u MIP (engl. Maximum intensity projection) (9, 15, 16). Tehnički protokoli ni tri decenije nakon početka primene MRI u senologiji, nisu u potpunosti standardizovani i razlikuju se u zavisnosti od centra, ali je neophodno da sadrže dinamsku sekvencu T1W sa suptrakcijom, uz debljinu preseka 1-2 mm i obostranu eksploraciju dojki u sve tri projekcione ravni (1). Senzitivnost MRI dojki u dijagnostikovanju invazivnog karcinoma kreće se od 85 – 100% u zavisnosti od rezultata kliničkog ispitivanja, dok specifičnost pregleda varira u opsegu od 37 – 100% (71, 72, 73).

Interpretacija nalaza zavisi od postkontrastnog povećanja IS, pa se detektovana lezija opisuje kao *tumorska* (engl. *mass lesion*), kada je detektabilna u sve tri projekcione ravni, na prekontrastnim i snimcima u ranim postkontrastnim serijama u dinamskim sekvencama (prva i druga postkontrastna serija), kao i snimcima nakon suptrakcije (15, 74, 75). Na snimcima u kasnijim serijama, postkontrastno povećanje IS okolnog parenhima, može da maskira leziju i oteža adekvatnu interpretaciju nalaza. Na ovaj način, vizuelizuje se približno 60 % svih karcinoma, odnosno približno 90% svih invazivnih duktalnih karcinoma (engl. IDC – Invasive ductal carcinoma) (75). Ukoliko oko primarnog tumora nema satelitskih lezija, tačnost MRI dojki u određivanju dimenzija tumora iznosi 70 %, a merenje lezije na snimcima u T2W sekvenci, smatra se pouzdanim, sa najmanjim rizikom predimenzionisanja tumora, naročito kada su u pitanju tumori srednjeg i visokog gradusa, dok se tačnost u određivanju dimenzija tumora smanjuje ukoliko su prisutne satelitske lezije (76). Koristeći deskriptore za opis *tumorske lezije*, koji su navedeni u BI-RADS leksikonu, karcinom dojke, najčešće je nepravilnog oblika, spikuliranih ili nepravilnih ivica sa heterogenim ili obodnim postkontrastnim povećanjem IS, uz najčešći *washout* tip postkontrastnog povećanja IS, a sa brzim inicijalnim povećanjem IS i značajnim

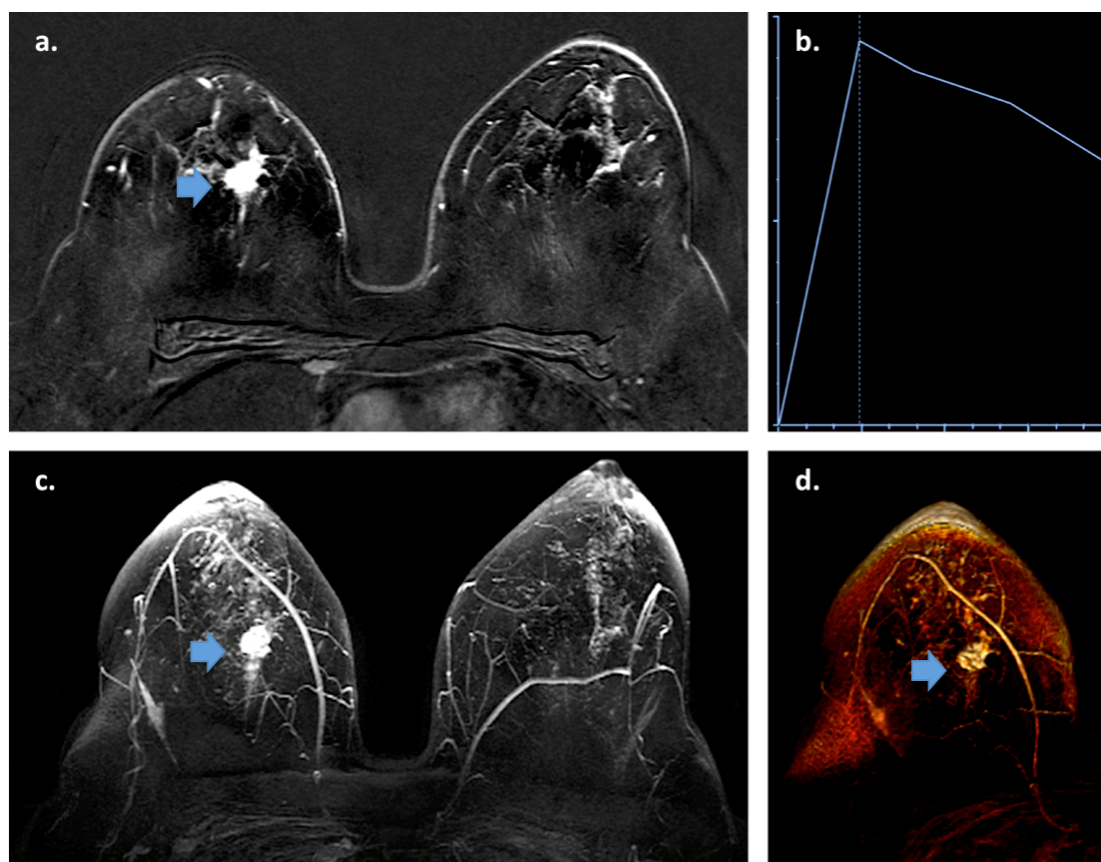
padom vrednosti nakon postizanja maksimalne vrednosti, odnosno nakon 90 ili 120 s (Slika 1) (15, 77, 78). Procena ivica tumorske lezije, smatra se morfološkom karakteristikom, koja ima najveću pozitivnu prediktivnu vrednost u karakterizaciji lezija u dojci, a deskriptori kao što je nepravilan oblik tumorske lezije, spikulirane ivice i obodno poskontrastno povećanje IS, imaju pozitivnu prediktivnu vrednost od 80 – 100 % za otkrivanje karcinoma, najčešće IDC (79, 80). Navedeni deskriptori, mogu da se tumače i kao znaci, koji imaju određeni težinski faktor (engl. WF – weighting factor), definisan kao logaritamska vrednost odnosa stope prevalence u malignim i benignim tumorima, odnosno $WF = \log M / B$, gde važi da je M – stopa prevalencije znaka u malignim tumorima, a B – stopa prevalencije u benignim tumorima (81). Pored navedenog pojma WF, *Kaiser* je uveo i pojam vrednosti faktora određenog znaka (engl. SF – sign factor), kojim kvantitativno definiše prisustvo, odnosno nepostojanje određenog znaka u leziji, a gde važi da je SF u opegu od 0 – 1, kao i pojam identifikacionog faktora (engl. IDF – identification factor), pod kojim podrazumeva sumu proizvoda pojedinačnih WF i SF za svaki detektovani znak, kao pokušaj definisanja vrednosti, koju određeni znak može da ima u postavljanju dijagnoze, gde važi sledeći odnos (81):

$$IDF = \sum_n (WF_n \times SF_n)$$

Tako se značajno povećava verovatnoća da je detektovana lezija maligna, ukoliko lezija ima nepravilne ivice, nizak IS na snimcima u T2W sekvenci, brz inicijalni porast IS, praćen krivom tipa *plateau* ili *washout* uz detekciju heterogene teksture, obodnog i/ili centripetalnog povećanja IS, perifokalnog edema, postkontrastne detekcije dugih spikula, povećanih vrednosti holina u spektroskopskom imidžingu, kao i niskih vrednosti koeficijenta difuzije ADC, (engl. ADC – apparent diffusion coefficient). Kombinacijom navedenih znakova i njihovih WF, značajno se povećava verovatnoća postavljanja tačne dijagnoze malignog tumora.

Dinamska svojstva, definisana su krivom promene IS u vremenu po tipu *washout* ili *plateau*, sa maksimalnim IS u prva 2-3 min, koja se najčešće javljaju kod invazivnih karcinoma, uz senzitivnost od 63.2% i specifičnost od 65.4%, što su *Bluemke et al.* potvrdili u multicentričnom kliničkom ispitivanju u seriji od 821

ispitanice (82).



Slika 1. Invazivni duktalni karcinom (strelica) kod pacijentkinje životne dobi 54 god. Na snimku u ranoj suptrakciji, postkontrastno uočava se nepravilan, spikuliran tumor (a.), sa ranim brzim inicijalni porastom IS i dinamskim karakteristikama, koja se definišu krivom tipa *washout* (b.), a koji se nalazi centralno, prema spoju unutrašnjih kvadranata desne dojke, na snimku u MIP (c.), odnosno u 3D rekonstrukciji (d.).

Kuhl navodi sledeće tipične morfološke i dinamske karakteristike invazivnih karcinoma (Tabela 3), uz napomenu da ređe zastupljeni histološki tipovi karcinoma (medularni, mucinozni i lobularni) mogu značajno da se razlikuju od tipične MRI slike invazivnog karcinoma, što podrazumeva difuzni rast invazivnog lobularnog karcinoma (ILC), po tipu zone postkontrastnog povećanja IS, umesto tipa tumorske lezije svojstvene IDC, a na terenu difuzno infiltriranih ćelija, uz slabo izraženu neoangiogenezu, bez značajnog broja posebnih novoformiranih vaskularnih elemenata – nutritivnih tumorskih krvnih sudova, što uslovljava dinamska svojstva

ILC, kao što je spor inicijalni porast IS i kontinuirani porast IS u vremenu, sa krivom rasta, koja je svojstvena benignim lezijama (83, 84, 85).

Tabela 3. Morfološke i dinamske karakteristike invazivnih karcinoma

Tip lezije	Oblik	Ivice	Tip postkontrastnog povećanja IS	Inicijalno postkontrastno povećanje IS	Odloženo postkontrastno povećanje IS – tip kirve
Tumorska lezija	Nepravilan	Spikulirane / nepravilne	Heterogeno / obodno	Brzo / veće od 90%	Washout / plateau

U protekle dve decenije, došlo je do promene stava o primeni NACT, što je uslovalo i izbor radiološkog praćenja i procene odgovora tumora, kao i adekvatnog izbora MRI parametara na inicijalnom MRI dojki, kao i u proceni odgovora tumora na terapiju. Inicijalno, NACT se primenjivala kod inoperabilnih karcinoma, sa ciljem postizanja operabilnosti (engl. *down-staging*), dok je u toku protekle decenije NACT našla primenu u standardnim protokolima kod inicijalno operabilnih tumora, sa ciljem postizanja tumorektomije – poštodne hirurške intervencije umesto mastektomije (20, 40). Rezultati velikih multicentričnih kliničkih ispitivanja, pokazali su da postoji značajna razlika u definisanim parametrima praćenja efikasnosti terapije – OS i DFS kod ispitanica kojih je procena tumorskog odgovora definisana standardizovanim kriterijumima: kompletan odgovor (engl. *complete response* – CR), parcijalan odgovor (engl. *partial response* – PR), stabilna bolest (engl. *stable disease* – SD) i progresija bolesti (engl. *progressive disease* – PD) (86, 87). Za adekvatnu evaluaciju odgovora, kod heterogene grupe pacijentkinja, sa inicijalno inoperabilnim – lokalno uznapredovalim karcinomima ili inicijalno operabilnim karcinoma, a koje su potencijalne kandidatkinje za poštodnu hiruršku intervenciju, neophodna je standardizovana i senzitivna evaluacija odgovora, kroz procenu adekvatno odabranih parametara praćenja tumorskog odgovora. Evaluacija tumorskog odgovora je radiološki validna i reproducibilna, u korelaciji sa histopatološkim odgovorom, kao surogat-parametrom praćenja efikasnosti terapije (OS, DFS) i ekvivalentna je standardnim onkološkim – kliničkim parametrima praćenja, ali omogućava adekvatnu, tačnu i, što je najznačajnije, ranu procenu tumorskog odgovora, pre konstatovanja klinički aparentne promene (51, 88).

1.6. MRI dojki: procena morfoloških i dinamskih svojstava karcinoma dojke kod pacijentkinja na NACT

U okviru preporuka EUSOBI, *Mann et al.* navode podatak, koji proističe iz rezultata kliničkih ispitivanja, da je MRI dojki superiornija u proceni tumorskog odgovora u odnosu na klinički pregled, mamografiju i ultrazuk dojki, pa je kao takva i radiološka metoda izbora za praćenje tumorskog odgovora (16, 89). Dinamika pregleda podrazumeva inicijalnu MRI dojki (prvi pregled) pre početka NACT, na polovini NACT, odnosno već nakon II ciklusa u okviru procene postojanja, odnosno izostanka ranog odgovora na NACT, kao i najmanje dve nedelje nakon prvog ciklusa antraciklinske terapije u okviru NACT (drugi pregled) i nakon završetka NACT, a pre hirurške intervencije (treći pregled), uz varijacije u broju i vremenskom rasporedu pregleda, što podrazumeva najmanje tri, odnosno četiri pregleda, gde se u toku NACT, eventualni treći pregled obavlja nakon završetka antraciklinskog režima, a pre uključivanja monoterapije taksanskim derivatima, dok poslednji postterapisjki MRI ostaje nakon završetka NACT, a u okviru planiranja hirurške intervencije (15, 16, 20, 90).

Adekvatno određivanje stadijuma bolesti na inicijalnom pregledu, ima značaj kako za praćenje odgovora, tako i za određivanje prognoze pacijentkinje (65). Veličina tumora, smatra se jednim od najsnažnijih prediktivnih faktora tumorskog odgovora kada je u pitanju karcinom dojke (64). Rana identifikacija pacijentkinja kod kojih izostaje tumorski odgovor na primenjenu NACT, dovodi do mogućnosti modifikacije terapijskog plana, odnosno sprečavanja primene neefikasnog režima lečenja, uz poznate toksične efekte hemioterapije, dok precizna evaluacija rezidualnog tumora nakon NACT, ima značaja u planiranju hirurške intervencije (65, 91). Procesi koji se javljaju u rezidualnom tumoru, u toku i nakon NACT, podrazumevaju nastanak nekroze i fibroze, koji otežavaju i onemogućavaju adekvatnu interpretaciju nalaza fizikalnog pregleda i konvencionalnog imidžinga, što dodatno potencira ulogu MRI, koja pruža mogućnost diferentovanja vaskularizovanog, odnosno vijabilnog od fibroznog i nekrotičnog tkiva (92, 93). Postoje i izvesna ograničenja primene MRI, u proceni odgovora tumora primenom mernih instrumenata zasnovanih na proceni morfoloških karakteristika: promeni najvećeg dijametra tumora, odnosno dimenzija

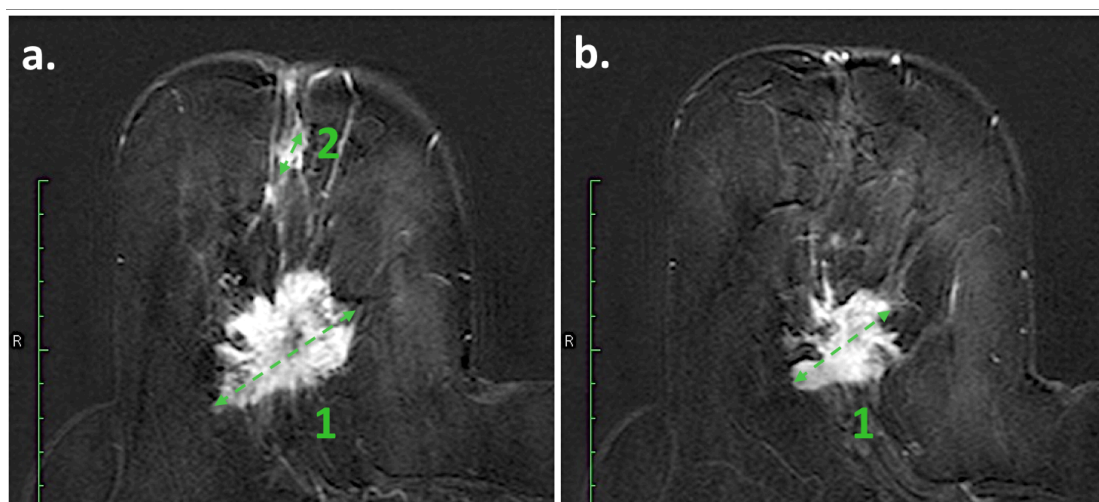
tumora i korelaciji sa histopatološkim nalazom, upućuju da kod velikih tumora, MRI preuveličava realne dimenzije tumora, dok se kod manjih lezija, dešava suprotan proces – MRI nalazom se rezidualni tumori manjih dimenzija, opisuju kao manji u odnosu na realne dimenzije, definisane na osnovu histopatološke analize (93, 94).

Pored tehničkih ograničenja, postoji mali broj kliničkih ispitivanja, koja su za cilj imala definisanje matematičkog modela, kojim se određuje odnos između inicijalnih dimenzija tumora, promena dimenzija u toku NACT i ishoda, uglavnom sa binarnim definisanjem odnosa morfologije i ishoda: linearan vs. nelinearan odnos promene dimenzija tumora, ali bez jasnog zaključka (95). Pod pojmom linearnog odnosa, podrazumeva se model proporcionalnog rizika, koji podrazumeva da je stepen rizika eksponencijalno povezan sa dimenzijom tumora, mada postoje i kompleksniji modeli nelinearnog tzv. sigmoidalnog odnosa, koji su složeniji i komplikovaniji za interpretaciju, a u obzir uzimaju najveći dijametar tumora i volumen tumora (96, 97). Pored zaključaka, koje su izneli *Partridge et al.* i *Londero et al.* u vezi sa preuveličavanjem velikih lezija, odnosno umanjnjem dimenzija malih tumora prilikom analize snimaka MRI dojki, nepodudarnost linearnog i sigmoidalnog modela dovode i do preuveličavanja prediktivne vrednosti prilikom analize velikih tumora, kao i smanjenja prognostičkog efekta u analizi tumora manjih dimenzija (95).

1.6.1. RECIST (jednodimenzionalni merni instrument)

Standardizovani merni instrument za procenu tumorskog odgovora, zasnovan je na jednodimenzionalnom merenju – proceni najvećeg dijametra tumora, a u skladu sa preporukama navedenim u detaljnoj specifikaciji sistema RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, Radna grupa: “European Organization for Treatment of Cancers, EORTC”, “National Cancer Institute, USA”, “National Cancer Institute, Canada”, 2000.), gde se navodi način primene mernog instrumenta u proceni tumorskog odgovora (98). *Therassee et al.* navode značaj procene tumorskog odgovora, kao parametar praćenja prospektivnog kliničkog ispitivanja, sa ciljem postizanja objektivizacije tumorskog odgovora, što nalazi primenu u proceni aktivnosti leka, naročito u kliničkim ispitivanjima II faze, gde je značajan izbor parametara praćenja i njihove procene u toku i nakon primene terapije, a sa ciljem

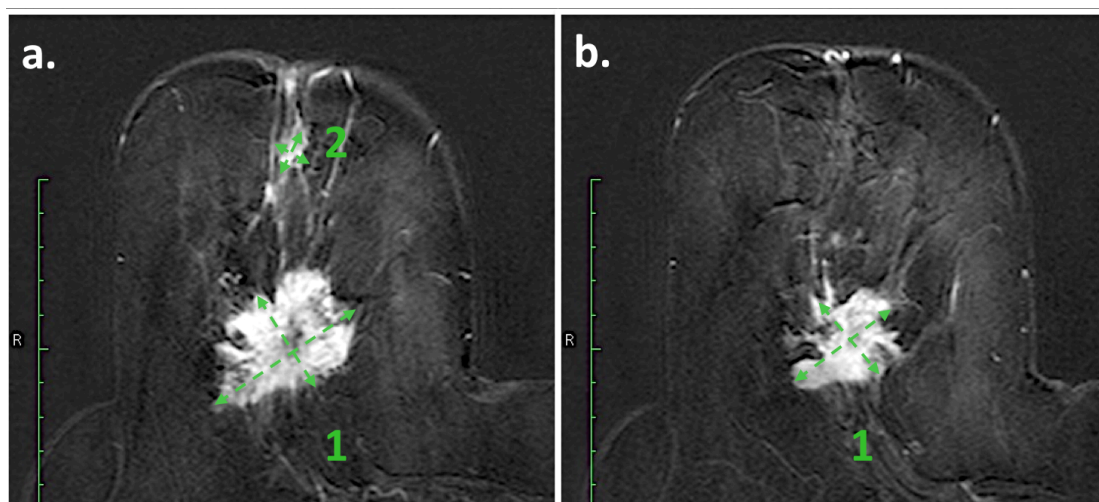
adekvatne procene opravdanosti nastavka kliničkog ispitivanja efikasnosti i bezbednosti u III fazi kliničkog ispitivanja, koja podrazumeva kontrolisana, dvostruko slepa, komparativna, randomizovana klinička ispitivanja (98). S tim u vezi, od posebnog značaja je činjenica da je procena tumorskog odgovora na osnovu primene jednodimenzionog mernog instrumenta (RECIST), adekvatan parameter praćenja, koji se smatra surogat parametrom praćenja kako efikasnosti terapije, tako i parametara preživljavanja kao sekundarnih parametara praćenja (koncept: “vreme do događaja”, engl. time-to-event), odnosno primarnih parametara praćenja – OS. *Therassee et al.* navode da se u savremenom kliničkom pristupu ovaj značaj analize mernog instrumenta zanemaruje kada se koristi termin “tumorski odgovor” (98). Sa ciljem smanjenja subjektivnosti u proceni i povećavanja tačnosti pregleda, uveden je jednodimenzionalni način procene odgovora, definisan pojmom *merljive lezije* (engl. measurable lesion), koja podrazumeva izbor ciljne lezije, čiji najveći dijametar iznosi najmanje 10mm, na pregledu učinjenom kompjuterizovanom tomografijom (CT) ili MRI. MRI se smatra prihvatljivom metodom praćenja, pod uslovom da se pregled uvek obavlja u istoj projekcionoj ravni, bez precizno navedenih specifičnih zahteva po pitanju izbora sekvenci (99). U skladu sa kriterijumima navedenim u revidiranoj verziji RECIST 1.1, meri se ukupno do 5 ciljnih lezija, a do dve po organu, uz evaluaciju dijametra limfnih nodusa, koji se smatraju ciljnom lezijom ukoliko je kraća osovina limfnog nodusa veća ili jednaka 15 mm. Dužina kraće osovine limfnog nodusa, dodaje se vrednosti najvećeg dijametra ciljne tumorske lezije (100). U proceni tumorskog odgovora (Slika 2), primenjuje se klasifikacija, koja podrazumeva kvantitativni i kvalitativni pristup: u obzir se uzima procenat vrednosti promene zbira dijametara u trenutku evaluacije, a u poređenju sa inicijalnim vrednostima, kao i činjenica da li lezija postoji ili ne, što omogućuje definisanje sledeće četiri kategorije odgovora: kompletan odgovor (engl. CR – complete response), što podrazumeva nepostojanje ciljnih lezija na kontrolnim pregledu; parcijalni odgovor (engl. PR – partial response), koji podrazumeva smanjenje zbira dijametara od najmanje 30% u odnosu na inicijalnu vrednost; progresiju bolesti (engl. PD – progressive disease), koja podrazumeva povećanje zbira dijametara za najmanje 20%; stabilnu bolest (engl. SD – stable disease), koja podrazumeva raspon vrednosti zbira dijametara između kategorija PR i PD (100). Pojava nove maligne lezije u toku primene terapije, podrazumeva PD (100).



Slika 2. RECIST u proceni tumorskog odgovora na NACT. Inicijalna procena (a.) podrazumeva zbir dijametara ciljnih lezija (1), 4.8 cm i (2) 1.3 cm, odnosno inicijalnu vrednost zbira od 6.1 cm. Na kontrolnom MRI (b), detektuje se samo dominantni tumor (1), čiji najveći dijametar iznosi 3.7 cm. Uz smanjenje dijametara od 39.4%, kategorija odgovora je PR.

1.6.2. Kriterijum SZO (WHO)

Svetska zdravstvena organizacija (SZO) (engl. WHO – World Health Organization), uz podršku Međunarodne unije za kontrolu kancera (engl. UICC – Union for International Cancer Control), predložila je 1979. godine primenu dvodimenzionalnog mernog instrumenta u proceni tumorskog odgovora (101, 102). *Miller et al.* navode da se primena dvodimenzionalnog instrumenta zasniva na praćenju promene vrednosti proizvoda najvećeg dijametara tumora i najvećeg perpendikularnog dijametara u proceni tumorskog odgovora (102). Proizvod dijametara, smatra se aproksimacijom površine tumora (Slika 3).



Slika 3. WHO kriterijumi u proceni tumorskog odgovora na NACT. Inicijalna procena (a.) podrazumeva zbir proizvoda dijametara ciljnih lezija (1), $4.8\text{ cm} \times 3.0\text{ cm} = 14.4\text{ cm}^2$ i (2) $1.3\text{ cm} \times 0.8\text{ cm} = 1.0\text{ cm}^2$, odnosno inicijalnu vrednost od 15.4 cm^2 . Na kontrolnom MRI (b), detektuje se samo dominantni tumor (1), čiji proizvod dijametara iznosi $3.7\text{ cm} \times 3.0\text{ cm} = 11.1\text{ cm}^2$. Uz smanjenje površine od 27.9%, kategorija odgovora je SD.

Prema preporukama SZO, kategorije odgovora tumora, definisane su kao: CR, PR, PD i SD, a razlike u definisanju kategorija između WHO kriterijuma i RECIST, odnose se na PR i PD i prikazane su u Tabeli 4.

Tabela 4. Kategorije tumorskog odgovora prema kriterijumima WHO i RECIST. (CR – kompletan odgovor, PR – parcijalan odgovor, SD – stabilna bolest, PD – progresija bolesti)

Kategorija odgovora	WHO	RECIST
CR	Nepostojanje ciljne lezije	
PR	Smanjenje proizvoda dijametara za 50%	Smanjenje najvećeg dijametra za 30%
SD	Dimenzije tumora između kategorija PR i PD	
PD	Povećanje proizvoda dijametara za 25%	Smanjenje najvećeg dijametra za 20%

Schwartz et al. navode postojanje varijacija u proceni tumorskog odgovora primenom dvodimenzionalnog mernog instrumenta, gde usled nesavršenosti

matematičkog modela, izostanka korektivnog faktora kod aproksimacije površine tumora i primenjene formule površine pravougaonika, male greške u merenju mogu da dovedu do značajnih razlika u vrednosti proizvoda, a posledično i do neadekvatne kategorizacije tumorskog odgovora, koja može da iznosi i do 40% (103). Pored navedenog, postoji i problem definisanja najvećeg perpendikularnog dijametara tumora i to kod tumora nepravilnog oblika, a prilikom manuelnog konturisanja tumora, prevashodno zbog nepreciznog definisanja pravog ugla u definisanju dva dijametara.

Iz navedenih razloga, uz činjenicu da savremene imidžing metode, pre svega CT i MRI omogućavaju precizno merenje ciljnih lezija, predložen je unidimenzionalni merni instrument – RECIST, kao pouzdan i jednostavniji za praktičan rad, a nakon uporedne analize 14 kliničkih ispitivanja ($n = 4613$), u kojima je tumorski odgovor definisan prema RECIST i WHO kriterijumima, a nije utvrđeno postojanje značajne razlika u kategorizaciji tumorskog odgovora u skladu sa definisanim kategorijama: CR (WHO, $n = 205$ vs. RECIST, $n = 205$), PR (WHO, $n = 977$ v. RECIST, $n = 968$), što dovodi do ukupne stope odgovora od 25.6% prema WHO kriterijumima i 25.4% prema RECIST, pa je prednost data primeni jednodimenzionalnog mernog instrumenta (104). *Park et al.* su na osnovu rezultata prospektivnih kliničkih ispitivanja II faze ($n=79$), zaključili da postoji značajna podudarnost u primeni mernih instrumenata ($k=0.91$), uz jednostavniju, reproducibilnu primenu RECIST, koji kao zbir najvećih dijametara tumora i njihove promene u toku terapije, teorijski više odgovara modelu citocidnog efekta hemioterapije u odnosu na promenu zbira proizvoda tumorskih dijametara (105).

1.6.3. Volumetrija – trodimenzionalni merni instrument

Adekvatna procena tumorskog odgovora u toku i nakon završetka NACT ima prediktivnu vrednost u smislu procene preživljavanja, kao i u planiranju obima hirurške intervencije nakon završene NACT (20, 106). U toku NACT, glavni cilj MRI je komparativna procena tumorskog volumena (107). Procenom odnosa dimenzija tumora i ishoda lečenja, bavili su se među prvima, sa aspekta procene matematičkih modela S. Koscielny (Unité de Recherches Biomathématiques et Biostatistiques Inserm U 263, Université de Paris, Paris, France) i sa aspekta onkološke radiologije,

M. Tubiana (Institut Gustave Roussy, Villejuif, France), koji su na osnovu analize devetnaestogodišnjeg praćenja pacijentkinja sa karcinomom dojke, isključivši karcinom dojke kod muškarca, multifokalne, bilateralne i prethodno lečene karcinome, na reprezentativnom uzorku (N=2648), proučavali odnos dijametra tumora, volumena tumora i ishoda, gde su između ostalog ustanovili da je odnos između dimenzija tumora i ishoda nelinearan, u funkciji promene volumena tumora (95, 108).

Podaci o promeni dimenzija tumora u tri ravni – aksijalnoj, koronalnoj i sagitalnoj, dostupni su na osnovu obrade MR slike u postprocessingu (2D ortogonalni MPR, 3D MPR), a zahtevaju primenu mernog instrumenta zasnovanog na proceni volumena tumora i njegovoj promeni u toku i po završetku NACT, bilo primenom namenskog softvera – automatski u postprocessingu ili računskim putem (106).

