

Benigne lezije dojke koje oponašaju malignu bolest

Perić, Ana

Master's thesis / Diplomski rad

2024

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Rijeka, Faculty of Medicine / Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:184:613489>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2025-01-22**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the University of Rijeka, Faculty of Medicine - FMRI Repository](#)



SVEUČILIŠTE U RIJECI
MEDICINSKI FAKULTET
SVEUČILIŠNI INTEGRIRANI PRIJEDIPLOMSKI I DIPLOMSKI
STUDIJ MEDICINA

Ana Perić

BENIGNE LEZIJE DOJKE KOJE OPONAŠAJU MALIGNU BOLEST

Diplomski rad

Rijeka, 2024.

SVEUČILIŠTE U RIJECI
MEDICINSKI FAKULTET
SVEUČILIŠNI INTEGRIRANI PRIJEDIPLOMSKI I DIPLOMSKI
STUDIJ MEDICINA

Ana Perić

BENIGNE LEZIJE DOJKE KOJE OPONAŠAJU MALIGNU BOLEST

Diplomski rad

Rijeka, 2024.

Mentor rada: izv.prof.dr.sc. Emina Babarović, dr.med

Diplomski rad ocijenjen je dana _____ u/na _____

_____ pred povjerenstvom u sastavu:

1. izv.prof.dr.sc. Manuela Avirović

2. izv.prof.dr.sc. Ita Hadžisejdić

3. izv.prof.dr.sc. Damir Grebić

Rad sadrži 39 stranica, 0 slika, 0 tablica, 75 literaturnih navoda.

Zahvala

Posebno hvala mentorici izv.prof. dr.sc. Emini Babarović na izdvojenom vremenu, trudu i strpljenju prilikom izrade ovog rada, kao i na svom prenesenom znanju.

Hvala mojoj obitelji i prijateljima na neizmjernoj podršci te svima koji su na bilo koji način bili dio ovog putovanja.

Ovaj rad posvećujem svojoj tetki Jagodi i svojoj Željani te njihovoj borbi s ne baš tako benignim lezijama.

Sadržaj

1. Uvod.....	1
2. Svrha rada.....	2
3. Pregled literature na zadanu temu	3
3.1. Dijagnostička obrada promjena u dojkama	3
3.1.1. Radiološka dijagnostika	3
3.1.2. Citološka i patohistološka dijagnostika	5
3.2. Upalna stanja	7
3.2.1. Mastitis i apsces	7
3.2.2. Idiopatski granulomatozni mastitis	8
3.2.3. Limfocitna mastopatija	9
3.3. Proliferativne bolesti.....	10
3.3.1. Papilarne lezije.....	10
3.3.2. Sklerozirajuća adenoza	12
3.3.3. Radijalni ožiljak (radijalne sklerozirajuće lezije)	13
3.4. Benigni tumori.....	14
3.4.1. Tubularni adenom	14
3.4.2. Hamartom	16
3.4.3. Dezmoidna fibromatoza.....	17
4. Rasprava.....	19
5. Zaključci.....	24
Sažetak	25
Summary	26
Literatura	27
Životopis.....	39

Popis skraćenica i akronima

ADH – atipična duktalna hiperplazija

ALA – alfa-laktalbumin

BI-RADS – engl. Breast Imaging-Reporting and Data System; sustav za radiološku klasifikaciju promjena u dojci

CK – citokeratin

CNB – engl. core needle biopsy; biopsija širokom iglom

DCIS – duktalni karcinom in situ

ER – estrogenski receptor

FNA – engl. fine needle aspiration; punkcija tankom iglom

HE – hemalaun - eozin

IBC – engl. inflammatory breast cancer; upalni karcinom dojke

IGM – idiopatski granulomatozni mastitis

IHC – imunohistokemija

MALT – engl. mucosa associated lymphoid tissue; limfoidno tkivo povezano sa sluznicom

MR – magnetska rezonancija

PASH – pseudoangiomatozna stromalna hiperplazija

SMA – engl. smooth muscle actin; glatkomišićni aktin

SMMHC – engl. smooth muscle myosin heavy chain; teški lanac miozina

VABB – engl. vacuum-assisted breast biopsy; vakuum asistirana širokoiglena biopsij

1. Uvod

Benigne lezije dojke predstavljaju heterogenu skupinu lezija koje su vrlo česte u kliničkoj praksi. Većina promjena na dojkama zbog kojih se pacijentice javljaju benigne su naravi, a samo 3 - 6% slučajeva posljedica je karcinoma (1). Učestalost benignih lezija počinje rasti tijekom drugog desetljeća života i vrhunac doseže između četrdesetih i pedesetih godina, za razliku od malignih bolesti čija incidencija raste nakon menopauze (2,3).

Klasifikacija ovih lezija uključuje upalna stanja, proliferativne bolesti te benigne tumore (3).

Klinički se mogu prezentirati širokim rasponom simptoma, od otkrivene palpabilne mase pri pregledu dojki, promjene na koži, boli u dojci ili iscjetka iz bradavice do asimptomatskog abnormalnog nalaza na rutinskom mamografskom pregledu (4).

Pri obradi pacijenata s promjenom na dojci korisno je zauzeti holistički pristup, uključujući detaljnu osobnu anamnezu, strukturirani i usmjereni fizikalni pregled i, ako je indicirano, laboratorijske nalaze, radiološku obradu i biopsiju (5). Osobna anamneza trebala bi sadržavati informacije o tome kad je promjena uočena i nastala, je li pacijentica ranije imala promjene na dojkama te koje su dijagnostičke i terapijske metode učinjene. Također, važna je i obiteljska anamneza, ako je netko u obitelji bolovao od bolesti dojke te postoji li povijest malignih bolesti (6). Fizikalni pregled usmjeren je na inspekciju i palpaciju obje dojke, područje aksila te infraklavikularne i supraklavikularne jame. Ovisno o nalazu, pacijentica se upućuje na daljnju obradu. Kod novootkrivene palpabilne mase u dojci potrebno je učiniti obostranu mamografiju te UZV dojki i pazušnih limfnih čvorova pri čemu radiolog određuje jesu li potrebne intervencije u vidu punkcije tankom iglom (FNA) ili biopsije širokom iglom (CNB), odnosno vakuum asistirane širokoiglene biopsije (VABB). Nakon citološkog, odnosno patohistološkog nalaza planira se daljnji postupak (6).

2. Svrha rada

Svrha rada je prikazati pregled najčešćih benignih lezija dojke te opisati značajke koje ih definiraju, njihove morfološke i radiološke karakteristike te diferencijalne dijagnoze svakog entiteta kako bi se povećala svjesnost o mogućim zamkama u njihovom tumačenju. Benigne lezije vrlo su čest nalaz u materijalu dobivenom CNB-om i VABB-om, pri čemu nije uvijek jednostavno sa sigurnošću ih klasificirati u benignu kategoriju. Mnoge benigne lezije mogu nekim svojim karakteristikama podsjećati na maligne i tako dovesti do pogrešne dijagnoze te netočne klasifikacije što posljedično rezultira krivim, često nepotrebnim terapijskim postupcima i štetnim ishodom za pacijenta. Zbog toga je cilj ovog rada također naglasiti važnost selektivne primjene dostupnih dijagnostičkih postupaka te multidisciplinarnu suradnju kako bi se omogućilo uspješno razlikovanje benignih promjena u dojci od malignih lezija.

3. Pregled literature na zadanu temu

3.1. Dijagnostička obrada promjena u dojnama

3.1.1. Radiološka dijagnostika

Mamografija je temeljna radiološka metoda oslikavanja dojki. Razlikujemo probirnu mamografiju koja se izvodi kod asimptomatskih žena starijih od 40 godina, te dijagnostičku koja je namijenjena simptomatskim ženama kod kojih se na temelju kliničke slike sumnja na malignu promjenu u dojci (6,7). Nalazi mamografije opisuju se prema sustavu za radiološku klasifikaciju promjena u dojci (BI-RADS) koji je implementiran kako bi se standardiziralo očitavanje nalaza i osigurala bolja komunikacija između radiologa, kliničara i pacijenta. Ovaj sustav sadrži šest kategorija za lezije dojke. BI-RADS 1 i 2 podrazumijevaju uredan nalaz i nije potrebna nikakva daljnja obrada ili terapija, već samo redovne mamografske kontrole. BI-RADS 1 je negativan nalaz u kojem su dojke simetrične, a nema nikakvih lezija, poremećaja arhitekture ili sumnjivih kalcifikacija. U drugoj kategoriji može se pak opisati lezija, ali je ona sa sigurnošću benigna. To mogu biti involutivni kalcificirani fibroadenomi, lipomi, galaktokele. Također mogu biti opisani intramamarni limfni čvorovi, implantati i slično, ali sve dok se sa sigurnošću može zaključiti da nema mamografskih dokaza zloćudnosti (7). BI-RADS 3 kategorija odgovara najvjerojatnije benignoj leziji. Vjerojatnost da se radi o zloćudnoj leziji manja je od 2%, ali preporučuje se praćenje u kraćem intervalu. Ne očekuju se promjene tijekom intervala praćenja, ali ipak je potrebno utvrditi stabilnost lezije. BI-RADS 4 je sumnjiv nalaz koji zahtijeva daljnju dijagnostičku obradu. To su lezije koje nemaju karakterističnu morfologiju karcinoma, ali imaju određenu vjerojatnost da su zloćudne, zbog čega je potrebna biopsija. BI-RADS 5 kategorija odgovara lezijama koje su vrlo vjerojatno maligne, a očekivana incidencija karcinoma je veća od 96% stoga i ovaj nalaz zahtijeva biopsiju. BI-RADS 6 je mamografski nalaz nakon

patohistološke ili citološke potvrde malignog tumora dojke koji se uglavnom koristi u preoperativnoj obradi (6-9). Strukture koje se opisuju na mamografskom nalazu, a mogu olakšati razlikovanje benignih i malignih lezija jesu kalcifikacije i arhitektonska distorzija. Kalcifikacije se grupiraju u tipično benigne, kalcifikacije umjerenog rizika te one visokog rizika za malignu bolest. Benigne kalcifikacije su većih dimenzija i grublje strukture, glatkih kontura te se puno lakše uočavaju. To mogu biti kalcifikacije u koži koje obično imaju radiolucetni centar, krvožilne kalcifikacije, grube "popcorn" kalcifikacije koje su česte u involutivnom fibroadenomom ili kalcifikacije u sklopu duktektazija. One umjerenog rizika su manjih dimenzija i nejasnih oblika (6). Poremećaj arhitektonike tkiva dojke, bez jasno vidljive tvorbe, označuje retrakciju žljezdanog parenhima i distorziju parenhima u obliku zvijezde. Ako ne postoji podatak o prethodnim zahvatima, onda ovakav nalaz upućuje na malignu bolest ili radijalni ožiljak i nužna je daljnja obrada i biopsija (6, 7).

