



VILNIAUS UNIVERSITETAS MEDICINOS FAKULTETAS

Medicinos studijų programa

Biomedicinos mokslų instituto Radiologijos, branduolinės medicinos ir medicinos fizikos katedra

Kamilė Radzevičiūtė VI kursas, 14 gr.

VIENTISŲJŲ STUDIJŲ MAGISTRO BAIGIAMASIS DARBAS

**Krūtų magnetinio rezonanso tomografijos ypatumai, paveldėjus vėžio riziką
didinančius genų pakitimus**

**Breast Magnetic Resonance Features of Inherited Cancer Risk-Increasing Gene
Changes**

Darbo vadovas

Doc. Dr. Jurgita Ušinskienė

Katedros vadovas

Prof. dr. Algirdas Edvardas Tamošiūnas

Konsultantas

Dominyka Breimelytė

Vilnius, 2026

Studento elektroninio pašto adresas: kamile.radzeviciute@mf.stud.vu.lt

Turinys

1. SANTRAUKA.....	3
2. SUMMARY.....	5
3. PADĖKA.....	7
4. INTERESŲ KONFLIKTAS.....	7
5. ETIKOS KOMITETO LEIDIMAS.....	7
6. SANTRUMPOS	8
7. SĄVOKOS	9
8. LITERATŪROS APŽVALGA	10
9. METODAI IR TIRIAMIEJI.....	16
10. REZULTATAI	18
11. REZULTATŲ APTARIMAS.....	25
12. IŠVADOS.....	35
13. REKOMENDACIJOS	36
14. LITERATŪROS SĄRAŠAS.....	37

1. SANTRAUKA

Darbo tikslas: įvertinti krūtų magnetinio rezonanso tomografijos (MRT) vaizdinius ypatumus pacientėms, paveldėjusioms vėžio riziką didinančius genų pakitimus, ir nustatyti šių ypatumų sąsajas su klinikinėmis, histologinėmis bei biologinėmis krūties vėžio savybėmis.

Darbo uždaviniai:

1. Įvertinti krūtų MRT vaizdinius požymius pacientėms, paveldėjusioms vėžio riziką didinančius genų pakitimus.
2. Išanalizuoti morfologinius, funkcinis (perfuzinius) ir difuzinius MRT kriterijus (naviko dydį, formą, kraštus, T2 signalo intensyvumą, ADC vertes).
3. Įvertinti MRT radiologinių požymių sąsajas su paveldima genetinė rizika.
4. Įvertinti, ar MRT ypatumai yra reikšmingi paveldimo krūties vėžio kontekste.

Metodai: statistinė analizė atlikta naudojant SPSS programą, taikant aprašomąją statistiką. Kategoriniams MRT požymiams (darinio formos simetrija, kraštų kontūras, vidaus architektūra) ryšiui tiek su fenotipu, tiek su mutacijomis įvertinti taikyta logistinė regresinė analizė su šansų santykio (OR) ir 95 % pasikliautinojo intervalo apskaičiavimu. Tolydžiams kintamiesiems (ADC vertė, Ki-67) taikyta tiesinė regresinė analizė bei daugiafaktorinė dispersinė analizė. Mutacijų (binarinio kintamojo) sąsajoms su MRT požymiais įvertinti papildomai taikyta logistinė regresinė analizė. Daugkartinių palyginimų atveju taikyta Bonferroni korekcija, o statistiškai reikšmingu laikytas rezultatas, kai $p < 0,05$.

Rezultatai: genetinės mutacijos nustatytos 38,2 % pacienčių, dažniausiai – BRCA1 tipo. Molekulinio fenotipo analizė parodė, kad tiriamojoje grupėje dominavo lumininio B tipo fenotipas ir trigubai neigiami navikai, o mutaciją turinčių pacienčių grupėje šie fenotipai nustatyti statistiškai reikšmingai dažniau ($p < 0,05$). Klinikiniai ir morfologiniai duomenys atskleidė, kad dažniausiai nustatyti T2 kategorijos, II stadijos, nemetastazavę, G3 diferenciacijos laipsnio, duktalinės struktūros navikai. Nustatyta statistiškai reikšminga sąsaja tarp genetinių mutacijų buvimo ir išplitimo į regioninius limfmazgius ($p < 0,05$), tuo tarpu kiti klinikiniai rodikliai su mutacijomis reikšmingai nesusiję. MRT požymių analizė parodė, kad dažniausiai nustatyti nesimetriški, heterogeninės struktūros, netaisyklingų kraštų navikai, tačiau statistiškai reikšmingų nepriklausomų sąsajų tarp šių požymių ir genetinių mutacijų nenustatyta (visi $p > 0,15$). Logistinė regresinė analizė neparodė statistiškai reikšmingų nepriklausomų sąsajų tarp naviko fenotipo ir vertintų MRT

požymių — nei simetrijos, nei kraštų kontūro, nei vidaus architektūros atžvilgiu (visi $p > 0,05$). Tiesinė regresija parodė reikšmingą fenotipo sąsają su ADC vertėmis ($p = 0,010$), tačiau daugiafaktorinė analizė statistiškai reikšmingo skirtumo tarp grupių nenustatė, tai gali būti susiję su maža imtimi. T2 signalo intensyvumas nei su mutacijomis, nei su fenotipu reikšmingai nesusijęs ($p > 0,05$).

Išvados: krūtų MRT vaizdiniai požymiai pacientėms, turinčioms paveldimų krūties vėžio riziką didinančių genų pakitimų, nepasižymi specifiniu radiologiniu profiliu ir statistiškai reikšmingai nesiskiria nuo mutacijų neturinčių pacienčių. Statistiškai reikšmingų nepriklausomų sąsajų tarp naviko fenotipo ir MRT morfologinių požymių (simetrijos, kraštų kontūro, vidaus architektūros) nenustatyta. Tiesinė regresija parodė fenotipo sąsają su ADC vertėmis ($p = 0,010$), tačiau daugiafaktorinė analizė šio ryšio nepatvirtino. Tai rodo, kad radiologiniai radiniai pirmiausia atspindi naviko biologines savybes, o ne genetinį statusą. Tuo tarpu genetinių mutacijų buvimas reikšmingai siejosi su agresyvesniais naviko biologiniais potipiais ir išplitimu į regioninius limfmazgius, patvirtinant genetinių veiksnių svarbą naviko biologiniame agresyvume. Tai rodo, kad MRT radinių interpretacija turėtų būti grindžiama kompleksiniu požiūriu, integruojant radiologinius, genetinius ir histologinius duomenis.

Raktiniai žodžiai: krūties vėžys, BRCA mutacija, magnetinio rezonanso tomografija, paveldimas vėžys, molekulinis fenotipas.

2. SUMMARY

Aim of the study: To evaluate breast MRI features in patients with inherited cancer-predisposing gene alterations and determine their associations with clinical, histological, and biological characteristics of breast cancer.

Objectives of the study:

1. To evaluate breast MRI features in patients with hereditary cancer-predisposing genetic mutations.
2. To analyze morphological, functional, and diffusion MRI parameters, including tumor size, shape, margins, contrast dynamics, T2 signal intensity, and ADC values.
3. To assess associations between MRI features and hereditary genetic risk.
4. To evaluate whether MRI features are significant in hereditary breast cancer context.

Methods: Statistical analysis was performed using SPSS. Logistic regression with odds ratios (OR) and 95% confidence intervals (CI) assessed associations between categorical MRI features (symmetry, margins, internal architecture) and tumor phenotype/mutation status. Linear regression and multifactorial variance analysis were used for continuous variables (ADC values, Ki-67). Bonferroni correction was applied for multiple comparisons; $p < 0.05$ was considered statistically significant.

Results: Genetic mutations were identified in 38.2% of patients, predominantly BRCA1. Luminal B and triple-negative phenotypes predominated and were significantly more frequent in mutation carriers ($p < 0.05$). Most tumors were T2 category, stage II, non-metastatic, grade 3, ductal-type. Genetic mutations were significantly associated with advanced lymph node involvement ($p < 0.05$), but not with other clinical parameters. MRI analysis showed asymmetric, heterogeneous, irregular-margin tumors were most common; however, genetic mutations did not significantly predict these features (all $p > 0.15$). No significant independent associations were found between tumor phenotype and MRI morphological features (all $p > 0.05$). Linear regression showed phenotype-ADC association ($p = 0.010$), but multifactorial analysis did not confirm significant group differences, possibly due to small sample size. T2 signal intensity was not associated with mutations or phenotype ($p > 0.05$).

Conclusions: Breast MRI features in patients with hereditary breast cancer mutations show no specific radiological pattern and do not significantly differ from patients without mutations. MRI characteristics are more closely associated with tumor molecular phenotype than genetic mutation status. No significant independent associations were identified between phenotype and MRI morphological features. Linear regression showed phenotype-ADC association ($p = 0.010$), but multifactorial analysis did not confirm this. Radiological findings primarily reflect tumor biological properties rather than genetic status. However, genetic mutations are associated with more aggressive biological subtypes and advanced lymph node involvement, confirming the importance of genetic factors in tumor biological aggressiveness. MRI findings should be interpreted using a comprehensive approach integrating radiological, genetic, and histological data.

Keywords: breast cancer, BRCA mutation, magnetic resonance imaging, hereditary cancer, molecular phenotype.

3. PADĖKA

Labai dėkoju magistrinio darbo vadovei Doc. dr. Jurgitai Ušinskienei už pasidalintą patirtį, žinias bei pagalbą ruošiant baigiamąjį magistro darbą.

4. INTERESŲ KONFLIKTAS

Autorei interesų konflikto nebuvo.

5. ETIKOS KOMITETO LEIDIMAS

Biomedicininio tyrimo „Krūties vėžio BRCA1/2 mutacijų radiogenominė raiška”
Bioetikos leidimo Nr. 2022/6-1452-920

6. SANTRUMPOS

1. ADC – aparatyvus difuzijos koeficientas
2. BRCA1 – 1 tipo krūties vėžio geno mutacija.
3. BRCA2 – 2 tipo krūties vėžio geno mutacija.
4. DNA / DNR – deoksiribonukleorūgštis.
5. ER – estrogenų receptoriai.
6. HER2 – žmogaus epidermio augimo faktoriaus receptoriaus 2.
7. Ki-67 – ląstelių proliferacijos indeksas.
8. MRT – magnetinio rezonanso tomografija.
9. M0 – atokių metastazių nėra.
10. M1 – nustatytos atokios metastazės.
11. N0 – išplitimas į regioninius limfmazgius nėra.
12. N1–N3 – rastas išplitimas į regioninius limfmazgius.
13. PARP – poli(ADP-ribozės) polimerazė.
14. PR – progesterono receptoriai.
15. SPSS – statistinės analizės programų paketas „Statistical Package for the Social Sciences“.
16. T1 – lokalus navikas ≤ 2 cm
17. T2 – navikas nuo 2 iki 5 cm;
18. T3 - navikas didesnis nei 5 cm;
19. T4 – bet kokio dydžio navikas, išplitęs į krūtinės sieną, odą ar sukelia uždegimą
20. TNM – naviko, limfmazgių ir metastazių klasifikacijos sistema.

7. SĄVOKOS

1. Adenokarcinoma – piktybinis navikas, išsivystantis iš liaukinio epitelio.
2. Biologinis fenotipas – naviko savybių visuma, apibūdinama pagal receptorių raišką, proliferacinį aktyvumą ir kitus biologinius požymius.
3. Duktalinė karcinoma – iš pieno latako epitelio kilęs piktybinis krūties navikas.
4. Diferenciacijos laipsnis (G) – naviko ląstelių panašumo į normalius audinius rodiklis, parodantis naviko piktybiškumo laipsnį.
5. Difuzijos svertinės sekos – MRT sekos, leidžiančios vertinti vandens molekulių judėjimą audiniuose.
6. Fenotipas – krūties vėžio biologinis potipis, nustatomas pagal ER, PR, HER2 ir Ki-67 raišką.
7. Heterogeninė struktūra – netolygios vidaus sandaros navikas, kuriame matomi skirtingo intensyvumo ar sudėties plotai.
8. Histologinis tipas – naviko klasifikacija pagal mikroskopinę audinio sandarą.
9. Homogeninė struktūra – tolygios vidaus sandaros navikas.
10. Karcinoma – piktybinis navikas, kilęs iš epitelinių ląstelių.
11. Lobulinė karcinoma – iš krūties skiltelių epitelio kilęs piktybinis navikas.
12. Multikolinearumas – reiškinys, kai statistiniame modelyje nepriklausomi kintamieji yra tarpusavyje stipriai susiję.
13. Paveldimas krūties vėžys – krūties vėžys, susijęs su germinalinėmis mutacijomis, perduodamomis šeimoje.
14. Proliferacinis aktyvumas – naviko ląstelių dauginimosi intensyvumas.
15. Darinio formos simetrija – MRT požymis, apibūdinantis, ar naviko darinys yra simetriškos formos abiejų pusių atžvilgiu.
16. Trigubai neigiamas – krūties vėžio fenotipas, kai navikas neturi ER, PR ir HER2 raiškos.
17. Vidaus architektūra – naviko vidaus struktūros organizacija, vertinama radiologiškai.
18. Kontrasto kaupimosi ir išsiplovimo dinamika (angl. wash-in / wash-out) – apibūdina dinaminį kontrastinės medžiagos pasiskirstymą navike, leidžiantį įvertinti jo vaskuliarizaciją ir galimą biologinį agresyvumą.