Partridge et al. navode da trodimenzionalni merni instrument – volumetrija pruža prednosti u evaluaciji odgovora u odnosu na primenu jednodimenzionalnog i dvodimenzionalnog mernog instrumenta, uz činjenicu da postoji značajan stepen povezanosti promene volumena tumora, a naročito inicijalne vrednosti i preživljavanja bez pojave rekurentne bolesti ($p = 0.002$), kao i postojanje iste tendencije već nakon prvog ciklusa NACT (109). *Götti et al.* takođe upućuju na prednosti primene volumetrije kao mernog instrumenta u primeni MRI, ističući preciznost procene prilikom trodimenzionalnog merenja tumora, koji je nepravilnog oblika, naročito kod multicentričnih ili multifokalnih lezija, kao i veću tačnost u definisanju odgovora prilikom manjih promena samo jedne od dimenzija tumora, koja utiče na vrednost volumena (110). *Martincich et al.* zaključuju na osnovu rezultata prospektivnog kliničkog ispitivanja više parametrara dinamske MRI dojki (N=30) u proceni odgovora tumora na NACT, kao i analize histopatološkog odgovora, da je smanjenje volumena tumora veće od 65% u odnosu na inicijalni volumen, nakon drugog ciklusa NACT, povezano sa histološkim odgovorom, koji se smatra surogat-parametrom OS, odnosno da volumetrija ima najveći prediktivni značaj od mernih instrumenata zasnovanih na proceni morfoloških i funkcionalnih parametara (111, 112). Ukoliko se kao granična vrednost odredi smanjenje volumena tumora definisanog računskim putem od 83% nakon IV ciklusa NACT, a u odnosu na inicijalni volumen, na osnovu rezultata prospektivnog kliničkog ispitivanja (N=31),

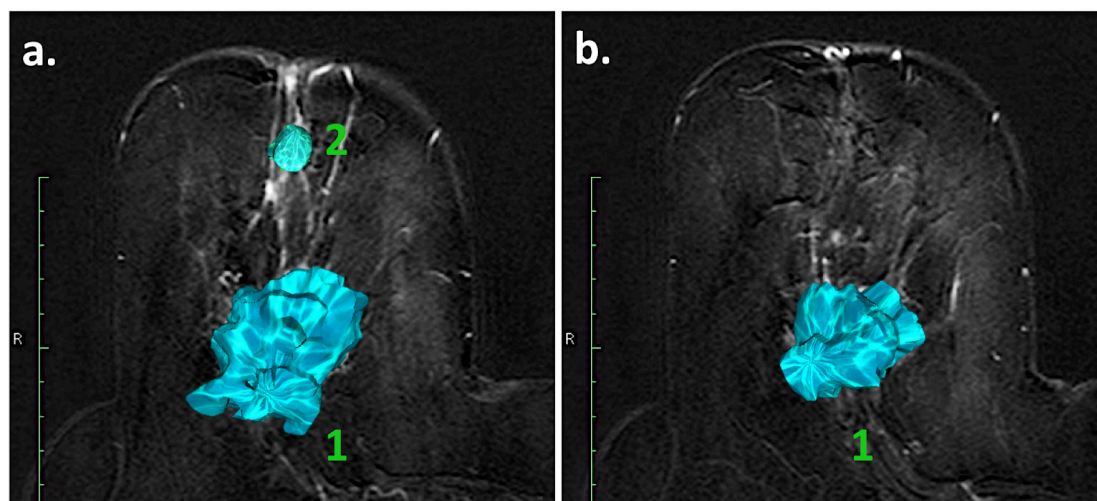
koje su publikovali *Fangberget et al.* postiže se značajna senzitivnost (91%) i specifičnost (80%) MRI u detekciji pacijentkinja kod kojih postoji patološki kompletan odgovor, što autore i dovodi do zaključka da je računski definisan volumen tumora najznačajniji prediktor histopatološkog odgovora tumora na NACT, što ne važi i za volumen tumora definisan primenom namenskog softvera (113). Pouzadnost procene volumena tumora i značaj promene u toku NACT, potvrđuju i *Lorenzon et al.* u prospektivnom kliničkom ispitivanju (N=15), upoređujući vrednosti volumena definisane računskim putem sa automatski izračunatim vrednostima primenom namenskog softvera, a pre početka, u toku i nakon završetka NACT, bez značajne razlike u primeni dva modela definisanja volumena (65).

Kod definisanja volumena tumora, od presudnog značaja je primena adekvatnog matematičkog modela, koji odgovara aproksimaciji oblika lokalno uznapredovalog karcinoma pre i u toku primene NACT. Karcinomi dojke, smatraju se trodimenzionalnim solidnim tumorima, koji nisu idealne sfere, pa se volumen tumora definiše na osnovu tri dimenzije. U toku rane faze karcinogeneze, perturbacija tumorskog rasta nije naročito izražena i tumorski rast i perturbacija rasta, definišu se matematičkim izrazom zavisnosti date veličine u vremenu (114). U kasnijem toku karcinogeneze, perturbacija tumorskog rasta je izraženija i tumor postaje najpre zaravnjeni elipsoid, a kasnije i elipsoid (114). Polazeći od odnosa tumorskog rasta i perturbacije rasta, kao i odnosa između stepena angiogeneze tumora i definisanja oblika, a nakon testiranja matematičkih modela za izračunavanje volumena sfere, sferoida, zaravnjenog elipsoida i elipsoida, *Wapnir et al.* su za izračunavanje volumena karcinoma dojke (V), predložili matematički izraz definisanja volumena elipsoida (115, 116):

$$V = \text{Pi}/6 (\text{dužina}) \times (\text{širina}) \times (\text{visina})$$

Od navedenih testiranih modela za izračunavanje volumena tumora, samo formula za izračunavanje volumena elipsoida – sa tri dimenzije tumora, definiše adekvatno volumen tumora, dok je volumen definisan na osnovu najvećeg dijametra tumora, značajno predimenzionisan i ne odgovara realnom volumenu tumora, što u okviru praćenja odgovora dovodi do neadekvatne kategorizacije i odluke o daljem tretmanu (117).

Primenom trodimenzionalnog mernog instrumenta, povećava se preciznost definisanja tumora, tačnost merenja i promene vrednosti pre, u toku i nakon NACT (Slika 4), kao i mogućnost ranog određivanja procene histološkog odgovora, odnosno njegovog izostanka, u čemu je i značaj prediktivne vrednosti testa, a uz dobru prostornu definiciju tumora, što je od značaja u planiranju hirurške intervencije.



Slika 4. Volumetrija u proceni tumorskog odgovora na NACT. Inicijalna procena (a.) podrazumeva zbir vrednosti volumena ciljnih lezija (1), $Vol(1) = \frac{\pi}{6} \times 4.8 \text{ cm} \times 3.0 \text{ cm} \times 3.5 \text{ cm} = 26.4 \text{ cm}^3$ i (2) $Vol(2) = \frac{\pi}{6} \times 1.3 \text{ cm} \times 0.8 \text{ cm} \times 1.0 \text{ cm} = 0.5 \text{ cm}^3$, odnosno inicijalnu vrednost od 26.9 cm^3 . Na kontrolnom MRI posle dva ciklusa NACT (b), detektuje se samo dominantni tumor (1), čiji je volumen $V(1) = \frac{\pi}{6} \times 3.7 \text{ cm} \times 3.0 \text{ cm} \times 2.4 \text{ cm} = 13.9 \text{ cm}^3$. Uz smanjenje volumena od svega 48.3 %, izostaje tumorski odgovor.

Kako je procena tumorskog odgovora standardizovana (RECIST 1.1), a kriterijumi u aktuelnim vodičima još uvek ne preciziraju ulogu volumetrije, pa tako ni matematički izraz definisanja volumena tumora – računski ili softverski, postavlja se pitanje korelacije jednodimenzionalnog i trodimenzionalnog načina merenja promene. Navedena klinička ispitivanja, potvrdila su očekivanu preciznost volumetrije (20, 65, 109, 111, 112, 115, 116). *Alderliesten et al.*, potvrdili su da je tačnost procene tumorskog odgovora na osnovu trodimenzionalnog definisanja volumena veća, kao i da postoji korelacija sa patološkim odgovorom, u odnosu na procenu tumorskog odgovora na osnovu manuelno određenog najvećeg dijametra tumora na MRI (118).

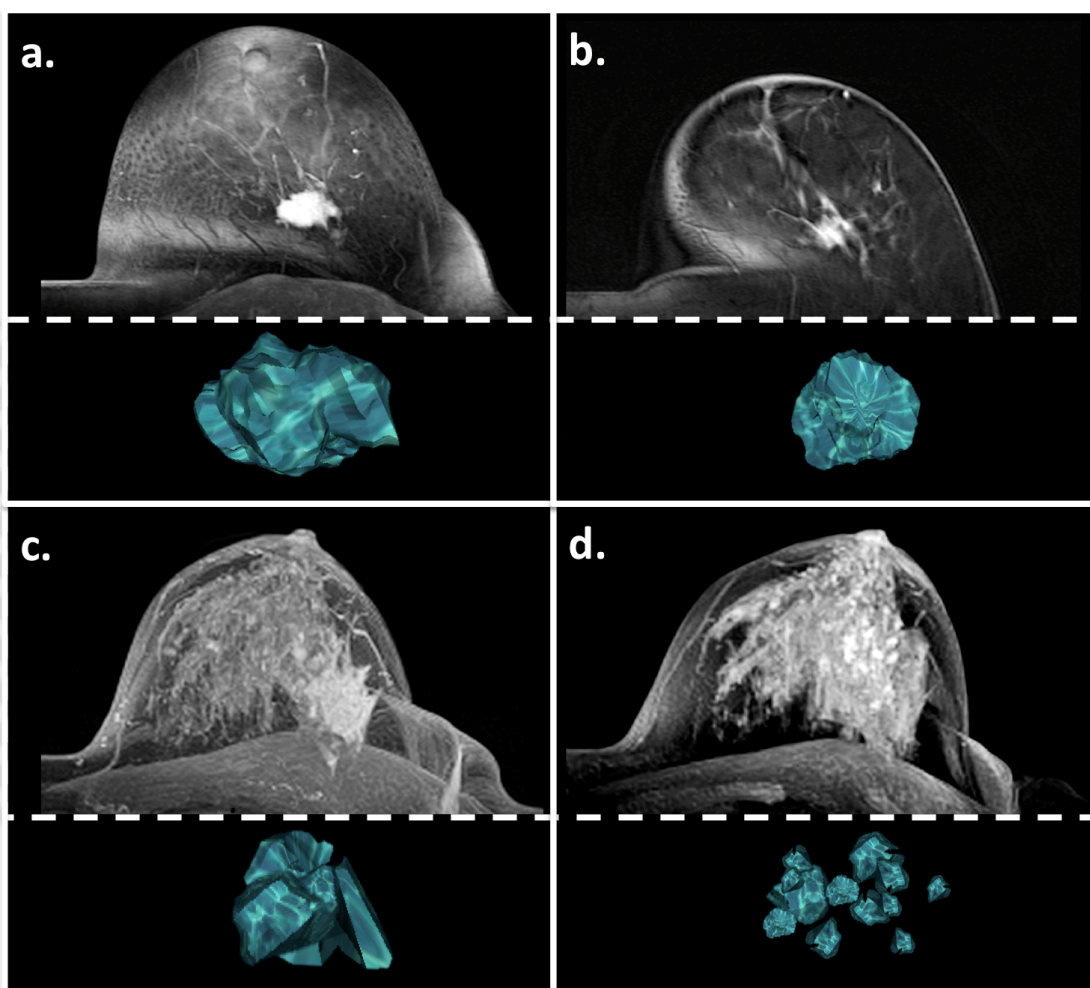
An et al. su na osnovu softverski definisanog najvećeg dijametra i volumena tumora (N=48), ustanovili postojanje korelacije ($k=0.61$) između vrednosti RECIST 1.1 i volumetrije u proceni tumorskog odgovora na NACT i nešto niži stepen korelacije ($k=0.56$) u definisanju binarnih kategorija: postojanje vs. izostanak patološkog odgovora (106).

Na osnovu rezultata kliničkog ispitivanja ACRIN 6657/I-SPY TRIAL, sprovedenog sa ciljem poređenja nalaza MRI dojki sa kliničkim pregledom, a u predikciji patološkog odgovora na NACT, kod ispitanica (N=216) sa karcinomom dojke II i III stadijuma, *Hylton et al.* su zaključili da je MRI dojki značajniji prediktor postizanja patološkog odgovora tumora na NACT od kliničkog pregleda, zahvaljujući volumetrijskom merenju tumora i definisanju tumorskog odgovora na osnovu promene volumena u ranim fazama primene NACT (90).

1.6.4. Tip regresije tumora

Postoji značajna korelacija između histološke veličine tumora i veličine tumora definisane na MRI dojki nakon NACT, sa visokim koeficijentom korelacije, koji je u opsegu vrednosti: 0.75 – 0.93 (20, 107). Pored povezanosti tumorskog odgovora sa ishodom lečenja i OS, primena NACT ima značaj u proceni resektabilnosti tumora i planiranju adekvatne hirurške intervencije – poštredne hirurške intervencije ili radikalne mastektomije.

Nakamura et al. su definisali dva tipa regresije tumora nakon završetka NACT: koncentrični i dendritični tip regresije tumora (119). Koncentrični tip regresije tumora podrazumeva centripetalno smanjenje tumora u sve tri ravni, odnosno smanjenje sve tri dimenzije tumora sa jasno definisanim tumorskim marginama. Ovaj tip regresije tumora, favorizuje izbor poštredne hirurške intervencije. Dendritični tip regresije podrazumeva da tumor ima dendritični oblik, sa nepravilnim marginama, uprkos značajnom smanjenju volumena ili fragmentaciji inicijalnog tumora, što zbog pozitivnih tumorskih margina favorizuje mastektomiju, kao opciju hirurškog tretmana nakon NACT (Slika 5).



Slika 5. Tip regresije tumora. Tumor dimenzija 3.5 cm x 1.7 x 1.5 cm na inicijalnoj MRI dojki (a), nakon završene NACT (b), ima manje dimenzije 1.5 x 1.3 x 0.9 cm, odnosno prema RECIST 1.1; $\Delta = 57.2\%$ $\rightarrow$ PR uz smanjenje volumena od 80.9% i koncentrični tip regresije tumora kod pacijentkinje koja je kandidatkinja za poštednu hiruršku intervenciju. Tumor dimenzija 4.5 cm x 3.2 x 2.5 cm na inicijalnoj MRI dojki (c), nakon završene NACT (d), ima manje dimenzije uz izraženu fragmentaciju, u okviru površine koja odgovara dimenzijama inicijalnog tumora, kao i dendritični tip regresije tumora kod pacijentkinje koja je kandidatkinja za mastektomiju.

Pored inicijalne podele tipa regresije tumora na koncentrični i dendritični tip, *Kim et al.* su prateći inicijalnu podelu, predložili četiri tipa regresije tumora, koji su korelisani sa histopatološkim odgovorom (N=56): I – koncentrični tip regresije, II – koncentrični tip regresije sa satelitskim lezijama, III – regresija tumora sa rezidualnim

multinodularnim lezijama i IV – difuzno postkontrastno povećanje IS u svim kvadrantima (120). Među navedenim tipovima regresije, tip I i III se najčešće dovode u vezu sa patološkim odgovorom, dok je tip IV karakterističan za izostanak patološkog tumorskog odgovora (120). Klasifikaciju tipa regresije tumora nakon NACT, primenjenu u evaluaciji multidetektorskim CT (N=47), predložili su *Tozaki et al.* koji su definisali sledeće tipove regresije: tip 1a – koncentrični tip regresije, tip 1b – koncentrični tip regresije sa satelitskim lezijama i tip 2 – regresija tumora sa rezidualnim multinodularnim lezijama, a u okviru donošenja odluke o hirurškom tretmanu (121).

Nakamura et al. su analizirali histološki tip i gradus tumora, kao i korelaciju u odnosu na tip regresije (N=27), sa zaključkom da se dendritični tip regresije češće javlja kod papilotubularnih i lobularnih karcinoma, odnosno kod karcinoma nuklearnog gradusa I i ER “+” tumora, dok se koncentrični tip regresije češće javlja kod skirusnih karcinoma, karcinoma nuklearnog gradusa II i III i ER “-” tumora (119).

Rezultati korelacije tipa tumorske regresije sa histopatološkim parametrima tumora i patološkim odgovorom, predstavljaju osnovu za dalja klinička ispitivanja, dok je prevashodni značaj definisanja tipa regresije tumora: koncentrični vs. dendritični tip, u proceni obima hirurške intervencije. *Thibault et al.* su definisali morfološke karakteristike tumora nakon NACT (N=30), gde se oštro ocrtni unifokalni tumori, sa koncentričnim tipom regresije, smatraju najboljim prediktorom za poštenu hiruršku intervenciju, dok se fragmentacija tumora, kao dendritički tip regresije, koja je češća u multifokalnim procesima, kao i postojanje spikula i/ili infiltrativnih tumora nakon NACT, smatra lezijom sa potencijalno pozitivnim marginama, što isključuje mogućnost poštene hirurške intervencije (122).

1.6.5. Dinamska svojstva tumora u proceni odgovora na NACT

Dinamska svojstva invazivnih karcinoma dojke, zasnivaju se na indukovanoj tumorskoj angiogenezi i sledstvenom brzom preuzimanju kontrastnog sredstva, što reflektuje stepen neovaskularizacije i farmakokinetika svojstva kontrastnog sredstva

(1). Stopa perfuzije kontrastnog sredstva na bazi gadolinijuma (Gd) iz krvnih sudova u intersticijum, povećava se sa stepenom maligniteta lezije i gustinom krvnih sudova karcinoma dimenzija većih od 2 mm, koji produkuju lokalne faktore angiogeneze, što dovodi do stimulacije daljeg razvoja već formiranih kapilara i nastanka novih (123). Zbog toga, neposredno posle primene kontrastnog sredstva, povećanje IS najpre nastaje u malignim tumorima i po intenzitetu je uvek veće u odnosu na benigne lezije i parenhim dojke, pa su zato od posebnog značaja postkontrastna zbivanja u intervalu 60 – 120 s, kada je razlika u vaskularizaciji malignih i benignih promena, odnosno malignih promena i parenhima – najizraženija (2). *Kuhl et al.* su definisali matematički model izračunavanja vrednosti IS, koji definiše relativno postkontrastno povećanje IS izraženo kao procentualna vrednost (%), koja definiše odnos postkontrastne (IS_k) i prekontrastne (IS) vrednosti IS u istoj ROI na sledeći način (10):

$$[(IS_k - IS) / IS] \times 100\%$$

Na osnovu opšte formule, *Loo et al.* definišu matematički izraz relativnog postkontrastnog povećanja IS za prvih 90 s, uzimajući u obzir prekontrastne vrednosti (IS), kao i postkontrastne vrednosti (IS_{k90}) u navedenom vremenskom intervalu, a za ROI u reprezentativnom delu tumora, u postkontrastnim serijama, uzimajući u obzir tumorsku heterogeniju, uslovljenu distribucijom krvnih sudova i činjenicu da je vaskularizacija najintenzivnija na obodu tumora (124):

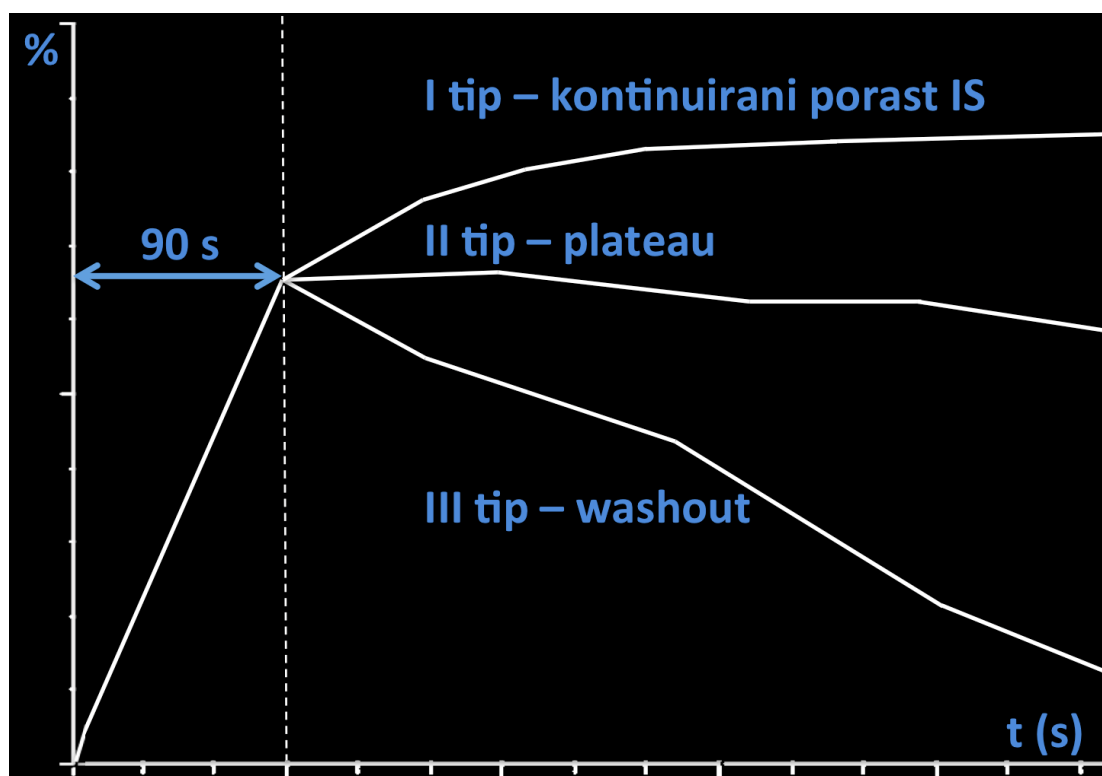
$$[(IS_{k90} - IS) / IS] \times 100\%$$

Definisanje dinamskih karakteristika lezija, proističe iz dva kriterijuma:

- a.) Brzine inicijalnog porasta IS (engl. *wash-in* – unutar 90 s posle primene kontrastnog sredstva ili do tačke promene pravca dinamske krive);
- b.) Tipa dinamske krive, koji se definiše praćenjem promene IS u jedinici vremena u inicijalnoj i odloženoj postkontrastnoj fazi (10, 125).

Kuhl et al. su definisali tri tipa dinamskih kriva (Slika 6), na osnovu analize distribucije tipa krive (N=266) u histološki verifikovanim malignim (n=101) i benignim (n=165) lezijama:

- 1.) Tip I – kontinuirana kriva, sa perzistentnim porastom IS;
- 2.) Tip II – *plateau* (fr. plateau – plato) tip krive, bez promene IS nakon najviše tačke inicijalnog porasta IS, ili sa promenom vrednosti do 10%
- 3.) Tip III – *washout / lavage* (engl. washout / fr. lavage – ispiranje) tip krive, nakon najviše tačke inicijalnog porasta IS, vrednost signala opada za najmanje 10% (10, 83).



Slika 6 – Tri tipa dinamskih kriva (prema Kuhl et al. 1999)

Kombinacija morfoloških i dinamskih karakteristika ima prediktivni značaj u proceni tumorskog odgovora u toku NACT (124). Gilles et al. su utvrdili postojanje korelacije između IS u dinamskim sekvencama MRI i karakteristikama rezidualnog tumora nakon NACT (126). Rieber et al. su uveli pojam *zaravnjenja krive* (engl. curve flattening), koji već nakon I ciklusa NACT, podrazumeva prestanak detektovanja inicijalno definisane krive tipa III, umesto koje su detektabilne krive tipa II ili I u malignim tumorima ispitanica, kod kojih dolazi do radiološkog kompletnog odgovora na kraju IV ciklusa NACT (127). Balu-Maestro et al. su kod ispitanica kod kojih dolazi do kompletnog histološkog odgovora, detektovali u toku prvih ciklusa

NACT izostanak tipa postkontrastnog povećanja IS svojstvenog malignim lezijama (128). Kod ispitanica kod kojih postoji histološki odgovor, *Martincich et al.* su ustanovili smanjenje vrednosti ranog postkontrastnog povećanja IS već posle II ciklusa NACT (111, 112).

Dongfeng et al. su, uzevši u obzir heterogeniju tumora i različit stepen vaskularizacije, procenjivali promenu dinamskih svojstava u toku NACT (N=60) u odabranim ROI, reprezentativnim za različiti stepen vaskularizacije od zona intenzivne vaskularizacije i tumorske proliferacije, do ishemijskih – avaskularnih i hipoksičnih zona tumora, gde ishemijske promene dovode do pojačane hemorezistencije adaptabilnih tumorskih ćelija, eventualne nekroze, indukcije posttranslacionih i transkripcionih procesa, kao i pojačane genske ekspresije za faktore rasta, uključujući čak i angiogenezu, sa zaključkom da pored promene dinamskih svojstava zona intenzivne vaskularizacije u toku NACT i promene dinamskih svojstava zone ishemije tumora mogu da imaju potencijalni prediktivni značaj procene histološkog odgovora tumora nakon NACT (129).

Pored promene zakrivljenosti krive, promene tipa krive i veličine IS u vremenu, kao mere odgovora tumora na NACT, *Londero et al.* navode ne samo manju vrednost pika krive (% / s), već i kasnije postizanje maksimalne vrednosti IS, tj. pomeranje pika krive, sa trećeg minuta, na inicijalnom MRI, na četvrti / peti minut kod ispitanica kod kojih postoji tumorski odgovor, ali sa značajno nižim vrednostima IS u kasnijim kontrolnim MRI (94). *El Khoury et al.* su pokušajem kvantifikacije volumena dela tumora, koji manifestuje III tip krive, dokazali postojanje korelacije između tumora koji nakon II ciklusa NACT imaju dominantan III tip krive i odsustva histološkog odgovora (130).

Pored procene dinamskih svojstava tumora u toku NACT, a na osnovu procene kinetike kontrastnog sredstva, definisane na MRI promenom IS u vremenu i dinamskim krivama, procena dinamskih svojstava tumora u toku NACT i prediktivni značaj ovih promena, procenjuje se parametrima Toftsovog dvokompartmentalnog modela (vaskularni – intersticijski kompartman):

- k^{trans} (konstanta transfera kontrastnog sredstva iz vaskularnog u intersticijalni kompartman);
- k_{ep} (konstanta transfera kontrastnog sredstva iz intersticijalnog u vaskularni kompartman) (131).

Hayes et al. su procenjivali tumorski odgovor na NACT primenom kvalitativnih i kvantitativnih analitičkih modela farmakokinetičkih parametara prema Toftsovom modelu (k^{trans} i k_{ep}) i zaključili su da već nakon I ciklusa NACT dolazi do smanjenja vrednosti k^{trans} kod ispitanica kod kojih nakon NACT, dolazi do tumorskog odgovora, što odgovara smanjenju stepena postkontrastnog IS (132). *Wasser et al.* zabeležili su pad vrednosti k_{ep} već nakon I ciklusa NACT, kod ispitanica kod kojih je došlo do regresije tumora nakon III ciklusa NACT, dok su *El Khoury et al.* zabeležili pad vrednosti k_{ep} nakon II ciklusa NACT (66, 130). Primenom analize navedenih farmakokinetičkih parametara (k^{trans} i k_{ep}), kao i promene koncentracije kontrastnog sredstva u jedinici vremena u ROI i aferentnom arterijskom sudu (engl. AIF – Arterial Input Function), moguća je procena postterapijskih promena permeabilnosti mikrocirkulacije i tumorske perfuzije, kao mere odgovora na NACT (133). Primenom ovog modela, *De Bazelaire et al.* dokazali su postojanje korelacije između promene kinetskih parametara i histološkog odgovora tumora (N=24), za razliku od promena dimenzija tumora na MRI (133).

Nakon NACT, a pre hirurške intervencije, čak i zone kasnog postkontrastnog povećanja IS, smatraju se rezidualnim tumorom, ukoliko se detektuju na lokalizaciji tumora, naznačenoj na inicijalnoj, preterapijskoj MRI (107). Ovakav način interpretacije nalaza može biti i uzrok lažno negativnih nalaza, usled nemogućnosti diferentovanja minimalne rezidualne bolesti od parenhima, naročito u odloženim postkontrastnim serijama. U slučaju primene NAE, različiti su efekti u zavisnosti od izbora leka. *Schradin et al.* su dokazali da je kod postmenopauznih ispitanica (N=40), različit efekat tamoksifena, koji suprimuje postkontrastno povećanje IS parenhima, za razliku od inhibitora aromataze, koji potenciraju postkontrastno povećanje IS parenhima (134).

1.7. Uloga magnetne rezonancije dojki u proceni odgovora na neoadjuvantnu hemioterapiju – dosadašnja iskustva

Na osnovu pretraživanja baze podataka PubMed / MEDLINE, koja sadrži više od 23 miliona citata iz biomedicinske periodike, a obuhvata 5600 stručnih časopisa, sa ključnim rečima: “MRI dojki, NACT” na engleskom jeziku (engl. Breast MRI, NACT), dostupno je 385 rezultata, koji podrazumevaju pregled stručnih i revijalnih radova iz različitih aspekata MRI dojki – morfološko-dinamskih i funkcionalnih, standardizovanih i eksperimentalnih, uz analizu različitih parametara praćenja u grupama ispitanica sastavljenim po različitim kriterijumima, a u periodu od 1994 – 2014. godine, što podrazumeva heterogenu grupu kliničkih ispitivanja u metodološkom smislu (135).

Meta-analiza predstavlja statistički postupak, koji podrazumeva kvantitativnu sintezu rezultata više nezavisnih kliničkih ispitivanja, omogućujući na taj način objektivnije sagledavanje dokaza, precizniju procenu efikasnosti i uzroke heterogenosti među rezultatima individualnih kliničkih ispitivanja, a treba je smatrati za opservaciono ispitivanje dokaza (136, 137). Meta-analiza predstavlja matematički model adicije podataka u sistemskom pregledu, što omogućuje i naziv meta-adicija, gde se pod sistemskim pregledom podrazumeva proces primene najboljeg dokaza u kontekstu dobijanja odgovora, a uz preciznu procenu efikasnosti, koja omogućava i definisanje doktrinarnih stavova (138). Hijerarhijski, sistemska analiza, podrazumeva najviši nivo dokaza (1A), ispred randomizovanih kontrolisanih, kohortnih i drugih kliničkih ispitivanja i ekspertskog mišljenja (139, 140).

Marinovich et al. su publikovali rezultate sistemske analize – procene uloge MRI dojki u predikciji patološkog odgovora na NACT kod karcinoma dojke, a sa ciljem definisanja uloge MRI u ranoj proceni odgovora i to na osnovu analize 13 kliničkih ispitivanja (N=605), sa ispunjenim jasno definisanim parametrima za uključivanje u analizu: praćenje ispitanica kod kojih je bolest inicijalno dijagnostikovana i koje primaju NACT pre hirurške intervencije, a kod kojih je obavljen MRI dojki u toku NACT, sa ciljem procene patološkog odgovora tumora pre planirane hirurške intervencije, uz procenu senzitivnosti i specifičnosti MRI dojki,

dok je referentni parameter bila histopatološka analiza tumora nakon hirurške intervencije (141). Klinička ispitivanja uključena u sistemsku analizu, sprovedena su u periodu: 1995 – 2009. godine, sa invazivnim duktalnim karcinomom (engl. IDC – Invasive ductal carcinoma), kao dominantnim histološkim tipom (83%), kod većine ispitanica u II stadijumu, kod kojih je tumor bio operabilan (88%), a uz primenu NACT, koja uključuje protokol koji sadrži derivate antraciklina i taksana (141). U svim kliničkim ispitivanjima, MRI dojki je obavljen aparatom jačine magnetnog polja 1.5 T, uz primenu namenske zavojnice i doze kontrastnog sredstva: 0.1 mmol/kg i to u većini ispitivanja nakon I ili II ciklusa NACT, a sa praćenjem promena unidimenzionalnog i dvodimenzionalnog mernog instrumenta, volumena i dinamskih karakteristika (141). Senzitivnost i specifičnost, kao mere preciznosti MRI dojki u proceni tumorskog odgovora, bile su veće u redukciji volumena tumora, k^{trans} i ranom poskontrastnom povećanju IS u odnosu na unidimenzionalni i dvodimenzionalni merni instrument, pa se, uz sva ograničenja ove sistemske analize, smanjenje volumena i vrednosti k^{trans} mogu smatrati preciznijim pokazateljima ranog tumorskog odgovora u odnosu na promenu vrednosti dijametara tumora (141).

Yuan et al. su publikovali rezultate meta-analize procene uloge MRI dojki u predikciji patološkog odgovora na NACT kod karcinoma dojke, a sa ciljem definisanja uloge MRI u proceni odgovora i to na osnovu analize 25 kliničkih ispitivanja (N=1212), publikovanih u periodu: 1998 – 2009. god. u časopisima sa recenzijom, sa najmanje deset uključenih ispitanica, sa rezultatima koji su definisali ili omogućili definisanje senzitivnosti i specifičnosti, kao i sa histološkom verifikacijom lezije, kao relevantnim parametrom (142). Na osnovu zbirne analize podataka (engl. pooled analysis) i pored značajne heterogenosti analiziranih kliničkih ispitivanja, senzitivnost MRI u predikciji patološkog odgovora (pCR), iznosi 63.1 % (0.63; 0.56 – 0.70), a specifičnost 90.7 % (0.91; 0.89 – 0.92) (142).