Ultrazvuk je neinvazivna metoda pregleda dojki, osobito kod žena u generativnoj dob i trudnoći. Kombiniran s mamografijom značajno pridonosi točnosti dijagnostike benignih i malignih lezija dojki. Kod ultrazvučnih pregleda dijagnosticiranih tvorbi opisuje se njihov oblik, granice, ehogenost, orijentacija, promjene okolnog tkiva, posteriorni fenomen te vaskularizacija. Također se navode i promjene u mliječnim kanalčićima, zone multicističnih promjena, hipoehogena područja te područja arhitektonske distorzije (6, 7). Ultrazvučne značajke dobroćudnih solidnih masa uključuju ovalni ili elipsoidni oblik, orijentaciju paralelnu s kožom, ograničene rubove, nježne i glatke lobulacije kojih je manje od tri, kao i odsutnost bilo kakvih malignih značajki poput spikulacija, izrazite hipoehogenosti, nepravilnih rubova ili mikrokalifikacija. Međutim, postoji značajno preklapanje između benignih i zloćudnih značajki ultrazvuka te je neophodan pažljiv pregled, kao i izravna korelacija s mamografijom. Prisutnost jednog malignog obilježja, unatoč prisutnosti višestrukih benignih obilježja, isključuje benignu klasifikaciju i zahtijeva

biopsiju. Isto tako, tumor s benignim ultrazvučnim izgledom treba biopsirati ako pokazuje bilo kakve sumnjive mamografske karakteristike (10).

3.1.2. Citološka i patohistološka dijagnostika

Materijal za citološku analizu dobiva se najčešće pomoću FNA. Citološka punkcija prvenstveno je namijenjena dijagnosticiranju suspektnih lezija detektabilnih ultrazvukom koje su dimenzija manjih od 5 mm te za citološku evaluaciju suspektnih limfnih čvorova pazušne jame. U terapijske svrhe vrši se citološka aspiracija ili evakuacija većih tekućih kolekcija ili cista. FNA je minimalno invazivna metoda, relativno siguran postupak s niskom stopom komplikacija (6, 11). Metoda se može koristiti za dijagnozu i palpabilnih i nepalpabilnih lezija, ali ograničeno je dijagnosticiranje nekih benignih i graničnih lezija te njihovo razlikovanje od malignih. Citologija ne može pouzdano dijagnosticirati preneoplastične lezije, a ne preporučuje se ni za dijagnostiku fibroznih (hipocelularnih) lezija poput ožiljaka i lobularnog karcinoma (6, 11). Drugo ograničenje je vrlo varijabilan raspon dijagnostičke točnosti ovisno o iskustvu citologa te visoka stopa lažno negativnih rezultata zbog pogrešnog uzrokovanja (11). Ipak, pouzdana je za dijagnostiku fibroadenoma, fibrocističnih promjena i metastaze karcinoma dojke u regionalnim limfnim čvorovima (6). Citološki nalaz se klasificira u pet skupina prema "C-klasifikaciji" u svrhu ujednačenosti i bolje reproducibilnosti nalaza kao i definiranja preporuka za daljnji postupak kod pacijenta. C1 kategorija podrazumijeva neadekvatan, oskudan materijal i u ovu kategoriju svrstavaju se uzorci bez ili s vrlo oskudno epitelnih stanica te tehnički neadekvatni uzorci zbog neadekvatne pripreme. U slučaju C1 nalaza potrebno je ponoviti punkciju (ili učiniti CNB). C2 kategorija odnosi se na benigne promjene. To su adekvatni uzorci bez znakova maligniteta. Materijal je oskudno do umjereno celularan, sadrži pretežno pravilan duktalni epitel u plošnim nakupinama, u pozadini pojedinačne gole jezgre. U cističnim lezijama mogu se naći

pjenušavi fagociti i apokrine stanice, ponekad se nalaze fragmenti vezivno masne strome. U navedenim slučajevima radi se o nespecifičnim benignim promjenama. Citološki se mogu prepoznati i neke specifične promjene ako je materijal dovoljan za pouzdanu dijagnozu. To su fibroadenom, masna nekroza, granulomatozni mastitis, apsces ili intramamarni limfni čvor. Za ovu kategoriju preporučuje se kontrolni pregled za šest mjeseci ili godinu dana, uzimajući u obzir ostale nalaze. U C3 kategoriju svrstavaju se vjerojatno benigne promjene. To su promjene koje sadrže gore navedene benign karakteristike, ali i neke elemente koje se ne viđaju u benignim stanjima kao što su nuklearna pleomorfija, diskohezivnost i hipercelularnost. U ovu kategoriju ubrajaju se promjene s povišenim rizikom za malignitet kao što su papilarne lezije i nalazi suspektni na filodes tumor i u slučajevima kada citološka atipija nije izražena. Preporuka je kontrolni pregled u kraćem vremenskom intervalu (3-4 mjeseca) s ili bez ponavljanja FNA ili CNB i postavljanje patohistološke dijagnoze, a uzimajući u obzir ostale nalaze. C4 kategorija jesu atipične lezije suspektne na malignitet, kad je citolog gotovo siguran u malignost lezije, ali to ne može pouzdano tvrditi zbog oskudnosti uzorka ili oštećenja stanica. C5 je maligna promjena, međutim citološki nije moguće razlikovati radi li se o in situ ili invazivnom karcinomu (6, 12, 13). Ako je potrebna daljnja tkivna analiza radi se CNB ili VABB. Patohistološki nalaz bioprirane promjene klasificira se u jednu od pet kategorija baziranih na osnovi histološke prirode promjene u uzorku tkiva bez uključivanja kliničkih i radiološki karakteristika. B1 kategorija podrazumijeva normalno tkivo dojke. B2 kategorija se odnosi na benigne lezije poput fibrocističnih promjena, fibroadenoma, sklerozirajuće adenoze. B3 je promjena neodređenog malignog potencijala, a uključuju radijalni ožiljak, neke papilarne lezije, atipičnu duktalnu hiperplaziju (ADH), lobularnu neoplaziju. Potrebna je ekscizija lezije kako bi se sa sigurnošću isključila malignost. B4 kategorija odnosi se na promjene koje su suspektne na malignost, ali zbog oskudnog materijala ili artefakata ne može se sa sigurnošću dijagnosticirati te je potrebna

kirurška ekscizija. B5 kategorija uključuje maligne lezije, bilo da su to in situ ili invazivni karcinomi (7, 14, 15).

3.2. Upalna stanja

3.2.1. Mastitis i apsces

Mastitis je žarišna ili difuzna infekcija dojke koja se najčešće javlja u puerperalnom razdoblju, ali se također može javiti izvan puerperija. Klinička slika akutnog mastitisa uključuje osjetljivost, crvenilo, oticanje i toplinu dojke. Dijagnoza se često postavlja na temelju kliničke slike i pozitivnog odgovora na antibiotsku terapiju. Kronični mastitis, koji se obično javlja nevezano za trudnoću i dojenje, klinički se manifestira zadebljanjem kože dojke, palpabilnom kvržicom, iscjetkom iz bradavice ili aksilarnom limfadenopatijom (16). Apsces dojke je komplikacija infektivnog mastitisa, a kao i sam mastitis, može biti vezan uz laktaciju ili se javljati nevezano uz trudnoću. Puerperalni apscesi obično su smješteni periferno i klinički se lako prepoznaju, dok su nepuerperalni češće smješteni periareolarno i imaju lošije ishode i veću stopu recidiva (17).

S obzirom na to da gotovo istu kliničku sliku ima inflamatorni karcinom dojke (IBC) (18) važno je, osobito ako primjena antibiotika ne smanjuje znakove upale, razmotriti i ovu diferencijalnu dijagnozu i isključiti zloćudnu bolest, poglavito kod starijih žena koje ne doje (17, 19, 20).

Mamografski, mastitis i apsces dojke mogu se prezentirati kao žarišno ili difuzno zadebljanje kože, iregularne mase, asimetrična gustoća tkiva ili arhitektonska distorzija (16, 17, 21). Ovakve nalaze u akutnom stadiju može biti teško razlikovati od onih povezanih sa zloćudnom bolešću.