8. LITERATŪROS APŽVALGA

Epidemiologija

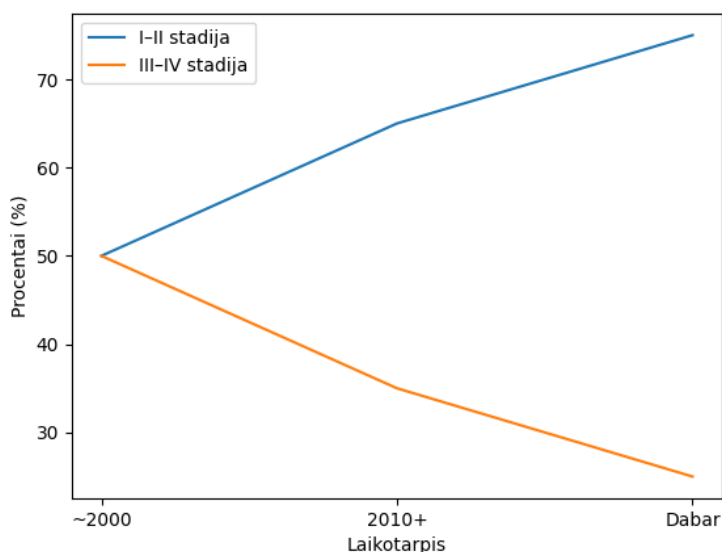
Krūties vėžys šiuo metu yra dažniausia onkologinė moterų liga visame pasaulyje ir viena pagrindinių moterų mirtingumo priežasčių nuo vėžio. 2020 metais ši liga pirmą kartą aplenkė plaučių vėžį ir tapo dažniausia onkologine liga – per metus diagnozuota daugiau kaip 2,3 milijono naujų atvejų, o nuo jos mirė apie 685 tūkstančius moterų (1). Tokie skaičiai rodo, kad krūties vėžys yra globali sveikatos problema. Prognozuojama, kad sergamumas ateityje dar didės, nes visuomenė senėja, moterų gyvenimo būdas keičiasi, o gerėjant diagnostikos galimybėms nustatoma vis daugiau atvejų ankstyvose stadijose. Ši teiginį pagrindžia epidemiologiniai tyrimai, rodantys, kad dėl atrankinių mamografijos programų didėja ankstyvų (I stadijos ir *in situ*) krūties vėžio formų nustatymo dažnis, o pažengusių stadijų atvejų dalis mažėja tiek Lietuvoje, tiek tarptautiniu mastu (2, 3).

Lietuvoje ši liga taip pat yra dažniausia moterų onkologinė patologija. Kasmet nustatoma apie 1600–1800 naujų krūties vėžio atvejų, o mirtingumas išlieka vienas didžiausių tarp visų moterų vėžių (4). Paskutiniaisiais dešimtmečiais stebimas aiškus sergamumo augimas ir laipsniškas mirtingumo mažėjimas: 2010 m. Lietuvoje buvo užregistruota apie 1300 naujų atvejų, o 2023 m. – jau 1750 atvejų, t. y. padidėjimas siekia beveik 35 %. Tuo pačiu laikotarpiu metinis mirčių skaičius sumažėjo nuo apie 550 iki apie 450, tai rodo diagnostikos ir gydymo pažangą (5).

Pastaraisiais dešimtmečiais vis daugiau dėmesio skiriama ne tik bendram krūties vėžio sergamumui, bet ir ligos stadijų pasiskirstymo pokyčiams laikui bėgant. Tyrimai rodo aiškią tendenciją, kad didėja ankstyvųjų (I stadijos) krūties vėžio atvejų dalis, o pažengusių (II–IV stadijų) atvejų dalis mažėja (2). Pavyzdžiui, Lietuvoje atliktame populiaciniame tyrime nustatyta, kad I stadijos krūties vėžio dažnis reikšmingai padidėjo, tuo tarpu pažengusių stadijų navikų dažnis turėjo tendenciją mažėti (2). Panašios tendencijos stebimos ir tarptautiniu mastu – aukštesnio ekonominio išsivystymo šalyse mažėja metastazavusių (IV stadijos) krūties vėžio atvejų dalis, o didesnė dalis navikų diagnozuojama ankstyvose stadijose (3,6).

Šie pokyčiai siejami su plačiau taikomomis atrankinėmis mamografijos programomis, didėjančiu visuomenės informuotumu ir gerėjančiomis diagnostikos galimybėmis, kurios leidžia aptikti navikus dar lokalizuotoje stadijoje (3). Be to, įrodyta, kad organizuotos patikros programos didina ankstyvos stadijos (įskaitant *in situ* ir lokalizuotus navikus) diagnostikos dažnį ir kartu mažina vėlyvų stadijų nustatymą (7,8). Šios tendencijos apibendrintai pateiktos 1 paveiksle, kuriame atsispindi krūties vėžio stadijų pasiskirstymo pokyčiai laikui bėgant.

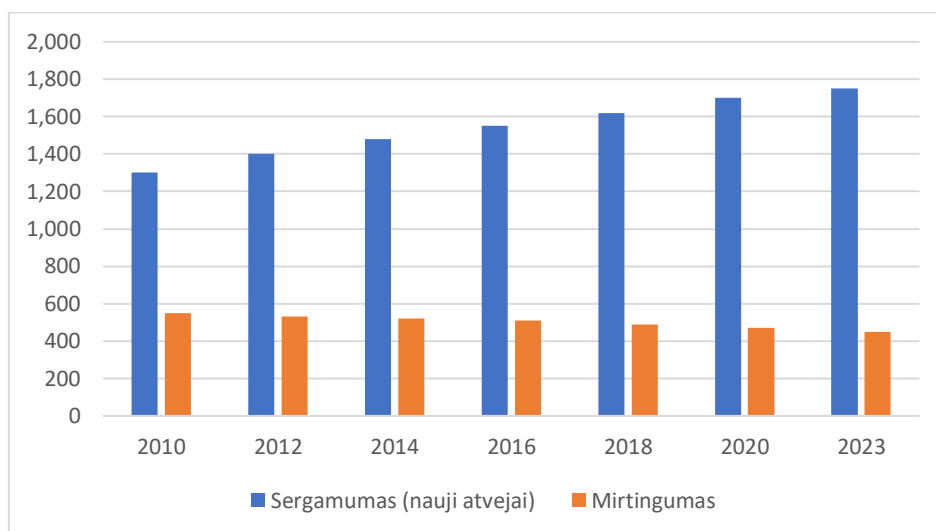
1 pav. Krūties vėžio stadijų pasiskirstymo pokyčiai laikui bėgant



Šaltinis: sudaryta autorės pagal: (7,8)

Nors krūties vėžys diagnozuojamas vis dažniau, dėl efektyvesnės ankstyvos diagnostikos ir pažangių gydymo metodų vis daugiau moterų sėkmingai pasveiksta. Penkerių metų išgyvenamumas ankstyvosiose stadijose viršija 90 %, tačiau esant išplitusiam ar metastazavusiam procesui sumažėja iki 20–25 % (8). Todėl ankstyva diagnostika išlieka kertiniu veiksnio mažinant moterų mirtingumą nuo šios ligos. Šią tendenciją iliustruoja 2 paveiksle pateikti duomenys, kuriuose matyti krūties vėžio sergamumo didėjimas ir mirtingumo mažėjimas Lietuvoje 2010–2023 m. laikotarpiu.

2 pav. Krūties vėžio sergamumo ir mirtingumo dinamika Lietuvoje 2010–2023 m. (8)



Šaltinis: sudaryta autorės pagal: (8)

Etiologija

Krūties vėžio vystymąsi lemia daug tarpusavyje susijusių veiksnių. Paveldimumas yra vienas iš jų, tačiau didžioji dauguma atvejų yra sporadiniai, kuriems įtaką daro hormoninė aplinka, gyvenimo būdas ir aplinkos veiksniai (9). Svarbiausias rizikos veiksnys yra ilgalaikis estrogenų poveikis. Ankstyva menarchė ar vėlyva menopauzė pailgina bendrą estrogenų veikimo laiką, todėl moterys ilgiau išlieka veikiamos hormonų, o tai padidina krūties vėžio riziką. Didesnė rizika nustatoma ir moterims, kurios niekada negimdė arba gimdė pirmą kartą vyresniame amžiuje. Be to, svarbus veiksnys yra ir ilgalaikė pakaitinė hormonų terapija, nes ji gali papildomai skatinti nuo hormonų priklausomų navikų vystymąsi (10).

Gyvenimo būdas yra dar vienas labai svarbus rizikos veiksnys. Nutukimas, ypač po menopauzės, padidina riziką dėl didesnės periferinės estrogenų gamybos riebaliniame audinyje. Mažas fizinis aktyvumas, nesubalansuota mityba bei gausus sočiųjų riebalų vartojimas taip pat siejami su didesne krūties vėžio rizika. Alkoholio vartojimas turi aiškiai įrodytą ryšį – kiekvienas papildomas 10g gryno alkoholio per dieną padidina riziką 7–10 % (11). Dėl tabako poveikio diskusijos truko ilgai, tačiau dabar yra duomenų, kad anksti pradėtas rūkymas ir ilgas rūkymo stažas gali padidinti riziką, ypač premenopauzės amžiaus moterims (12). Reikšmingas rizikos veiksnys yra ir jonizuojanti spinduliuotė. Moterims, kurios jaunystėje dėl Hodžkino limfomos buvo gydytos spinduline terapija, rizika susirgti krūties vėžiu yra kelis kartus didesnė nei bendroje populiacijoje (13).

Paveldimumas

Apie 5–10 % visų krūties vėžio atvejų yra paveldimi ir susiję su germinalinėmis mutacijomis genuose, atsakinguose už DNR pažaidos taisymą (9). Svarbiausi yra BRCA1 ir BRCA2 genai, kurie kartu sudaro apie ketvirtadalį paveldimų krūties vėžio atvejų (14). BRCA1 yra 17q21 chromosomoje, o BRCA2 – 13q12 chromosomoje. Jie koduoja baltymus, dalyvaujančius homologinės rekombinacijos procese, todėl yra atsakingi už DNR dvigrandės lūžių taisymą, chromosomų stabilumo palaikymą ir ląstelės ciklo kontrolę (15). Jeigu bent viename iš šių genų atsiranda mutacija, ląstelės gebėjimas taisyti DNR pažeidimus tampa ribotas, todėl kaupiasi genetinės klaidos, kurios ilgainiui lemia naviko vystymąsi. Mutacijos perduodamos autosominiu dominantiniu būdu, tad kiekvienas pirmos eilės giminaitis turi apie 50% tikimybę paveldėti defektinį geną (16).

BRCA1 mutacijos nešiotojos turi 65–80 % riziką per gyvenimą susirgti krūties vėžiu, o BRCA2 – 45–70 % (17). Be to, BRCA1 siejamos su 39–46 % kiaušidžių vėžio rizika, o BRCA2 – su 12–20 %. BRCA2 mutacijos padidina ir kitų navikų riziką, tokių kaip kasos vėžys, melanoma, o vyrams – prostatos ir krūties vėžys (18). Klinikinėje praktikoje yra pastebimi skirtumai: BRCA1 mutacijų atvejais navikų molekulinis fenotipas dažniausiai yra trigubai neigiamas, šie navikai pasižymi agresyvia eiga, dideliu proliferacijos greičiu ir blogesne prognoze (19). Tuo tarpu BRCA2 atvejais dažniau nustatomi hormonams jautrūs navikai, todėl gydymo galimybės platesnės, o prognozė palankesnė. Be to, BRCA1 mutacijų atvejų navikai dažniausiai yra daugiacentriški ir daugižidiniai, o BRCA2 – vieno židinio (20).

Dėl didelės rizikos šiai pacientų grupei dažnai taikomos profilaktinės priemonės, tokios kaip abipusė mastektomija ar salpingo-ooforektomija. Be chirurginio gydymo, svarbią vietą užima ir farmakologinė terapija – PARP inhibitoriai, kurie sukelia sintetinį letalumą ir selektyviai žudo naviko ląsteles (21).