Marinovich et al. su publikovali rezultate sistemske analize procene uloge MRI dojki u detekciji rezidualnog tumora nakon NACT, a sa ciljem definisanja uloge MRI u diferentovanju rezidualnog tumora u odnosu na pCR, uzimajući u obzir značaj diferentovanja rezidualnog tumora nakon NACT u donošenju terapijske odluke o daljem hirurškom tretmanu (143). Analizirana klinička ispitivanja, podrazumevala su adekvatne podatke za procenu senzitivnosti i specifičnosti, koje na osnovu analize 44

klinička ispitivanja (N=2050) iznose: senzitivnost 92 % (0.92; 0.85 – 0.97), a specifičnost 60 % (0.60; 0.39 – 0.96), što potvrđuje da MRI tačno detektuje rezidualni tumor nakon NACT, gde se tačnost MRI razlikovala u zavisnosti od definicije histološkog odgovora tumora: pCR, near pCR (volumen rezidualnog tumora < 1 cm³), ili na drugi način definisan histološki odgovor, što zahteva preciznu definiciju i standardizaciju histološkog odgovora (143).

Lobbess et al. su publikovali rezultate systemske analize, koja definiše ulogu MRI dojki u proceni rezidualnog tumora nakon NACT i pCR, a na osnovu rezultata 35 kliničkih ispitivanja (N=2359), koja su ispunila sledeće kriterijume za uključivanje u analizu: najmanje 25 ispitanica uključenih u ispitivanje, sa histološki verifikovanim karcinomom; MRI dojki (jačina magnetnog polja iznosi najmanje 1.5 T), inicijalno i pre hirurške intervencije, a nakon završetka NACT (144). Izražena je heterogenost po pitanju stadijuma i podtipa karcinoma, terapijskih protokola NACT, metodologije procene tumorskog odgovora u analizi MRI dojki i histopatološkog materijala, što je onemogućilo sprovođenje zbirne analize (engl. pooled data analysis). U 17 kliničkih ispitivanja, definisan je visok koeficijent korelacije između dimenzija tumora na MRI dojki i makroskopskom preparatu – 0.698 (opseg vrednosti: 0.210 – 0.982) (144). Pored značajne heterogenosti analiziranih kliničkih ispitivanja, senzitivnost MRI u predikciji patološkog odgovora (pCR) u više od polovine analiziranih kliničkih ispitivanja, iznosi 42 % (0.42; 0.25 – 0.92), a specifičnost 89 % (0.89; 0.50 – 0.97) (144). MRI dojki je i pored potencijalnog preuveličavanja lezije usled reaktivne inflamacije, fibroze, skleroze, nekroze i mogućeg prisustva DCIS, kao i potencijalnog smanjenja lezije u odnosu na realnu, pre svega usled antiangiogenetskog efekta taksanskih derivata, superiornija od ostalih imidžing metoda, i to kada je u pitanju procena rezidualnog tumora nakon NACT, kao i procena proširenosti bolesti, eventualne multifokalnosti ili multicentričnosti (144).

Marinovich et al. su publikovali rezultate meta-analize usaglašenosti MRI i histopatološkog nalaza u proceni dimenzija rezidualnog tumora nakon NACT i hirurške intervencije, na osnovu analize 19 kliničkih ispitivanja (N=958) (145). Analizirana je srednja vrednost razlike u dimenzijama tumora (engl. MD – mean difference), na MRI dojki nakon NACT i makroskopskom preparatu, koje je u šest od devetnaest kliničkih ispitivanja podrazumevalo tumorske dimenzije na MRI dojki

veće za svega 0.1 cm, što je bilo manje od vrednosti MD za mamografiju, koja je u odnosu na patološki preparat, preuveličavala dimenzije tumora za prosečnih 0.4 cm, dok je klinički pregled dovodio do smanjivanja vrednosti za 0.3 cm (145). U procenjivanim kliničkim ispitivanjima, koeficijenti korelacije između dimenzija tumora nakon NACT, merenim na MRI dojki i makroskopskom preparatu, su varijabilni i kreću se do 0.92 (145).

Rezultati navedenih meta-analiza i sistemskih analiza upućuju na sledeće zaključke o ulozi MRI dojki u proceni tumorskog odgovora na NACT:

- 1.) MRI dojki ima značajnu senzitivnost i specifičnost u ranoj predikciji patološkog odgovora tumora na NACT i to naročito na osnovu detektovanja redukcije volumena tumora posle II ciklusa NACT (141)
- 2.) Senzitivnost i specifičnost MRI dojki u ranoj predikciji patološkog odgovora tumora na NACT su u zbirnoj analizi varijabilne i to posebno kada je u pitanju senzitivnost: 63.1 % (0.63; 0.56 – 0.70), dok je specifičnost visoka: 90.7 % (0.91; 0.89 – 0.92) (142)
- 3.) MRI dojki ima značajnu ulogu u detekciji i diferencijaciji rezidualnog tumora nakon NACT: senzitivnost 92 % (0.92; 0.85 – 0.97), a specifičnost 60 % (0.60; 0.39 – 0.96), što potvrđuje da MRI tačno detektuje rezidualni tumor nakon NACT (145)
- 4.) U odnosu na dimenzije makroskopskog preparata tumora, MRI dojki nakon NACT pouzdano i tačno detektuje dimenzije rezidualnog tumora, sa vrednostima MD od 0.1 cm, a postoji visok koeficijent korelacije kada se upoređuje najveći dijametar tumora i volumen tumora na MRI dojki i makroskopskom preparatu (144, 145)
- 5.) MRI dojki je i pored potencijalnog preuveličavanja ili umanjenja lezije u odnosu na realne dimenzije, superiornija od ostalih imidžing metoda, kada je u pitanju procena rezidualnog tumora, kao i raširenosti bolesti, eventualne multifokalnosti ili multicentričnosti (144).

2. CILJ RADA

Karcinom dojki ima najveću učestalost među malignim bolestima u ženskoj populaciji, sa udelom oko 25% kako u Srbiji, tako i u Evropi, sa standardizovanom stopom incidencije od 71.5 / 100,000 u Srbiji, što odgovara standardizovanim stopama u Južnoj Evropi i Evropskoj Uniji, uz porast učestalosti oboljevanja na globalnom nivou od 3.1% i kumulativnom verovatnoćom oboljevanja od 14%, što podrazumeva da svaka osma žena može da očekuje da će tokom života oboleti (22, 24). U Republici Srbiji, čak 47% dijagnostikovanih karcinoma čine tumori koji su inicijalno dijagnostikovani u kliničkom stadijumu T2 (2-5 cm), a čak 7% u kliničkom stadijumu T3 (>5 cm), što pacijentkinje čini kandidatkinjama za NACT, pre primene drugih terapijskih modaliteta, uključujući i hirurške intervencije (29).

NACT kod inoperabilnih tumora, ima za cilj postizanje operabilnosti, a kod operabilnih tumora postizanje mogućnosti sprovođenja poštene hirurške intervencije, a zatim i pCR, koji dovodi do dužeg OS i DFS (31, 32, 33, 34). Stope kliničkog odgovora na NACT variraju od 60 – 90%, uključujući 20 – 40% ispitanica sa kompletnom regresijom bolesti (39, 45, 46). Praćenje tumorskog odgovora in vivo, omogućava ranu procenu efikasnosti NACT, što je ključna prednost primene NACT, uz značaj u proceni pCR, koji je u korelaciji sa OS.

MRI dojki sa primenom kontrastnog sredstva precizno definiše stepen proširenosti bolesti, na osnovu adekvatnih morfoloških i dinamskih parametara (“MRI fenotip”) i smatra se adekvatnom metodom za diskriminaciju: postojanje vs. izostanak pCR. Optimalni postupak merenja dimenzija tumorske lezije detektovane na MRI dojki i definisanje morfoloških i dinamskih karakteristika tumora omogućavaju objektivnu procenu:

- a.) Ranog tumorskog odgovora na NACT i izbor terapijskog modaliteta u nastavku lečenja;
- b.) Odgovora na kraju NACT i planiranje odgovarajućeg hirurškog pristupa.

Na osnovu navedenog, definisani su sledeći ciljevi:

1. Procena tačnosti postupaka merenja veličine tumora prikazanog MR slikom: unidimenzionalno merenje najvećeg dijametra odabrane lezije, tj. primena RECIST kriterijuma i volumetrijska metoda, a u odnosu na patohistološku veličinu tumora i odgovor.
2. Procena promene morfologije tumora (dendritični ili koncentrični tip) kao odgovor na NACT.
3. Procena MR dinamskih karakteristika tumora kao parametra neoangiogeneze.

Navedeni ciljevi omogućavaju objektivnu ranu procenu odgovora na NACT, koja je u korelaciji sa preživljavanjem, kao i planiranje optimalnog hirurškog pristupa.

3. MATERIJAL I METODA

3.1. Materijal

Sprovedeno kliničko ispitivanje, predviđeno je kao prospektivno kohortno ispitivanje adekvatnosti primene mernih instrumenata u proceni odgovora tumora na NACT. Ispitivanje je sprovedeno u Službi za radiološku dijagnostiku Instituta za onkologiju i radiologiju Srbije, u Beogradu u periodu: januar 2010 – septembar 2012. godine, a nakon dobijanja saglasnosti Naučno-nastavnog veća Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu, Naučnog veća Instituta za onkologiju i radiologiju Srbije u Beogradu, kao i Etičkog komiteta Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu.

3.1.1. Jedinice posmatranja

Očekivani procenat ispitanica sa CR iznosi 20%, što sa preciznošću od 10%, podrazumeva da je minimalni broj, koji bi obuhvatio 95% populacije, podrazumevao uključivanje u kliničko ispitivanje najmanje 61 ispitanice. Nakon inicijalnog skrininga, kojim su bile obuhvaćene 84 ispitanice, u kliničko ispitivanje, bilo je uključeno 70 ispitanica, koje su ispunile sledeće kriterijume za uključivanje:

- a.) Histološka verifikacija invazivnog karcinoma aspiracionom metodom (engl. FNA – Fine needle aspiration) ili Tru-cut biopsijom ili incizionom biopsijom
- b.) Mamografski detektabilna lezija, sa definisanom kategorijom BI-RADS 6
- c.) Prisustvo merljive lezije na MRI dojki, u skladu sa RECIST kriterijumima, najvećeg dijametra tumora > 2 cm
- d.) Obavljanje inicijalnog, preterapijskog MRI dojki kao i dva kontrolna MRI dojki u toku NACT, a u skladu sa planom ispitivanja

- e.) Isključivanje postojanja visceralnih metastaza (radiografija / CT grudnog koša, UZ / CT abdomena, radiografija / scintigrafija skeleta)
- f.) Zadovoljavajuće opšte stanje ispitanica – performans status ≤ 2 u skladu sa ECOG kriterijumima (engl. ECOG – Eastern Cooperative Oncology Group); ≥ 60 prema Karnofsky indeksu
- g.) Životna doba manja od 80 godina
- h.) Potpisani lični pristanak ispitanice za učešće u ispitivanju.

Pored kriterijuma za uključivanje u kliničko ispitivanje, definisani su i kriterijumi za isključivanje:

- a.) Inflamatorni karcinom dojke
- b.) Preosetljivost na kontrastno sredstvo na bazi Gd
- c.) Ozbiljno neželjeno dejstvo primene kontrastnog sredstva
- d.) Odustajanje ispitanice od kontrolnih MRI dojki
- e.) Detektovanje visceralnih metastaza inicijalno ili u toku kliničkog ispitivanja
- f.) Narušeno opšte stanje ispitanica definisano ECOG kriterijumima (≥ 2) / Karnofsky indeksom ≤ 60 .

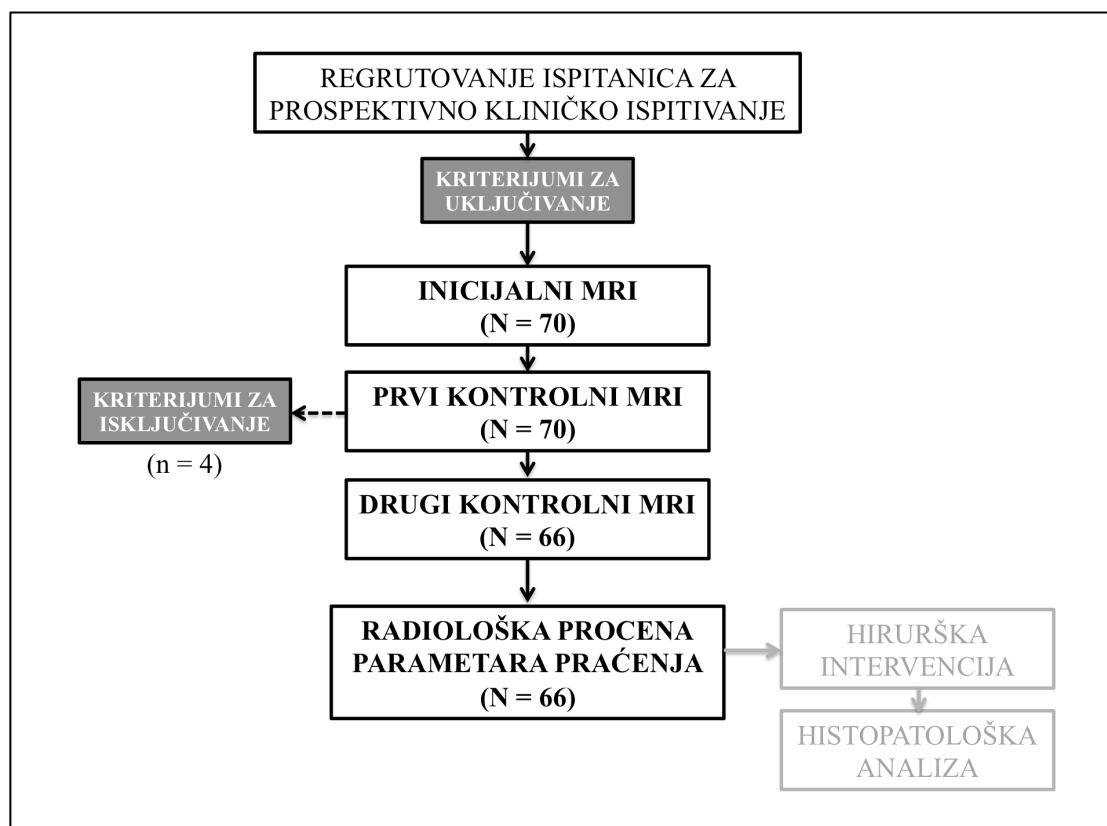
U toku kliničkog ispitivanja, od ukupnog broja inicijalno uključenih ispitanica (N=70), četiri ispitanice su bile isključene iz kliničkog ispitivanja. Kliničko ispitivanje je završeno sa grupom (N=66), koja uključuje veći broj ispitanica od planiranog uzorka (N=61).

3.2. Metoda

3.2.1. Dizajn kliničkog ispitivanja

Kliničko ispitivanje je bilo dizajnirano kao prospektivno kohortno kliničko ispitivanje (N=66), procene radioloških parametara praćenja tumorskog odgovora i imalo je za cilj inicijalno definisanje i procenu promene parametara praćenja u toku i nakon NACT u skladu sa predviđenom dinamikom MRI dojki u toku i nakon primene

NACT, kao i procenu prediktivne vrednosti parametara u ranoj proceni tumorskog odgovora (Slika 7).

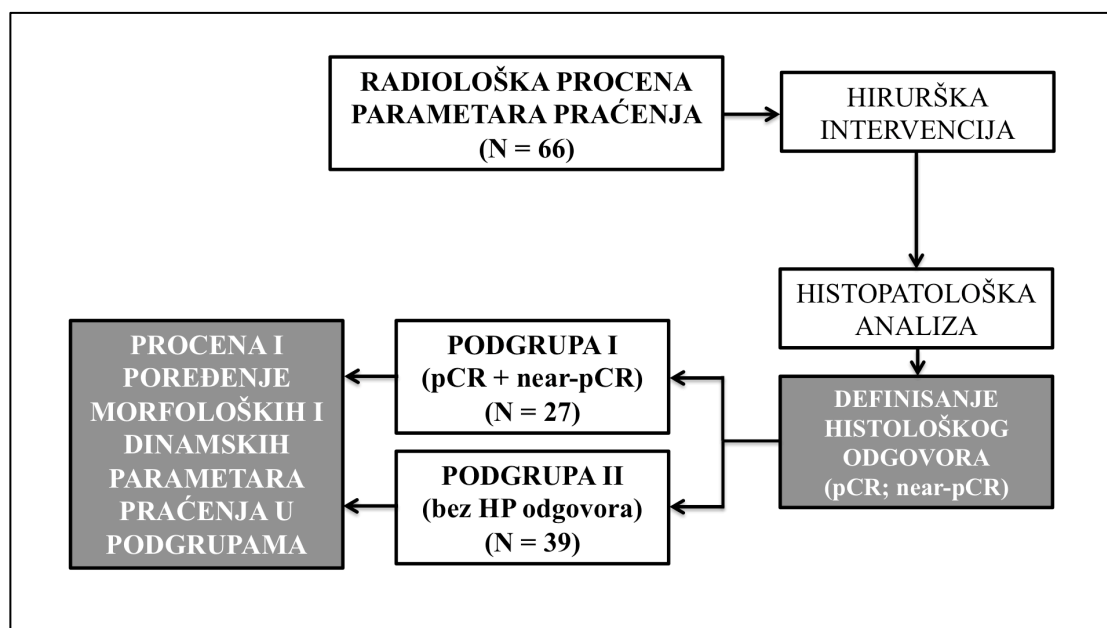


Slika 7. Algoritam prospektivnog kliničkog ispitivanja

Nakon hirurške intervencije i histopatološke analize makroskopskog preparata i definisanja histološkog odgovora, a na osnovu dimenzija i volumena rezidualnog tumora, grupa ispitanica koje su završile kliničko ispitivanje (N=66), podeljena je u dve podgrupe formirane na osnovu histološkog odgovora, kao kriterijuma definisanja pCR i near-pCR. Svi definisani morfološki i dinamski parametri, koji su prospektivno praćeni za celu grupu (N=66) inicijalno, u toku i nakon NACT, naknadno su procenjeni za svaku podgrupu i upoređeni između dve podgrupe, formirane na osnovu postojanja ili izostanka histološkog odgovora (Slika 8):

Podgrupa I (histološki definisan odgovor: pCR i near-pCR; N=27)

Podgrupa II (izostanak histološkog odgovora).



Slika 8. Algoritam analize podgrupa ispitanica formiranih na osnovu procene histološkog odgovora

3.2.2. MRI dojki

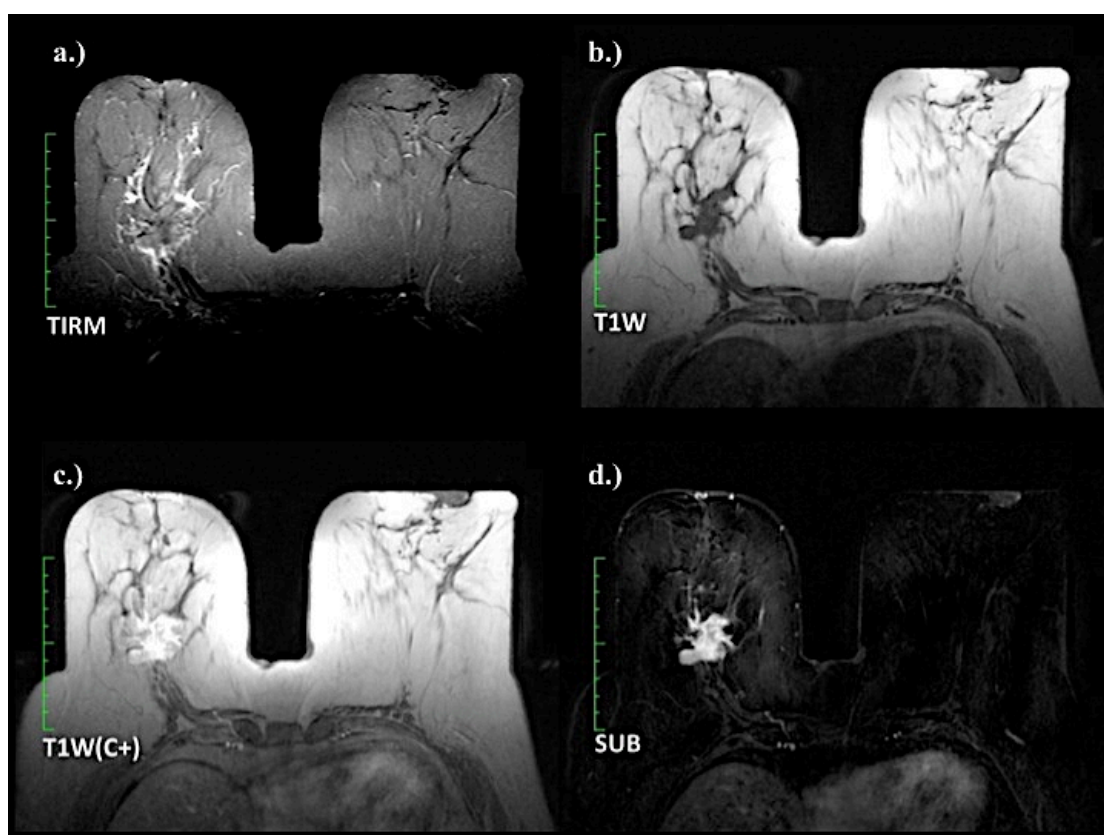
Svi pregledi su obavljeni primenom MRI aparata *Magnetom Avanto* 1.5 T, proizvođača Siemens, Medical Solutions, Erlangen, Nemačka, sa namenskom bilateralnom zavojnicom za dojku, uz pregled u pronatornom položaju, u skladu sa dijagnostičkim protokolom, koji uključuje sledeće sekvence: T2W sa i bez supresije signala masti u aksijalnoj ravni, T1W u istoj ravni prekontrastno, debljina preseka 2 mm, kao i 3 D FLASH u istoj ravni prekontrastno i postkontrastno, a uz debljinu preseka od 2 mm, kao i dinamsku studiju i suptrakciju u postprocesingu (Tabela 5) (20).

Nakon nativnih snimaka u T1W sekvenci, primenjeno je kontrastno sredstvo (Slika 9) – gadopentat dimeglumin (Magnevist, 0.5 mmol/L, rastvor za injekciju; INN: gadopentetska kiselina; gadopentat dimeglumin – Gd-DTPA, Bayer Schering Pharma, Berlin, Nemačka), koncentracije 0.5 mmol Gd-DTPA/mL, odnosno 469.01 mg/mL, a u standardnoj dozi 0.2 mL/kg (0.1 mmol/kg) telesne težine (146).

Tabela 5. Standardni dijagnostički protokol za MRI dojki (engl. FLASH – Fast low angle shot pulse sequence; engl. TIRM – Turbo inversion recovery magnitude; engl. TSE – Turbo spin-echo)

MRI-sekvenca / parametar	T2W TIRM	T2W TSE	T1W TSE	T1W FLASH 3D
Eho vreme (ms)	60	70	12	4.8
Vreme repeticije (ms)	7690	5900	910	9.1
Vreme inverzije (ms)	180			
Flip ugao (°)	150	180	90	25
Polje pregleda (mm x mm)	340 x 340	340 x 340	340 x 340	340 x 340
Matriks	320 x 256	384 x 319	320 x 234	576 x 564

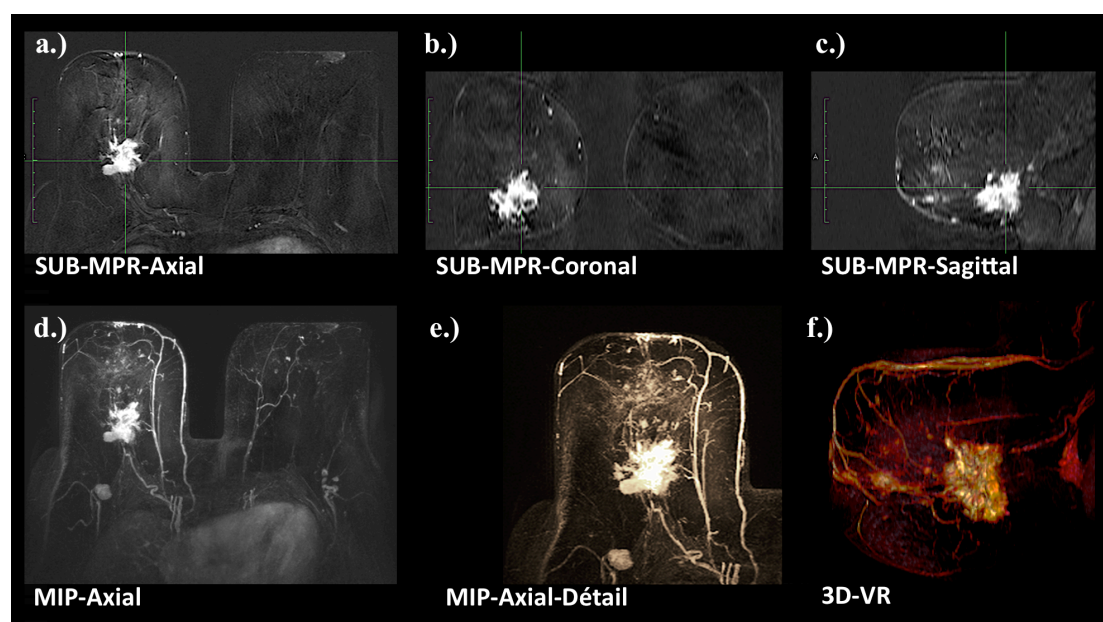
Kontrastno sredstvo se primenjuje intravenski, brzinom 2 mL/s, automatskim injektorom (Mississippi, Ulrich, Ulm, Nemačka), a zatim se istim putem daje i 20 mL fiziološkog rastvora.



Slika 9. Inicijalni preterapijski MRI dojki sa LABC u desnoj dojci (a) u sekveneci TIRM, u sekveneci T1W prekontrastno (b) i u prvoj dinamskoj seriji 1 min 23 s

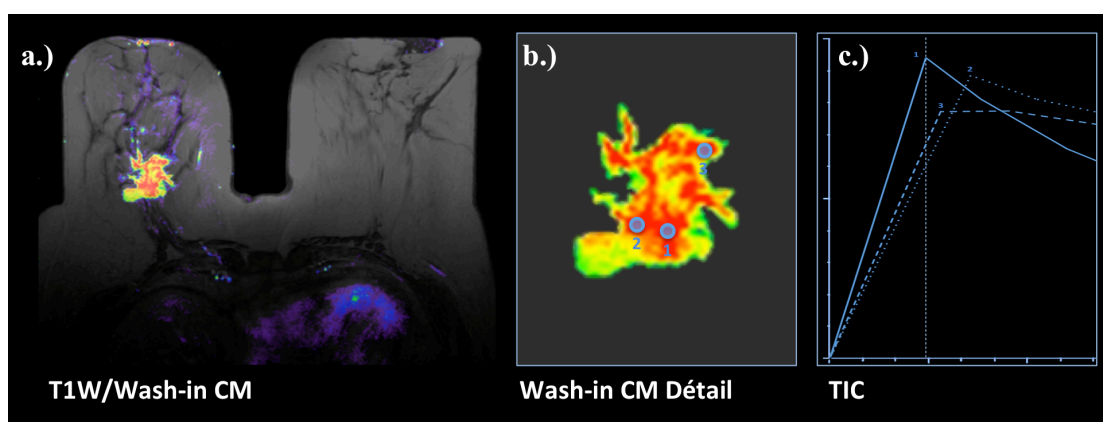
nakon primene kontrasnog sredstva (c), kao i na snimku u prvoj subtrakciji (d) gde se potencira vizuelizacija invazivnog karcinoma.

Postkontrastno, u skladu sa protokolom, u okviru pregelda, urađeno je pet dinamskih serija, sa vremenom akvizicije svake od 1 min 23 s. Suptrakcija, projekcija maksimalnog intenziteta, multiplanarna rekonstrukcija i tehnika trodimenzionalne volumenske rekonstrukcije, realizovane su u postprocesingu (Slika 10) primenom namenskog softvera za analizu slike koji se zasniva na standardu DICOM (engl. DICOM – Digital Imaging and Communications in Medicine), što objedinjuje definiciju formata elektronskih podataka sadržanih u jednom objektu i komunikacijski mrežni protokol. Namenski softver OsiriX (OsiriX, Pixmeo, Ženeva, Švajcarska), stavljen je 2010. godine u promet kao medicinsko sredstvo u SAD, a sa indikacijom za pregled, obradu, memorisanje i analizu snimaka MRI, CT, digitalne radiograije, ultrazvuka i dr. (147).



Slika 10. Inicijalni preterapijski MRI dojki sa LABC u desnoj dojci sa multiplanarnom rekonstrukcijom (MPR) snimaka u suptrakciji (SUB) u sve tri projekcione ravni – aksijalnoj (a), koronalnoj (b) i sagitalnoj (c), kao i sa projekcijom maksimalnog intenziteta (d, e) i trodimenzionalnom volumenskom rekonstrukcijom (3D-VR).

Dinamska svojstva tumora, analizirana su semikvantitativnom metodom u manuelno konturiranoj regiji od interesa, koja je izabrana i definisana na osnovu parametarske kolorne *wash-in* mape. Zone maksimalnog postkontrastnog povećanja IS detektovane na kolornoj *wash-in* mapi, kao i krive promene IS u vremenu (% / s) u tim zonama, determinisane su i grafički predstavljene pomoću namenskog softvera Syngo (Syngo, Siemens Medical Solutions, Erlangen, Nemačka) i OsiriX (OsiriX, Pixmeo, Ženeva, Švajcarska), a kategorizovane su u skladu sa klasifikacijom koju su predložili *Kuhl et al.* (Slika 11) i to kao: kriva tip I (kontinuirani porast IS), kriva tip II (plateau) i kriva tip III (washout) (10).



Slika 11. Inicijalni preterapijski MRI dojki sa LABC u desnoj dojci sa fuzionisanom (a) T1W sekvencom i Wash-in kolornom mapom (engl. CM – color map) i detaljnim prikazom wash-in CM tumora sa definisanim regijama od interesa (1-3) i reprezentativnim krivama IS za zadate regije od interesa (c) tipa II i III (1-3).

3.2.3. Procena parametara praćenja

U skladu sa aktuelnim vodičima kliničke prakse, obavljena su tri snimanja ispitanica MR imidžingom, i to: inicijalno snimanje – pre primene prvog ciklusa NACT, prvi kontrolni pregled, unutar dve nedelje nakon primene II ciklusa NACT, kao i drugi kontrolni pregled, nakon završene NACT, u skladu sa primenjenim hemioterapijskim protokolom, a do dve nedelje pre planirane hirurške intervencije (16).

NACT podrazumeva primenu protokola koji sadrži antraciklinski i derivat taksana, a koji se primenjuje intravenski prema sledećoj shemi: 60 mg/m² doksorubicina, 600 mg/m² ciklofosfamida, svake dve nedelje u toku četiri ciklusa, a zatim 80 mg/m² paklitaksela u nedeljnom režimu primene (55).

Na inicijalnom i oba kontrolna MRI dojki, lezije su procenjene na osnovu sledećih definisanih radioloških parametara praćenja:

- 1.) RECIST 1.1 – unidimenzionalni merni instrument, koji definiše i prati promenu najvećeg dijametra tumora (cm) ili zbira najvećih dijametara ciljnih lezija (cm), sa ciljem definisanja tumorskog odgovora u skladu sa kategorijama: CR, PR, SD i PD (100).
- 2.) Volumen tumora – trodimenzionalni merni instrument (cm³), koji definiše volumen tumora, kao najsenzitivniji pokazatelj procene tumorskog odgovora, koji je definisan matematičkim modelom izračunavanja volumena elipsoida, a na osnovu tri najveća dijametra tumora u tri projekcione ravni: $V = \frac{\pi}{6} (\text{dužina}) \times (\text{širina}) \times (\text{visina})$, gde se redukcija volumena od najmanje 65% posle II ciklusa NACT, smatra tumorskim odgovorom, kao i redukcija volumena od 83% nakon NACT (111, 113).
- 3.) Tip regresije tumora – definisan kao binarni tumorski odgovor: koncentrični, koji se smatra kontributivnim faktorom za odluku o poštrednoj hirurškoj intervenciji; dendritički, sa fragmentacijom tumora, koji se smatra nepovoljnim za poštrednu hiruršku intervenciju.
- 4.) Promena dinamskih karakteristika tumora (% / 90 s), kao i promena tipa krive, gde se fenomen zaravnjenja krive smatra povoljnim (107).