Osim toga, kod sumnje na infekciju dojke, mamografija često nije moguća zbog edema i osjetljivosti dojke, a nerijetko može biti i negativna. Zbog toga je mamografija indicirana nakon uspješnog liječenja akutne infekcije dojke ili apscesa, kako bi se isključila podležeća ili pridružena maligna bolest (20). Ultrazvučne značajke apscesa dojke uključuju jednu ili više

hipoehogenih nakupina različitog oblika i veličine koje su često kontinuirane i lobulirane. Apscesi dojke tipično pokazuju debeli ehogeni rub te povećanu perifernu vaskularnost, što je značajka i malignih lezija. Povezani mastitis predstavlja područje povećane ehogenosti parenhima. Također se mogu vidjeti zadebljana koža, proširene limfne žile i aksilarna limfadenopatija (16, 17). U pacijenata s produljenim tijekom bolesti i onih čije stanje ne reagira na antibiotike indicirana je biopsija dojke (17).

3.2.2. Idiopatski granulomatozni mastitis

Idiopatski granulomatozni mastitis (IGM) je upalno stanje dojke, nepoznate etiologije, bez dokazane infekcije mikobakterijama, gljivicama, parazitima i drugim uzrocima granulomatoznih upala poput sarkoidoze ili silikonskih mastitisa. Uglavnom pogađa žene u reproduktivnoj dobi i obično je povezan s trudnoćom, dojenjem i uporabom oralnih kontraceptiva (17, 20, 22). Značaj IGM-a je njegova sposobnost da klinički i radiološki oponaša karcinom dojke (20, 22, 23). Klinička prezentacija ovog entiteta uključuje unilateralnu osjetljivost dojke, eritem, edem, ali i palpabilnu kvržicu s posljedičnim uvlačenjem bradavice i stvaranjem sinusa te iscjerkom što može pobuditi sumnju na karcinom (17, 20, 24). Radiološke karakteristike granulomatoznog mastitisa su varijabilne, ali također imaju tendenciju preklapanja s onim karcinoma dojke (16). Slikovni nalazi su manje izraženi na mamografiji, gdje može biti i okultan. Najčešći nalaz kod IGM-a na mamografiji je žarišna asimetrična gustoća. Također su zabilježene nepravilne mase, difuzno povećane gustoće i zadebljanja kože kao posljedica edema, što je i jedna od glavnih radioloških karakteristika IBC-a (17, 18, 25, 26). Ultrazvučni nalazi variraju u rasponu od velike hipoehogene mase do višestrukih grupiranih, često susjednih nodularnih hipoehogenih lezija s tubularnim proširenjima (25, 27). Također, ultrazvuk ponekad može prikazivati samo distorziju parenhima s pojačanim zasjenjenjem, bez diskretne mase (28). S obzirom na navedenu kliničku i

radiološku sličnost s karcinomom, konačna dijagnoza postavlja se histopatološki i isključivanjem drugih uzroka granulomatozne upale (29, 30). Histopatološki, IGM je karakteriziran lobulocentričnom granulomatoznom upalom. Upalni infiltrat unutar i oko lobula sastoji se od limfocita, plazma stanica, eozinofila, epiteloidnih stanica i multinuklearnih orijaških stanica. Opsežna upala može izbrisati lobulocentričnu distribuciju. Povremeno se opaža nekroza s nakupljanjem neutrofila te formiranjem mikroapscesa, što može dovesti do fibroze s distorzijom arhitekture lobula te izazvati atrofiju i degeneraciju epitela te dilataciju duktusa. (29) Kazeozna nekroza, mikroorganizmi poput mikobakterija, gljiva ili parazita, sarkoidoza i strani materijal trebali bi biti odsutni. Pravilna identifikacija ovog entiteta važna je za sprječavanje pogrešne dijagnoze i odgođenog liječenja (7, 20, 30, 31).

3.2.3. Limfocitna mastopatija

Limfocitna mastopatija je benigni upalni proces parenhima dojke (17). Povezana je s dijabetesom tip I, ali ili drugim autoimunim bolestima poput Hashimotova tireoiditisa, Sjogrenova sindroma i sistemskog eritematoznog lupusa. Obično se javlja u premenopauzalnih žena, prosječne dobi 45 godina, ali može se javiti i u muškaraca u sklopu ginekomastije (17, 32, 33). Klinički se očituje kao jedna ili više palpabilnih, tvrdih, bezbolnih, pokretnih tvorbi u dojci, koje blisko oponašaju malignu bolest. Česta je multicentrična i bilateralna zahvaćenost (33). Mamografski, limfocitna mastopatija se očituje kao slabo definirana masa ili asimetrično gusto tkivo dojke. Ponekad je mamografski okultna, ali se zato ultrazvučno prikazuje kao hipoehogena masa sa stražnjim akustičnim zasjenjenjem, nepravilnog oblika i nejasnih rubova (33, 34). Prikazani su slučajevi u kojima su lezije klasificirane kao BIRADS 5, što je visoko suspektno na malignitet (35). Zbog toga je za konačnu dijagnozu indicirana CNB i patohistološki nalaz (34). Limfocitnu mastopatiju histološki karakteriziraju fibroza strome keloidnog tipa s lobularnom

atrofijom, limfocitna upala i epiteloidni miofibroblasti. Limfocitni infiltrati sadrže pretežno B limfocite i nemaju germinativne centre, a nalaze se periduktalno, perilobularno i perivaskularno. Epiteloidne karakteristike miofibroblasta uključuju povećane stanice s okruglim do poligonalnim jezgrama, istaknutim jezgricama i obilnom citoplazmom. Dijagnostički problem mogu stvarati navedeni miofibroblasti koji se mogu zamijeniti za tumorske stanice invazivnog karcinoma, a infiltracije limfocita mogu prividno upućivati na limfome, osobito MALT tipa (33, 36).

3.3. Proliferativne bolesti

3.3.1. Papilarne lezije

Papilarne lezije dojke predstavljaju heterogenu skupinu bolesti u rasponu od benignih i atipičnih lezija do malignih, neinvazivnih i invazivnih tumora (37). Sve ih karakterizira „papilarna morfologija“ koju čine fibrovaskularna stroma obložena epitelom s ili bez mioepitelnog sloja, ovisno o vrsti papilarne lezije. Priroda epitela određuje radi li se o benignoj, atipičnoj ili malignoj papilarnoj neoplazmi (38). Sve benigne intraduktalne papilarne neoplazme okružene su kontinuiranim mioepitelnim slojem, dok kod malignih lezija prisutnost i distribucija mioepitelne stanice varira prema vrsti lezije. Mioepitelne stanice ponekad se teško identificiraju na rutinskim hemalaun-eozin (HE) preparatima, stoga su potrebna dodatna imunohistokemijska (IHC) bojanja za mioepitelne antigene poput kalponina, glatkomišićnog aktina (SMA), teških lanaca glatkomišićnog miozina (SMMHC), citokreatina (CK) 14, CK 5/6 i p63 koji su različito osjetljivi i specifični (38, 39). Točna klasifikacija papilarnih lezija u CNB može biti zahtjevna, stoga je važno evaluirati dva aspekta, postojanje mioepitelne stanice na granici epitela i strome te prisutnost atipije među epitelnim stanicama (38).

3.3.1.1. Intraduktalni papilom

Intraduktalni papilom benigna je lezija dojke koja se može javiti centralno, u velikim kanalima blizu bradavice ili manjim kanalićima u bilo kojem kvadrantu (38). Klinički, centralni papilomi se prezentiraju kao jednostrani iscjedak iz bradavice, rjeđe kao palpabilna masa, dok su periferni uglavnom klinički okultni. Patohistološki, i centralni i periferni papilomi karakterizirani su kohezivnim, ali razgranatim strukturama građenim od fibrovaskularne strome prekrivene slojem mioepitelnih stanica iznad kojih su poredane epitelne stanice. Mioepitelni sloj je uvijek prisutan, a same mioepitelne stanice mogu varirati od prilično istaknutih i hiperplastičnih do gotovo neprimjetnih, kad su za potvrdu njihove prisutnosti potrebna dodatna IH bojenja (38, 40). Epitelna komponenta sastoji se od jednog reda kubičnih do cilindričnih stanica, ali može se prezentirati i duktalnom hiperplazijom te pločastom metaplazijom u područjima krvarenja ili infarkta koja nastaju zbog torzije vezivovaskularne strome ili nakon uboda iglom. Posljedična skleroza/fibroza može biti toliko opsežna da gnijezda epitelnih stanica ostanu zarobljena unutar tih područja što onemogućuje prepoznavanje papilarne arhitekture, a sama područja mogu podsjećati na invazivni karcinom. Ipak, epitel ovih lezija zadržava mioepitelni sloj, što može pomoći u potvrđivanju njihove benigne prirode. Diferencijalna dijagnoza, osim invazivnog karcinoma može uključivati cijeli spektar papilarnih lezija uključujući ADH, duktalni karcinom in situ (DCIS), papilarni DCIS, solidni papilarni karcinom i inkapsulirani papilarni karcinom. Do dijagnostičkih poteškoća pri CNB mogu dovesti i nepotpuno uzrokovani papilomi, sklerotični papilomi te oni s epitelnom hiperplazijom i atipijom (38).

3.3.1.2. Intraduktalni papilom s ADH i DCIS

Intraduktalni papilomi s ADH i DCIS jesu papilomi koji u jednom svom dijelu sadrže atipičnu epitelnu proliferaciju niskog stupnja (38, 40). Takva žarišta ADH i DCIS mogu se češće vidjeti u

perifernim papilomima. Histološka slika ADH i DCIS gotovo je ista i uključuje žarišta solidne ili papilarne proliferacije epitela. Stanica imaju uniformne hiperkromatske jezgre koje su često kribriformno raspoređene. IH su negativne na keratine visoke molekularne težine (CK5, CK14) dok su uglavnom snažno pozitivne na estrogenske receptore (ER) (38). Dijagnoza se postavlja ovisno o veličini lezije. Ako je epitelna atipija manja od 3 mm radi se o intraduktalnom papilomu s ADH, a kad su područja atipije veća od 3 mm postavlja se dijagnoza DCIS. Kad postoje područja sa srednjim i visokim stupnjem atipije epitela, dijagnoza DCIS se postavlja bez obzira na opseg ili proširenost lezije. Papilomi s DCIS mogu se zamijeniti za DCIS ili inkapsulirani papilarni karcinom (38).

