



УНИВЕРЗИТЕТ У НОВОМ САДУ  
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ

**ДИГИТАЛНА МАМОГРАФИЈА И ТОМОСИНТЕЗА У ДЕТЕКЦИЈИ И  
РАДИОЛОШКОЈ *BI RADS* КАТЕГОРИЗАЦИЈИ  
ТУМОРСКИХ ЛЕЗИЈА ДОЈКЕ**

ДОКТОРСКА ДИСЕРТАЦИЈА

Кандидат:  
Асс. мр сци.мед. др Наташа Првуловић Буновић

Ментор:  
Проф. др.сци.мед.др Катарина Копрившек

Нови Сад, 2015. година

**УНИВЕРЗИТЕТ У НОВОМ САДУ  
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ**

**КЉУЧНА ДОКУМЕНТАЦИЈСКА ИНФОРМАЦИЈА**

Редни број: РБР	
Идентификациони број: ИБР	
Тип документације:	Монографска документација
Тип записа: ТЗ	Текстуални штампани материјал
Врста рада (дипл., маг., докт.): ВР	Докторска дисертација
Име и презиме аутора: АУ	Наташа Првуловић Буновић
Ментор (титула, име, презиме, звање): МН	др Катарина Копрившек, ванредни професор
Наслов рада: НР	Дигитална мамографија и томосинтеза у детекцији и радиолошкој <i>BI RADS</i> категоризацији туморских лезија дојке
Језик публикације: ЈП	српски (ћирилица)
Језик извода: ЈИ	срп. / енг.
Земља публикавања: ЗП	Република Србија
Уже географско подручје: УГП	Војводина
Година: ГО	2015.
Издава: ИЗ	ауторски репринт
Место и адреса: МА	Нови Сад, Хајдук Вељкова 3.

Физички опис рада: ФО	(број поглавља 8 / страница 176 /слика 15 / графикона 12 /табела 35/ референци 218/ прилога 3)
Научна област: НО	Медицина
Научна дисциплина: НД	Радиологија
Предметна одредница, Кључне речи: ПО	Тумори дојке; мамографија; компјутерски помогнута радиографска интерпретација слике Non-MeSH: <i>BI RADS</i> класификација
УДК:	618.19-006-073
Чува се: ЧУ	Библиотека Медицинског факултета, Хајдук Вељкова 3, Нови Сад
Важна напомена: ВН	
Извод ИД	<p>Циљ ове студије је да се упореди дијагностичка значајност <i>2D</i> и <i>2D+3D</i> мамографије у детектовању тумора дојке. Испитивали смо 864 дојки у 740 пацијенткиња. Студија је спроведена у току рутинског рада у Центру за имиџинг дијагностику Институту за онкологију Војводине. <i>2D+3D</i> мамографија су начињене појединачно или у истом акту снимања као <i>combo</i> опција на <i>Selenia Dimensions</i> апарату произвођача фирме <i>Hologic</i>. Радиолошки извешатаји су класификовани у категорије 1-5 према <i>ACR BI RADS</i>-у. Патохистолошка верификација је вршена у свих суспектних промена или током њуховог праћења. Све пацијенткиње са уредним налазом или мамографски уоченим бенигним променама су радиолошки праћене најкраће током 2 године. Уочено је 103 малигне лезије у дојкама класификованих као <i>BI RADS</i> 4, 5 на дигиталној мамографији и у 22 дојке чије су промене класификоване као <i>BI RADS</i> 1-3, током праћења или прегледа дојки помоћу других модалитета. На <i>2D+3D</i> мамографији малигнитет је потврђен у 125 дојке од којих је 118 класификовано као <i>BI RADS</i> 4,5 и у 7 дојки чује су промене категорисане у <i>BI RADS</i> 1-3. Постоји статистички значајна разлика у дистрибуцији малигних налаза у односу на подгрупе</p>

	<p>класификованих на 2D мамографији. Студија је показала 20% лажно негативних налаза на 2D и 5,6% на 2D+3D модалитету прегледа дојки. Осетљивост у откривању рака у овој студији износи 82,4% на 2D и 94,4% на 2D+3D методи прегледа, док је специфичност 90,5% и 92,0%, респективно. PPV је већа за 2D+3D технику прегледа, износи 66,7%, као и негативна предиктивна вредност која је 99,0%. У 172 случаја (19,9%) налази 2D мамографије се не уочавају на 3D техници прегледа и сматрају се последицом структурне или анатомске „буке“. Већина несталних налаза (85%) је класификовано као фокална асиметрија. У овој студији 500 дојки је класификовано према ACR структури у масне (ACR 1) или дифузне фиброгландуларне (ACR 2), а преосталих 264 је било хетеродензно (ACR 3) и значајно дензно (ACR 4). Статистички значајна разлика није показана приликом дистрибуције малигних налаза у поређењу са подгрупама дојки начињејним према њиховој густини у складу са правилима ACR-а. Укупна тачност теста износи 89,4% за 2D и 92,4% за 2D+3D мамографију. Предиктивне вредности добијене за 2D+3D мамографију су боље од оних које се односе само на 2D мамографију, што је резултат њене веће осетљивости и шире могућности карактеризације промена. Варијабилност у интерпретацији налаза међу два радиолога је ниска, показано је слагање у интерпретацији евалуираних мамограма у 94.1% случајева.</p>
Датум прихватања теме од НН већа: ДП	17.03.2010.
Датум одбране: ДО	28.4.2015.
Чланови комисије: (име и презиме / титула / звање / назив организације / статус): КО	Председник: _____ члан: _____ члан: _____ члан: _____ члан: _____

University of Novi Sad  
ACIMSI  
Key word documentation

Accession number: ANO	
Identification number: INO	
Document type: DT	Monograph documentation
Type of record: TR	Textual printed material
Contents code: CC	PhD thesis
Author: AU	Nataša Prvulović Bunović
Mentor: MN	Dr Katarina Koprivšek, associate professor
Title: TI	Digital mammography and tomosynthesis in <i>BI RADS</i> lessons characterisation
Language of text: LT	Serbian
Language of abstract: LA	eng. / serb.
Country of publication: CP	Republic of Serbia
Locality of publication: LP	Vojvodina
Publication year: PY	2015.
Publisher: PU	Author reprint
Publication place: PP	Novi Sad, Hajduk Veljkova 3

Physical description: PD	Number of chapters 8/ pages 176/ pictures 15/ graphs 12/tables 35/ references 218/ appendix 3
Scientific field SF	Medicine
Scientific discipline SD	Radiology
Subject, Key words SKW	Breast Neoplasm; Mammography; Radiographic Image Interpretation, Computed-Assisted Non-MeSH: BI RADS Classification
UC	618.19-006-073
Holding data: HD	Library of Medical faculty, Hajduk Veljkova 3, Novi Sad
Note: N	
Abstract: AB	<p>The aim of this study is to compare diagnostic importance of 2D and 2D+3D diagnostic mammography in breast tumor detection. We evaluated 864 breasts in 740 patients. Study was performed in Diagnostic Imaging Center at Oncology Institute of Vojvodina. 2D+3D mammography were performed during single procedure or via Combo option at Selenia Dimensions unit, Hologic, BE. Radiological findings were classified in categories 1-5 according to ACR BI RADS. Pathohistologic verification was obtained in all suspicious findings or after follow up studies. All other patients with mammographic normal findings or benign findings were followed up minimum during 2 years period.</p> <p>We detected malignant lesions in 103 breasts classified as BI RADS 4,5 at digital mammography, and in 22 breasts classified as BI RADS 1-3 after follow up or other imaging modalities. At 2D+3D mammography malignancy was confirmed in 125 breasts, 118 classified as BI RADS 4, 5 and in 7 breasts classified as BI RADS 1-3. There is statistically significant difference (<math>p &lt; 0.001</math>) in distribution of malignant findings compared to the subgroups classified according to 2D mammography.</p>

	<p>There was 20% false negative findings on 2D, and 5.6% on 2D+3D modality. Sensitivity in cancer detection in this study was 82,4% and 94,4% for 2D and 2D+3D mammography, while specificity was 90,5% and 92,0%, respectively. PPV was higher for 2D+3D technique (66,7%), as well as negative predictive value (99,0%). In 172 cases (19, 9%) 2D mammography findings did not persist on 3D mammography and were considered as structural or “anatomical noise”. The majority of the non-persistent findings (85%) were classified as asymmetric focal density. In this study 500 breast were classified according to ACR as fatty (ACR 1) or scattered fibroglandular densities (ACR 2), and the remaining 264 had heterogeneously (ACR 3) and extremely dense breasts (ACR 4). Statistically significant difference (<math>p &lt; 0.001</math>) was not shown in distribution of malignant findings compared to the subgroups of density structure according to ACR. Overall accuracy of the test was 89.4% and 92.4% for 2D and 2D+3D mammography, respectively. Predictive values obtained in 2D+3D mammography are higher than those for 2D mammography alone, as a result of the higher sensitivity and better possibility of lesion characterization. Inter-observer variability is low, there is an agreement between two radiologist between two radiologic interpretations in 94,1% cases.</p>
Accepted on Scientific Board on: AS	17. 3. 2010.
Defended: DE	28.4.2015.
Thesis Defend Board: DB	President: _____  member : _____  member: _____  member: _____  member: _____

Велико хвала мом ментору Проф.др Катарини Копрившек на несебичном труду, саветима и подстицају да ово истраживање приведем крају.

Захваљујем се свим драгим помоћницима, вишим радиолошким техничарима , мојим колегама, на несебичној помоћи, стрпљењу и жељи да дају допринос истраживању. Хвала колегама из Центра за имиџинг дијагностику ИО Војводине, посебно колегиницама са одсека.

Хвала мојих најближима на несебичној помоћи и пре свега толеранцији.



## САДРЖАЈ

1.	УВОД .....	1
1.1	Имицинг дојке некада и сада .....	4
1.2.	Епидемиологија карцинома дојке у свету и у Србији.....	5
1.3.	Патохистолошка подела тумора дојке.....	9
1.4.	Стејцинг карцинома дојке и <i>TNM</i> класификација.....	14
1.5.	Мамографске класификације структуре дојки .....	17
1.5.1.	<i>ACR BI RADS</i> класификација структуре дојки.....	18
1.5.2.	Остале и претходне класификације .....	20
1.6.	Фактори ризика везани за настанак карцинома дојке.....	22
1.6.1.	Подела фактора ризика.....	22
1.6.2.	Густина (дензитет) ткива дојке и карцином.....	30
1.6.3.	Најчешће коришћен модел калулације ризика, <i>G</i> модел.....	33
1.7.	Савремено лечење карцинома дојке.....	36
1.8.	<i>BI RADS</i> класификација.....	40
1.9.	Дијагностички имицинг дојке.....	47
1.9.1.	Мамографија.....	47
1.9.2.	Дигитална мамографија.....	60
1.9.3.	Томосинтеза.....	67
1.9.4.	Ултразвук.....	73
1.9.5.	Магнетно-резонантна мамографија.....	76

1.9.6.	Остале савремене дијагностичке методе прегледа дојке.....	82
2.	ЦИЉЕВИ ИСТРАЖИВАЊА И РАДНА ХИПОТЕЗА.....	87
2.1.	Циљеви истраживања.....	87
2.2.	Хипотезе истраживања .....	87
3.	МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ.....	88
3.1.	Формирање узорка .....	88
3.2.	Укључујући и искључујући критеријуми.....	89
3.3.	Протокол испитивања.....	90
3.4.	Техника снимања и интерпретација налаза.....	92
3.5.	Статистичка обрада података .....	94
4.	РЕЗУЛТАТИ.....	97
4.1.	Уопштени резултати.....	97
4.2.	Радиолошки налаз по <i>BI RADS</i> -у и хистолошки налаз .....	104
4.2.1.	<i>BI RADS</i> категоризација, дигитална мамографија и <i>PH</i> дијагноза .....	104
4.2.2.	<i>BI RADS</i> категоризација, томосинтеза и <i>PH</i> налаз .....	105
4.3.	Сензитивност, специфичност и предиктивне вредности испитиваних метода.....	107
4.4.	<i>ROC</i> анализа.....	110
4.5.	Компарација добијених налаза <i>BIRADS</i> категорија на <i>2D</i> и <i>3D</i> мамографији.....	111
4.6.	Структура дојки, старосно доба испитаница и дистрибуција добијених налаза.....	114
4.6.1.	Приказ структуре испитиваних дојки и дефинитивна дијагноза.....	114

4.6.2.	Старосно доба испитаница и дефинитиван налаз.....	117
4.6.3.	Компарација прикупљених анамнестичких података с налазом малигнитета у дојкама.....	118
4.7.	Поређење налаза два радиолога ( <i>interobserver</i> компарација).....	119
4.8.	Визибилност ( <i>visibility</i> ) дигиталне мамографије и томосинтезе.....	121
5.	ДИСКУСИЈА.....	123
5.1.	Дизајн студије.....	123
5.2.	Налази <i>2D</i> мамографије класификовани према <i>BI RADS</i> -у.....	126
5.3.	Налази <i>2D + 3D</i> мамографије класификовани према <i>BI RADS</i> -у .....	132
5.4.	Дискусија налаза <i>2D+3D</i> мамографија у дојкама са детектованим карциномом...141	
5.5.	Лажно негативни мамограми <i>2D</i> и <i>2D + 3D</i> технике снимања.....	145
5.6.	Налази два радиолога (интеробсервер компарација).....	146
5.7.	Будућа истраживања.....	150
6.	ЗАКЉУЧАК .....	151
7.	ПРИЛОЗИ.....	153
7.1.	Прилог 1: Информација за испитаницу .....	153
7.2.	Прилог 2: Информисана сагласност .....	154
7.3.	Прилог 3: Репрезентативни <i>2D</i> и <i>3D</i> мамограми.....	155
8.	ЛИТЕРАТУРА.....	159

## ПОПИС ОЗНАКА И КРАТИЦА

ACR American College of Radiology

ACS American Cancer Society

ADH atypical ductal hyperplasia

ALH atypical lobular hyperplasia

BI RADS Breast Imaging Reporting and Data System

BMI body mass index

CDC The Center for Disease Control

DCIS ductal carcinoma in situ

EPIC the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition

ERT estrogen replacement therapy

FNA fine needle aspiration

HRT hormonal replacement therapy

HERS Heart and Estrogen Progestogen Replacement Study

IARC International Agency for Research on Cancer

IQR interquartile range

LCIS lobular carcinoma in situ

MRI magnetic resonance imaging

NCI National Cancer Institute

NHS Nurses' Health Study

OC oral contraceptive

OR odds ratio

PCB polychlorinated biphenyls

PHT postmenopausal hormone therapy

PPV positive predictive value

RTC randomized clinical trial

SEER Surveillance, Epidemiology, and End Results Database

SD standardna devijacija

WHI Women's Health Initiatives

WHO World Health Organization

## 1. УВОД

Постоје три основна разлога за истраживање једне нове радиолошке технике у дијагностици карцинома дојке. Први разлог је епидемиолошко стање овог карцинома, у свету и код нас. Други разлог, као велики радиолошки изазов, јесте да се евалуира томосинтеза - једна нова технологија која има корене у класичној радиологији, а ревитализована је као деривативна техника дигиталне томографије. Наравно, мамографија у свим облицима, било аналогна (филм) или дигитална, златни је стандард за детектовање и процену патолошких промена у дојци. Ипак, мамографија има релативно ниску сензитивност (од 63% до 90%), а стандардно се узима да је та вредност 85%. Свакако, као нешто ново и непознато, носи у себи многе иновативне непознанице и дијагностичке замке.

Вредновати нову технику упоређивањем са етаблираном методом, за радиолога је „рударски посао”. Потребно је прво уочити нове семиотичке знаке, проникнути у њихово значење и упоредити их с препознатљивим знацима на дигиталној мамографији. Лакше је утврдити да је једна метода приближне вредности као и стандардна метода, него говорити о њеној супериорности. Коначно, трећи разлог за поменуто истраживање је да се утврди вредност *BI RADS* класификације мамографских промена у дојци, али у корелацији с томосинтезом, те да се једноставно процени да ли се ово категорисање сликовних промена применом томосинтезе мења и у којој мери долази до рекатегоризације виђених промена.

Кренуло се од чињенице да је *BI RADS* утврђен као језик комуникације између радиолога међусобно и радиолога с другим лекарима, да носи висок степен симплификоване објективизације лезија у дојци, али и да је читав систем овог вредновања подложен променама. У раду смо користили четврту едицију *ACR*-ових препорука за *BI-RADS*, свесни чињенице да је у току ревизија тог система. Наиме, током коришћења ових смерница уочени су одређени недостаци који морају да се отклоне, а читав систем да се побољша, па је крајем 2003. године из штампе изашло пето издање *BI RADS* лексикона.

Карцином дојке је глобални социјално-здравствени проблем, не само због чињенице да болест има епидемијске размере и да је доминантна патологија у многим земљама света, већ и због тога што њене последице погађају многе сегменте друштва. Студије оптерећења женске популације малигним болестима које се користе за планирање здравствене службе и других ресурса у вези са здрављем, као и за процену ефективности и ефикасности превентивних стратегија, показале су да је карцином дојке најзначајнији узрок бремена болести када су у питању малигни тумори код жена, како на глобалном нивоу, тако и у нашој земљи. Целоживотни ризик, односно кумулативна вероватноћа оболевања од карцинома дојке, износи око 12,4%, односно, једна од осам жена може очекивати да ће током свог живота оболети од ове болести. Карцином дојке у великом броју земаља чини око 25% свих малигних болести женске популације, у најразвијенијим земљама чак 28%, док у структури морталитета учествује са око 14-15%. У Србији, 26% свих оболелих и 17,5% свих умрлих жена због малигнитета има дијагнозу карцинома дојке.

Недавно објављена система TSCa анализа оболевања и умирања од карцинома дојке која је укључивала податке регистара за рак из 187 земаља (укључујући и Србију), показала је да учесталост болести на глобалном нивоу континуирано расте већ 30 година и да тај пораст износи 3,1% годишње, док морталитет варира. Нижа смртност у развијеним земљама се приписује бројним факторима, а највише добро организованим програмима скрининга.

Стандардна аналогна мамографија је успешна у скринингу, са доказаним капацитетом да редукује морталитет због рака дојке. Дигитална мамографија је показала способност да детектује карцином дојке у селектованој популацији пацијенткиња. Нажалост, тачност обе методе, аналогне и дигиталне мамографије, остаје низак, са сензитивношћу од 36% до 70%, зависно од дензитета ткива дојке, а *recall rate* за многе практичаре остаје изнад 5-10% циљаног распона. Основни разлог за грешке у детекцији карцинома дојке је у радиолошком ефекту сумације ткива када лезија бива скривена” или је нејасна, што нам је значајно у детекцији малигнитета. Технички, дојка као тродимензионална структура добија дводимензионални запис, па је ефекат препокривање ткива такође и чест узрок лажно

позитивних налаза који захтевају додатни имиџинг, излагање радијацији, а не ретко и непотребне биопсије. Све то додатно поскупљује испитивање, генерише стрес и анксиозност код испитаница, без додатног бенефита за здравље. Томосинтеза дојке је нова имиџинг техника дизајнирана тако да елиминише последице ткивног препоклапања (*tissue overlapping*). Ова техника потенцијално може да редукује број лажно позитивних налаза, а истовремено да остави једнака или чак да побољша сензитивности у детектовању карцинома дојке. Број радова посвећен дигиталној томосинтези расте експоненцијално што се види на *pubmed*-у где је почетком 70-их година било свега неколико радова годишње, првенствено посвећених техничким аспектима томосинтезе, а у 2013. години број радова је достигао више стотина. Веће интересовање за томосинтезом почело је после фебруара 2011, када је *Food and Drug Administration (FDA)* у САД-у одобрила њену клиничку употребу.

Ахилова тетива скрининг мамографије је детектовање рака код жена са радиолошки дензним дојкама. Док се скоро сви карциноми у липоматозним дојкама приказују, само једна половина их је визибилна у изразито дензним дојкама. То је због тога, бар у највећем делу, што лезија остаје маскирана и камуфлирана дензним ткивом и не може да се уочи. Због слојевиотог снимања, томосинтеза омогућава побољшану визибилност камуфлираних или суспектних лезија, као што се због специфичног слојевитог снимања дојки елиминише ефекат суперпозиције ткива, односно препоклапање структура у дојци, које је често разлог лажно негативних и лажно позитивних налаза.

Лажно позитивни налази доводе до повећаног ре-скрининга и далеко већег излагања радијацији, што је посебно штетно код жена млађег доба. Треба додати да се „прекомерна дијагноза“ (*overdiagnosis*) догађа у око 30% карцинома *in situ* детектованих мамографијом, као и да води у „прекомерно“ лечење ових несигнификантних карцинома, што осим великих трошкова може изазвати и деформације дојке, раним тромбоемболијским или касним последицама лечења, као што је развој лимфедема и хемотерапијска токсичност. (1-9)

Циљ и задатак ове нове дијагностичке методе и наше студије је да покуша да допринесе повећаном детектовању карцинома, да редукује број лажно позитивних налаза и тиме број



непотребних биопсија, као и да омогући постављање коректне дијагнозе у једном акту прегледа, уз употребу разумне дозе зрачења.

### 1.1. ИМИЦИНГ ДОЈКЕ НЕКАДА И САДА

Пре изума било какве технике за детекцију болести дојке, лекари су препознали значај детекције раног карцинома дојке како би се смањила стопа смртности од овог обољења. Године 1924. на годишњем састанку америчког удружења радиолога Северне Америке (*RSNA*), записано је да је лекар Молверн Клоптон (*Malvern Clopton*) изјавио да „рана детекција карцинома дојке не може бити постављена палпацијом и инспекцијом”. (10) Након више безуспешних покушаја да се начини адекватан рендгенски снимак дојке током 20-их и 30-их година двадесетог века (11), у уводнику часописа *Radiology* 1938. године објављен је текст *Рана детекција карцинома дојке* који је био оптимистичан у погледу будућности дијагностике дојки (12). Иако имициг технике у то време нису биле успешне у детекцији патологије дојке, убрзан технолошки развој омогућио је настанак све поузданијих мамографа, па је та метода временом постала дијагностички „златни стандард” у детекцији карцинома. Мамографија је брзо прешла пут од прве примене X-зрака са директним преношењем записа на филм, преко ксеромамографије и *film-screen* мамографије, до савремене дигиталне мамографије и томосинтезе.

Скрининг мамографија је довела до масовне детекције окултних карцинома код здравих жена и тиме значајно редуковала стопу смртности у државама где се континуирано деценијама спроводи. (13-15) Низ технолошких достигнућа, организација националних скрининг програма и бројне законске регулативе у развијеним земљама довеле су до тога да један од најчешћих малигнитета савремене цивилизације постане високо курабилан тиме што се преводи у хронично обољење. Посебан утицај на високо развијену западно-европску медицину, па и код нас, има Амерички колеџ радиолога (*ACR*) са својим строгим регулативама. *ACR* тачно дефинише контролу квалитета, количину озрачивања

пацијенткиња, стандардизовање радиолошких извештаја кроз *BI RADS* класификацију и спроводи одређена правила о едукацији радиолога укључених у дијагностички алгоритам прегледа дојки, што остале земље преузимају и спроводе у својим здравственим системима. Поред стандарда-мамографије, ултразвучна дијагностика и магнетно-резонантна мамографија имају значајно и тачно утврђено место у алгоритму детекције овог оболења.

Поред имицинг прегледа дојки и доношења дефинитивне одлуке којом се опредељује даљи поступак лечења пацијенткиња, значј улоге радиолога је повећана увођењем интервентних дијагностичких процедура у свакодневни рад: перкутаних биопсија и разних форми маркирања промена у дојци (16). Све набројане методе прегледа и биопсија дојки рутински изводе посебно едуковани радиолози у Дијагностичком имицинг центру Института за онкологију Војводине.

## **1.2. ЕПИДЕМИОЛОГИЈА КАРЦИНОМА ДОЈКЕ У СВЕТУ И У СРБИЈИ**

Карцином дојке је најчешћи карцином у женској популацији у свету. Стопе учесталости варирају широм света и до пет пута, али се бележи пораст и у регионима који су до скоро имали ниску стопу оболевања (17). Високу учесталост овог карцинома прати, нажалост, и висок морталитет широм света.

И поред високе инциденце, у развијеним државама (од којих са инциденцом предњаче САД и Велика Британија), око 89% жена којима је дијагностикована болест живи дуже од пет година након постављања дијагнозе, што је последица правовремене дијагностике и адекватног лечења. Рак је велики јавно-здравствени проблем у САД-у, али и у многим другим деловима света. Након карцинома коже, у САД-у по учесталости следи рак дојке. Код четири смртна случаја један је услед рака дојке, што га чини другим водећим узроком смрти од рака код жена, након рака плућа.

Стопе смртности од рака дојке су у САД-у генерално ниже за 34% посматрано од 1990. године до данас, осим за поједине популације, као што су жене са територије Аљаске и жене индијанског порекла, код којих се уочава стабилност у појави овог обољења.

Од раних 90-их постотак смртности је “померен” од богатијих ка сиромашним подручјима, а скрининг стопа је и даље нижа код сиромашних жена у поређењу са женама бољег стандарда, упркос великом напретку у употреби мамографа. Статистика САД-а за 2008. годину показује да је одзив сиромашних жена у скринингу био свега 51,4% , на супрот податку да се скрининг мамографији одазвало 72,8% жена бољег стандарда (17-19).

Према званичној статистици САД-а за 2014. годину преузетој са интернет странице [www.breastcancer.org](http://www.breastcancer.org) (20) бележимо следеће:

- Код једне од осам жена (око 12%) развиће се инвазивни карцином дојке током живота.
- Процењује се 232.670 нових случајева инвазивног карцинома дојке током 2014. године заједно са 62.570 нових случајева неинвазивних (*in situ*) карцинома. Очекује се дијагностика нових случајева у мушкој популацији (око 2360), уз однос мушког према женском полу 1:100.
- Процењено је да ће током 2014. од карцинома дојке у САД-у умрети око 40.000 жена. Стопа смртности се временом смањује, па се од 1989. године бележи њена редукација, са већим уделом жена млађих од 50 година, што је резултат напретка у лечењу, ранијем детектовању карцинома путем скрининга и повећаној свести жена.
- С обзиром на заступљеност свих раса на америчком континенту, показана је и већа вероватноћа оболевања жена беле расе у односу на афроамеричке жене. У добној дистрибуцији, примећено је чешће оболевање афроамеричких жена од жена беле расе испод 45 година старости. Код жена жуте расе и хиспаноамериканки које живе у САД-у, исказана је нижа стопа развоја рака дојке и умирања у односу на претходно наведене расне групе.
- У земљама Европске уније просечна годишња инциденција карцинома дојке креће се у распону од 57/100.000 (Грчка) до 145/100.000 (Белгија), а морталитетна стопа од 18,4/100.000 (Шпанија) до 31,1/100.000 (Ирска).

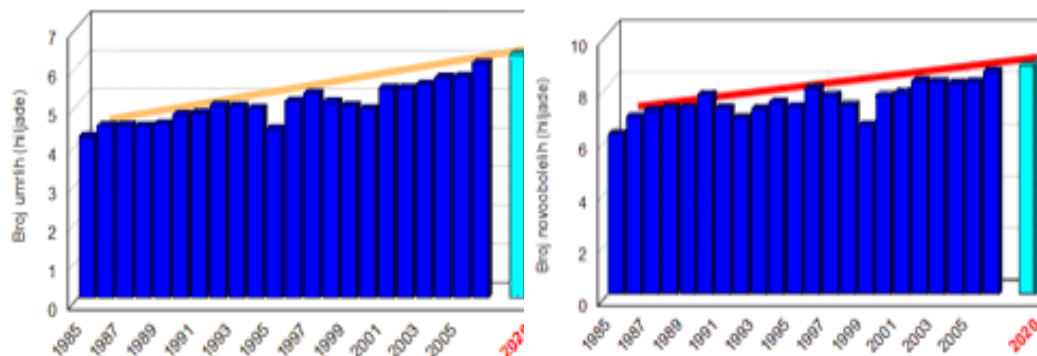
- Географска дистрибуција карцинома дојке на глобалном нивоу није равномерна. Подручја у којима се региструје највиша учесталост болести су западна Европа, Северна Америка, Аустралија, Нови Зеланд и неке земље јужне Америке (Аргентина), што се приписује вишој преваленцији познатих фактора ризика за ову болест у поменутиим регионима. Европска популација је такође поларизирана у погледу учесталости карцинома дојке. Највише стопе инциденције региструју се у западној и северној Европи, док су стопе у јужној и источној Европи значајно ниже.

У Републици Србији карцином дојке је најчешћи малигни тумор жена. Годишње се региструје око 4.000 новооткривених случајева ове болести, што представља више од четвртине свих малигних болести код жена. Стандардизована стопа инциденце карцинома дојке у Србији износи 51.7/100.000 годишње, док у Европској унији износи 94/100.000.

Стопе инциденце и морталитета у Србији у непрекидном су порасту. Сирова стопа морталитета рака дојке се од 1970. до 2004. године повећала четири пута, са 10 на 40 жена посматрано на 100.000 жена. Стандардизована стопа морталитета повећала се у истом периоду 2,5 пута, односно са 8,3 на 20,7. Од ове болести у Србији умре око 1600 жена годишње што чини око 18% смрности од рака. Карцином дојке је и један од водећих узрока превремене смрти код жена. Ако се мери годинама изгубљеног живота, рак дојке је на трећем месту као узрок смрти у добу од 45 до 64 година, после цереброваскуларних болести и исхемијских болести срца. (21-22)

Стални пораст морталитета у Србији објашњава се детекцијом овог малигнитета у одмаклом стадијуму оболења и одсуству добро организованог програма ране детекције-скрининг програма.

Смањење стопе смртности од карцинома дојке, у развијеним земљама, приписује се и увођењу скрининг мамографије, адјувантне хемотерапије и усвајању здравог начина живота: редукцији гојазности, повећаној физичкој активности, редукцији конзумирања дувана, алкохола и хормонске супституционе терапије. (23-25) Промоцијом и усвајањем здравог начина живота и у нашој средини требало би да се заустави непрекидан пораст оболевања од карцинома дојке.



Графикон 1. Приказ тренда новооболелих и умрлих од малигнух тумора у Војводини са пројекцијом до 2020. године, преузето са сајта ИО Војводине, <http://www.onk.ns.ac.rs/registar2.htm>

Estimated New Cases*							
			Males	Females			
Prostate	238,590	28%			Breast	232,340	29%
Lung & bronchus	118,080	14%			Lung & bronchus	110,110	14%
Colorectum	73,680	9%			Colorectum	69,140	9%
Urinary bladder	54,610	6%			Uterine corpus	49,560	6%
Melanoma of the skin	45,060	5%			Thyroid	45,310	6%
Kidney & renal pelvis	40,430	5%			Non-Hodgkin lymphoma	32,140	4%
Non-Hodgkin lymphoma	37,600	4%			Melanoma of the skin	31,630	4%
Oral cavity & pharynx	29,620	3%			Kidney & renal pelvis	24,720	3%
Leukemia	27,880	3%			Pancreas	22,480	3%
Pancreas	22,740	3%			Ovary	22,240	3%
<b>All Sites</b>	<b>854,790</b>	<b>100%</b>			<b>All Sites</b>	<b>805,500</b>	<b>100%</b>

Estimated Deaths							
			Males	Females			
Lung & bronchus	87,260	28%			Lung & bronchus	72,220	26%
Prostate	29,720	10%			Breast	39,620	14%
Colorectum	26,300	9%			Colorectum	24,530	9%
Pancreas	19,480	6%			Pancreas	18,980	7%
Liver & intrahepatic bile duct	14,890	5%			Ovary	14,030	5%
Leukemia	13,660	4%			Leukemia	10,060	4%
Esophagus	12,220	4%			Non-Hodgkin lymphoma	8,430	3%
Urinary bladder	10,820	4%			Uterine corpus	8,190	3%
Non-Hodgkin lymphoma	10,590	3%			Liver & intrahepatic bile duct	6,780	2%
Kidney & renal pelvis	8,780	3%			Brain & other nervous system	6,150	2%
<b>All Sites</b>	<b>306,920</b>	<b>100%</b>			<b>All Sites</b>	<b>273,430</b>	<b>100%</b>

Слика 1. Приказ процењене инциденце и морталитета десет најчешћих малигнух тумора у САД-у према полној дистрибуцији. Преузето из рада Siegel R, Ma J, Zou Z, Jemal A. *Cancer statistics, 2014. CA Cancer J Clin. 2014;64(1):9-29*

### 1.3. ХИСТОЛОШКА КЛАСИФИКАЦИЈА ТУМОРА ДОЈКЕ

Карцином дојке је обично епителијални тумор дукталног, ређе лобуларног порекла. Фактори који су значајни за одређивање правца лечења за сваки тумор дојке: величина тумора, стање хируршких маргина, присуство и одсуство естрогених и прогестеронских рецептора, нуклеарни и хистолошки градус, садржај *DNK*, фракција *C* фазе, васкуларна инвазија, туморска некроза и количина интрадукталне компоненте

Најсистематичнију и широко прихваћену хистолошку класификацију тумора дојке донела је 2003. године Светска здравствена организација (*WHO*), односно аутори Фатанет Тавасол и Питер Девили (*Fattaneh Tavassoll ,Peter Devilee*) . Сви карциноми дојке, *in situ* и инвазивни, деле се према хистолошкој и/или цитолошкој презентацији.

Инфилтративни или инвазивни дуктални карцином је најчешћи хистолошки тип и јавља се код 70 - 80% свих оболелих жена. Градус II тумори су удружени са 10-годишњем преживљавањем од 85%, а дужина преживљавања пада на 45% за туморе градус III.