Ciljne lezije su inicijalno klasifikovane u skladu sa klasifikacionim sistemom TNM, kao T2 – T4, odnosno prema sistemu AJCC (engl. AJCC – American Joint Committee on Cancer) radi određivanja stadijuma bolesti u rasponu: IIB – IV (148).

3.2.4. Histopatološka procena tumorskog odgovora

Nakon hirurške intervencije, praćena je korelacija morfoloških i dinamskih parametara sa patohistološkim nalazima, a na makroskopskim preparatima, definisane su tri najveće dimenzije tumora, kako bi se obezbedila konzistentnost sa načinom merenja na MRI dojki, kao i volumen tumora. Karcinom dojke predstavlja trodimenzionalan solidni tumor sa volumenom, koji se određuje na osnovu sledeće formule: $V = \pi/6 (\text{dužina}) \times (\text{širina}) \times (\text{visina})$ (115, 116).

Na osnovu histopatološkog nalaza, grupa ispitanica je podeljena u dve grupe:

- 1.) Grupa kod koje je postignut histološki odgovor tumora na NACT
- 2.) Grupa kod koje je izostao histološki odgovor tumora na NACT

Histološki odgovor tumora na NACT, definisan je kao pCR i near-pCR, a u skladu sa kriterijumima koje su predložili *Kuerer et al.* (149). Kod ispitanica kod kojih je postignut pCR, tumor je histološki u potpunosti nedetektabilan i smatra se nepostojećim, dok near-pCR podrazumeva histološki detektabilne rezidualne tumore čiji je volumen $\leq 1 \text{ cm}^3$ (149). Ove ispitanice su ujedno i kandidatkinje za poštenu hiruršku intervenciju, ukoliko je podudaran i status limfnih nodusa.

3.2.5. Statistička analiza i obrada podataka

Statistička obrada rezultata nakon sva tri obavljena snimanja podrazumeva:

- 1.) Opis praćenih morfoloških i dinamskih parametara
- 2.) Testiranje postojanja razlike između morfoloških i dinamskih parametara pre, u toku, odnosno nakon NACT u celoj grupi i

podgrupama ispitanica kod kojih je postignut, odnosno kod kojih je izostao histološki odgovor

- 3.) Procenu postojanja korelacije između morfoloških, kinetičkih i patoloških parametara u celoj grupi i podgrupama ispitanica kod kojih je postignut, odnosno kod kojih je izostao histološki odgovor.

Rezultati, na osnovu kojih se procenjuje značajnost razlike u grupi ispitanica (N=66), pre, u toku i posle NACT, analizirani su primenom neparametarskog Wilcoxon-ovog testa (150, 151). Na inicijalnom MRI dojki, koeficijent varijacije za vrednosti koje se odnose na morfološka svojstva – dimenzije tumora bio je 37.6% (CV>30%).

Rezltati, na osnovu kojih se procenjuje značajnost razlika u definisanim parametrima praćenja između podgrupa ispitanica formiranih na osnovu histopatološkog kriterijuma – kompletan histološki odgovor, analizirani su primenom neparametarskog Mann-Whitney U testa, kojim su upoređeni testirani parametri u podgrupama, gde je p-vrednost 0.05 ili manja smatrana značajnom (150, 151). Za procenu korelacije među definisanim parametrima, primenjen je Spearman-ov test korelacije, a za procenu kategoričkih varijabila, Fisher-ov test (150, 151).

Statistička obrada podrazumevala je primenu interaktivnih softverskih paketa za statističku obradu podataka:

- 1.) BiostaTGV, softverski paket Instituta za epidemiologiju i javno zdravlje “Pierre Louis”, Pariz, Francuska i mreže naučnih ustanova “Sentinelles”, koja obuhvata INSERM – Nacionalni Institut za medicinska i zdravstvena istraživanja, Pariz, Francuska; UPMC – Univerzitet “Pierre et Marie Curie”, Univerzitet Pariz 6, Pariz, Francuska; INVS – Nacionalni Institut za javno zdravlje, Sen Moris, Fancuska (150)
- 2.) Wessa, statistički softver, LIRIS – Institut za istraživanja o informacionim sistemima, Univerzitet u Luvenu, Belgija, verzija 1.1.23-r7 (151).

4. REZULTATI

4.1. Analiza morfoloških parametara inicijalno, u toku i nakon NACT u grupi ispitanica (N=66)

U toku kliničkog ispitivanja, od ukupnog broja inicijalno uključenih ispitanica (N=70), četiri ispitanice su bile isključene: jedna zbog promene prebivališta i mesta nastavka lečenja, a tri zbog pojave visceralnih metastaza na plućima, koje su bile detektovane kao incidentalni nalazi na prvom kontrolnom MRI dojki, sa sledstvenom CT verifikacijom, što je uslovalo isključivanje ovih ispitanica iz kliničkog ispitivanja, kao i njihov dalji tretman i praćenje u skladu sa preporukama za metastatski karcinom dojke (152). Prospektivno kliničko ispitivanje grupe, u koju je inicijalno uključeno 70 ispitanica, koje su ispunile kriterijume za uključivanje, zaključeno je sa četiri ispitanice manje (N=66), što je veći ukupan broj ispitanica od planiranog uzorka (N=61). Prosečna životna dob ispitanica uključenih u ovo kliničko ispitivanje je bila 53.2 +/- 9.5 godine, odnosno kretala se u rasponu: 32 – 77 god. Karakteristike tumora na inicijalnoj MRI, kao i histopatološki tip na osnovu biopsije obavljene pre početka praćenja, prikazane su u Tabeli 6:

Tabela 6. Karakteristike tumora na inicijalnom MRI dojki (N=66) (engl. AJCC – American Joint Committee on Cancer; IDC – Invazivni duktalni karcinom; ILC – Invazivni lobularni karcinom; TNM klasifikacija malignih tumora: T – tumor, N – limfni nodus, M – visceralna metastaza)

Karakteristika tumora	Rezultat
TNM klasifikacija – inicijalna klasifikacija tumora	n, (%)
T2 (2 – 5 cm)	46 (69.7)
T3 (> 5 cm)	18 (27.3)
T4 (bilo koja veličina sa propagacijom u toraksni zid ili kožu)	2 (3)
Stadijum bolesti prema kriterijumima AJCC	n, (%)
IIB (T2N1M0 / T3N0M0)	55 (83.3)
IIIA (T2N2M0 / T3N1M0 / T3N2M0)	9 (13.6)
IIIB (T4N _{any} M0 / T _{any} N3M0)	2 (3)
Histološki podtip tumora	n, (%)
IDC	56 (83.3)
ILC	10 (16.7)

Inicijalno, svi tumori su bili merljivi u skladu sa RECIST 1.1, prosečne dužine najvećeg dijametra 4.3 ± 1.6 cm ($2.7 - 5.9$ cm), a prosečnog volumena 32.2 cm^3 .

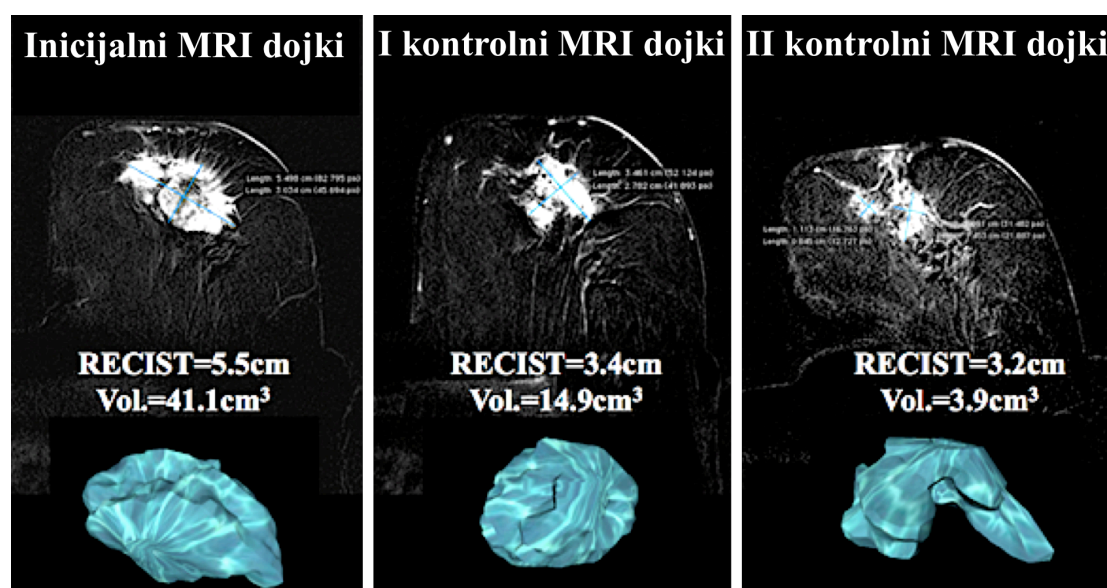
Nakon II ciklusa NACT, obavljen je I kontrolni MRI dojki, radi rane procene tumorskog odgovora na NACT. Prosečna dužina najvećeg dijametra u skladu sa RECIST 1.1 iznosila je 3.5 ± 1.5 cm (4.3 ± 1.6 cm vs. 3.5 ± 1.5 cm; $p < 0.01$). Prema kategorijama za definisanje tumorskog odgovora, 52 ispitanice su imale SD, 13 ispitanica PR, a jedna PD.

Prosečna vrednost volumena tumora posle II ciklusa NACT, iznosila je 17.1 cm^3 , što je statistički značajno manje u odnosu na inicijalnu vrednost (32.2 cm^3 vs. 17.1 cm^3 ; $p < 0.01$). Volumen tumora, iako statistički značajno redukovan za 46.9%, podrazumeva redukciju koja je manja od predefinisane vrednosti 65% redukcije volumena tumora, koju su *Martincich et al.* definisali kao graničnu i značajnu za procenu ranog tumorskog odgovora – posle II ciklusa NACT (111, 112). Kod 60 ispitanica (90.9%), zabeležen je koncentrični tip regresije tumora.

Nakon završetka NACT, obavljen je II kontrolni MRI dojki, radi procene tumorskog odgovora i planiranja hirurške intervencije (Slika 12). Prosečna dužina najvećeg dijametra u skladu sa RECIST 1.1 iznosila je 2.5 ± 1.5 cm (4.3 ± 1.6 cm vs. 2.5 ± 1.5 cm; $p < 0.001$). Prema kategorijama za definisanje tumorskog odgovora, jedna ispitanica postigla je radiološki CR, 45 ispitanica PR, odnosno kod 46 ispitanica (69.7%) je postignut radiološki tumorski odgovor, a kod 20 ispitanica (30.3%), efekat SD. Razlika u distribuciji kategorija tumorskog odgovora: CR, PR, SD, razlikovala se značajno nakon II ciklusa i nakon završetka NACT ($p < 0.001$).

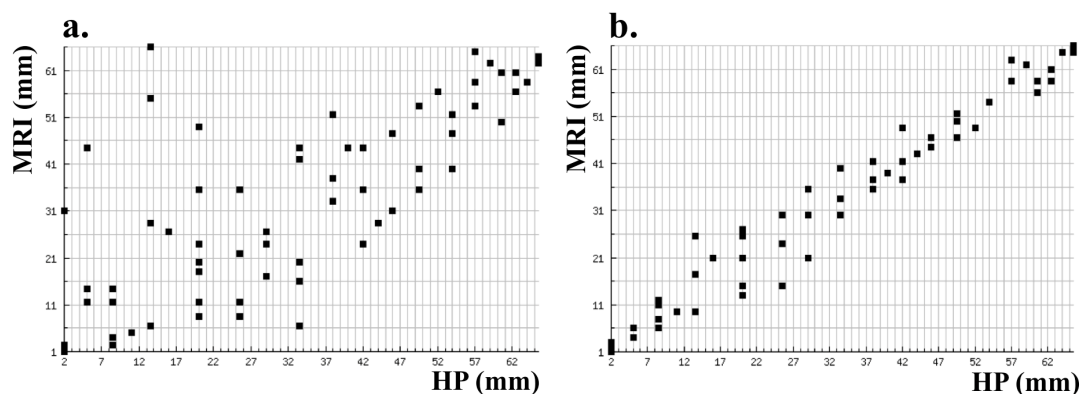
Prosečna vrednost volumena tumora nakon završetka NACT, iznosila je 4.9 cm^3 (32.2 cm^3 vs. 4.9 cm^3 ; $p < 0.001$). Volumen tumora, redukovan je za 84.8%, što je više od od 83% redukcije volumena tumora – vrednosti koju su *Fangberget et al.* definisali kao značajnu za pouzdanu procenu tumorskog odgovora nakon NACT (113). Za razliku od 60 ispitanica (90.9%), kod kojih je nakon II ciklusa NACT zabeležen koncentrični tip regresije tumora, nakon završetka NACT – koncentrični tip

regresije, zabeležen je kod 51 ispitanice (77.3%), odnosno kod svega 15 ispitanica, zabeležena je fragmentacija tumora – dendritički tip regresije ($p=0.03$).



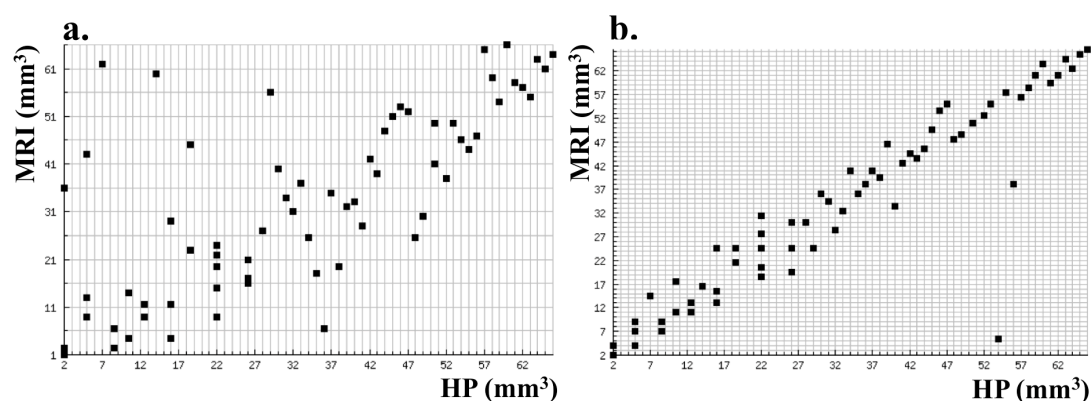
Slika 12. Morfološki parametri procene tumorskog odgovora: najveći dijametar tumora (RECIST 1.1) na snimku u suptrakciji, volumen tumora definisan na osnovu tri dimenzije i tip regresije tumora. U odnosu na inicijalni pregled, gde je RECIST 1.1 = 5.5 cm, lezija je na I kontrolnom MRI dojki (nakon II ciklusa NACT) bila za 38.2% manja (kategorija odgovora: PR), a na II kontrolnom MRI dojki (nakon završetka NACT) za 41.8% manja (kategorija odgovora: PR). Inicijalna vrednost volumena, smanjena je za 63.8% nakon II ciklusa NACT, što u skladu sa usvojenim kriterijumima, ne predstavlja značajnu redukciju (> 65% posle II ciklusa NACT), odnosno za 90.5% nakon NACT, što predstavlja tumorski odgovor (> 83%). Tip regresije je na I kontrolnom pregledu bio koncentričan, a na II kontrolnom pregledu, nakon NACT – dendritičan.

Koeficijent korelacije između radiološki definisanih dimenzija tumora u skladu sa RECIST 1.1 na I kontrolnom MRI dojki i dimenzija tumora na makroskopskom preparatu bio je visok ($r = 0.72$), a značajno viši na II kontrolnom pregledu ($r = 0.98$; $p < 0.0001$) (Slika 13)



Slika 13. Koeficijent korelacije između srednje vrednosti najvećeg dijametra tumora (RECIST 1.1) merenog na MRI dojki (MRI), (N = 66) i histopatološki definisanog (HP) nakon II ciklusa NACT ($r = 0.72$; 95% CI 0.58 – 0.82; $p < 0.0001$) (a.) i nakon NACT ($r = 0.98$; 95% CI 0.97 – 0.98; $p < 0.0001$) (b.)

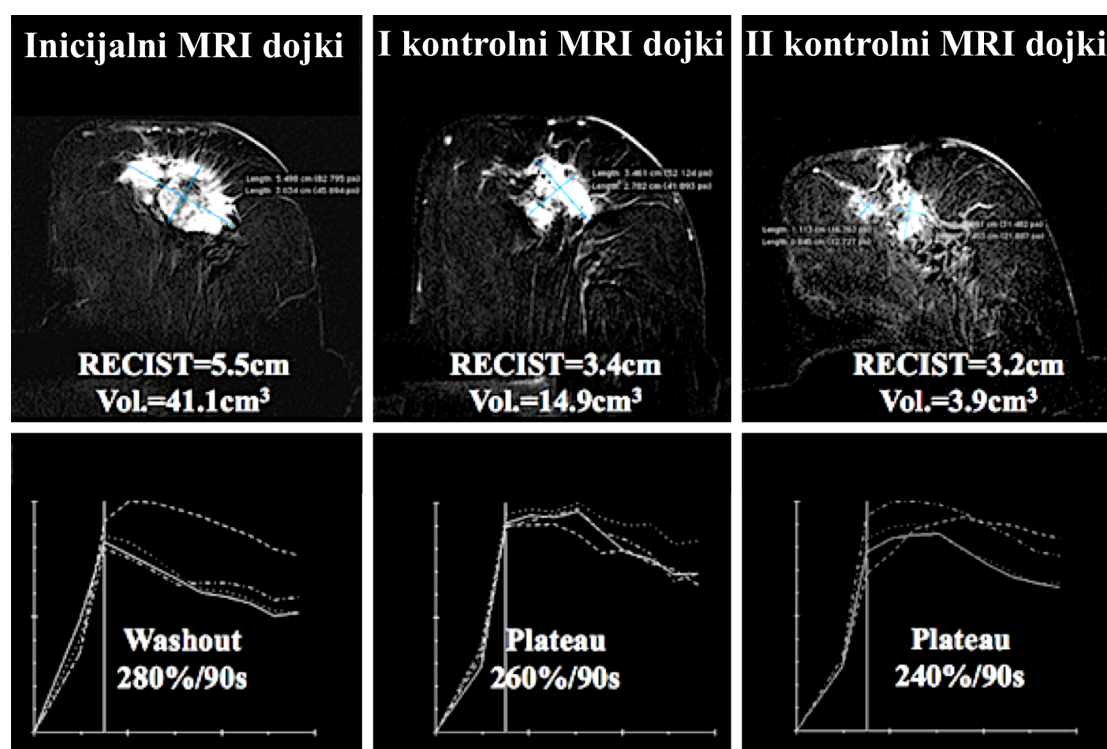
Koeficijent korelacije između vrednosti volumena definisane na II kontrolnom MRI dojki i histološkom preparatu, bio je visok ($r = 0.92$; 95% CI 0.87 – 0.95) i statistički visoko značajan ($p < 0.0001$), dok je koeficijent korelacije između vrednosti volumena tumora definisane na I kontrolnom MRI i histološkom preparatu, bio nešto niži ($r = 0.71$; CI 95% 0.56 – 0.81; $p < 0.0001$) (Slika 14).



Slika 14. Koeficijent korelacije između srednje vrednosti volumena tumora određenog na osnovu na MRI dojki (MRI), (N = 66) i histopatološki definisanog (HP) nakon II ciklusa NACT ($r = 0.71$; 95% CI 0.56 – 0.81; $p < 0.0001$) (a.) i nakon NACT ($r = 0.92$; 95% CI 0.87 – 0.95; $p < 0.0001$) (b.)

4.2. Analiza dinamskih parametara inicijalno, u toku i nakon NACT u grupi ispitanica (N = 66)

Dinamska svojstva tumora, procenjena su kod svih ispitanica inicijalno (N=66), kao i na oba kontrolna MRI dojki (Slika 15). Inicijalno su kod 42 ispitanice (63.4 %), dinamska svojstva lezije definisana krivom tipa III, a kod 24 ispitanice (36.6 %), krivom tipa II.



Slika 15. Morfološki i dinamski parametri procene tumorskog odgovora kod iste ispitanice (V. Sl. 13). Nakon inicijalno zabeleženog tipa III krive promene postkontrastne vrednosti IS u vremenu (%/s), već na I kontrolnom MRI dojki, zabeležen je fenomen zaravnjenja krive, koja je tipa II, kao i nakon NACT, na II kontrolnom MRI dojki.

Na I kontrolnom MRI dojki, broj ispitanica kod kojih je dinamsko svojstvo tumora definisano krivom tipa III, smanjen je sa 42 na 27 (40.9%), sa fenomenom zaravnjenja krive kod 37 ispitanica (56%). Kod dve ispitanice kod kojih je inicijalni tip krive bio plateau (tip II), nakon II ciklusa NACT postignut je progresivni postkontrastni porast IS u vremenu (kriva tip I). Razlika u distribuciji tipa krive u

grupi ispitanica (N = 66) inicijalno i na I kontrolnom MRI dojki, bila je značajna (p=0.01).

Nakon završetka NACT, kod 6 ispitanica (9.1%) od 42 ispitanice, koliko je inicijalno zabeleženo, i nakon NACT, detektovane su lezije sa *washout* krivom promene IS u vremenu (kriva tip III), dok je 45 ispitanica (68.2%) završilo NACT sa krivom tipa *plateau* (tip II), a kod 15 ispitanica (22.7%) zabeležen je kontinuiran postkontrastni porast vrednosti IS u funkciji vremena u odloženoj fazi (kriva tip I), što podrazumeva visoko značajnu promenu u distribuciji tipa krive inicijalno i nakon NACT (p<0.001).

4.3. Procena senzitivnosti i specifičnosti MRI dojki u identifikaciji ispitanica sa histološkim odgovorom na osnovu analize morfoloških svojstava tumora na MRI dojki

Jedan od ciljeva MRI dojki u okviru indikacije: praćenje tumorskog odgovora na NACT, podrazumeva i definisanje morfoloških, dinamskih i drugih parametara, koji imaju značaj ne samo u adekvatnoj proceni tumorskog odgovora, već i pouzdanoj i ranoj predikciji histološkog odgovora, koji je od značaja u proceni parametara vezanih za preživljavanje (20, 107). *Martincich et al.* navode da od morfoloških parametara redukcija volumena tumora za 65% nakon II ciklusa NACT ima prediktivni značaj u identifikovanju ispitanica kod kojih dolazi do histopatološki definisanog tumorskog odgovora i predstavlja nezavisan prognostički činilac (111, 112).

Na osnovu navedenog parametra – redukcije volumena tumora, određena je senzitivnost i specifičnost, kao i pozitivna (PPV) i negativna prediktivna vrednost (NPV), u ranoj identifikaciji ispitanica (N = 66) sa patološki definisanim odgovorom (pCR + near-pCR) i to na I kontrolnom MRI dojki, a posle II ciklusa NACT (Tabela 7):

Tabela 7. Senzitivnost, specifičnost, pozitivna (PPV) i negativna (NPV) prediktivna vrednost u proceni prediktivne vrednosti redukcije volumena tumora posle II ciklusa NACT u identifikaciji ispitanica sa histološkim odgovorom (N = 66) (Non-pCR – izostanak histološkog odgovora; TP – stvarno pozitivni, FP – lažno pozitivni, TN – stvarno negativni, FN – lažno negativni)

HP MRI	Non-pCR	(pCR+near- pCR)		
Izostanak histološkog odgovora	(TP) 38	(FP) 15	(TP+FP) 53	PPV TP/(TP+FP) 72%
Histološki odgovor	(FN) 3	(TN) 10	(FN+TN) 13	NPV TN/(FN+TN) 77%
	(TP+FN) 41	(FP+TN) 25	N = 66	
	Senzitivnost TP/(TP+FN) 93%	Specifičnost TN/(FP+TN) 40%		

Na osnovu predefinisane vrednosti redukcije volumena tumora posle II ciklusa NACT, MRI dojki ima senzitivnost od 93% u identifikaciji ispitanica kod kojih postoji histološki odgovor, ali specifičnost od svega 40%, dok su PPV i NPV od 72%, odnosno 77% respektivno, pokazatelji preciznosti (72%) i tačnosti (73%) mernog instrumenata. Stopa lažno pozitivnih nalaza (greška tipa I) iznosi 28%, a stopa lažno negativnih (greška tipa II) – 7%.

Na osnovu parametra – redukcije volumena tumora nakon završetka NACT, u skladu sa nalazima *Fangberget et al.* određena je senzitivnost i specifičnost, kao i

pozitivna (PPV) i negativna prediktivna vrednost (NPV), u identifikaciji ispitanica (N=66) sa histološkim odgovorom (pCR + near-pCR) na II kontrolnom MRI dojki, a posle NACT (Tabela 8) (113):

Tabela 8. Senzitivnost, specifičnost, pozitivna (PPV) i negativna (NPV) prediktivna vrednost u proceni prediktivne vrednosti redukcije volumena tumora nakon NACT u identifikaciji ispitanica sa histološkim odgovorom (N = 66) (Non-pCR – izostanak histološkog odgovora; TP – stvarno pozitivni, FP – lažno pozitivni, TN – stvarno negativni, FN – lažno negativni)

HP MRI	Non-pCR	pCR+near- pCR		
Izostanak histološkog odgovora	(TP) 34	(FP) 10	(TP+FP) 44	PPV TP/(TP+FP) 73%
Histološki odgovor	(FN) 5	(TN) 17	(FN+TN) 22	NPV TN/(FN+TN) 73%
	(TP+FN) 39	(FP+TN) 27	N = 66	
	Senzitivnost TP/(TP+FN) 87%	Specifičnost TN/(FP+TN) 63%		

Na osnovu predefinisane vrednosti redukcije volumena tumora nakon NACT, MRI dojki ima senzitivnost od 87% u identifikaciji ispitanica kod kojih postoji histološki odgovor, kao i specifičnost od 63%, dok su PPV i NPV od 73%, pokazatelji preciznosti (73%) i tačnosti (73%) mernog instrumenta. Stopa lažno pozitivnih nalaza (greška tipa I) iznosi 23%, a stopa lažno negativnih (greška tipa II) – 13%.

4.4. Morfološki parametri inicijalno, u toku i nakon NACT u podgrupi ispitanica sa histološkim odgovorom (n = 27)

Histološki odgovor definisan je kao pCR ili near-pCR, a definisan je na osnovu analize makroskopskog i mikroskopskog preparata dobijenog iz uzorka nakon hirurške intervencije. Od ukupnog broja ispitanica koje su primile NACT i kod kojih su nakon inicijalnog, obavljena i oba kontrolna MRI dojki (N=66), kod 27 ispitanica (40.9%), zabeležen je histološki odgovor i to kod 3 ispitanice pCR (4.54%), a kod 24 ispitanice near-pCR (36.4%). Na osnovu kriterijuma – histološkog odgovora, definisana je podgrupa ispitanica (n=27), kod koje su analizirani morfološki i dinamski parametri praćenja na inicijalnom i dva kontrolna MRI dojki.

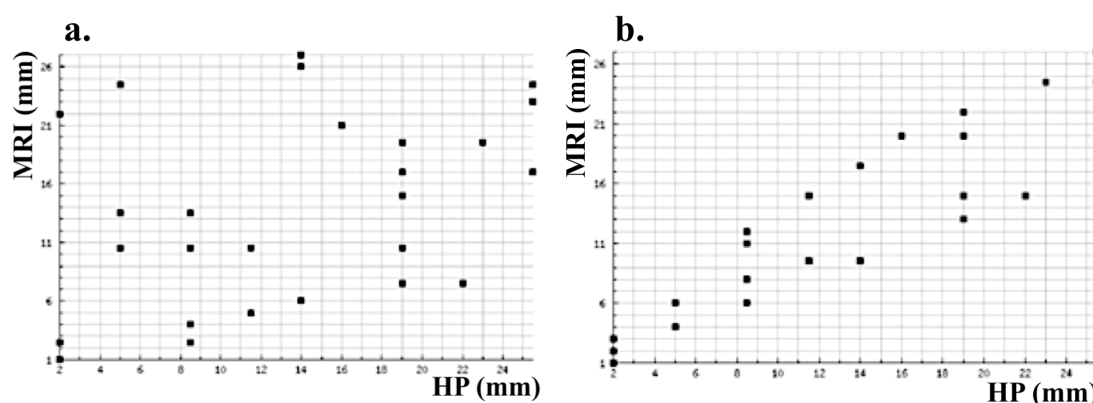
Inicijalno, u skladu sa RECIST 1.1, srednja vrednost dužine najvećeg dijametra u podgrupi ispitanica, iznosila je 3.6 +/- 1.4 cm (2.2 – 5.0 cm), dok je na I kontrolnom MRI dojki, bila značajno manja i iznosila je 2.7 +/- 1.5 cm (3.6 +/- 1.4 cm vs. 2.7 +/- 1.5 cm; $p < 0.01$). U skladu sa kategorizacijom odgovora prema RECIST 1.1, 16 ispitanica je imalo SD, a 10 PR, dok je kod jedne ispitanice zabeležen efekat PD. Razlike u predefinisanim morfološkim kriterijumima između podgrupe ispitanica kod kojih je postojao i kod kojih je izostao histološki odgovor, prikazane su u Tabeli 9.