3.3.2. Sklerozirajuća adenoza

Sklerozirajuća adenoza benigna je lezija dojke u kojoj zbog proliferacije žljezdanih elemenata dolazi do ekspanzije terminalne duktulo-lobularne jedinice. Proliferacija žljezdanih komponenti praćena je i proliferacijom strome koja je obično gusta i hijalinizirana što rezultira kompresijom i distorzijom žlijezda (41). Često je slučajan mikroskopski nalaz u uzorcima dojke uzetih zbog neke druge indikacije ili se otkrije slikovnim metodama kao nepalpabilna lezija. Ponekad ove lezije mogu formirati čvrstu, gumastu masu s mikrokalcifikacijama te se prezentirati kao palpabilne lezije (nodularna sklerozirajuća adenoza) imitirajući tako karcinom, klinički i radiološki. Patohistološki vide se umnoženi acinusi i tubularne strukture. Kanalići su mali, okrugli i uglavnom jednaki veličinom. Epitelne stanice su male, kubične do cilindrične i imaju centralno smještenu jezgru. Na periferiji malih kanalića nalaze se mioepitelne stanice koje mogu varirati od jako istaknutih do gotovo neprimjetnih na HE preparatu, ali su uvijek vidljive pomoću IHC (42). Obje komponente, i epitelna i mioepitelna, mogu pokazivati znakove metaplazije. Intralobularna fibroza karakterizirana je akumulacijom stromalnog kolagena koja dovodi do

deformacije žlijezda, a ponekad i do potpunog zatvaranja njihova lumena. Tako se na preparatu vide samo tračci stanica u gustoj vezivnoj stromi, što se može zamijeniti za invazivni karcinom (38, 43). Mikrokalcifikacije su prisutne u više od 50% slučajeva (42). U sklerozirajućoj adenozi mogu se pronaći i žarišta ADH i DCIS koja mogu uzrokovati fuziju zahvaćenih lobula zaklanjajući mioepitelni sloj i strukturu acinusa te oponašajući tako invazivni karcinom (44). Lobulocentrični način rasta, odnosno arhitektura lezije te prisutnost mioepitelnih stanica olakšava dijagnosticiranje sklerozirajuće adenoze (41).

3.3.3. Radijalni ožiljak (radijalne sklerozirajuće lezije)

Radijalni ožiljak je benigna lezija dojke koja je obično asimptomatska i uglavnom se otkrije na mamografskom pregledu ili slučajno, kao dio bioptata zbog neke druge indikacije. Veće lezije (> 1 cm) s kompleksnijom arhitekturom nazivaju se kompleksne sklerozirajuće lezije (38).

Radiografski, radijalni ožiljci mogu se prezentirati kao zvjezdolika zgusnuća, spikularne mase ili područja distorzije te rjeđe kao izolirane mikrokalcifikacije te tako vrlo blisko oponašati zloćudne lezije. Histološki, radijalni ožiljak i njegove sestrinske lezije sadrže središnju zonu skleroze i elastoze koja se proteže radijalno, zahvaćajući žlijezde na svom putu. Žlijezde zbog toga gube svoju lobularnu arhitekturu i čini se da se duktusi i lobuli šire radijalno, od centra prema vani (45). Žlijezde su obično zahvaćene nizom neproliferativnih i proliferativnih promjena, mogu biti cistično proširene, pokazivati apokrinu metaplaziju ili hiperplaziju, sklerozirajuću adenozu te imati pridružene papilarne lezije. Složena sklerozirajuća lezija sastoji se od istih elemenata, ali sadrži višestruka sklerotična područja i neradijalnu konfiguraciju. Stanični elementi ovih lezija obično izgledaju dobroćudno s okruglim jezgrama i neupadljivim jezgicama, ali mogu, kao i druge proliferativne lezije sadržavati određeni stupanj atipije koji tjera na razmišljanje o malignom procesu (38, 45). Osim navedene atipije, obliterirani duktusi i

acinusi s anguliranim konturama, zarobljeni unutar sklerotične, fibroelastične strome podsjećaju na infiltrativni način rasta, a sama stroma imitira dezmoplaziju što u razmatranje dovodi dijagnozu invazivnog karcinoma, osobito tubularnog ili dobro diferenciranog duktalnog tipa. Ovo posebno vrijedi za ograničene uzorke CNB u kojima se pretežito uzrokuje fibroelastično središte lezije. U takvim okolnostima, IH bojanje treba potvrditi postojanja sloja mioepitelnih stanica u sklerozirajućoj leziji, odnosno odsutnost tih istih stanica u invazivnom karcinomu (46).

3.4. Benigni tumori

3.4.1. Tubularni adenom

Tubularni adenom je benigni, dobro ograničeni fibroepitelni tumor dojke, građen od gusto proliferirajućih, zbijenih, okruglih do ovalnih tubularnih struktura sastavljenih od dva sloja stanica, duktalnih i mioepitelnih, s rijetkom pozadinskom stromom. Najčešće se javljaju u gornjem vanjskom kvadrantu dojke, u mlađih, premenopauzalnih žena. To su spororastuće neoplazme koje se mogu otkriti i do godinu dana nakon početka rasta (47). Klinički, mogu biti asimptomatske i otkriti se slučajnim radiološkim pregledima ili se prezentirati kao dobro ograničene, bezbolne, slobodno pokretne palpabilne mase (48). Rapidno povećanje može se pojaviti tijekom trudnoće ili kod postmenopauzalnih žena. Kod starijih žena moguća je i pojava tubularnih adenoma s kliničkim značajkama koje upućuju na malignitet: tvrda konzistencija, ograničena pokretljivost, slabo definirani rubovi, ulceracije na koži te brz rast. Mamografski, mogu se prezentirati kao mikrokalifikacije velike gustoće, koje mogu biti morfološki sumnjive i zahtijevati biopsiju. Ultrazvučno, tubularni adenomi obično se prikazuju kao ovalne mase s ograničenim rubovima, paralelne s površinom, slično fibroadenomima, međutim, također se mogu prezentirati kao nepravilne hipoehogene mase (49, 50). Patohistološki, tubularni adenom se prikazuje kao oštro ograničena proliferacija malih, jednolikih, okruglih ili tubularnih struktura.

Tubuli su obloženi dvostrukim slojem stanica. Unutarnji sloj građen je od duktalnih luminalnih stanica, a vanjski od atenuiranog sloja bazalnih mioepitelnih stanica. Mogu se vidjeti jezgrice, blaga atipija i rijetke mitoze, koje ne isključuju dijagnozu benignog tubularnog adenoma. Lumen je obično prazan, ali povremeno može sadržavati mucin ili PAS pozitivne eozinofilne materijale koji nisu imunoreaktivni na α -laktalbumin (ALA). Stroma je oskudna, a uglavnom se sastoji od delikatne fibrovaskularne mreže i nekoliko raspršenih limfocita. Posljedično, nema kompresije tubula zbog fibroze, a infarkt je rijedak. Citološki nalaz tubularnog adenoma opisuje se kao umjereno do visokostanični razmaz koji sadrži brojne uske trake poput nakupina sastavljenih od duktalnih stanica s vjerojatnom acinarnom formacijom. Pozadina sadrži mioepitelne stanice koje se pojavljuju kao gole jezgre, s jedva pokojim stromalnim fragmentom. Ovakav nalaz moguće je vidjeti i kod fibroadenoma, zbog čega ih se citološki često može zamijeniti. Fibroadenom i tubularni adenom mogu se definitivno razlikovati samo patohistološki, a ključna obilježja su istaknuta epitelna proliferacija nalik floridnoj adenozi i minimalna stroma u tubularnoj adenozi. Također zbog visoke celularnosti, veličine lezije i kalcifikacija, a težeg prepoznavanja tubularnih struktura na citologiji, moguće je zamijeniti tubularni adenom s malignim lezijama, zbog čega patohistologija i dalje ostaje zlatni standard za dijagnozu ovih benignih lezija (38, 51). IHC analiza potvrđuje prisutnost mioepitelnih stanica, isključujući dijagnozu karcinoma. Vimentin ili CD34 naglašavaju stromalnu komponentu tubularnog adenoma, čime se lako može isključiti dijagnoza drugih benignih tumora dojke s obilnijom stromom. Dobro diferencirani tubularni karcinom kao proliferacija dobro diferenciranih tubula obloženih jednim slojem stanica, lako se može zamijeniti za tubularni adenom, pogotovo jer mioepitelne stanice nije uvijek jednostavno vidjeti u klasičnom histološkom prikazu. Osim toga, važno ga je razlikovati od ostalih benignih tumora čiju je dijagnozu važno isključiti s obzirom na njihovu povezanost s rizikom od invazivnog karcinoma. Atipična hiperplazija ili DCIS ponekad imaju morfološke značajke koje

je teško razlikovati od tubularnog adenoma, ali su negativni na CK5/6 (47). Ipak, konačna dijagnoza tubularnog adenoma jedino je moguća nakon histološkog pregleda. Preoperativna dijagnoza citologijom ili radiološkom evaluacijom nije moguća (51).