Табела 1. Хистолошка класификација карцинома дојке. Преузето са сајта америчког Националног института за рак (*National Cancer Institute*) <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/breast/healthprofessional/page8>

<b>Tumor Location</b>	<b>Histologic Subtype</b>
<i>NOS = not otherwise specified.</i>	
Carcinoma, NOS	
Ductal	Intraductal ( <i>in situ</i> )
	Invasive with predominant component

Tumor Location	Histologic Subtype
	Invasive, NOS
	Comedo
	Inflammatory
	Medullary with lymphocytic infiltrate
	Mucinous (colloid)
	Papillary
	Scirrhous
	Tubular
	Other
Lobular	Invasive with predominant <i>in situ</i> component
	Invasive
Nipple	Paget disease, NOS
	Paget disease with intraductal carcinoma
	Paget disease with invasive ductal carcinoma
Other	Undifferentiated carcinoma
	Metaplastic

Подтипови тумора који се јављају у дојкама, али се не сматрају типичним туморима дојке су: филодес тумор, ангиосарком, примарни лимфом. (26-29)

Класификација тумора дојке Светске здравствене организације (*WHO*) из 2003. укључује бенигне и малигне тумора, и предлаже касификацију тумора према следећим патолошким типовима. Приказано табелом 2. (30)

Табела 2. Класификација карцинома дојке (*WHO*)

<b>Epithelial tumors</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>● Invasive ductal carcinoma, not otherwise specified (NOS) -<ul style="list-style-type: none"><li>● Mixed type carcinoma</li><li>● Pleomorphic carcinoma</li><li>● Carcinoma with osteoclastic giant cells</li><li>● Carcinoma with choriocarcinomatous features</li><li>● Carcinoma with melanotic features</li></ul></li><li>● Invasive lobular carcinoma</li><li>● Tubular carcinoma</li><li>● Invasive cribriform carcinoma</li><li>● Medullary carcinoma</li><li>● Mucinous carcinoma and other tumours with abundant mucin<ul style="list-style-type: none"><li>● Mucinous carcinoma</li><li>● Cystadenocarcinoma and columnar cell mucinous carcinoma</li><li>● Signet ring cell carcinoma</li></ul></li><li>● Neuroendocrine tumours<ul style="list-style-type: none"><li>● Solid neuroendocrine carcinoma</li><li>● Atypical carcinoid tumour</li><li>● Small cell / oat cell carcinoma</li><li>● Large cell neuroendocrine carcinoma</li></ul></li><li>● Invasive papillary carcinoma</li><li>● Invasive micropapillary carcinoma</li><li>● Apocrine carcinoma</li><li>● Metaplastic carcinomas<ul style="list-style-type: none"><li>● Pure epithelial metaplastic carcinomas</li><li>● Squamous cell carcinoma</li><li>● Adenocarcinoma with spindle cell metaplasia</li><li>● Adenosquamous carcinoma</li><li>● Mucoepidermoid carcinoma</li><li>● Mixed epithelial/mesenchymal metaplastic carcinomas</li></ul></li><li>● Lipid-rich carcinoma</li></ul>



- Secretory carcinoma
- Oncocytic carcinoma
- Adenoid cystic carcinoma
- Acinic cell carcinoma
- Glycogen-rich clear cell carcinoma
- Sebaceous carcinoma
- Inflammatory carcinoma
- Lobular neoplasia
  - Lobular carcinoma in situ
- Intraductal proliferative lesions
  - Usual ductal hyperplasia
  - Flat epithelial atypia
  - Atypical ductal hyperplasia
  - Ductal carcinoma in situ
- Microinvasive carcinoma
- Intraductal papillary neoplasms
  - Central papilloma
- Peripheral papilloma
- Atypical papilloma
  - Intraductal papillary carcinoma
- Intracystic papillary carcinoma
- Benign epithelial proliferations
- Adenosis including variants: sclerosing adenosis, apocrine adenosis, blunt duct adenosis, microglandular adenosis, adenomyoepithelial adenosis
- Radial scar / complex sclerosing lesion
- Adenomas
- Tubular adenoma
- Lactating adenoma
- Apocrine adenoma
  - Pleomorphic adenoma
  - Ductal adenoma

#### **Myoepithelial lesions**

- Myoepitheliosis
- Adenomyoepithelial adenosis
- Adenomyoepithelioma
- Malignant myoepithelioma

#### **Mesenchymal Tumors**

- Hemangioma
- Angiomatosis
- Haemangiopericytoma
- Pseudoangiomatous stromal hyperplasia
- Myofibrosarcoma
- Fibromatosis (aggressive)
- Inflammatory myofibroblastic tumour

<ul style="list-style-type: none"> <li>● Lipoma</li> <li>● Angiolipoma</li> <li>● Granular cell tumour</li> <li>● Neurofibroma</li> <li>● Schwannoma</li> <li>● Angiosarcoma</li> <li>● Liposarcoma</li> <li>● Rhabdomyosarcoma</li> <li>● Osteosarcoma</li> <li>● Leiomyoma</li> <li>● Leiomyosarcoma</li> </ul>
<b>Fibroepithelial Tumors</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>● Fibroadenoma</li> <li>● Phyllodes tumour <ul style="list-style-type: none"> <li>● Benign</li> <li>● Borderline</li> <li>● Malignant</li> </ul> </li> <li>● Periductal stromal sarcoma, low grade</li> <li>● Mammary hamartoma</li> </ul>
<b>Tumors of the nipple</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>● Nipple adenoma</li> <li>● Syringomatous adenoma</li> <li>● Paget disease of the nipple</li> </ul>
<b>Malignant lymphoma</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>● Diffuse large B cell lymphoma</li> <li>● Burkitt lymphoma</li> <li>● Extranodal marginal-zone B-cell lymphoma of MALT type</li> <li>● Follicular lymphoma</li> </ul>
<b>Metastatic tumors - Tumors of the male breast</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>● Gynaecomastia</li> <li>● Carcinoma <ul style="list-style-type: none"> <li>● Invasive</li> <li>● In situ</li> </ul> </li> </ul>

### Хистолошки градус

Хистолошки градус је најбољи предиктор прогнозе болести у карциному *in situ*, али то зависи од тога који се систем градирања (степеновања) користи. У Европи се најчешће користи систем аутора Скарф-Блум-Ричардсон (*Scarff-Bloom-Richardson*) из Нотингема, Велика Британија. Тај систем представља модификацију раније коришћених система аутора

Блума и сарадника из 1957, Робинса (*Robinsa*) и сарадника из 1995, као и Елстона- Елисовог система (*Elston-Ellis system*) из 1991. године. То је нумерички скоринг систем који вреднује три фактора (присуство тубуларних формација, нуклеарни полиморфизам и степен митоза) са вредностима 1-3, које се сумирају и добија се збирна вредност која може бити у опсегу 3-9. Зависно од збирне вредности, промена се градира у I-III категорију према следећем правилу: градус I (добро диферентован тумор, 3-5), градус II (умерено диферентован, 6-7) и градус III (лоше диферентован, 8-9). (31)

#### **1.4. ПРОЦЕНА ЛОКОРЕГИОНАЛЕ ПРОШИРЕНОСТИ БОЛЕСТИ (СТЕЈДИНГ) КАРЦИНОМА ДОЈКЕ И *TNM* КЛАСИФИКАЦИЈА**

На основу препорука Америчког удружења за рак (*AJCC*), интернационално је прихваћен начин означавања локалне проширености болести *TNM* и одређивање стадијума болести. Одлуке о даљој терапији клиничар доноси на основу физичког налаза и налаза радиолога, уз одређивање стадијума болести који произилази из *TNM* параметара, а примарно на основу фактора који су респектабилни за прогнозу: величина тумора, лимфонодални статус, ниво естрогених и прогестеронских рецептора у туморском ткиву, статус рецептора хуманог епидермалног фактора раста 2 (*HER/2*) и подтипа *HER2 / neu*.

Стадијум болести се заснива на одређивању сва три *TNM* параметра приказана у наредној табели, а петогодишње преживљавање у великој мери зависи од стадијума у којем се болест детектује, менопаузног статуса и опшег здравственог стања пацијенткиње. (32-34)

Стејдинг карцинома дојке одређен је према критеријумима *AJCC* и категоризација је извршена на основу величине тумора, броја захваћених лимфних нодуса и детектованих метастаза. Степен болести се описује према величини тумора и проширености болести. Стејдинг систем рангира болест од 0 до 4 степена у односу на величину тумора, захваћености лимфних нодуса и присуства удаљених метастаза.

Слово *T* означава величину тумора бројем од 0 до 4, било да се тумор шири према кожи или према зиду грудног коша. Већи *T* број означава тумор већих димензија и/или екстензивније ширење у околно ткиво дојке.

Слово *N* означава паппабилни лимфни нодус, а праћено је бројевима од 0 до 3. Ове бројке казују да ли се карцином шири у блиске лимфонодусе, а такође и да ли су захваћени нодуси који су фиксирани у палпаторним структурама у околини дојке.

Слово *M* означава присуство метастаза и има две вредности, 0 и 1. Уколико нема метастаза онда се уписује број 0, али ако постоји удаљена метастаза онда број 1.

Табела 3. Приказ *TNM* класификација Америчког удружењг за рак (*American Joint Committee on Cancer, AJCC*). Преузето из *AJCC, Cancer Staging Manual, 7<sup>th</sup>, 2010*).

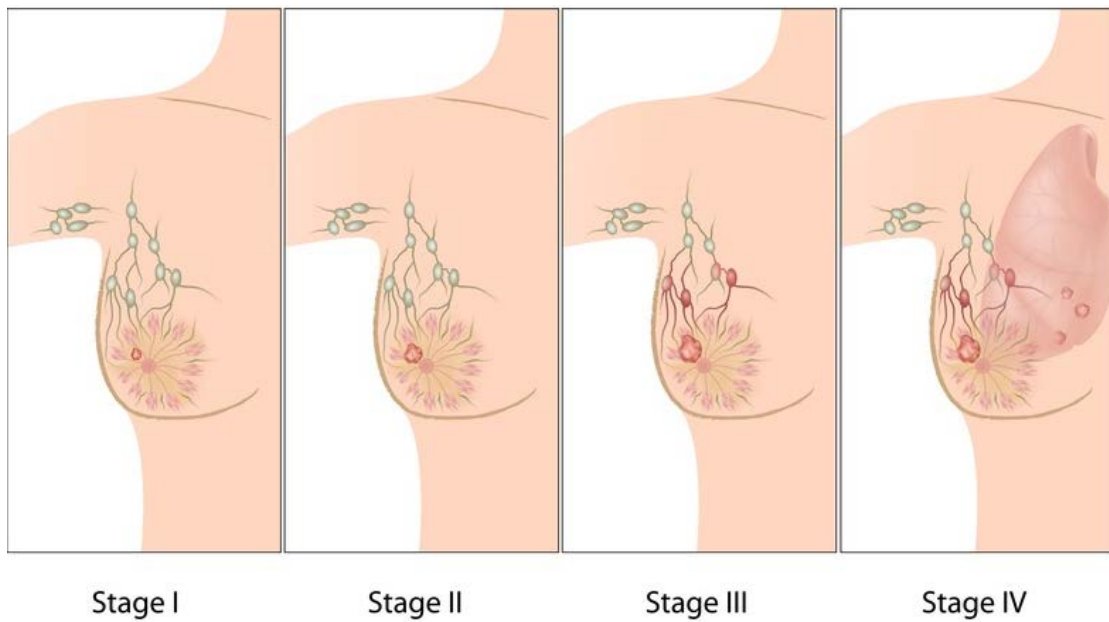
<i>TNM</i> класа	Критеријуми
<i>T0</i>	Не евидентира се присуство тумора
<i>T1a</i>	Карцином <i>in situ</i>
<i>T1</i>	< или = 2 cm
<i>T1m1c</i>	Микроинвазија, 1 cm или мања
<i>T1a</i>	> 0.1 до 0.5 cm
<i>T1b</i>	> 0.5 do 1 cm
<i>T1c</i>	> 1 do 2 cm
<i>T2</i>	> 2 do 5 cm
<i>T3</i>	> 5 cm
<i>T4</i>	Било која величина тумора који се директно шири у: <i>a</i> ) слојеве зида или <i>b</i> ) у кожу
<i>T4a</i>	Слој зида, не укључује пекторални мишић

<i>T4b</i>	Едем коже, улцерације, сателитски нодули у кожи
<i>T4c</i>	<i>4a</i> и <i>4b</i>
<i>T4d</i>	Инфламаторни карцином
<i>Nx</i>	Регионални лимфнодуус се не могу наипати
<i>N0</i>	Нема метастазе у регионалним лимфним нодусима
<i>N1</i>	Метастаза у покретљивом ипсилатералном аксиларном лимфном нодусу
<i>N2</i>	Метастазе у фиксираном ипсилатералном нодусу ( <i>N2a</i> ) или метастаза само у клинички јасном ипсилатералном мамарном лн без евидентог захватања аксиларних лимфних нодуса ( <i>N2b</i> ).
<i>N3</i>	Метастазе у ипсилатералном инфраклавикуларном нодусу ( <i>N3a</i> ) или клинички јасном лн групе мамарије интерне лн ( <i>N3b</i> ) или ипсилатерална супраклавикуларна лн ( <i>N3c</i> ).
<i>Mx</i>	Удаљене метастазе не могу бити процењене
<i>N0</i>	Нема дисталних метастаза
<i>N1</i>	Присутне удаљене метастазе

Табела 4. Приказ клиничког степена проширености оболења према *TNM* стадијуму.  
Преузето из *AJCC, Cancer Staging Manual, 7<sup>th</sup>, 2010*

Проширеност карцинома дојке	Класификациони критеријуми засновани на <i>TNM</i>
Степен 0	<i>Tis, N0, M0</i>
Степен I	<i>T1, N0, M0</i>
Степен II A	<i>T0, N1, M0</i> <i>T1, N0, M0</i> <i>T2, N0, M0</i>

Степен II B	<i>T2, N1, M0</i>
	<i>T3, N0, M0</i>
Степен III A	<i>T0, N2, M0</i>
	<i>T1, N2, M0</i>
	<i>T2, N2, M0</i>
Степен III B	<i>T3, N1, M0</i>
	<i>T3, N2, M0</i>
Степен III C	сваки <i>T, N3, M0</i>
Степен IV	сваки <i>T, сваки N, M1</i>



Слика 2. Сливовни приказ *TNM* стадијума болести. Преузето са сајта <http://cancerssymptoms.org>

## 1.5. МАМОГРАФСКА СТРУКТУРА ДОЈКИ

Густина (дензитет) ткива дојки односи се на релативну количину везивног и жлезданог ткива које атенуира X-зраке током мамографије. Мамографски дензитет не корелира директно са количином/густином жлезданог ткива у дојци, нити са степеном њене чврстине (“тврдоће”) при палпаторним прегледу. Мамографски дензитет представља однос подручја густог жлезданог ткива на мамограму и укупног подручја снимљене дојке.

Повећан дензитет ткива дојке на мамографији сматра се ризиком за настанак рака дојке и битан је фактор у интерпретацији мамограма, посебно у скрининг програмима. Жене са дојкама повећане жлездане густине треба чешће да контролишу и/или обављају допунске радиолошке прегледе како се не би пропустило уочавање постојања карцинома.

### 1.5.1. Актуелна *ACR BI RADS* класификација

На основу препоруке Америчког колеџа радиолога (*ACR*) из 2000. године, данас је у већини развијених земаља, као и код нас, прихваћена мамографска класификација структуре ткива дојки према проценту волумена glandуларног ткива. Ова класификација је модификација претходне Џон Волфове (*John Wolfe*) класификације. То је квантитативна метода класификације дојки у четири групе, *ACR* 1-4, посматрајући однос волумена glandуларног према липоматозном ткиву, од најмањег процента glandуларног ткива *ACR* 1 до највишег процента *ACR* 4. (35)

Структура дојки :

#### ***ACR* 1: изразито липоматозна структура**

волумен glandуларног ткива  $\leq 25\%$  у односу на комплетну дојку

#### ***ACR* 2: минимално glandуларна структура дојке**

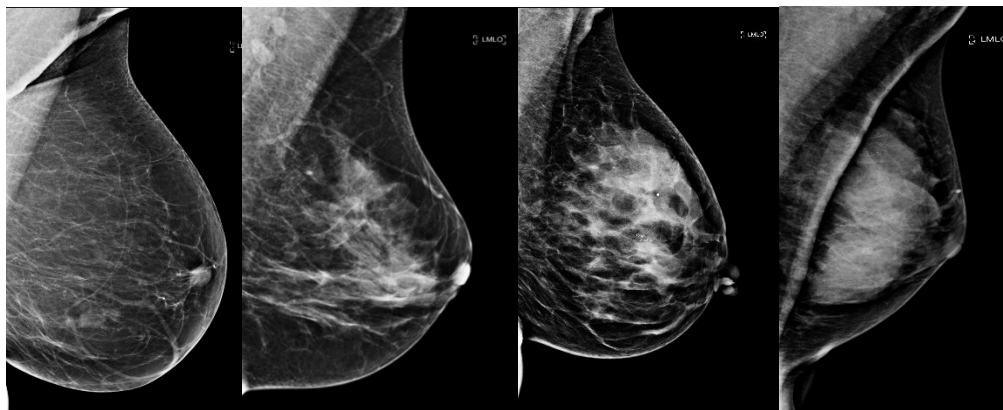
волумен glandуларног ткива 25-50% у односу на комплетну дојку

**ACR 3: дојка хетерогеног дензитета (већим аспектом гландуларна дојка)**

волумен гландуларног ткива 50-75% у односу на комплетну дојку

**ACR 4: изузетно гландуларна структура дојке (дензна дојке)**

волумен гландуларног ткива  $\geq 75\%$  у односу на комплетну дојку



Слика 3: Приказ мамограма према *ACR BI RADS* класификацији од групе 1 до групе 4

Приликом интерпретације мамограма основно и једноставно је диференцирање густе од не- густе структуре дојки. Различите мамографске технике снимања и разлике у перцепцији међу радиолозима понекад су разлог отежаног визуелног детерминисања појединих *ACR* група, посебно разликовање групе *ACR 2* од 3, а понекад и *ACR 3* од 4.

Дигитална техника снимања фаворизује нижу процену дензитета у односу на конвенционалну мамографију. Развојем софтвера за квантитативну аутоматску процену дензитета ткива дојки, радиолозима је омогућена помоћ приликом интерпретације мамограма и зато се непрекидно ради на њиховом побољшању. Интересантно је опажање бројних аутора који су се бавили том проблематиком (што су закључили и радиолози



Дијагностичког имицинг центра ИО Војводине), а то је да софтвер показује мањи степен дензитета дојке у односу на интерпретацију радиолога. Радиолог Николсон (*Nicholson*) је у својој студији показао разлику од 14,8% у интерпретацији дензитета између радиолога и софтвера, а Мартин (*Martin*) и сарадници су показали размимоилажење од 37% између радиолога са мало искуства у интерпретацији мамограма и софтвера. (36-7) Након више студија стручњаци су изразили сумњу у ваљаност 2D софтвера и предложили креирање софтвера који ће одређивати волумен glandуларног ткива из тродимензионог имицинга. Први резултати студије Деспине Контос-а (*Despina Kontos*) и сарадника сугеришу да томосинтеза поузданије карактерише структуру ткива дојке у односу на дигиталну мамографију, што може коначно утицати на бољу детекцију карцинома. (38)

### **1.5.2. Остале и претходне радиолошке класификације**

Пионири у класификацији дојки према њиховој грађи су Лебогне (*Leborgne*) (1953) и Волф (1967). Волф је први у литератури описао учесталију појаву карцинома у радиолошки густим дојкама и ту везу навео везу као фактор ризика.

Године 1976. Волф је начинио прву радиолошку класификацију, тако што је квалитативно разврстао мамограме према густини у четири категорије (*NI, P1, P2 и D<sub>y</sub>*) на основу дистрибуције липоматозног ткива и дистрибуције уочених дуктуса. (39)

*NI*: дојке доминантно липоматозне грађе (*N* = нормално), што одговара данашњој *ACR 1* групи. Ова структура носи мањи ризик за настанак рака дојке.

*P1*: дојке које су липоматозне грађе у комбинацији са зонама линеарне густине, дуктусима, који на узимају више од 25% дојке, што одговара данашњој *ACR 2* групи. Ова структура носи низак ризик за настанак рака дојке.

*P2*: дојке линеарног/тракастог дензитета где линеарни дензитети репрезентују увећане дуктусе који заузимају више од 25% дојке. Дуктуси се визуализују углавном у горњем спољном квадранту дојке, али нису дистрибуирани у комплетном ткиву дојке, што одговара данашњој *ACR 3* групи. Ова структура носи висок ризик за настанак рака дојке.

*Du*: густа, изразито жлездана структура дојке (*Du* = дисплазија) одговара данашњој групи *ACR 4* и носи највећи ризик за развој рака дојке.

Волф је начинио поделу и на дојке ниског ризика за настанак карцинома (*NI* и *P1*) и високог ризика (*P2* и *Du* образаца). Пету категорију аутор је накнадно уврстио у класификацију и назвао је *Qdu* (квази-дисплазија). Ову групу су чиниле жене млађег животног доба, са доминантно жлезданим дојкама које су због масне инфилтрације показивале мамографску слику хетерогених „сунђерастих дојки”, што је према савременој класификацији *ACR 3* тип.

Класификација коју су предложили Бојд (*Boyd*) и сарадници 1980. године заснива се на одређивању процента glandуларног ткива у укупном ткиву дојке, подељеног у следећих шест категорија, од *A* до *F*. (40)

*A*: 0%, *B*: > 0-10% , *C*: > 10-25%, *D*: > 25-50%, *E*: > 50-75% и *F*: > 75% .

Ова класификација је ревидирана 1995. године и послужила за израду технике мерења потпомогнуте компјутером - *CAD-a* (*computer aided detection*).

Ласло Табарова (*Laszlo Tabar*) класификација из 1997. године разврстава мамограме у пет група (I-V) на бази корелације мамограма са тродимензионим хистолошким препаратима добијених техником “дебелих пресека” (*subgross*) и на релативном уделу четири структурних форми: нодуларног дензитета, линеарне густине, хомогеног фиброзног ткива и масног-радиолуцентног ткива.

Група I: равномеран однос свих структура ткива дојке с благом доминацијом везивног ткива

Група II: доминација масног ткива у дојкама

Група III: доминација масног ткива са зонама преосталог везивног ткива ретроареоларно

Група IV: претежно нодуларан дензиет ткива дојке

Група V: претежно фиброзна структура дојке (густе дојке)

Табар сматра да су дојке групе I-III ниско ризичне за развој карцинома, док су дојке групе IV и V високог ризика. (41)

## **1.6. ФАКТОРИ РИЗИКА ЗА НАСТАНАК КАРЦИНОМА ДОЈКЕ**

### **1.6.1. НАЈЧЕШЋЕ СПОМИЊАНИ ФАКТОРИ РИЗИКА**

Америчко удружење са рак (*American Cancer Society*) поделио је факторе ризика за настанак карцинома дојке на: променљиве, удружене са животним стилем, недовољно проучене и контраверзне (одбачене).

## 1. НЕПРОМЕНЉИВИ ФАКТОРИ РИЗИКА

- **Пол** - женски пол носи око 100 пута већи ризик за настанак карцинома дојке у односу на мушки пол. Ово је највероватније узроковано већом количином полних хормона естрогена и прогестерона који могу промовисати раст ћелија карцинома дојке.
- **Старење** - повећањем година живота повећава се и ризик од настанка карцинома дојке. Код једне од осам жена са инвазивном формом карцинома он се детектује код жена млађих од 45 година, док се код две од три оболеле жене карцином дојке испољава у доби од 55 и више година.
- **Наследни фактори** - око 5-10% карцинома дојке се сматра наследним, као директан резултат генских мутација наслеђених од родитеља. Најчешће наслеђене мутације су *BRCA 1* и *BRCA 2* гена. У нормалним ћелијама ови гени стварају протеине који имају протективно дејство на ћелије ткива дојке.

Особе са наслеђеним мутацијама имају већи ризик за развој карцинома дојке током живота. У неким породицама са *BRCA 1* мутацијама ризик за настанак карцинома дојке је чак 80%, док је ризик за носиоце *BRCA 2* мутација нешто нижи, око 45%. Носиоци ових мутација показују тенденцију оболевања у млађем животном добу као и тенденцију настанка карцинома у обе дојке. Жене носиоци ових мутација такође имају повећан ризик од развоја других карцинома, посебно карцинома јајника. Мутације других гена су ређе од мутација *BRCA* гена и не носе толико висок ризик за оболевање од рака дојке. Познате су мутације у

оквору следећих обољења: атаксија-телангектазија, у *Li-Fraumeni* синдрому, *Cowden* синдрому, у херeditарном дифузном карциному желуца, *Peutz-Jager* синдрому.

- **Породична историја карцинома дојке** - ризик за карцином дојки је већи код жена чије рођаке имају ову болест. Рођака првог колена (мајка, сестра или ћерка) са карциномом дојке апроксимативно удвостручује ризик од настанак карцинома, а појава карцинома у две рођаке првог колена наследства утростручује ризик. Тачан ризик у појави породичних форми јављања карцинома није познат, али је уочено чешће јављање карцинома дојке и код жена чији су отац или брат имали ово обољење. То, међутим, значи да већина жена оболелих од карцинома дојке, преко 85%, немају у породици оболелу особу.
- **Лична историја карцинома дојке** - жене са карциномом једне дојке имају 3-4 пута већи ризик од развоја новог карцинома у истој или другој дојци.
- **Расна и етничка припадност** - у Сједињеним Америчким Државама уочено је да од карцинома дојке нешто чешће оболевају жене беле расе у односу на афро-америчке жене, код којих је опет уочена већа стопа морталитета. Код жена које су млађе од 45 година, карцином је чешћи код афро-америчких жена него код жена беле расе. Жене пореклом из Азије, хиспано-американке и Индијанке, имају нижу инциденцу и морталитет од карцинома дојке, у односу на две поменуте расне групе.
- **Дензно ткиво дојки** - детаљније описано у одељку 1.6.2

- **Бенигне структуре промене у дојци** - извесне бенигне промене у дојкама носе повећан ризик од развоја карцинома. Зависно од висине ризика који носе, бенигне промене се уобичајено деле у следеће групе:

- а. **Непролиферативне лезије** - нису асоциране са неконтролисаном хиперплазијом ткива дојке и сматра се да не носе ризик од настанка карцинома. Ту се убрајају: фиброцистична болест дојке, блага хиперплазија, аденоза (не-склерозирајућа), дуктектазија, бенигни филодес тумори, солитаран папилом, липонекроза, перидуктална фиброза, сквамозна и апокрина метаплазија и епителне калцификације. Овде се убрајају и бенигни тумори : липоми, хамартоми, хемангиоми, неурофиброми, аденомиоепителиоми.

- б. **Пролиферативне лезије без атипичности** - сматра се да благо повећавају ризик за развој карцинома дојке. Ту спадају: дуктална хиперплазија без атипичности, фиброаденоми, склерозирајућа аденоза, папиломатоза и радиал скар (*radial scar*).

- в. **Пролиферативне лезије са атипичношћу** - сматра се да повећавају ризик за 3,5 до 5 пута, то су атипична дуктална хиперплазија (*ADH*) и атипична лобуларна хиперплазија (*ALH*)

- г. **Лобуларни карцином *in situ* (*LCIS*)** је неинвазивна форма карцинома дојке који, за разлику од *DCIS*, не прогредира у инвазивну форму уколико се не лечи. Жене са *LCIS* имају 7-11 пута повећан ризик за развој инвазивног карцинома у било којој дојци (не само у дојци где је *LCIS* детектован).

- **Менструални период** - жене са већим бројем менструалних циклуса, посебно оне са раном менархом (пре 12. године) и касном менопаузом (после 55. године) имају лако повишен ризик за настанак карцинома дојке. Ово повећање ризика је вероватно услед дуже експозиције естрогену и прогестерону ових жена због дужег репродуктивног периода.
- **Претходна ирадијација грудног коша** - жене које су током детињства или адолесценције биле изоложене радиотерапијском третману у склопу лечења малигнитета (најчешће лимфома) имају значајно увећан ризик за развој карцинома дојке. Ово варира у зависности од доби када је терапија спроведена и да ли је била удружена са хемотерапијом која је инхибирала продукцију оваријалних хормона. Радијациони третман након 40. године није показан као фактор ризика.
- **Експозиција *diethylstilbestrolu*** - познато је да су у прошлости жене током трудноће добијале ове препарате и код њих је показан лако увећан ризик од настанка карцинома дојке. Такође је повећан ризик показан и код жена чије су мајке користиле ту терапију током трудноће.

## 2. ФАКТОРИ РИЗИКА УДРУЖЕНИ СА ЖИВОТНИМ СТИЛОМ

- **Рађање** - жене које нису рађале или су прво дете родиле након 30. године живота имају благо повећан ризик. Више трудноћа, као и млађа животно доба приликом

затрудњавања, смањује ризик од настанка карцинома дојке. За извесне хистолошке трипл-негативне карциноме дојке сматра се да трудноћа увећава ризик од настанак карцинома.

- **Орална контрацепција** - бројне студије су проучавале утицај оралних контрацептива на настанак карцинома дојке. Жене које користе оралне контрацептиве имају благо повишен ризик од настанка карцинома дојке у односу на жене које их никада нису користиле. Код жена које престану са употребом ове терапије временом се ризик редукује, па се сматра да 10 година након престанка коришћења оралних контрацептива жена више нема увећан ризик услед коришћења истих.

- **Хормонска супституциона терапија (HST)** - комбинована хормонска терапија у менопаузи увећава ризик за настанак карцинома дојке, а такође може увећати ризик од умирања од карцинома дојке тиме што се болест откива у узнатредовалој форми. Ризик се може приписати женама које актуелно користе терапију или су је користиле у скоријој прошлости. Након пет година од престанка коришћења *HST*, ризик се своди на ризик опште популације. Употреба само естрогене терапије у менопаузи не увећава ризик од настанка карцинома дојке, али носи ризик за развој оваријалног карцинома и увећава шансу за настанак тромбоза и инзулта.

- **Дојење** - неке од студија сугеришу да дојење које траје у континуитету од 1,5 до 2 године може благо умањити ризик од настанка карцинома дојке. Објашњење је у чињеници да дојење смањује број хормонских циклуса током живота.



- **Употреба алкохола** - конзумација алкохола је јасно доведена у везу са повећаним ризиком од настанка карцинома. Конзумација се огледа у свакодневном конзумирању два до пет алкохолних пића, што повећава ризик за 1,5% у односу на жене које не конзумирају алкохол. Већа количина свакодневног трошења алкохола значајније увећава ризик. *ACS* саветује максималну употребу једног алкохолног пића на дан.

- **Повећана телесна маса или гојазност** - веза између телесне масе и ризика за настанак карцинома дојке је комплексна. Гојазност настала након менопаузе повећава ризик за настанак карцинома дојке. Након менопаузе улога јајника у продукцији естрогена је миноризована и већина естрогена се продукује у масном ткиву, док је код пременопаузних жена процес обрнут. Повећање нивоа естрогена у циркулацији код гојазних, постменопаузних жена је главни фактор који доприноси увећању ризика у овој групи жена. Гојазне жене имају често и виши ниво инсулина који се такође доводи у везу с неким типовима карцинома дојке. Посебно већи ризик имају жене које су повећале телесну масу у одраслом добу, у односу на жене које су биле гојазне од детињства.

- **Физичка активност** - сматра се да физичка активност смањује могућност настанка карцинома, али није јасно дефинисана која врста и количина активност је значајна.

У студији *Womens Health Initiative* израчунато је да само сат и петнаест минута до два и по сата интензивније шетње током недељу дана умањује ризик за 18%. *AJCC* саветује благу физичку активност у трајању од 150 минута недељно, или интензивнију активност минимум 75 минута недељно, као протективни фактор.

### 3. НЕДОВОЉНО ПРОУЧЕНИ ФАКТОРИ

- **Исхрана и унос витамина** - бројне студије наводе потенцијалну везу између начина исхране, уноса извесних намирница, посебно витамина, и настанка карцинома, док су је друге студије оповргнуле. Нека истраживања су показала да је инциденца карцинома дојке нижа у земљама где је типична исхрана базирана на ниском уносу масти, како незасићених тако и засићених. Насупрот томе, бројне студије у САД-у не указују на повећану инциденцу карцинома дојке код жена чија је свакодневна исхрана богата масноћама. Истраживачи не могу да објасне ове контрадикторности и не могу да доведу у директну везу карцином дојке и начин исхране.

- **Хемикалије у окружењу** - истраживачи чине напоре да повежу факторе из окружења и њихов потенцијални утицај на настанак карцинома дојке. Посебно се проучавају једињења слична естрогену (разни козметички препарати, неке форме пластике, пестициди...).

- **Пушење** - неколико година уназад, кроз више студија, показана је веза између дугогодишњег пушења и пушења већег броја цигарета са настанком карцинома дојке, посебно код жена које започну пушење у млађем животомо добу.

Међународна агенција за истраживање рака донела је 2009. године закључак да се располаже са мало доказа да пушење узрокује карцином дојке. Контраверзне су и бројне студије о утицају пасивног пушења на настанак карцинома дојке.

- **Ноћни рад** - неколико студија је сугерисало везу између ноћног рада и развоја карцинома дојке, али није пронађена веза између нивоа и измене нивоа хормона, посебно мелатонина чија је продукција зависна од дневно-ноћног ритма и карцинома. У току је више истраживања која имају за циљ да доведу у везу промене нивоа продукције хормона са настанком карцинома дојке.

#### **4. ОДБАЧЕНИ ИЛИ КОНТРАВЕРЗНИ ФАКТОРИ КОЈИ СЕ ДОВОДЕ У ВЕЗУ СА КАРЦИНОМОМ ДОЈКЕ**

- Годинама уназад пажњу јавности окупирају: употреба антипеспираната, редовно ношење грудњака, индуковани абортуси, уградња имплантата. На основу савремених медицинских сазнања не постоји разлог да се наведена стања или употреба одређених средстава може окарактерисати као фактор који доприноси настанку карцинома дојке.

#### **1.6.2. ДЕНЗНО ТКИВО ДОЈКИ НА МАМОГРАФИЈИ КАО ФАКТОР РИЗИКА**

Рендгенски изглед дојки варира међу женама исте животне доби због разлика у структури њиховог ткива. (42) Липоматозно ткиво је радиолошки луцентно, а везивно ткиво и епител су радиолошки “густе” структуре и приказују се као зоне високог дензитета. Уколико су дојке већим делом густе структуре за њих кажемо дензне дојке (или изразито дензне уколико је више од 75% корпуса фиброгландуларно).

Волф је први описао везу између квалитативне класификација густих мамографских образаца и повећаног ризика од рака дојке. (43,39) Бројне студије показују да жене са дензним дојкама имају 4 до 6 пута већи ризик за настанак карцинома дојке од жена с мање дензним паренхимом. (44) Други разлог је што се код жена ове структуре дојки чешће детектује карцином у узнапредовалој форми, пошто у тим случајевима сензитивност мамографије за детекцију карцинома опада за 10% - 20%.