Pagrindiniai krūties vėžio molekuliniai fenotipai

Pagal pagrindinių molekulinų žymenų – estrogeno (ER), progesterono (PR), HER2 receptorių ir Ki-67 proliferacijos indekso – raišką, krūties vėžys skirstomas į kelis molekulinius fenotipus, kurie lemia ligos eigą, prognozę ir gydymo strategiją (1 lentelė) (22). Luminalio A tipo fenotipas pasižymi teigiamais ER ir PR receptoriais, neigiama HER2 raiška bei žemu Ki-67 indeksu, jam būdingas lėtas augimas, gera prognozė ir puikus atsakas į hormoninę terapiją (22,23). Luminalio B tipo fenotipas taip pat dažnai yra hormonams jautrus (ER+, PR±), tačiau gali turėti teigiamą HER2 raišką ir aukštesnį Ki-67 indeksą, todėl pasižymi didesniu proliferaciniu aktyvumu ir reikalauja kombinuoto gydymo hormoniniais bei chemoterapiniais vaistais (22, 23). HER2 teigiamas fenotipas (ER–, PR–, HER2+) yra agresyvesnis, tačiau šiuo metu sėkmingai gydomas tikslinėmis anti-HER2 terapijomis, tokiomis kaip trastuzumabas ar pertuzumabas (24). Tuo tarpu trigubai neigiamas fenotipas (ER–, PR–, HER2–) laikomas labiausiai agresyviu ir dažnai siejamas su BRCA1 mutacijomis, jam būdingas aukštas Ki-67 indeksas, greitas augimas ir dažnos metastazės, todėl taikoma tik chemoterapija (22, 25). Ši molekulinė klasifikacija leidžia tiksliau įvertinti naviko biologinį elgesį ir pasirinkti individualizuotą gydymo strategiją, pagerinančią pacientų išgyvenamumą (23, 24, 25).

1 lent. Pagrindiniai krūties vėžio molekuliniai fenotipai ir jų molekulinį žymenų raiška

Krūties vėžio fenotipas	Molekulinį žymenų raiška
Luminalinio A tipo fenotipas	ER+, PR+, HER2–, Ki-67 < 14 %
Luminalinio B tipo fenotipas	ER+, PR±, HER2±, Ki-67 ≥ 14 %
HER2 teigiamas	ER–, PR–, HER2+, Ki-67 aukšta
Trigubai neigiamas	ER–, PR–, HER2–, Ki-67 labai aukštas

Šaltinis: sudaryta autorės pagal: (22)

Radiologinių požymių reikšmė krūties vėžio diagnostikoje

Krūties vėžio diagnostikoje taikomi įvairūs radiologiniai metodai, tokie kaip mamografija, ultragarsinis tyrimas ir magnetinio rezonanso tomografija (MRT). Mamografija yra plačiausiai naudojamas atrankinės diagnostikos metodas, tačiau jos jautrumas sumažėja esant tankiam krūties audiniui, todėl kai kuriais atvejais gali būti nepakankamas tiksliam navikinių pakitimų nustatymui (26). Ultragarsinis tyrimas dažnai naudojamas kaip papildomas metodas, tačiau jo diagnostinė vertė priklauso nuo audinio struktūros ir tyrimo atlikimo kokybės. Dėl šių priežasčių MRT laikoma jautriausiu neinvaziniu krūtų vaizdinimo metodu, ypač pacientėms su tankiu krūties audiniu ar padidinta paveldima krūties vėžio rizika (27).

MRT leidžia įvertinti ne tik naviko buvimą, bet ir jo išplitimą, daugiacentriškumą, santykį su aplinkinėmis struktūromis bei abipusius krūtų pakitimus. Tai ypač svarbu paveldimos krūties vėžio rizikos grupėse, kuriose liga dažnai pasireiškia ankstesniame amžiuje ir pasižymi agresyvesniu biologiniu elgesiu (26). Pacienčių amžius yra reikšmingas klinikinis veiksnys, galintis turėti įtakos krūties audinio tankiui ir naviko biologinėms savybėms. Jaunesnio amžiaus moterims dažniau nustatomi didesnio proliferacinio aktyvumo navikai, tuo tarpu vyresniame amžiuje dažniau diagnozuojami hormonams jautrūs, lėčiau progresuojantys krūties vėžiai (8). Šie skirtumai atsispindi ir MRT vaizduose, kuriuose vertinami naviko dydis, lokalizacija, simetrija ir morfologinės savybės.

Naviko histologinis tipas ir molekulinis fenotipas daro reikšmingą įtaką MRT radiologiniams požymiams. Infiltracinė latakinė karcinoma dažniausiai MRT vaizduose pasireiškia kaip netaisyklingos formos, nelygiais ar spikuliuotais kraštais darinys, tuo tarpu infiltruojanti lobulinė karcinoma gali augti difuziškai ir būti sunkiau atpažįstama (19). Trigubai neigiami krūties vėžiai

dažniau pasižymi agresyvia eiga ir MRT vaizduose demonstruoja intensyvių kontrasto kaupimą, greitą kontrastinės medžiagos pritekėjimą, ryškių kontrastinės medžiagos išsiplovimą, neaiškius kraštus ir heterogenišką vidaus architektūrą, tai gali būti siejama su didesniu metastazavimo potencialu (20).

Dinaminės kontrastinės MRT sekos leidžia vertinti kontrasto kaupimosi pobūdį, kuris apibūdinamas pagal kontrastinės medžiagos pritekėjimo ir išsiplovimo charakteristikas. Greitas kontrasto kaupimasis ir ryškus išplovimas dažniau būdingas piktybiniams, gerai vaskuliarizuotiems ir biologiškai agresyviems navikams, tuo tarpu lėtesnė kontrastinė dinamika gali būti susijusi su mažesnio piktybiškumo procesais (24). Be kontrastinės dinamikos, MRT metu vertinami ir morfologiniai požymiai, tokie kaip darinio forma, kontūrų aiškumas, kraštų pobūdis bei vidaus struktūra, kurie yra svarbūs diferencijuojant gerybinius ir piktybinius pakitimus (25).

Papildomą informaciją apie naviko biologines savybes suteikia difuzijos svertinės MRT sekos, leidžiančios apskaičiuoti aparatyviosios difuzijos koeficiento (ADC) vertes. ADC vertės siejamos su naviko biologija — jų pasiskirstymas gali skirtis priklausomai nuo naviko ląstelių tankio, nekrozės pobūdžio ir molekulinio fenotipo (27). T2 signalo intensyvumo vertinimas taip pat gali suteikti papildomos informacijos apie nekrozinis ar edeminius pokyčius naviko audinyje (28).

Atskirą reikšmę krūčių MRT vertinime turi paveldėta genetinė rizika, susijusi su vėžio riziką didinančiais genų pakitimais, ypač BRCA1 ir BRCA2 mutacijomis. Šių genų mutacijos lemia ne tik didesnę krūties vėžio išsivystymo tikimybę, bet ir specifinį navikų biologinį elgesį, kuris atsispindi MRT vaizdiniuose požymiuose (9). Paveldimo krūties vėžio atvejais dažniau nustatomi agresyvesni navikai, pasižymintys didesniu proliferaciniu aktyvumu, greitesniu augimu ir didesniu genetiniu nestabilumu, todėl jų radiologinės charakteristikos gali skirtis nuo sporadinių krūties vėžio atvejų (17). MRT tyrimuose pacientėms, paveldėjusioms vėžio riziką didinančius genų pakitimus, dažniau stebimi ryškesnė kontrasto kaupimosi dinamika, greitesnis kontrastinės medžiagos pritekėjimas, dažnesnis kontrastinės medžiagos išsiplovimo fenomenas, heterogeniška vidaus architektūra ir mažesnės ADC vertės, atspindinčios didesnę ląstelių tankį (22). Be to, šiai pacienčių grupei būdingas ankstesnis ligos pasireiškimo amžius, dažnesnis daugiacentriškumas ir abipusis krūčių pažeidimas, todėl MRT tampa ypač svarbiu metodu ankstyvam ligos nustatymui ir išplitimo įvertinimui (29). Tai ypač reikšminga BRCA1 ir BRCA2 mutacijų nešiotojoms, nes šioje grupėje krūties vėžys dažnai pasižymi agresyvia eiga, greitu progresavimu ir didesne ankstyvų metastazių rizika, todėl laiku nustatyta diagnozė turi esminę įtaką gydymo taktikai ir išgyvenamumui. MRT, pasižyminti dideliu jautrumu, sudaro galimybę aptikti navikus ankstyvose stadijose, kai jie dar yra nedideli ir kliniškai nepasireiškę.

Vis dėlto, vien vizualinis MRT vaizdų vertinimas turi tam tikrų ribotumą, nes dalis struktūrinių ir tekstūrinių audinio pokyčių gali būti sunkiai pastebimi subjektyviai vertinant vaizdus. Dėl šios priežasties svarbu sistemingai vertinti radiologinius požymius, kurie apima morfologinius, funkcinis ir difuzinius parametrus (27, 24). Morfologiniai požymiai apima naviko dydį, formą, kraštų pobūdį ir vidaus struktūrą. Funkciniai požymiai vertinami pagal kontrastinės medžiagos kaupimosi dinamiką, ypač kontrastinės medžiagos pritekėjimą ir išsiplovimą, kurie gali atspindėti naviko vaskuliarizaciją ir biologinį aktyvumą (24). Difuziniai parametrai, tokie kaip tariamosios difuzijos koeficiento (ADC) vertės, leidžia įvertinti audinio ląsteliškumą ir naviko agresyvumą (27). Šių radiologinių požymių visuminis vertinimas leidžia geriau suprasti naviko biologines savybes ir padeda diferencijuoti skirtingus krūties vėžio tipus bei jų agresyvumą (27, 24).

Apibendrinant, BRCA mutacijų nešiotojoms būdingas specifinis naviko biologinis profilis, kuris gali atspindėti MRT radiologiniuose požymiuose. Tačiau šiuo metu trūksta vienareikšmių duomenų apie tai, ar MRT požymiai gali būti naudojami kaip nepriklausomi paveldimos genetinės rizikos žymenys, ar jie pirmiausia atspindi naviko molekulinį fenotipą. Šio tyrimo tikslas — prisidėti prie šios klinikinės problemos sprendimo, sistemingai įvertinant MRT radiologinius požymius ir jų sąsajas su genetiniais ir biologiniais krūties vėžio charakteristikomis Lietuvos pacienčių populiacijoje.

9. METODAI IR TIRIAMIEJI

9.1. Tyrimo organizavimas.

Tyrimas buvo atliktas kaip retrospektyvinė duomenų analizė. Analizuoti pacientų, kuriems atlikta krūtų magnetinio rezonanso tomografija (MRT) ir genetiniai tyrimai dėl paveldimų krūties vėžio riziką didinančių genų pakitimų, klinikiniai ir radiologiniai duomenys. Duomenys buvo renkami iš ligos istorijų ir radiologinių vaizdų, jų aprašų. Tyrimo metu buvo vertinami MRT radiologiniai požymiai ir jų sąsajos su nustatytais genetiniais pakitimais bei naviko fenotipais.

9.2. Tyrimo objektas.

Tyrimo objektas – krūtų magnetinio rezonanso tomografijos radiologiniai požymiai pacientėms, kurioms nustatyti paveldimi krūties vėžio riziką didinantys genų pakitimai. Vertinti MRT metu nustatyta darinio formos simetrija, kraštų kontūras, vidaus architektūra, T2 signalo intensyvumas ir ADC verčių ypatumai.

9.3. Tiriamųjų atranka (populiacija, imtis).

Tyrimo populiaciją sudarė pacientės, kurioms buvo atlikta krūtų magnetinio rezonanso tomografija ir genetiniai tyrimai dėl paveldimų krūties vėžio riziką didinančių genų pakitimų. Į tyrimą buvo įtrauktos pacientės, kurių medicininėje dokumentacijoje buvo pakankamai duomenų apie MRT radiologinius požymius ir genetinių tyrimų rezultatus, taip pat tik tos, kurios turėjo solidinį, išmatuojamą krūties naviko darinį, kurį buvo galima segmentuoti MRT vaizduose ir įvertinti radiominius parametrus (ADC vertės, naviko dydį, morfologinius požymius). Galutinę tyrimo imtį sudarė 55 pacientės.

9.4. Tyrimo metodai.

Tyrimo metu buvo analizuojami krūtų magnetinio rezonanso tomografijos vaizdai, jų radiologiniai aprašai ir genetinių tyrimų rezultatai. Papildomai iš medicininės dokumentacijos buvo renkami klinikiniai duomenys, tokie kaip pacienčių amžius diagnozės nustatymo metu, naviko išplitimas pagal TNM klasifikaciją, ligos stadija, diferenciacijos laipsnis bei histologinis naviko tipas. MRT radiologinių požymių vertinimą atliko viena tyrėja, sistemingai peržiūrėjusi visus radiologinius vaizdus pagal iš anksto numatytus kriterijus. Buvo vertinami šie MRT požymiai: darinio formos simetrija, kraštų kontūras, vidaus architektūra, T2 signalo intensyvumas ir ADC vertės. Taip pat buvo vertintas genetinių mutacijų buvimas bei naviko molekulinis fenotipas. Surinkti duomenys buvo sisteminami ir paruošti statistinei analizei.

Nors tyrimo pagrindinis tikslas buvo įvertinti genetinių mutacijų sąsajas su MRT požymiais, papildomai analizuotas naviko molekulinis fenotipas — atsižvelgiant į tai, kad literatūroje radiologiniai požymiai dažnai labiau atspindi naviko biologines savybes nei genetinę mutacijos faktą. Tai leido kompleksiskai įvertinti nagrinėjamų veiksnių tarpusavio sąsajas.