3.4.2. Hamartom

Hamartom je benigna, dobro ograničena, inkapsulirana lezija sastavljena od normalnih, ali neorganiziranih komponenti tkiva dojke (38, 45, 51). Hamartomi se mogu pojaviti kao mekane opipljive mase ili su asimptomatski i otkrivaju se mamografijom. Na mamografiji su glatki, dobro ograničeni, a veličina im može varirati od nekoliko milimetara do dvadesetak centimetara (38). Histološki, hamartomi su dobro ograničene, često inkapsulirane mase, građene od žljezdanog tkiva, masnog tkiva i fibrozne strome u različitim omjerima s neorganiziranom arhitekturom. Mogu također sadržavati glatku muskulaturu, hrskavicu ili pseudoangiomatoznu stromalnu hiperplaziju (PASH) (52, 53). Obično postoji izražena intralobularna fibroza i lobuli imaju atrofičan izgled. Ovisno o tome koja komponenta dominira, hamartomi se mogu nazvati adenolipomi kada imaju značajke normalnog žljezdanog tkiva pomiješanog s masnim tkivom, mioidni hamartomi kada je istaknuta komponenta glatkih mišića i hondrolipomi kada postoje hondroidni otoci unutar masnog tkiva (38). Iako se mamografski hamartom uglavnom prikazuju kao oštro ograničeno zgusnuće, odvojeno od susjednog normalnog tkiva dojke tankom radiolucencom zonom, različite histološke komponente hamartoma mogu različito izgledati na slikovnim prikazima i tako raditi diferencijalno dijagnostičke problem. Primjerice, vretenaste stanice mišićne komponente mioidnog hamartoma mogu uzrokovati povećanu gustoću na mamografiji i ultrazvuku stoga se u razmatranje moraju dovesti i fibroepitelne lezije te neki maligniteti. Također, sonografski, zbog različite količine masnog i žljezdanog tkiva u hamartomu, ehostruktura je heterogena, što uz povećane dimenzije tumora isto tako može

oponašati maligne lezije poput sarkoma ili filoides tumora (17, 54). Hondrolipomi dodatno sadrže hijalinu hrskavicu koja može biti žarišno kalcificirana i vidljiva mamografijom. U slučajevima kad se nađe na benignu leziju dojke s žarišnom mikrokalcifikacijom, treba isključiti istovremeni malignitet (55). Abnormalna raspodjela normalnih struktura i prisutnost heterogenih elemenata mogu navesti sumnju na različite dobro ograničene maligne tumore dojke poput metaplastičnog karcinom ili sarkoma, ali s obzirom na nedostatak atipije rizik pogrešne dijagnoze bi trebao biti vrlo nizak (17, 45). Ipak, ponekad ograničena dostupnost materijala, primjerice kod CNB, može otežavati dijagnosticiranje stoga je za konačnu dijagnozu potrebno uzeti u obzir radiološke i kliničke nalaze (56).

3.4.3. Dezmoidna fibromatoza

Dezmoidna fibromatoza je infiltrativna neoplazma vretenastih stanica uloženi u kolagenu stromu. Karakterizira ih fibroblastična ili miofibroblastična diferencijacija, a zajednički tvore masu koja je lokalno invazivna. Ipak, metastatski potencijal je nizak (38, 57). Dezmoidna fibromatoza može nastati primarno u parenhimu dojke (primarna fibromatoza dojke), ali mnogo tumora nastaje u pektoralnoj fasciji stijenke prsnog koša i sekundarno se širi u dojkju. Povremeno se vidi lokalizacija u dermisu i subkutisu. Tumori su obično solitarni (38). Tipična prezentacija je spororastuća, bezbolna i palpabilno čvrsta masa sa slabo definiranim granicama. Rijetki simptomi uključuju uvlačenje kože, iscjedak iz bradavice i bol. Uglavnom se javlja u trećem do petom desetljeću života, ali može se pojaviti u bilo kojoj dobi (38, 58). Radiološke značajke dezmoidne fibromatoze često se ne razlikuju od onih malignih tumora. Mamografski predstavlja masu nepravilnih kontura visoke gustoće sa spikuliranim rubovima. Na ultrazvuku se obično vidi hipoehogena nepravilna masa sa stražnjim akustičnim zasjenjenjem. Magnetska rezonanca (MR) obično pokazuje heterogeno povećanje mase, često s progresivnim uzorkom povećanja te je ona

modalitet izbora za procjenu proširenosti bolesti i za procjenu zahvaćenosti stijenke prsnog koša (17). Dezmoidna fibromatoza tvori slabo ograničenu leziju veličine od nekoliko milimetara do desetak centimetara. Površina reza je žuto-bijela do siva, trabekularnog izgleda. Histološki, uniformne stanice vretenastog oblika tvore isprepletene snopove različite celularnosti koje karakteristično infiltriraju susjedna tkiva, kanale i lobuluse dojke, masno tkivo i skeletni mišić. Relativno male, hipokromatske jezgre mogu sadržavati nekoliko jezgrića. Mitoze su obično odsutne ili rijetke. Citoplazma je eozinofilna i fibrilarne strukture. Iako se stroma novonastalih lezija može činiti više miksoidnom, dugotrajne lezije mogu razviti kalcifikaciju ili hrskavičnu i koštanu metaplaziju (38, 57, 59). Ponekad točna dijagnoza nije moguća te je za razlikovanje dezmoidne fibromatoze od filodes tumora ili metaplastičnog karcinoma potrebna dodatna IH ili molekularna dijagnostika (38). Nedostatak ekspresije CK ključan je za isključivanje metaplastičnog karcinoma, osobito podtipa sličnog fibromatozi. Ekspresija p63 također razlikuje dezmoidnu fibromatozu od podskupine metaplastičnog karcinoma. Za razliku od miofibroblastoma i strome filodes tumora, u dezmoidnoj fibromatozi nema ekspresije CD34. Većina tumora izražava SMA i kalponin (60).

4. Rasprava

John Azzopardi napisao je još davne 1979. godine u svojoj knjizi “Problemi u patologiji dojke” da je pretjerana dijagnoza puno češća od nedovoljne dijagnoze. U današnje vrijeme umjetne inteligencije, digitalne mikroskopije, mnoštva IHC tehnika, genetičkog testiranja i personalizirane terapije, važnost ispravne dijagnoze u samom početku skrbi za pacijenta, nikada nije bila važnija (44). Stoga, svaki pristup pacijentu koji se javi zbog promjene na dojci ili kojem se ista slučajno otkrije, trebao bi biti holistički i personaliziran, a dijagnostika same lezije strukturirana i multimodalna. Prvi korak nakon anamneze i fizikalnog pregleda je radiološka evaluacija same lezije, a osnovne metode oslikavanja jesu mamografija i ultrazvuk. Ovisno o nalazu, radiolog određuje potrebu za daljnjim intervencijama u vidu FNA ili CNB. S pomoću navedenih intervencija dobije se tkivo za analizu te citološka, odnosno patohistološka dijagnoza koja usmjerava daljnji tijek postupanja. Svaki od ovih koraka zahtijeva pažljivi pristup i može biti kamen spoticanja do točne konačne dijagnoze. U ovom preglednom radu fokus je stavljen na benigne lezije koje u svim koracima obrade, krenuvši od kliničke prezentacije, preko radioloških nalaza te konačno patohistološke slike, mogu oponašati malignu bolest i tako stvarati zabune u dijagnostici.

Upalne bolesti dojke predstavljaju širok spektar stanja koja se protežu od benignog mastitisa sve do malignog upalnog karcinoma dojke. Osim mastitisa i apscesa kao njegove komplikacije, u radu su još prikazani IGM i limfocitna mastopatija. Upalna stanja mogu dovesti do nedoumica već pri samoj kliničkoj prezentaciji. Crvenilo i otok simptomi su svake upale, ali isto tako se i IBC uglavnom prezentira ovom kliničkom slikom. Zadebljanje kože i palpabilna masa može biti samo dio kliničke slike neke od benignih upalnih stanja, ali i većine tumora dojke. Isto vrijedi i za iscjedak, koji se može javiti i kod mastitisa, ali i kod karcinoma dojke, poglavito DCIS (4,7). Dijagnostički problem upalna stanja stvaraju i s radiološkog aspekta. Mamografski se nalaze

asimetrična gustoća tkiva, zadebljanje kože, arhitektonska distorzija, a sve su to karakteristike koje mogu biti povezane i s malignom bolešću. Ultrazvučno se upalna stanja vide kao hipoehogene mase. Apsces dodatno s debelim rubom i pojačanom perifernom vaskularnošću, limfocitna mastopatija kao mase nepravilnih oblika i rubova, a IGM s podležećom distorzijom parenhima, opet značajke koje se javljaju i kod karcinoma (16, 17, 28). Mnogi su slučajevi prikazani u literaturi, gdje se posumnjalo na malignu bolest, a patohistološki se potvrdilo jedno od benignih upalnih stanja. Lee, Memis, Kessler navode slučajeve pacijenata čija su klinička prezentacija i radiološki nalazi upućivali na karcinom dojke, a na patohistološkom preparatu pronađena je granulomatozna upala i postavljena konačna dijagnoza IGM-a (61, 62, 63). Prikazani su i slučajevi limfocitnog mastitisa čija je primarna prezentacija upućivala na malignitet. Alhabshi navodi slučaj u kojem je lezija na mamografiji klasificirana u kategoriju BI-RADS 5 što je visoko suspektno na malignu leziju, da bi nakon CNB, histopatološki nalaz prikazao periduktalnu, perilobularnu i perivaskularnu limfocitnu infiltraciju, fibrozu strome te epiteloidne fibroblaste bez hiperplazije i prisutnosti malignih stanica. Konačno je postavljena dijagnoza limfocitnog mastitisa (64). Slične slučajeve imali su i Campos, Ng, Yilmaz, a Oba i suradnici su prikazali pacijenticu s palpabilnim masama u dojci koje su klinički i radiološki oponašale maligni tumor, a kojeg je i sa CNB bilo teško razlikovati od primarnog limfoma dojke (65-68). Svi navedeni autori zaključno naglašavaju važnost pažljive korelacije radioloških i patoloških nalaza kako bi se postavila točna dijagnoza i izbjegla nepotrebna kirurška intervencija.