Tabela 9. Morfološki parametri praćenja tumorskog odgovora na NACT u podgrupi ispitanica sa histološkim odgovorom (n=27) i podgrupi ispitanica kod kojih je nakon NACT izostao histološki odgovor na NACT (n=39)

MRI pregled	Parametar praćenja	Histološki odgovor (pCR + near-pCR); n=27	Izostanak histološkog odgovora; n=39	p
Inicijalni – pre NACT	RECIST 1.1 (cm)	3.6 +/- 1.4	4.8+/-1.6	<0.001
	Volumen (cm ³)	17.6	42.4	<0.001
I kontrolni (nakon II ciklusa NACT)	RECIST 1.1 (cm)	2.7 +/-1.5	4.1+/-1.2	<0.001
	Volumen (cm ³)	7.7	23.7	<0.001
II kontrolni (nakon NACT)	RECIST 1.1 (cm)	1.5+/-0.6	3.2+/-0.9	<0.001
	Volumen (cm ³)	1.2	11.0	<0.001
Histopatološki nalaz	RECIST 1.1 (cm)	1.2+/-0.6	2.9+/-0.9	<0.001
	Volumen (cm ³)	0.5	7.8	<0.001

Nakon NACT, srednja vrednost dužine najvećeg dijametra, bila je značajno manja i iznosila je 1.5 +/- 0.6 cm (3.6 +/- 1.4 cm vs. 1.5 +/- 0.6 cm; p<0.001), što je u skladu sa kategorizacijom odgovora podrazumevalo da je kod jedne ispitanice zabeležen radiološki CR, a kod 25 ispitanica PR, što predstavlja 96.3% ispitanica sa histološkim odgovorom, kod kojih je nakon NACT zabeležen radiološki odgovor. Nije postojala statistički značajna razlika između vrednosti najvećeg dijametra tumora na MRI dojki i makroskopskom preparatu (1.5 +/- 0.6 cm vs. 1.2 +/- 0.6 cm; p=0.09), sa značajnim koeficijentom korelacije između vrednosti najvećeg dijametra na MRI

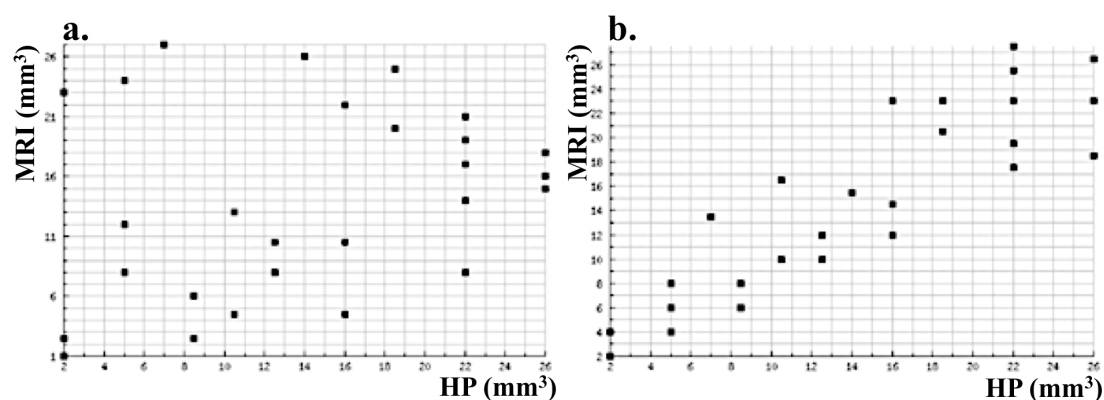
dojki i makroskopskom preparatu ($r = 0.93$; 95% CI 0.85 – 0.97). Koeficijent korelacije postao je visoko značajan nakon NACT, odnosno na II kontrolnom MRI dojki ($p < 0.0001$), dok je koeficijent korelacije između dijametra tumora na I kontrolnom MRI, u okviru procene ranog tumorskog odgovora i vrednosti na makroskopskom preparatu, bio nizak ($r = 0.38$; 95% CI 0 – 0.66), odnosno nije postojala značajnost veze između radiološkog i histopatološkog najvećeg dijametra ($p = 0.02$) (Slika 16).



Slika 16. Koeficijent korelacije između srednje vrednosti najvećeg dijametra tumora (RECIST 1.1) merenog na MRI dojki (MRI) i histopatološki definisanog (HP) u podgrupi ispitanica sa histološkim odgovorom ($n=27$) nakon II ciklusa NACT ($r = 0.38$; 95% CI 0 – 0.66; $p = 0.02$) (a.) i nakon NACT ($r = 0.93$; 95% CI 0.85 – 0.97; $p < 0.0001$) (b.)

Inicijalna, preterapijska srednja vrednost volumena tumora u podgrupi ispitanica sa histološkim odgovorom ($n=27$), iznosila je 17.6 cm^3 . Nakon II ciklusa NACT, na I kontrolnom MRI dojki, vrednost volumena je bila značajno manja i iznosila je 7.7 cm^3 ($p = 0.001$), što je podrazumevalo smanjenje od 56.2%, što je manje od predefinisane vrednosti od 65%, koja podrazumeva postojanje odgovora. Nakon NACT, na II kontrolnom MRI dojki, volumen tumora bio je značajno manji i iznosio je 1.2 cm^3 ($p < 0.001$), što je podrazumevalo smanjenje vrednosti od 93.2% u odnosu na inicijalnu, što je više od predefinisane vrednosti od 83%, kojom je definisan tumorski odgovor. Koeficijent korelacije između vrednosti volumena definisane na II kontrolnom MRI dojki i histološkom preparatu, bio je visok ($r = 0.89$; 95% CI 0.77 – 0.95) i statistički visoko značajan ($p < 0.0001$), dok je koeficijent

korelacije između vrednosti volumena tumora definisane na I kontrolnom MRI i histološkom preparatu, bio nizak ($r = 0.28$; CI 95% 0.1 – 0.6; $p = 0.07$) (Slika 17).



Slika 17. Koeficijent korelacije između srednje vrednosti volumena tumora definisanog na osnovu MRI dojki (MRI) i histopatološkog preparata (HP) u podgrupi ispitanica sa histološkim odgovorom ($n=27$) nakon II ciklusa NACT ($r = 0.28$; 95% CI 0.1 – 0.6; $p = 0.07$) (a.) i nakon NACT ($r = 0.89$; 95% CI 0.77 – 0.95; $p<0.0001$) (b.)

Nakon II ciklusa NACT, na I kontrolnom MRI dojki, u podgrupi ispitanica kod kojih je postignut histološki odgovor ($n=27$), koncentrični tip regresije tumora, zabeležen je kod 24 ispitanice (88.9%), a po završetku NACT kod 25 ispitanica (92.6%) ($p=0.68$).

4.5. Dinamski parametri inicijalno, u toku i nakon NACT u podgrupi ispitanica sa histološkim odgovorom ($n=27$)

Na inicijalnom MRI dojki, kod 14 ispitanica (51.8%), u podgrupi sa histološkim odgovorom ($n=27$), u odloženoj fazi praćenja postkontrastnog povećanja IS u vremenu, zabeležena je kriva tipa II (*plateau*), dok je kod 13 ispitanica (48.2%), inicijalno zabeležena kriva tipa III (*washout*), a nije detektovan kontinuiran progresivan porast IS u vremenu.

Nakon II ciklusa NACT, od inicijalno zabeleženih 13 ispitanica sa krivom tipa III, na I kontrolnom MRI dojki, zabeleženo je 8 ispitanica sa krivom tipa *washout*, kao i dve ispitanice sa benignim dinamskim svojstvima (kriva tip I) i preostalih 17 ispitanica sa krivom tipa *plateau* (tip II), što ne predstavlja značajnu razliku u distribuciji dinamskih svojstava definisanih na osnovu krive promene vrednosti IS u vremenu ($p = 0.15$).

Nakon NACT, na II kontrolnom MRI dojki, u podgrupi ispitanica sa histološkim odgovorom, nije zabeležen tip III krive (*washout*), za razliku od inicijalno zabeleženih 13 ispitanica (48.2%). Kod 15 ispitanica (57.7%), zabeležen je tip II krive, a kod 11 ispitanica (42.3%) kontinuiran porast IS u vremenu (tip I), dok je kod jedne ispitanice zabeležen radiološki CR, bez detektibilne lezije, što upućuje na značajno različitu distribuciju dinamskih svojstava po završetku NACT ($p < 0.001$) (Tabela 10).

Tabela 10. Dinamska svojstva tumora kod ispitanica sa histološkim odgovorom (n=27) na inicijalnom, I i II kontrolnom MRI dojki. Tip krive odloženog postkontrastnog povećanja IS u vremenu (engl. TIC – Time-intensity curve). Nakon NACT, zabeležen je radiološki CR kod jedne ispitanice, pa je analiza dinamskih svojstava tumora na II kontrolnom MRI dojki obuhvatila sve vidljive lezije (n=26)

Tip TIC, n (%)	I	II	III
Inicijalni MRI dojki	0 (0)	14 (51.8)	13 (48.2)
I kontrolni MRI dojki	2 (7.4)	17 (62.9)	8 (29.6)
II kontrolni MRI dojki	11 (42.3)	15 (57.7)	0 (0)

4.6. Morfološki i dinamski parametri u podgrupi ispitanica sa LABC (T3/T4) inicijalno, u toku i nakon NACT (n=20)

U grupi ispitanica (N=66), kod kojih je praćen tumorski odgovor, kod dvadeset ispitanica (n=20), inicijalno je dijagnostikovao LABC i to sa primarnim tumorom dojke definisanim kao T3 (n=18), odnosno T4 (n=2). Srednja vrednost

najvećeg dijametra ciljane lezije u podgrupi ispitanica sa LABC, u skladu sa RECIST, iznosila je 6.2 +/- 1.2 cm. Nakon dva ciklusa NACT, srednja vrednost najvećeg tumorskog dijametra, u skladu sa RECIST, iznosila je 5.2 +/-1.3 cm ($p=0.002$), što ne predstavlja statistički visoko značajnu razliku. Nakon završetka NACT, srednja vrednost lezije u ovoj podgrupi, iznosila je 3.2 +/- 1.4 cm ($p<0.001$), što se smatra statistički značajnim smanjenjem odabranog dijametra tumora prema RECIST, a u odnosu na inicijalnu vrednost na MRI.

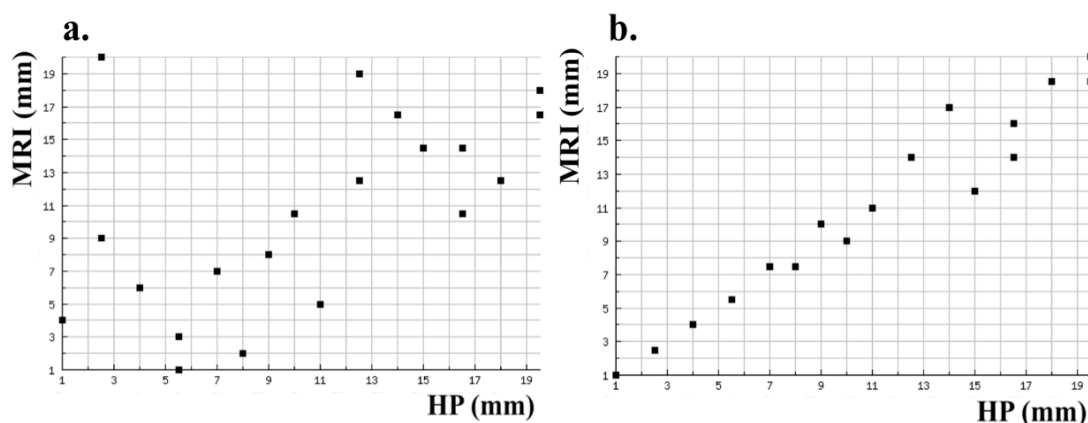
Prema kategorizaciji tumorskog odgovora, u skladu sa RECIST, nakon drugog ciklusa NACT, od inicijalno definisanih dvadeset sa LABC, kod čak petnaest ispitanica je zabeležen tumorski odgovor, koji je definisan kao SD, a kod jedne ispitanice kao PD, a kod svega četiri kao PR. Nakon završetka NACT, kod četrnaest ispitanica, tumorski odgovor je definisan kao PR, a kod šest ispitanica – nepromenjen u odnosu na I kontrolni MRI, odnosno, definisan kao SD. Razlika u broju ispitanica, kod kojih je došlo do promene kategorije tumorskog odgovora, odnosno do parcijalnog odgovora (PR) nakon završetka NACT, ne smatra se statistički visoko značajnom ($p=0.004$).

Srednja vrednost volumena tumora u podgrupi ispitanica sa LABC, inicijalno je iznosila 75.3 cm³, dok je već nakon drugog ciklusa NACT, volumen tumora bio značajno manji, odnosno 37.1 cm³ ($p=0.02$). Na osnovu kriterijuma za procenu odgovora, definisanog kao redukcija volumena tumora od 65%, značajno smanjenje volumena, zabeleženo je kod svega pet ispitanica u podgrupi. Nakon završetka NACT, srednja vrednost volumena, iznosila je 12.7 cm³, što se smatra statistički značajnom redukcijom volumena tumora ($p<0.001$), ali manjom od predefinisane vrednosti promene volumena od 83%.

Nakon drugog ciklusa NACT, tip regresije tumora u ovoj podgrupi, bio je koncentričan, kod većine ispitanica u podgrupi ($n=17$), dok je nakon završetka NACT, kod dvanaest ispitanica, zabeležen dendritični tip regresije. Razlika u broju ispitanica sa predefinisanim tipovima regresije nakon drugog ciklusa i nakon završetka NACT, smatra se značajnom ($p=0.02$).

Na inicijalnom MRI dojki, pre primene NACT, kod šesnaest ispitanica u podgrupi, dinamska svojstva ciljne lezije, definisana su III tipom krive promene IS u vremenu, a kod preostale četiri ispitanice, II tipom. Nakon II ciklusa NACT, III tip krive promene IS u vremenu, zabeležen je kod svega osam ispitanica, dok je II tip krive zabeležen kod dvanaest ispitanica. Razlika u promeni dinamskih svojstava kod ispitanica nakon II ciklusa, u odnosu na inicijalni MRI dojki, smatra se značajnom ($p=0.02$). Statistički visoka značajnost promene dinamskih svojstava ciljnih lezija u podgrupi ($p<0.0001$), zabeležena je tek nakon završetka NACT, kada je kriva III tipa zabeležena kod svega tri ispitanice, dok je kod većine ($n = 13$) zabeležen II tip krive, a kod četiri ispitanice i kontinuiran porast IS u vremenu, odnosno tip I.

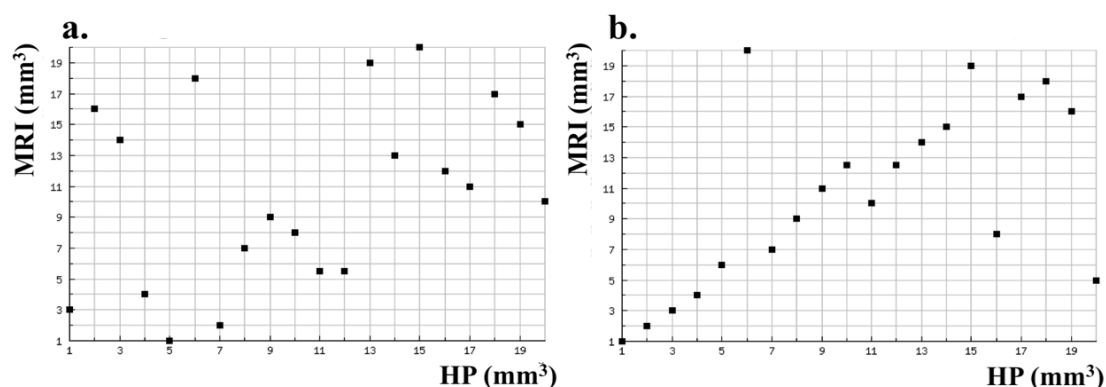
U podgrupi ispitanica sa LABC, zabeleženo je postojanje visokog koeficijenta korelacije sa statističkom značajnošću između dijametra tumora (RECIST) i histopatološki definisanog najvećeg dijametra tumora nakon završetka NACT ($r=0.97$), ali ne i nakon II ciklusa NACT ($r=0.55$) (Slika 18).



Slika 18. Koeficijent korelacije između srednje vrednosti najvećeg dijametra tumora (RECIST 1.1) merenog na MRI dojki (MRI) i histopatološki definisanog (HP) u podgrupi ispitanica sa LABC (N = 20) nakon II ciklusa NACT ($r = 0.55$; 95% CI 0.14 – 0.79; $p = 0.06$) (a.) i nakon NACT ($r = 0.97$; 95% CI 0.92 – 0.99; $p<0.0001$) (b.)

U podgrupi ispitanica sa LABC, zabeleženo je i postojanje koeficijenta korelacije sa statističkom značajnošću između volumena tumora i histopatološki

definisanog volumena tumora nakon završetka II ciklusa NACT ($r=0.71$), kao i nakon završetka NACT ($r=0.92$) (Slika 19).



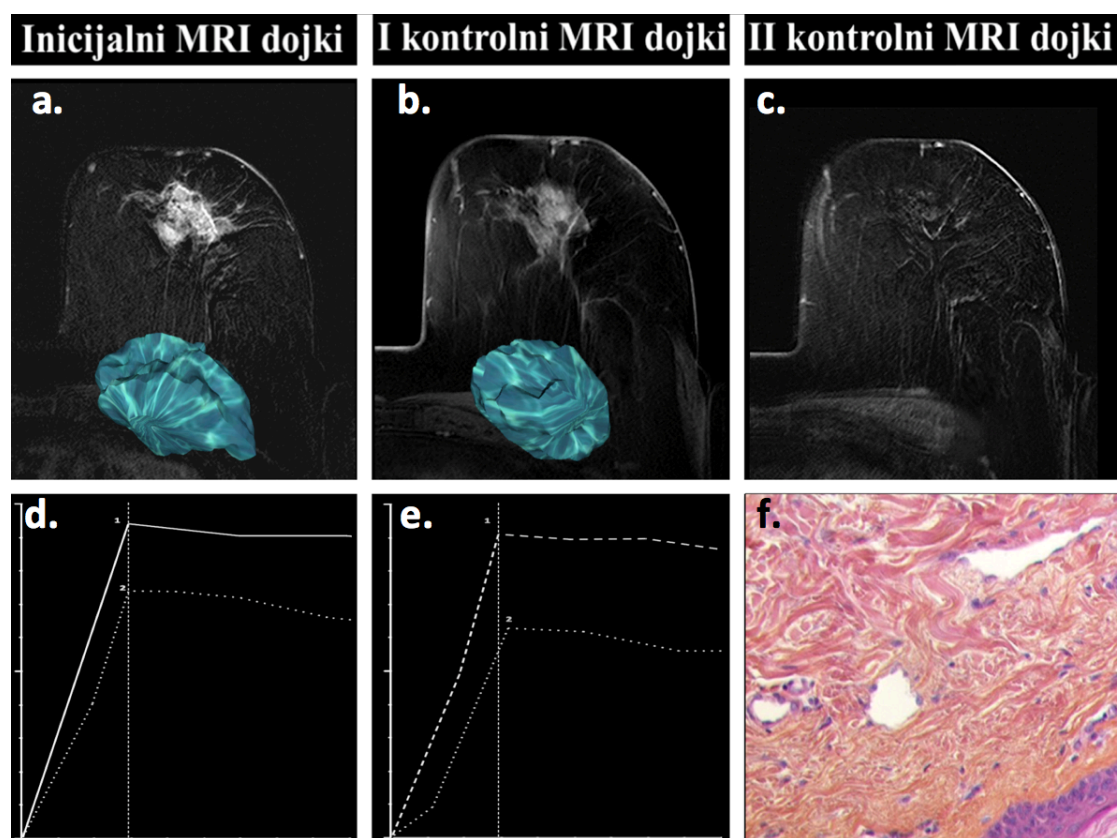
Slika 19. Koeficijent korelacije između srednje vrednosti volumena tumora definisanog na osnovu MRI dojki (MRI) i histopatološkog preparata (HP) u podgrupi ispitanica sa LABC (N=20) nakon II ciklusa NACT ($r=0.71$; 95% CI 0.39 – 0.88; $p=0.71$) (a.) i nakon NACT ($r=0.92$; 95% CI 0.81 – 0.97; $p<0.0001$) (b.)

4.7. Morfološki i dinamski parametri u podgrupi ispitanica bez histološkog odgovora (n=39)

U podgrupi ispitanica kod kojih nije zabeležen histološki odgovor (n=39), nije došlo do značajne promene dimenzija tumora nakon II ciklusa NACT (4.8 +/- 1.6 vs. 4.1 +/- 1.2 cm; $p=0.065$). Značajno smanjenje najvećeg dijametra u ovoj podgrupi postignuto je nakon završetka NACT (4.8 +/- 1.6 vs. 3.2 +/- 0.9 cm; $p<0.01$), gde je kod devetnaest ispitanica nakon završetka NACT, tumorski odgovor bio procenjen kao SD, dok je kod dvadeset ispitanica, postignut efekat PR. Kada je parametar procene bila promena volumena tumora, zabeležena je marginalna značajnost promene ($p=0.03$), u okviru procene ranog odgovora, a najzastupljeniji tip regresije tumora, podrazumeva dendritički tip i to nakon završetka NACT ($p=0.006$).

4.8. Prikaz pacijentkinje sa kompletnim radiološkim i histološkim odgovorom tumora na NACT

Pacijentkinja D. S. rođena 1978. god. nakon kontrolnog pregleda hirurga, sa nalazom palpabilne, suspektne lezije u levoj dojci (K5), upućena je radi inicijalne dijagnostičke obrade i nakon mamografije, sa nalazom u levoj dojci BI RADS 5, nakon adekvatne kliničke pripreme i tru-cut biopsije lezije, sa inicijalnom histopatološkom dijagnozom invazivnog dukalnog karcinoma (IDC), upućena je na inicijalni MRI radi evaluacije pre I ciklusa NACT, a sa indikacijom procene tumorskog odgovora na NACT (Slika 20).



Slika 20. MRI dojki - procena tumorskog odgovora na NACT na inicijalnom MRI (a.) detektabilan je histološki verifikovan tumor (RECIST 1.1, 3.3 cm) sa (d.) II tipom krive, koji je nakon II ciklusa NACT imao znake minimalne regresije – SD (b.), sa identičnim dinamskim svojstvima (e.). Nakon NACT – postignut je radiološki (c.) i patološki (f.) kompletni tumorski odgovor – CR.

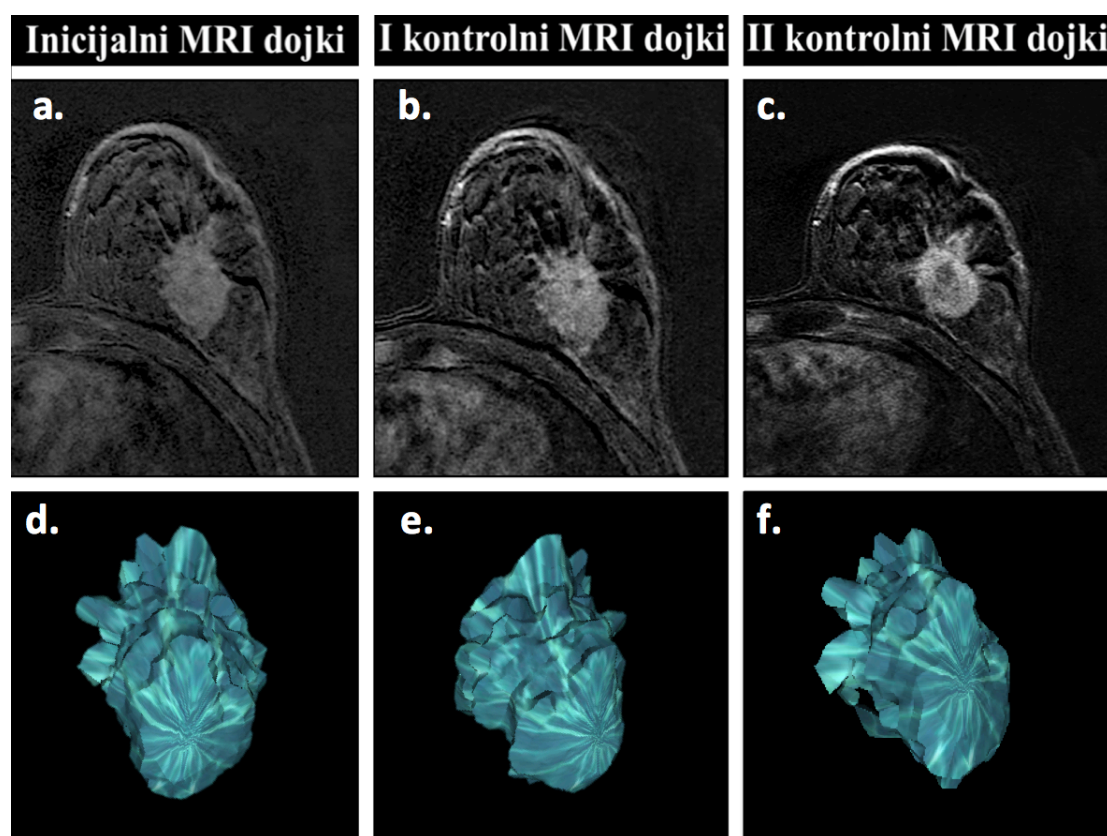
Na inicijalnom MRI, detektovan je tumor, čija je najveća dimenzija (RECIST 1.1) iznosila 3.3 cm, a zapremina 16.6 cm³, bez MRI vizuelizacije limfadenopatije. Inicijalna dinamska svojstva tumora podrazumevaju brz porast IS (>90 %) u prvih 90s, sa krivom tipa II (plateau). Na prvom kontrolnom MRI dojki – nakon II ciklusa NACT, najveća dimenzija tumora iznosila je 3.2 cm (RECIST 1.1), što podrazumeva smanjenje najvećeg dijametra lezije za svega 3% i kategoriju SD. Volumen tumora u odnosu na inicijalni, smanjen je za 25.8% (< 65%) i iznosio je 12.3 cm³, a dinamska svojstva tumora su i dalje podrazumevala krivu tipa II (plateau), sa brzim inicijalnim povećanjem IS (> 90%) u prvih 90 s, dok je tip minimalne tumorske regresije bio u okviru koncentrične regresije. Nakon NACT, koja je podrazumevala primenu režima FAC, praćenu primenom taksanskih derivata, na II kontrolnom MRI dojki, u regiji od interesa – nije detektovan tumor, kao ni zona postkontrastnog povećanja IS u regiji od interesa, što podrazumeva radiološki CR, koji je i histopatološki potvrđen.

4.9. Prikaz pacijentkinje kod koje je izostao radiološki i patološki odgovor tumora na NACT

Pacijentkinja J. J. rođena 1972. god. nakon kontrolnog pregleda hirurga, sa nalazom palpabilne, suspektne lezije u levoj dojci (K5), upućena je radi inicijalne dijagnostičke obrade i nakon mamografije, sa nalazom u levoj dojci BI RADS 5, nakon adekvatne kliničke pripreme i tru-cut biopsije lezije, sa inicijalnom histopatološkom dijagnozom invazivnog duktalnog karcinoma (IDC), upućena je na inicijalni MRI radi evaluacije pre I ciklusa NACT, a sa indikacijom procene tumorskog odgovora na NACT.

Na inicijalnom MRI, detektovan je tumor, čija je najveća dimenzija (RECIST 1.1) iznosila 4.7 cm, a zapremina 26.9 cm³. Inicijalna dinamska svojstva tumora podrazumevala su brz porast IS (>90 %) u prvih 90s i krivu tipa III (washout). Nakon II ciklusa NACT, na I kontrolnom MRI dojki, dimenzije tumora su neznatno promenjene: RECIST 1.1 – 4.4 cm, sa smanjenjem od svega 6.4%, što podrazumeva kategoriju SD. Zapremina tumora u odnosu na inicijalni MRI dojki, smanjena je za

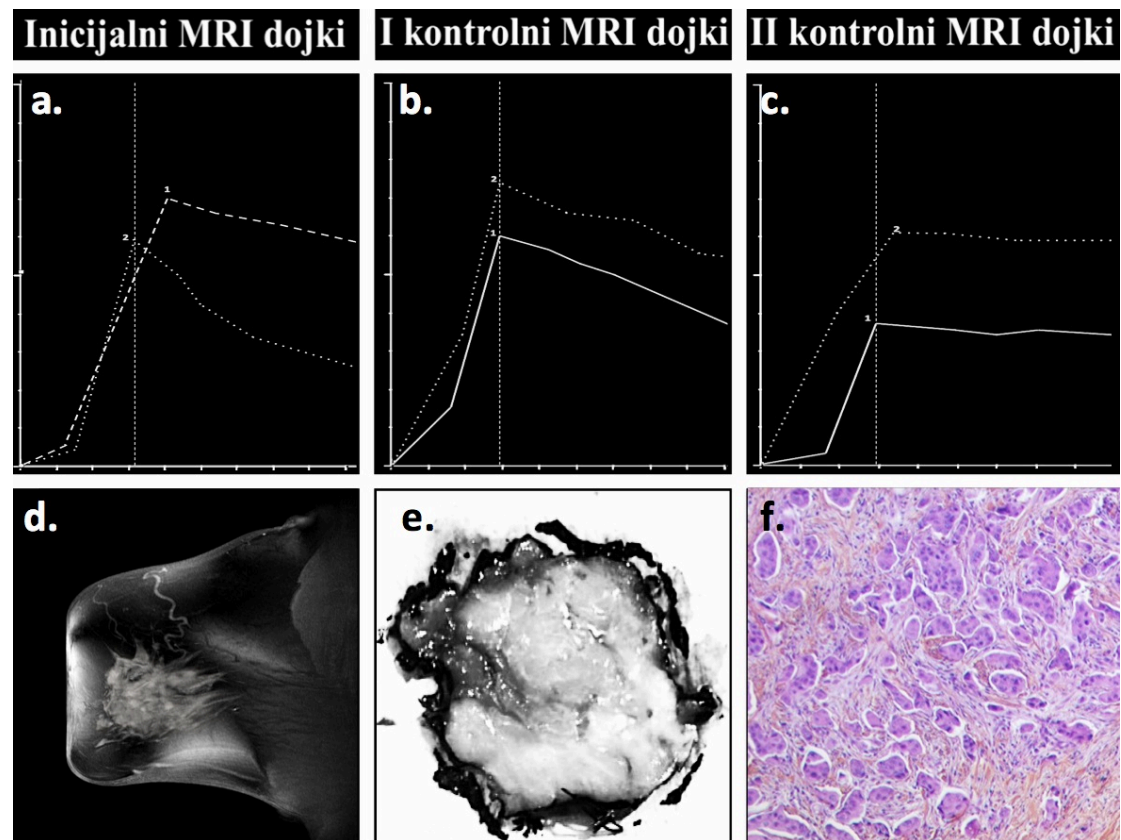
21% i iznosi 18.5 cm^3 (promena vrednosti $<65 \%$), dok su dinamska svojstva ostala identična: brz porast IS ($>90 \%$) u prvih 90s i krivu tipa III (washout). (Slika 21, 22).



Slika 21. MRI dojki – procena tumorskog odgovora na NACT na inicijalnom MRI (a.) detektabilna je histološki verifikovan tumor (RECIST 1.1, 4.7 cm) sa (d.) volumenom od 26.9 cm^3 , koji je nakon II ciklusa NACT – na I i II kontrolnom MRI (b, c, e, f.) ostao u kategoriji SD – sa minimalnom regresijom koncentričnog tipa, bez radiološkog odgovora.

Nakon NACT, koja je podrazumevala primenu režima FAC, praćenu primenom taksanskih derivata, na II kontrolnom MRI dojki, detektovan je tumor najveće dimenzije 4.3 cm (RECIST 1.1), sa smanjenjem od svega 8.5% u odnosu na inicijalnu vrednost, sa kategorijom tumorskog odgovora – SD. Volumen tumora, iznosio je 13.9 cm^3 , što je za 48.4% manje u odnosu na inicijalni volumen (promena vrednosti $< 83\%$). Minimalna regresija tumora, bila je po tipu koncentrične regresije, a dinamska svojstva, podrazumevala su i dalje brz inicijalni porast IS ($> 90\%$), ali sa krivom tipa II (plateau). Na osnovu predefinisanih morfološko – dinamskih parametara praćenja tumorskog odgovora na NACT, kod ove pacijentkinje je izostao

tumorski odgovor na NACT (Slika 22). Pored radiološkog, konstatovan je i histopatološki izostanak tumorskog odgovora, sa makroskopskim preparatom tumora najveće dimenzije 3.8 cm (odstupanje od MRI: 11.6%) i volumenom od 9.9 cm³ (Slika 22).



Slika 22. MRI dojki – procena dinamskih svojstava – tumorskog odgovora na NACT na MRI dojki (a-c.), invazivnog dukalnog karcinoma (RECIST 1.1 = 4.3 cm na II kontrolnom MRI dojki), kod koga je izostao radiološki (d.) i histopatološki (e, f.) tumorski odgovor na NACT.