9.5. Duomenų analizės metodai.

Statistinė duomenų analizė atlikta naudojant SPSS programą. Duomenims aprašyti taikyta aprašomoji statistika. Kategorinių kintamųjų tarpusavio ryšiams vertinti taikyta logistinė regresinė analizė su šansų santykio (OR) ir 95 % pasikliautinojo intervalo apskaičiavimu. Fenotipo (kategorinis kintamasis su keturiomis grupėmis: luminalinis A, luminalinis B, trigubai neigiamas, HER2+) sąsajoms su binariniais MRT požymiais (darinio formos simetrija, kraštų kontūras, vidaus architektūra) įvertinti taikyta logistinė regresija su atskaitos grupe (reference grupė — luminalinis A), leidžianti įvertinti kiekvienos fenotipo grupės efektą nepriklausomai.

Mutacijų (binarinio kintamojo: 0 = mutacijų nėra, 1 = yra BRCA1 arba BRCA2 mutacija) sąsajoms su MRT požymiais taip pat taikyta logistinė regresinė analizė. Tolydžiams kintamiesiems — ADC vertėms ir Ki-67 — ryšiui įvertinti taikyta tiesinė regresinė analizė bei daugiafaktorinė dispersinė analizė. Daugkartinių palyginimų atveju taikyta Bonferroni korekcija. Statistiškai reikšmingu laikytas rezultatas, kai $p < 0,05$.

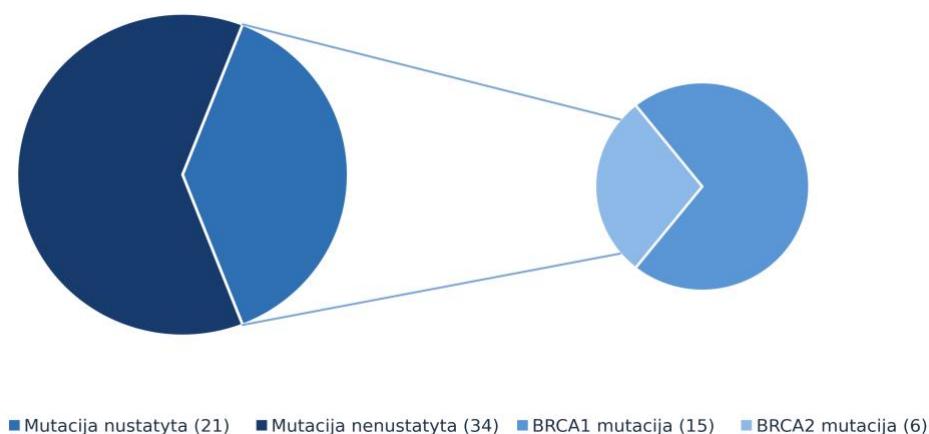
10. REZULTATAI

Iš medicininių įrašų ir radiologinių tyrimų duomenų bazės buvo surinkti tiriamųjų klinikiniai ir vaizdiniai duomenys, apimantys pacienčių amžių, naviko morfologines charakteristikas, histologinius rodiklius, molekulinis fenotipus bei radiologinius požymius. Be to, analizuoti naviko išplitimo rodikliai pagal TNM klasifikaciją (T, N, M), ligos stadija, diferenciacijos laipsnis (G), proliferacijos indeksas Ki-67 bei magnetinio rezonanso tyrimu nustatomi vaizdiniai parametrai, tokie kaip navikų simetrija, kraštų kontūras, vidaus architektūra ir signalo intensyvumo savybės, ADC vertės. Surinktų duomenų visuma leido išsamiai įvertinti tiriamųjų navikų kliniškes ir radiologines charakteristikas bei jų tarpusavio sąsajas.

Mutacijos

Iš viso tirta 55 pacientės, 34 pacientėms (61,8 %) genetinių mutacijų nenustatyta, o 21 pacientei (38,2 %) nustatyta BRCA1 arba BRCA2 mutacija. Tarp pacienčių, kurioms nustatytos mutacijos, daugumai diagnozuota BRCA1 mutacija – 15 atvejų (71,4 % mutacijų grupėje), tuo tarpu BRCA2 mutacija nustatyta 6 pacientėms (28,6 %). Toks pasiskirstymas rodo, kad tiriamojoje grupėje dominavo mutacijų neturinčios pacientės, o tarp mutaciją turinčių pacienčių dažniau nustatyta BRCA1 nei BRCA2 mutacija. Tiriamųjų pasiskirstymas pagal mutacijų buvimą ir tipą pateiktas 3 paveiksle.

3 pav. Tiriamųjų pasiskirstymas pagal genetinių mutacijų buvimą ir tipą

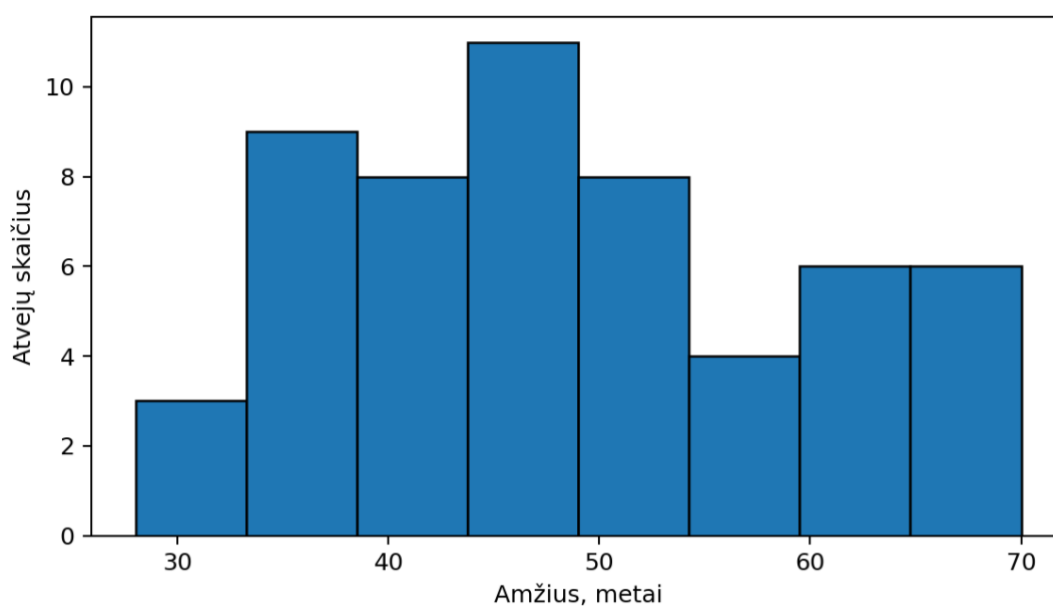


Pacienčių amžius

Tyrime buvo analizuotas 55 pacienčių amžius. Nustatyta, kad tiriamųjų amžius svyravo nuo 28 iki 70 metų. Amžiaus vidurkis siekė 48,4 metų, o mediana – 47 metai. Interkvartilinis plotis parodė, kad 50 % visų tiriamųjų amžius pateko į intervalą nuo 40,5 iki 57,0 metų, todėl galima teigti, kad didžioji dalis pacienčių priklausė vidutinio ir vyresnio amžiaus grupėms. Dažniausiai pasikartojantis amžius imtyje buvo 49 metai.

Tiriamųjų amžiaus pasiskirstymas pateiktas 4 paveiksle, kuriame matyti, kad didžiausia pacienčių koncentracija yra penktoje ir šeštoje gyvenimo dekaadoje. Tuo tarpu jaunesnių nei 35 metų bei vyresnių nei 65 metų pacienčių grupės sudaro mažesnę imties dalį, todėl bendras pasiskirstymas nėra kraštutinis ir pasižymi santykinu tolygumu.

4 pav. Pacienčių amžiaus pasiskirstymas tiriamojoje grupėje



Papildomai atlikus daugiafaktorinę dispersinę analizę nustatyta, kad moterų amžius statistiškai reikšmingai nesiskyrė nei tarp skirtingų mutacijų grupių ($p = 0,598$), nei tarp fenotipo grupių ($p = 0,154$), taip pat nenustatyta reikšminga šių veiksnių sąveika ($p = 0,814$). Tačiau nustatyta, kad grupėse amžiaus duomenų pasiskirstymas nebuvo vienodas (Levene testo $p = 0,020$), todėl rezultatai turėtų būti vertinami atsargiai. Tiriamųjų amžius buvo pakankamai įvairus, tačiau bendroje imtyje dominavo vidutinio amžiaus pacientės, o statistiškai reikšmingų amžiaus skirtumų tarp mutacijų ar fenotipo grupių nenustatyta.

Histologija

Analizuojant naviko išplitimą pagal TNM klasifikaciją nustatyta, kad tiriamajoje grupėje dominavo T2 kategorijos navikai, sudarę 64,8 % visų informatyvių atvejų. T1 kategorija nustatyta 27,8 % atvejų, tuo tarpu T3 ir T4 navikai pasitaikė retai. Šie duomenys rodo, kad daugumai pacienčių buvo nustatyti mažesnio arba vidutinio lokalaus išplitimo navikai. Vertinant regioninių limfmazgių būklę nustatyta, kad dažniausiai registruota N0 kategorija, sudariusi 56,4 % atvejų, tačiau reikšmingai daliai pacienčių (43,6 %) nustatytas įvairaus laipsnio limfmazgių pažeidimas. Tolimųjų metastazių daugumai tiriamųjų nenustatyta – M0 kategorija sudarė 94,5 %, o M1 – tik 5,5 % atvejų. Ligos stadijų analizė parodė, kad dažniausiai diagnozuota II stadija, sudariusi 61,1 % informatyvių atvejų. I stadija nustatyta 24,1 % pacienčių, III stadija – 13,0 %, o IV stadija – tik 1,9 % atvejų. I–II stadijos navikai sudarė 85,2 % visų atvejų, todėl tiriamajoje grupėje vyravo santykinai ankstyvos ligos stadijos. Vertinant naviko diferenciacijos laipsnį nustatyta, kad dažniausiai pasitaikė G3 laipsnio navikai, sudarę 55,6 % atvejų, G2 laipsnis nustatytas 38,9 %, o G1 – tik 5,6 % atvejų. Tai rodo, kad tiriamajoje grupėje dominavo vidutiniškai ir blogai diferencijuoti navikai. Histologinio tipo analizė parodė ryškų duktalinės formos dominavimą – ši histologija nustatyta 48 iš 54 atvejų (88,9 %). Lobulinė forma sudarė 9,3 %, o kiti tipai – tik 1,9 % atvejų. Vertinant morfoliginį tipą, dažniausiai nustatyta karcinoma – 48 iš 55 atvejų (87,3 %), tuo tarpu adenokarcinoma diagnozuota 7 pacientams (12,7 %). Šių rodiklių pasiskirstymas apibendrintas 2 lentelėje.

2 lentelė. Pagrindinių klinikinių ir morfologinių rodiklių pasiskirstymas tiriamajoje grupėje

Kategorija	Rodiklis	Pasiskirstymas (%)
Navikas (T)	T1	27,8
	T2	64,8
	T3–T4	7,4
Limfmazgiai (N)	N0	56,4
	N1–N3	43,6
Metastazės (M)	M0	94,5
	M1	5,5
Stadija	I	24,1
	II	61,1
	III	13,0
	IV	1,9
Diferenciacija (G)	G1	5,6

*2 lentelė (tęsinys). Pagrindinių klinikinių ir morfologinių rodiklių pasiskirstymas
tiriamajoje grupėje*

	G2	38,9
	G3	55,6
Histologija	Duktalinė	88,9
	Lobulinė	9,3
	Kita	1,9
Morfologija	Karcinoma	87,3
	Adenokarcinoma	12,7

Atlikus mutacijų sąsajos su klinikiniais ir morfologiniais rodikliais analizę, lyginant tris grupes (mutacija nenustatyta, BRCA1 ir BRCA2), statistiškai reikšmingų skirtumų pagal T, N, M kategorijas, ligos stadiją, diferenciacijos laipsnį, histologinį ir morfologinį tipą nenustatyta ($p > 0,05$). Vis dėlto N kategorijos palyginimas buvo artimas statistinio reikšmingumo ribai ($p = 0,052$).

Atsižvelgiant į nedidelį BRCA2 grupės dydį, papildomai pacientės suskirstytos į dvi grupes: mutacija nenustatyta ir nustatyta BRCA1 arba BRCA2 mutacija. Šios analizės metu nustatyta statistiškai reikšminga sąsaja tarp mutacijų buvimo ir regioninių limfmazgių būklės ($p = 0,042$). Papildomai sujungus N kategorijas į N0–N1 ir N2–N3, nustatyta, kad didesnis išplitimas į regioninius limfmazgius (N2–N3) dažniau nustatytas pacienčių, turinčių bent vieną mutaciją, grupėje – 33,3 %, palyginti su 5,9 % mutacijų neturinčių pacienčių grupėje (Fisher testas, $p = 0,020$). Kiti klinikiniai ir morfologiniai rodikliai statistiškai reikšmingai su mutacijų buvimu nesusiję ($p > 0,05$).