Nakon upalnih stanja, u radu su prikazane proliferativne bolesti dojke, a neke od najčešćih su papilarne lezije, sklerozirajuća adenoza te radijalni ožiljak. Sve ona mogu sadržavati karakteristike koje će usmjeriti dijagnostički put u krivom smjeru. Već sama klinička slika, koja uključuje sukrvavi iscjedak kod intraduktalnog papiloma ili čvrstu palpabilnu masu kod

nodularne sklerozirajuće adenoze, može usmjeriti razmišljanje na maligni proces (38, 40, 42).

Radiološki, radijalni ožiljak se prezentira kao spikulirana masa ili područje distorzije s mikrokalcifikatima što vrlo blisko oponaša zloćudne lezije. Boonjunwetwat, Furukawa i Salemis prikazali su slučajeve pacijentica sa spikuliranom masom na mamografiji, koja je uvelike sugerirala na malignu leziju. Konačna dijagnoza ipak je bio radijalni ožiljak (69, 70, 71). Uz radijalni ožiljak većina proliferativnih lezija, uključujući i intraduktalni papilom, svrstava se u BI-RADS 3, graničnu kategoriju u koju spadaju vjerojatno benigne lezije, ali s rizikom za malignosti. Zbog toga je neophodna daljnja obrada i patohistološka potvrda dijagnoze (7).

Payne i Oztekin navode slučajeve u kojima je lezija bila svrstana u BI-RADS 4 kategoriju da bi se patohistološki potvrdila sklerozirajuća adenoza (72, 73). Za razliku od upalnih stanja čija je patohistološka slika u većini slučajeva bila dijagnostički jasna, kod proliferativnih lezija mnoštvo je zamki i u ovom dijagnostičkom aspektu. Iako papilome histološki karakteriziraju razgranate strukture građene od fibrovaskularne strome i pravilnog epitela, opsežna skleroza, nepotpuno uzrokovanje, hiperplazija epitela mogu onemogućiti prepoznavanje ove tipične papilarne strukture i tako otežati dijagnozu ovih benignih lezija. Još veći problem stvaraju papilomi s ADH i DCIS koji se lako mogu zamijeniti za primjerice papilarni karcinom. U ovim slučajevima, važnu ulogu ima IH i dokazivanje mioepitelnih stanica koje se ponekad vrlo teško identificiraju na klasičnim HE preparatima (38, 40). Sreedharanunni navodi slučaj pacijentice kojoj je na temelju kliničke slike, mamografskog nalaza i citološke karakteristike, predložena dijagnoza dukalnog karcinoma da bi se kasnije na patohistološkom preparatu pokazalo da se radi o nodularnoj sklerozirajućoj adenozi (74). Kod sklerozirajuće adenoze dolazi do intralobularne fibroze koja dovodi do deformacije žlijezda, a ponekad i do potpunog zatvaranja njihova lumena. Tako se na preparatu vide samo tračci stanica u gustoj vezivnoj stromi, što se može zamijeniti za invazivni karcinom (38, 43). Histološka slika radijalnog ožiljka također može oponašati

invazivni karcinom. Naime, gubitak konfiguracije žljezdanih struktura zbog sklerozacije strome i naizgled radijalno širenje duktusa i lobusa podsjeća na invazivni način rasta, a sama stroma imitira dezmoplastičnu reakciju (38, 45).

Uz upalna stanja i proliferativne lezije, u radu su još prikazani i benigni tumori dojke koji mogu imati karakteristike malignih lezija. Klinički, benigni se tumori prezentiraju kao palpabilne mase. Karakteristike benignih masa jesu dobra ograničenost, bezbolnost i pomičnost. Ipak, ne pokazuju svi benigni tumori ovu karakterističnu kliničku sliku. Tubularni adenom, pogotovo kod starijih žena, može imati tvrdi konzistenciju, biti slabo pokreta, sa slabo definiranim rubovima, a ponekad može stvarati i ulceracije na koži (48). I dezmoidna fibromatoza se prezentira kao čvrsta palpabilna masa slabo definiranih granica, a ponekad dovodi do uvlačenja kože, iscjetka iz bradavice i boli. Sve navedeno može upućivati na karcinom zbog čega je neophodna daljnja dijagnostika. No, i u ovim koracima postoje zamke koje mogu odvesti dijagnostiku u krivom smjeru. Mamografski, benigne lezije bi trebale izgledati kao dobro ograničene mase s jasnim i pravilnim rubovima. Ipak, to nije uvijek tako. Dezmoidna fibromatoza mamografski se predstavlja kao masa nepravilnih kontura visoke gustoće sa spikuliranim rubovima, dok tubularni adenom zna tvoriti mikrokalcifikate velike gustoće koji mogu biti suspekti na malignitet (17, 49). Hamartom se pak zbog svoje građe, ultrazvučno prikazuju kao heterogena struktura, što uz povećane dimenzije može oponašati sarkom (54). Patohistološka evaluacija, kao treća komponenta dijagnostičkog lanca, također može predstavljati izazov s obzirom na sličnost određenih komponenata benignih tumora s malignim lezijama. Problem može stvarati i ograničenost dostupnog materijala uzetog minimalno invazivnim tehnikama. Tako nalaz tubularnog adenoma u citološkom razmazu može izgledati jako celularan, a tubularne strukture se teško prepoznaju, što ga može zamijeniti za malignu leziju (38). Hamartomi pak zbog svoje karakteristične građe, heterogenih elemenata i abnormalne raspodjele normalnih struktura u

kombinaciji s ograničenom dostupnošću materijala mogu navesti sumnju na dobro ograničene maligne tumore. Iako je građena od uniformnih stanica s rijetkim mitozama i bez nuklearne atipije, njena slaba ograničenost, lokalna invazivnost i agresivan rast mogu podsjećati na maligne tumore s agresivnim kliničkim tijekom (38, 45).

Na temelju svega navedenog, uviđamo da je patološko-radiološka korelacija i multidisciplinarni pristup nužan u obradi pacijenata s promjenom na dojci. Ona obuhvaća klinički pregled svih slikovnih nalaza kako bi radiolog potvrdio da je uzrokovana ispravna lezija, a uzorak reprezentativan. Patološka dijagnoza se zatim povezuje s izgledom lezije na slikovnim prikazima i procijenjenom vjerojatnošću zloćudnosti prije biopsije. U obzir se također uzimaju pacijentovi klinički podaci uključujući osobnu i obiteljsku anamnezu te kliničku sliku. Konačno, preporuke za daljnje liječenje donose se na temelju svih navedenih postupaka, a u težim slučajevima sastaje se multidisciplinarni tim koji donosi odluku o daljnjem postupanju (75).

5. Zaključci

Benigne lezije dojke predstavljaju značajan dijagnostički izazov, a poznavanje potencijalnih zamki pri dijagnostici promjena u dojkama i svijest o njihovom postojanju ključni su elementi kako bi se izbjeglo pogrešno tumačenje i kako bi se osiguralo sigurno i ispravno liječenje pacijenta. Također, konačna dijagnoza ne bi bila moguća bez multidisciplinarnog i holističkog pristupa svakom pacijentu. Procjena pacijentovih čimbenika rizika i kliničke slike, kombinacija multimodalne slikovne dijagnostike i pažljiva procjena citoloških i patohistoloških uzoraka potpomognuta IH tehnikama, osigurat će ispravnu dijagnozu te tako omogućiti optimalnu skrb za pacijenta.

Sažetak

Benigne lezije dojke najčešće su dijagnoze s kojima se liječnici susreću pri obradi pacijenata s promjenama na dojkama. Iako benigne naravi, izazivaju zabrinutost te zahtijevaju pažljivu evaluaciju i točnu dijagnozu kako bi se mogli ispravno odrediti daljnji postupci skrbi. Klinička slika uključuje širok raspon simptoma, od slučajno otkrivene lezije na rutinskom mamografskom pregledu do palpabilne mase, iscjetka ili promjene na koži. Zbog toga svaki pacijent zahtijeva individualni, holistički pristup koji uključuje klinički pregled, radiološku procjenu i patohistološku evaluaciju uzorka. Benigne lezije heterogena su skupina koja uključuje upalna stanja, proliferativne bolesti i benigne tumore, a svaka od ovih kategorija sadrži mnoštvo entiteta koji mogu predstavljati dijagnostički izazov. U ovom radu prikazane su najčešće benigne lezije te njihove radiološke i patohistološke karakteristike s naglaskom na one komponente koje mogu odvesti dijagnostičara u krivom smjeru i tako dovesti do pogrešne dijagnoze. Visoka incidencija benignih stanja dojke koja oponašaju malignu bolest ukazuje da je potrebna pažljiva korelacija između radioloških i patoloških nalaza.