Дојка се сматра дензном ако има значајније више фиброгландуларног ткива у односу на липоматозно ткиво. Према наводима *ACR*-а, апроксимативно око 10% жена у САД има ову мамографску структуру дојки.

У неким државама САД постоји законска обавеза да се пацијенткиња на скрининг мамографији упозори да има дензне дојке, да постоји могућност појаве окултног карцинома, као и да има повећани ризик за добијање карцинома. Затим се те жене инструкују да код својих лекара затраже и друге имџинг модалитете, као додатак конвенционалној мамографији. Нека стручна удружења, међутим, оспоравају овакав став јер доводи до конфузије код пацијената.

Нови напредак у технологији скрининга рака дојке (у случају дензних дојки) који може да помогне и пацијенткињама и лекарима је увођење томосинтезе која омогућава комбинацију *2D* и *3D* снимака, како би се избегао ефекат препоклапања и већа могућност детекције опскурног карцинома. (45-47)

**Дензитет дојке и карцином:** Постоје евидентни докази да постоји чврста веза између дензитета дојке као ризико-фактора за развој карцинома дојке (48) и за развој много агресивнијег типа карцинома (49). У ствари, ризик за настајање карцинома је 1,8 - 6 пута већи код жена са дензитетом од 75% и више, него код жена које имају мање дензне дојке или оне уопште нису дензне. Од фактора ризика, једино старење и *BRCA* мутација надмашују дензитет као фактор ризика за развој болести. Дензитет дојке се повезује са с порастом телесне тежине и физичком неактивношћу. (50) Генетски фактори такође имају уплива на дензитет дојке (51), што је уочено као расна или етничка карактеристика одређених жена, посебно код жена из Азије. (52)

У систематском ревијском приказу и мета-анализи литературе, Мек Кормик (*McCormic*) и Дос Сантос Силва (*Dos Santos Silva*) применили су рандом-ефекти модел да би комбиновали специфичне резултате из 42 студије о асоцијацији између мамографског обрасца и ризика од канцера. (Табела 5) (51)

Табела 5. Комбиновани релативни ризик инциденције рака дојке са процентом дензитета мереног током дијагностичких мамографија.

Дензитет (% гландуларног ткива)	Релативни ризик
5-24	1,79 (1,48 – 2,16)
25-49	2,11 (1,70 – 2,63)
50-74	2,92 (2,49 – 3,42)
>75	4,64 (3,64 – 5,91)

Ова анализа није показала разлике између година (добних скупина), менопаузалног статуса или етничке припадности, мада је већина студија спроведено на женама беле расе. Аутори су закључили да студија објашњава само хетерогеност у асоцираности густине дојке и

ризика од карцинома дојке. Они су истакли да је у добро вођеним студијама дензитет дојке један од „најјачих“ фактора за развој карцинома. Ти налази су послужили да се оповргну идеје да је удруженост резултат поклапања (*masking*) или да се јавља само код жена унутар одређене добне скупине. (49)

У општој популацији проценат мамографског дензитета се током времена смањује, док инциденца карцинома дојке расте са повећањем година.

Пике (Pike) и сарадници предлажу да се увећање броја година не узима као најважнији фактор утицаја на повећање инциденце карцинома дојке, већ да се пораст инциденце повеже са излагањем хормонима и другим факторима (нпр. естрадиолу и инсулинским фактором раста 1 током времена. Сматра се, такође, да ткиво дојке „памти“ ефекте менархе, трудноће и менопаузе, што такође битно повећава пријемчивост дојки за карциногене током времена. (50). Студија Бојда и сарадника проучавала је колико наслеђе игра улогу у дензитету ткива дојке, тако што су посматрали близнакиње старости 40-70 година. Аутори су дошли до закључка да су мамографски дензне дојке у високом проценту под снажним утицајем генеTSких фактира, а корелација између монозиготних близнакиња је, отприлике, два пута јача у односу на дизиготне близнакиње.

Према класичном близаначком моделу, генетски фактори објашњавају већину варијације у структури/густини грађе дојки са проценама наследности од 60-75%. (53)

### **1.6.3. МОДЕЛ ЗА ПРОЦЕНУ РИЗИКА ОД НАСТАНКА КАРЦИНОМА ДОЈКЕ (*Gail*-ов модел)**

Модел је осмислио Национални институт за рак САД-а, као помоћни алат за особе које се баве планирањем здравствене службе при службама јавног здравља. *Gail*-ов модел је добио назив по аутору Мичел Гејлу (Mitchell Gail). (54)

На основу овог модела, врши се калкулацију ризика за наредних пет година и целокупног животног ризика (до 90 година старости), узимајући у обзир седам кључних фактора: године живота, године живота прве менструације, године рођења првог детета (или рађања није било), породичне историја карцинома дојке (мајка, сестра или ћерка), број претходних биопсија дојке, број биопсија дојке које су *PH* показале атипичну хиперплазију, расну или етничку припадност.

Ни тај модел, као ни други модели калкулације ризика за настанак карцинома дојке не могу са сигурношћу предвидети да ли ће неко оболети или неће, нити калкулишу индивидуални ризик, већ ризик групе жена са сличним факторима ризика.

Уколико модел наведе да је ризик за жену 1% за наредних пет година, у тумачаењу то значи да ће се, у наредних пет година, код 1% жена које имају сличне ризичне факторе, развити карцином дојке. Према овом моделу калкулације, жене које покажу ризик за настанак карцинома дојке од 1,67% и више, за наредних пет година, сматрају се високо ризичним и захтевају интензивније праћење. Према *FDA* резултат ризика од 1,67% је гранична вредност за препоруку употребе узимање тамоксифена или ралоксифена, како би се ризик редуковао.

Овај вид калкулације ризика има бројна ограничења, али је и поред тога прихваћен за рутинску употребу у САД-у и одобрио га је *FDA*. Највећа мана поменутог модела калкулације је у томе што се сматра да не даје добру процену ризика код неколико група жена: код оних са историјом оболевања од инвазивног карцинома дојке, *DCIS*-а и *LCIS*-а, као и код оних којима су гене *TS* доказане наследне форме карцинома. Битна мана система је што не узима у обзир све познате, естаблизиране факторе ризика приликом калкулације.

Остали модели за процену ризика су прикладнији за жене које имају историју малигнитета дојке или малигнитет другог органског сиситема. Нпр. *IBIS Breast Cancer Risk Evaluation Tool* (55) је алатка за калкулацију ризика код жена са доказаним *LCIS* и служи за процену ризика од настанка инвазивног карцинома или *DCIS*-а. Жене лечене од лимфома код којих је извршена ирадијација торакса, имају повишен ризик за настанак карцинома дојке, а

њихов ризик се процењује на неки други начин. (56) Код жена које су доказани носиоци мутација *BRCA 1* или *BRCA 2* уобичајено се употребљава модел *BOADICEA*. (57)

Питање	Изабрати понуђен одговор
1. Да ли је у продици било карцинома дојке или <i>DCIS</i> -а или <i>LCIS</i> -а или је било ирадијације торакса у склопу лечења Хочкин лимфома?	да/не
2. Да ли сте носиоци <i>BRCA 1</i> или <i>BRCA 2</i> гена или неког другог генеТСког синдрома који може бити повезан са карциномом дојке?	да/не/не знам
3. Колико имате година?	уписати
4. Са колико година сте добили прву менструацију?	уписати
5. Са колико година сте родили прво дете?	уписати/или није било порођаја
6. Колико рођака првог колена имате оболелих од карцинома дојке?	0, 1, више од 1
7. Јесте ли икада имали биопсију дојке?	да/не/не знам
7а. колико биопсија сте имали (без обзира на добијен налаз)	1, више од 1
7б. јесте ли имали барем једну биопсију са налазом атипичне хиперплазије?	да/не/не знам
8. Које сте расе или етничке групе?	изабрати од понуђеног

Слика 4. Пример упитника који је предложио Национални институт за рак САД-а (преузето са интернет странице - <http://www.cancer.gov/bcrisktool/>)



## 1.7. САВРЕМЕНА ТЕРАПИЈА КАРЦИНОМА ДОЈКЕ

У лечењу карцинома дојке користе се различите врсте терапијских модалитета. Неки од третмани су стандардизовани, а неки се тестирају у клиничким студијама. Бројна клиничка испитивања имају за циљ да побољшају тренутне видове лечења како би се овај малигнитет комплетно излечио, односно превео у хроничну болест. У савременој терапији карцинома дојке актуелно се користе шест типова лечења. Лечење мора бити персонализовано, прилагођено свакој пацијенткињи. О врсти третмана и дужини лечења које је комплексно одлучују тимови лекара састављени од интернисте онколога, хирурга, патолога, радиолога и радијационог онколога.

### СТАНДАРДНИ ВИДОВИ ЛЕЧЕЊА РАКА ДОЈКЕ:

1. Хирургија
2. Биопсија сентинел лимфног чвора
3. Радиотерапија
4. Хемотерапија
5. Хормонска терапија
6. Циљана терапија

#### 1. ХИРУРГИЈА

Код већине пацијенткиња операција је први модалитет лечења, када се одстрањењем тумора из дојке оперативним путем отклањају и аксиларни лимфодуси. Актуелне су поштедне операције дојки које подразумевају: лампектомију (*lumpectomy*) и делимичну или сегментну мастектомију. У случајевима где није могуће очувати ткиво дојке ради се комплетно одстрањење ткива дојке или симплекс мастектомија, а код екстензивније форме рака и радикална мастектомија. Пре операције, код одређених форми болести, може се применити

и ирадијација, хемотерапија, хормонска терапија које имају за циљ да редукују величину тумора који ће се накнадно хируршки одстранити.

У случајевима мастектомије, у истом акту или накнадно, може се урадити реконструкција да би се обновио облик одстрањене дојке. Реконструкција може бити са властитим ткивом пацијенткиње или коришћењем фабричких имплантата (са физиолошком раствором или силиконским гелом).

## 2. БИОПСИЈА СЕНТИНЕЛ ЛИМФНОГ ЧВОРА ТОКОМ ОПЕРАЦИЈЕ

Стражарски или сентинел лимфни чвор је први лимфни чвор који прима лимфну дренажу из тумора. Непосредно пре операције, у околину тумора се убризгава радиоактивна материја и/или боја која се дренира кроз лимфне водове до лимфних чворова. Сентинел лимфни чвор се биоптира током операције, и уколико се на патохистолошком препарату не пронађу ћелије карцинома дојке, није неопходна дисекција аксиларних лимфних чворова.

## 3. РАДИОТЕРАПИЈА

Радиотерапија је третман високо-енергетским X-зрацима или честицама које имају улогу да униште ћелије рака. Ирадијација се спроводи након поштедних операција дојки како би се умањила шанса од рецидива. Ирадијација се препоручује и након радикалних операција када је карцином већи од 5cm или када се дисеминовао у аксиларне лимфонодусе. Овај вид терапије се може апликовати екстерно или интерно. Спољашњи вид зрачења се најчешће спроводи код карцинома дојке. Степен ирадијације зависи од врсте урађене операције и од захваћености лимфонодуса. Код поштедних видова операције након зрачења комплетне дојке, обавља се и додатно озрачивање места лежишта тумора, апликује се такозвана *boost* доза. Код локалне дисеминације карцинома може се радијацијом третирати аксила, супраклавикуларна регија или интеркостална /интермамарна група лимфатика.

Новија техника озрачивања, 3D-конформална радиотерапија, користи се да би се поштедело здраво ткиво и да се боље фокусира зрачна енергија на ложу тумора.

#### 4. ХЕМОТЕРАПИЈА

Хемотерапија је употреба лекова који би требало да зауставе раст или униште малигне ћелије. Апликује се орално и/или интравенски, као и регионално, зависно од стадијума болести која се лечи. Хемотерапија се може апликовати након операције (адјувантна хемиотерапија) или пре операције (неoadјувантна хемотерапија).

У већини случајева хемотерапија је најефикаснија када се користе комбинације више од једног лека.

- Најчешће се у лечењу ране форме болести користе антрациклини и таксани, обично у комбинацији с неким другим лековима, као што су *fluorouracil*, *ciklofosamid* и *carboplatin*.
- За *HER2* позитивне карциноме основни лек је *trastuzumab* који се обично комбинује с једним од таксана. *Pertuzumab* се такође може комбиновати с *trastuzumab*-ом и *docetaxel*-ом за *HER2* позитивне карциноме.
- Раније су се за ране стадијуме рака дојке најчешће користиле комбинације хемотерапеутика по „шеми“ *CAF*, *FAC*, *TAC*, као и друге комбинације које су ређе коришћене *CFM* и *AC*.
- Од хемотерапеутика корисних у лечењу жена са узнапредовалим карциномом дојке у употреби су најчешће: *docetaxel*, *paklitaxel*, лекови на бази платине, *doksorubicin*, *gemcitabin* итд. Иако се комбинације лекова често користе за лечење раног рака дојке, узнапредовала форма болести чешће се третира с појединачним лековима. Постоје, ипак, неке комбинације, као што су *carboplatin* или *cisplatin* плус *gemcitabin*, које се најчешће користе код узнапредовалог рака дојке.

#### 5. ХОРМОНСКА ТЕРАПИЈА

Употреба ове врсте терапије зависи од врсте тумора који се лечи (њиховог хормонског статуса) и од хормонског статуса саме пацијенткиње.

Хормонска терапија *tamoxifen*-ом често се даје пацијенткињама са раном формом болести, али и у локално узнапредовалим формама. Лечење инхибиторима ароматазе прописује се женама у постменопаузи чији је рак дојке хормонски зависан. За лечење раног стадијума карцинома дојке, одређени инхибитори ароматазе могу се користити као помоћна терапија уместо *tamoxifen*-а, или након две или више година од његовог увођења. За лечење метастатског карцинома дојке, инхибитори ароматазе се тестирају у клиничким студијама, како би се упоредили с хормонском терапијом *tamoxifen*-ом.

## 6. ЦИЉАНА ТЕРАПИЈА

Ово је врста лечења која користи лекове и друге материје у идентификацији и „циљаном” нападању ћелија рака, без оштећења здравих ћелија. У лечењу карцинома дојке примењују се моноклонална антитела и инхибитори тирозин киназе. *PARP* инхибитори су врста циљане терапије који се проучавају за лечење трипл-негативних карцинома дојке. Моноклонска антитела се могу користити у комбинацији са хемотерапијом и као адјувантна терапије.

*Trastuzumab* је моноклонално антитело које блокира деловање фактора раста протеина *HER2* који шаље „сигнале” за раст ћелија рака дојке. Приближно једна четвртина пацијенткиња са раком дојке има тумор који се може третирати *trastuzumab*-ом у комбинацији с хемотерапијом. *Pertuzumab* је моноклонско антитело које се комбинује са *trastuzumab*-ом и хемотерапијом у лечењу овог карцинома. Може да се користи у лечењу одређених пацијенткиња с метастатским *HER2*-позитивним карциномом, а такође и као неoadјувантна терапија код неких болесница с раним стадијумом *HER2*-позитивног рака.

Инхибитори тирозин киназе су лекови који „блокирају” импулсе потребне за раст туморских ћелија и могу се користити с другим лековима у комбинацији као адјувантна терапија. Актуелне клиничке студије тестирају могућност давања високих доза хемотерапије с трансплантацијом матичних ћелија. (58, 59).

## 1.8. СИСТЕМ СТАНДАРДИЗАЦИЈЕ РАДИОЛОШКИХ ИЗВЕШТАЈА *BI RADS*

*Breast Imaging Reporting and Data System (BI RADS)* је креиран на Америчком колеџу радиолога (*American College of Radiology*) као стандард за осигурање квалитета у интерпретацији радиолошких извештаја. Систем је продукт сарадње бројних здравствених удружења, истраживачких центара и појединаца, а публикувао га је и заштитио управо Амерички колеџа радиолога, као регулаторно тело. Систем, у ствари, стандардизује радиолошке извештаје са циљем да олакша комуникацију међу лекарима у вези са карактеризацијом лезија у дојци, као и оцене ризика од могућности постојања карцинома. Начињен је за свакодневну праксу, помаже нам да побољшамо квалитет свог рада и да наши резултати буду упоредиви с резултатима колега широм света. Систем пружа многе могућности: у осигурању контроле квалитета, комуникацији, истраживању, а тиме подиже квалитет и бригу о пацијенткињама.

*BI RADS* систем није статичан. (60) Након првобитног креирања 1993. године, урађене су четири ревизије и објављене нове публикације 1995, 1998, 2003. и 2013. године. (35,61-64) Године 2013. такође је публикувано прво издање *BI RADS* система за стандардизацију ултразвучних и *MR* мамографских налаза.

Систем је, такође, променљив и подложен критикама. Године 1994. објављен је рад у којем се констатује да је “битан квалитет мамографског описа, не сама терминологија”. Данас, након пете ревизије, готово читав свет прихватио је тај систем јер су радиолози схватили да им је на овај начин олакшан свакодневни рад, а да су пацијенти тако стандардизовани у погледу мамографског извештаја и даљег менаџмента уочених промена. (65)

Ова докторска дисертација базирана је на стандардима четвртог издања *BI RADS* лексикона /система, објављеног 2003. године.

*BI RADS* се назива системом пошто садржи више компоненти у свом саставу, од којих су најважније:

- а. лексикон описа
- б. препорука о структури радиолошког извештаја, са доношењем дефинитивног радиолошког закључка који се нумерички изражава (0-6), као и придружена препорука о даљем поступку
- в. оквир за прикупљање података и њихову ревизију

*BI RADS* систем подразумева структурисање свих радиолошких извештаја по следећем редоследу:

- а. оцена структуре дојке
- б. опис свих битних уочених промена (прецизно дефинисаном дескриптивном терминологијом) - у погледу морфологије уочене промене, њене локализације и мерења величине
- в. дефинисање закључка у нумеричком сиситему 0-6, уз давање даљих препорука (потребна даља дијагностика, редовне контроле, контроле у кратком временском периоду или је неопходна биопсија).

*BI RADS* пропагира употребу јасних и стандардних термина приликом интерпретације мамограма. Сматра се да радиолог мора бити “*decision oriented*”.

## **ОРГАНИЗАЦИЈА МАМОГРАФСКОГ ИЗВЕШТАЈА**

**А. Извештај мора да буде кратак, јасан, концизан и да садржи следеће елементе:**

- 1. Навести индикацију за преглед
  - скрининг студија, дијагностичка студија или праћење

- битни податаци из пацијенткињине медицинске историје
2. Окарактерисати мамографску структуру дојке
    - сваку дојку уврстити у једну од четири категорије узимајући у обзир проценат гландуларног ткива
  3. Јасно описати сваки битан налаз/деталј на мамограму користећи стандардну терминологију
    - користити морфолошке описе: маса, асиметрија, нарушена архитектоника и калцификације. Овакве промене могу имати удружене налазе, на пример, маса може бити праћена задебљањем коже, ретракцијом мамиле, калцификацијама и сл.
    - корелирати налаз са клиничком информацијом или другим податком познатим са претходне имидинг дијагностике
  4. Начинити упоређивање са претходним мамограмима уколико су доступни
  5. Дати закључак у извештају и даљу препоруку
    - налазу дати нумеричку *BI RADS* 0-6 вредност и придружити му дескриптивну фразу која је тачно дефинисана
    - у случају више налаза, коначан *BI RADS* налаз у дојци је према највећој нумеричкој категорији
    - уколико се допунски ради ултразвучни преглед у истом акту коначно се даје већа *BI RADS* категорија
  6. Неочекиван налаз посебно назначити клиничком лекару, као и све што је усменим путем саопштено пацијенту документовати у извештају.

## **Б. Карактерисање структуре ткива дојки**

Збога стандардизације извештаја, све дојке класификовати у једну од четири категорија, зависно од количине гландуларног ткива, тип 1-4.

1. Липоматозна структура ткива дојки, удео гландуларног ткива <25%

2. Комбинована структура дојки са доминацијом липоматозног ткива, а удео гландуларног ткива у распону 25-50%
3. Хетерогена структура дојки, која може „сакрити/отежати” детекцију малих сенки, удео гландуларног ткива 51-75%
4. Изразито дензна структура дојки која снижава сензитивност мамограма, удео гландуларног ткива >75%

## **В. Стандардизована терминологија приликом описа мамограма**

### **1. Сенка (маса или промена)**

- Облик: округао/овалан/неправилан
- Маргине: јасне / нејасне (скривене)/ микролобулиране / неправилне / спикнулиране
- Дензитет: масти / низак / једнак околном ткиву / висок

### **2. Асиметрија**

- дисторзија паренхима без јасно уочљиве сенке

### **3. Калцификати**

- Морфологија
  - \* типично бенигна
  - \* суспекна
  - \* аморфни калцификати
  - \* хетерогени-груби калцификати
  - \* плеоморфни калцификати
  - \* линерани или линеарно-гранајућег типа калцификати
- Дистрибуција
  - \* дифузна
  - \* регионална



- \* груписани калцификати
- \* линеарна
- \* сегментна

#### **4. Придружен налаз**

- ретракција коже, ретракција брадавице, задебљање коже, трабекуларно задебљање, аксиларна лимфаденомегалија, поремећај архитектонице, калцификати

#### **Г. Стандардизована терминологија приликом локализације уочених промена на мамограму**

Приликом одређивања локализације уочене промене на мамограму неопходно је:

- Јасно назначити да је мамограм десне или леве дојке
- Промену лоцирати према припадности квадранту и/или „позицији на часовнику”
- Одредити дубину лоциране промене, дељењем корпуса дојке на 1/3 (антериорну/ медијалну /постериорну)
- Измерити растојање промене од мамиле

#### **Д. Стандардизована терминологија за мерење величине локализације уочених промена на мамограму**

- Код мерења сенки увек мерити најдужи и најкраћи дијаметар под правим углом
- Код спикуланих сенки не мерити дужину спикула
- Код дисторзије архитектонице или асиметрије апроксимирати најдужи дијаметар
- Приликом мерења зоне дистрибуције калцификата увек апроксимирати њену најдужу линеарну димензију
- Код лимфонодуса увек мерити краћу осовину

Табела 6. Приказ *BI RADS* категорија (преузето са интернет странице [www.acr.org](http://www.acr.org))

American College of Radiology Breast Imaging Reporting and Data System (BI-RADS) Assessment Categories	
Category	Definition
0	Incomplete assessment; need additional imaging evaluation, prior mammograms for comparison, or both
1	Negative; normal mammographic study
2	Benign findings
3	Probably benign findings; initial short-interval follow-up suggested
4	Suspicious abnormality; biopsy should be considered
5	Highly suggestive of malignancy; appropriate action should be taken
6	Known biopsy-proven malignancy; appropriate action should be taken

Табела 7. Приказ *BI RADS* категорија и вероватноће постојања карцинома (преузето са интернет странице [www.radiologyassistant](http://www.radiologyassistant))

Category	Management	Likelihood of cancer
0	Need additional imaging or prior examinations Recall for additional imaging and/or await prior examinations	n/a
1	Negative Routine screening	Essentially 0%
2	Benign Routine screening	Essentially 0%
3	Probably Benign Short interval-follow-up (6 month) or continued	>0 % but ≤ 2%
4	Suspicious Tissue diagnosis	4a. low suspicion for malignancy (>2% to ≤ 10%) 4b. moderate suspicion for malignancy (>10% to ≤ 50%) 4c. high suspicion for malignancy (>50% to <95%)
5	Highly suggestive of malignancy Tissue diagnosis	≥95%
6	Known biopsy-proven Surgical excision when clinical appropriate	n/a

Као што је већ речено, *ACR BI RADS* лексикон је ревидиран 2013. године, начињене су извесне измене у морфолошким дескрипцијама, категоризацији уочених лезија и у даљем менаџменту пацијенткиња. Урађена је и дистинкција између описа дијагностичких и скрининг мамограма, као и резултати допунских дијагностичких процедура. У Табели 8 приказани су основни параметри дескрипције новог *BI RADS* система за мамографију и ултразук.

Табела 8. *BI RADS* систем 5. издање (преузето са интернет странице [www.radiologyassistant.com](http://www.radiologyassistant.com))

Mammography Lexicon				Ultrasound Lexicon		
Breast composition	A. entirely fatty B. scattered areas of fibroglandular density C. heterogeneously dense, which may obscure masses D. extremely dense, which lowers sensitivity			Breast composition		
	Mass	shape	oval - round - irregular		Mass	shape
margin		circumscribed - obscured - microlobulated - indistinct - spiculated		margin		Circumscribed or Not-circumscribed: indistinct, angular, microlobulated, spiculated
density		fat - low - equal - high		orientation		parallel - not parallel
Asymmetry	asymmetry - global - focal - developing			echo pattern		anechoic - hyperechoic - complex cystic/solid hypoechoic - isoechoic - heterogeneous
Architectural distortion	distorted parenchyma with no visible mass			posterior features		no features - enhancement - shadowing - combined pattern
Calcifications	morphology	typically benign				
		suspicious	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. amorphous</li> <li>2. coarse heterogeneous</li> <li>3. fine pleiomorphic</li> <li>4. fine linear or fine linear branching</li> </ol>		Calcifications	in mass - outside mass - intraductal
Associated features	distribution	diffuse - regional - grouped - linear - segmental		Associated features	architectural distortion - duct changes - skin thickening - skin retraction - edema - vascularity (absent, internal, rim) - elasticity	
	skin retraction - nipple retraction - skin thickening - trabecular thickening - axillary adenopathy - architectural distortion - calcifications			Special cases (cases with a unique diagnosis)	simple cyst - clustered microcysts - complicated cyst - mass in or on skin - foreign body (including implants) - intramammary lymph node - AVM - Mondor disease - postsurgical fluid collection - fat necrosis	

## 1.9. ДИЈАГНОСТИЧКИ ИМИЦИНГ ДОЈКЕ

### 1.9.1. МАМОГРАФИЈА

#### Историјат

Први покушај да се рендгенски зраци употребе у дијагностици промена у дојци датира из 1912. године када је немачки хирург Алберт Соломон (*Albert Salomon*) начинио прве радиографије дојки и снимке упоређивао са патохистолошким налазима. У хируршкој болници у Лајпцигу Пауер (*Paueer*) је први применио овај поступак као клиничку методу. Мамограф (сенограф) као специјални апарат за снимање дојки конструисао је Егон (*Egon*) 1956. године. Седамдесетих година прошлог века користила се ксерографска процедура која је имала добру просторну резолуцију и ивично побољшање слике, али се због лоше ткивно-контрастне резолуције и високе дозе радијације метода повукла из рутинске употребе крајем осамдесетих година. Од 1970. до краја прошлог века смањењем фокуса, употребом ситнозрнастих филмова, потом касета с фолијама од соли ретких земаља уз ниске дозе радијације, долази до значајног побољшања мамограма. Крајем седамдесетих година, услед напретка у техници, започињу и прва организована снимања жена, креће се са скрининг процедурама, што за собом повлачи интересовање и забринутост у погледу радијационе дозе и тежње да се она смањи. Затим долази ера дигиталне дијагностике којом је омогућена и дигитална мамографија са могућности детектовања промена и „уз помоћ“ компјутера (*computed aided detection, CAD*), развој стереотаксичних процедура биопсије и архивирање снимака. (68-70)

Амерички колеџ радиолога је, од средине 80-их година, својим прописима дефинисао примену мамографије и препоручио употребу стандарних минимума уз контролу квалитета. Током 1992. године, савезни акт за мамографске стандарде квалитета (*Federal Mammography Quality Standards Act - MQCA*) усвојио је стандарде за скрининг програм и донео препоруке у регулативама. Циљ *MQCA* је да се свакој пацијентки пружа исти

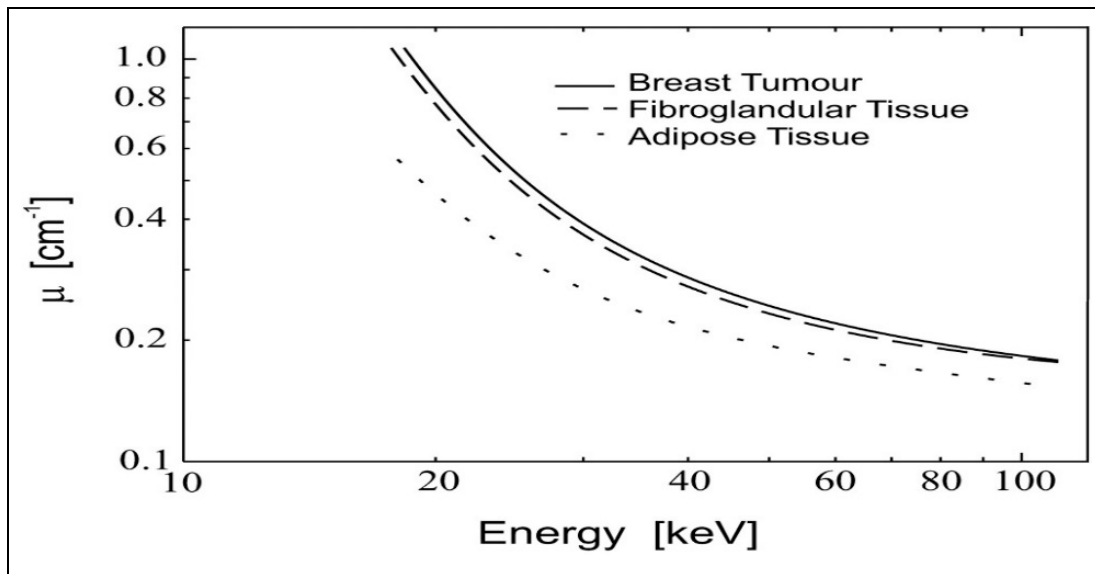
квалитет радиолошке услуге, свакој пацијенткињи уради мамограм високог квалитета и да процедура буде безбедна.

Даљи напредак довео је до развоја тродимензионалног приказа дојке, *3D* мамографије или томосинтезе, која је током 2008. године сертифицивана за клиничку употребу, а 2011. године одобрио је *FDA* у САД-у. На ИО Војводине у Сремској Каменици дигитални мамограф са томосинтезом инсталиран је и почео с радом у фебруару 2009. године.

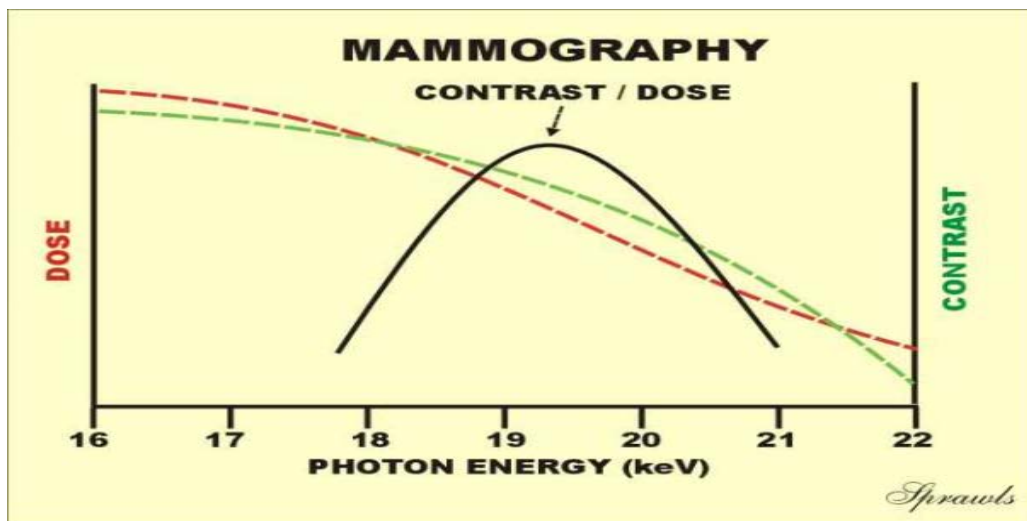
### **Физички принципи и инструментација:**

Рендгенско зрачење примењено у мамографској дијагностици мора да обезбеди најбољи могући однос између квалитета мамограма и прихватљиве дозе, са становишта заштите од зрачења. Неопходно је постићи контраст између појединих структура дојке које имају слична апсорпциона својства, морају се приказати детаљи малих димензија (дуктуси, крвни судови, микрокалцификације промера 100 $\mu$ m), а примењена доза мора бити минимална за потребан квалитет слике пошто је glandуларно ткиво радиосекзитивно. На графикону 2. приказана је атенуација два основна ткива дојке (glandуларног и липоматозног), где се види да је другачија приликом примене X-зрака ниске енергије (10-15 *KeV*), а малих разлика на вишим енергијама (>35*KeV*). Приказивање структура малих разлика у атенуацији захтева примену нискоенергетског X-зрачења (велика таласна дужина зрака добијених при напону 20-50 *KV* и јачини струје 50-800 *mA*).

Већа атенуација је у вези са већом дозом за дојку. Да би се уочили микрокалцификати уз примену оптималне дозе потребна је употреба пријемника слике који гарантује високу резолуцију слике.



Графикон 2. Приказ разлике у атенуационим својствима различитих ткива дојке и тумора у односу на енергију X зрака (преузето са сајта <http://breast-cancer-research.com/content/10/3/209/figure/F2?highres=y>)

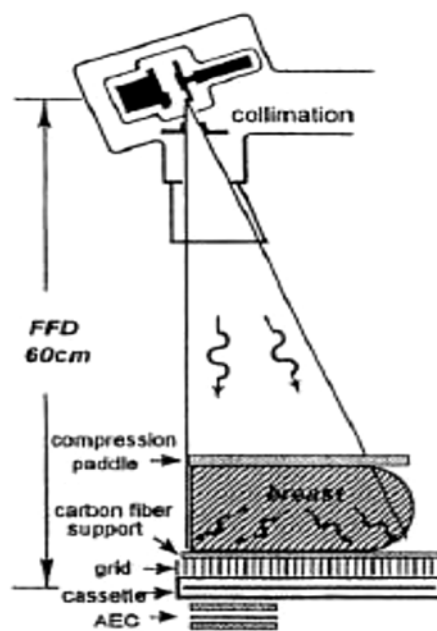


Графикон 3. Приказ односа контраста и дозе у мамографији (преузето са сајта <http://www.sprawls.org>)

## Мамографски рендген апарат

Основни елементи мамографа су: рендгенска цев, генератор, пријемик слике, решетка за спречавање расејаног зрачења, уређај за компресију и уређај за аутоматску контролу експозиције. Рендгенска цев која се користи у мамографији је специфична, састоји се од аноде и катоде значајно измењених својстава у односу на конвенциону мамографију.