5. DISKUSIJA

5.1. Značaj MRI dojki u proceni tumorskog odgovora u odnosu na druge imidžing-modalitete

Magnetna rezonancija dojki, koja prikazuje i definiše morfološke i funkcionalne osobine patoloških promena u dojkama na osnovu interakcije protona vodonikovih atoma u magnetnom polju i polja radiofrekventnih talasa, u aktuelnoj kliničkoj primeni definisanoj vodičima dobre kliničke prakse, zasniva se na *morfološko-dinamskom pristupu*, što podrazumeva da su od dijagnostičkog značaja i klinički prihvatljivi, podaci o morfologiji lezije i o njenim dinamskim svojstvima. Kombinacijom morfoloških parametara – najvećeg dijametra i zapremina, ali i deskriptorima, kao što je definisanje tipa lezije, karakterizacija kontura lezije, teksture tumora, praćenje povećanja IS unutar lezije i analiza krive kojom se opisuju dinamska svojstva, *Kinkel et al.* postižu senzitivnost od 97%, a specifičnost od čak 96% u postavljanju dijagnoze malignih tumora dojke, pa ovi parametri postaju prihvaćeni kao standardni i validni za definisanje tumorske lezije i praćenje tumorskog odgovora, kao i preoperativnu MRI dojki (13).

Uloga radioloških metoda u proceni tumorskog odgovora na NACT, evoluirala je od nekada komplementarne (mamografije i UZ) uz klinički pregled, do primene MRI, kao najtačnije i najpreciznije metode u definisanju i proceni tumorskog odgovora, na osnovu rezultata kliničkih ispitivanja i sistemskih i meta-analiza publikovanih tokom poslednje tri decenije, počevši od zaključaka kliničkog ispitivanja koje su publikovali *Abraham et al.* 1996. godine, a koji podrazumevaju veću tačnost u proceni tumorskog odgovora na NACT kod ispitanica sa LABC, u odnosu na fizikalni pregled i mamografiju (153). Do istovetnih zaključaka, došli su i *Londero et al.* 2004. god. nakon procene doprinosa mamografije, UZ i MRI u proceni rezidualnog tumora nakon NACT, ističući veću tačnost nalaza na osnovu MRI, kada je u pitanju multifokalni i multicentrični karcinom (94). *Yeh et al.* potvrdili su ove stavove 2005. godine, zaključivši da MRI dojki omogućuje postizanje najvišeg stepena korelacije u proceni odgovora na NACT u poređenju sa histopatološki verifikovanim dimenzijama tumora, a u odnosu na vrednosti definisane fizikalnim pregledom, mamografijom i ultrazvukom (154). Rezultati nedavno publikovanih

sistemskih i meta-analiza, koje su publikovali *Lobbess et al.* 2012. god. na osnovu analize 15 kliničkih ispitivanja i *Marinovich et al.* 2013. god. na osnovu 44 klinička ispitivanja, upućuju na zaključak da je MRI dojki najtačniji od dostupnih imidžing modaliteta, a u proceni tumorskog odgovora na NACT (143, 145, 155). *Marinovich et al.* ističu posebno značajno veću tačnost MRI u proceni tumorskog odgovora u odnosu na mamografiju, što uz nedavno publikovane zaključke o izostanku korelacije između tumorskog i histološkog odgovora (pCR) i broja, tipa i distribucije mikrokalcifikacija pre i nakon NACT, upućuju na nedovoljnu tačnost i preciznost mamografije u proceni tumorskog odgovora, bez postojanja pravilnosti u promeni broja i distribucije mikrokalcifikacija u odnosu na tumorski odgovor na datu terapiju ili izostanak odgovora tumora, uz mogućnost greške u interpretaciji nalaza i praćenje stacionarnih mikrokalcifikacija svojstvenih in situ komponenti, koje se proglašavaju za izostanak tumorskog odgovora na NACT (143, 145, 156).

Prospektivno kohortno ispitivanje adekvatnosti primene mernih instrumenata u proceni tumorskog odgovora na NACT, omogućilo je praćenje promene morfologije tumora – promene najvećeg dijametra i volumena, tipa tumorske regresije, odnosno promene dinamskih svojstava u tri definisana vremena: pre početka primene terapije, kao mera procene ranog odgovora i nakon završetka terapije. Procena parametara u ovim definisanim vremenima pre, kao i u toku i nakon primene NACT, omogućila je pravovremeno, tačno i definisano praćenje svih predefinisanih parametara, što je zahtevalo sprovođenje isključivo prospektivnog ispitivanja, uzimajući u obzir sve specifičnosti primene NACT, kao i izabrane radiološke metode, što bi bilo nemoguće u slučaju retrospektivne analize, kako zbog definisanih vremenskih intervala, tako i zbog parametara praćenja, koji se menjaju u toku lečenja.

U skladu sa navedenim, procena tumorskog odgovora ispitanica, vršena je na osnovu predefinisanih parametara praćenja MRI, a u skladu sa aktuelnim smernicama i uključuje morfološke i dinamske parametre – definisanje i promenu najveće dimenzije tumora u skladu sa RECIST 1.1, volumetriju – definisanje i promenu volumena tumora, definisanje i praćenje promene tipa krive postkontrastnog povećanja intenziteta signala u vremenu, definisanje i promenu tipa regresije tumora. Ovi parametri morfološko-dinamskog praćenja tumorskog odgovora, omogućavaju definisanje “MRI-fenotipa” tumora, kod kog je moguće očekivati rani odgovor, što

doprinosi standardizaciji parametara praćenja, uz RECIST, kao etablirani merni instrument sa sistemom kategorizacije odgovora.

Očekivani odgovor podrazumeva regresiju tumora – promenu dimenzija tumora, zapremine, ali i zaravnjenje krive postkontrastnog povećanja IS u vremenu, koja odgovara brzini preuzimanja i distribuciji kontrastnog sredstva kroz kompartmentalni sistem: cirkulacija – intercelularni prostor – celularni prostor. Promena radiološki definisanih parametara praćenja, u poređenju sa histološkim parametrima – pCR / near-pCR, upućuje na jasnu korelaciju između značajne promene predefinisanih morfološko-dinamskih parametara praćenja promene u toku NACT i histoloških karakteristika tumora nakon NACT, što doprinosi značaju adekvatnog, tačnog i pravovremenog praćenja tumorskog odgovora, a na osnovu parametara MRI.

5.2. Neoadjuvantna hemioterapija – značaj procene tumorskog odgovora

Značaj adekvatne procene tumorskog odgovora na osnovu MRI dojki je prediktivan, a korist za pacijentkinje predstavlja mogućnost rane procene promene predefinisanih parametara – morfoloških i dinamskih, koji su u korelaciji sa postizanjem pCR, odnosno ranom identifikacijom pacijentkinja kod kojih može da se očekuje postizanje histološkog odgovora, što istovremeno podrazumeva i pravovremeno identifikovanje pacijentkinja kod kojih ne može da se očekuje da će primenjen protokol NACT da dovede do prihvatljivog tumorskog odgovora – kako radiološkog, tako ni histološkog, što uz činjenicu da je pCR u korelaciji sa OS, dodatno potencira značaj procene ranog tumorskog odgovora, kao i promenu terapijskog modaliteta (33, 34). Stope pCR nakon NACT variraju u zavisnosti od primenjenog protokola i dizajna kliničkog ispitivanja i iznose 6 – 15% kada je primenjen antraciklinski derivat, odnosno 30% kada se protokolima dodaju taksanski derivati (53). Pored procene tumorskog odgovora, MRI dojki na osnovu praćenja standardizovanih parametara, u adekvatno diazgniranim kliničkim ispitivanjima, doprinosi proceni efikasnosti primenjenog protokola, na osnovu analize radioloških – sekundarnih parametara efikasnosti – promene morfoloških vrednosti i koncepta

praćenja promene – postizanja radiološkog odgovora do predefinisano vremena (engl. – TTRP - time to radiologic response, vreme do radiološkog odgovora) (50).

Kako na osnovu analize aktuelnih smernica, postoji više preporučenih terapijskih protokola NACT, ne postoji jedinstven stav o sastavu i redosledu primene lekova, što upućuje na potrebu za dodatnim ispitivanjima efikasnosti u podgrupama ispitanica, formiranim na osnovu imunohistohemijskih, histoloških i drugih kriterijuma, što, ukoliko se razmotri i mogućnost primene hormonske terapije u neoadjuvantnom pristupu, vodi individualizovanom terapijskom pristupu, koji zahteva preciznu i tačnu procenu kako efikasnosti terapije, tako i tumorskog odgovora uz zadovoljavajuću prediktivnu vrednost, koju MRI može da obezbedi uz visoku senzitivnost MRI u proceni prediktivne vrednosti promene volumena tumora već posle drugog ciklusa – 93%.

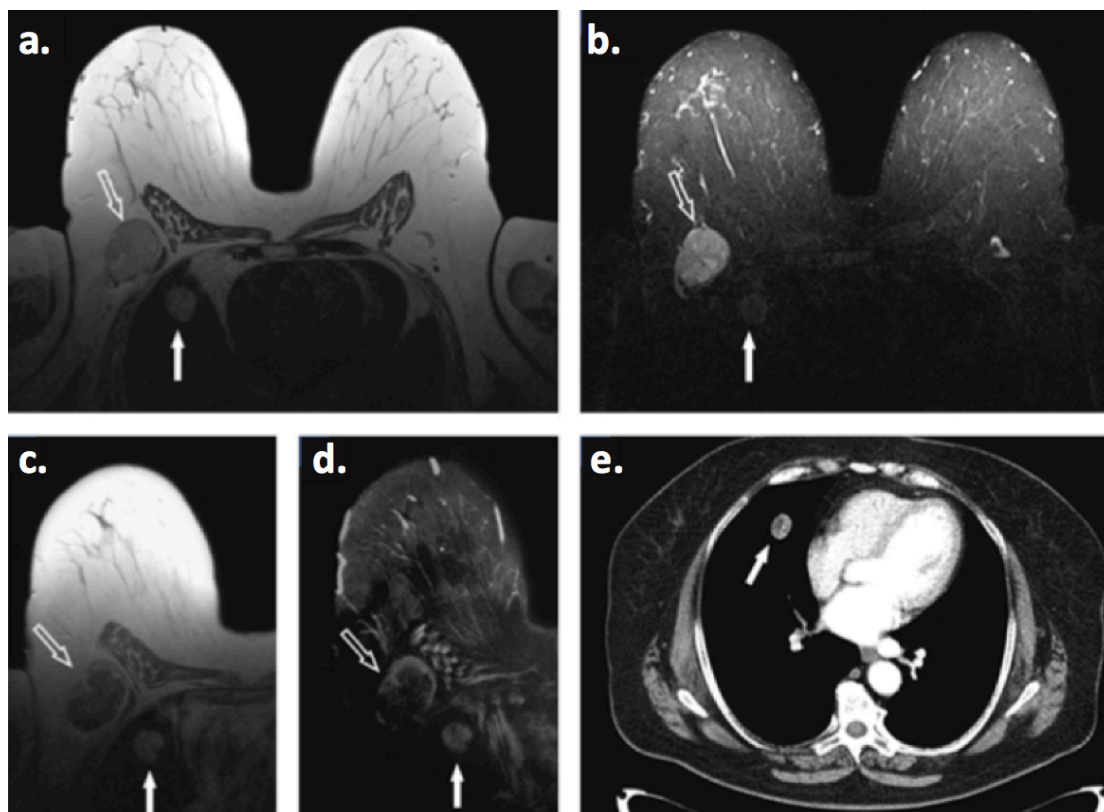
NACT data pacijentkinjama, kod kojih je evaluiran tumorski odgovor (N=66), podrazumevala je standardizovane protokole na bazi antraciklina: 60 mg/m² doksorubicina (A) i 600 mg/m² ciklofosfamida (C), svake druge nedelje, do četiri ciklusa primenjena intravenski, praćena primenom 80 mg/m² paklitaksela (T) nedeljno ili po shemi za “dose-dense” protokola, koji podrazumeva primenu doksorubicina i ciklofosfamida, nakon kojih se primenjuje paklitaksel svake dve nedelje, u skladu sa preporukama NCCN (55).

Kako cilj ovog istraživanja nije bio procena efikasnosti NACT, tako ni parametri praćenja definisani u ovom ispitivanju, ne mogu da se tumače kao parametri procene preživljavanja – OS, PFS, DFS, već kao parametri procene tumorskog odgovora na NACT, uz mogućnost definisanja radioloških parametara praćenja tumorskog odgovora: morfoloških i dinamskih, koji doprinose znanjima o “MRI-fenotipu” tumora kod koga se postiže, odnosno izostaje histološki odgovor u ranoj proceni, kao i po završetku NACT. Ovaj pristup analize tumorskog odgovora, upućuje na univerzalnost primene MRI u proceni odgovora, bez obzira na sastav i učestalost primene hemioterapijskog protokola u neoadjuvantnom pristupu, ali upućuje na sledeće karakteristike koje su u korelaciji sa histološkim odgovorom: rana redukcija najveće dimenzije tumora, redukcija volumena tumora, koncentrični tip redukcije i zaravnjenje krive promene IS u vremenu.

5.3. Morfološki parametri praćenja

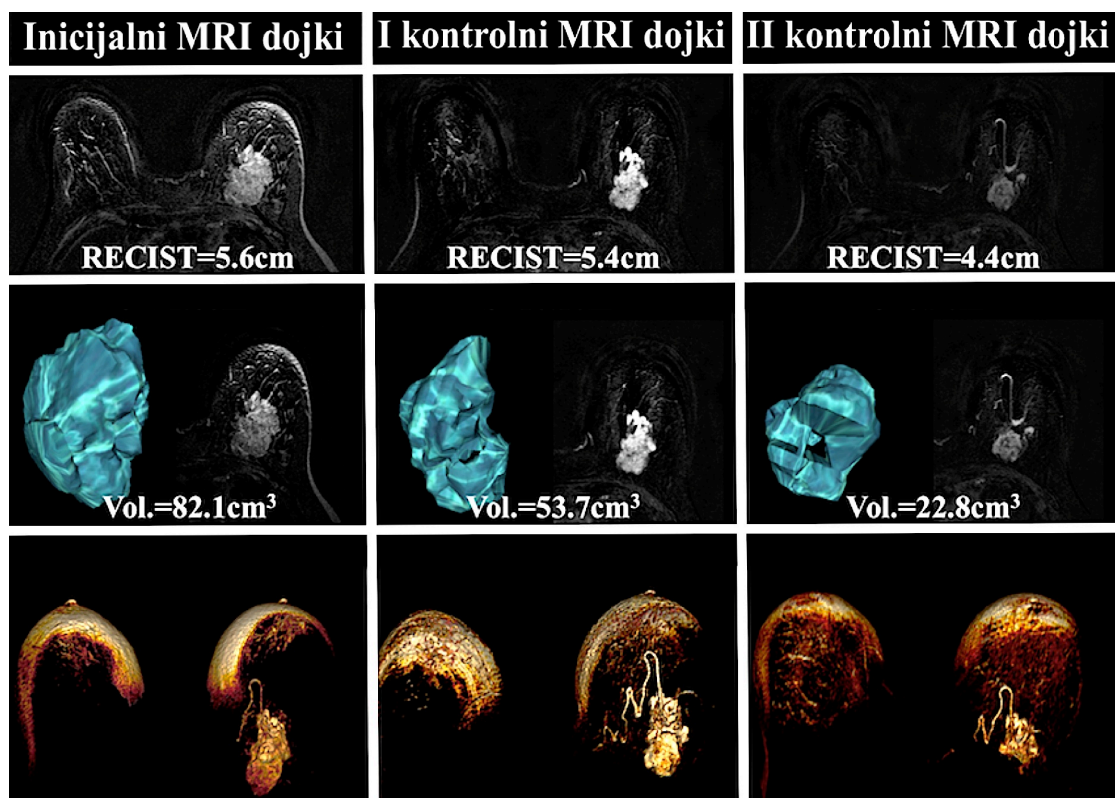
Kriterijumi za uključivanje u ispitivanje, pored dijagnostikovanih tumora konvencionalnim radiološkim metodama – analognom / digitalnom mamografijom, kao i histološke verifikacije reprezentativnog radiološki definisanog i potvrđenog uzorka, podrazumjevali su i inicijalno najveću dimenziju tumora, koja podrazumeva merljivu leziju najvećeg dijametra, koji iznosi najmanje 2 cm, koja je definisana kao minimalna za uključivanje NACT. Preterapijska radiološka verifikacija nepostojanja visceralnih i osealnih metastaza, omogućila je očekivanu dužinu primene NACT, što je ispitanice, pored zadovoljavajućeg opšteg stanja, učinilo pogodnim kandidatkinjama za ispitivanje, pre svega zbog očekivanog trajanja i procenjene efikasnosti NACT.

Kako je procenjeno da bi očekivan broj ispitanica uključenih u ovo ispitivanje trebalo da iznosi 61, inicijalno je bilo uključeno 70 ispitanica, imajući u vidu sve kriterijume za isključivanje iz ispitivanja, koji pored odustajanja ispitanica od kontrolnih MRI, između ostalog, podrazumevaju i nastanak i pravovremeno detektovanje visceralnih metastaza u toku ispitivanja. Kod tri ispitanice, od četiri, koje su isključene iz ispitivanja, metastaze na plućima, detektovane su u toku kontrolnog MRI dojki i definisane kao incidentalni nalazi, koji su zahtevali i radiološku verifikaciju CT pregledom grudnog koša, koji se u detekciji solitarnih pulmonarnih nodusa – suspektnih metastaza, smatra zlatnim standardom (152). Incidentalni nalazi na MRI dojki, javljaju se sa različitom učestalošću, koja se kreće od 9% do čak 23.3%, a dosadašnji rezultati su publikovani na osnovu retrospektivnih analiza (157, 158). Do sada, nisu publikovani ni podaci o učestalosti incidentalnih nalaza na MRI dojki u toku primene NACT. Ni jedan od referentnih dokumenata za primenu i definisanje indikacija za MRI dojki ne precizira način evaluacije fokalnih lezija u medijastinumu / grudnom košu, koje su detektovane kao incidentalni nalazi u toku MRI pregleda dojki, ali minuciozna analiza anatomske regije izvan korpusa dojki i aksila, dostupnih vizuelizaciji na MRI dojki, povećava verovatnoću detekcije ovih lezija, odnosno njihovu dalju verifikaciju u skladu sa aktuelnim smernicama (Slika 23) (152).



Slika 23. Incidentalni nalaz solitarnog plućnog nodusa (SPN=2.8 cm, strelica) kod pacijentkinje na NACT zbog invazivnog karcinoma dojki detektovan na MRI dojki pre primene kontrastnog sredstva – sekvenca T2W (a.), TIRM (b.), kao i nakon primene kontrastnog sredstva – sekvenca T1W (c.) i snimak nakon suptrakcija (d.). SPN je radiološki potvrđen na CT toraksa nakon primene kontrastnog sredstva (e.). Pored SPN, na MRI dojki (a-d.), detektovan je i uvećan LN u desnoj aksili (otvorena strelica).

Morfološki parametri praćenja definisani su na osnovu aktuelnih vodiča dobre kliničke prakse, rezultata brojnih sistemskih i meta-analiza, kao i kontrolisanih kliničkih ispitivanja, a sa ciljem testiranja višeparametrskog praćenja tumorskog odgovora u toku NACT, kako bi se definisao “MRI-fenotip” kod pacijentkinja, kod kojih može da se očekuje histološki odgovor (Slika 24). Većina ispitanica (46/66, 69.7%) inicijalno uključenih u kliničko ispitivanje, na osnovu TNM-klasifikacije, imala je inicijalno detektabilan tumor definisan kao T2 (2-5 cm), odnosno histološki tip invazivnog duktalnog karcinoma (IDC=56/66, 83.3%), koji je inicijalno verifikovan i javlja se sa znatno većom stopom incidencije od ostalih karcinoma.



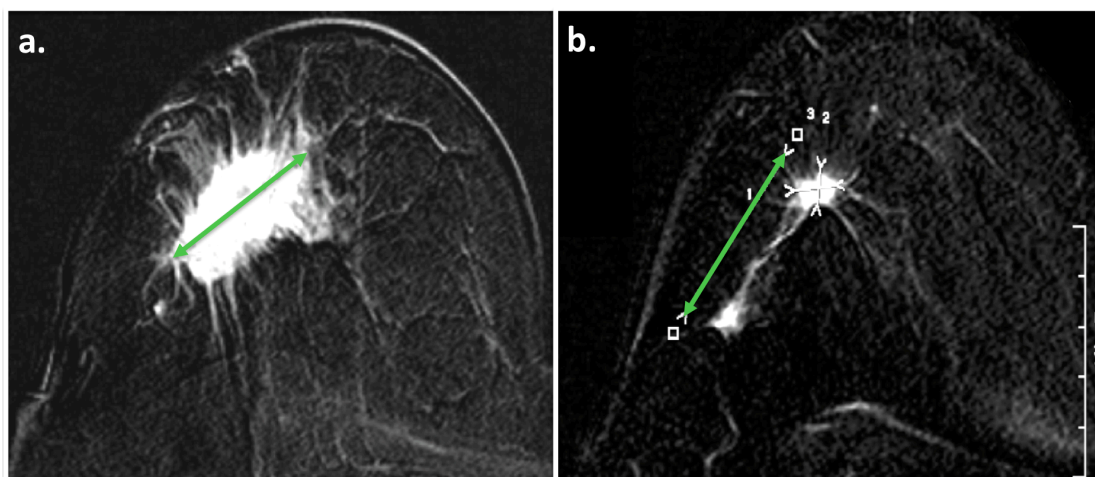
Slika 24. Morfološki parametri praćenja tumorskog odgovora: RECIST, volumen tumora i 3D-VR – prikaz promene veličine tumora i tipa tumorske regresije u toku (I kontrolni MRI) i nakon NACT (II kontrolni MRI).

Kako u inicijalnom definisanju parametara praćenja, tako i u proceni odgovora, od značaja je adekvatan izbor parametara praćenja, koji obezbeđuju adekvatnu kategorizaciju tumorskog odgovora. Kategorizacija ima kliničku relevantnost i prognostički značaj. RECIST – jednodimenzionalni merni instrument, podrazumeva definisanje i praćenje detektabilne, merljive lezije, čiji najveći dijametar na MRI dojki podrazumeva najmanje 10mm, a koji se na svim pregledima prati u istoj projekcionoj ravni, što je podrazumevalo da se pregled uvek vrši u aksijalnoj ravni, u kojoj su inicijalno i detektovani tumori – u kategoriji T2 / T3, odnosno inicijalno izmeren najveći dijametar tumora za celu grupu ispitanica, iznosio je 4.3 +/-1.6 cm. U okviru ispitivanja, definisano je da najmanja vrednost najveće dimenzija tumora iznosi 20mm, što je dvostruko veća vrednost od vrednosti predviđene RECIST 1.1 i predstavlja značajnu vrednost dimenzije tumora za uključivanje NACT.

Prednosti primene jednodimenzionalnog mernog instrumenta podrazumevaju jednostavnost u definisanju parametra i praćenju promene vrednosti (Δ), a na osnovu izbora predefinisanih ciljnih lezija. RECIST 1.1 smatra(o) se “zlatnim standardom” u proceni tumorskog odgovora. Osnova ideja primene ovog mernog instrumenta zasniva se na proceni regresije tumora, kao mere odgovora na primenjeni protokol, odnosno kao pokazatelj antitumorske aktivnosti, što je u osnovi procene aktivnosti testiranog molekula u kliničkim ispitivanjima II faze – tzv. mere terapijskog efekta, koja menja prirodni tumorski rast. Promena vrednosti najveće dimenzije tumora, smatra se nezavisnim prognostičkim faktorom i proporcionalna je logaritamskoj vrednosti promene broja ćelija, kao direktnom efektu citotoksične terapije. Smatra se i kriterijumom koji je od značaja u proceni izbora hirurške terapije. Tako je već posle drugog ciklusa, u grupi ispitanica koje su primale NACT (N=66), postignut značajan odgovor (4.3+/-1.6 cm vs. 3.5+/-1.5 cm; $p<0.01$), a nakon NACT, odgovor je bio statistički visoko značajan (4.3+/-1.6 cm vs. 2.5+/-1.5 cm; $p<0.001$), kao i korelacija između tumorskog odgovora definisanog promenom najveće dimenzije (RECIST 1.1) – radiološki i histopatološki, a nakon završetka NACT. U podgrupi ispitanica sa histološkim odgovorom (n=27), RECIST tačno definiše procenu odgovora na NACT, a bez značajne razlike u vrednostima najvećeg dijametra tumora na MRI dojki nakon NACT i na makroskopskom preparatu. Ne uzimajući u obzir tumorski odgovor, i u podgrupi ispitanica sa LABC, korelacija između radiološki i histološki definisane vrednosti najvećeg dijametra, bila je visoka ($r=0.97$), što bez obzira na značaj i nedostatke mernog instrumenta, kao i tumorskog odgovora ili izostanka isotg, upućuje na tačnost MRI u definisanju promene morfologije tumora kao posledice primene NACT.

Ostaje nerešeno pitanje primene adekvatnog mernog instrumenta u kategorizaciji odgovora ukoliko je kriterijum – najveći dijametar tumora (RECIST 1.1) nakon završetka NACT ostao nepromenjen, za razliku od npr. značajno redukovanog volumena tumora, definisanog i promenom druge dve dimenzije (Slika 25), što upućuje na potrebu definisanja odnosa između mernih instrumenata. RECIST podrazumeva da je hemioterapijski protokol efikasan, ukoliko je došlo do smanjenja najveće dimenzije tumora, zanemarujući realno smanjenje volumena tumora.

Nije u potpunosti definisana uloga RECIST, kada protokol NACT nema isključivo citotoksični efekat, odnosno kada terapija dovodi i do citostatskog efekta, kombinovanog efekta ili deluje na faktore neoangiogeneze, inhibitore kinaza ili je u osnovi terapije monoklonsko antitelo, što dovodi do promene teksture tumora, odnosa zapremine nekrotičnog i vijabilnog dela, a ne uvek i proporcionalnog – linearnog smanjenja najveće dimenzije ili dijametra, kao jedine mere efekta terapije, koju RECIST prepoznaje.



Slika 25. RECIST 1.1 i volumetrija u proceni tumorskog odgovora na NACT. Inicijalna procena (a.) definisana je sledećim parametrima: RECIST 1.1 = 5.2 cm; Vol. = $\text{Pi}/6 \times 5.2 \text{ cm} \times 2.4 \text{ cm} \times 2.3 \text{ cm} = 15.0 \text{ cm}^3$. Na kontrolnom MRI (b), detektuje se rezidualni tumor sa sledećim parametrima: RECIST 1.1 = 5.2 cm; $\Delta = 0 \% \rightarrow \text{SD}$; Vol. = $\text{Pi}/6 \times 5.2 \text{ cm} \times 0.9 \text{ cm} \times 0.8 \text{ cm} = 1.9 \text{ cm}^3$; $\Delta = 87.3 \% \rightarrow \text{R}$ (engl. R – Response). Ukoliko se kao granična vrednost odredi smanjenje volumena tumora definisanog računskim putem od 83% nakon NACT, postiže se senzitivnost (91%) i specifičnost (80%) MRI u detekciji patološkog odgovora.

Iako RECIST 1.1 ostaje predmet brojnih ispitivanja, čak i osporavanja, tumorski volumen definisan na osnovu poluautomatskih volumetrijskih merenja i dalje predstavlja izazov kada je reproducibilnost u pitanju, tako da još uvek nema dovoljno validnih podataka, koji bi doveli do zaključka da se jednodimenzionalni merni instrument može da se zameni trodimenzionalnim – volumetrijom (159). RECIST ne prepoznaje stopu prirodnog tumorskog rasta – proliferaciju ćelija, a za

istu nije predviđen ni korektivni faktor – konstanta rasta, a svodi kontinuiranu varijabilu na diskretnu vrednost, što a priori dovodi do gubitka informacije. Takođe, RECIST ne pruža mogućnost integrisanja fizioloških ili parametara funkcionalnog imidžinga u morfološki definisane promene tumora, tretirajući kao podjednako značajne vijabilne i nekrotične delove tumora.

Ako se u toku ili nakon NACT promeni tekstura tumora, od preterapijski homogene, do izrazito heterogene i u obzir uzmu faktori kao što je prisustvo više klonova maligno izmenjenih ćelija različite senzitivnosti, prisustvo fibroze, strome i nekrotičnih zona, onda je pitanje procene tumorskog odgovora komplikovanije, a uloga jednodimenzionalnog mernog instrumenta se dovodi u pitanje, naročito ukoliko se uzmu u obzir dve činjenice:

- manji tumori imaju veću ćelijsku masu u odnosu na zapreminu, tako da je kod njih očekivano da će promena dijametra biti dominantan efekat mere, odnosno da će biti rezultat smanjenja celularnosti (160);
- u okviru NACT, prate se i analiziraju tumori većih dimenzija, koji imaju manju celularnu gustinu, pa su tako pre podložniji promeni teksture, nego odabrane najveće dimenzije (160).

Na osnovu ovih postulata, razvila se i potreba za procenom tipa regresije tumora, koja u praktičnom radu podrazumeva binarni pristup: koncentrična vs. dendritička regresija, uz pokušaje definisanja kombinovanih načina regresije tumora sa predominantnim tipom regresije, što zahteva velike serije, uniformni histološki tip i terapijski modalitet – protokol NACT, kako bi mogao da se definiše višestepeni tip regresije. Poznato je da koncentrični tip regresije tumora odgovara logaritamskom smanjenju broja ćelija nakon primene NACT, sa istim pretpostavkama i nesavršenostima modela, koji se susreću prilikom analize RECIST. Dendritički tip regresije – fragmentacija tumora, javlja se dosta rano kod tumora, kod kojih NACT dovodi do inicijalnog tumorskog odgovora i može se tumačiti i kao inicijalna mera tumorskog odgovora. Nakon završetka NACT – fragmentacija tumora ne može da se dovede u vezu sa histološkim odgovorom (pCR / near-pCR), a zbog prisustva fragmenata inicijalno detektabilne tumorske mase – u mnogome onemogućava

eventualnu poštenu hiruršku intervenciju. U podgrupi ispitanica sa histološkim (n=27), nakon II ciklusa i nakon NACT, koncentrična regresija tumora je dominantni tip regresije, za razliku od podgrupe ispitanica sa LABC (n=20), gde je kod većine ispitanica nakon NACT – dominantni tip regresije bio dendritički, kao i kod ispitanica kod kojih je izostao histološki odgovor, što odgovara publikovanim rezultatima (119).

Trodimenzionalna karakterizacija tumora, pruža prednosti u definisanju same lezije, proceni dimenzija, a naročito u slučaju tumora nepravilnog oblika, ili postterapijski fragmentisanog tumora. Promena stope tumorskog rasta, kao posledica primene terapije, ima značaj kao surogat-parametar procene tumorskog odgovora (161). Na osnovu Gompertzovog eksponencijalnog modela tumorskog rasta, rast tumora opisuje se se kao kriva, koja definiše promenu zapremine tumora (V) u funkciji vremena (t), prema sledećoj relaciji: $V = f(t)$, a eksponencijalni model, na osnovu procene zapremine tumora, ali ne i najveće dimenzije, pruža mogućnost definisanja vremena udvostručenja tumora (engl. DT – doubling time), kao i daleko preciznijeg parametra – specifičnog tumorskog rasta (engl. SGR – specific growth rate), i to kao relativnu promenu zapremine u jedinici vremena, definisanu promenom (% / dan) (161). *Mehrara et al.* su ovim pojmom definisali preciznu promenu rasta tumora u kraćim vremenskim intervalima, nego što je DT, što ima značaja u praktičnom, rutinskom radu, u evaluaciji promene tumorskog odgovora, kao mere “negativnog rasta” usled primene terapije u vremenskim intervalima, kraćim od procenjenog DT (161). Ukoliko se zapremina tumora procenjuje inicijalno (V_0), u trenutku pre početka terapije (t_0) i nakon vremena (t), sledi da je zapremina tumora u sledećem odnosu sa SGR (161):

$$V = V_0 e^{SGR(t-t_0)}$$

Na osnovu navedenog proističe i da je u različitim vremenima (t_1 ili t_2) merenja volumena tumora (V_1 ili V_2), moguće definisati SGR:

$$SGR = [\ln (V_2 / V_1)] / t_2 - t_1$$

Iz navedenog proističe da je moguće proceniti promene parametara na osnovu promene zapremine tumora, odnosno da se na osnovu promene vrednosti zapremine

tumora u datom vremenu, definiše promena rasta, što se ne može proceniti na osnovu praćenja promene jedne dimenzije. Tako je i u ovom ispitivanju prediktivne vrednosti promene volumena tumora nakon II ciklusa NACT i nakon završetka NACT, a na osnovu predefinisanih vrednosti promene vrednosti od 65% nakon II ciklusa, odnosno 83% nakona završene NACT (N=66), moguće definisati prediktivnu vrednost promene volumena u identifikovanju ispitanica kod kojih se očekuje patološki odgovor i to sa senzitivnošću od 93% nakon II ciklusa NACT, odnosno 87% nakon NACT. Nešto manja senzitivnost nakon NACT, može da se pripiše i predefinisanoj vrednosti promene volumena od 83%. Ni jedna druga radiološka metoda nema mogućnost identifikovanja pacijentkinje kod koje dolazi do patološkog odgovora, a na osnovu procene morfoloških parametara i sa visokom senzitivnošću, što MRI dojki čini jedinstvenom radiološkom metodom u proceni tumorskog odgovora na NACT.