Ključne riječi: benigne lezije dojke, multidisciplinarni pristup, patološko-radiološka korelacija

Summary

Benign breast lesions are the most common diagnoses doctors encounter when treating patients with breast changes. Although benign in nature, they cause concern and require careful evaluation and accurate diagnosis in order to correctly determine further care procedures. The clinical presentation includes a wide range of symptoms, from an incidentally discovered lesion on a routine mammographic examination to a palpable mass, discharge, or skin change. For this reason, each patient requires an individual, holistic approach that includes clinical examination, radiological assessment and pathohistological evaluation of the lesion. Benign lesions are a heterogeneous group that includes inflammatory conditions, proliferative diseases and benign tumors, and each of these categories contains a multitude of entities that can pose a diagnostic challenge. This paper presents the most common benign lesions and their radiological and pathohistological characteristics with an emphasis on those components that can lead the diagnostician in the wrong direction and thus lead to a wrong diagnosis. The high incidence of benign breast conditions mimicking malignant disease indicates that careful correlation between radiological and pathological findings is necessary.

Keywords: benign breast lesions, multidisciplinary approach, pathologic-radiologic correlation

Literatura

1. Stachs A, Stubert J, Reimer T, Hartmann S. Benign Breast Disease in Women. Dtsch Arztebl Int. [Internet] 09.08.2019. doi: 10.3238/arztebl.2019.0565. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31554551/>
2. American Cancer Society [Internet] Atlanta. Breast Cancer Facts & Figures 2022-2024. Dostupno na: <https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/breast-cancer-facts-and-figures/2022-2024-breast-cancer-fact-figures-acf.pdf>
3. Guray M., Sahin A.A. Benign Breast Diseases: Classification, Diagnosis, and Management. The Oncologist. [Internet] 05. 2006. doi: 10.1634/theoncologist.11-5-435. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16720843/>
4. Fraker J.L. i sur. Prevalence, Impact, and Diagnostic Challenges of Benign Breast Disease: A Narrative Review. International journal of women's health. [Internet] 18.05.2023. doi:10.2147/IJWH.S351095. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10202205/>
5. Bodine AM, Holahan B, Mixon A. Benign Breast Conditions. J Am Osteopath Assoc. [Internet] 01.12.2017. doi: 10.7556/jaoa.2017.147. PMID: 29181518. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29181518/>
6. Multidisciplinarni tim za bolesti dojke KBC-a Rijeka. Algoritam dijagnostike, liječenja i praćenja bolesnika oboljelih od dobroćudnih i zloćudnih bolesti dojke u KBC-u Rijeka. EKSP-SOP 001.01
7. Chinyama N.C. Benign Breast Diseases. Radiology – Pathology – Risk Assessment. 2. izd. Brighton. Springer. 2014.

8. Magny SJ, Shikhman R, Keppke AL. Breast Imaging Reporting and Data System. StatPearls [Internet]. 28.08.2023. PMID: 29083600. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459169/>
9. Barazi H, Gunduru M. Mammography BI RADS Grading. StatPearls [Internet]. 31.07.2023. PMID: 30969638. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539816/>
10. Hooley RJ, Scoutt LM, Philpotts LE. Breast ultrasonography: state of the art. RSNA Radiology Vol. 268, No. 3 [Internet]. 01.09.2013. doi: 10.1148/radiol.13121606. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23970509/>
11. Mitra S, Dey P. Fine-needle aspiration and core biopsy in the diagnosis of breast lesions: A comparison and review of the literature. Cytojournal. [Internet]. 31.08.2016. doi: 10.4103/1742-6413.189637. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5019018/>
12. Menapera C.B., Kkani M.J. Classification of breast lumps on the basis of fine needle aspiration cytology or FNAC. IP Arch CytolHistopathol Res. [Internet] 2019. doi: 10.18231/2456-9267.2019.0011 Dostupno na: <https://www.achr.co.in/article-details/8516>
13. Amritha M. Singh M.N, Aisabi K.A. Spectrum of breast lesions and cyto- histopathological correlation - A retrospective study in a teaching institution in North Malabar. Indian Journal of Pathology and Oncology. [Internet] 2018. doi:10.18231/2394-6792.2018 Dostupno na: <https://www.ijpo.co.in/article-details/6427>
14. PathologyOutlines.com [Internet]. Warzecha H. Core biopsy. 03.09.2021. Dostupno na: <https://www.pathologyoutlines.com/topic/breastcore.html>

15. Lee A, Pinder S. An overview of B coding of breast core biopsy categorisation and management implications. *Diagnostic Histopathology*. [Internet] 07.12.2023.
doi: 10.1016/j.mpdhp.2023.11.004. Dostupno na:
[https://www.diagnostichistopathology.co.uk/article/S1756-2317\(23\)00185-8/abstract](https://www.diagnostichistopathology.co.uk/article/S1756-2317(23)00185-8/abstract)
16. Mario J., Venkataraman S., Dialani V, Slanetz P.J. Benign breast lesions that mimic cancer: Determining radiologic-pathologic concordance. *ApplRadiol*. [Internet] 02.09.2015.
doi: 10.37549/AR2214 Dostupno na: <https://appliedradiology.com/articles/benign-breast-lesions-that-mimic-cancer-determining-radiologic-pathologic-concordance>
17. Guirguis M.S., Adrada B., Santiago L. i sur. Mimickers of breast malignancy: imaging findings, pathologic concordance and clinical management. *Insights Imaging*. [Internet] 20.04.2021. doi: 10.1186/s13244-021-00991-x. Dostupno na:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8058137/>
18. PathologyOutlines.com [Internet]. Manjee K, Jorns JM. Breast cancer; Inflammatory. 21.03.2023. Dostupno na:
<https://www.pathologyoutlines.com/topic/breastmalignantinflamcar.html>
19. Dahlbeck SW, Donnelly JF, Theriault RL. Differentiating inflammatory breast cancer from acute mastitis. *Am Fam Physician*. [Internet]. 01.09.1995. PMID: 7653430. Dostupno na:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7653430/>
20. Bland K.I., Copeland E.M. i sur. *The breast: comprehensive management of benign and malignant diseases*. 4.izd. Philadelphia. Elsevier. 2009.

21. Ferron S, Asad-Syed M, Boisserie-Lacroix M, Palussière J, Hurtevent G. Imaging benign inflammatory syndromes. *DiagnInterv Imaging*. [Internet]. 21.01.2012. doi: 10.1016/j.diii.2011.12.002. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22305592/>
22. Severs FJ, Guevara L, Sam KQ, Roark A, Benveniste AP, Ebuoma L. Granulomatous Mastitis of the Breast: A Malicious Mimic. *Journal of Diagnostic Medical Sonography*. [Internet]. 23.11.2017. doi:10.1177/8756479317750107. Dostupno na: <https://www.sdms.org/docs/default-source/jdmspdf/granulomatous-mastitis-of-the-breast-a-malicious-mimic.pdf>
23. Yoshida N, Nakatsubo M, Yoshino R. i sur. Concurrent Granulomatous Mastitis and Ductal Carcinoma In Situ. *Cureus*. [Internet]. 01.05.2023. doi:10.7759/cureus.38377. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10230846/>
24. Çalış Hasan, Asuman Kilitçi. Granulomatous Mastitis Concurrence with Breast Cancer. *European journal of breast health*. [Internet]. 01.01.2018. doi:10.5152/ejbh.2017.3804. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5758067/>
25. Zhao Q. i sur. Differentiation between idiopathic granulomatous mastitis and invasive breast carcinoma, both presenting with non-mass enhancement without rim-enhanced masses: The value of whole-lesion histogram and texture analysis using apparent diffusion coefficient. *Eur J Radiol*. [Internet]. 11.12.2019. doi: 10.1016/j.ejrad.2019.108782. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31864142/>
26. Fazzio, R.T., Shah, S.S., Sandhu, N.P. i sur. Idiopathic granulomatous mastitis: imaging update and review. *Insights Imaging*. [Internet]. 24.05.2016. doi: 10.1007/s13244-016-0499-0

33. PathologyOutlines.com [Internet]. Muller KE. Lymphocytic / diabetic mastitis. 19.10.2020.
Dostupno na: <https://www.pathologyoutlines.com/topic/breastlymphocyticmastitis.html>
34. Kim J, Kim EK, Kim MJ, Moon HJ, Yoon JH. Diabetic mastopathy: imaging features and the role of image-guided biopsy in its diagnosis. Ultrasonography. [Internet]. 04.2016.
doi: 10.14366/usg.15052. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26810194/>
35. Alhabshi S.M. i sur. Lymphocytic mastitis mimicking breast carcinoma, radiology and pathology correlation: review of two cases. The Malaysian journal of medical sciences: MJMS. [Internet]. 05.2013. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3743988/>
36. Oba, M., Sasaki, M., Ii, T. i sur. A case of lymphocytic mastopathy requiring differential diagnosis from primary breast lymphoma. Breast Cancer. [Internet]. 04.09.2008.
doi: 10.1007/s12282-008-0064-x. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18769994/>
37. Rakha EA, Ellis IO. Diagnostic challenges in papillary lesions of the breast. Pathology. PubMed. Epub. [Internet] 26.11.2017. doi: 10.1016/j.pathol.2017.10.005. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29179906/>
38. The WHO Classification of Tumours Editorial Board. Breast Tumours. 5. izd. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2019.
39. Dewar R, Fadare O, Gilmore H, Gown AM. Best practices in diagnostic immunohistochemistry: myoepithelial markers in breast pathology. Arch Pathol Lab Med. [Internet] 04.2011. doi: 10.5858/2010-0336-CP.1. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21466356/>

40. Kulka J, Madaras L, Floris G, Lax SF. Papillary lesions of the breast. PubMed. Virchows Arch. [Internet] 03.11.2021. doi: 10.1007/s00428-021-03182-7 Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8983543/>
41. Sreedharanunni S, Das A, Veenu S, Srinivasan R, Singh G. Nodular sclerosing adenosis of breast: A diagnostic pitfall in fine needle aspiration cytology. J Cytol [Internet]. 01.2013. doi: 10.4103/0970-9371.107514. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3643363/>
42. Hicks D.G., Lester S.C. Sclerosing Adenosis. Diagnostic Pathology: Breast. 2. izd. Elsevier. [Internet]. 2016. Dostupno na: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/B9780323377126500272>
43. PathologyOutlines.com [Internet]. Jorns JM. Sclerosing adenosis. 25.04.2022. Dostupno na: <https://www.pathologyoutlines.com/topic/breastsclerosingadenosis.html>
44. Quinn C. i sur. Pitfalls in breast pathology. Histopathology. Special Issue:Annual Review Issue: Breast Pathology. [Internet]. 08.12.2022. doi: 10.1111/his.14799 Dostupno na: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/his.14799>
45. Spruill L. Benign mimickers of malignant breast lesions. Seminars in Diagnostic Pathology. Elsevier. [Internet]. 05.09.2015.doi: 10.1053/j.semmp.2015.09.002. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26472694/>
46. Amersi F., Calhoun K. Atypical Breast Proliferative lesions and Benign Breast Disease.1.izd. Cham, Switzerland. Springer. 2018.