Apibendrinant galima teigti, kad tiriamajoje grupėje vyravo T2 kategorijos, nemetastazavę, dažniausiai II stadijos navikai, o daugiau nei pusei pacienčių regioninių limfmazgių pažeidimo nenustatyta. Pagal diferenciacijos laipsnį dominavo G3 navikai, pagal histologinį tipą – duktalinė forma, o pagal morfologinį – karcinoma. Taigi bendras tiriamosios imties profilis rodo, kad daugumai pacienčių buvo būdingi santykinai ankstyvesnės stadijos, tačiau morfologiškai agresyvesni duktalinės struktūros navikai.

Fenotipas

Atsižvelgiant į krūties vėžio molekulinį fenotipą, pacientės buvo suskirstytos į atskiras grupes pagal navike nustatytus biologinius požymius. Analizė parodė, kad dažniausiai nustatyti luminalio B tipo ir trigubai neigiami fenotipai – kiekvienas jų sudarė po 36,4 % visų atvejų. Luminalio A tipo fenotipas nustatytas 21,8 % pacienčių, o HER2 teigiamas fenotipas buvo

rečiausias ir sudarė 5,5 % visų tirtų atvejų. Tiriamajai grupei buvo būdingas luminalio B tipo ir trigubai neigiamų fenotipų vyravimas.

Tiriamųjų pasiskirstymas pagal fenotipą ir mutacijų grupes pateiktas 3 lentelėje. Lentelėje matyti, kad mutacijų nenustatytų pacienčių grupėje fenotipų pasiskirstymas buvo gana tolygus, tuo tarpu mutaciją turinčių pacienčių grupėje ryškiau dominavo luminalio B tipo ir trigubai neigiami fenotipai, o HER2 fenotipas šioje grupėje nenustatytas.

3 lentelė. Fenotipo pasiskirstymas pagal mutacijų grupes

Mutacijų grupė	Luminalio A tipo fenotipas	Luminalio B tipo fenotipas	Trigubai neigiamas	HER2+
Mutacijų nenustatyta	10 (29,4 %)	10 (29,4 %)	11 (32,4 %)	3 (8,8 %)
Nustatyta BRCA1 mutacija	1 (6,2 %)	7 (43,8 %)	8 (50,0 %)	0
Nustatyta BRCA2 mutacija	1 (20,0 %)	3 (60,0 %)	1 (20,0 %)	0
Iš viso	12	20	20	3

Atliekant grupių palyginimą nustatyta, kad pacienčių grupėje, kurioms nustatyta BRCA1 ar BRCA2 mutacija, luminalio B tipo ir trigubai neigiami fenotipai sudarė 90,5 %, tuo tarpu mutacijų nenustatytų pacienčių grupėje šie fenotipai sudarė 61,8 %. Šis skirtumas buvo statistiškai reikšmingas (Fisher testas, $p = 0,029$).

Apibendrinant galima teigti, kad tiriamojoje grupėje dominavo luminalinio B tipo ir trigubai neigiami fenotipai, o mutaciją turinčių pacienčių grupėje šie fenotipai nustatyti reikšmingai dažniau nei mutacijų nenustatytų pacienčių grupėje.

Naviko formos simetrija

Vertinant naviko formos simetriją nustatyta, kad dauguma tirtų navikų buvo nesimetriški — šis požymis registruotas 40 iš 55 atvejų (72,7 %), tuo tarpu simetriška forma nustatyta 15 atvejų (27,3 %).

Ryšiui tarp genetinių mutacijų buvimo ir darinio formos simetrijos įvertinti taikyta logistinė regresinė analizė. Statistiškai reikšmingo ryšio nenustatyta ($p = 0,123$).

Fenotipo sąsajai su darinio formos simetrija įvertinti taikyta logistinė regresinė analizė. Statistiškai reikšmingų nepriklausomų sąsajų tarp fenotipo grupių ir simetrijos nenustatyta (visi $p > 0,05$). Stebėtos tendencijos rodo, kad nesimetriška forma dažniau pasitaikė trigubai neigiamo ir HER2 teigiamo fenotipų navikuose, tačiau dėl mažos imties šie skirtumai statistinio patikimumo lygio nepasiekė.

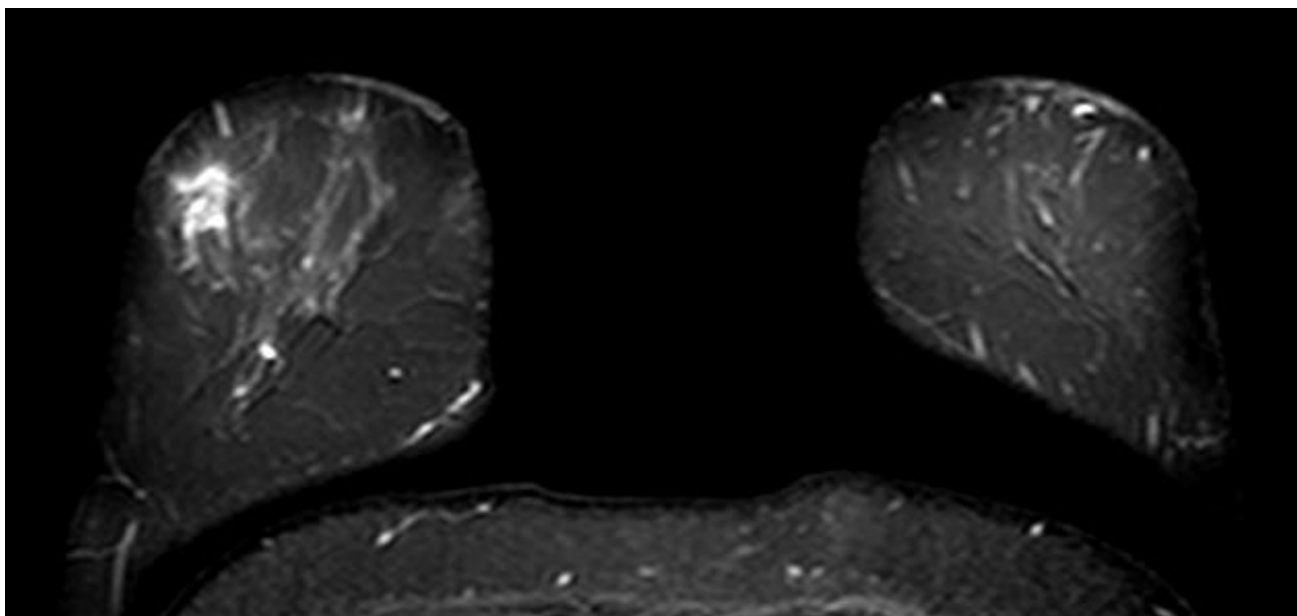
Kraštų kontūras

Vertinant MRT nustatytą kraštų kontūrą nustatyta, kad tiriamojoje grupėje netaisyklingi kraštai registruoti 31 atveju (56,4 %), o taisyklingi kraštai — 24 atvejais (43,6 %).

Ryšiui tarp genetinių mutacijų buvimo ir kraštų kontūro įvertinti taikyta logistinė regresinė analizė. Statistiškai reikšmingo ryšio nenustatyta ($p = 0,229$).

Fenotipo sąsajai su kraštų kontūru įvertinti taikyta logistinė regresinė analizė. Statistiškai reikšmingų sąsajų tarp fenotipo grupių ir kraštų kontūro nenustatyta, tačiau stebėta tendencija trigubai neigiamo fenotipo atžvilgiu ($p = 0,144$).

5 pav. Krūties MRT vaizdas: nesimetriškos formos, netaisyklingų kraštų navikas dešinėje krūtyje



5 paveiksle pateiktas MRT vaizdas demonstruoja nesimetriško, netaisyklingų kraštų naviko radinį, kuris tyrime buvo dažniau stebimas trigubai neigiamo ir luminalinio B tipo fenotipų navikuose.

Vidaus architektura

Vertinant MRT nustatytą vidaus architektūrą nustatyta, kad tiriamojoje grupėje heterogeninė architektūra registruota 40 atvejų (72,7 %), o homogeninė architektūra — 15 atvejų (27,3 %).

Ryšiui tarp genetinių mutacijų buvimo ir vidaus architektūros įvertinti taikyta logistinė regresinė analizė. Statistiškai reikšmingo ryšio nenustatyta ($p = 0,760$).

Fenotipo sąsajai su vidaus architektūra įvertinti taikyta logistinė regresinė analizė. Statistiškai reikšmingų sąsajų tarp fenotipo grupių ir vidaus architektūros nenustatyta, tačiau stebėta tendencija trigubai neigiamo fenotipo atžvilgiu ($p = 0,116$).

T2 signalo intensyvumas

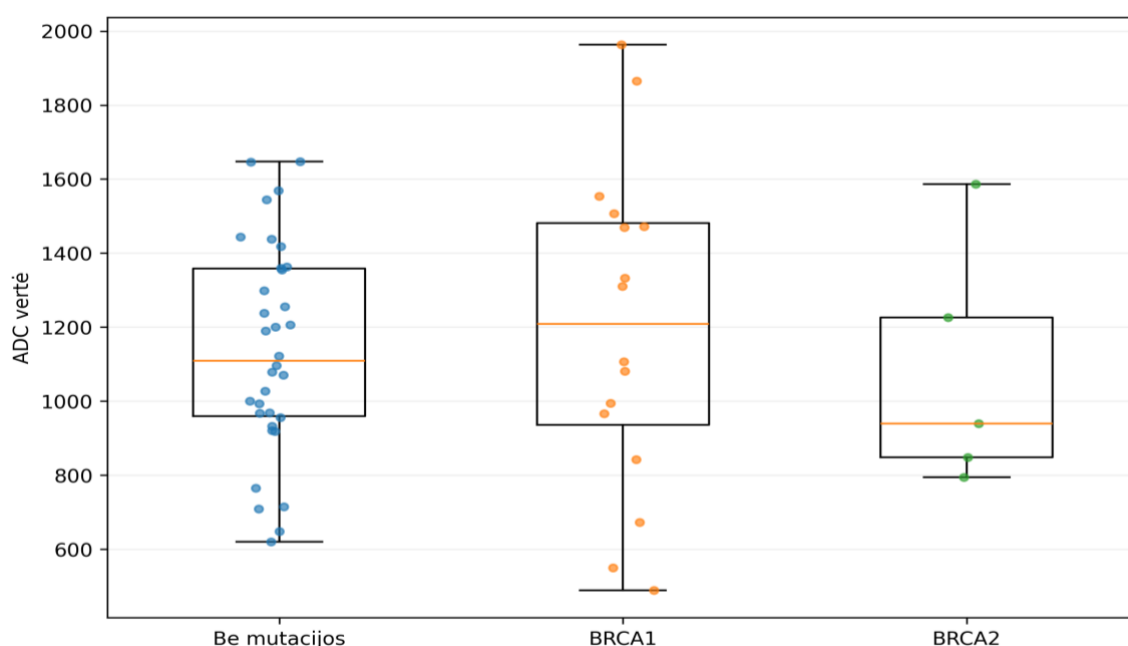
Vertinant T2 signalo intensyvumą nustatyta, kad dažniausiai pasitaikė izointensiniai navikai. Tokie navikai buvo registruoti 29 iš 55 atvejų (52,7 %), hipointensinis signalas nustatytas 16 atvejų (29,1 %), o hiperintensinis – 10 atvejų (18,2 %). Šie duomenys rodo, kad tiriamojoje grupėje vyravo izointensiniai navikai, o hiperintensiniai nustatyti rečiausiai.

Atliekant tiesinės regresijos analizę nustatyta, kad genetinių mutacijų buvimas nebuvo statistiškai reikšmingas MRT nustatyto T2 signalo intensyvumo prognozuojantis veiksnys ($p = 0,429$). Modelio aiškinamoji galia buvo labai maža, nes jis paaiškino tik 1,2 % variacijos ($R^2 = 0,012$), todėl statistiškai reikšmingas ryšys tarp mutacijų buvimo ir T2 signalo intensyvumo nenustatytas. Taip pat atliekant tiesinės regresijos analizę, nustatyta, kad fenotipas irgi statistiškai nereikšmingai prognozavo MRT nustatytą T2 signalo intensyvumą ($p = 0,713$), o modelis paaiškino tik 0,3 % variacijos ($R^2 = 0,003$). Tai rodo, kad nei genetinių mutacijų buvimas, nei naviko fenotipas neturėjo reikšmingos įtakos T2 signalo intensyvumui tiriamojoje grupėje.