Uz visoku senzitivnost i tačnost (73%), ali relativno nisku specifičnost (63% nakon NACT), MRI dojki – morfološko dinamska analiza još uvek ne predstavlja idealnu metodu po pitanju prediktivnog značaja identifikacije histološkog odgovora, uzimajući u obzir i stopu lažno pozitivnih nalaza od 15% nakon NACT, upućuje na mogućnost precenjivanja dimenzija tumora. Uz razvoj MRI difuzijskog imidžinga (engl. DWI – Diffusion weighted imaging), definisanja opsega vrednosti koeficijenta difuzije (engl. ADC – Apparent diffusion coefficient) i njegove promene u okviru NACT, uz MR-spektroskopiju i MR-perfuziju, kao dodatne metode još uvek u toku standardizacije i eksperimentalnog razvoja, očekuje se i značajno povećanje specifičnosti. Samo uz dodatak vrednosti promene ADC, pored morfoloških i dinamskih parametara, specifičnost može da poraste i do 80%, dok se na osnovu procene promene vrednosti maksimalnih koncentracija i pika vrednosti metabolita u MR-spektroskopiji, specifičnost u proceni ranog tumorskog odgovora, povećava do 91% (113, 125). Procena vrednosti jednodimenzionalnog parametra promene – ne pruža mogućnosti koje pruža volumetrija.

RECIST, bez obzira na definisanu kategoriju odgovora, ne pruža ni podatak o trajanju odgovora, pa je dužina trajanja efekta terapije određena planiranim intervalima između MRI pregleda i na taj način se zanemaruje koncept tumorskog odgovora u vremenu do događaja (TTP).

Logaritam vrednosti promene dijametara, kao mera tumorskog odgovora, bez obzira na ograničenja, ima veći stepen tačnosti i pouzdanosti kada se definiše za jedan dijametar, nego za najveći i perpendikularni dijametar, što upućuje na i analizu primene WHO kriterijuma – dvodimenzionalnog mernog instrumenta, zasnovanog na proizvodu vrednosti dijametara u proceni tumorskog odgovora na NACT. Proizvod vrednosti najvećeg i perpendikularnog dijametara, predstavlja aproksimaciju površine pravougaonika, koji obuhvata tumor, što bez obzira na različite kriterijume u definisanju kategorije tumorskog odgovora, dovodi do preuveličavanja vrednosti i značajnih grešaka u interpretaciji, čak i kada su greške u merenju dijametara relativno male. Ne postoji korektivni faktor, a proizvod dva dijametara tumora sa neminovnim greškama u merenju, dovodi i do vrednosti koje su za 40% veće od realnih, što za posledicu ima neadekvatnu kategorizaciju tumorskog odgovora sa sledstvenim neadekvatnim odlukama o nastavku terapije (103). U obzir treba uzeti inicijalno postojanje tumora nepravilnog oblika, kao i dendritički tip regresije tumora, koji onemogućava adekvatno definisanje dijametara. U savremenim kliničkim ispitivanjima i rutinskoj primeni, WHO kriterijum ne nalazi primenu u proceni odgovora karcinoma dojki na NACT.

Koscielny et al. su još 1984. godine zaključili da je odnos između dimenzija tumora i ishoda nelinearan, a da je u funkciji promene volumena tumora (108). Savremeni dijagnostički protokoli MRI u okviru morfo-dinamskog pristupa, omogućavaju detekciju dimenzija tumora u tri projekcione ravni i sledstveno – definisanje volumena tumora inicijalno, u toku i nakon NACT. Postoji visok stepen povezanosti promene volumena tumora, a naročito inicijalne vrednosti i preživljavanja bez pojave rekurentne bolesti ($p=0.002$), kao i postojanje iste tendencije već nakon prvog ciklusa NACT – u proceni ranog tumorskog odgovora (109). I ovaj zaključak upućuje na značaj promene volumena tumora u proceni odgovora, što uključuje i njegovu prediktivnu vrednost. Nameće se pitanje načina definisanja volumena tumora – odnosno volumetrije, kao pouzdanog, tačnog i reproducibilnog mernog instrumenta, koji mora da bude zasnovan na adekvatnom matematičkom modelu, bez obzira da li se realizacija odvija računskim putem ili primenom softverskih rešenja. Pored značaja u proceni i praćenju tumorskog odgovora, zapremina tumora i njena promena u toku NACT, ima značaj i u planiranju

hirurške intervencije, a u definisanju količnika: zapremina tumora u odnosu na zapreminu dojke (163).

Definisanje volumena tumora na osnovu tri dimenzije, zasnovano je na proceni oblika tumorske lezije i prihvatljive aproksimacije. Tumori nisu pravilna geometrijska tela, a u toku kancerogeneze, menjaju svoj oblik od sferičnih do elipsoidnih u zavisnosti od faza perturbacije tumorskog rasta (105). Dva su ključna momenta u definisanju zapremine tumora i promeni dinamike rasta: dijagnostikovanje tumora, što ujedno znači i početak primene terapije, koja menja prirodni rast tumora i početak diseminacije (164). U ranoj fazi karcinogeneze, perturbacija tumorskog rasta nije naročito izražena i tumorski rast i perturbacija rasta, definišu se matematičkim izrazom zavisnosti date veličine u vremenu (114). U kasnijem toku, perturbacija tumorskog rasta je izraženija i tumor postaje najpre zaravnjeni elipsoid, a kasnije i ellipsoid (114).

Polazeći od odnosa tumorskog rasta i perturbacije rasta, kao i odnosa između stepena angiogeneze tumora i definisanja oblika, a nakon testiranja matematičkih modela za izračunavanje volumena sfere, sferoida, zaravnjenog elipsoida i elipsoida, *Wapnir et al.* su za izračunavanje volumena karcinoma dojke (V), predložili matematički izraz definisanja volumena elipsoida, koji podrazumeva najbolju aproksimaciju za rutinsku procenu volumena tumora: $V = \pi/6 (\text{dužina}) \times (\text{širina}) \times (\text{visina})$ (115, 116). Ovaj matematički izraz, prihvaćen je za procenu volumena tumora u kliničkom ispitivanju (N=66) i to kako u proceni radioloških parametara (inicijalni MRI, I i II kontrolni MRI), tako i u proceni zapremine makroskopskog preparata. Ukoliko bi volumen tumora pre, u toku ili nakon NACT bio pogrešno definisan i izračunat kao sferičan, samo na osnovu procene najvećeg dijametra tumora, volumen bi bio predimenzionisan i ne bi odgovarao realnom volumenu aproksimacije elipsoidnog tumora (inicijalno T2 ili T3) u toku NACT, što bi u okviru praćenja tumorskog odgovora dovelo do neadekvatne kategorizacije i odluke o daljem tretmanu (117).

U grupi ispitanica (N=66), volumen je značajno redukovan tek nakon završetka NACT, sa korelacijom visokog stepena, između radiološki i histopatološki definisanog volumena, što upućuje na tačnost i reproducibilnost merenja dimenzija

tumora na MRI dojki i definisanja zapremine na osnovu merenja i primene predloženog matematičkog modela. U podgrupi ispitanica kod kojih je postignut patološki odgovor, promena volumena, definisana je kao značajna i nakon II ciklusa i nakon završetka NACT, bez postojanja značajne razlike između vrednosti definisanih radiološki i na makroskopskom preparatu, uz visok stepen korelacije. U podgrupi ispitanica sa inicijalno definisanim LABC, promena volumena u proceni ranog odgovora – na I kontrolnom MRI nije značajna, a statistička značajnost se postiže tek nakon NACT, međutim promena vrednosti u ovoj podgrupi nije veća od predefinisane, klinički značajne vrednosti od 83%. Korelacija između radiološki i histološki definisane vrednosti volumena je očekivano visoka ($r=0.97$), što upućuje na tačnost metode, koja je potvrđena i u heterogenoj grupi ispitanica ($N=66$), kao i u naknadno definisanim podgrupama u skladu sa histološkim odgovorom.

5.4. Dinamski parametri praćenja

Brzina i stepen preuzimanja kontrastnog sredstva iz cirkulacije, prikazuju stepen neovaskularizacije tkiva, a zavise i od farmakokinetičkih svojstava molekula kontrastnog sredstva, tako da se stopa prelaska kontrastnog sredstva, na bazi gadolinijuma (Gd), iz cirkulacije u intersticijum, povećava sa stepenom maligniteta same lezije, odnosno sa gustinom mreže krvnih sudova. Neposredno nakon intravenske primene kontrastnog sredstva, dolazi do povećanja IS u regiji njegovog nakupljanja, što se najpre javlja u malignim tumorima i to u intervalu 60 – 120 s, nakon aplikacije, kada na MRI dojki može da se vizualizuje maligni tumor, značajno izraženije u odnosu na okolni parenhim. Pored kvalitativne razlike između parenhima i tumora u neposrednoj postkontrastnoj fazi vizuelizacije dojki na MRI, od značaja je praćenje kvantitativnih parametara kinetike kontrastnog sredstva, odnosno dinamskih svojstava same lezije, koje može da podrazumeva različite direktne ili surogat-parametre procene perfuzije, definisanje konstanti, kojima se opisuje brzina prelaska molekula u multikompartmentalnom sistemu, kakav je tumor, odnosno posrednim putem, koji se primarno reflektuje promenom slike, kao radiološkog alata, tj. promenom vrednosti IS u vremenu, kao mere procene kinetike kontrastnog sredstva, odnosno dinamskih svojstava same lezije.

Tako su *Kuhl et al.* definisali tri tipa krive, kojima se kvantifikuju dinamska svojstva lezije u odabranoj regiji od interesa, a na osnovu postkontrastne promene IS u vremenu – u odloženoj fazi, što pruža jasne mogućnosti definisanja tipa krive postkontrastnog povećanja IS u vremenu, koje su u korelaciji sa prirodom same lezije, tj. postoji korelacija između tipa krive i verovatnoće da je lezija maligna (10). Ovaj parameter praćenja, ne prati se u toku procene odgovora tumora na NACT kao parametar per se, već u okviru definisanja morfološko-dinamskih parametara lezije. Pored značaja u inicijalnoj dijagnostici, krive definisanja dinamskih svojstava lezije, imaju značaj u praćenju i proceni tumorskog odgovora na NACT. Inicijalno definisane krive kao tip III – “washout”, svojstvene malignim lezijama, mogu da u toku NACT, promene oblik i tip, pa se tako inicijalni period promene IS u vremenu – do promene oblika krive. Period inicijalno povećanja IS – “washin” se skraćuje, kao mera tumorskog odgovora na NACT, dok se maksimalne vrednosti IS smanjuju u okviru praćenja odgovora na NACT, a sam oblik krive menja od tipa “washout” prema tipu II – “plateau”, odnosno prema tipu I – kontinuiranom porastu vrednosti IS u vremenu, koji je svojstven benignim lezijama. Tako dolazi i do fenomena zaravnjenja krive, kao dinamskog odgovora tumora na NACT. Od inicijalno zabeležene 42 ispitanice sa III tipom krive na inicijalnom MRI, već na I kontrolnom MRI, III tip krive bio zabeležen kod 27 ispitanica, dok je fenomen zaravnjenja krive zabeležen kod 37 ispitanica, sa značajnom razlikom u distribuciji tipa krive ($p=0.01$), a svega 6 ispitanica je nakon NACT imalo III tip krive, dok je kod većine zabeležen fenomen zaravnjenja krive – sa tipom II (68.2%) i to sa visoko značajnom promenom distribucije tipova krive u podgrupi ispitanica sa histološkim odgovorom ($p<0.001$). U podgrupi ispitanica sa LABC ($n=20$), nakon NACT, dominantni odgovor je podrazumevao tip II krive, ali bez kontinuiranog povećanja vrednosti IS u vremenu sa krivom tip I. Proces promene oblika krive, kao mera odgovora na NACT, opisan je kao fenomen *zaravnjenja krive*, već u okviru rane procene tumorskog odgovora (127). Sam pojam, suprotan je fenomenu *iščezavanja tumora* (engl. tumor vanishing), koji se nakon predefinisano perioda od 90 – 120 s, na postkontrastnim serijama ne detektuje, što podrazumeva visok stepen maligniteta lezije, odnosno predstavlja simplifikovano detektovanje “washout” tipa kinetike kontrastnog sredstva u odloženoj fazi – brzog preuzimanja.

Za razliku od navedenog fenomena, nedetektabilnost lezije na postkontrastnim serijama – ranim i kasnim, u toku ili nakon završetka NACT, na prethodno definisanoj lokalizaciji malignog tumora, odnosno nepostojanje postkontrastnog povećanja IS u istoj regiji od interesa, upućuje na radiološki CR, koji je u korelaciji sa histološkim odgovorom. Zone kasnog postkontrastnog povećanja IS, smatraju se rezidualnim tumorom, ukoliko su detektovane u ROI, dok se promena vrednosti IS u predefinisanoj periodu 90 ili 120 s, sa promenom tipa krive smatraju povoljnim prognostičkim ishodom (107). Značajna je činjenica da je u podgrupi ispitanica kod kojih je postojao histološki odgovor (N=27), kod ispitanica kod kojih je inicijalno detektovan III tip krive (n=13), na prvom kontrolnom MRI, došlo do promene – III tip krive, detektovan je kod osam ispitanica, a fenomen zaravnjenja krive kod većine ispitanica u podgrupi (n=19), odnosno nakon NACT – fenomen zaravnjenja krive detektovan je kod svih ispitanica (n=26; $p < 0.0001$), kod kojih je postignut i histološki odgovor, dok je kod jedne ispitanice zabeležen i radiološki CR, koji je histološki potvrđen. Kod ispitanica sa histološkim odgovorom, nakon NACT nije zabeležen III tip krive. Ovi rezultati, mogu se smatrati očekivanim odgovorom u podgrupi ispitanica sa histološkim odgovorom.

5.5. Histopatološke karakteristike tumorskog odgovora na NACT

U proceni histološkog odgovora tumora na NACT u grupi ispitanica (N=66), na osnovu histopatološkog nalaza, izvršena je podela u dve podgrupe kod kojih je postignut, odnosno, kod kojih je izostao histološki odgovor nakon završene planirane NACT. Kao kriterijum definisanja histološkog odgovora, prihvaćen je kriterijum, koji je predložio *Kuerer et al.*, a koji podrazumeva histološku verifikaciju pCR i near-pCR, nepostojanje detektabilnog tumorskog tkiva, odnosno rezidualni volumen koji je $\leq 1 \text{ cm}^3$ (51, 62). Ne postoji uniformni stav o histopatološkom definisanju kompletnog odgovora (pCR), kao kriterijuma praćenja u kliničkim ispitivanjima, a ne postoji ni jedinstvena definicija pojma, pošto pCR može da podrazumeva izostanak samo invazivnog, ali i invazivnog i in situ tumora nakon NACT i to samo u uzorku tkiva dojke, odnosno u uzorku tkiva dojke i limfnog nodusa, pa tako postoje termini kao što je “pCR”, “near-pCR”, “quasi-pCR”, “comprehensive-pCR2”, “strict-pCR” i

dr. (46, 51, 58, 62). Kako su pCR i near-pCR u istoj prognostičkoj kategoriji, za procenu histološkog odgovora za potrebe ovog ispitivanja, kao histološki odgovor tumora na NACT, smatraju se prihvatljivim obe kategorije (51, 62, 116, 149). Ne smatra se da prisustvo in situ komponente ima prognostički značaj, odnosno ukoliko je inicijalno detektovano postojanje in situ komponente, ne dolazi do njene regresije nakon NACT, a detektovanje nakon NACT nema prognostički značaj.

Smatra se da MRI precizno, tačno i reproducibilno definiše morfološke karakteristike tumora i njihovu promenu kao meru odgovora na NACT sa visokim koeficijentom korelacije (do $r=0.92$) između radiološki definisanih dimenzija tumora, u odnosu na histopatološki definisane dimenzije tumora i sa minimalnim odstupanjima, koja na osnovu meta-analize 19 kliničkih ispitivanja iznosi 0.1 cm (145). U skladu sa publikovanim podacima, u grupi ispitanica ($N=66$), postignuti su očekivano visoki koeficijenti korelacije između radioloških i histopatoloških dimenzija tumora nakon NACT, a u skladu sa predefinisanim kriterijumima: RECIST ($r=0.98$) i volumenom tumora ($r=0.92$), koji se smatraju visoko značajnim ($p<0.0001$). Pored očekivane tačnosti u definisanju morfoloških karakteristika i visokog koeficijenta korelacije MRI sa patološkim dimenzijama tumora, MRI ima senzitivnost 93% u identifikaciji ispitanica kod kojih je postignut histološki odgovor, na osnovu vrednosti redukcije volumena tumora, već posle II ciklusa.

U podgrupi ispitanica, kod kojih je postignut histološki odgovor, koeficijent korelacije između radiološki i histopatološki definisanih dimenzija tumora nakon NACT, bio je očekivano visok, na osnovu procene najveće dimenzije tumora ($r=0.93$; $p<0.0001$) i zapremina (0.89 ; $p<0.0001$). Nešto niže vrednosti u ovoj podgrupi, u odnosu na grupu ispitanica ($N=66$), proističu iz činjenice da su dimenzije tumora nakon NACT u grupi ispitanica kod kojih je postojao histološki odgovor podrazumevale zapreminu tumora definisanu histološki kao manju od 1 cm³.

U podgrupi ispitanica sa LABC – tumorima koji su inicijalno i nakon NACT bili veći od tumora u podgrupi ispitanica sa histološkim odgovorom, takođe je zabeleženo postojanje visokog koeficijenta korelacije između radioloških i histopatološki definisanih dimenzija zapremine tumora ($r=0.92$), što bez obzira na postojanje, odnosno izostanak histološkog odgovora, upućuje na minimalna

odstupanja MRI u proceni dimenzija tumora i potvrđuje stavove utemeljene na osnovu meta-analiza, da je MRI najbolji vizuelni modalitet u proceni tumorskog odgovora na NACT (144).

6 ZAKLJUČAK

1. U proceni tumorskog odgovora karcinoma dojki na NACT, MRI dojki, na osnovu morfološko-dinamskih svojstava tačno, adekvatno i reproducibilno definiše tumorsku leziju i to na osnovu parametara praćenja: promene najvećeg dinametra tumora u skladu sa RECIST, promene volumena tumora, tipa regresije tumora i promene oblika krive postkontrastnog povećanja IS u vremenu.
2. Statistička značajnost promene predefinisanih parametara nakon II ciklusa NACT i nakon završetka NACT, uz visoku korelaciju sa histopatološki definisanim parametrima morfologije tumora – najvećom dimenzijom (RECIST), zapreminom tumora i tipom regresije, potvrđuju validnost MRI protokola, tačnost i reproducibilnost MRI u proceni odgovora na NACT.
3. Praćenje promene vrednosti najvećeg tumorskog dijametra u toku i nakon NACT ima prediktivan značaj u identifikovanju ispitanica kod kojih dolazi do histološkog odgovora – pCR i near-pCR.
4. Definisanje tumorskog volumena na osnovu tri dimenzije tumora i adekvatnog matematičkog modela izračunavanja zapremine elipsoida omogućuje visoku senzitivnost i tačnost MRI u ranom identifikovanju ispitanica kod kojih se očekuje histološki odgovor – već nakon II ciklusa MRI.
5. Na osnovu “MRI fenotipa”: značajnog ranog smanjenja najvećeg dijametra i volumena, ranog odgovora promene dinamskih svojstava, koji podrazumeva fenomen zaravnjenja krive postkontrastnog povećanja IS u vremenu i koncentričan tip regresije tumora, moguće je identifikovati ispitanice kod kojih dolazi do histološkog odgovora.
6. Predefinisani morfološko-dinamski parametri procene tumorskog odgovora imaju prediktivan značaj u proceni hirurškog modaliteta lečenja nakon završetka NACT.

7 LITERATURA

1. Nadrljanski M, Milošević Z, Plešinac-Karapandžić V, Goldner B. Značaj magnetne rezonancije dojki u dijagnostici duktalnog karcinoma in situ. *Srp Arh Celok Lek.* 2013; 141(5-6):402-408.
2. Milošević Z, Spasić N. Magnetna rezonancija dojki – dometi i perspektive kliničke primene. *Srp Arh Celok Lek.* 2004; 132(7-8):260-266.
3. Mansfield P, Morris PG, Ordidge R, et al. Carcinoma of the breast imaged by nuclear magnetic resonance (NMR). *Br J Radiol.* 1979; 52:242-243.
4. Heywang SH, Hahn D, Schmidt H, et al. MR imaging of the breast using Gd-DTPA. *J Comput Assist Tomogr.* 1986; 10:199-204.
5. Heywang SH, Fenzl G, Beck D, et al. Anwendung von Gd-DTPA bei der kernspintomographischen Untersuchung der Mamma. *Fortschr Roentgenstr.* 1986; 145(11):565-571.
6. Young J, Lee M, Morris EA. Breast Magnetic Resonance Imaging: Historical Overview *in* [Eds.] Morris EA, Liberman L. *Breast MRI Diagnosis and Intervention.* Springer, New York 2005
7. Kaiser WA, Zeitler E. MR imaging of the breast: fast imaging sequences with and without Gd-DTPA-preliminary observations. *Radiology,* 1989; 170:681–686.
8. Stack JP, Redmond OM, Codd MB, et al. Breast disease: tissue characterization with Gd-DTPA enhancement profiles. *Radiology,* 1990; 174:491–494.
9. Lehman CD, Schnall MD. Imaging in breast cancer: Magnetic resonance imaging. *Breast Cancer Res.* 2005; 7(5):215-219.
10. Kuhl CK, Mielcareck P, Klaschik S. Dynamic breast MR imaging: are signal intensity time course data useful for differential diagnosis of enhancing lesions? *Radiology,* 1999; 211:101–110.
11. Harms S, Flamig DP, Hesley KL, et al. MR imaging of the breast with rotating delivery of excitation off resonance: clinical experience with pathologic correlation. *Radiology* 1993; 187:493–501.
12. Orel SG, Schnall MD, LiVolsi VA, et al. Suspicious breast lesions: MR imaging with radiologic-pathologic correlation. *Radiology,* 1994; 190:485–493.
13. Kinkel K, Helbich TH, Esserman LJ, et al. Dynamic high- spatial-resolution MR imaging of suspicious breast lesions: diagnostic criteria and interobserver variability. *AJR Am J Roentgenol.* 2000; 175:35–43.

14. Ikeda DM, Hylton NM, Kinkel K, et al. Development, standardization, and testing of a lexicon for reporting contrast-enhanced breast magnetic resonance imaging studies. *J Magn Reson Imaging*. 2001 Jun; 13(6):889-895.
15. Ikeda DM, Hylton NM, Kuhl CK, et al. BI-RADS: Magnetic Resonance Imaging, 1st edition in: D'Orsi CJ, Mendelson EB, Ikeda DM, et al: *Breast Imaging Reporting and Data System: ACR BI-RADS – Breast Imaging Atlas*, Reston, VA, American College of Radiology, 2003
16. Mann RM, Kuhl K, Kinkel K, et al. Breast MRI: guidelines from the European Society of Breast Imaging. *Eur Radiol* 2008; 18:1307-1318.
17. Place de l'IRM mammaire dans le bilan d'extension locorégionale pré thérapeutique du cancer du sein. Note de cadrage. Service Évaluation des actes professionnels. Haute Autorité de Santé, Saint Denis, 2009
18. Sardanelli F, Boetes C, Borish B, et al. Magnetic resonance imaging of the breast: Recommendations from the EUSOMA working group. Position Paper. *European Journal of Cancer* 2010; 46:1296-1316.
19. American College of Radiology Practice Guidelines for the Performance of Contrast-Enhanced Magnetic Resonance Imaging (MRI) of the Breast. Practice Guideline. Revised 2013. Reston, VA, 2013
20. Nadrljanski MM, Milosevic ZC, Plesinac-Karapandzic V, et al. MRI in the evaluation of breast cancer patient response to neoadjuvant chemotherapy: predictive factors for breast conservative surgery. *Diagn Interv Radiol* 2013; 19:463-470.
21. Milošević Z, Bogdanović D. Imidžing dojke i perkutane interventne procedure. In: Nacionalni vodič dobre kliničke prakse za dijagnostikovanje i lečenje raka dojke. Republička stručna komisija za izradu i implementaciju vodiča dobre kliničke prakse, Ministarstvo zdravlja Republike Srbije, Beograd, 2013.
22. GLOBOCAN 2012 (IARC), Section of Cancer Information, <http://globocan.iarc.fr> [Accessed on: 14th February 2014]
23. Incidencija i mortalitet od raka u centralnoj Srbiji 2009. Institut za zaštitu zdravlja Srbije “Dr Milan Jovanović – Batut”, Centar za prevenciju i kontrolu nezaraznih oboljenja, Beograd, 2011.
24. Pekmezović T. Epidemiologija raka dojke. In: Nacionalni vodič dobre kliničke prakse za dijagnostikovanje i lečenje raka dojke. Republička stručna komisija za izradu i implementaciju vodiča dobre kliničke prakse, Ministarstvo zdravlja Republike Srbije, Beograd, 2013.

25. National Cancer Institute, DCCPS, Surveillance Research Program, Cancer Statistics Branch. SEER Program Public Use Data Tapes 1973–1998, November 2000 Submission. Issued: April 2001
26. Seidman H, Gelb SK, Silverberg E et al. Survival experience in the Breast Cancer Detection Demonstration Project. *CA Cancer J Clin* 1987; 37:258-290.
27. Yalcin B. Overview on locally advanced breast cancer: defining, epidemiology, and overview on neoadjuvant therapy. *Exp Oncol*. 2013; 35(4):250-252.
28. Hoeffken K. The European Experience. *Journal of Clinical Oncology* 2001; 19(18 suppl.):112s-117s
29. Jovičević Bekić A. Epidemiologija raka dojke i faktori rizika. In: Šobić V, Vučković Dekić Lj, Nešković-Konstantinović Z. *Novine u dijagnostici i terapiji karcinoma dojke*. Akademija medicinskih nauka Srpskog lekarskog društva. Institut za onkologiju i radiologiju Srbije, Beograd 2005.
30. Makhoul I, Kiwan E. Neoadjuvant systemic treatment of breast cancer. *J Surg Oncol* 2011; 103(4):348-357.
31. Kaufmann M, von Minckwitz G, Bear HD, et al. Recommendations from an international expert panel on the use of neoadjuvant (primary) systemic treatment of operable breast cancer: new perspectives 2006. *Ann Oncol* 2007; 18(12):1927-1933.
32. Kaufmann M, Hortobagyi GN, Goldhirsch A, et al. Recommendations from an international expert panel on the use of neoadjuvant (primary) systemic treatment of operable breast cancer: an update. *J Clin Oncol* 2006; 24(12):1940-1949.
33. Chollet P, Amat S, Cure H, et al. Prognostic significance of a complete pathological response after induction chemotherapy in operable breast cancer. *Br J Cancer* 2002; 86(7):1041-1046.
34. Montagna E, Bagnardi V, Rotmensz N, et al. Pathological complete response after preoperative systemic therapy and outcome: relevance of clinical and biologic baseline features. *Breast Cancer Res Treat* 2010; 124(3):689-699.
35. Huber KE, Carey LA, Wazer DE. Breast cancer molecular subtypes in patients with locally advanced disease: Impact on Prognosis, Patterns of Recurrence, and Response to Therapy. *Seminars in Radiation Oncology* 2009; 19(4):204-210.
36. Singletary SE, Allred C, Ashley P, et al. Revision of the American Joint Committee on Cancer staging system for breast cancer. *J Clin Oncol*. 2002; 20:3628-3636.

37. Giordano S. Update on Locally Advanced Breast Cancer. *The Oncologist* 2003; 8:521-530.
38. American Joint Commission on Cancer. Breast. In: SB Edge, DR Byrd, CC Compton, AG Fritz, FL Greene, A Trotti III, eds. *AJCC cancer staging manual*. 7th edition. New York, NY: Springer; 2010: 345–377.
39. Bonadonna G, Veronesi U, Brambilla C, et al. Primary chemotherapy to avoid mastectomy in tumors with diameters of three centimeters or more. *J Natl Cancer Inst*. 1990; 82(19):1539-1545.
40. Pickles MD, Manton DJ, Lowry M, et al. Prognostic value of pre-treatment DCE-MRI parameters in predicting disease free and overall survival for breast cancer patients undergoing neoadjuvant chemotherapy. *Eur J Radiol* 2009; 71:498-505.
41. Liu SV, Melstrom L, Yao K, et al. Neoadjuvant therapy for breast cancer. *J Surg Oncol* 2010; 101(4):283-291.
42. Bonadonna G, Valagussa P, Brambilla C, et al. Primary chemotherapy in operable breast cancer: eight-year experience at the Milan Cancer Institute. *J Clin Oncol* 1998;16(1):93–100.
43. Thompson AM, Moulder-Thompson SL. Neoadjuvant treatment of breast cancer. *Ann Oncol*. 2012; 23 (suppl.10):x231-x236
44. Hueber J, von Minckwitz G, Denkert C, et al. Effect of neoadjuvant anthracycline-taxane-based chemotherapy in different biological breast cancer phenotypes: overall results from the GeparTrio study. *Breast Cancer Res Treat* 2010; 124:133-140.
45. Smith IC, Heys SD, Hutcheon AW, et al. Neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: significantly enhanced response with docetaxel. *J Clin Oncol*. 2002 Mar 15;20(6):1456-1466.
46. Buzdar A. U., Singletary S. E., Theriault R. L., et al. Prospective evaluation of paclitaxel versus combination chemotherapy with fluorouracil, doxorubicin, and cyclophosphamide as neoadjuvant therapy in patients with operable breast cancer. *J. Clin. Oncol*. 1999; 17:3412-3417.
47. Fisher B, Anderson S, Bryant J, et al. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med*. 2002 Oct 17;347(16):1233-1241.
48. Fisher B, Bryant J, Wolmark N, et al. Effect of preoperative chemotherapy on the outcome of women with operable breast cancer. *J Clin Oncol* 1998;16:2672-2685.