**Катода:** се састоји из жичаних намотаја у фокусној чашици који одговарају анодним траговима и заједно формирају фокусну тачку димензија 0.3 и 0.1мм. Мала фокусна тачка обезбеђује бољу резолуцију, користи се у техникама скрининг мамографије, док се велики фокус користи у стандардној дијагностичкој и у скрининг мамографији.



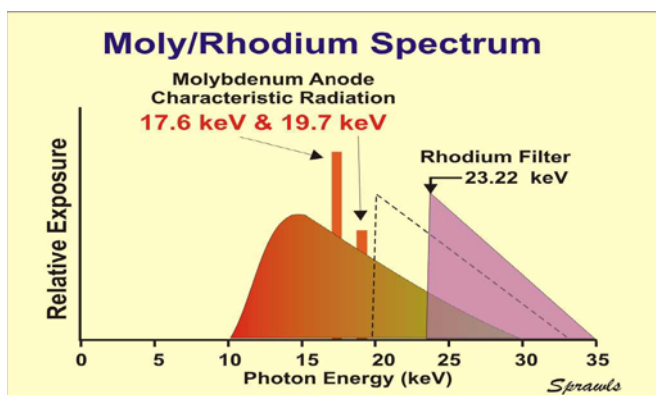
Слика 5. Компоненте мамографа

**Анода:** мамографски системи користе ротирајућу аноду која је конструисана од молибдена, родијума, волфрама и неких других материјала. Ови материјали се користе у комбинацији са филтрацијом од молибдена, родијума, алуминијума. Анодни угао (ангулација аноде) омогућава геометрију снопа која гарантује покривање комплетне дојке (слика 5). Анодни угао од 24 степена се употребљава за велике фокалне тачке (0,3 мм) и од око 6 степени за мале фокалне тачке (0,1 мм).

Рендгенска цев је орјентисана у правцу осе (зид грудног коша-брадавица). Интензитет снопа X-зрачења је због атенуације фотона у материјалу аноде мањи на страни аноде.

То је разлог за позицирањем аноде на страни од грудног коша (тј. на страни брадавице) чиме је нехомогеност у интензитету снопа X-зрачења компензована разликом у дебљини ткива.

**Енергија X-зрачења:** оптималан спектар за мамографију одређене дојке постиже се правилним избором спектра X-зрачења, односно комбинације анода-филтер, и напон рендгенске цеви. Као материјал аноде користе се молибден (*Mo*), родијум (*Rh*), рутенијум (*Ru*), паладијум (*Pd*) или сребро (*Ag*). Најчешће коришћени материјали за израду аноде су *Mo* и *Rh* пошто је њихово карактеристично зрачење од 18 до 22keV, идеално за мамографску дијагностику. Филтрација додатно обликује мамографски спектар. У конвенционој (аналогној мамографији) у употреби је више различитих комбинација анода-филтар, као што су *Mo/Mo*, *Mo/Ph*, *Mo/Pu*, *Pu/Ph* који се најчешће користе за радиографију стандардних и дебљих дојки у конвенционалној мамографији. *Mo* или *Ph* филтери апсорбују X-зраке оних енергија које нису корисне за формирање слике. Атенуација се смањује са повећањем енергије X-зрака испод K-љуске тј. апсорпционе ивице, стварајући трансмисиони прозор за карактеристично X-зрачење *bremsstrahlung* фотоне. Нижа тачка топљења *Ph* смањује му загревање фокалне тачке за отприлике 20% у односу на *Mo*-мету (нпр. 80mAs за *Ph*, а за *Mo* 100mAs), па краће време експозиције није могуће за *Ph/Ph*, упркос већој продорности X-зрачења.



Слика 6. Приказ *Mo/Rh* спектра (преузето са интернет странице [www.sprawls.org](http://www.sprawls.org))



Мете од волфрама ( $W$ ), користе се у комбинацији са  $Mo$  и  $Ph$  филтерима. Повећање удела заочног зрачења (континуирани део спектра) у односу на  $Mo$  и  $Ph$  допушта већи интензитет снопа (*power loading*) и краће време експозиције. Овакви спектри садрже већи удео продорнијег зрачења и омогућавају мамографију дебљих дојки.

Рендгенска цев је смештена у кућиште које има функцију колимације снопа и додатне заштите од зрачења. Уређај за колимацију прилагођава величину поља датом пријемнику слике. Већина апарата за мамографију има аутоматски колиматорски систем који препознаје величину касета и у складу с тим одређује величину поља X-зрачења.

**Генератор X-зрачења:** обезбеђује напајање рендгенске цеви, грејање катоде и рад уређаја за аутоматску контролу експозиције. Генератор управља параметрима који производе X-зрачење одређеног интензитета. Интензитет X-зрачења (радијациони излаз) је функција напона, материјала аноде, филтрације и удаљености од фокуса. При мамографским енергијама повећање излазне експозиције је грубо пропорционално трећини снаге  $kV$  и директно пропорционално атомском броју мете.

**Аутоматска контрола експозиције (AEC):** је уређај који аутоматски одређује оптималну комбинацију параметара експозиције за дати објекат снимања, односно дојку специфичних својстава. На основу измене дозе помоћу AEC детектора који је позициониран испод најгушћег дела дојке, уређај аутоматски одређује напон, јачину струје, време експозиције и комбинацију анода/филтар у односу на атенуациона својства дојке. Уређај мора бити калибрисан у односу на карактеристике пријемника слике и веома је значајан пошто гарантује једнак квалитет слике за дојке различитих дебљина и грађе.

**Расејано зрачење:** Иако се у мамографији користи зрачење ниских енергија, допринос расејаног зрачења није занемарљив. То зрачење има негативан ефекат на квалитет слике, с обзиром на то да не садржи корисну информацију о атенуационим карактеристикама дојке и субјективан контраст. Расејано зрачење се елиминише коришћењем решетке за спречавања расејаног зрачења (*anti scatter grid*). Решетка се поставља између дојке и рецептора слике, а састоји се од матрица структура које пропуштају и апсорбују

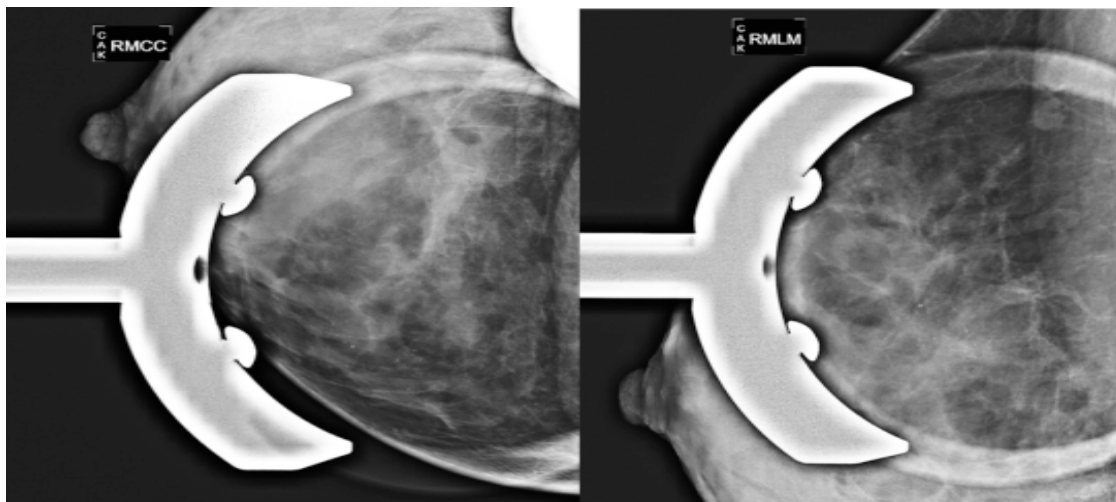
X-зрачење, где апсорбујуће структуре доминантно уклањају расејане фотоне, док транспарентне структуре пропуштају примарно зрачење значајно за формирање слике. Решетке могу бити целуларне и линеарне.

**Увећање (магнификација):** омогућава приказивање детаља у дојци, а постиже се одговарајућим изменама стандардне мамографске геометрије. Дојка је ближе фокусу, користи се мали фокус и уређај за компресију. Углавном се користе следећа увећања фактора:  $\times 1,5$ ,  $\times 1,8$  или  $\times 2,0$ .

Предности увећања су:

1. повећање ефективне резолуције слике преко магнификационог фактора
2. смањење ефективног шума слике
3. смањење расејаног зрачења

Увећање има неколико ограничења, а најдоминантније је умањење резолуције.



Слика 7. Приказ мамограма десне дојке с магнификацијом одређеног сегмента дојке

**Пријемник слике:** у мамографији је прилагођен потребама мамографске дијагностике и мора произвести одговарајућу просторну резолуцију, контраст уз разумно ниску дозу. Пријемник слике у мамографији се састоји од касете с једном појачивачком фолијом у којој је смештен радиографски филм са једнослојним емулзионим премазом.

**Мамографска касета:** има карактеристичне особине. Већина касета је направљена од ниско-атенуационог материјала (карбонских влакана) и имају једну појачивачку фолију која се употребљава заједно с филмом. Појачивачке фолије конвертују енергију X-зрачења у светлост која интерагује са активном емулзијом филма. За правилно функционисање пријемника слике неопходно је да појачивачка фолија и филм буду спектрално усаглашени, односно да фолија емитује светлост таласне дужине која одговара осетљивости филма. Брзина комбинације филм-појачивачка фолија одређена је величином фосфорних честица, боје светлости која се апсорбује у фосфорној матрици и дебљином фосфора.

**Процес развијања филмова:** је битан корак у мамографији. Процес обраде филма мора бити прилагођен потребама мамографске дијагностике и спроводи се у продуженом циклусу обраде, на нешто вишим температурама у односу на конвенциону радиографију. Резултат овакве обраде су филмови приближно двоструке веће оптичке густине у односу на класичну радиографију. Већа оптичка густина филма омогућава приказивање ткива сличних атенуационих својстава. Овакви филмови се морају посматрати у прилагођеним условима, односно, са негатоскопима већег интензитета светлости (3000-6000  $cd/m^2$ ).

У просторији где се интерпретирају мамограми, интензитет амбијенталног светла треба да буде што је могуће нижи, како би се елиминисала рефлексија са филма и побољшао радиографски контраст. Илуминесценција треба да буде на што нижем нивоу (нпр. испод 50  $lux$ -а).

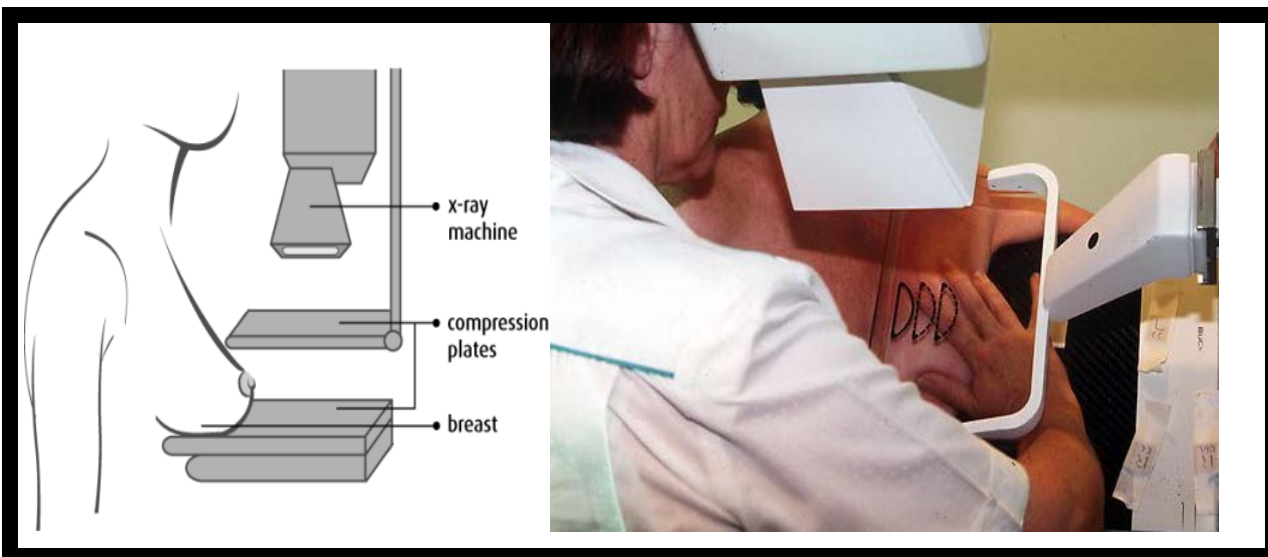
#### **Техника извођења прегледа:**

Стандардно се свака дојка снима у две пројекције: краниокаудалној (*CC*) и медиолатералној косој (*MLO*). Додатне пројекције *ML*, *LM*, аксиларна пројекција, циљани снимак

одређене регије, снимак са увећањем и остали, обављају се када је неопходно да се „издвоји“ промена детектована на стандардном снимку или када је стандардни снимак због конституције, облика грудног коша или волумена дојке, недовољно информативан.

Компресија се обавља након позиционирања дојке, а остварује се помоћу „компресионе плоче“ која мора бити исте величине као и величина детектора, равна и паралелна с површином на коју је постављена дојка и удаљена више од 1,0 *cm* од пријемника слике. Компресиона сила износи од 10-15 *N*.

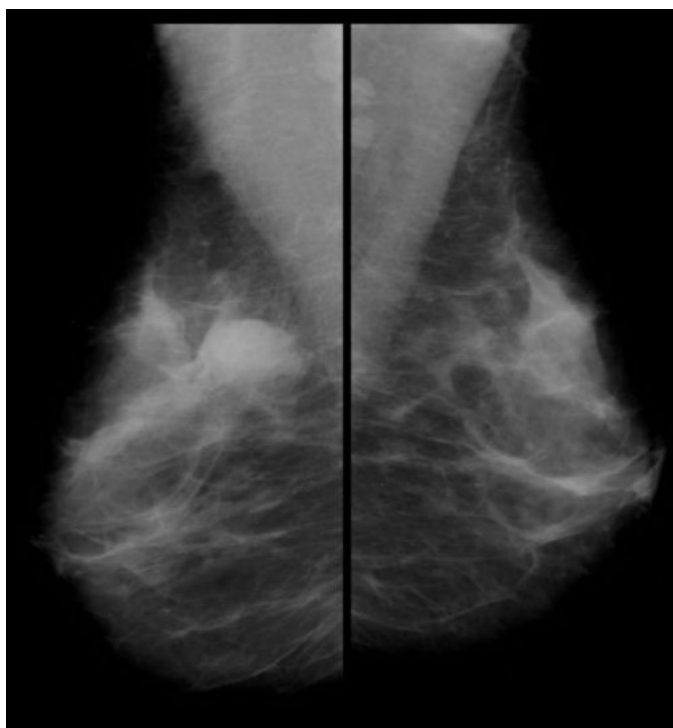
Циљ компресије је вишеструк: изједначава се дебљина читаве дојке чиме се избегава субдозирање дубље положених структура, односно, предозирање површних делова дојки; смањује се време експозиције и доза, повећава се оштрина слике. Компримовањем се имобилише дојка и тиме елиминише неоштрина која настаје услед покрета, побољшава се визуализација детаља јер се дојка приближи касети са филмом или детектору код дигиталних уређаја. Постизањем уједначавања дебљине читаве дојке, смањује се опсег дозе и дозвољава коришћење висококонтрасних филмова. (71-85)



Слика 8. Приказ позиције дојке приликом мамографије у *CC* и *MLO* пројекцији снимањ

Табела 9. Приказ препоручених физичких параметара за извођење мамографије

Препоручене KV вредности као функција композиције и дебљине дојке							
	Дебљина дојке (cm)						
Композиција дојке	2	3	4	5	6	7	8
Масна	24	24	24	24	25	27	30
50/50	24	24	24	25	28	30	32
Гландуларна	24	24	26	28	31	33	35



Слика 9. Мамограми обе дојке у *MLO* пројекцији, аналогна техника снимања

### **Индикације за извођење прегледа и интерпретација мамограма:**

Начин интерпретације мамограма зависи од тога да ли се ради дијагностичка или скрининг мамографија, при чему је принцип извођења прегледа исти. Мамограми се увек интерпретирају након узимања циљане анамнезе и клиничког прегледа дојки.

Дијагностичка мамографија подразумева да пацијенткиња има тегобе, било субјективне природе (бол, нелагодност, напетост дојки, пецкање...), или има објективан налаз (палпабилан тумефакт, секрецију из дојке, црвенило, оток коже, палпабилан тумефакт у аксилу).

Генерално, било каква субјективна или објективна тегоба код жена преко 40 година, представља индикацију за извођење мамографије, а овај преглед се обавезно ради пре увођења хормонске супституционе терапије, без обзира на старост пацијенткиње.

### **Индикације за извођење мамографије, у најкраћем, су:**

1. Евалуација симптоматске болести, због детекције потенцијалних мултиплих фокуса болести (дијагностичка мамографија)
2. Евалуација асимптоматских жена (скрининг мамографија)
3. Биопсија или обележавање патолошке промене под контролом мамографије (стереотаксичне биопсије)

Интерпретација мамограма зависи од сензитивности методе, искуства радиолога, морфолошког представљања тумора и околног ткива где се он развија. Карцином дојке се најчешће идентификује на скрининг мамографији (у развијеним земљама) детекцијом плеоморфних калцификација и/или спикулосних туморских сенки. Потом се малигнитет индиректним мамографским знацима може приказати: поремећајем архитектоники, фокалном асиметријом/асиметричан дензитет, дензитет који се развија у односу на

претходни мамограм, као сенка било каквог облика, маргина и дензитета, или пак неким од придружених налаза, као што су ретракција коже или мамиле, њихово задебљање, нарушена структура дојке услед аксиларне аденопатије и др.

Да би налази били упоредиви, начињена је стандардизација кроз *BI RADS* систем. На тај начин је радиолозима, али и осталим лекарима укљученим у сложен дијагностичко – терапијски поступак, олакшано да међусобно комуницирају и лакше препоруче адекватан третман који пацијенткиња треба да добије.

И поред једноставне стандардизације описа мамограма, честе су дилеме и није увек једноставно уочити и окарактерисати промену. Често се промене мамографски не могу јасно уочити због густог фиброгландуларног ткива дојке које „прикрива“ карцином, зону повећаног дензитета, дискретних микрокалцификата, а суспектна сенка често може бити „сакривена“ међу многобројним округластим сенкама бенигне природе (најчешће цистама). (86-7)

### **Предности и лимити методе:**

Могућност мамографије као методе којом се детектује карцином дојке зависи од: техничких параметара, адекватног позиционирања дојке током снимања и искуства радиолога који интерпретира снимке. Надмоћ мамографије у односу на друге радиолошке модалитете огледа се у детекцији микрокалцификација које су често једини знак *in situ* карцинома дојке.

Мана ове методе је њена инвазивност и због тога се не може превише често или више пута понављати. Дугогодишње студије на великом узорку процениле су да је сензитивност методе у дијагностици промена у дојци преко 85%, а специфичност већа од 90%, при чему проценти варирају у зависности од старосне групе посматраних пацијенткиња.

Упркос вредности мамографије у детекцији и карактеризацији обољења дојке, она има значајне лимите. Прво, број лажно негативних налаза, у зависности од студија, креће се од

4 до 34%. (88) Друго, скрининг мамографија је мање сензитивна у детекцији карцинома дојке код жена са мамографски „дензним” дојкама. Треће, не мање битан лимит ове методе, чини велик број лажно позитивних налаза. Просечно 75% биоптираног ткива дојке мамографски означених као суспектни, хистолошки се покаже бенигно. (87)

Нелагодност због компресије, варијабилност у интерпретацији мамограма и благо увећање ризика од могуће индукције карцинома ирадијацијом, такође чине ову дијагностичку методу несавршеном.

#### Доза за дојку:

Квалитет слике и доза су основна мерила квалитета у мамографији. Мерење дозе за дојку је последица потребе за проценом радијационог ризика и одређивањем квалитета мамографског сиситема. Гландуларно ткиво је радиосензитивно, па је репрезентативна дозиметријска величина средња glandуларна доза (*AGD* или *MGD*). *AGD* може бити одређена за стандардну дојку која је замењена фантомом од полиметилметакрилата (*PMMA*) одређене дебљине, најчешће 4,5cm. Такође, доза може бити одређена и за конкретног пацијента. Карцином дојке, у већини случајева, настаје у glandуларном ткиву, тако да је средња вредност дозе у млечној жлезди (*AGD*) управо мера радијационог ризика при мамографији. Мамографија представља сложен дозиметријски проблем и остварује се комбинацијом експерименталне и рачунарске дозиметрије. На основу резултата мерења дозе на површини дојке (керма у ваздуху, *K*) и применом одговарајућих конверзионих коефицијената који зависе од структуре дојке и примењене радиографске технике, средња glandуларна доза за стандардну дојку износи (89,90):

$$AGD=K \times g \times c \times s$$

(где је *g* фактор који одговара glandуларност од 50%, фактор *c* представља корекцију у односу на glandуларност од 50%, док се фактор *s* односи на различите спектре X-зрачења)



## 1.9.2 ДИГИТАЛНА МАМОГРАФИЈА

### Историјат :

Конвенционална мамографија се базира на интеракцији пропуштеног рендгенског зрачења са емулзијом радиографског филма која доводи до стварања латентне слике, а накнадном хемијском обрадом филма добија се коначни, трајни запис-радиограм тј. мамограм. Стога, рендгенски филм служи као медијум за прикупљање, приказивање и складиштење информације добијене проласком X-зрачења кроз дојку. Тако добијене слике су аналогне, њих карактеришу континуиране нијансе сиве боје (између два екстрема, беле и црне) на прелазу између појединих сегмената филма. Свака сива нијанса има оптичку густину одређене транспарентности за видљиву светлост којом се обасјава филм на негатоскопу. Начелно, филм још увек има бољу резолуцију од већине дигиталних система (резолуција на филму се мери у линијским паровима по милиметру) иако развој дигиталне технологије доводи до сталног побољшања својстава детектора који достижу резолуцију филма.

Највећа мана аналогних система је њихова ограничена динамичка ширина, али треба напоменути да су динамичка ширина и контрастност обрнуто пропорционалне, тако да систем филм-појачивачка фолија има и добру контрастну осетљивост. Поред тога, у аналогној мамографији филм је медијум за аквизицију, обраду и приказивање слике, док су у дигиталној мамографији ови процеси одвојени.

Дигитална маморагија је специјалан облик мамографије који се базира на примени дигиталних детекора и рачунара у процесу аквизиције и приказивања мамограма. Резултат дигиталне мамографије је дигитална слика која се приказује на наменском монитору.

Дигитална слика настаје детекцијом зрачења пропуштеног кроз дојку. Базично је то дводимензионална мрежа пиксела. Величина слике одређена је производом дужине пиксела, ширине пиксела и дубина бита (број нивоа сиве боје). Дигитализован сигнал има једну од  $2n$  вредности, где је  $n$  типично 12 или 14. Величина дигиталне слике зависи од: величине детектора, броја пиксела по слици и врсте дигитализације.

У јануару 2000. *FDA* је одобрио употребу дигиталних мамограма у клиничкој пракси, и то је био апарат фирме *General Electric (GE)*. До сада је било више техничких иновација ове врсте апарата, а последњу је *FDA* одобрио за клиничку употребу 2009. године. На територији САД-а и Канаде 2001. године стартовао је први скрининг програм помоћу *DM*.

### **Врсте детектора у дигиталној мамографији:**

У дигиталној мамографији користе се два основна типа детектора. Један обухвата детекторе на бази стимулисане фотофосфоресценције који се током експозиције налазе у касети и ова технологија назива се и *computed radiography (CR)*. Системи који садрже други тип детектора, интегрисан у мамографску јединицу, називају се дигитална мамографија (*DM*).

- *CR* мамографија. Индиректна конверзија

Системи компјутеризоване радиографије за мамографију користе као апсорбер  $x$ -зрачења флуоресцентни екран који има особину фотолуминесценције. Енергија која се добија апсорпцијом  $x$ -зрачења изазива да електрони у кристалу флуоресцентног екрана буду привремено ослобођени из матрице кристала и онда заробљени и чувани у замкама унутар кристалне решетке. Број попуњених замки је пропорционалан апсорбованом сигналу  $x$ -зрака. Слика се тада читава постављањем екрана у посебан читач, где се скенира црвеним ласерским снопом. Ово проузрокује да се електрони ослободе из замки и поново врате њихово оригинално- основно стање. При томе, могу се кретати између енергијских нивоа у кристалној структури образованој допирањем кристала флуоресцентног екрана одређеним материјалима. Разлика у овим енергијским нивоима одговара енергији плаве светлости коју даје флуоресцентни екран када се такви прелази десе. Количина емитоване плаве светлости мери се оптичким сакупљајућим системом и сразмерна је енергији  $x$ -зрака апсорбованој у флуоресцентном екрану. Филтер у оптичком ланцу спречава уплитање црвене ласерске светлости са мерењем (транспарентност за сопствену светлост). У оригиналној имплементацији овог система, величина елемента детектора (пиксела) је била 100  $\mu\text{m}$

и читање емитоване светлости је било само са горње стране плоче. Касније је систем побољшан смањењем номиналне величине елемента детектора на  $50 \mu\text{m}$  и читањем са обе стране.

Потенцијалне предности ове технологије су мала величина детекторског елемента, чињеница да се плоче могу користити у било којој мамографској јединици, могу бити у различитим димензијама и цена је релативно ниска.

Потенцијалне мане су губитак просторне резолуције услед расејања ласерске светлости током читања, што може проузроковати пражњење суседних области флуоресцентног екрана, технологија је временски захтевна због потребног времена за обраду и штампање слике, и шум је повезан са ниском ефикасношћу сакупљања емитоване светлости.

- Систем *CSI (TI)* – аморфни силицијум (a-Si). Индиректна конверзија.

Овај детектор се састоји од низа фотодиода и танких филм-транзистора (*TFT*) који су депоновани на подлози од аморфног силицијума. Назива се и матрични детектор. Елемент детектора се састоји од фотодиоде и *TFT* читача, и једнак је пикселу. Дуж сваког реда су контролне линије које напајају енергијом сваки *TFT* читач у реду. У свакој колони су линије за читавање које при активацији сваког пиксела читавају сигнал из свих активних пиксела. Изнад ове матрице налази се флуоресцентни слој *CsI (TI)*. Индиректна конверзија се врши тако што се најпре фотони x-зрачења апсорбују унутар флуоресцентног материјала *CsI (TI)*. На тај начин настају фотони видљиве светлости који интерагују са фотодиодама. Свака фотодиода претвара фотоне видљиве светлости у електроне и тако производи струју чији је интензитет пропорционалан енергији видљиве светлости. Струја се затим појачава и тако се ствара наелектрисање које се потом складишти. Ред кондензатора који сакупљају наелектрисање такође се користи уз ред танких филм-транзистора (*TFT*) који служе за читавање.

Низови фотодиода и транзистора нису транспарентни на фотоне X-зрачења, па не могу да се поставе проксимално рендгенској цеви као филм, већ морају да се поставе на излазној страни флуоресцентног слоја, али, то даје повећану просторну резолуцију у поређењу са филм/екран системом. Нажалост, *IC* дизајни имају проблем ширења светлости (као филм/екран системи). Дебљи флуоресцентни слој даје бољу просторну резолуцију (употреба дугих танких игличастих кристала цезијум јодида *CsI* смањује резолуцију у одређеном степену). Мањи пиксели дају бољу резолуцију.

- Системи који користе аморфни селенијум (*aSe*) и *TFT* читач. Директна конверзија.

За разлику од претходно описаних система, овај детектор не користи флуоресцентни слој, односно екран. Уместо тога, апсорбер x-зрака је фотопроводни слој аморфног селенијума. Када овај материјал апсорбује x-зраке, наелектрисање се ослобађа у материјалу у облику парова електрон-шупљина. Ако су електроде постављене са горње и доње стране селенијума, тада се електрони или шупљине (у зависности од смера електричног поља између електрода), сакупљају на површини за читавање. Ова површина може бити израђења од плоче аморфног силицијума на сличан начин као код система типа базираном на индиректној конверзији. У овом случају, међутим, фотодиоде су замењене низом једноставних електрода које сакупљају наелектрисање. Свака електрода једнака је пикселу. Због кретања дуж правца електричног поља, нема бочног ширења електрона или шупљина на њиховим трајекторијама, па се добија веома уска функција ширења, ширине приближно 1  $\mu\text{m}$ . Због примене електричног поља, дебљина фотопроводника (аморфног селенијума) може слободно да се изабере. У пракси, бира се дебљина фотопроводника која може да заустави 95% енергије упадног снопа X -зрачења. И код ових детектора резолуција је ограничена величином пиксела. Мањи пиксели дају бољу резолуцију, али морају бити довољно велики да приме упадни флукс фотона X-зрачења. Обично се користе пиксели величине 70  $\mu\text{m}$ .

### **Особине дигиталних мамографских система:**

Дигитални детектори имају знатно већу динамичку ширину, већу осетљивост за рендгенско зрачење и мањи утицај унутрашњег шума. Због веће динамичке ширине дигитални пријемници имају већу толеранцију за варијације техничких параметара експозиције. Величина пиксела дигиталног детектора доминантно утиче на резолуцију мамограма, за разлику од аналогне мамографије где је то величина фокуса. Зато мамографски дигитални детектори морају имати пиксела мањих димензија у односу на детекторе осталих рендген апарата. Након аквизиције, мамографску слику је могуће добити, приказати на монитору високе резолуције или је одштампати.

### **Детектори у дигиталној мамографији морају испунити следеће услове:**

- ефикасност у апсорпцији упадног зрачења
- линеарни одговор за широки опсег интензитета упадног зрачења
- низак електронских шум
- просторну резолуцију од 5-10 *lp/mm* (50-100 $\mu$ m величина < пиксела)
- величина поља најмање 18x24 *cm* и могућност за поље дим. 24x30 *cm*
- кратко време експозиције и обраде слике

Мамографска слика може бити приказана на наменском монитору. Актуелно у комерцијалној употреби су две врсте монитора: монитори базирани на течним кристалима (*LCD*) и на катодним цевима (*CRT*). *LCD* екрани имају бројне предности, веће осветљење, дуже време употребе, мању ефективну величину пиксела, мању рефлективност,

мању осетљивост на амбијентну светлост. Мамографски монитори морају имати резолуцију од најмање 3 *MP* за аквизиционе радне станице, односно 5 *MP* за радиолошки радне станице, услед потребе да један пиксел на детектору одговара једном пикселу на монитору и једном пикселу на штампачу, уколико се дигитална слика штампа. (47, 91-101)

### **Доза зрачења у дигиталној мамографији:**

Студији Хендрик-а (*Hendrick*) и сарадника објављена 2010. године, која је рађена у циљу постављања оквира контроле квалитета, калкулисана је и средња гландуларна доза. Студија је посматрала 4.366 мамограма и упоређивала параметре дигиталне мамографије (*FFDM*) и конвенционалне мамографије (*screen film*). Посматран је интензитет компресије, дебљина компримоване дојке, средња гландуларна доза и број додатних мамографских пројекција снимака потребних за комплетан скрининг.

Средња гландуларна доза по мамографској пројекцији просечно је износила 2,37 *mGV* код конвенционог снимања, а 1,86 *mGV* за *DM*, што представља разлику од 22%. (102,103)

Типично, дозе код аналогних мамографа и мамографа са *CR* детектором су сличне и значајно расту уколико је дојка дебља. Овај пораст је мање изражен код *FFDM* система који се у општем случају одликују нижим дозама. (104)

### **Предности и недостаци дигиталне мамографије над аналогном**

Предности дигиталне мамографије над аналогном су:

- повећана дијагностичка прецизност, посебно за дојке веће густине
- смањена доза зрачења коју пацијенткиња прима током прегледа
- могућност складиштења и анализирања слика на више локација
- елиминисање проблема са развијањем филма и одлагања хемикалија
- боље могућности складиштења и поновног анализирања слика
- бржа интерпретација мамограма
- мањи *recall rate* у скрининг студијама

Скрининг студије на великом узорку показале су сигнификантно нижи *recall rate* уколико је програм спровођен на дигиталним у односу на аналогне мамограме.

Посебна корист *DM* се огледа у већем степену детекције микрокалцификата помоћу ове технике, него што може да обезбеди аналогна метода. Студије су показале повећану визибилност инвазивних карцинома и њихову детекцију у раној фази болести што је, у крајњем случају, и циљ овог прегледа. (105-110)

#### Недостаци *DM*:

- некомпатибилност између одређених дигиталних сигнала
- отежана компарација мамограма са претходно начињеним аналогним мамограмом
- висока цена и мања распрострањеност ( 1,5-4 пута су скупљи дигитални апарати)
- захтевнији су у погледу радне средине (осветљења, вентилације, температуре...)



Слика 10. Дигитални мамограми обе дојке у МЛО пројекцији снимања.

### 1.9.3. ТОМОСИНТЕЗА

(*TS*, дигитална томосинтеза (*DBT*), или 3D мамографија)

#### Историјат:

Пратећи техничко-технолошки развој, временом се из ксеромамографије, развила аналогна (*screen film*) мамографија која је у неколико наврата усавршавана, а настанком дигиталне технологије долази до конструисања и дигиталних мамографа. *DM* су се неколико година уназад „технички дотеривали“ и омогућили конструкцију дигиталне томосинтезе. Томосинтеза великим кораком иде напред и проналази своје место у клиничкој пракси. Показана сензитивност и специфичност скрининг мамографије су 83,5% и 90,9%, респективно, а смисао настанка нове методе је да повећа ове вредности у „златни стандард“.