ADC vertė

Vertinant ADC vertę nustatyta, kad reikšmės svyravo nuo 489 iki 1963, o bendras vidurkis siekė apie 1150. Toks platus intervalas rodo, kad tiriamųjų navikų difuzinės savybės buvo nevienodos. Didžiausias verčių variabilumas nustatytas BRCA1 mutacijų grupėje, tuo tarpu BRCA2 grupėje pasiskirstymas buvo siauresnis, o mutacijų neturinčių pacienčių grupėje ADC vertės daugiausia koncentravosi vidutiniame intervale. ADC verčių pasiskirstymas pagal mutacijų grupes pateiktas 6 paveiksle.

6 pav. ADC verčių pasiskirstymas pagal mutacijų grupes



Tiesinė regresija parodė, kad genetinių mutacijų buvimas statistiškai nereikšmingai prognozavo ADC vertes ($p = 0,969$, $R^2 = 0,000$). Tuo tarpu fenotipas statistiškai reikšmingai prognozavo ADC vertes ($p = 0,010$, $R^2 = 0,118$) — trigubai neigiamo fenotipo navikams nustatytos aukštesnės ADC vertės (vidurkis 1310,5), palyginti su lumininio A tipo (vidurkis 1011,2) ir lumininio B tipo (vidurkis 1061,2) navikais.

Papildomai atlikus daugiafaktorinę dispersinę analizę, ADC vertė statistiškai reikšmingai nesiskyrė nei tarp mutacijų grupių ($p = 0,948$), nei tarp fenotipo grupių ($p = 0,544$). Pažymėtina, kad tiesinė regresija ir daugiafaktorinė ANOVA vertina skirtingus klausimus — pirmoji tiesinį ryšį su fenotipu kaip tolydžiu kintamuoju, antroji vidurkių skirtumus tarp atskirų grupių — todėl rezultatai gali skirtis, tai gali būti susiję su maža imtimi.

11. REZULTATŲ APTARIMAS

11.1 Rezultatų aptarimas ir palyginimas su kitais tyrimais

Krūčių magnetinio rezonanso tomografija laikoma vienu jautriausių ir informatyviausių vaizdinių metodų vertinant krūties vėžį, ypač pacientėms, turinčioms paveldimų genetinių mutacijų (30). Skirtingai nuo mamografijos, kurios jautrumas sumažėja esant tankiam krūties audiniui, MRT leidžia tiksliai įvertinti naviko dydį, išplitimą, daugiacentriškumą ir santykį su aplinkiniais audiniais nepriklausomai nuo krūties audinio tankio. Tai ypač reikšminga BRCA mutacijų nešiotojoms,

kurioms krūties vėžys dažnai diagnozuojamas jaunesniame amžiuje, pasižymi agresyvesniu biologiniu elgesiu ir dažnesniu daugiacentriškumu. Literatūroje nurodoma, kad BRCA1 ir BRCA2 mutacijų nešiotojoms MRT padeda tiksliau nustatyti ligą, įvertinti jos išplitimą ir planuoti chirurginį gydymą, o reguliari MRT stebėsena reikšmingai mažina mirtingumą šioje didelės rizikos grupėje (30, 31). Nepaisant MRT svarbos klinikinėje praktikoje, klausimas, ar BRCA mutacijų nešiotojoms būdingi specifiniai MRT radiologiniai požymiai, išlieka aktualus ir nepakankamai ištirtas. Dalis tyrimų rodo, kad BRCA susiję navikai gali pasižymėti tam tikrais MRT morfologiniais ypatumais, tačiau literatūros duomenys šiuo klausimu yra nevienareikšmiai ir dažnai prieštaringi. Atsižvelgiant į tai, šiame tyrime buvo sistemingai analizuota, ar BRCA mutacijų buvimas yra susijęs su klinikiniais, morfologiniais ir MRT požymiais, o gauti rezultatai lyginti su literatūros duomenimis (4 lentelė).

4 lentelė. Tyrimo ir literatūros rezultatų palyginimas

Vertintas rodiklis	Atliktas tyrimas	Literatūros duomenys
T kategorija	Statistiškai reikšmingos sąsajos tarp BRCA mutacijų ir T kategorijos nenustatyta.	Literatūroje aiškaus ir vienodo ryšio tarp BRCA mutacijų ir didesnio naviko dydžio nenustatyta; rezultatai nevienareikšmiai (32, 33).
N kategorija (3 grupės: be mutacijos / BRCA1 / BRCA2)	Pirminėje analizėje reikšmingos sąsajos nenustatyta, tačiau stebėta ryški tendencija.	Kai kurie tyrimai rodo, kad BRCA mutacijos, ypač BRCA2, gali būti susijusios su dažnesniu limfmazgių pažeidimu (34).
N kategorija (be mutacijos vs bent viena BRCA mutacija)	Sujungus BRCA1 ir BRCA2 į vieną mutacijų grupę, nustatyta statistiškai reikšminga sąsaja tarp mutacijų ir regioninių limfmazgių būklės.	Literatūroje aprašoma, kad BRCA susiję navikai gali būti agresyvesni ir dažniau turėti limfmazgių pažeidimą (34).

4 lentelė (tęsinys). Tyrimo ir literatūros rezultatų palyginimas

N kategorija, sugrupavus į N0–N1 ir N2–N3	Didenis limfmazgių pažeidimas (N2–N3) reikšmingai dažniau nustatytas mutacijų grupėje.	Tyrimuose nurodoma, kad tam tikrose BRCA mutacijų grupėse galima didesnio metastazavimo į limfmazgius tikimybė (34).
M kategorija	Statistiškai reikšmingos sąsajos tarp BRCA mutacijų ir tolimųjų metastazių nenustatyta.	Literatūroje šis ryšys aprašomas nepakankamai aiškiai; vienareikšmių išvadų trūksta (32, 33).
Ligos stadija	Statistiškai reikšmingos sąsajos tarp BRCA mutacijų ir ligos stadijos nenustatyta.	Literatūroje dažniau akcentuojamas ryšys su biologiniu agresyvumu, o ne su vien bendra stadija diagnozės metu (32, 33).
Diferenciacijos laipsnis (G)	Statistiškai reikšmingos sąsajos tarp BRCA mutacijų ir diferenciacijos laipsnio nenustatyta.	Literatūroje, ypač BRCA1 atveju, dažniau aprašomi blogiau diferencijuoti navikai ir agresyvesnis biologinis profilis (19, 32).
Histologinis tipas	Statistiškai reikšmingos sąsajos tarp BRCA mutacijų ir histologinio tipo nenustatyta.	Literatūroje dažniausiai aprašomas invazinės duktalinės karcinomos dominavimas, tačiau ne visada kaip specifinė mutacijų sąsaja (19, 22).
Morfologinis tipas	Statistiškai reikšmingos sąsajos tarp BRCA mutacijų ir morfologinio tipo nenustatyta.	Literatūroje specifinis morfologinis profilis pagal mutacijų statusą aprašomas nenuosekliai (22, 25).

4 lentelė (tęsinys). Tyrimo ir literatūros rezultatų palyginimas

Molekulinis fenotipas	Nustatyta statistiškai reikšminga sąsaja tarp mutacijų buvimo ir fenotipo pasiskirstymo: mutacijų grupėje dažniau nustatyti luminalinio B tipo ir trigubai neigiamo fenotipo navikai.	Literatūroje aiškiai nurodoma, kad BRCA1 mutacijos dažniau siejamos su trigubai neigiamu fenotipu, o BRCA2 – su hormonams jautresniais, dažniau luminalinio A ir luminalinio B tipo fenotipo navikais (20, 32, 33).
Darinio formos simetrija MRT tyrime	Reikšmingos sąsajos tarp mutacijų ir simetrijos nenustatyta, tačiau stebėta silpna tendencija.	Literatūroje naviko morfologiniai požymiai MRT tyrime vertinami pagal standartizuotus BI-RADS kriterijus, tačiau darinio formos simetrija kaip atskiras požymis BRCA mutacijų nešiotojų kontekste sistematiškai neaptarta. Artimiausi analogai — naviko formos charakteristikos — statistiškai reikšmingų skirtumų tarp BRCA mutacijų grupių MRT tyrime neatskleidė (25).
Kraštų kontūras MRT tyrime	Statistiškai reikšmingos sąsajos tarp mutacijų ir kraštų kontūro nenustatyta.	Literatūroje nurodoma, kad BRCA susiję navikai gali turėti tiek tipiškus piktybiškumo požymius, tiek netikėtai aiškesnes ribas, todėl vieningo modelio nėra (35).

4 lentelė (tęsinys). Tyrimo ir literatūros rezultatų palyginimas

Vidaus architektūra MRT tyrime	Statistiškai reikšmingos sąsajos tarp mutacijų ir vidaus architektūros nenustatyta.	Literatūroje heterogeniškesnė struktūra dažniau siejama su agresyvesniu fenotipu nei su pačiu mutacijų statusu (36, 37).
T2 signalo intensyvumas MRT tyrime	Statistiškai reikšmingos sąsajos tarp mutacijų ir T2 signalo intensyvumo nenustatyta.	Literatūroje T2 signalas laikomas nespecifiniu rodikliu, kurį lemia įvairūs histologiniai ir struktūriniai veiksniai (37).
ADC vertės MRT tyrime	Statistiškai reikšmingų skirtumų tarp mutacijų grupių nenustatyta.	Literatūroje ADC vertės siejamos su naviko biologija, tačiau jų ryšys su BRCA mutacijomis išlieka nevienareikšmis ir priklauso nuo metodikos (28, 36, 38).
Amžius	Statistiškai reikšmingų amžiaus skirtumų tarp mutacijų grupių nenustatyta.	Literatūroje BRCA mutacijų nešiotojoms dažniau aprašomas ankstesnis ligos pasireiškimo amžius, tačiau mažose imtyse šis skirtumas ne visada išryškėja (17, 32).

Vertinant klinikinius rodiklius, mūsų tyrime nenustatyta statistiškai reikšminga sąsaja tarp BRCA mutacijų ir T kategorijos, ligos stadijos, diferenciacijos laipsnio, histologinio ar morfologinio tipo. Tai atitinka literatūros duomenis, kuriuose pabrėžiama, kad BRCA mutacijos dažniau atsispindi naviko biologinėse savybėse, pavyzdžiui, molekuliniame fenotipe ar proliferaciniame aktyvume, o ne klasikiniuose klinikiniuose rodikliuose, tokiuose kaip naviko dydis ar ligos stadija diagnozės metu (32, 33).

Limfmazgių pažeidimo analizė parodė svarbesnius rezultatus. Nors pirminėje analizėje reikšmingumo nepasiekta, sujungus mutacijų grupes nustatyta statistiškai reikšminga sąsaja tarp mutacijų buvimo ir išplitimo į regioninius limfmazgius. Šis rezultatas sutampa su literatūros duomenimis, kuriuose nurodoma, kad BRCA susiję navikai gali pasižymėti didesniu agresyvumu ir dažnesniu metastazavimu į regioninius limfmazgius (32, 34).

Molekulinio fenotipo analizė taip pat parodė reikšmingą ryšį – mutacijų grupėje dažniau nustatyti luminalinio B tipo ir trigubai neigiamo fenotipo navikai. Šis rezultatas sutampa su literatūros duomenimis, kuriuose BRCA1 mutacijos siejamos su trigubai neigiamu fenotipu, o BRCA2 – su hormonams jautresniais navikais (32, 33). Tai patvirtina, kad genetiniai veiksniai labiau atsispindi naviko biologijoje nei jo morfologiniuose požymiuose. HER2 teigiamas fenotipas šiame tyrime buvo rečiausias ir mutacijų grupėje nenustatytas. Tai taip pat atitinka literatūros duomenis, kuriuose nurodoma, kad HER2 teigiami navikai BRCA mutacijų nešiotojoms pasitaiko rečiau (39).

Vertinant MRT požymius tyrime nenustatyta statistiškai reikšmingų sąsajų tarp mutacijų ir daugumos radiologinių parametrų, tokių kaip kraštų kontūras, vidaus architektūra ar T2 signalas. Tai atitinka literatūros duomenis, kuriuose pabrėžiama, kad BRCA susiję navikai neturi specifinio MRT vaizdinio profilio ir gali pasireikšti įvairiai (35).

ADC verčių analizė parodė didelį variabilumą, tačiau statistiškai reikšmingo ryšio su mutacijomis nenustatyta. Tai atitinka literatūros duomenis, kuriuose ADC vertės laikomos papildomu, bet ne vienareikšmiu diagnostiniu rodikliu (36, 38). Be to, ADC interpretacija priklauso nuo metodikos ir techninių veiksnių, todėl skirtingų tyrimų rezultatai gali skirtis (28).

Amžiaus analizė tyrime reikšmingų skirtumų tarp mutacijų grupių neparodė nors literatūros duomenyse dažniau aprašomas ankstesnis ligos pasireiškimas BRCA mutacijų nešiotojoms (17, 32). Šis neatitikimas greičiausiai susijęs su ribotu imties dydžiu.