47. Efaref B, Sidibé IS, Abdoulaziz S, Hammas N, Chbani L, El Fatemi H. Tubular Adenoma of the Breast: A Clinicopathologic Study of a Series of 9 Cases. Clin Med Insights Pathol. [Internet] 05.02.2018. doi:10.1177/1179555718757499. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5808954/>
48. Rodrigues RA, Azevedo CLAP, Djahjah MCR, Pereira TSS. Tubular adenoma of the breast: radiological and ultrasound findings. Radiol Bras. [Internet] 09.2018. doi:10.1590/0100-3984.2017.0012. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6198833/>
49. Saimura M, Anan K, Mitsuyama S, Ono M, Toyoshima S. Ductal carcinoma in situ arising in tubular adenoma of the breast. Breast Cancer. [Internet] 07.2015. doi: 10.1007/s12282-012-0375-9. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22700460/>
50. Soo MS, Dash N, Bentley R, Lee LH, Nathan G. Tubular adenomas of the breast: imaging findings with histologic correlation. AJR Am J Roentgenol. [Internet] 03.2000. doi: 10.2214/ajr.174.3.1740757. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10701621/>
51. PathologyOutlines.com [Internet]. Li JJX, Tse GM. Tubular adenoma. 11.01.2023. Dostupno na: <https://www.pathologyoutlines.com/topic/breasttubularadenoma.html>
52. PathologyOutlines.com [Internet]. Agarwal I, Blanco L. Hamartoma. 09.05.2022. Dostupno na: <https://www.pathologyoutlines.com/topic/breasthamartoma.html>
53. Charpin C. i sur. Reappraisal of breast hamartomas. A morphological study of 41 cases. Pathol Res Pract. [Internet]. 04.1994. doi: 10.1016/S0344-0338(11)80408-5. PMID: 8078805. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8078805/>

54. Prabhu, Juilee, Penelope Moyle. Recurrent myoid hamartoma of the breast mimicking malignancy. Radiology case reports. [Internet]. 30.11.2020. doi:10.1016/j.radcr.2020.11.007
Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7710508/>
55. Chin-Cheng Su i sur. Myoid hamartoma of the breast with focal chondromyxoid metaplasia and pseudoangiomatous stromal hyperplasia: A case report. Oncology letters. [Internet]. 23.01.2015. doi:10.3892/ol.2015.2892. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4356416/>
56. Tse GM, Law BK, Ma TK, Chan AB, Pang LM, Chu WC, Cheung HS. Hamartoma of the breast: a clinicopathological review. J Clin Pathol. [Internet]. 12.2002. doi: 10.1136/jcp.55.12.951. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12461066/>
57. PathologyOutlines.com. [Internet]. Obeidin F, Alexiev B. Fibromatosis-desmoid. 14.08.2023. Dostupno na: <https://www.pathologyoutlines.com/topic/softtissuefibromatosisdeep.html>
58. Glazebrook K.N., Reynolds A.C. Mammary fibromatosis. American Journal of Roentgenology. [Internet]. 09.2009. doi: 10.2214/AJR.08.1892. Dostupno na: <https://www.ajronline.org/doi/10.2214/AJR.08.1892>
59. Magro G. i sur. Practical approach to diagnosis of bland-looking spindle cell lesions of the breast. Pathologica. [Internet]. 12.2019. doi: 10.32074/1591-951X-31-19. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31965112/>
60. Lorenzen J. i sur. Desmoid Type Fibromatosis of the Breast: Ten-Year Institutional Results of Imaging, Histopathology, and Surgery. Breast Care (Basel). [Internet]. 28.05.2020. doi: 10.1159/000507842. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33708054/>

61. Lee J.H. i sur. Radiologic and Clinical Features of Idiopathic Granulomatous Lobular Mastitis Mimicking Advanced Breast Cancer. Yonsei Medical Journal. [Internet]. 28.02.2006. doi: 10.3349/ymj.2006.47.1.78. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16502488/>
62. Memis A, Bilgen I, Ustun EE, Ozdemir N, Erhan Y, Kapkac M. Granulomatous mastitis: imaging findings with histopathologic correlation. Clin Radiol. [Internet]. 11.2002. doi: 10.1053/crad.2002.1056. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12409111/>
63. Kessler E, Wolloch Y. Granulomatous mastitis: a lesion clinically simulating carcinoma. Am J Clin Pathol. [Internet]. 12.1972. doi: 10.1093/ajcp/58.6.642. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4674439/>
64. Alhabshi SM, Rahmat K, Westerhout CJ, Md Latar NH, Chandran PA, Aziz S. Lymphocytic mastitis mimicking breast carcinoma, radiology and pathology correlation: review of two cases. Malays J Med Sci. [Internet]. 05.2013. PMID: PMC3743988. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3743988/>
65. Campos GC, Castro MV, de Mattos VF, Pinto LZ, Boechat MC, Dos Santos AA. Lymphocytic mastopathy mimicking breast malignancy: a case report. Radiol Bras. [Internet]. 07.2014. doi: 10.1590/0100-3984.2013.1847. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4337124/>
66. Ng W.K. i sur. Diabetic mastopathy: a breast carcinoma mimic. Hong Kong Med J. [Internet]. 06. 2019. doi: 10.12809/hkmj187514. Dostupno na: <https://www.hkmj.org/abstracts/v25n3/251.html>

67. Yilmaz R. i sur. Lymphocytic Mastopathy: Mimicker of Breast Malignancy. The Breast Journal. [Internet]. 07.11.2016. doi: 10.1111/tbj.12720. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28299886/>
68. Oba M. i sur. A case of lymphocytic mastopathy requiring differential diagnosis from primary breast lymphoma. Breast Cancer. [Internet]. 04.09.2008. doi: 10.1007/s12282-008-0064-x. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18769994/>
69. Boonjunwetwat D, Isarankura P, Sampatanukul P. Radial scar with microcalcification mammographic-pathologic correlation: case report. J Med Assoc Thai. [Internet]. 04.1999. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10410504/>
70. Furukawa M, Taira N, Iha S, Nogami T, Shien T, Omori M, Doihara H. A radial sclerosing lesion mimicking breast cancer on mammography in a young woman. Case Rep Oncol. [Internet]. 25.02.2012. doi: 10.1159/000337024. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3337735/>
71. Salemis N.S. i sur. Complex radial sclerosing lesion of the breast—A great cancer mimicker. The Breast Journal. [Internet]. 09.2017. doi: 10.1111/tbj.12917. Dostupno na: https://www.researchgate.net/publication/319684308_Complex_radial_sclerosing_lesion_of_the_breast-A_great_cancer_mimicker
72. Payne E. i sur. Sclerosing adenosis mimicking malignant lesion on breast MRI. Applied Radiology. [Internet]. 04.04.2016. doi: 10.1007/s12282-016-0064-x. Dostupno na: <https://appliedradiology.com/articles/sclerosing-adenosis-mimicking-malignant-lesion-on-breast-mri>

73. Ozetkin P.S. i sur. Nodular Sclerosing Adenosis Mimicking Malignancy in the Breast: Magnetic Resonance Imaging Findings. *The Breast Journal*. [Internet]. 01.2011. doi: 10.1111/j.1524-4741.2010.01022.x. Dostupno na: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1524-4741.2010.01022.x>

74. Sreedharanunni S. i sur. Nodular sclerosing adenosis of breast: A diagnostic pitfall in fine needle aspiration cytology. *J Cytol*. [Internet]. 01.2013. doi: 10.4103/0970-9371.107514. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23661942/>

75. Pavic D. Radiology-Pathology Correlation. *Interventional Breast Procedures*. Springer, Cham. [Internet]. 05. 2019. doi: 10.1007/978-3-030-13402-0_6. Dostupno na: https://www.researchgate.net/publication/332954089_Radiology-Pathology_Correlation

Životopis

Ana Perić rođena je 29. travnja 2000. godine u Bačkoj Topoli. Osnovnoškolsko obrazovanje stječe u OŠ dr. Franje Tuđmana u Kninu, nakon čega upisuje SŠ Lovre Montija, smjer opća gimnazija. 2018. godine upisuje Sveučilišni integrirani prijediplomski i diplomski studij Medicine na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Rijeci.

Obnašala je dužnost demonstratora na Zavodu za opću patologiju i patološku anatomiju te na Katedri za anesteziologiju, reanimatologiju, hitnu i intenzivnu medicinu.

U slobodno vrijeme volontira u Udruzi za pomoć djeci s poteškoćama u razvoju.