Термин томосинтеза потиче од две грчке речи : *tomos* –парче/исечак/слој и *synthesis* као настанак, сједињавање. Први пут га је употребио Грант (*Granth*) 1972. године. (111) У конвенционалној радиографији слика тродимензионалног објекта (органа/структуре) се пројектује у дводимензионалној равни, па се структуре кроз које прође X-зрак међусобно препоклапају (суперпонирају). На овај начин визуелно немамо осећај „дубине“, а уобичајена морфо-анатомија дојке може значајно да отежа или потпуно онемогући приказ патолошке промене. То је главни разлог неприказивања тумора на мамографији, као и на радиографији грудног коша где је конвенциона рендген дијагностика релативно ниско сензитивна и где *TS* заузима све значајније место у дијагностичком алгоритму. (112,113)

Први дигитални мамограф са опцијом томосинтезе конструисала је фирма *Hologic* (модел *Selenia Dimensions*) и у Европи се примењује од 2008. године. У Центру за имицинг дијагностику ИО Војводине овај 3D мамограф је у рутинском раду од фебруара 2009. године. *FDA* га је у САД одобрила као дијагностичку имицинг методу 2011. године. У скрининг студијама се томосинтеза користи самостално или као допунска опција дигиталној мамографији.



### Техничке карактеристике и област примене:

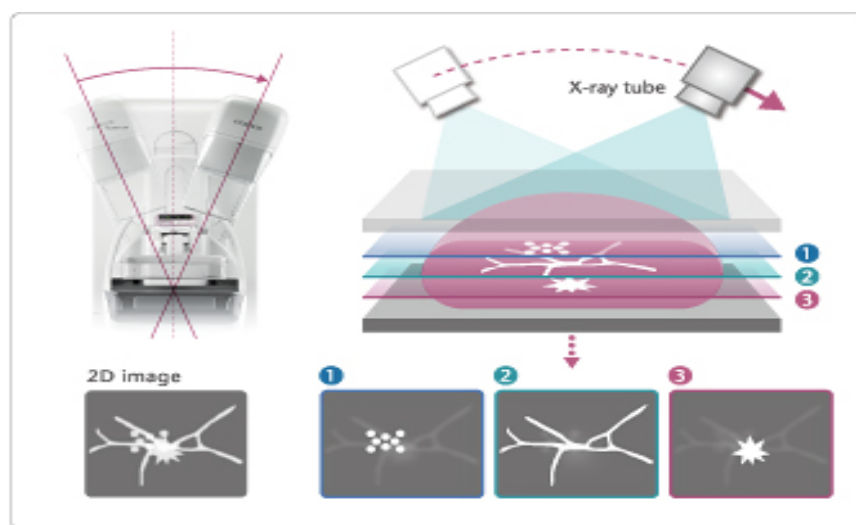
Феномен суперпозиције ткива који се добија на *2D* мамографији је битан лимитирајући фактор који отежава или онемогућава детекцију потенцијалног карцинома, а такође у значајној мери ствара лажно позитивне налазе. *TS* је имиџинг техника дизајнирана да елиминише или ублажи недостатке дигиталне и конвенционе мамографије, тиме што редукује или отклања феномен сумације ткива. Из истог разлога, њена потенцијална важност огледа се и у смањивању стопе *recall rate*-а у скрининг студијама, а посебно редукује број лажно негативних налаза код мамографски дензних дојки.

Ова метода омогућава приказивање пресека волумена ткива дојке, слично као у *CT*-у, помоћу појединачних аквизиција. Током снимања дојке континуирано се емитују X-зраци из рендген цеви која се „у луку“ креће изнад површине компримоване дојке. Извор X-зрака је мобилан, а дојка компримована уз детектор који је стационаран. Ротација система „детектор-извор“ је ограничена на  $\pm 10-20^\circ$ , зависно од произвођача. На овај начин настаје низ слика, међусобно различитих. Према упадном углу рендгенских зрака, типично се начини једна слика на сваки степен ротације. Добијени појединачни прикази пресека ткива дојке („слајсеви“) након реконструкције се могу евалуирати појединачно, у виду серије појединачних пресека различите дебљине (минимум од 1мм) или у виду филма.

Помоћу одговарајућих софтвера реконструише се псеудо-*3D* слика. Софтверска реконструкција омогућава приказивање слика добре резолуције у равни (пиксел око 100 $\mu$ м), али лошије резолуције дуж *z*-осе (пресек је дебљине 1мм). *TS* комбинује податке од великог броја ниско-дозних *2D* аквизиција за креирање једне псеудо-*3D* слике, без додатног времена експозиције и без употребе веће дозе од конвенционе мамографије (8,114,115). Доза по једној томографској слици одговара 5-10% дозе у класичној мамографији, због чега се детектори у *TS* одликују добром ефикасношћу и ниским шумом.

Оптимизован систем фирме *Hologic* за 3D мамографски имиџинг подразумева (116):

- брз настанак имиџа (унутар 4sec)
- скенирање под углом од 15 степени омогућавајући високу резолуцију у равни слике
- аквизицију 15 појекција, 1 снимак за сваки степен померања извора рендгенске цеви (1 пресек ткива за 1 степен померања лука рендген цеви)
- брзу реконструкцију и настанак снимка високе резолуције



Слика 11. Приказ система *TS*, *RTG* цев ротира у лимитираном опсегу над детектором и током кретања врши бројне експозиције (преузето са сајта [www.fujifilms.com](http://www.fujifilms.com))

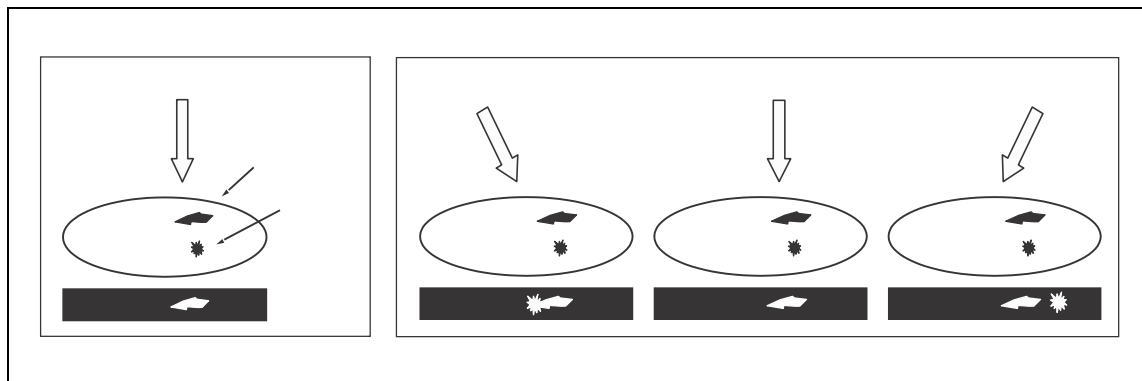
Слике добијене овом методом пружају више детаља и бољу резолуцију и самим тим идентификација патолошких промена је могућа и у случајевима када је тешко или немогуће детектовати их дигиталном техником. Излагање зрачењу је потенцијални лимит ове методе, *AGD* (*average glandular dose*) варира у распону 1.5-4mGV по аквизицији, а укупна доза зависи од технике снимања, једне или обе пројекције, као и од тога да ли је *TS* самостално начињена или у комбинацији са стандардним мамограмом. Сматра се да „просечна“ дојка прими дозу за око 1,5-2 пута већу него приликом 2D мамографије (8,117,118).

У студији Фенг-а (*Feng*) и сарадника, за компримовану дојку дебљине 5cm и комбиноване грађе (50% гландуларне структуре) аквизиција за појединачан мамограм у *CC* равни резултира у *AGD* од 0,309 – 5,26 *mGV* за *DM* и у опсегу 0,657 -3,52 *mGV* за *TS*. Аквизиција *TS* резултира само у повећању дозе за 8% по пројекцији снимања, тј. 1,30 и 1,20 *mGe* респективно по аквизицији.

За компримоване дојке дебљине 6,0cm и доминантно фибролипوماتозне структуре (процент гландуларног ткива 14,3%), аквизиција *TS* резултира у чак 83% већој *AGD* од *DM* (2,12 и 1,16 *mGe*, респективно). (119).

У студији Огара (*Ogara*) и сарадника, просечна дебљина компримоване дојке је износила 52,7мм у *CC* равни снимања и 56,0мм у *MLO* равни снимања, просечна количина гландуларног ткива је била 18,0% и 7,4% за *CC* пројекције десне, односно леве дојке. *AGD* по експозицији за *TS* била је 34% већа од *AGD* у *DM*. (120)

Слика 12. Начина пројектовања промена у дојци на *DM* (слика лево) и *TS* (слика десно)



### Предности и лимити *3D* мамографије:

Томосинтеза је једна опција снимања на дигиталном мамографу и за њено извођење потребна је специјална конструкција рендгенске цеви и софтвера за обраду снимака. Начин извођења прегледа је идентичан као и код мамографија уопште, с тим што преглед у целини траје 15-20sec дуже.

Конструкција савремених *DM* је таква да дојке захтевају мањи степен компресије него код аналогне мамографије, тиме и код *3D* мамографије.

Током прегледа пацијенткиње постоји могућност да се појединачно начини *2D* мамограм и/или *3D* мамограм, као и њихово извођење у истом акту снимања *2D+3D* (*combo* опција на апарату фирме *Hologic* коју ми користимо). Комбинација *2D+3D* мамографије ефикаснија је од само употребљене *2D* мамографије, у односу на обе методе појединачно

Неке студије показују повећање прецизности у *DM* и *TS* заједно у односу на саму *DM* (121-124). Смањење лажно позитивних налаза која захтевају допунска снимања креће се у распону 6-67% , са стабилном или лако увећаном стопом детекције карцинома (8,123-125). Студије су такође показале бољу сензитивност и већу специфичност за детекцију карцинома у *2D+3D* мамографији наспрам саме *2D* мамографије. (126-130)

Показан је тренд у повећаној детекцији карцинома помоћу *DM + DBT* у односу на саму *DM*, 5,4 карцинома на 1000 мамограма у односу на 4,4 /1000. (131) Комбинација у просеку додатно доприноси детекцији 1,3 карцинома на 1.000 прегледаних мамограма и тиме, наравно, смањује стопу *recall rate* у скринингу.

Након имплементације *TS* у скрининг програме, уочена је сигнификантна редукација *recall rate*-а, од 10,4% за *DM* на 8,8% за *DM + TS*. Калкулација је показала да је вероватноћа да ће жена бити позвана на допунско снимање смањена за 24% помоћу *DBT*. Нека истраживања су установила побољшање детектабилности и карактеризације лезија помоћу *TS*, које се делом објашњава елиминисањем ефекта суперпозиције ткива (8,132), посебно у приказу зона нарушене архитектонике и јаснијем приказу маргина лезија. Показана је супериорност *TS* над *DM* и у процени екстензије малигног процеса (122,133,134).

**Предност *TS* над дигиталном мамографијом** је у томе што значајно редукује потребу за допунским снимањима након *DM*, како у скрининг тако и у дијагностичким прегледима, као и што редукује потребу за допунским ултразвучним, *MR* прегледима и биопсијама.

**Основни циљ *TS* је:** да повећа сензитивност и побољша специфичност 2D мамографије, уз минимално повећање или уз исту дозу зрачења. *TS* може раније да детектује лезију од *DM* и јасније да је окарактерише, а уједно и да редукује број непотребних биопсија и минимизира анксиозност код пацијенткиња. Коначно би требало и да појефтини читав дијагностички поступак. (135)

#### **Актуелни лимити *TS*:**

- Недовољан број студија објављених до сада, евалуира сензитивност и специфичност *TS* у процени мултифокалности и мултицентричности малигнух лезија, али први резултати обећавају да ће, по значајније нижој цени, обезбедити ове информације, за разлику од *MR* мамографије. (136)
- Најзначајнији лимит 3D мамографије је: инсуфицијентност у детекцији и карактеризацији микрокалцификата, у поређењу са 2D мамографијом. (137,138)

- С обзиром на кратак клинички рад ове методе и кратко праћење скрининг популације, за сада нема довољно података о могућности редукције морталитета, уколико се *TS* рутински укључи у скрининг програме.

#### **1.9.4. УЛТРАЗВУК**

##### **Историјат:**

Ултразвук се у медицини, у дијагностичке сврхе, користи од 1956. године када је Јан Доналд (*Jan Donald*) добио прве слике фетуса. Комерцијална продаја ултразвучних апарата је започела у САД 1963, половином 70-их уведена је сива скала, а након тога добијена је слика у реалном времену (*real time*). Употреба ове методе у дијагностици и диференцијацији патолошких промена у дојкама почела се користити тек почетком 80-их година прошлог века. Први апарати су имали ниску резолуцију, користиле су се гломазне сонде с воденим купатилом и било је потребно и по неколико сати да се добије комплетна слика дојке. Конструкцијом линеарних сонди, употреба ове методе у прегледу дојки заузела је значајно место, било као примарна или као допунска метода. Савремен ултразвучни апарат подразумева мултифреквентну линеарну сонду минималне фреквенције од *7MHz*, опцију *color Dopler-a* (139). Тренд је у развоју и усавршавању другачијих сонди којим ће се у једном акту приказати комплетан или већи волумена дојки, у софтверским опцијама као што су хармонијски имидинг, еластографија, што има за циљ да повећа сензитивност методе и специфичност у карактеризацији уочених лезија. (140)

##### **Физички принципи ултразвука и инструментација:**

Својство ултразвука се у ултразвучној дијагностици користи тако што се енергија молекуларног кретања кроз простор шири, одбија од препреке која се налази на путу њеног простирања и део те енергије поново враћа на место извора. При проласку ултразвучног снопа кроз неку средину, његов интензитет постепено слаби - атенуира се. Атенуација је управо пропорционална примењеној фреквенцији и у њеном настанку учествују:

апсорпција, дисперзија и рефлексција. Емитер и апсорбер ових таласа је сонда у којој се ствара талас на основу обрнутог пиезоелектричног ефекта. За преглед површног органа какав је дојка, користи се линеарна сонда фреквенције минимум  $7,5\text{MHz}$ .

### **Техника извођења прегледа:**

Током прегледа пацијенткиња лежи на леђима са подигнутим рукама изнад главе у полукосом положају. Прво се начини палпаторни преглед, а потом ултразвучни. Томограми који се праве су аксијални, сагитални, радијални и антирадијални (од периферије дојке пут мамиле и обрнуто, што прати нормалну анатомску дистрибуцију дуктуса).

Уз преглед дојки обавезан је и преглед аксила, док се у случају суспектног налаза могу прегледати инфракалвикуларни, супраклавикуларни предео, као и регија врата, ради евалуације лимфонодуса. (141)

### **Индикације за извођење прегледа и интерпретација ултразвучних налаза:**

Мамографија као “златни стандард” у скринингу карцинома дојке током дужег временског периода показала је редукцију морталитета. Известан број карцинома, међутим, не може се детектовати мамографски, а посебно остану опскурни у мамографски дензним дојкама.

### **Ултразвучни преглед дојки је:**

1. Идеална допуна мамографском прегледу – служи у детекцији промена које нису уочене мамографски, или у њиховој ближој, поузданијој карактеризацији.
2. Иницијална је дијагностичка метода при прегледу девојака, трудница и дојиља, код стања маститиса, у праћењу ефеката примењене хормонске терапије и у евалуацији постоперативних секвела (раних и касних)
3. Омогућава вођење игле приликом интервентних процедура (биопсија и пункција)

Циљ ултразвучног прегледа је да окарактерише лезију у смислу цистична / солидна. Код солидних лезија потребна је даља карактеризација у правцу бенигно или малигно, што се постиже комбинацијом више одлика лезије у погледу облика, ограничености, маргина, ехоструктуре, постериорних феномена, као и односа промене са околним структурама (142-145). *ACR BI RADS* лексикон даје детаљне препоруке за класификацију уочених промена и стандардизацију радиолошког извештаја (146).

### **Предности и недостаци ултразвучног прегледа:**

Ултразвучни преглед дојки је неинвазиван, може се више пута понављати, једноставан је за извођење, пацијенткиње га добро толеришу и релативно је јефтин. (147-149)

Сензитивност и специфичност ултразвучне методе у диференцијацији промена, у смислу цистично / солидно, износи преко 98%. (150)

Највећи недостатак ове методе је што не може са сигурношћу да детектује мале, дискретне карциноме хистолошког стадијума *in situ*, који се обично презентују само мамографски-микрокалцификацијама чија је величина мања од резолуције ултразвучне сонде. Због тога ултразвук не може да буде скрининг метода раног откривања карцинома.

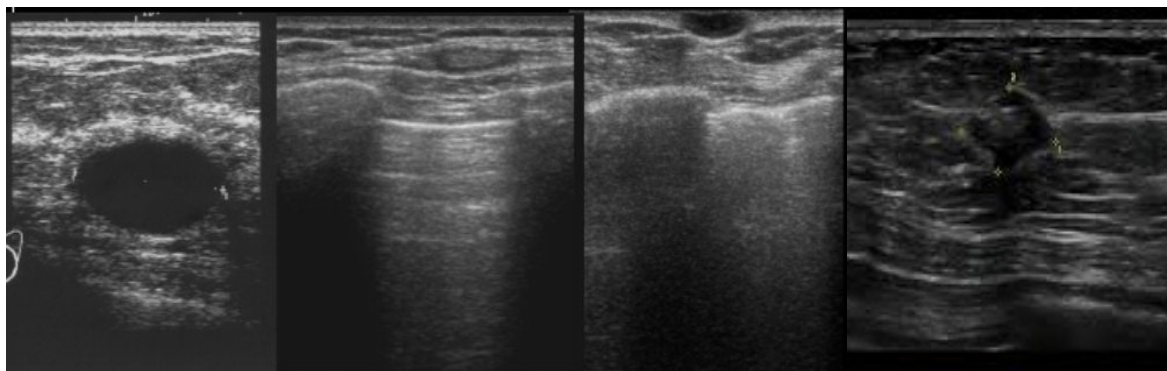
У извођењу прегледа и интерпретацији добијених пресека ткива дојки, од изузетног значаја је вештина и едукованост радиолога, што се огледа у могућности детекције малих, поцебно непалпабилних промена. Метода је изразито субјективна, те јој недостаје униформност у извођењу прегледа, као и у визуелној перцепцији уочених промена. (151-153)

### **Будућност ултразвучне дијагностике:**

Усавршавање развоја *3D/4D* технике, усавршавање хармонијског имиџинга, еластографије и употреба контрастних средстава, техничке су иновације које имају задатак да побољшају ултразвучну могућност детекције и диференцијације патолошких промена у дојци.



Тенденција ових новина је да ултразвуком омогући детекцију карцинома у неинвазивном стадијуму, а посебно у мамографски дензних дојки када је она од лимитираног значаја. (154-156)



Слика 13. Приказ ултразвучне презентације честих промена у дојкама

### 1.9.5. МАГНЕТНО РЕЗОНАНТНИ ИМИЦИНГ

*MR* мамографија или *MRM*

Основни физички принципи на којима се заснива *MR* снимање су феномен нуклеарне магнетне резонанце и релаксација радиоталасима ексцитираних језгара водоника, пласираних у спољашње стационарно магнетно поље *BO*.

**Феномен нуклеарне магнетне резонанце:** Ако се неко језгро са непарним масеним бројем ( $M$ ) нађе у магнетном пољу, могуће је да заузме  $(2M+1)$  подједнако удаљених оријентација у односу на паралелне линије стационарног поља. Разлике у енергији између тих нивоа су тако мале да топлотно кретање честица доводи до потпуне изједначености њихове насељености (на  $250c$ , по *Bolcaman*-овој расподели на 1.000.000 нуклеуса постоји вишак од 3 језгара у нижем енергетском статусу, чији су вектори магнетних момената паралелни са пољем *BO*). Тај мали вишак језгара на нижем енергетском нивоу, може се подићи на виши енергетски ниво апсорбовањем енергије електромагнетног зрачења у

фреквентном опсегу радиоталаса. Уколико ову фреквенцију региструјемо, можемо добити *MR* спектар узорка. Уколико не би постојала релаксација, за кратко време би сва језгра прешла у антипаралелну оријентацију, те не би било могуће регистровати фреквенцију апсорбованог зрачења (кратко време неадекватно за регистрацију). (157)

### **Нуклеарна релаксација:**

Повратак побуђених нуклеуса у равнотежно стање (емисија зрачења) може се одвијати као:

- а) спонтана емисија у фреквентној области радиоталаса
- б) стимулисана емисија електромагнетним пољем

Вероватноћа да ће доћи до емисије или апсорпције, једнака је при истој насељености енергетских статуса, али два механизма одржавају већу насељеност нивоа ниже енергетске вредности (нето магнетизацију):

а) спин-спин релаксација (трансверзална) - настаје због интеракције са околним побуђеним спиновима и не утиче на нето магнетизацију, него одређује просечно време проведено у нискоенергетском статусу

б) спин -решетка релаксација (лонгитудинална) - одређује  $T_1$  време система у побуђеном стању. (158,159)

### **Историјат *MR* мамографије:**

Прве *MR* томограме дојки добили су Менсфил (*Mansfiel*) 1979., Рос (*Ross*) 1982. и Ел Јусиф (*El Yousef*) 1982. године, применом калема за тело (*body coil*) у спин-ехо секвенци, а 1984. конструисан је површни калем за дојку. Унапређењем параметара магнетно-резонантног снимања, *T1W* и *T2W SE* секвенце, значајно је побољшан квалитете слике у погледу морфолошких *MR* критеријума за разликовање бенигну од малигну лезија Стерлинг (*Sterling*) 1985., Хејванг (*Houwang*) 1985, Дач (*Dach*) 1986. Увођењем парамагнетног

контраста (*Gd-DTPA*) у протокол испитивања дојки и праћење његове динамике (Хејванг, 1986), значајно се повећала сензитивност и специфичност овог прегледа. (160)

Данашњи *MR* мамограми су високе резолуције, могу се начинити и интерпретирати пресеци и милиметарске дебљине, у рутинској је употреби дифузиони имиџинг као и спектроскопија која има за циљ евалуацију биохемијског профила уочене промене.

### **Физички принципи и инструментација:**

*MR* преглед дојки је условљен ткивним контрастом који је одређен различитим временима релаксације. Преглед се обавља на *MR* уређајима јачине поља  $\geq 1.5T$ , са стандардом од  $1,5T$  због оптималнијег односа сигнал/шум (*SNR*). Градијенти јачине  $15mT/m$  до  $23mT/m$  у савременим *MR* скенерима, омогућавају баланс између просторне резолуције, брзине скенирања и волумена који се снима. Користе се различите пулсне секвенце *SE*, *FastSE*, *2D FLASH* или *3D FLASH*, *fast spoiled GE* и *echo planar*. Различите секвенце за супресију масти се могу користити: *IR*, *RODEO* и *CHESS*. Савремени апарати поседују аутоматски *shimming* који обезбеђује неопходну хомогеност магнетног поља. У евалуацији постконтрасне динамике користе се *2D* или *3D FLASH* секвенце, покрива се читаво дојка са пресецима дебљине 1-4мм, чиме се постиже адекватана просторна и временска резолуција неопходна за конструисање криве постконтрасног појачања интензитета сигнала. Поред уређаја одређене јачине магнетног поља, неопходна је и завојница за дојку, као и парамагнетно контрастно средство. (161,162)

### **Техника извођења прегледа:**

Преглед се изводи у пронаторном положају. Начине се локализациони томограми, потом аксијали томограми у *T2W* секвенци, па аксијални *T1W* томограми, а допунски сагитални томограми обе дојке или само дојке где се уочи патолошка промена. Апликује се контрастно средство у количини од  $0,1mmol/kg$  телесне масе, потом се понављају аксијални *T1W* томограми на читавој дојци у тачно утврђеном временском интервалу. Функције парамагнетног контраста су: демаскирање лезије која није преконтрасно визуализована,

демаркирање лезије од околног паренхима, наглашавање типа постконтрасног појачања интензитета сигнала и стварање динамичне и функционалне студије у регији од интереса. Биолошка основа презентације контраста у малигној лезији последица је присуству неоангиогенезе, феномена који је типичан за инавазивне туморе дојке. Присуство новостворене патолошке капиларне мреже корелира са повећаном патолошким васкуларношћу, васкуларном пропустљивошћу, као и са повећањем интерстицијума у малигном тумору (у односу на бенигне туморе) и консекутивним повећањем парамагнетика у регији од интереса. (163,164)

### **Индикације за извођење прегледа и интерпретација *MR* томограма:**

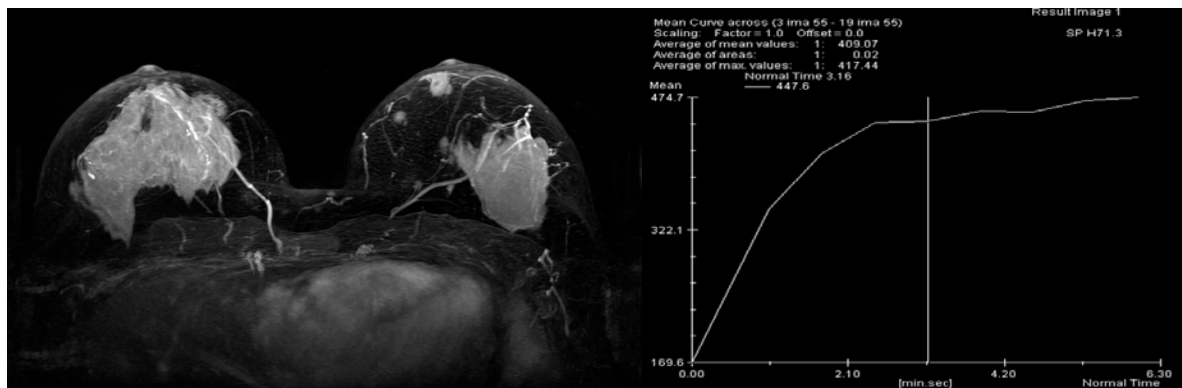
Дијагностичка процедура *MR* прегледа дојки примењује се у случајевима када за то постоје индикације, било да је иницијална или допунска имидинг процедура код жена. *MRM* се обавља када за постоје лимити других дијагностичких модалитета, дискрепанција између клиничког/ултразвучног и/или мамографског налаза, када постоји потреба за скринингом ризичне популације или праћење ефеката примењене терапије. (165)

### **Најчешће индикације за *MRM* деле се по следећим критеријумима:**

1. Скрининг процедура:
  - преглед жена са повишеним ризиком за настанак карцинома дојке
  - процена интегритета силиконског имплантата
  - евалуација друге дојке код радикално оперисане једне дојке
2. Оцена локалне проширености болести
  - процена мултифокалности/мултицентричности патолошког процеса
  - процена инвазије мускуларне фасције
  - код хируршки позитивних маргина након операција малигнитета
  - праћење ефекта неoadјувантне терапије

3. Допунски преглед након клиничког и/или другог имиџинг модалитета прегледа
- карактеризација уочених лезија
  - детекција рецидивантног малигнитета
  - трагање за примарним малигним фокусом код аксиларне лимфаденомегалије

Интерпретација *MR* томограма подразумева уочавање морфологије патолошке промене и праћење типа динамике постконтрастног појачања интензитета сигнала. (166)



Слика 14. Приказ аксијалног *MR* пресека и добијене криве постконтрастног појачања интензитета сигнала

### Предности и лимити методе:

Због релативно високе цене прегледа и недоступности методе, магнетно-резонантни преглед се обавља по тачно утврђеним индикацијама. Лимити ове методе су бројна стања (физиолошка или патолошка) која се одигравају у дојкама, када нам овај преглед неће бити информативан те га нећемо начинити, као и уопштене контраиндикације за *MR* преглед (*peace maker* или било какав феромагнетни имплантат у телу).

Трудноћа, лактација, хормонска супституциона терапија, као и верификована форма пролиферативне дисплазије јесу стања изражене хормонске стимулације гландуларног ткива, те ће због повећане васкуларне пермеабилности доћи до дифузног постконтрасног појачања интензитета сигнала у дојкама које ће нам „маскирати” појачање интензитета сигнала у патолошкој промени, као и у стањима инфламације малигне или немалигне етиологије. (167,168) Значајан лимит ове методе је отежано и немогуће детектованаја карцинома *in situ* (нема неоангиогенезе), те је улога *MR* мамографије у детекцији овог патолошког стања ограничена.

Предност *MR* снимања дојки у односу на друге радиолошке модалитете је њена висока сензитивност за дијагностику инвазивног карцинома дојке која, према различитим ауторима, износи 86 -100%, док јој је сензитивност у диференцијацији патолошких промена нешто нижа, 51-100%. (161,169-171)

### ***MR* Спектоскопија:**

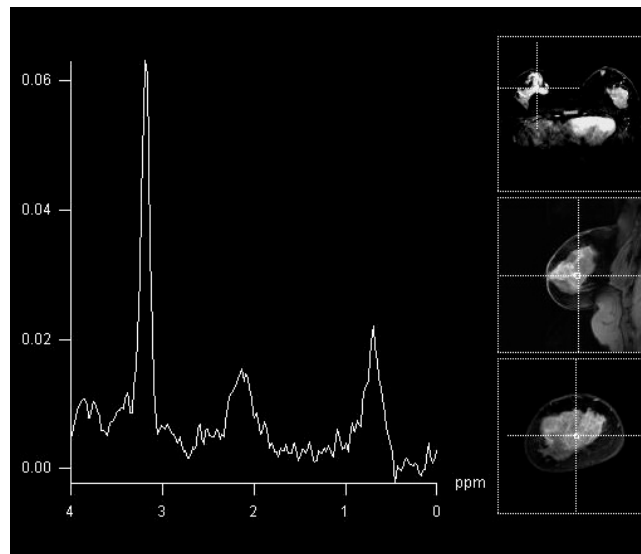
Протонска *MR* спектроскопија (*1H-MRS*) је метода одређивања нивоа холина, односно, једињена која садрже холин (слободан холин, фосфохолин и глицерофосфохолин) у малигним лезијама дојке. Повишен ниво метаболита холина у малигним лезијама су критеријум на основу којег *MRS* диференцира бенигне од малигнух тумора дојке.

Холин је саставна компонента сложених липида што граде ћелијску мембрану. *In vivo*, холин се метаболише на три различита начина - пута.

Једињена које садрже холин укључена су у путеве фосфолипидне синтезе и деградације, тако да рефлектују синтезу и разградњу ћелијске мембране која је интензивна током малигне трансформације. Прецизан механизам зашто малигно ткиво показује повишен ниво холина, није утврђен. У здравим ткивима, концентрација холина је испод нивоа детекције овом методом. У малигним променама на 3,4ppm скале детектује се пик холина, док је у бенигним променама ниво холина испод границе детектабилности овом методом.

*MRS* би требало да диференцира малигне од бенигну тумора дојке, како би се редуковао број негативних биопсија. Други важан задатак те методе је праћење ефекта неoadјувантне хемотерапије мерењем концентрације холина у малигним лезијама дојке, пре и након примењене терапије.

Детекција пика холина на *MR* спектроскопији значајан је метаболички тест *in vivo*, али има релативно ниску специфичност. Метода за сада није стандардни протокол *MR* испитивања болести дојке. (172)



Слика 15. Приказ *MR* спектра типичног за малигну промену дојке.

### 1. 9. 6. НОВЕ ТЕХНИКЕ ЗА ДЕТЕКЦИЈУ КАРЦИНОМА ДОЈКЕ

С обзиром на слабости и недостатке данас доступних метода, јавља се стална потреба за унапређивањем постојећих метода, као и за увођењем нових метода у дијагностику обољења дојке. Неки од основних мана мамографског имиџинга су: варијабилност у квалитету читавања међу радиолозима, њена ниска специфичност (позитивна предиктивна

вредност је тек око 20-35%), дензитети различитих ткива су слични, а постоји и примена јонизујућег зрачења.

## **НОВЕ МЕТОДЕ:**

- **Контрастна мамографија са *dual-energy* извором (*Dual Energy Enhanced Mammography DE-CEDM*)**

Тачност конвенционалне мамографије је ограничена у дензним дојкама, пре свега због лошег ткивног контраста. Затим, раст тумора и евентуални метастатски потенцијал су детерминисани туморском неоангиогенезом. Из ових разлога, имицинг методе које подразумевају апликацију контрастног средства доприносе детекцији и дијагнози карцинома дојке. *DE-CEDM* се користи за детекцију примарног карцинома дојке код жена са метастатском болести у аксилу, као и за детерминацију екстензивности болести код познатог карцинома дојке. Метода се заснива на детекцији неоангиогенезе (слично као код *MR*), која узрокује брже и обилније преузимање контраста малигно измењеног ткива. *DE-CEDM* има високу просторну резолуцију те олакшава диференцијацију бенигну од малигну маса. С обзиром на то да се динамика испирања контраста на *DE-CEDM* добија серијским имицингом који захтева много мање времена него *MRI*, кинетичка крива се може добити са већом прецизношћу. Такође, метода је значајно јефтинија од *MRI*, а интервентне процедуре, као што су биопсије суспектних лезија у дојци, изводе се много лакше коришћењем апаратуре за стереотаксичну биопсију.

- **Ултразвучна еластографија**

Канцерогено ткиво је много тврђе него околно нормално ткиво дојке. Принцип еластографије се састоји у томе да компресија ткива узрокује деформацију унутар ткива, која је мања у тврдим него у меким ткивима. Мерењем отпора и деформације ткива индукованих компресијом, процењујемо тврдоћу ткива, која је корисна у дијагностици



карцинома дојке. Еластографија би требало да буде комплементарна метода конвенционалном ултразвуку дојке. Ова метода обећава, нарочито развојем технологије (развој индикатора притиска и квантитативних параметара).

- ***PET (Positron Emission Tomography) имицинг***

Приликом извођења позитронске емисионе томографије (*PET*), пацијентима се иницира глукоза обележена радиоактивним обележивачем. Телије које имају већу метаболичку активност, као што су фокуси инфекције и малигнитети, преузимају више глукозе. Позитронско зрачење које се емитује из радио-обележене глукозе, снима се путем *PET* камере, затим следи накнадни компјутерски постпроцесинг, те се зоне веће метаболичке активности приказују као светле на компјутерски добијеним реконструкцијама, слично као на конвенционалном *CT*-скену. Због високе цене и ограничене доступности, није могућа широка примена *PET* -а. У скорије време, развијени су протоколи за *PET* имицинг ограничен на дојке, који омогућавају бољу геометријску сензитивност, већу просторну резолуцију, краће време аквизиције и редуковану атенуацију. Предности ове методе су детекција малих лезија, локални стејдинг, детекција локалног рецидива и процена одговора на терапију. *PET* имицинг такође омогућава процену адекватног момента за почетак хормонске терапије, ако је жена у групи оних које ће, вероватно, на ту терапију одреаговати. У неким земљама, *PET* је неопходан при процени раширености тумора, пре предузимања хируршке терапије.