Apibendrinant, gauti rezultatai rodo, kad BRCA mutacijos nėra tiesiogiai susijusios su specifiniais MRT požymiais ar dauguma klinikinių rodiklių, tačiau yra reikšmingai susijusios su naviko biologiniu fenotipu ir agresyvumo požymiais — ypač limfmazgių pažeidimu. Statistiškai reikšmingų nepriklausomų sąsajų tarp fenotipo ir MRT morfologinių požymių nenustatyta, tačiau stebėtos tendencijos rodo, kad biologiškai agresyvesni fenotipai dažniau pasižymi nesimetriška forma, netaisyklingais kraštais ir heterogenine vidaus architektūra. ADC vertės siejosi su molekulinio fenotipu. Tai atitinka literatūros duomenis, kuriuose sisteminės apžvalgos patvirtina, kad MRT požymiai atspindi naviko biologines savybes (40).

11.2 Tyrimo trūkumai

Tyrimas buvo retrospektyvinis, todėl duomenys buvo renkami iš medicininės dokumentacijos, tai galėjo turėti įtakos jų tikslumui ir vienodumui. Skirtingi duomenų registravimo principai bei nevienodas informacijos išsamumas galėjo lemti tam tikrus netikslumus analizuojant rezultatus, o pats tyrimo dizainas leidžia nustatyti tik asociacijas, bet ne priežastinius ryšius.

Tiriamųjų imtis buvo palyginti nedidelė ($n = 55$), ypač atskirose pogrupiuose, todėl tai riboja statistinę analizės galią ir galėjo lemti, kad dalis kliniškai reikšmingų sąsajų nepasiekė statistinio reikšmingumo. Maža imtis didina II tipo klaidų — klaidingų neigiamų rezultatų — riziką ir riboja rezultatų apibendrinimą platesnei populiacijai (41). Norint gauti patikimesnius rezultatus, būtini didesnės imties tyrimai. Taip pat į tyrimą buvo įtrauktos tik tos pacientės, kurios turėjo solidinį, išmatuojamą krūties naviko darinį, kurį buvo galima segmentuoti MRT vaizduose ir įvertinti radiominius parametrus. Tokia tikslinė atranka, o ne atsitiktinė imtis, galėjo turėti įtakos tyrimo rezultatams ir apriboti rezultatų apibendrinimą. Tai galėjo lemti atrankos paklaidą ir yra svarbus tyrimo apribojimas (38, 41). Ateityje tikslinga atlikti tyrimus įtraukiant visas naviko formas, nepriklausomai nuo jų dydžio ar segmentavimo galimybių.

MRT radiologinių požymių vertinimą atliko vienas tyrėjas, sistemingai peržiūrėjęs visus radiologinius vaizdus. Toks vertinimo metodas užtikrina nuoseklumą ir sumažina tarpvartotojinį (interobserver) variabilumą, tačiau kartu neleidžia įvertinti galimo skirtingų vertintojų interpretacijos skirtumo. Todėl negalima atmesti tam tikro subjektyvumo poveikio rezultatams. Net ir taikant standartizuotas klasifikacijas, interpretacijos variabilumas išlieka svarbus veiksnys, galintis turėti įtakos rezultatams (30).

Be to, tyrime buvo analizuotos tik BRCA1 ir BRCA2 mutacijos, todėl rezultatai negali būti tiesiogiai taikomi kitų genetinių mutacijų atvejais. Taip pat nebuvo vertinami kiti galimi biologiniai ar klinikiniai veiksniai, kurie galėtų turėti įtakos MRT radiniams. Ateityje tikslinga atlikti didesnės

apimties prospektyvinius tyrimus, įtraukiant platesnį genetinių veiksnių spektrą ir taikant vieningus tyrimo protokolus (38).

11.3 Klinikinė reikšmė ir praktinis pritaikymas

Šio tyrimo radiniai rodo, kad MRT požymiai labiau atspindi naviko biologines savybes nei genetinių mutacijų buvimo faktą. Statistiškai reikšmingų sąsajų nei tarp genetinių mutacijų buvimo ir MRT požymių, nei tarp naviko molekulinio fenotipo ir MRT morfologinių požymių (simetrijos, kraštų kontūro, vidaus architektūros) nenustatyta. Tačiau stebėtos tendencijos fenotipo atžvilgiu — nesimetriška forma, netaisyklingi kraštai ir heterogeninė vidaus architektūra dažniau pasitaikė trigubai neigiamo ir HER2 teigiamo fenotipų navikuose — rodo, kad biologiškai agresyvesni navikai dažniau pasižymi šiais morfologiniais ypatumais. Papildomai, ADC vertės siejosi su molekulinio fenotipu, trigubai neigiamo fenotipo navikams nustatytos aukštesnės vertės, atspindinčios šiam potipui būdingą nekrozės polinkį. Tai rodo, kad radiologiniai radiniai yra jautresni naviko biologinių savybių — proliferacinio aktyvumo, vaskuliarizacijos, nekrozės masto — atspindys, o ne genetinio statuso žymuo. Literatūroje patvirtinama, kad kiekvienas krūties vėžio molekulinis potipas pasižymi skirtingais MRT požymiais — luminalinio A tipo navikams būdingas izointensyvus T2 signalas ir taisyklingi kraštai, tuo tarpu trigubai neigiami navikai dažniau pasižymi hiperintensyviu T2 signalu, netaisyklingais kraštais ir heterogenine architektūra (42). Mūsų tyrimas patvirtina šią tendenciją, tačiau dėl mažos imties statistinio reikšmingumo nepasiekta. Išsami šių sąsajų analizė su biologine reikšme pateikta 5 lentelėje.

5 lentelė. MRT požymiai susiję su naviko molekulinio fenotipu ir jų biologinė reikšmė

MRT požymis	Biologinė reikšmė
Darinio formos simetrija	Nesimetriška forma atspindi netaisyklingą naviko augimą, susijusį su didesniu genetinių takų aktyvumu ir biologiniu agresyvumu. Agresyvesni fenotipai dažniau pasižymi netaisyklinga, asimetriška naviko forma (46).

5 lentelė (tęsinys). MRT požymiai susiję su naviko molekulinio fenotipu ir jų biologinė reikšmė

Kraštų kontūras	Netaisyklingi kraštai atspindi invazyvų naviko augimą ir susijusią vaskuliarizaciją. Naviko morfologiniai MRT požymiai, įskaitant kraštus, reikšmingai siejasi su krūties vėžio molekuliniiais potipiais ir hormonų receptorių statusu (47).
Vidaus architektūra	Heterogeninė architektūra atspindi nevienodą kraujagyslių pasiskirstymą ir mažesnę diferenciacijos laipsnį navike. Trigubai neigiamo ir HER2+ fenotipo navikai dažniau pasižymi heterogenine vidinės struktūros architektūra, susijusia su blogesne prognoze (43).
ADC vertės	ADC vertės reikšmingai skiriasi tarp krūties vėžio molekulinio potipių. Trigubai neigiamo fenotipo navikams būdingos aukštesnės ADC vertės, atspindint šių navikų nekrozės polinkį ir tarpląstelinės erdvės ypatumus, kurie didina difuzijos koeficientą (44).

Vertinant atskirus MRT požymius nustatyta, kad nesimetriška darinio forma, netaisyklingi kraštai, heterogeninė vidaus architektūra ir aukštesnės ADC vertės dažniau būdingos trigubai neigiamo ir HER2 teigiamo fenotipų navikams. Šie morfologiniai požymiai nėra atsitiktiniai radiologiniai radiniai — jie tiesiogiai atspindi šiems potipiams būdingą intensyvesnę vaskuliarizaciją ir invazyvų augimą į aplinkinius audinius (42). Trigubai neigiami navikai pasižymi didžiausiu proliferaciniu aktyvumu ir kraujagyslių tankiu, kas tiesiogiai atspindi MRT vaizdo morfologijoje (43). Heterogeninė vidaus architektūra atspindi nevienodą kraujagyslių pasiskirstymą naviko audinyje, didelius nekrozės plotus ir mažesnę naviko diferenciacijos laipsnį — visa tai lemia nevienodą kontrasto kaupimąsi ir heterogenišką MRT vaizdą (43). Aukštesnės ADC vertės trigubai neigiamo fenotipo navikuose paaiškina šiam potipui būdingas nekrozės plotus ir padidėjusią tarpląstelinę erdvę, kurie didina vandens molekulių difuziją (44). Tai rodo, kad radiologiniai radiniai yra jautresni naviko biologinių savybių — proliferacinio aktyvumo, vaskuliarizacijos, nekrozės masto — atspindys, o ne tiesioginis genetinio statuso žymuo.

Klinikinėje praktikoje šie rezultatai turi svarbią reikšmę. Pirma, tai reiškia, kad MRT radinių interpretacija neturėtų būti grindžiama vien morfologiniais požymiais, bet turi apimti kompleksinę požiūrį, integruojant radiologinius, genetinius ir histologinius duomenis (45, 51). Vienas ar kitas MRT požymis pats savaime nėra patikimas diagnostinis ar prognostinis indikatorius, tačiau kartu su molekulinio fenotipo ir naviko biologinių savybių vertinimu leidžia tiksliau įvertinti ligos biologinę agresyvumą ir prognozę (42). Antra, BRCA mutacijų nešiotojoms, kurioms dažniau diagnozuojami biologiškai agresyvesni molekuliniai fenotipai, MRT išlieka vienu svarbiausių tyrimo metodų. Šioms pacientėms MRT leidžia tiksliau įvertinti ligos išplitimą, naviko daugiacentriškumą ir galimą abipusį krūtų pažeidimą — visa tai kritiškai svarbu planuojant chirurginį gydymą ir individualizuojant gydymo taktiką (27, 48). Tik tokia daugiamatė diagnostikos strategija leidžia tiksliai įvertinti individualią riziką ir parinkti optimaliausią gydymo planą (27, 45).

Ateityje vis didesnę reikšmę tikėtina įgis pažangūs vaizdų analizės metodai, tokie kaip dirbtinio intelekto algoritmai ir radiomikos analizė. Šie metodai gali padėti tiksliau identifikuoti naviko biologinius ypatumus — įskaitant proliferacinį aktyvumą, vaskuliarizaciją ir nekrozės mastą — bei prognozuoti ligos eigą (24, 49). Ypač perspektyvus radiomikos taikymas BRCA mutacijų nešiotojoms, nes tyrimai rodo, kad dirbtinio intelekto algoritmai, pagrįsti MRT radiomikos požymiais, gali pagerinti smulkių naviko darinių diagnostinį tikslumą šioje didelės rizikos grupėje (50). Didžiausia MRT diagnostinė vertė pasireiškia tuomet, kai jis naudojamas ne atskirai, o kartu su genetiniais, histologiniais ir molekuliniais duomenimis, taikant personalizuotos medicinos principus (45). Tokia integruota radiogenomikos strategija leidžia giliau suprasti naviko biologiją, tiksliau įvertinti individualią riziką ir parinkti individualizuotą gydymo taktiką kiekvienai pacientei (45, 51).

12. IŠVADOS

1. Tiriamojoje grupėje genetinės mutacijos nustatytos 38,2 % pacienčių, iš kurių dažniausiai — BRCA1 tipo. Mutacijų grupėje reikšmingai dažniau nustatyti lumininio B tipo ir trigubai neigiami navikų fenotipai bei išplitimas į regioninius limfmazgius, tai patvirtina genetinių veiksmų svarbą naviko biologiniame agresyvume.
2. Krūčių MRT tyrime dažniausiai nustatyti nesimetriškos formos, heterogeninės vidaus architektūros, netaisyklingų kraštų navikai su izointensyviu T2 signalu. Statistiškai reikšmingų sąsajų tarp BRCA mutacijų buvimo ir vertintų MRT požymių nenustatyta, tai atitinka literatūros duomenis, kuriuose taip pat nenustatyta specifinio radiologinio BRCA mutacijų nešiotojų profilio.
3. MRT morfologiniai požymiai statistiškai reikšmingai nesusiję su genetinių mutacijų buvimu, nei su naviko molekulinio fenotipu. Tačiau stebėtos tendencijos rodo, kad biologiškai agresyvesni fenotipai dažniau pasižymi nesimetriška forma, netaisyklingais kraštais ir heterogenine architektūra, o tai gali būti susiję su mažu tiriamųjų skaičiumi. Tai rodo, kad MRT radiniai labiau atspindi naviko biologines savybes — proliferacinį aktyvumą, vaskuliarizaciją ir nekrozės polinkį — nei genetinių mutacijų buvimo faktą.
4. MRT tyrimas paveldimo krūties vėžio kontekste turėtų būti interpretuojamas kompleksiai, integruojant radiologinius, genetinius ir histologinius duomenis. Tokia daugiamačė diagnostikos strategija, atspindinti personalizuotos medicinos principus, leidžia tiksliau įvertinti ligos biologinį agresyvumą ir parinkti tinkamą gydymą.