49. Mauri D, Pavlidis N, Ioannidis JPA. Neoadjuvant Versus Adjuvant Systemic Treatment in Breast Cancer: A Meta-Analysis. *JNCI J Natl Cancer Inst.* 2005; 97(3):188-194.
50. Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. Oncology Working Party. EMA/CHMP/205/95/Rev.4, European Medicines Agency, London 2012
51. Kuerer HM, Hunt KK, Newman LA, et al. Neoadjuvant chemotherapy in women with invasive breast carcinoma: conceptual basis and fundamental surgical issues. *J Am Coll Surg.* 2000; 190(3):350-363.
52. Jinno H, Sakata M, Hayashida T, et al. Primary systemic chemotherapy of breast cancer: indication and predictive factors. *Breast Cancer.* 2011; 18:74-79.
53. Gonzalez-Angulo AM, Morales-Vasquez F, Hortobagyi GN. Overview of resistance to systemic therapy in patients with breast cancer. *Adv Exp Med Biol.* 2007; 608:1–22.
54. Coskun U, Gunel N, Onuk E, et al. Effect of different neoadjuvant chemotherapy regimens on locally advanced breast cancer. *Neoplasma.* 2003; 50(3):210-216.
55. National Comprehensive Cancer Network Breast Cancer, Version 3.2103. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines), <http://www.nccn.org>
56. Hudis C, Modi S. Preoperative chemotherapy for breast cancer: miracle or mirage? *JAMA* 2007; 298:2665-2667.
57. Heys SD, Hutcheon AW, Sarkar TK, et al. Neoadjuvant docetaxel in breast cancer: 3-year survival results from the Aberdeen trial. *Clin Breast Cancer* 2002; 3(Suppl. 2):S69-74.
58. von Minckwitz G, Blohmer JU, Costa SD, et al. Neoadjuvant chemotherapy adapted by interim response improves overall survival of primary breast cancer patients e results of the GeparTrio trial. *Cancer Res* 2011; 71(24 Suppl.):103s
59. Connolly R, Stearns V. A multidisciplinary approach to neoadjuvant therapy for primary operable breast cancer. Challenges and opportunities. *Oncology (Williston Park)* 2010; 24(2):135–143.
60. Sachelarie I, Grossbard ML, Chadha M, Feldman S, Ghesani M, Blum RH. Primary systemic therapy of breast cancer. *Oncologist* 2006;11(6):574–589.
61. Seo JH, Kim YH, Kim JS. Meta-analysis of pre-operative aromatase inhibitor versus tamoxifen in postmenopausal women with hormone receptor-positive breast cancer. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2009; 63(2):261-266.

62. Kuerer HM, Newman LA, Smith TL, et al. Clinical course of breast cancer patients with complete pathologic primary tumor and axillary lymph node response to doxorubicine-based neoadjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol* 1999; 17(2):460–469.
63. Heys SD, Chaturvedi S. Primary chemotherapy in breast cancer: the beginning of the end or the end of the beginning for the surgical oncologist? *World J Surg Oncol*. 2003;1
64. Fitzgibbons PL, Page DL, Weaver D, et al. Prognostic factors in breast cancer. College of American Pathologists consensus statement 1999. *Arch Pathol Lab Med* 2000; 124(7):966–978.
65. Lorenzon M, Zuiani C, Londero V, et al. Assessment of breast cancer response to neoadjuvant chemotherapy: is volumetric MRI a reliable tool? *Eur J Radiol*. 2009; 71(1):82-88.
66. Wasser K, Klein SK, Fink C, et al. Evaluation of neoadjuvant chemotherapeutic response of breast cancer using dynamic MRI with thigh temporal resolution. *Eur Radiol* 2003; 13:80–87.
67. Esserman L, Kaplan E, Partridge S, et al. MRI phenotype is associated with response to doxorubicin and cyclophosphamide neoadjuvant chemotherapy in stage III breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2001; 8:549–559.
68. McGuire K, Toro-Burguete J, Dang H, et al. MRI staging after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer: does tumor biology affect accuracy? *Ann Surg Oncol* 2011; 18:3149–3154.
69. Wang XH, Peng WJ, Tan H, Xin C, Mao J. Evaluation of dynamic contrast-enhanced MRI in monitoring early response of locally advanced breast cancer to neoadjuvant chemotherapy. *Chinese-German Journal of Clinical Oncology* 2010; 9:637–642.
70. Arlinghaus LR, Li X, Levy M, et al. Current and future trends in magnetic resonance imaging assessments of the response of breast tumors to neoadjuvant chemotherapy. *J Oncol* 2010; 2010.
71. Lee CH. Problem solving MR imaging of the breast. *Radiol Clin North Am* 2004; 42:919–934.
72. Heywang-Kobrunner SH, Viehweg P, Heinig A, Kuchler CH. Contrast-enhanced MRI of the breast: accuracy, value, controversies, solutions. *Eur J Radiol* 1997; 24:94-108.
73. Enriquez L, Listinsky J. Role of MRI in breast cancer management. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*. 2009; 76(9):525-532.

74. Morris EA. Breast Magnetic Resonance Imaging Lexicon. In: Morris EA, Liberman L, editors. Breast MRI Diagnosis and Intervention. Springer, New York 2005
75. Ceugnart L, Taieb S. Carcinomes invasifs. In: Balleyguier C, Perrot N, editors. IRM Sein-Gynécologie-Obstétrique. Paris, Elsevier-Masson, 2008
76. Thomassin-Naggara I, Siles P, Trop I, et al. How to measure breast cancer tumoral size at MR imaging? *Eur J Radiol.* 2013; 82:e790-e800
77. Bullier B, MacGrogan G, Bonnefoi H, et al. Imaging features of sporadic breast cancer in women under 40 years old: 97 cases. *Eur Radiol.* 2013; 23(12):3237-3245.
78. Agrawal G, Su MY, Nalcioğlu O, et al. Significance of breast lesion descriptors in the ACR BI-RADS MRI lexicon. *Cancer*, 2009; 115(7):1363-1380.
79. Nunes LW, Schnall MD, Orel SG, et al. Breast MR imaging: interpretation model. *Radiology.* 1997 Mar;202(3):833–841.
80. Tozaki M, Igarashi T, Fukuda K. Positive and negative predictive values of BI-RADS-MRI descriptors for focal breast masses. *Magn Reson Med Sci.* 2006 Apr;5(1):7–15.
81. Kaiser WA. Signs in MR-Mammography. Springer-Verlag, Berlin – Heidelberg, 2008
82. Bluemke DA, Gatsonis CA, Chen MH, et al. Magnetic resonance imaging of the breast prior to biopsy. *JAMA.* 2004; 292(22):2735–2742.
83. Kuhl C. The Current Status of Breast MR Imaging. Part I. Choice of Technique, Image Interpretation, Diagnostic Accuracy, and Transfer to Clinical Practice. *Radiology* 2007; 244(2):356-378.
84. Qayyum A, Birdwell RL, Daniel BL, et al. MR imaging features of infiltrating lobular carcinoma of the breast: histopathologic correlation. *AJR Am J Roentgenol* 2002; 178:1227–1232.
85. Szabo BK, Aspelin P, Wiberg MK, Bone B. Dynamic MR imaging of the breast. Analysis of kinetic and morphologic diagnostic criteria. *Acta Radiol* 2003; 44:379 –386.
86. Wolmark N, Wang J, Mamounas E, et al. Preoperative chemotherapy in patients with operable breast cancer: nine-year results from national surgical adjuvant breast and bowel project B-18. *J. Natl. Cancer Inst. Monogr.* 2001; 30: 96–102.
87. McLaughlin R, Hylton N. MRI in breast cancer therapy monitoring. *NMR Biomed.* 2011; 24:712-720.

88. Nadrljanski M, Milosevic Z, Borojevic N. Définir les critères de la réponse tumorale: les limites et les avantages des critères RECIST. *Journal de Radiologie*. 2010; 91:1480
89. Esserman L, Hylton N, Yassa L, et al. Utility of magnetic resonance imaging in the management of breast cancer: evidence for improved preoperative staging. *J Clin Oncol* 1999; 17(1):110–119.
90. Hylton NM, Blume JD, Bernreuter WK, et al. Locally Advanced Breast Cancer: MR Imaging for Prediction of Response to Neoadjuvant Chemotherapy--Results from ACRIN 6657/I-SPY TRIAL. *Radiology* 2012; 263:663-672.
91. Padhani AR, Hayes C, Assersohn L, et al. Prediction of clinicopathologic response of breast cancer to primary chemotherapy at contrast-enhanced MR imaging: initial clinical results. *Radiology*. 2006; 239:361–374.
92. Cocconi G, Di Blasio B, Alberti G, Bisagni G, Botti E, Peracchia G. Problems in evaluating response of primary breast cancer to systemic therapy. *Breast Cancer Res Treat* 1984; 4(4):309–313.
93. Partridge SC, Gibbs JE, Lu Y, et al. Accuracy of MR imaging for revealing residual breast cancer in patients who have undergone neoadjuvant chemotherapy. *Am J Roentgenol* 2002; 179(5):1193–1199.
94. Londero V, Bazzocchi M, Del Frate C, et al. Locally advanced breast cancer: comparison of mammography, sonography and MR imaging in evaluation of residual disease in women receiving neoadjuvant chemotherapy. *Eur Radiology* 2004; 14(8):1371–1379.
95. Verschraegen C, Vinh-Hung V, Cserni G, et al. Modeling Effect of Tumor Size in Early Breast Cancer. *Annals of Surgery* 2005; 241(2):309-318.
96. Michaelson JS, Silverstein M, Sgroi D, et al. The effect of tumor size and lymph node status on breast carcinoma lethality. *Cancer*. 2003;98: 2133–2143.
97. Brenner DJ. Dose, volume, and tumor-control predictions in radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1993;26:171-179.
98. Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92(3):205-216.
99. Padhani AR, Ollivier L. The RECIST criteria: implications for diagnostic radiologists. *British Journal of Radiology*. 2001; 74:983-986.

100. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumors: Revised RECIST guideline (version 1.1) *European Journal of Cancer* 2009; 45:228-247.
101. WHO Handbook for Reporting Results of Cancer Treatment. WHO Offset publication No. 48, World Health Organization, Geneva, 1979
102. Miller AB, Hoogstraten B, Staquet M, Winkler A. Reporting results of cancer treatment. *Cancer* 1981; 47:207-214.
103. Schwartz LH, Ginsberg MS, DeCorate D, et al. Evaluation of Tumor Measurements in Oncology: Use of Film-Based and Electronic Techniques. *Journal of Clinical Oncology* 2000; 18(10):2179-2184.
104. Saini S. Radiologic Measurement of Tumor Size in Clinical Trials: Past, Present and Future. *AJR* 2001; 176:333-334.
105. Park JO, Lee SI, Song SY, et al. Measuring Response in Solid Tumors: Comparison of RECIST and WHO Response Criteria. *Jpn J Clin Oncol* 2003; 33(10):533-537.
106. An YY, Kim SH, Kang BJ et al. MRI volume measurements compared with the RECIST 1.1 for evaluating the response to neoadjuvant chemotherapy for mass-type lesions. *Breast Cancer*, DOI: 10.1007/s12282-012-0388-4
107. Tardivon AA, Ollivier L, El Khoury C, et al. Monitoring therapeutic efficacy in breast carcinomas. *Eur Radiol* 2006; 16:2549-2558.
108. Koscielny S, Tubiana M, Le MG, et al. Breast cancer: relationship between the size of the primary tumour and the probability of metastatic dissemination. *Br J Cancer*. 1984; 49:709-715.
109. Partridge SC, Gibbs J, Lu Y et al. MRI Measurements of Breast Tumor Volume Predict Response to Neoadjuvant Chemotherapy and Recurrence-Free Survival. *AJR* 2005;184:1774-1781.
110. Götti R, Marincek B, Frauenfelder T. Volumétrie et suivi des tumeurs. *Forum Mes Suisse* 2010; 10(5):92-93.
111. Martincich L, Montemurro F, De Rosa G, et al. Monitoring response to primary chemotherapy in breast cancer using dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *Breast Cancer Research and Treatment* 2004; 83:67-76.
112. Martincich L, Montemurro F, Cirillo S, et al. Ruolo della Risonanza Magnetica come fattore predittivo della risposta tumorale a chemoterapia neoadiuvante in pazienti con carcinoma della mammilla localmente avanzato. *La Radiologia Medica* 2003; 106:51-58.

113. Fangberget A, Nilesn LB, Hole KH, et al. Neoadjuvant chemotherapy in breast cancer-response evaluation and prediction of response to treatment using dynamic contrast-enhanced and diffusion-weighted MR imaging. *Eur Radiol* 2011; 21:1188-1199.
114. Cristini V, Frieboes HB, Li X, et al. Non- linear modeling and simulation of tumor growth. In: Bellomo N, Chaplain M, De Angelis E, eds. *Selected topics in cancer modeling: genesis, evolution, immune competition, and therapy*. Boston, Basel, Berlin; Springer (Birkhäuser), 2008; 113– 182.
115. Wapnir IL, Wartenberg DE, Greco RS. Three dimensional staging of breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1996; 41:15–9.
116. Wapnir IL, Barnard N, Wartenberg D, Greco RS. The inverse relationship between microvessel counts and tumor volume in breast cancer. *Breast J* 2001; 7:184-188.
117. Shin SJ, Osborne MP, Moore A, et al. Determination of size in invasive breast carcinoma-pathologic considerations and clinical implications. *Am J Clin Pathol* 2000; 113(Suppl 1):S19–S29.
118. Alderliesten T, Schlieff A, Peterse J, et al. Validation of semiautomatic measurement of the extent of breast tumors using contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *Invest Radiol*. 2007;42(1):42–49.
119. Nakamura S, Kenjo H, Nishio T, et al. Efficacy of 3D-MR mammography for breast conserving surgery after neoadjuvant chemotherapy. *Breast Cancer* 2002; 9(1):15–19.
120. Kim TH, Kang DK, Yim H, et al. Magnetic resonance imaging patterns of tumor regression after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients: correlation with pathological response grading system based on tumor cellularity. *J Comput Asist Tomogr*. 2012; 36(2):200-206.
121. Tozaki M, Kobayashi T, Uno S, et al. Breast-conserving surgery after chemotherapy: value of MDCT for determining tumor distribution and shrinkage pattern. *AJR Am J Roentgenol*. 2006; 186(2):431-439.
122. Thibault F, Nos C, Meunier M, et al. MRI for surgical planning in patients with breast cancer who undergo preoperative chemotherapy. *AJR Am J Roentgenol*. 2004; 183:1159-1168.
123. Raza S, Vallejo M, Chikarmane SA, Birdwell RL. Pure ductal carcinoma in situ: a range of MRI features. *AJR Am J Roentgenol*. 2008; 191:689-699.
124. Loo C, Teerststra HJ, Vijver Mj, et al. Dynamic Contrast/Enhanced MRI for Prediction of Breast Cancer Response to Neoadjuvant Chemotherapy: Initial Results. *AJR Am J Roentgenol*. 2008; 191:1331-1338.

125. Nadrljanski M. Assessment of response to neoadjuvant chemotherapy of breast cancer using functional MRI. *Roentgenologia Radiologia*. 2012; 3:214.
126. Gilles R, Guinebretière JM, Toussaint C, et al. Locally advanced breast cancer: contrast-enhanced subtraction MR imaging of response to preoperative chemotherapy. *Radiology*. 1994; 191:633–638.
127. Rieber A, Zeitler H, Rosenthal H, et al. MRI of breast cancer: influence of chemotherapy on sensitivity. *Br J Radiol* 1997; 70:452–458.
128. Balu-Maestro C, Chapellier C, Bleuse A, et al. Imaging in evaluation of response to neoadjuvant breast cancer treatment benefits in MRI. *Breast Cancer Res Treat* 2002; 72:145–152.
129. Dongfeng H, Daqing M, Erhu J. Dynamic Breast Magnetic Resonance Imaging: Pretreatment Prediction of Tumor Response to Neoadjuvant Chemotherapy. *Clinical Breast Cancer* 2012; 12(2):94-101.
130. El Khoury C, Servois V, Thibault F, et al. MR Quantification of the washout changes in breast tumors under preoperative chemotherapy: Feasibility and preliminary results. *AJR Am J Roentgenol* 2005; 184:1499-1504.
131. Tofts PS. Modeling tracer kinetics in dynamic Gd-DTPA MR imaging. *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 1997; 7(1):91-101.
132. Hayes C, Padhani AR, Leach MO. Assessing changes in tumour vascular function using dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *NMR Biomed* 2002; 15:154-163.
133. De Bazelaire C, Calmon R, Thomassin I, et al. Accuracy of perfusion MRI with high spatial but low temporal resolution to assess invasive breast cancer response to neoadjuvant chemotherapy: a retrospective study. *BMC Cancer* 2011; 11:361
134. Schrading S, Schild H, Kuehr M, et al. Effects of Tamoxifen and Aromatase Inhibitors on Breast Tissue Enhancement in Dynamic Contrast-enhanced Breast MR Imaging: A Longitudinal Intraindividual Cohort Study. *Radiology* 2013; DOI:10.1148/radiol.13131198
135. PubMed.gov, US National Library of Medicine, National Institutes of Health, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed> [Accessed on: 11th February 2014]
136. Egger M, Smith GD, Phillips AN. Meta-analysis: principles and procedures. *BMJ* 1997; 315(7121):1533-1537.
137. Pignon JP, Hill C. Meta-analyses of randomized clinical trials in oncology. *Lancet Oncol*. 2001; 2(8):475-482.

138. Kroetz RL. Methods of meta-analysis: an analysis. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2002; 5(5):467-474.
139. Sackett DL, Straus SE, Richardson WS, et al. Evidence-based medicine: how to practice and teach EBM. 2nd Ed. Edinburgh: Churchill Livingstone, 2000
140. University of Oxford, Centre for Evidence Based Medicine. Levels of Evidence. 2009. Available at: <http://www.cebm.net> [Accessed on: 11th February 2014]
141. Marinovich ML, Sardanelli F, Ciatto S, et al. Early prediction of pathologic response to neoadjuvant therapy in breast cancer: Systemic review of the accuracy of MRI. *The Breast* 2012; 21:669-677.
142. Yuan Y, Chen XS, Liu SY, et al. Accuracy of MRI in prediction of Pathologic Complete Remission in Breast Cancer After Preoperative Therapy: A Meta-Analysis. *AJR Am J Roentgenol*. 2010; 195:260-268.
143. Marinovich ML, Houssami N, Macaskill P, et al. Meta-Analysis of Magnetic Resonance Imaging in Detecting Residual Breast Cancer After Neoadjuvant Therapy. *J Natl Cancer Inst*; 2013;105:321–333.
144. Lobbes MB, Prevost R, Smidt M, et al. The role of magnetic resonance imaging in assessing residual disease and pathologic complete response in breast cancer patients receiving neoadjuvant chemotherapy: a systematic review. *Insights Imaging* 2013; 4:164-175.
145. Marinovich ML, Macaskill P, Irwig L, et al. Meta-analysis of agreement between MRI and pathologic breast tumour size after neoadjuvant chemotherapy. *British Journal of Cancer* 2013; 109(6):1528-1536.
146. Magnevist, Summary of Product Characteristics, U.S. Food and Drug Administration, U.S. Department of Health and Human Services. www.fda.gov [Accessed on: 15th February 2014]
147. OsiriX Aycan Workstation, Summary of Safety and Effectiveness, U.S. Food and Drug Administration, U.S. Department of Health and Human Services. www.fda.gov [Accessed on: 15th February 2014]
148. Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al. *AJCC Cancer Staging Manual*. 7th ed. New York: Springer, 2010
149. Kuerer HM, Newman LA, Buzdar AU, et al. Pathologic tumor response in the breast following neoadjuvant chemotherapy predicts axillary lymph node status. *Cancer J Sci Am* 1998; 4:230-6

150. BiostaTGV, Institut Pierre Louis UMR S 1136, INSERM, UPMC, Réseau Sentinelles. <http://marne.u707.jussieu.fr/biostatgv> [Accessed on: 20th December 2012]
151. Wessa P. Free statistics software – Office for Research Development and Education, 2012 Version 1.1.23-r7. <http://www.wessa.net> [Accessed on: 20th December 2012]
152. Nadrljanski MM, Maksimovic R, Plesinac-Karapandzic V, et al. Découverte fortuite de métastases pulmonaires sur l'IRM du sein chez les patientes atteintes d'un cancer du sein localement avancé. *Feuillets de Radiologie* 2013; 53(6):353-357.
153. Abraham DC, Jones RC, Jones SE, et al. Evaluation of neoadjuvant chemotherapeutic response of locally advanced breast cancer by magnetic resonance imaging. *Cancer*. 1996; 78(1):91-100.
154. Yeh E, Slanetz P, Kopans DB, et al. Prospective comparison of mammography, sonography, and MRI in patients undergoing neoadjuvant chemotherapy for palpable breast cancer. *AJR Am J Roentgenol*. 2005;184(3):868-877.
155. Lobbes M, Prevos R, Smidt M. Response monitoring of breast cancer patients receiving neoadjuvant chemotherapy using breast MRI – a review of current knowledge. *Journal of Cancer Therapeutics and Research* 2012, 1:34
156. Li J-j, Chen C, Gu Y, et al. The Role of Mammographic Calcification in the Neoadjuvant Therapy of Breast Cancer Imaging Evaluation. *PLS ONE* 2014; 9(2):e88853.
157. Rinaldi P, Constantini M, Belli P, et al. Extra-mammary findings in breast MRI. *Eur Radiol* 2011;21:2268-2276
158. Morakkabati-Spitz N, Sondermann E, Schmiedel A, et al. Häufigkeit und Spektrum von Zusatzbefunden ausserhalb des Brustdrüsenparenchyms bei MR-mammographischen Untersuchungen. *Fortschr Roentgenstr* 2003;175:199-202
159. Chen M, Zhan WW, Han BS, et al. Accuracy of physical examination, ultrasonography, and magnetic resonance imaging in predicting response to neo/adjuvant chemotherapy of breast cancer. *Chin Med J* 2012; 125:1862–1866.
160. Norton L. Conceptual and Practical Implications of Breast Tissue Geometry: Toward a More Effective, Less Toxic Therapy. *The Oncologist* 2005; 10(6):370-381.
161. Mehrara E, Forssell-Aronsson E, Ahlman H, Bernhardt P. Quantitative analysis of tumor growth rate and changes in tumor marker level: Specific growth rate versus doubling time. *Acta Oncologica*. 2009; 48:591-597.

162. Mehrara E, Forssell-Aronsson E, Ahlman H, Bernhardt P: Specific growth rate versus doubling time for quantitative characterization of tumor growth rate. *Cancer Res* 2007, 67:3970–3975.
163. Young OE, Valassiadou K, Dixon M. A review of current practices in breast conservation surgery in the UK. *Ann R Coll Surg Engl* 2007; 89:118–123.
164. Tubiana M, Koscielny S. The Natural History of Breast Cancer and the Link between Local Recurrence and Distant Metastases: Implications for Therapy. *Rep. Pract. Oncol. Radiother.* 2001; 6(4):181-195.

PRILOG

Pregled objavljenih radova, sažetaka i usmenih saopštenja proisteklih iz ovog istraživanja.

A. Radovi publikovani in extenso:

1. Nadrljanski MM, Milosevic ZC, Plesinac-Karapandzic V, Maksimovic R. MRI in the evaluation of breast cancer patient response to neoadjuvant chemotherapy: predictive factors for breast conservative surgery. Diagn Interv Radiol. DOI: 10.5152/dir.2013.13201 [Original article in English.] (SCIE, IF=1.031)
2. Nadrljanski M, Maksimovic R, Plesinac-Karapandic V, Markovic-Vasiljkovic B, Hadjidekov GV, Jankovic A, Milosevic ZC. Découverte fortuite de métastases pulmonaires sur l'IRM du sein chez les patientes atteintes d'un cancer du sein localement avancé. Feuilles de Radiologie, DOI: 10.1016/j.frad.2013.07.001 [Educational article / Case series with auto evaluation form for CME, in French.] (SCIE, IF=0.171)

B. Usmena saopštenja i sažeci publikovani u zbornicima radova / elektronskim bazama sa DOI:

1. Nadrljanski M, Maksimovic R, Plesinac-Karapandzic V, Nikitovic M, Markovic-Vasiljkovic B, Milosevic ZC. Tumour compactness in histologic responders and non-responders with locally advanced breast cancer before, during and afterneoadjuvant chemotherapy. ECR 2014, EPOS, DOI: 10.1594/ecr2014/C-1288
2. Nadrljanski MM, Milosevic ZC. Invasive ductal carcinoma with marked necrosis on neoadjuvant chemotherapy: RECIST or mRECIST in MRI assessment of tumour response? Insights Imaging (2013) 4 (Suppl 1):S250

3. **Nadrljanski M.** Assessment of response to neoadjuvant chemotherapy of breast cancer using functional magnetic resonance imaging. *Röntgenologia-Radiologia*, 2012;3:214-215
4. **Nadrljanski M.**, Milosevic Z, Borojevic N. L'efficacité de l'IRM dans l'évaluation de la réponse tumorale à la chimio-thérapie néo-adjuvante. *Journal de Radiologie*. 2010;91(10):1536.
5. **Nadrljanski M.**, Milosevic Z, Borojevic N. Définir les critères de la réponse tumorale: les limites et les avantages des critères RECIST. *Journal de Radiologie*. 2010;91(10):1480.
6. **Nadrljanski MM.**, Milosevic ZC. Breast MRI in assessment of breast carcinoma response to neoadjuvant chemotherapy. Scientific sessions. Book of abstracts. 3rd Serbian National Congress of Radiology, Zlatibor, 2011

BIOGRAFIJA AUTORA



Mirjan M. Nadrljanski, rođen je 30. I 1974. u Pančevu, R. Srbija. Međunarodnu gimnaziju završava u Parizu, sa nagradom ECIS za međunarodnu izuzetnost (ECIS – Award for International Understanding). Diplomirao na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu 2001. god., a posle diplomске magistarske studije završava u Novari, (Univesita' degli studi del Piemonte Orientale "Amedeo Avogadro"), Italija / Vrije Universiteit Brussels, Belgija, iz oblasti medicine u vanrednim situacijama i procene dugoročnih efekata uticaja degradacije životne sredine na ljudsko zdravlje, 2003. god. sa odlikom i stiče zvanje magistra medicinskih nauka (Mr sci. med.). Specijalizaciju iz radiologije završava na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu 2013. god.

Profesionalni angažman počinje u ALIMS – Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije u evaluaciji kliničkih ispitivanja i procene efikasnosti i bezbednosti lekova, gde uzima aktivno učešće u međunarodnom projektu EAR / AFSSAPS / ALIMS (CARDS 2005 SR 05 SO 01), koji podrazumeva stručnu saradnju sa Francuskom Agencijom za lekove (AFSSAPS), u dvogodišnjem trajanju (2007 – 2009.), kao i edukaciju iz oblasti evaluacije kliničkih ispitivanja u onkologiji – CAESAR ("Methodik klinischer Prüfung in der Onkologie", Beč, Austrija). Kao saradnik SZO (WHO Expert for Mission in Montenegro) učestvuje u transferu znanja iz evaluacije kliničkih ispitivanja u CALIMS – Agenciji za lijekove i medicinska sredstva Crne Gore, gde postaje član Nacionalne Komisije za procenu i odobravanje kliničkih ispitivanja.

Zaposlen je u Institutu za onkologiju i radiologiju Srbije od 2009. god. u Službi za radiološku dijagnostiku. Član je ESR, RSNA, ARRS, BSR i EUSOBI. Aktivno učestvuje na ECR sa usmenim saopštenjima i moderacijama sesija iz onkološkog imidžinga. Autor je više publikacija iz ovog domena objavljenih u stranim stručnim časopisima na francuskom i engleskom jeziku.

Govori francuski, engleski i italijanski jezik.

Прилог 1.

Изјава о ауторству

Потписани-а Мр сц. мед. др Мирјан М. Надрљански

број индекса

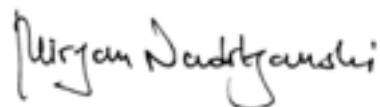
Изјављујем

да је докторска дисертација под насловом

Магнетна резонанција дојки: морфолошки и кинетички параметри у процени одговора карцинома дојке на неoadјувантну хемиотерапију

- резултат сопственог истраживачког рада,
- да предложена дисертација у целини ни у деловима није била предложена за добијање било које дипломе према студијским програмима других високошколских установа,
- да су резултати коректно наведени и
- да нисам кршио/ла ауторска права и користио интелектуалну својину других лица.

Потпис докторанда



У Београду, 26.5.2014.

Прилог 2.

**Изјава о истоветности штампане и електронске
верзије докторског рада**

Име и презиме аутора Мирјан М. Надрљански

Број индекса

Студијски програм Радиологија

Наслов рада

Магнетна резонанција дојки: морфолошки и кинетички параметри у процени одговора карцинома дојке на неoadјувантну хемиотерапију

Ментор Проф. Др Ружица Максимовић

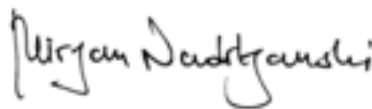
Потписани/а Мр сци. мед. др Мирјан М. Надрљански

Изјављујем да је штампана верзија мог докторског рада истоветна електронској верзији коју сам предао/ла за објављивање на порталу **Дигиталног репозиторијума Универзитета у Београду**.

Дозвољавам да се објаве моји лични подаци везани за добијање академског звања доктора наука, као што су име и презиме, година и место рођења и датум одбране рада.

Ови лични подаци могу се објавити на мрежним страницама дигиталне библиотеке, у електронском каталогу и у публикацијама Универзитета у Београду.

Потпис докторанда



У Београду, 26.5.2014.

Прилог 3.

Изјава о коришћењу

Овлашћујем Универзитетску библиотеку „Светозар Марковић“ да у Дигитални репозиторијум Универзитета у Београду унесе моју докторску дисертацију под насловом:

Магнетна резонанција дојки: морфолошки и кинетички параметри у процени одговора карцинома дојке на неoadјувантну хемиотерапију

која је моје ауторско дело.

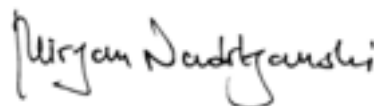
Дисертацију са свим прилозима предао/ла сам у електронском формату погодном за трајно архивирање.

Моју докторску дисертацију похрањену у Дигитални репозиторијум Универзитета у Београду могу да користе сви који поштују одредбе садржане у одабраном типу лиценце Креативне заједнице (Creative Commons) за коју сам се одлучио/ла.

1. Ауторство
2. Ауторство - некомерцијално
3. **Ауторство – некомерцијално – без прераде** ✓
4. Ауторство – некомерцијално – делити под истим условима
5. Ауторство – без прераде
6. Ауторство – делити под истим условима

(Молимо да заокружите само једну од шест понуђених лиценци, кратак опис лиценци дат је на полеђини листа).

Потпис докторанда



У Београду, 26.5.2014.

1. **Ауторство** - Дозвољавање умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце, чак и у комерцијалне сврхе. Ово је најслободнија од свих лиценци.

2. **Ауторство – некомерцијално.** Дозвољавање умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце. Ова лиценца не дозвољава комерцијалну употребу дела.

3. **Ауторство - некомерцијално – без прераде.** Дозвољавање умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, без промена, преобликовања или употребе дела у свом делу, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце. Ова лиценца не дозвољава комерцијалну употребу дела. У односу на све остале лиценце, овом лиценцом се ограничава највећи обим права коришћења дела.

4. **Ауторство - некомерцијално – делити под истим условима.** Дозвољавање умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце и ако се прерада дистрибуира под истом или сличном лиценцом. Ова лиценца не дозвољава комерцијалну употребу дела и прерада.

5. **Ауторство – без прераде.** Дозвољавање умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, без промена, преобликовања или употребе дела у свом делу, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце. Ова лиценца дозвољава комерцијалну употребу дела.

6. **Ауторство - делити под истим условима.** Дозвољавање умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце и ако се прерада дистрибуира под истом или сличном лиценцом. Ова лиценца дозвољава комерцијалну употребу дела и прерада. Слична је софтверским лиценцама, односно лиценцама отвореног кода.