- **Гама имицинг дојке - *Sestamibi* имицинг**

Најчешће коришћен радио-обележивач у дијагностици обољења дојке је *Tc99m-sestamibi*. То су радиолоактивни изотопи који се везују за биолошки активне молекуле. Ови радиофармаци су дизајнирани за одређене делове тела. Гама-камера се користи за

трансформацију радиоактивних емисија у корисне дијагностичке слике, које одражавају анатомију и физиологију одређеног дела тела. *Sestamibi* скенирање дојке се показало корисним само код екстензивних карцинома дојке, тако да је његова улога, као дијагностичког модула, још увек нејасна. Ова метода показује високу сензитивност у детекцији карцинома (96,4%), те је компарабилна са *MRI*.

- **Биоелектрични имицинг**

Ова техника имицинга дојке је дизајнирана као помоћна у детекцији раних фаза рака дојке и преканцероза, без коришћења X-зрака и непријатности за пацијенте. Промене у садржају ћелијске воде и карактеристика ћелијске мембране изазивају значајне промене у електричној импеданци ткива, што омогућава визуализацију канцерских и преканцерских лезија на слици. Процедура имитира ултразвук без физичког дискомфора и радијације. Систем би требало да буде посебно ефикасан код детекције карцинома дојке код млађих жена (испод 50 година живота) које имају гушће ткиво дојки, па нису погодне за традиционалну мамографију.

- **Оптички дифузиони имицинг**

Имицинг светлом таласне дужине блиске инфрацрвеној (*Near Infrared – NIR*) изазвао је посебно интересовање због високог потенцијала у приказу ткивне оксигенације и метаболизма, не-инвазивности, нејонизујућег зрачења и коришћења релативно јефтине опреме. Ткиво има низак прозор апсорпције у *NIR* који омогућава продор светла до дубине од неколико центиметара при коришћењу ласерских зрака. Информација која се добија зависи од атенуационих карактеристика ткива дојке на таласним дужинама видљиве светлости *NIR*, те се може користити за детерминацију малигне природе промена.

Све новије технике у имицингу дојке, уз додатак компјутерски асистирани детекције, обећавају бољу детекцију карцинома дојке у будућности. У међувремену, с обзиром на то да се на овим технологијама још увек ради, пацијенте би требало дијагностиковати мултимодалитетним имицингом, односно, правити индивидуалне протоколе дијагностике. (173-176)

## **2. ЦИЉЕВИ ИСТРАЖИВАЊА И РАДНА ХИПОТЕЗА**

### **2.1. ЦИЉЕВИ ИСТРАЖИВАЊА**

1. Упоредивање *BI RADS* категорија туморских лезија дојке детектованих дигиталном мамографијом и томосинтезом, у односу на патохистолошки налаз као стандард.
2. Утврђивање радиолошких индикација за извођење томосинтезе након дигиталне мамографије код детектованих туморских лезија.
3. Анализирање утицаја фактора ризика на бољу визуализацију и карактеризацију туморских лезија томосинтезом у односу на дигиталну мамографију, у односу на структуру дојке (према *ACR*), постојање породичног ризика и хормонске супституционе терапије за настанак карцинома дојке.

### **2.2. РАДНА ХИПОТЕЗА**

1. Дијагностика тумора дојке томосинтезом омогућава прецизнију карактеризацију туморских лезија дојке (према *BI RADS* систему), у односу на дигиталну мамографију.
2. Нема радиолошких критеријума за извођење томосинтезе након дигиталне мамографије код детектованих туморских лезија.
3. Анализиран утицај фактора ризика не утиче на бољу визуализацију и карактеризацију туморских лезија томосинтезом у односу на дигиталну мамографију.

### 3. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ

#### 3.1. ФОРМИРАЊЕ УЗОРКА

Истраживање је проспективно и начињено је на мешовитом узорку жена које су због субјективних тешкоћа или објективних налаза на дојкама упућене на испитивање у Институт за онкологију Војводине. Према исходишту пацијенткиња сачињен је мешовити узорак од 740 испитаница. Пацијенткиње су на мамографски преглед долазиле из три извора:

1. Пацијенткиње које су долазиле самоиницијативно на мамографски преглед (без субјективних и објективних тегоба), што представља опортуну скрининг. Број ових жена је био мали, 40, а прегледано је 80 дојки.
2. Група жена за дијагностичку мамографију коју су чиниле жене из започетог скрининга упућене из примарне здравствене заштите, које су на основу мамографског или ултразвучног прегледа имале налаз на дојкама најмање *BI RADS 2* и пацијенткиње с објективним тегобама са дојкама. Ова група испитаница је, на основу мишљењу радиолога или другог лекара укљученог у дијагностички процес, захтевала консултативно мишљење, допунски преглед или биопсију на ИО Војводине. Број ових испитаница је износио 582, а број прегледаних дојки 632.
3. Група лечених пацијенткиња у оквиру редовног процеса праћења, након поштедних операција дојки и/ или других терапијских процедура (зрачења, хемиотерапија), као и група пацијенткиња након радикалне операције дојке у склопу рутинског дијагностичког прегледа контралатералне дојке. Број пацијенткиња износио је 118, а број прегледаних дојки 152.

Табела 11. Приказ целокупног испитиваног узорка.

	Број жена	Број прегледаних дојки
1. Опортуни скрининг програм	40	80
2. Дијагностичка мамографија	582	632
3. Посттерапијске пацијенткиње	118	152
Укупно :	740	864

Пацијенткиње из прве групе имале су више од 40 година и долазиле су на Институт ради систематских (превентивних) прегледа који су укључивали и мамографски преглед.

Друга група испитаница је била хетерогена, а највише их је долазило са терена где је нађено на клиничком, ултрасонографском или мамографском прегледу суспектна лезија у дојци или је радиолошки налаз био нејасан, некомплетан или у дискрепанци са клиничким налазом. Код ових испитаница је захтеван преглед специјално обучених, искусних радиолога за ову проблематику.

Трећу групу чиниле су жене које су лечене због карцинома дојке. Овде је било 40 жена с претходном мастектомијом у периоду од једне до тринаест година пре садашњег испитивања, где је снимана преостала дојка. Затим, 78 жена којима је урађена парцијална ресекција дојке, као и 48 жена којима је вршена и радиотерапијска процедура уз операцију. Узорак је мешовит и одражава популацију најчешће прегледаних жена.

### 3.2 УКЉУЧУЈУЋИ И ИСКЉУЧУЈУЋИ КРИТЕРИЈУМИ

У овом истраживању држали смо се следећих критеријума за укључење или искључење пацијенткиња из студије:

### **Укључујући критеријуми су следећи:**

1. Категоризација мамограма по *BI RADS*-у од 1 до 5
2. Пацијенткиње којима су мамографија и томосинтеза урађене у две стандардне пројекције (*MLO* и *CC*)
3. Жене старије од 40 година у групи пацијенткиња са систематског прегледа
4. Дојке које величином не прелазе величину детектора
5. Патохистолошка верификација свих суспектних и високо суспектних промена , или радиолошко праћење минимум унутар две године

### **Искључујући критеријуми:**

1. Категорије мамограма по *BI RADS*-у 0 и 6
2. Дојке с имплантатима
3. Дојке у којима је томосинтеза урађена само у једној пројекцији снимања
4. Дојке чија величина прелази величину детектора

С обзиром на то да је највише пацијенткиња искључено због урађене томосинтезе само у једној пројекцији, други разлози за искључење из студије су нумерички занемарљиви. Код пацијенткиња које су биле на скринингу у оквиру систематских прегледа важио је лимит година који уобичајено важи за скрининг прегледе.

### **3.3. ПРОТОКОЛ ИСПИТИВАЊА**

Испитивање је спроведено у периоду од октобра 2009. до децембра 2013. године. Пацијенткиње су прегледане једном недељно, према редоследу заказивања прегледа у болничком информационом систему ИО Војводине, уз претходно прибављену сагласност да се добијени налази користе у истраживачке сврхе. Сви налази посебно су и независно

интерпретирани за дигиталну мамографију и за комбинацију дигиталне мамографије и томосинтезе (2D+3D).

У појединим случајевима код испитаница је урађена 2D мамографија, па се тек увидом у мамограме допунски начинио 3D преглед, односно 2D+3D, а код неких испитаница је стартно начињен 2D+3D преглед.

Независно од начина добијања 2D и 3D снимака, сваки је посебно интерпретиран и према стандардном *BI RADS* систему класификован у једну од пет категорија (од 1 до 5).

Добијене *BI RADS* категорије евалуиране су појединачно и независно за 2D и за 2D+3D мамографију, затим упоређене међусобно, а потом и са патохистолошким резултатима као златним стандардом.

Патохистолошки су верификоване све промене у дојци окарактерисане као *BI RADS* 4 или 5, као и мањи број пацијенткиња окарактерисаних као *BI RADS* 3.

Верификација бенигне природе за налазе категорије *BI RADS* 3, као и за све налазе категорије 2 и 1, потврђена је кроз радиолошко праћење на 6, 12 или 24 месеца, најмање током 2 године, само дигиталном мамографијом без томосинтезе.

Добијени налази су не само праћени већ и упоређени с претходним, те су они који су били радиолошки стабилни, сматрани и коначним након 2 године.

Биопсија дојке урађена је на укупно 198 дојки. На следећој табели 12 приказана је врста биопсије и начин добијања биоптичког материјала:

Табела 11. Врсте начињених биопсија код испитаница

<b>1. Ултразвучно вођена биопсија</b>	
(биопсија дебелом иглом - <i>core</i> биопсија)	<b>131</b>
<b>2. Стеротаксична вакуум асистирана биопсија</b>	
(вакуум асистирана биопсија)	<b>43</b>
<b>3. Хируршка биопсија</b>	<b>24</b>
<b>Укупно</b>	<b>198</b>



Приликом посматрања породичне историје болести, позитивном анамнезом сматрали смо случајеве када је карцином дојке присутан до трећег колена наслеђа, а изразито позитивну анамнезу у случају да се породици унутар три колена јавио билатерални карцином или удружен карцином дојке и јајника.

Хормонски статус посматрали смо по принципу: *уредан* – уколико је жена с редовним менструалним циклусом, *пери* или *пременопауза* – уколико је 12 месеци уназад циклус неуредан са тенденцијом изостајања, и коначно *менопауза* – уколико је испитаници најмање 12 месеци пре мамографског прегледа изостао менструални циклус. Под хормонским статусом разматрали смо и коришћење хормонске супституције или оралне контрацептиве, по принципу „да или не“, без обзира на дужину употребе или врсту терапије.

Мамографска струкура дојки карактерисана је према стандардном, описаном *ACR* систему.

### **3.4 ТЕХНИКА СНИМАЊА И ИНТЕРПРЕТАЦИЈА НАЛАЗА**

Истраживање је обављено на дигиталном мамографу типа *Selenia Dimensions* с опцијом за томосинтезу произвођача фирме *Hologic* (САД). Овај уређај се састоји од високо потентне *Tungsten* аноде у рендгенској цеви и филтера X-зрака од родијума, сребра и алуминијума. Ови различити филтери користе се и за *2D* и *3D* начин снимања и добијања слика, а продукују оптималан спектар X зрака базиран на дебљини компримоване дојке, односно структури дојке и одабраном имидинг модусу.

Захваљујући овим достигнућима, доза радијације коју прими пацијенткиња минимизирана је високим квалитетом снимака и ниском експозицијом. Рецептор за слике је 70 микронски селенијумски детектор (*picsele peech*) с директним „хватањем“ рендгенских зрака. Рендгенска цев се креће изнад дојке под угловима од 15 степени док је дојка компримована, генеришући серију ултра нискодозних мамограма. Пројекционом комбинацијом ствара се *3D* слика (*pseudo 3D*), односно сет слика дојке дебљине одсечка минимум 1мм.

Овај апарат се одликује великом брзином снимања, креирањем снимака у лучном распону од 9 до 15 степени кретања рендген цеви око фиксног детектора, у току којег се врши експозиција тако да се добија један снимак за један степен померања цеви, а потом настаје брза реконструкција снимака високог квалитета. Као детектор користи се аморфни селенијум који спада у директне конверзионе детекторе и користи полупроводнике за трансформацију фотона рендгенских зрака у електрични сигнал без интермедијерног корака.

Овај систем за томосинтезу дојке дели базичну структуру као систем за дигиталну мамографију и има виртуелни изглед идентичан конвенционалној платформи дигиталног мамографа. Пацијенткиње имају типичан положај за извођење процедуре са системом детектор и цев су позиционирани у стандардним оријентацијама као што су *CC* и *MLO*. Компресиона педала ствара компресију идентично као када се користи у току конвенционалне мамографије. Компресиона педала и детекторска кућица остају стационарни, док се рендгенска цев креће у луку изнад компримоване дојке, ограниченог ангуларног распона, с центром ротације лоцираног близу детектора. Ова врста парцијалног изоцентричног кретања пружа пројекције снимака дојке из различитих углова, уз одржавање темељних вредности дизајна мамографског система. У наставку прегледа томосинтезе користили смо систем истовременог снимања дигиталних мамограма, тако да су добијени снимци настали у идентичним условима (иста компресија, иста позиција). Томосинтеза временски није захтевна у овом случају. Као допуна прегледу изискује додатних 11 секунди. Овај систем истовременог креирања *2D* и *3D* мамограма на *Selenia Dimensions* апаратима јесте *combo* опција снимања. За време извођења томосинтезе *RTG* цев се континуирано креће. Током скенирања емитује кратке импулсе X-зрака да би се начиниле нискодозне пројекционе слике с минималним мрљастим артефактима због кретања цеви. Цев прави паузу током кретања на свакој новој позицији, затим емитује зрачни импулс и потом наставља кретање до следеће позиције. Информације добијене од нискодозних пројекционих слика се потом обрађују на врло брзим компјутерима коришћењем алгоритама реконструкције („филтрована пројекција уназад“)

да би се креирале мултипне слике ткивних слојева читавог волумена дојке. Овај систем реконструкције преузет је из компјутерске томографије. За потребе овог истраживања свим испитаницама начинили смо мамограме у *combo* систему, једне или обе дојке, користећи стандардне равни снимања. Тумачење налаза рађено је на основу критеријума из *ACR* лексикона, као и на основу посматрања општих радиолошких карактеристика: постојања асиметрије, поремећаја архитектонике, присуства туморских сенки итд.

Уколико је присутна сенка онда је анализиран њен облик, ограниченост ивица, дензитет/ интензитет, хомогеност, мерена је њена величина и поуздано одређивана локација. Такође је анализирано присуство микрокалцификата, њихов изглед и број, величина, формирање кластера и њихова просторна дистрибуција и локализација. Детектовано је присуство калцификата у сенкама и/ или у околном ткиву, карактерисана је реакција околног ткива дојке, присуство „хало“-а, задебљања коже, ретракција коже, изглед мамиле, као и постојање још неког од придружених налаза.

У карактеризацији мамографских промена придржавали смо се препорука *ACR* лексикона из 2003. године (четврто издање).

### **3.5. СТАТИСТИЧКА ОБРАДА ПОДАТКА**

Истраживање је обављено као проспективно на пацијенткињама које су упућене на Институт за онкологију Војводине ради испитивања и лечења.

Подаци су прикупљани у болнички информациони систем, затим кодирани и уношени у посебно креирану базу података на персоналном рачунару.

Статистичка обрада рађена је у програму *SPSS for Windows*, графичка презентација у програму *MS PowerPoint*, а комплетан рад обрађен је у текст-процесору *Microsoft Word for Windows*.

На основу добијених података утврђене су дескриптивне карактеристике узорка и извршено је међусобно поређење посматраних дијагностичких метода. У анализи су коришћене стандардне методе статистичког истраживања.

Да би се омогућили поређење и тестирања разлике у појединим својствима, обављена је дихотомизација свих резултата из *BI RADS* категоризације у две групе. *BI RADS* 1, 2 и 3 биле су статистички „негативне“, а група *BI RADS* 4 и 5 била је „позитивна“. Такође је обављена и дихотомизација у две групе у процени дензитета дојке. У првој групи биле су пацијенткиње са *ACR* 1 и 2 (доминантно липоматозне дојке), а у другој пацијенткиње са доминантно гландуларном дојком *ACR* 3 и 4.

Нумерички подаци приказани су апсолутним бројевима (*N*), релативним бројевима (%), средњим аритметичким вредностима (*X*), стандардним девијацијама (*SD*), а за тестирање разлика коришћени су параметарски Студентов *t*-тест и упарени *Wilcoxon* *t*-тест.

За процену слагања налаза две дијагностичке методе коришћен је *Kappa* тест и *McNemar* тест. Слагање се квантификује вредношћу *Kappa* теста (*K*) на основу статистичке методе коју је креирао *Cohen*. Вредност *K* је 1- када је слагање савршено између налаза добијених два метода. Вредност *K* је 0 када је слагање сасвим случајно, а *K* је негативна вредност када не постоји слагање. У овом истраживању интерпретација вредности *K* урађена је на следећи начин:

Вредност <i>Kappa</i> теста ( <i>K</i> )	Степен слагања
< 0,20	слабо
0,21 – 0,40	делимично
0,41 - 0,60	осредње
0,61 – 0,80	добро
0,81 – 1,00	веома добро

Израчунавана је сензитивност, специфичност, као и предиктивне вредности и дијагностичка тачност за сваку дијагностичку процедуру у односу на патохистолошки налаз као стандард. Коришћене су стандардне формуле за израчунавање на основу сета добијених података о стварно позитивним, стварно негативним налазима, као и лажно позитивним и лажно негативним налазима.

Урађена је *ROC* анализа (*Receiver Operating Characteristic curve*), односно одређивана је површина испод кривуља (*AUC*), ради одређивања специфичности нивоа предиктивних вредности за детекцију карцинома у дојкама испитаних жена двома методама. Поређење две *ROC* криве рађено је помоћу статистичког програма за медицинска истраживања *MedCalc* верзија 12 – по методи *DeLonga*.

За део узорка ( $N=119$ ) вршена је детаљна компарација налаза за све групе *BI RADS* система *2D* и *2D+3D* технике између два независна радиолога, *interobserver* компарација. Анализа је обрађена *Kappa* тестом. Тестирана је визибилност (јасноћа добијене радиолошке слике) у једној и другој техници испитивања, а тестирана је помоћу *Wilcoxon*-овог упареног т-теста, док је процена визибилности вреднована по петостепеној скали од 1 до 5, по методи Генаро и сарадника (*Gennaro G. Radiology 2010;Vol.20(7):1545-53*)

Процењена визибилност

Степен визибилности

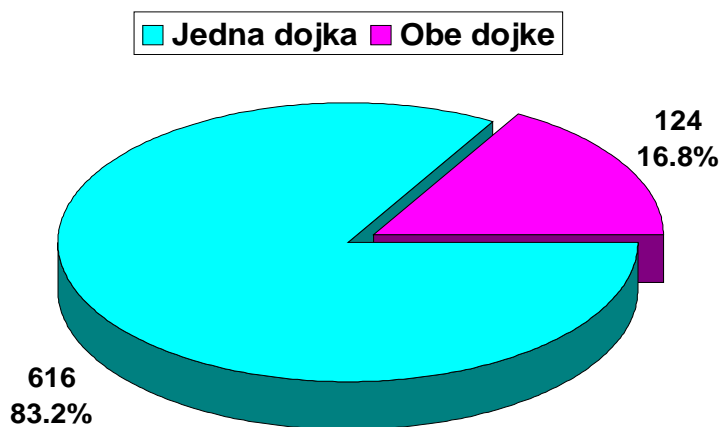
- |    |                               |
|----|-------------------------------|
| 1. | промена је невидљива          |
| 2. | промена је једва видљива      |
| 3. | промена је осредње видљива    |
| 4. | промена је добро видљива      |
| 5. | промена је врло добро видљива |

Сви добијени резултати приказани су табеларно и путем графикана уз текстуални коментар.

## 4. РЕЗУЛТАТИ

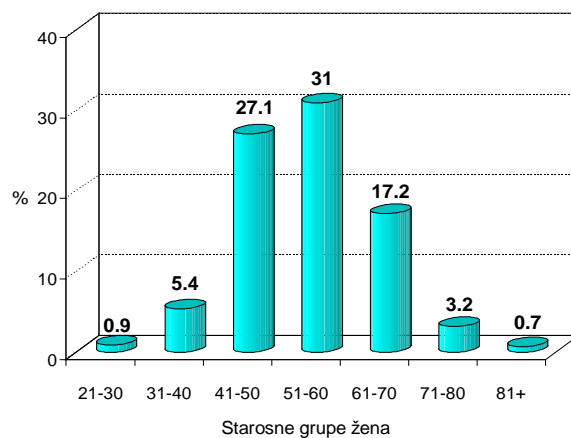
### 4.1. Уопштени резултати

Прикупљени су подаци за 864 дојке, односно 740 жена (124 жене са дијагностиком обе дојке и 616 жена са дијагностиком само једне дојке) (графикон 4). За све дојке урађена је дијагностика и процена по *BI RADS 2D* и *BI RADS 3D* техници. Имицинг праћење спроведено је код 60,5% испитиваних дојки, а биопсија је обављена у 22,9% дојки.



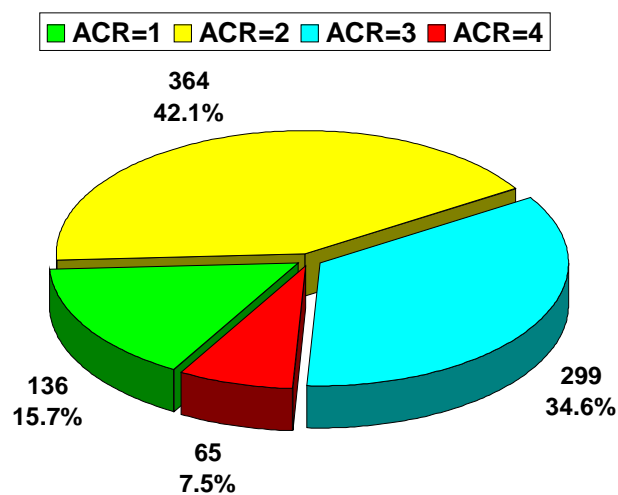
Графикон 4. Дистрибуција у односу на број дијагностикованих дојки

Просечна старост жена у овом истраживању је била је  $53,5 \pm 9,9$  година (опсег од 21 до 84 године). Највише жена било је у старосној групи од 51 до 60 година (31,0%) и у старосној групи од 41 до 50 година (27,1%) (графикон 5).



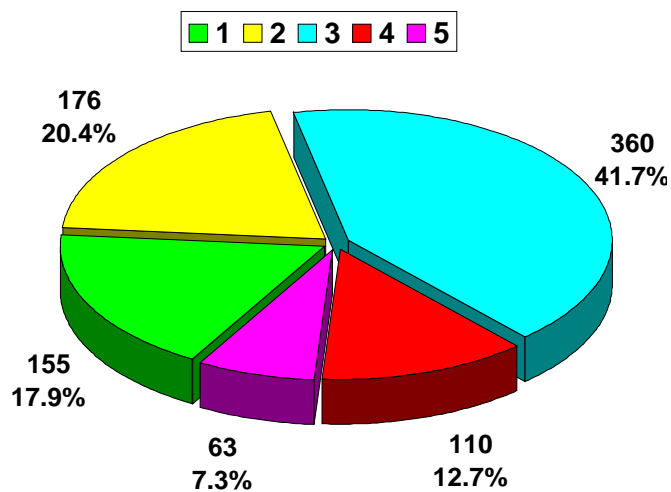
Графикон 5. Дистрибуција испитаница у односу на старосне групе

Густина дојке процењена је *ACR* скором. Највише је било дојки са скором 2 (42,1%), затим са скором 3 (34,6%), са скором 1 било је 15,7%, а најмање са скором 4 (7,5%) (графикон 6). Дојки са скором 1 или 2 („масне” дојке) било је 57,9%, а са скором 3 или 4 („густе“ дојке) било је 42,1%.



Графикон 6. Дистрибуција густине дојки у односу на *ACR* скор

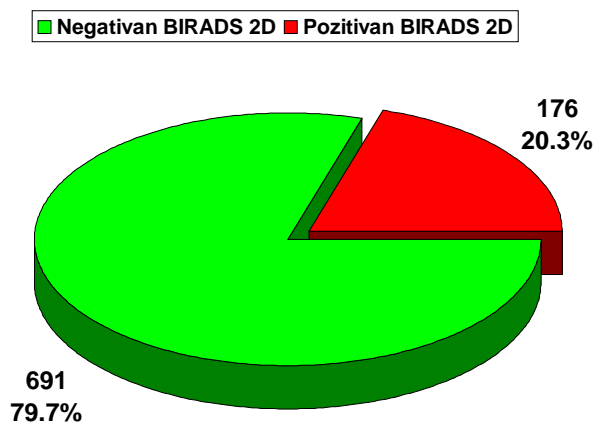
Најчешћа процена промена у дојци 2D методом била је по *BI RADS*-у категорија 3 (41,7%), затим 2 (20,4%), а најмање 5 (7,3%) (графикон 7)



Графикон 7. Дистрибуција радиолошких налаза по *BI RADS*-у добијених 2D мамографијом

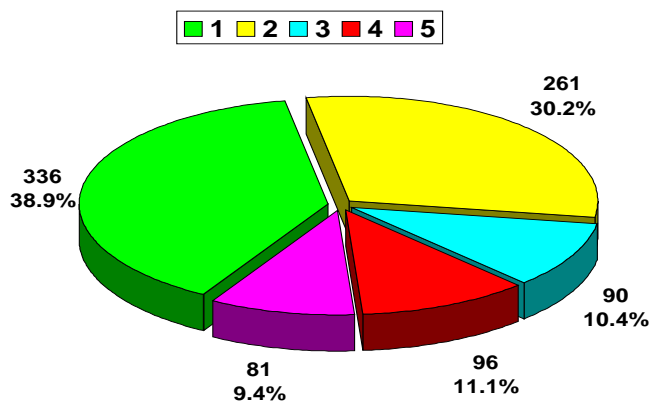
Груписањем налаза дигиталном мамографијом према *BI RADS* категорији: у групи „негативан“ (*BI RADS* 1, 2 и 3) било је 80% испитиваних дојки, док је у групи „позитиван“ налаз (категорије *BI RADS* 4 и 5) било 20% дојки (графикон 8).





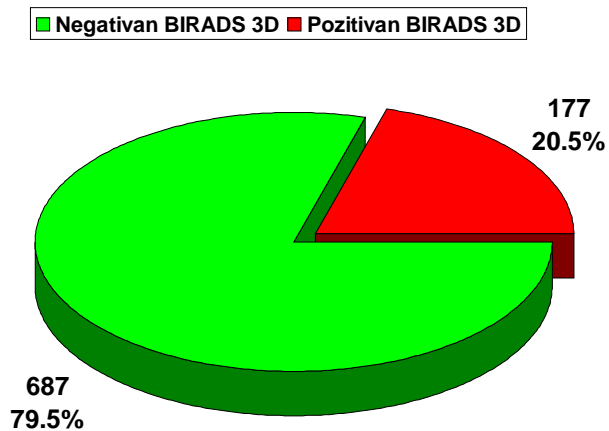
Графикон 8. Дистрибуција груписаних налаза по *BI RADS*-у добијених *2D* мамографијом

Најчешћа процена промена у дојци *3D* методом била је по *BI RADS*-у: категорија 1 (38,9%), затим 2 (30,2%), а најмање 5 (9,4%) (графикон 9).



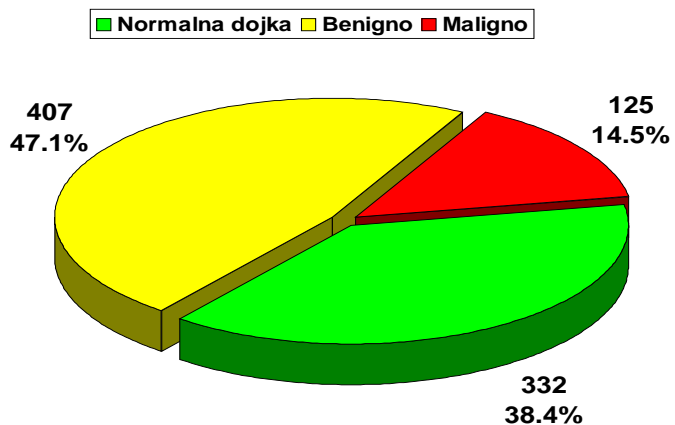
Графикон 9. Дистрибуција радиолошких налаза по *BI RADS*-у добијених *3D* мамографијом

Груписањем налаза *3D* методом у групи „негативан“ (налази *BI RADS* 1, 2 и 3) било је 79,5% дојки, у групи „позитиван“ налаз (*BI RADS* 4 и 5) било је 20,5% дојки (графикон 10).



Графикон 10. Дистрибуција груписаних радиолошких налаза по *BI RADS*-у добијених на томосинтези

Дефинитиван налаз је: био уредан у 38,4% испитиваних дојки, показао бенигне промене код 47,1% испитиваних дојки, доказао малигнитет у 14,5% дојки (графикон 11).



Графикон 11. Коначан налаз дојке

У 38,4% анализираних дојки налаз је био уредан (*BI RADS 1*), а најчешћи радиолошки опис уочене промене је био сенка у 39,7% испитаних дојки, затим фокална асиметрија у 18,8% дојки и калцификације у 8,2% дојки (табела 12).

Табела 12. Дистрибуција радиолошких описа уочених промена у дојци на *2D+3D* техници

Опис мамограма	Број испитиваних дојки	
	<i>N</i>	%
без особености /уредан налаз	332	38,4
Ка – калцификације	65	7,5
ФА - фокална асиметрија	16	1,8
НА - нарушена архитектура	44	5,2
ПП - посебни примери	24	2,8
ТУ - туморска промена	335	38,8
ТУ Ка - тумор са калцификацијама	48	5,8
<b>Укупно</b>	<b>864</b>	<b>100,0</b>

Разлике у приказу радиолошких промена у дојци виђених са два модалитета условљени су несталним (неперманентним) променама који се у пракси најчешће решавају додатним пројекцијама или контролним мамографским прегледима. Код 172 дојке (19,9%) постојали су ови налази који су „решени“ томосинтезом, што је и њена основна улогу у отклањању ефеката ткивног препоклапања тзв. анатомског шума. Највише несталних налаза било код фокалне асиметрије, код 146 пацијенткиња, што чини 90,1% свих асиметрија виђених на *2D* прегледу, односно 85,0% свих несталних радиолошких налаза на *2D* мамографији. Мањи проценат заступљености био је код нарушене архитектонике структуре дојке, у 4,1%, потом у детекцији калцификата које су у мањем броју детектоване на томосинтези него на дигиталној мамографији. Остали мамографски описи су незнатно учествовали у несталним променама. Због сумационог снимка који представља *2D* преглед, микрокалцификати се

могу лашке уочити, избројати и окракатерисати морфолошки, у односу на *TS* где се поједини калцификати значајно малих димензија и могу се превидети, а због малог волумена ткива који евалуирамо не можемо их ни избројати. Када на *TS* јасно уочимо неки микрокалцификат немамо у истом „пресеку“ остале калцификате за упоређивање и карактеризацију по морфолошким одликама. *2D* мамографија је супериорнија у односу на *3D* снимак у детекцији и катареризацији микрокалцификата, што је приказано табелом 13.

Табела 13. Дистрибуција калцификата уочених на *2D* и *3D* мамографији

<i>BI RADS</i>	Бенигне калцификације		Малигне калцификације	
	<i>2D</i>	<i>3D</i>	<i>2D</i>	<i>3D</i>
<b>1</b>	0	0	0	0
<b>2</b>	43	50	1	1
<b>3</b>	24	14	2	0
<b>4</b>	24	22	11	10
<b>5</b>	2	2	17	19

## 4.2. РАДИОЛОШКИ НАЛАЗ ПО *BI RADS*-у И ХИСТОЛОШКИ НАЛАЗ

### 4.2.1. *BI RADS* категоризација, дигитална мамографија и *PH* дијагноза

Највећи проценат малигног налаза у дојци на дигиталној мамографији био је код *BI RADS* категорије 5 и износио је 92,1%, уредних налаза није било, а патохистолошки је верификовано 7,9% бенигнух промена. Код радиолошких *BI RADS 4* налаза малигнитет је детектован у 40,9% испитиваних дојки, уредних налаза било је у 2,7%, а бенигнух промена у 56,4% испитиваних дојки. Највећи проценат уредних налаза (класе *BI RADS 1*) на дигиталној мамографији било је 91,0% дојки, малигнух промена код 5,8% испитаних дојки, а бенигнух код 3,2%. Код налаза *BI RADS 2* нормалног налаза било је код 5,7%, малигнух

промена код 0,6% дојки, а бенигних код 93,8%. У *BI RADS* 3 категорији: уредан налаз био је код 49,4% испитаних дојки, бенигних лезија код 47,2%, а малигних код 3,3%.

Постоји статистички значајна разлика ( $p < 0,001$ ) у дистрибуцијама налаза у дојци у односу на налаз *BI RADS* категоризације на дигиталној мамографији (табела 14).

Табела 14. 2D мамограми класификовани по *BI RADS*-у и дефинитивна дијагноза ( $p < 0,001$ )

<i>BI RADS</i>	Укупно	Уредан налаз		Бенигна промена		Малигна промена	
		<i>N</i>	%	<i>N</i>	%	<i>N</i>	%
1	155	141	91.0	5	3.2	9	5.8
2	176	10	5.7	165	93.8	1	0.6
3	360	178	49.4	170	47.2	12	3.3
4	110	3	2.7	62	56.4	45	40.9
5	63	0	0.0	5	7.9	58	92.1
<b>Укупно</b>	<b>864</b>	<b>332</b>	<b>38.4</b>	<b>407</b>	<b>47.1</b>	<b>125</b>	<b>14.5</b>

Код *BI RADS* категорија 1-3, уредан налаз у дојци био је у 47,6%, бенигних промена у 49,2%, а малигних лезија у 3,2% испитиваних дојки.

Код промена категорије *BI RADS* 4-5 уредан налаз у дојци био је у 1,7%, бенигних лезија у 38,7%, а малигних лезија 59,5%.

Постоји статистички значајна разлика у односу на *BI RADS* категоризацију на дигиталној мамографији ( $p < 0,001$ ) (табела 15).