13. REKOMENDACIJOS

1. MRT požymius pacientėms, turinčioms paveldimų genetinių mutacijų, rekomenduojama interpretuoti kompleksiskai — kartu su naviko molekulinio fenotipu, histologiniais ir genetiniais duomenimis, nes MRT radiniai labiau atspindi naviko biologines savybes nei genetinę mutacijos statusą.
2. Kadangi BRCA mutacijų nešiotojoms nenustatyta specifinio MRT vaizdinio profilio, radiologiniai požymiai neturėtų būti naudojami kaip vienintelis kriterijus sprendžiant apie paveldimą genetinę riziką — būtina integruoti genetinius tyrimus.
3. MRT tyrimas išlieka vertinga priemone vertinant ligos išplitimą, naviko daugiacentriškumą ir galimą abipusį pažeidimą, todėl rekomenduojamas kaip sudedamoji didelės rizikos pacienčių kompleksinio ištyrimo dalis.
4. Ateityje tikslinga atlikti didesnės imties prospektyvinius tyrimus, įtraukiant platesnį genetinių mutacijų spektrą ir taikant standartizuotus MRT protokolus, siekiant tiksliau įvertinti genetinių veiksnių ir radiologinių požymių sąsajas.

14. LITERATŪROS SĄRAŠAS

1. Sung H., Ferlay J., Siegel R.L., et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN 2020. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209–249. doi:10.3322/caac.21660
2. Smailyte G., Aleknavicius E., Kurtinaitis J. Increasing breast cancer incidence in Lithuania: stage-specific trends and impact of screening. *Acta Medica Lituanica.* 2014;21(3):129–135. doi:10.6001/actamedica.v21i3.2979
3. Welch H.G., Prorok P.C., O'Malley A.J., Kramer B.S. Breast-cancer tumor size, overdiagnosis, and mammography screening effectiveness. *New England Journal of Medicine.* 2016;375(15):1438–1447. doi:10.1056/NEJMoa1600249
4. Grubliauskienė J., Smailytė G., Kuzmickienė I. Krūties vėžio epidemiologijos Lietuvoje ypatumai. *Lietuvos bendrosios praktikos gydytojas.* 2018;22(4):250–256.
5. Nacionalinis vėžio institutas. (2023). Vėžio registro metinė ataskaita 2023 m. Vilnius: Nacionalinis vėžio institutas. <https://www.nvi.lt/lit/veziu-registro-ataskaitos>
6. Autier P., Boniol M., Gavin A., Vatten L.J. Breast cancer mortality in neighbouring European countries with different levels of screening but similar access to treatment: trend analysis of WHO mortality database. *BMJ.* 2011;343:d4411. doi:10.1136/bmj.d4411
7. Narod S.A., Iqbal J., Giannakeas V., Sopik V., Sun P. Breast cancer mortality after a diagnosis of ductal carcinoma in situ. *JAMA Oncology.* 2015;1(7):888–896. doi:10.1001/jamaoncol.2015.2510
8. DeSantis C.E., Ma J., Gaudet M.M., et al. Breast cancer statistics, 2019. *CA: A Cancer Journal for Clinicians.* 2019;69(6):438–451. doi:10.3322/caac.21583
9. Mavaddat N., Antoniou A.C., Easton D.F., Garcia-Closas M. Genetic susceptibility to breast cancer. *Molecular Oncology.* 2009;4(3):174–191. doi:10.1016/j.molonc.2009.12.007
10. Chlebowski R.T., Anderson G.L., Aragaki A.K., et al. Menopausal hormone therapy and breast cancer. *JAMA.* 2019;322(9):868–881. doi:10.1001/jama.2019.11889
11. Scoccianti C., Lauby-Secretan B., Bello P.Y., et al. Female breast cancer and alcohol consumption. *Am J Prev Med.* 2014;46(3 Suppl 1):S16–S25. doi:10.1016/j.amepre.2013.10.031
12. Gaudet M.M., Gapstur S.M., Sun J., et al. Active smoking and breast cancer risk. *JNCI.* 2013;105(8):515–525. doi:10.1093/jnci/djt023
13. Travis L.B., Hill D., Dores G.M., et al. Breast cancer risk after Hodgkin lymphoma. *JNCI.* 2005;97(19):1428–1437. doi:10.1093/jnci/dji290

14. Roy R., Chun J., Powell S.N. BRCA1 and BRCA2: different roles in the pathways to cancer. *Nat Rev Cancer*. 2012;12(1):68–78. doi:10.1038/nrc3181
15. Venkitaraman A.R. Cancer susceptibility and the functions of BRCA1 and BRCA2. *Cell*. 2002;108(2):171–182. doi:10.1016/S0092-8674(02)00615-3
16. Easton D.F., Pharoah P.D., Antoniou A.C., et al. Gene-panel sequencing and prediction of breast-cancer risk. *N Engl J Med*. 2015;372(23):2243–2257. doi:10.1056/NEJMs1501341
17. Kuchenbaecker K.B., Hopper J.L., Barnes D.R., et al. Risks of breast, ovarian, and contralateral breast cancer for BRCA1/2 carriers. *JAMA*. 2017;317(23):2402–2416. doi:10.1001/jama.2017.7112
18. Levy-Lahad E., Friedman E. Cancer risks among BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Br J Cancer*. 2007;96(1):11–15. doi:10.1038/sj.bjc.6603535
19. Atchley D.P., Albarracin C.T., Lopez A., et al. Clinical and pathologic characteristics of BRCA-positive vs BRCA-negative breast cancer. *J Clin Oncol*. 2008;26(26):4282–4288. doi:10.1200/JCO.2008.16.6231
20. Zhang J., Fackenthal J., Huo D., et al. Receptor subtypes and survival in BRCA1/2-related breast cancers. *Breast Cancer Res*. 2016;18(1):15. doi:10.1186/s13058-016-0677-2
21. Lord C.J., Ashworth A. BRCAness revisited. *Nat Rev Cancer*. 2016;16(2):110–120. doi:10.1038/nrc.2015.21
22. You C., Xiao Q., Zhu X., et al. The clinicopathological and MRI features of patients with BRCA1/2 mutations in familial breast cancer. *Gland Surg*. 2021;10(1):262–272. doi:10.21037/gs-20-596
23. Ghunaim H., Laenen A., De Keyser F., et al. Comparing breast cancer imaging characteristics of CHEK2 with BRCA1 and BRCA2 gene mutation carriers. *Eur J Radiol*. 2022;146:110074. doi:10.1016/j.ejrad.2021.110074
24. Pecchi A., Bozzola C., Beretta C., et al. DCE-MRI Radiomic analysis in triple negative ductal invasive breast cancer: comparison between BRCA and not BRCA mutated patients. *Magn Reson Imaging*. 2024;113:110214. doi:10.1016/j.mri.2024.110214
25. Ha S.M., Chae E.Y., Cha J.H., et al. Association of BRCA Mutation Types, Imaging Features, and Pathologic Findings in Patients With Breast Cancer With BRCA1 and BRCA2 Mutations. *AJR Am J Roentgenol*. 2017;209(4):920–928. doi:10.2214/AJR.16.16957
26. Murakami W., Tozaki M., Nakamura S., et al. The clinical impact of MRI screening for BRCA mutation carriers. *Breast Cancer*. 2019;26(5):552–561. doi:10.1007/s12282-019-00955-6
27. Kuhl C.K. The changing world of breast cancer: diagnostic and therapeutic implications of breast MRI. *Eur Radiol*. 2015;25(4):928–932. doi:10.1007/s00330-015-3560-9

28. Partridge S.C., Nissan N., Rahbar H., et al. Diffusion-weighted breast MRI: clinical applications and emerging techniques. *J Magn Reson Imaging*. 2017;45(2):337–355. doi:10.1002/jmri.25479
29. Seki A., Tsunoda H., Takei J., et al. Clinicopathological and imaging features of ductal carcinoma in situ in BRCA1/2 mutation carriers. *Breast Dis*. 2023;42(1):5–15. doi:10.3233/BD-220006
30. Vinnicombe S., Pinto Pereira S.M., McCormack V.A., et al. How to report breast magnetic resonance imaging (MRI) studies. *Insights Imaging*. 2020;11(1):1–13. doi:10.1186/s13244-020-00854-2
31. Mainiero M.B., Moy L., Baron P., et al. ACR Appropriateness Criteria® Breast Cancer Screening. *J Am Coll Radiol*. 2017;14(11S):S383–S390. doi:10.1016/j.jacr.2017.08.044
32. Lee A., Moon B.I., Kim T.H. BRCA1/BRCA2 pathogenic variant breast cancer: treatment and prevention strategies. *Ann Lab Med*. 2020;40(2):114–121. doi:10.3343/alm.2020.40.2.114
33. Incorvaia L., Fanale D., Badalamenti G., et al. Hereditary breast and ovarian cancer in the era of genomic medicine. *Mol Med Rep*. 2018;18(1):3–10. doi:10.3892/mmr.2018.8949
34. Li P., Zhong X., Li J., et al. Association between BRCA2 mutations and lymph node metastasis in breast cancer patients. *Oncol Lett*. 2017;14(3):3281–3286. doi:10.3892/ol.2017.6590
35. Millet I., Pages E., Hoa D., et al. Pearls and pitfalls in breast MRI interpretation. *Diagn Interv Imaging*. 2012;93(4):261–274. doi:10.1016/j.diii.2012.01.002
36. Szep M., Papp E., Makai A., et al. Multiparametric MRI in differentiating molecular subtypes of breast cancer. *Eur J Radiol*. 2021;138:109655. doi:10.1016/j.ejrad.2021.109655
37. Moffa G., Galati F., Collalunga E., et al. Can MRI biomarkers predict triple-negative breast cancer? *Diagnostics (Basel)*. 2020;10(12):1090. doi:10.3390/diagnostics10121090
38. Galati F., Trimboli R.M., D'Auria V., et al. MRI as a biomarker in breast cancer: diagnostic and prognostic implications. *Diagnostics (Basel)*. 2021;11(5):867. doi:10.3390/diagnostics11050867
39. Tomasello G., Bedard P.L., de Azambuja E., et al. Loss of heterozygosity and the role of HER2 in BRCA-mutated breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2013;139(2):387–396. doi:10.1007/s10549-013-2569-4
40. Ab Mumin N., Ramli Hamid M.T., Wong J.H.D., Rahmat K., Ng K.H. Magnetic Resonance Imaging Phenotypes of Breast Cancer Molecular Subtypes: A Systematic Review. *Academic Radiology*. 2022;29:S89–S106. doi:10.1016/j.acra.2021.08.021

41. Bate S, Clark M, Leyrat C, Diaz-Ordaz K. Understanding the lower and upper limits of sample sizes in clinical research. *Healthcare (Basel)*. 2025;13(4):368. doi:10.3390/healthcare13040368
42. Elsamaloty H., Ramli Hamid M.T., Wong J.H.D., et al. The association of magnetic resonance imaging features with five molecular subtypes of breast cancer. *Heliyon*. 2024. doi:10.1016/j.heliyon.2024.e33188
43. Net J.M., Rios Velazquez E., Paulus R., et al. Relationships Between Human-Extracted MRI Tumor Phenotypes and Clinical Prognostic Indicators. *Academic Radiology*. 2019. doi:10.1016/j.acra.2018.12.017
44. Martincich L., Deantoni V., Bertotto I., et al. On the Additional Information Provided by 3T-MRI ADC in Predicting Tumor Cellularity and Microscopic Behavior. *Cancers*. 2021. doi:10.3390/cancers13205058
45. Burstein H.J., Curigliano G., Loibl S., et al. Customizing local and systemic therapies for women with early breast cancer: The St. Gallen International Consensus Guidelines 2021. *Annals of Oncology*. 2021;32(10):1216–1235. doi:10.1016/j.annonc.2021.06.023
46. Zhao B., Tan Y., Tsai W.Y., et al. Deciphering genomic underpinnings of quantitative MRI-based radiomic phenotypes of invasive breast carcinoma. *Scientific Reports*. 2015;5:17262. doi:10.1038/srep17262
47. Ab Mumin N., Ramli Hamid M.T., Wong J.H.D., et al. Investigation of breast cancer molecular subtype in a multi-ethnic population using MRI. *PLOS One*. 2024;19(8):e0309131. doi:10.1371/journal.pone.0309131
48. Lubiński J., Huzarski T., Gronwald J., et al. MRI surveillance and breast cancer mortality in women with BRCA1 variants. *JAMA Oncology*. 2024;10(6):e240137. doi:10.1001/jamaoncol.2024.0137
49. Elahi R., Hosseini M.S. An updated overview of radiomics-based artificial intelligence (AI) methods in breast cancer screening and diagnosis. *Radiological Physics and Technology*. 2024;17(4):795–818. doi:10.1007/s12194-024-00842-6
50. Gullo R.L., Daimiel I., Saccarelli C.R., et al. Improved characterization of sub-centimeter enhancing breast masses on MRI with radiomics and machine learning in BRCA mutation carriers. *European Radiology*. 2020;30(12):6721–6731. doi:10.1007/s00330-020-06991-7
51. Ong M.S., Rahmat K., Bhanu Prakash K.N. Beyond Imaging: Integrating Radiomics, Genomics, and Multi-Omics for Precision Breast Cancer Management. *Cancers*. 2025;17(13):2085. doi:10.3390/cancers17132085