Табела 15. Груписани 2D мамограми класификовани по *BI RADS*-у и дефинитивна дијагноза ( $p < 0,001$ )

<i>BI RADS</i>	Укупно	Уредан налаз		Бенигна промена		Малигна промена	
<i>2D</i>	<i>N</i>	<i>N</i>	%	<i>N</i>	%	<i>N</i>	%
1, 2 i 3	691	329	47,6	340	49,2	22	3,2
4, 5	173	3	1,7	67	38,7	103	59,5
<b>Укупно</b>	<b>864</b>	<b>332</b>	<b>38,4</b>	<b>407</b>	<b>47,1</b>	<b>125</b>	<b>14,5</b>

#### 4.2.2. *BI RADS* КАТЕГОРИЗАЦИЈА, ТОМОСИНТЕЗА И *PH* НАЛАЗ

Највећи проценат, 93.8% малигнух промена у дојци било је код налаза *BI RADS* 5 категорије окарактерисане на томосинтези, уредних налаза није било, хистолошки је верификована бенигна промена код 6,2% испитиваних дојки. Код *BI RADS* 4 промена малигнитет је потврђен код 43,8% испитиваних дојки, нормалних налаза такође није било, а бенигна природа уочене промене је доказана код 56,3% дојки.

Највећи проценат уредног налаза био је у групи *BI RADS* 1, износио је 96,1% испитиваних дојки, малигнитет је доказан код 1,8% испитаних дојки, а промена бенигне природе доказана је код 2,1%. У *BI RADS* 2 категорији, уредних налаза било је код 2,3% дојки, малигнух налаза код 0,4%, док је бенигна природа потврђена код 97,3% испитиваних дојки. У *BI RADS* 3 групи, уредних налаза било је код 3,3% испитиваних дојки, бенигнух лезија код 96,7%, док малигнух лезија није било.

Постоји статистички значајна разлика ( $p < 0,001$ ) у дистрибуцијама налаза у дојци у односу на налаз *BI RADS* и томосинтезе (табела 16).

Табела 16. 3D мамограми класификовани по *BI RADS*-у и дефинитивна дијагноза ( $p < 0,001$ )

<i>BI RADS</i>	Укупно	Уредан налаз		Бенигна промена		Малигна промена	
<i>3D</i>	<i>N</i>	<i>N</i>	%	<i>N</i>	%	<i>N</i>	%
1	336	323	96,1	7	2,1	6	1,8
2	261	6	2,3	254	97,3	1	0,4
3	90	3	3,3	87	96,7	0	0,0
4	96	0	0,0	54	56,3	42	43,8
5	81	0	0,0	5	6,2	78	93,8
<b>Укупно</b>	<b>864</b>	<b>332</b>	<b>38,4</b>	<b>407</b>	<b>47,1</b>	<b>125</b>	<b>14,5</b>

Код налаза сврстаних у групе *BI RADS* 1, 2 или 3, уредног налаза у дојци било је код 48,3% испитиваних дојки, бенигну лезија доказано је код 50,7%, а малигну лезија код 1,0% дојки. Код *BI RADS* група 4 или 5, уредног (нормалног) налаза у дојци није било, бенигну лезије хистолошки су потврђене код 33,3%, а малигну код 66,7%. Постоји статистички значајна разлика у односу на *BI RADS* категорију детековану на 3D мамографији ( $p < 0,001$ ) што је показано табелом 17.

Табела 17. Груписани 3D мамограми по *BI RADS*-у и дефинитивна дијагноза ( $p < 0,001$ )

<i>BI RADS</i>	Укупно	Уредан налаз		Бенигна промена		Малигна промена	
<i>3D</i>	<i>N</i>	<i>N</i>	%	<i>N</i>	%	<i>N</i>	%
1, 2 и 3	687	332	48,3	348	50,7	7	1,0
4, 5	177	0	0,0	59	33,3	118	66,7
<b>Укупно</b>	<b>864</b>	<b>332</b>	<b>38,4</b>	<b>407</b>	<b>47,1</b>	<b>125</b>	<b>14,5</b>

#### 4.3. СЕНЗИТИВНОСТ, СПЕЦИФИЧНОСТ И ПРЕДИКТИВНЕ ВРЕДНОСТИ ИСПИТИВАНИХ МЕТОДА

Малигне лезије детектоване су код 103 дојке категорисане у *BI RADS* групу 4 или 5 на дигиталној мамографији, односно код 22 дојке које су имале налаз *BI RADS* 1, 2 или 3. Постоји статистички значајна разлика ( $p < 0,001$ ) у дистрибуцији малигног налаза у односу на подгрупе налаза уоченог техником *2D*, приказано табелом 18.

Табела 18. *2D* мамограми класификовани по *BI RADS*-у и *PH* доказан малигнитет ( $p < 0,001$ )

	Укупно	Немалигно		Малигно	
<i>2D</i>	<i>N</i>	<i>N</i>	%	<i>N</i>	%
1, 2 i 3	691	669	96,8	22	3,2
4, 5	173	70	59,5	103	59,5
<b>Укупно</b>	<b>864</b>	<b>739</b>	<b>85,5</b>	<b>125</b>	<b>14,5</b>

Малигнитет је патохистолошки потврђен код 118 дојки које су имале налаз *BI RADS* 4 или 5 на *3D* мамографији, односно код 7 дојки које су имале налаз *BI RADS* 1, 2 или 3. Постоји статистички значајна разлика ( $p < 0,001$ ) у дистрибуцији малигног налаза у односу на подгрупе налаза окарактерисаних на *3D* техници приказано табелом 19.



Табела 19. 3D мамограми класификовани по *BI RADS*-у и *PH* доказан малигнитет ( $p < 0,001$ )

<i>3D</i>	Укупно	Немалигно		Малигно	
	<i>N</i>	<i>N</i>	%	<i>N</i>	%
1, 2 i 3	687	680	99,0	7	1,0
4, 5	177	59	33,3	66,7	59,5
<b>Укупно</b>	<b>864</b>	<b>739</b>	<b>85,5</b>	<b>125</b>	<b>14,5</b>

Сензитивност (вероватноћа да је код пацијенткиња које имају малигне промене на дојци налаз радиолошки био сусупектан или високо сусупетан је *BI RADS* 4 или 5), код *2D* мамографије била је 82,4%, а код *3D* технике 94,4%.

Специфичност (вероватноћа да је код пацијенткиња које немају малигне промене на дојци налаз *BI RADS* био 1, 2 или 3, код *2D* технике била је 90,5%, а код *3D* технике 92,0%.

Позитивна предиктивна вредност (*PPV*) теста (вероватноћа да је код пацијенткиња које су имале налаз *BI RADS* 4 или 5 констатована малигна промена на дојци) код *2D* технике била је 59,5%, а код *3D* технике 66,7%.

Негативна предиктивна вредност (*NPV*) теста (вероватноћа да је код пацијенткиња које су имале налаз *BI RADS* 1, 2 или 3 констатована немалигна промена у дојци) код *2D* технике била је 96,8%, а код *3D* технике 99,0%.

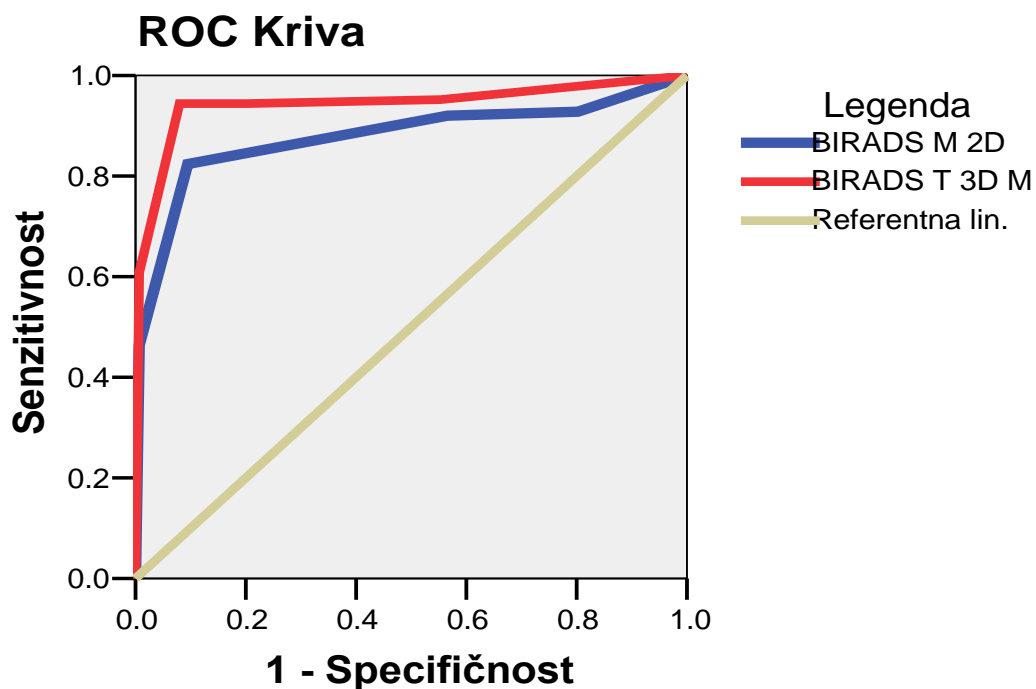
Укупна тачност теста код *2D* технике била је 89,4%, а код *3D* технике 92,4%. Предиктивне особине *2D* технике су добре, али су предиктивне особине *3D* технике још боље (табела 20).

Табела 20. Предиктивне особине *BI RADS* категоризације техником *2D* и *3D*

<i>BI RADS</i>	<i>BI RADS 2D</i>	<i>BI RADS 3D</i>
<i>AOC</i>	0,878 ± 0,022	0,943 ± 0,015
<i>Cut point</i>	3	3
Сензитивност	82,4%	94,4%
Специфичност	90,5%	92,0%
PPV	59,5%	66,7%
PPV	96,8%	99,0%
Тачност	89,4%	92,4%

#### 4.4. РОК (ROC) АНАЛИЗА

Површина испод РОК криве *BI RADS* вредности за *2D* технику је  $0,878 \pm 0,022$ , а површина РОК криве испод *BI RADS* вредности за *3D* мамографију је  $0,943 \pm 0,015$ . Обе методе имају одличне предиктивне особине. Компарација две РОК криве (*AUC* - area under curve, површина испод криве) урађена је помоћу статистичког програма за медицинска истраживање *MedCalc* верзија 12 - по методи *DeLonga* и добијена је статистички значајна разлика ( $p < 0,001$ ) у предиктивним особинама *3D* у односу на *2D* технику (графикон 12).



Графикон 12. РОК анализа *BI RADS* категорија помоћу *2D* и *3D* мамографије

#### 4.5. КОМПАРАЦИЈА ДОБИЈЕНИХ НАЛАЗА *BI RADS* КАТЕГОРИЈА НА *2D* И *3D* МАМОГРАФИЈИ

Посебно је рађена детаљна компарација добијених налаза (за свих 5 *BI RADS* категорија) окаратерисаних техником *2D* и *3D* мамографије. Анализа је рађена *Kappa* тестом и добијена је вредност *Kappa* = 0,531 која указује на осредње слагање ове две методе. Поклапање је добијено у 62,3% случајева. Налази добијени *3D* техником били су нижег степена од налаза добијених *2D* техником (*down stage*) у 33,4%, а *3D* мамографија је показала налаз „већег“ степена у односу на налаз *2D* технике (*up stage*) код само 4,3% свих анализираних дојки (табела 21-2).

Најчешће комбинације налаза *2D* и *3D* технике у случају *down stage* биле су за:

2D = 3      & 3D = 1      176 - 20,4%

2D = 3      & 3D = 2      87 - 10,1%

2D = 2,3,4      & 3D = 1      189 - 21,9%

2D = 3,4,5      & 3D = 2      96 - 11,1%

Најчешће комбинације налаза *2D* и *3D* технике у случају *up stage* била су за:

2D = 1      & 3D = 2, 3, 4, 5      8 - 0,92%

2D = 2      & 3D = 3, 4, 5      4 - 0,46%

2D = 3      & 3D = 4, 5      15 - 1,7%

2D = 4      & 3D = 5      10 - 1,2%

Табела 21. Упоредна анализа *BI RADS* категорија на *2D* и *3D* мамографији

<i>BI RADS</i> на 2D	<i>BI RADS</i> на 3D					Укупно
	1	2	3	4	5	
1	147	3	0	2	3	<b>155</b>
2	10	162	4	0	0	<b>176</b>
3	176	87	82	9	6	<b>360</b>
4	3	8	4	85	10	<b>110</b>
5	0	1	0	0	62	<b>63</b>
<b>Укупно</b>	<b>336</b>	<b>261</b>	<b>90</b>	<b>96</b>	<b>81</b>	<b>864</b>

Процентуално највећа разлика била је за  $2D = 3$  и  $3D = 1$  и износила је 20,4 %, односно за  $2D = 3$  и  $3D = 2$  и износила је 10,1%.

Табела 22. Упоредна анализа *BI RADS* група на *2D* и *3D* мамографији (у процентима)

<i>BI RADS</i> на <i>2D</i>	<i>BI RADS</i> на <i>3D</i>					%
	1	2	3	4	5	Укупно
1	17.0	0.3	0.0	0.2	0.3	<b>17.9</b>
2	1.2	18.8	0.5	0.0	0.0	<b>20.4</b>
3	20.4	10.1	9.5	1.0	0.7	<b>41.7</b>
4	0.3	0.9	0.5	9.8	1.2	<b>12.7</b>
5	0.0	0.1	0.0	0.0	7.2	<b>7.3</b>
<b>Укупно</b>	<b>38.9</b>	<b>30.2</b>	<b>10.4</b>	<b>11.1</b>	<b>9.4</b>	<b>100</b>

Посебно је рађена компарација груписаних налаза (1, 2, 3 *BI RADS* категорије чиниле су групу „бенигно“, односно *BI RADS* 4, 5 били су група „малигно“) добијених *2D* и *3D* мамографијом.

Анализа је рађена *Kappa* тестом и добијена је вредност *Kappa* = 0,871 која указује на веома добро слагање ове две методе када су налази груписани у две категорије. Поклапање је добијено у 95,8% случајева. Налази на *3D* мамографији били су нижег степена од налаза на *2D* мамографији (*down stage*) код 1,9%, а добијен налаз на *3D* мамографији био је „већег степена“ од налаза *2D* мамографије (*up stage*) код само 2,3% свих анализираних дојки (табела 23).

Табела 23. Упоредна анализа *BI RADS* налаза на *2D* и *3D* мамографији

<i>BI RADS</i> на <i>2D</i>	<i>BI RADS</i> на <i>3D</i>		Укупно
	1, 2, 3	4, 5	
1, 2, 3	671 (77,7%)	20 (2,3%)	<b>691</b> (80,0%)
4, 5	16 (1,9%)	157 (18,2%)	<b>173</b> (20%)
<b>Укупно</b>	<b>687</b> (79,5%)	<b>177</b> (20,5%)	<b>864</b> (100%)

#### 4.6. СТРУКТУРА ДОЈКИ, СТАРОСНО ДОБА ИСПИТАНИЦА И ДИСТРИБУЦИЈА ДОБИЈЕНИХ НАЛАЗА

##### 4.6.1. Приказ структуре испитиваних дојки и дефинитивна дијагноза

Највећи проценат малигног налаза у дојци био је за гландуларне дојке (типа *ACR* 4) и износио је 26,2%, уредних налаза било је код 33,8%, а бенигну код 40,0%.

За мамографски липоматозну структуру дојки (*ACR* 1) малигну налаза било је код 12,5% испитиваних дојки, уредних налаз је било код 40,4%, а бенигну код 47,1%.

Не постоји статистички значајна разлика ( $p = 0,220$ ) у дистрибуцијама налаза на дојци (нормалан, бенигно, малигно) у односу на структуру дојке (*ACR* налаз) (табела 24).

Табела 24. Структура дојки према *ACR*-у и дефинитивна дијагноза ( $p= 0,220$ )

<i>ACR</i>	Укупно		Нормална дојка		Бенигно		Малигно	
	<i>N</i>	%	<i>N</i>	%	<i>N</i>	%	<i>N</i>	%
1	136		55	40,4	64	47,1	17	12,5
2	364		143	39,3	172	47,3	49	13,5
3	299		112	37,5	145	48,5	42	14,0
4	65		22	33,8	26	40,0	17	26,2
<b>Укупно</b>	<b>864</b>		<b>332</b>	<b>38,4</b>	<b>407</b>	<b>47,1</b>	<b>125</b>	<b>14,5</b>

Највећи проценат малигног налаза на дојци је био за *ACR* тип 4 и износио је 26,2%, а немалигних 73,8%. За *ACR* тип 1 малигних налаза било је 12,5% а немалигних 87,5%. Постоји статистички значајна разлика ( $p=0,047$ ) у дистрибуцијама налаза на дојци (немалигно, малигно) у односу на структуру дојки окарактерисану према *ACR* критеријумима (табела 25).

Табела 25. Структура дојки према *ACR*-у и доказан малигнитет ( $p= 0,047$ )

<i>ACR</i>	Укупно		Немалигно		Малигно	
	<i>N</i>	%	<i>N</i>	%	<i>N</i>	%
1	136		119	87,5	17	12,5
2	364		315	86,5	49	13,5
3	299		257	86,0	42	14,0
4	65		48	73,8	17	26,2
<b>Укупно</b>	<b>864</b>		<b>739</b>	<b>85,5</b>	<b>125</b>	<b>14,5</b>



Процент малигног налаза у дојци био је заступљен код 16,2% дојки комплетно или доминантно glandуларне структуре - *ACR* 3 или 4. У овој структури дојки уредних налаза било је 39,6%, а бенигнух налаза 47,2%. За доминантно или комплетно липоматозну структуру дојки, типа *ACR* 1 или 2, малигнух налаза било је 13,2%, уредних налаза било је 36,8%, а бенигнух 47,0%. Не постоји статистички значајна разлика ( $p=0,420$ ) у дистрибуцијама налаза у дојци (нормалан, бенигно, малигно) у односу на груписане *ACR* налазе (табела 26).

Табела 26. Структура испитиваних дојки по *ACR*-у и дефинитивна дијагноза ( $p= 0,420$ )

<i>ACR</i>	Укупно			Бенигно		Малигно	
	<i>N</i>	Нормална дојка <i>N</i> %	%	<i>N</i>	%	<i>N</i>	%
1, 2	500	198 39,6		236	47,2	66	13,2
3, 4	364	134 36,8		171	47,0	59	16,2
<b>Укупно</b>	<b>864</b>	<b>332 38,4</b>		<b>407</b>	<b>47,1</b>	<b>125</b>	<b>14,5</b>

Малигне лезије уочене су у 16,2% дојки комплетно или доминантно glandуларне структуре (*ACR* 3 или 4), односно у 13,2% дојки које су биле липоматозне или доминантно липоматозне структуре (*ACR* 1 или 2). Не постоји статистички значајна разлика ( $p= 0,214$ ) у дистрибуцији малигног налаза у односу на подгрупе налаза *ACR* (табела 27)

Табела 27. Груписани налази према *ACR*-у и дефинитивна дијагноза ( $p= 0,214$ )

	Укупно	Немалигно		Малигно	
<i>ACR</i>	N	N	%	N	%
1, 2	500	434	86,8	66	13,2
3, 4	364	305	83,8	59	16,2
<b>Укупно</b>	<b>864</b>	<b>739</b>	<b>85,5</b>	<b>125</b>	<b>14,5</b>

#### 4.6.2. СТАРОСНО ДОБА ИСПИТАНИЦА И ДЕФИНИТИВАН НАЛАЗ

Процент малигнуних налаза у дојци био је 17,5% за жене старости преко 50 година (нормалних налаза је било 32,6%, а бенигнуних промена 49,9%). Код жена старости до 50 година малигнуних налаза било је код 15,2% анализираних дојки (нормалних налаза било је 37,4%, а бенигнуних 47,4%). Не постоји статистички значајна разлика ( $p=0,378$ ) у дистрибуцијама налаза у дојци (нормалан, бенигну, малигну) у односу на груписани старосну границу жена од 50 година (табела 28).

Табела 28. Старосна доб испитаница и дефинитивна дијагноза ( $p= 0,378$ )

Старост	Укупно	Нормалана дојка		Бенигну		Малигну	
		N	%	N	%	N	%
Жена							
до 50 год.	289	108	37,4	137	47,4	44	15,2
преко 50 год.	451	147	32,6	225	49,9	79	17,5
<b>Укупно</b>	<b>740</b>	<b>255</b>	<b>34,5</b>	<b>362</b>	<b>48,9</b>	<b>123</b>	<b>16,6</b>

#### 4.6.3. КОМПАРАЦИЈА ПРИКУПЉЕНИХ АНАМНЕСТИЧКИХ ПОДАТАКА С НАЛАЗОМ МАЛИГНИТЕТА У ДОЈКАМА

За све патохистолошки доказане карциноме посматрано је неколико фактора који би могли да допринесу настанку малигнитета. Посматране су године испитаница када је малигнитет радиолошки детектован, мамографска структура, породична анамнеза и хормонски статус (уредан / пре или перименопауза / менопауза), као и актуелно коришћење хормонске терапије (по принципу да/не). Малигнитет је у испитиваној групи детектован код жена просечне старости 50,4 година.

Није показана статистички значајна разлика у детекцији карцинома у односу на структуру дојки (дензне наспрам недензних), нити је статистички било значајно упоређивање жена са и без детектованог карцинома дојке према хормонском статусу, коришћењу хормонске терапије или позитвне породичне анамнезе, што је приказано табелама 29-30.

Табела 29. Структура дојки, верификован карцином, 2D и 2D+3D мамографија.

ACR дензитет дојки	Број доказаних карцинома	Број неприказаних карцинома	2D	2D + 3D	Укупан % лажно негативних мамограма
1,2	66	0	63	66	0
3,4	59	7	40	52	11,7
<b>Укупно</b>	<b>125</b>	<b>7</b>	<b>103</b>	<b>118</b>	<b>5,6</b>

Табела 30. Однос дојки са и без доказаног карцинома наспрам испитиваних потенцијалних фактора за настанак карцинома

Детектован карцином у дојци	Број детектованих карцинома	Актуелна употреба хормонске терапије	Позитивна породична анамнеза %	У репродуктивном периоду %	Менопауза %
Да	125	6	11	65	23
Не	739	32	12,7	59	20,7

#### 4.7. ПОРЕЂЕЊЕ НАЛАЗА ДВА РАДИОЛОГА (*Interobserver correlation*)

Посебно је вршена детаљна компарација налаза томосинтезе (са свих 5 класа на основу *BI RADS*-а) за два радиолога која су независно интерпретирала добијене томограме. Анализа је рађења *Kappa* тестом и добијена је вредност *Kappa* = 0,628 која указује на добро слагање налаза два радиолога. Поклапање је добијено у 70,6% случајева. Налаз радиолога 2 је био нижег степена од налаза радиолога 1 (*down stage*) у 21,0%, а налаз радиолога 2 био је вишег степена од налаза радиолога 1 (*up stage*) - 8,4% свих анализираних дојки (табела 31).

Табела 31. Упоредна анализа интерпретације томограма између радиолога 1 и радиолога 2

Радиолог 1	Радиолог 2					Укупно
	1	2	3	4	5	
1	19	0	0	0	0	19
2	0	20	10	0	0	30
3	6	1	11	0	0	18
4	0	4	3	6	0	13
5	0	0	0	11	28	39
<b>Укупно</b>	<b>25</b>	<b>25</b>	<b>24</b>	<b>17</b>	<b>28</b>	<b>119</b>

Посебно је вршена компарација груписаних налаза (*BI RADS* 1, 2, 3 односно 4, 5 категорија) између радиолога 1 и радиолога 2. Анализа је рађена *Kappa* тестом и добијена је вредност  $Kappa = 0,879$  која указује на веома добро слагање. Поклапање је добијено у 94,1% случајева. Налаз радиолога 2 био је нижег степена од налаза радиолога 1 (down stage) у 5,9%, а налаз радиолога 2 није никада био вишег степена од налаза радиолога 1 (табела 32).

Табела 32. Упоредна анализа интерпретације мамограма између два радиолога

Радиолог 1	Радиолог 2		
<i>BI RADS</i>	1,2,3	4,5	Укупно
1,2,3	67 (56,3%)	0 (0,0%)	67 (56,3%)
4,5	7 (5,9%)	45 (37,8%)	52 (43,7%)
Укупно	74 (79,5%)	45 (20,5%)	119 (100%)

#### 4.9. ВИЗИБИЛНОСТ ДИГИТАЛНЕ МАМОГРАФИЈЕ И ТОМОСИНТЕЗЕ

Визибилност (јасноћа слике) била је у просеку  $2,89 \pm 1,20$  код технике *2D*, односно  $3,21 \pm 1,07$  код технике *3D*. Анализом помоћу упараног т-теста и *Wilcoxon* тестом добијена је статистички значајно боља јасноћа слике код *3D* технике (табела 33).

Табела 33. Компарација визибилности 2D и 3D мамографије (упарени т-тест, Wilcoxon)

Визибилност	<i>N</i>	просек	<i>SD</i>	<i>min</i>	<i>max</i>
2D	532	2,89	1,20	1	5
3D	532	3,21	1,07	1	5
Разлика	532	0,258	0,647	1	5

Скоро половина (44.8%) уочених и хистолошки верификованих промена се јасније визуализовала након начињене 3D, односно након 2D мамографије. Combo опцијом снимања радиолог је могао лакше да уочи промену и окарактерише њену природу као BI RADS 4-5 одлика. Ова опција прегледа је радиологу омогућила да једноставније визуелно демаркира лезију од околног ткива дојке или да јој поузданије одреди маргине.

У истом проценту , 44.8% , малигних промена је радиолог са подједнаком вероватноћом могао да визуализује и окаратише лезије на 2D, као и након 2D+3D прегледа, док је свега у 10.4% испитиваних дојки и доказаних малигних промена радио тврдиода је са већом сигурности, јасније визуализовао лезију на сумационом снимку у односу на серију томограма добијених на 3D, што је приказано табелом 34.

Табела 34. Компарација визибилности уочених промена на 2D и 3D мамографији

МЕТОДА	Малигне промене	Бенигне промене	Укупан број промена
3D < 2D	13 (10.4%)	30 (7.3%)	43(8.0%)
3D = 2D	56 (44,8%)	260 (63.9%)	316(61,8%)
3D > 2D	56 (44,8%)	117 (28.7%)	173(30,2%)

## 5. ДИСКУСИЈА

### 5.1. ДИЗАЈН СТУДИЈЕ

Наша проспективно насумична студија дизајнирана је тако да се у првом делу резултата пореди дијагностичка ефикасност дигиталне мамографије са хистолошким налазом као стандардом, или се радиолошки резултати  $2D$  мамографије контролишу тако што се прате минимум две године. Други део добијених резултата анализиран је тако што су се радиолошки налази упоређивали за две испитиване методе,  $2D+3D$ , за читаву испитивану групу жена-мамограма, као и појединачно за сваку групу налаза класификованих према *BI RADS* систему. У оквиру анализе налаза  $2D+3D$  мамографије, издвојена је трећа група резултата која се односи на групу жена са патохистолошки верификованим карцином код њих је посматрано и евалуирано више фактора, у смислу доприносећих фактора за настанак карцинома или његову радиолошку детекцију. Фактори који су у овој групи испитаница посебно анализирани су: старосно доба, структура дојки, актуелни хормонски статус: пре/перименопауза и менопауза и коришћење хормонске супституције или оралне контрацепције, по принципу “да” или “не”. Овде су посебну групу резултата чиниле жене са патохистолошки верификованим канцером, те су издвојени лажно негативни радиолошки налази на обе испитиване методе, а сваки случај је појединачно анализиран. Четврта група анализираних резултата односи се на претходну групу испитаница, са хистолошки доказаним карциномом, код којих је налаз  $2D$  и/или  $2D+3D$  мамографије био лажно негативан. Разлика у интерпретацији налаза два радиолога спроведена је само на делу испитиваног узорка тако што су анализирани резултати тј. *BI RADS* категорија два радиолога за  $2D+3D$  мамографију, за прегледе жена чији су мамограми били истоветно класификовани на *DM* мамографији од оба радиолога. Последњи анализирани део односи се на истраживања и пројектовано место  $2D+3D$  мамографије у будућности.



Студија је начињена на Институту за онкологију Војводине, у периоду 2009-2013. године. Спроведена је у склопу систематског илу дијагностичког прегледа жена које су се јавиле на због било какве тегобе са дојкама (субјективне или објективне).

Субјективне тегобе су подразумевале сваку сензацију (бол, нелагодност, напетост, осећај тежине, преосетљивост дојки, осећај жарања, пробадања, пецкања итд), док су објективне тегобе биле оне које су лекари верификовали (палпабилна промена, исцедак из брадавице, увећан лимфнод у аксилу, промене изгледа коже). Студија је обухватила и пацијенткиње упућене из скрининг програма које су захтевале даљу дијагностичку евалуацију, а имале су радиолошки налаз одлика најмање *BI RADS 2* категорије. Значи, ова студија је начињена на узорку симптоматских и, мањим делом, асимптоматских жена са верификованом променом (радиолога укљученог у скрининг програм) која је подразумевала дијагностички преглед дојки. Зависно од добијеног налаза или комбинације клиничког и радиолошког налаза, неке пацијенткиње су након *2D* и *3D* мамографије допунски прегледане ултразвуком, евентуално *MR* мамографски, док је другима дијагностика окончана неком од од интервентних процедура.

Један део испитаница био је укључен у програм праћења. Стабилност радиолошког налаза (морфологије и величине уочене промене) потврђен је праћењем (за *BI RADS 3* промене), мамографским прегледом на шест месеци, најмање током две године. Након две године од иницијалног прогледа, уколико посматрана промена није показала измену величине и морфологије, налаз дојки је рекласификован у категорију *BI RADS 2* и након тога је испитаница укључена у систем мамографских контрола на две године. Неке од испитаница, с променом *BI RADS 3* одлика, након иницијалне дијагностике или током праћења, упућене су на *PH* верификацију (уколико је радиолог проценио да је то неопходно, уколико је пацијенткиња била млађе доби и планирала репродукцију, уколико се планирала хормонска супституција или на захтев саме пацијенткиње).

Студија је, делом, обухватила и пацијенткиње претходно оперисане због карцинома дојке, радикално или поштедно, током њиховог рутинског годишњег контролног прегледа.

Сви налази су посматрани према *BI RADS* сиситему класификације, тако да је женама чији су мамограми окарактерисани као *BI RADS 1* или *BI RADS 2*, саветована мамографска контрола на две године, одосно, препоручено им је укључивање у скрининг програм, а све суспектне промене *BI RADS 4* и *BI RADS 5*, биоптирала су радиолози или хирурзи.

Врста и начин биопсије је рађена у зависности од радиолошког приказа промене: свака промена која се могла визуализовати помоћу ултразвука, била је биоптирана дебелом иглом под контролом ултразвука (*core biopsy*), док су зоне микрокалцификата или лезије малог волумена, а јаснијег мамографског него ултразвучног приказа, биоптиране стереотаксично помоћу вакуум система. Мањи број испитаница, према личном опредељењу, јавило се хирургу на екстирпацију промене, без претходне радиолошке и *PH* верификације промене.

Све студије с којима смо упоређивали наше резултате, урађене су на великом броју жена, у склопу скрининг програма. У доступној литератури није пронађена истоветна студија, с којом бисмо могли компарирати резултате по принципу истог или сличног по конструкцији узорка, пошто се у развијеним земљама спроводе организовани мамографски прегледи асимптоматских жена. У скрининг програмима с којима смо упоређивали наше резултате, обухваћене су, углавном, државе где се мамографске контроле спроводе на годину дана (САД и Канада), на две године (земље западне Европе) и на три године (Велика Британија). Концепт скрининг студија је детекција карцинома, а у овој студији је, осим посебно обрађене групе испитаница код којих је детектован карцином, обрађена и група жена с бенигним променама и са уредним мамограмом, што је потврђено праћењем сваке жене, током временског периода од најмање две године.

Студија је обухватила преглед 864 дојке, односно 740 жена. Код 124 жене су *2D+3D* мамографијом прегледане обе дојке, док је код 616 жена, овим два метода, прегледана једна дојка. Једна дојка је прегледана код жена чија је друга дојка радикално оперисана или је претходна мамографија показала промену, а од њеног извођења је прошло најмање шест месеци или чак и краћи временски период, али је технички фактор (квалитет филма/снимка) лимитирао интерпретацију.

За све испитиване дојке урађене су мамографија и томосинтеза у обе стандардне равни снимања (*MLO* и *CC*), а интерпретација резултата је урађена према *BI RADS* класификационом систему.

У стручној литератури је, до сада, објављен релативно мали број проспективних студија о томосинтези и њеној компарација с дигиталном мамографијом у свакодневной клиничкој пракси. Приказане студије су, осим оцене сензитивности и специфичности две врсте мамографских техника, евалуирале и вештину интерпретатора, а неке од њих су се базирале на ретроактивном тумачењу мамограма у хистолошки доказаним карциномима. Без обзира на ограничења изнетих студија, ипак су показале неке сличне, доследне резултате, и то у два погледа: да томосинтеза начињена у две равни снимања има исту или бољу дијагностичку тачност од стандардне дводимензионалне мамографије, да томосинтеза начињена у једној равни снимања, нема бољу дијагностичку тачност од стандардне *2D* мамографије, али да додатна *3D* мамографија, након стандардне мамографије, повећава дијагностичку тачност саме *2D* мамографије. Разлог побољшања дијагностичке тачности код употребе *3D* након *2D* мамографије може бити услед повећане стопе детектованих карцинома или услед смањена броја лажно позитивних налаза, или услед оба разлога заједно. Субјективност коју носи мамографија такође се “редукује” помоћу додатног *3D* снимања, када се лезија може уочити “једнако” или “јасније” у односу на преглед само *2D* мамографијом, што је детаљно описано у студији аутора Хусамија и Скане-а (*Houssami* и *Skaane*) објављеној у часопису *Breast* 2013. (177)

## **5.2. НАЛАЗИ 2D МАМОГРАФИЈЕ КАТЕГОРИСАНИ ПРЕМА *BI-RADS*-у**

Ова студија је обухватила 864 дојки код којих је *2D* мамографијом највећи проценат налаза окарактерисан као уредан *BI RADS* 1, у 91,0% испитиваних дојки, бенигних лезија је хистолошки доказано у 3,2% испитиваних дојки, док је малигнитет потврђен у 5,8% испитаних дојки.

То значи да је у девет евалуираних мамограма (5,8%) налаз *2D* мамографије био лажно негативан. *BI RADS* систем класификације подразумева да се мамограм карактерише као уредан када се мамографијом не визуализују патолошке промене.

Уредан налаз је био заступљен у 5.7% евалуираних *2D* мамограма сврстаних у групу *BI RADS 2*. Бенигна природа уочених промена праћењем је потврђена у 93.8% интерпретираних мамограма, док је малигнитет дијагностикован у 0.6% испитиваних дојки. *BI RADS* систем класификације подразумева да се промена карактерише као бенигна када имамо 100% радиолошко-морфолошке доказе за то, што значи да је у нашој студији мамограм једне дојке (0,6%) интерпретиран као лажно негативан.

У дојкама с променама сврстаним у групу *BI RADS 3* на *DM*, уредних налаза је показано у 49,4% мамограма, бенигна природа промена је потврђена патохистолошки или током праћења у 47,2% дојки, а малигну лезија доказано у 3,3%. Овај проценат у нашој студији значи да је приликом интерпретације 12 мамограма налаз погрешно интерпретиран као вероватно бениган, а хистолошки је доказан малигнитет. *2D* мамографија је сврстала промене у групу *BI RADS 4*, а хистолошки малигнитет је доказан у 40.9% евалуираних лезија. Бенигну природу је доказано 56.4% код промена уочених као абнормалне на мамографији, док је уредних налаза било у 2.7%. *BI RADS* систем за групу 4 подразумева вероватноћу од 2 до 95% да је лезија малигне природе. Закључујемо да је у нашој студији свега 2.7% евалуираних мамограма, односно, у интерпретацији три мамограма налаз је био лажно позитиван.

На дигиталној мамографији код промена класификованих у *BI RADS 5* категорију, малигнитет је доказан у 92.1% евалуираних дојки, патохистолошки је верификовано 7.9% бенигну промена, а уредних налаза у овој категорији није било у нашој студији. То што су уочене лезије класификоване у групу 5 по *BI RADS*-у, значи да са сигурношћу од 95 % и више претпостављамо малигну природу промене. Наша студија је интерпретирала мамограме као позитивне за пет испитиваних дојки, а потврђена је бенигна природа лезије, што су из ове студије произишли као лажно позитивни налази.

Приликом груписања налаза у уредне или бенигне на *2D* мамографији, *BI RADS* 1-3, уредан налаз је потврђен током праћења или након биопсије у 47.6% дојки, бенигну промена је утврђено у 49.2%, а малигну лезија у 3.2% испитиваних дојки.

Код промена окарактерисаних као суспектне или високо суспектне на малигнитет, *BI RADS* 4-5, уредних налаза је било у 1.7% дојки, бенигну лезија у 38.7%, а малигнитет је доказан у 59.5% испитиваних дојки.

Наша студија је показала да *PPV* (позитивна предиктивна вредност) *2D* мамографије у испитиваном узорку износи 59.5% а негативна предиктивна вредност 96.8%, док је калкулисана укупна тачност *2D* мамографије за испитивани узорак 89.4%. Површина испод *ROC* криве *BI RADS* вредности за *2D* мамографију је  $0.878 \pm 0.022$ , па се може рећи да су предиктивне особине *2D* мамографије добре.

Десет великих студија обухваћених мета анализом (178) објављених у часопису *Breast* 2013 Суз и сарадници (*Souz*), која је обухватила и две студију Писана (*Pissana*) и сар. из 2005. и 2008. године (179,180), као и студију Керликовске (*Kerlikowske*) и сар (181), показало је релативно сличну предиктивну вредност *DM* мамографије - сензитивност *DM* у детекцији карцинома, као што је показала и наша студија. У нашој студији *AUC* је износила  $0.878 \pm 0.022$ , а у мета анализом обухваћеним студијама калкулисано је  $0.91 \pm 0.11$ .

Као што је већ напоменуто, разлика између наше и осталих студија је у конструкцији узорка. Студије страних аутора рађене су код асимптоматских жена и обухватиле су жене од 40 до 69 година старости или од 45 до 69 година, зависно од земље где су се изводиле. Наша студија је обухватила жене од 21 до 84 година, при чему је просечна старост испитаница била  $53,5 \pm 9,9$  година, трећина (31,0%) је било у старосној групи од 51 до 60 година, а нешто мање од трећине (27,1%), у старосној групи од 41 до 50 година. Наведене велике студије су показале резултате мамографског скрининга начињеног на дигиталним и аналогним апаратима, где су компарирани резултати у зависности од технике снимања.

Мета анализа није показала статистички значајну разлику у детекцији карцинома међу ове две мамографске технике.

За жене млађе од 50 година, све студије су показале већу сензитивност *DM* у детекцији карцинома, у односу на налазе конвенционалне мамографије. Али, за све испитиване жене специфичност је била идентична, или у неким случајевима већа за конвенционалну мамографију. Наша студија није показала статистичку значајност у детекцији карцинома у односу на 50 година живота као граничну (*cut off*) вредност, односно, није било значајно да ли је жена млађа или старија од тих година, дијагностичка тачност *2D* мамографије је била слична, што поново намеће закључак да је конструкција узорка основни разлог.

Велика кохортна студија Керликовске и сарадника начињена у САД-у, (181) обухватила је преглед 329.261 жена старосног доба од 40 до 79 година и том приликом је начињено и евалуирано 869.286 мамограма.

Циљ студије је био да покаже сензитивност мамографије у детекцији карцинома и разлику међу аналогном и дигиталном техником снимања. Та студија великог узорка показала је сензитивност од 82,4% и специфичност 89,7% за дигиталну технику прегледа, а наша студија на 864 симптоматских испитаница је показала идентичну сензитивност и веома сличну специфичност која је износила 90,5%.

Стопа откривања рака и карактеристике тумора биле су сличне за дигиталну и *film-screen* мамографију, али су се осетљивост и специфичност сваког модалитета разликовали по добним групама посматраних испитаница, карактеристикама тумора, густине дојки и хормонског статуса. *DM* је показала значајно већу сензитивност у односу на конвенционалну мамографију код жена 60 до 69 година старости и код оних са дензним дојкама, док им је специфичност била слична посматрано према старосним категоријама, осим за жене од 40 до 49 година, код којих је уочена статистички значајна разлика.

У нашем узорку, највећи број жена с детектованим карциномом дојке помоћу *2D* мамографије, код испитаница преко 50 година старости, од свих хистолошки

верификованих или праћених промена, малигнитет је доказан у 17.5% испитаница, док је у групи жена млађих од 50 година, малигнитет доказан 15.2%, при чему није показана статистички значајна разлику у дистрибуцији налаза у дојци (нормално/бенигно/малигно) у односу на груписану старосну границу жена од 50 година.

Бројне студије су показале већу стопу детекције карцинома помоћу 2D мамографије у групи жена млађег животног доба, што се није показала и нашем студијом којом су обухваћене све симптомаТSке жене, без обзира на године.

Закључак студије Керликовске који произилази из резултата наведених скрининг студија начињених на великом узорку је следећи: жене млађе од 49 година које чешће имају дензне дојке и развијају естроген негативне туморе, требало би да се прегледају помоћу дигиталне технике, како би се повећала могућност детекције карцинома.

Студија Холандских аутора (182) која је спроведена током скрининг програма у периоду 2004-2010. године, обухватила је евалуацију шест милиона мамограма (1,5 милион 2D и 4.5 милиона *screen-film* мамограма), показала је већу стопу детекције карцинома, као и већи *recall rate* применом 2D технике прегледа, у односу на аналогну технику. *PPV* је за 2D мамографију износила 31.2% и статистички је била значајније нижа у односу на *screen-film* групу где износила 34.4%. Закључак ове велике студије је да се применом *DM* у скринингу детектује више карцинома, да омогућава детектовање тумора врло малих димензија, али да има већи *recall rate* и да је скупља.

Све то указује да се помоћу *DM* детектује болест у мањем стадијуму, што је и циљ ових масовних прегледа асимптоматских жена. Уколико резултате наше студије упоредимо у погледу *PPV* која износи 59.5% (вероватноћа да је налаз на *DM* окарактерисан као *BI RADS* 4 или 5, као и да је потврђена малигна промена), можемо закључити да је 2D техника снимања, у нашем узорку, била поузданија када је мамограме интерпретирала као сусупектне или високо суспектне. У односу на студију Ван Луита (*Van Luit*) и сарадника, наша студија није могла да калкулише *recall rate*, пошто су све испитанице комплетно

дијагностиковане мамографски у истом акту прегледа, а мањи део испитаница био је упућен из скрининга и имале су за свој налаз дату *BI RADS* вредност (минимум 2 и више, јер нису упућене са *BI RADS* 0).

Преко 49.500 жена (са 33 локације у САД и Канади), биле су *pedown stageo* прегледане током скрининг програма укљученог у студију *DMIST* Писана (*Pissano*) и сарадника (179). *DM* и конвенционална мамографија показале су сличну дијагностичку тачност у испитиваној групи жена. Дигиталну мамографију је издвојила већа дијагностичка поузданост код жена испод 50 година (без обира на структуру ткива дојки), код жена са хетерогеним или дензиним паренхимом дојки, независно од њихових година, као и код жена пре или перименопаузних, такође од њихових година (жене које су имале последњи циклус у току 12 месеци од мамографије). Снимање жена дигиталном техником није показало бенефит у односу на преглед аналогним апаратима, у следећим категоријама: код жена преко 50 година, код жена које немају хетерогену или дензну структуру дојки и код жена које имају регуларан циклус. Препорука студије је да жене које припадају било којој од три категорије у којима је *DM* показала већу поузданост, обавезно у будућности ураде скрининг прегледе на дигиталним мамографима (то се односило на око 65% испитаница). Ни једна од испитиваних техника прегледа дојки није омогућила визуализацију свих карцинома у студији.

Обе методе су показале сензитивност у детекцији карцинома од 70%, посматрајући све испитанице. *DM* је детектовала 70% свих карцинома у дојкама, а специфичност овог прегледа је износила 92%.

Уколико резултате наше студије упоредимо с резултатима *DMIST* студије, можемо потврдити своје налазе као поуздане, са сензитивношћу од 82.4% и специфичношћу од 90.5%. Због тога можемо бити задовољни својом дијагностичком тачношћу, с обиром на то да се упоређујемо с наведеним ауторима, као колегама са више искуства и строжијим тренингом имиџинга дојке него што је код нас пракса.



Друга посматрана студија Писана и сарадника (180) објављена у *NEJM*-у 2005. године, евалуирала је вредност дигиталне мамографије у односу на конвенционалну код асимптоматских жена, а такође није показала разлику у дијагностичкој тачности између ове две методе. Специфичност *DM* за све интерпретиране мамограме износила је 91.8%. Израчуната специфичност наше студије је идентична. Површина вредности испод *ROC* криве у студији Писана износила је  $0.78 \pm 0.02$  за *DM*, а у нашој студији та вредност је  $0.878 \pm 0.022$ . С обзиром на изнете вредности, можемо потврдити да су резултати наше студије с добрим предиктивним особинама.

Сматрамо да је основни разлог за те минималне разлике у вредностима резултата узорка јер су добијене код група асимптоматских жена код којих се не уочекује патолошки процес.

### **5.3. НАЛАЗИ 2D + 3D МАМОГРАФИЈЕ КАТЕГОРИСАНИ ПРЕМА *BI RADS* -у**

С обзиром на то да је студија креирана да оцени допринос томосинтезе урађене након дигиталне мамографије, по завршеној дијагностичкој процедури у нашој, или некој другој установи или у истом акту снимања (опција *combo*) када смо налаз *TS* упоредили са стандардом-хистолошким налазом добили смо следеће резултате: највећи проценат, 93.8% малигнух промена у дојци је томосинтезом окарактерисан као високо сусупектан, *BI RADS* 5. У овој групи евалуираних мамограма хистолошки је верификовано 6.2% бенигнух формација, а уредних налаза није било. Томосинтеза није показала ни један лажно негативан налаз у овој групи, док је приликом интерпретације 5 мамограма, радиолошки налаз био лажно позитиван.

Код мамограма *TS*-ом сврстаних у класу *BI RADS* 4, малигнитет је потврђен у 43.8% случајева, бенигна природа је доказана у 56.3% дојки, а нормалних налаза такође није било. У овој групи испитиваних дојки, томосинтеза такође није показала лажно негативн налаз.

Након хистолошке верификације или праћења током времена лезија окарактерисаних као вероватно бенигне, *BI RADS* 3, на *TS*, у 96.7% доказана је бенигна природа, у 3.3% уредан налаз, а малигнух лезија није детектовано. Томосинтеза није показала лажно негативне налазе када је лезије сврставала у групу *BI RADS* 3.

Код лезија окарактерисаних као бенигне на *TS*, *BI RADS* 2, уредних налаза је било у 2.3% дојки, бенигна природа потврђена је у 97.3% испитиваних дојки, а малигнух налаза је било 0.4%. *TS* је показала лажно негативан налаз приликом интерпретације једног мамограма, као и лажно позитиван налаз приликом интерпретације једног мамограма.

Највећи проценат уредних налаза на *TS* је било у групи *BI RADS* 1, што је чинило 96.1% испитиваних дојки. Доказане бенигне природе промена било је у 2.1% испитиваних дојки, а малигнитет у 1.8%. *TS* није детектовала карцином код шест дојки које је интерпретирала као уредне, или у 1.8% испитиваних дојки, што је представљало лажно негативне налазе.

Када смо налазе *TS* радиолошки груписали у уредне или бенигне *BI RADS* 1-3, што је и доказано током праћења или биопсије у 99% испитиваних дојки, лажно негативних налаза, приликом интерпретације добијених пресека ткива дојке, било је у 1.0% испитиваних дојки.

На *TS* уочене промене класификоване су као суспектне или високо суспектне, *BI RADS* 4-5, у 66.7% испитиваних дојки, а бенигна природа лезија је хистолошки верификована у 33.3% испитиваних случајева. Вероватноћа да је лезија бенигна према *BI RADS* систему, а сврстана у групу 4, требало би да је мања од 5%, те закључујемо да је томосинтеза у нашој студији показала висок проценат лажно позитивних налаза.

Сумирањем и статистичком обрадом добили смо следеће резултате: код евалуираних 864 мамограма, патохистолошки је доказан карцином у 125 дојки. Мамографија *2D* је детектовала карцином у 103 дојке (82.4%), а *2D+3D* мамографија у 118 дојки (94.4%). Применом само *2D* мамографије, није уочен карцином у 17.6% дојки са детектованим карциномом, док је тај број значајно редукован, на 5,6%, у *2D+3D* мамографији.

Ова студија је показала позитивну предиктивну вредност од 66.7%, за *2D+3D* технику снимања, односно *NPV* од 99.0%. Калкулисана укупна тачност *2D+3D* мамографије износила је 92.4%. Површина *ROC* криве испод *BI RADS* вредности за *2D+3D* мамографију била је  $0,943 \pm 0,015$ . Изведен је закључак да обе испитиване методе, *2D* и *2D+3D* мамографије, имају одличне предиктивне особине, а компарацијом површина испод добијене криве, за обе мамографије, добијена је статистички значајна разлика ( $p < 0.001$ ) у предиктивним особинама *2D+3D*, у односу на саму *2D* мамографију. Можемо рећи да су предиктивне особине *2D* мамографије добре, али предиктивне особине *3D* технике су још боље, што је показано кроз нашу студију.

Упоредили смо резултате наше студије са студијом британских аутора Мичел-а (*Michell*) и сарадника (122) из 2012. године, где је компарирана дијагностичка тачност конвенционе мамографије, дигиталне мамографије и томосинтезе у скринингу. Студија је обухватила 738 жена. Након интерпретације мамограма, 26.8% налаза је било суспектно, 37.7% је окарактерисано као бенигни налаз, док је 35,5% налаза интерпретирано као уредно. Дијагностичка тачност је оцењена помоћу *ROC* криве и мерења површине испод криве. Вредност површине испод криве је показала значајно повећање дијагностичке тачности код *2D* са додатком *3D* мамографије. (122)

Из резултата наше студије произилази да је сензитивност *2D* мамографије 82.4%, а *2D+3D* технике 94.4% у интерпретацији мамограма испитиване групе жена. Специфичност *2D* технике у овом узорку је 90.5%, а *2D+3D* технике 92.0%.

Наша студија је обухватила мамограме начињене у обе пројекције снимања, за све испитиване дојке. Код неких испитаница је током прегледа (на ИО Војводине) начињен *2D+3D* мамографски имиџинг у истом акту снимања, док су преостале испитанице упућене само на допунско *2D+3D* снимање.

Испитивање је обухватило мамограме 864 жена. Показан је већи проценат детекције карцинома у дојкама помоћу *2D+3D* мамографије, у односу на само начињену *2D+3D*

мамографију. Резултати наше студије корелирају са резултатима Рефети-ја (*Raffertu*) и сарадника. (123) Поменута студија је објављена у *Radiology* 2013. године с циљем да компарира дијагностичку значајност и стопу *recall rate*-а за *2D+3D* мамографије, наспрам начињене само *2D* мамографије. Испитивање је рађено на мамограмима обе дојке 1192 жене, стандардно у две пројекције снимања. Студија је креирана тако да су испитанице подељене у две групе: групу I је чинило 312 жена чије је *2D* мамограме евалуирало 12 радиолога. Све су биле поново позване на снимање, када им је начињена *3D* мамографија. Групу II чинило је 2.312 испитаница код којих је стартно извршено *2D+3D* снимање, а 15 искусних радиолога је интерпретирало те снимке. Коначно, из групе I детектовано је 48 карцинома у 312 мамограма (који су поново позвани на снимање), док група II није имала накнадно позивање пацијенткиња, пошто им је начињен *2D+3D* имицинг у истом акту снимања. У групи II уочен је 51 карцином (у 2.312 мамограма).

Ово истраживање је указало на већу дијагностичку значајност *2D+3D* мамографије у односу на само начињену *2D* мамографију, као и потпуну елиминацију потребе за допунским снимањем пацијенткиња након комбинованог *2D+3D* снимања.

У нашој студији обављена је детаљна компарација добијених налаза (свих 5 *BI RADS* категорија), окарактерисаних помоћу *2D* и помоћу *2D+3D* мамографије. Анализа је рађена *Kappa* тестом и добијена је вредност *Kappa* = 0,531, што указује на осредње слагање ове две методе. Поклапање налаза је добијено у 62.3% случајева.

Налази добијени *2D+3D* мамографијом били су „нижег“ степена (ниже *BI RADS* категорије) од налаза добијених *2D* теником, начињен је радиолошки „*down stage*“ у 33.4% испитиваних дојки, док је *2D+3D* мамографија показала налаз „већег“ степена, тј. радиолошки „*up stage*“ у односу на налаз само *2D* технике прегледа, само у 4,3% свих анализираних дојки. Степен детектовања карцинома *2D+3D* мамографијом већи је у односу на налаз само *2D* мамографије.

Студија Хаса (*Hass*) и сарадника из 2013. године (183) објављена у *Radiology*, посматрала је мамограме 13.158 жена код којих је начињена 2D скрининг мамографија, а код 6.100 од њих је, у истом акту снимања, начињена и томосинтеза.

Стопа поновног позива у скринингу (*recall rate*) је калкулисана и стратификована према структури ткива дојке и старосној доби испитаница. Детекција карцинома је такође калкулисана и стратификована према присуству познатих фактора ризика за настанак карцинома дојке. У овој студији *recall rate* је био 8.4% за пацијенткиње код којих су начињене 2D+3D мамографија, а износио је 12.0% за жене код којих је скрининг студија извршена само помоћу 2D мамографије. Додатак томосинтезе је у овој групи испитаница смањио *recall rate* у свим старосним групама и код свих структура дојки, са значајним разликама у дистрибуцији налаза за ACR 3 и ACR 4 групе испитаница млађих од 40 година, потом у групи жена старости од 40 до 49 година, од 50 до 59 година и коначно у најстаријем добу, од 60 до 69 година. Испитанице код којих је начињена 2D+3D мамографија, имале су значајно нижу стопу *recall rate* у односу на оне код којих је урађен само 2D имидинг, а највеће смањење *recall rate*-а забележено је код жена млађих од 50 година и код оних са „густим” дојкама (ACR 3 и ACR 4). Стопа детектованих карцинома након 3D мамографије додате на 2D мамографију није била статистички значајна у односу на саму 2D мамографију, била је виша за несигнификантних 9.5%.

У односу на наведену студију Хаса и сарадника, можемо поновити да у нашој испитиваној групи жена није било позива на допунски преглед (*recall rate*), односно, након начињене 2D+3D мамографије, није било потребе за допунским мамографским снимањем.

Уколико посматрамо групу испитаница, односно, структуру испитиваних дојки, уочавамо да је и у нашој студији највећи проценат детектованих карцинома показан у дојкама типа ACR 4, што је износило четвртину свих детектованих карцинома (26.2%), наспрам комплетно липоматозних дојки, ACR 1, где је проценат малигних налаза унутар те структуре износио 12.5%. Када смо груписали налазе у дојкама према њиховим структурама у ACR 3+4 као дензне дојке (*high density breasts*) наспрам не-дензних дојки ACR 1+2 (*low density breasts*),

процент малигних налаза је износио 16.2% за групу дензних и 13.2% у групи не-дензних дојки. У односу на остале, тј. бенигне и уредне налазе, није показана статистичка значајност у дистрибуцији малигних налаза у односу на структуру дојки.

У Табели 35 приказани су резултати пет великих студија из 2013. и 2014. године, значајних аутора предвођених Скејни-ом, Шато-ом, Рос-ом, Гридевалд-ом и Гринберг-ом (*Skanee,, Ciatto, Rose, Griedewald u Greenberg*). (124,184-188) Студије су компарирале параметре дијагностичке значајности  $2D$  наспрам  $2D+3D$  мамографије.

Из података изнетих у табели видимо да је стопа детекције карцинома у овим студијама износила од 5.37% до 8.1% на 1.000 прегледаних жена на  $2D+3D$  или на самом  $3D$  имицингу, а те вредности примењене само на  $2D$  технику износиле су од 4.04 % до 6.1 % на 1.000 прегледаних жена. Можемо закључити да је томосинтеза, као допуна мамографском прегледу, довела до веће стопе детекције карцинома, односно да је повећала сензитивност саме дигиталне мамографије.

Резултати наше студије показују да је сензитивност само примењене  $2D$  технике прегледа 82.4%, а сензитивност  $2D+3D$  технике 94.4%. Укупна тачност  $2D$  мамографије је 89.4%, а  $2D+3D$  мамографије 92.4%, што се може компарирати и сматрати сличним као вредности наведене табелом.

СТУДИЈА	I (10)	II (11)	III (12)	IV (13)	V (14)	УКУПНО
<i>CDR = broj detektovanih karcinoma na 1000 mamograma</i>						
<i>TS = tomosinteza ili 3D mamografija</i>						
<i>DM = digitalna mammografija ili 2D</i>						
Дизајн студије	Проспективна свакој пацијенткињи нашињен 2D+3D имиџинг	Проспективна свакој пацијенткињи нашињен 2D+3D имиџинг	Проспективна свакој пацијенткињи нашињен 2D скрининг	Проспективна свакој пацијенткињи нашињен 2D скрининг	Проспективна свакој пацијенткињи нашињен 2D скрининг	
Број TS	12,631	7,292	9,499	173,663	23,149	226,234
Број 2D	12,631	7,292	13,856	281,187	54,684	365,293
<i>CDR</i> <i>3D + 2D</i>	8.0/1,000	8.1/1,000	5.37/1,000	5.4/1,000	6.3/1,000	
<i>CDR 2D</i>	6.1/1,000	5.3/1,000	4.04/1,000	4.2/1,000	4.9/1,000	
Раслика (број жена)	+1.9/1,000 (24)	+2.7/1,000 (20)	+1.3/1,000 (12)	+1.2/1,000 (208)	+1.4/1,000 (32)	+1.3/1,000 (296)
<i>p</i> – вредност	.001	< .0001	0.18	< .001	.035	
Раслика у апсолутном броју <i>recall rate-a</i>	-0.8%	-2.0%	-3.2%	-1.6%	-2.6%	-1.8%
<i>P</i> - вредност ( <i>recall rate</i> )	< .001	< .0001	< .001	< .001	> .0001	

Табела 35 Приказ резултати пет великих студија из 2013. и 2014. године (124,184-188)

Студијом Гур-а (*Gur*) и сарадника (188) ретроспективно је анализирано 125 промена у дојкама, од којих је у 35 патохистолошки доказан карцином и 90 промена са детектованим бенигним формацијама у дојци, код којих су компарирани налази дигиталне мамографије и томосинтезе. Студија на овом узорку није показала статистички значајно повећање сензитивности, када се одвојено интерпретира *TS* (93%) у компарацији са самом *DM* (88%), а комбинација ове две методе није показала статистички значајно већи број детектованих карцинома, у односу на резултате обе методе појединачно. Пошто циљ студије није задовољен, није показана већа дијагностичка поузданост приликом комбинације обе методе, а код посматрања бенигну промена, у око 10% случајева се показало да је комбинација метода непотребна и да је била бескорисна.

У студији Хелевај-а (*Helvie*) и сарадника (189), *2D+3D* мамографија је детектовала све карциноме у дојци, док је конвенционална мамографија уочила свега 71% карцинома, што значи да је комбинација *2D+3D* мамографије повећала стопу детекције карцинома за 40% у односу на конвенционални преглед.

Студија Ло-а (*Lo*) и сар. (190) је у сличном истраживању показала сензитивност *TS* у детекцији карцинома од 91% наспрам 65%, колико је износила за конвенционалну мамографију и такође је показала постепен пораст детекције карцинома од 40%.

Нису све студије које су испитивале *TS* дале позитивне резултате.

У студији холандских аутора, Тиертср-а (*Teertstra*) и сар.(191) начињена је компарација 513 дијагностичких *DM* са томосинтезом. Код 344 мамограма хистолошки је потврђен карцином, детектован са *2D+3D* методом са приближном вероватноћом. У овој студији показана је слична вероватноћа у детекцији карцинома (промена категорије *BI RADS* 4 и 5) помоћу *DM* и *TS*, показана је сензитивност 92.9% за обе испитиване методе, док је специфичност била 86.1% за *DM* и 84.4% за *TS*, што статистички није било значајно. Студија је констатовала осам карцинома у случају лажно негативног налаза *TS*.



Наша студија је показала статистички значајну разлику у броју детектованих карцинома помоћу  $2D+3D$  мамографије, у односу на саму  $2D$  мамографију, што је у складу са бројним претходно наведеним студијама и није у корелацији са студијом Тиертср-а и сарадника.

Холандска студија је показала 2.32% лажно негативних налаза на  $2D+3D$  мамографији, што је значајно ниже у односу на 5.6%, колико је лажно негативних налаза имала наша студија на обе иститиване методе, или у односу на 17.6% колико је показала сама  $2D$  мамографија. Низак број лажно негативних налаза холандским ауторима се, пре свега, може приписати због великог искуства, с обзиром на то да је Холандија земља са најдужом традицијом у спровођењу скрининг програма у свету (преко 30 година) и да се у скринингу располаже с претходним мамограмима, те се и на тај начин лакше може уочити интервално настао карцином, или јасније издвојити суптилна промена.

Посебну групу коју бих издвојила и која је веома значајна у дијагностичким прегледима дојке, а практично не постоји у скрининг студијама, јесте група мамограма окаракетрисаних као *BI RADS 3*. У ову групу сврставамо мамограме код којих уочена промена има вероватноћу од  $\geq 98\%$  да је бенигна, односно, вероватно бенигна. Такви налази према *BI RADS* систему захтевају праћење минимум шест месеци током две узастопне године, или се те промене хистолошки верификују како би се елиминисао стрес, анксиозност код жена, уколико оне не желе праћење, или постоји неки од начина да се утврди тачна природа лезије.

У нашој студији је од 864 испитаница, у 360 дојки након  $2D$  мамографије, коначан резултат био *BI RADS 3*. Пошто је свим испитаницама начињена и  $3D$  мамографија, посматрали смо у ком проценту примена  $3D$  након  $2D$  мамографије врши рекласификацију налаза према овом прихваћеном систему. Након евалуације *TS* у свега 22.8% случајева, промене је такође класификовала као *BI RADS 3*, док је у преосталих 77.2% испитиваних дојки *TS* довела до промене *BI RADS* категорије. *TS* је начинила радиолошки "down stage" у *BI RADS 1* и *2* категорију у већини случајева, 263./360 (73%), а у преосталих 15 случајева (4.2%) је начинила радиолошки "up stage" у класу *BI RADS 4* и *5*. Током праћења ових испитаница у

посматраном временском периоду, извршили смо биопсију у свим случајевима где смо то сматрали неопходним, као и у свим налазима које је *TS* сврстала у групу 4 или 5 према *BI RADS* -у. *TS* је детектовала карцином у свих шест лезија које су на *TS* окарактерисане као високо суспектне, а код шест од девет лезија окарактерисаних као суспектне.

Из ових резултата произилази закључак да је *TS* значајна допунска метода дигиталној мамографији, пошто у 2/3 случајева промене групе *BI RADS* 3 сврстава у нижу *BI RADS* групу. Значи, редукује се потреба за праћењем, редукује се стрес и анксиозност код жена од ишчекивања контролних прегледа, пацијенткиње се мање излажу зрачењу и коначано, смањују се трошкови.

У испитиваном узорку *TS* није пропустила да детектује карцином у дојци, није показала лажно негативан налаза, уз миноран број лажно позитивних налаза.

Због свих наведених разлога, предлажемо да се томосинтеза инкорпорира у дијагностички алгоритам прегледа, када се на *DM* уоче промене *BI RADS* 3 категорије.

С обзиром на то да скрининг не познаје категорију *BI RADS* 3, нема ни довољно истраживања с којима бисмо могли упредити наше резултате. На Међународном конгресу радиолога, одржаном 2014. године у Дубаију (*ICR*), Др Адел (*Dr. Adel*) са Универзитета за науку и технологију из Каира изнела је резултате своје студије где је показала да *3D* мамографија има исте дијагностичке одлике или је супериорнија у односу на *2D* мамографију, са сензитивношћу од 96%. За све промене класификоване у групу *BI RADS* 3 на *2D* мамографији, након извршеног *3D* прегледа, урадила је рекласификацију у мању *BI RADS* групу. (192)

#### 5.4. ДИСКУСИЈА НАЛАЗА 2D+3D МАМОГРАФИЈЕ У ДОЈКАМА СА ДЕТЕКТОВАНИМ КАРЦИНОМОМ

Студија начињена на милион жена у Енглеској (*The Million Women Study*), посматрала је животне навике испитаница и истраживала њихов утицај на интерпретацију мамограма и детекцију карцинома. У студији се издвојила група од 122.355 жена старосне доби од 50 до 64 године, код којих су резултати скрининга посматрани и које су праћене током годину дана како би се уочило да ли се развио карцином у дојци или не. Карцином дојке је детектован у 0.6% ових жена у посматраном периоду. Укупна сензитивност и специфичност мамографије је износила 86.6% и 96.8%. Истраживањем су издвојена три фактора која су имала негативан утицај на ове вредности: група жена које су користиле постменопаузну хормонску супституцију, жене с претходним хирушким биопсијама дојки и оне чији је *body mass index* испод 25. (193) Закључено је да су ефикасност и потенцијална ефективност мамографског скрининга, код жена од 50 до 64 године старости, ниже код оних које користе *HST*, затим код жена с претхоним биопсијама дојки и код мршавих жена. На сензитивност и специфичност методе нису доприносили фактори као што су: породична историја, године испитанице, паритет, претходна употреба оралне контрацепције, физичка активност, пушење или унос алкохола.

Наша студија је детектовала 125 карцинома у 864 мамографом прегледаних дојки, од чега се 2D мамографијом у 22.7% случајева (22/125) није визуализовао карцином, а 2D+3D мамографијом визуализовао се у преосталих 5.6% испитиваних мамограма (7 /125). Све карциноме које је детектовала 2D мамографија, детектовала је и комбинација две мамографије. Студија је показала укупно 5.6% лажно негативних налаза, а однос детектованих карцинома је посматран наспрам мамографске структуре дојки. Дојке смо поделили у две групе: ниског (*ACR* 1-2) и високог дензитета (*ACR* 3-4), где је параметар за сврставање у групу био поценат гландуларног ткива у односу на целокупну површину дојки.

Од укупног броја приказаних карцинома, односно 125 детектована карцинома, 66 (55.2%) је било у групи недензних дојки и 59 (44.8%) у групи дензних дојки. 2D мамографијом се визуализовао карцином у 63/66 случајева не-дензних дојки и у 103/125 дензних дојки, док је 2D +3D дијагностиковала свих 66 карцинома у не-дензним дојкама и 52/57 код дензних дојки.

За све патохистолошки доказане карциноме, посматрано је неколико фактора који би могли да допринесу настанку малигнитета. Поред мамографске структуре, посматране су године испитаница, када је малигнитет радиолошки детектован, породична анамнеза и хормонски статус (уредан / пре или перименопауза / менопауза), као и актуелно коришћење хормонске терапије, било *HST* или оралне контрацепције (по принципу да/не).

Малигнитет је у испитиваној групи детектован код жена просечне старости 50.4 године. Није показана статистички значајна разлика у детекцији карцинома у односу на структуру дојки (дензне наспрам не-дензних), нити је статистички било значајно упоређивање жена са и без детектованог карцинома дојке према хормонском статусу, коришћењу хормонске терапије или позитвне породичне анамнезе.

Од 125 детектована карцинома, анамнестички смо добили податак о актуелном коришћењу хормонске супституције или оралне контрацепције код 6/125 испитаница са детектованим карциномом и у 32/736 жена. Код 11% испитаница са доказаним карциномом, анамнестички је добијен податак о породичној историји ове болести (унутар прва три колена наслеђа), док је код испитаница без детектованог карцинома, тај податак износио 12.7%. С обзиром на ретку заступљеност наведених познатих фактора ризика и уједно на мали број испитаница са карциномом, код којих није показана статистички значајније већа присутност наведених фактора, сматрамо да је величина узорка фактор који нам лимитира доношење закључака у вези са овим питањем.

Због малог броја жена у нашем узорку, не можемо исказати став у вези са потенцијалним факторима који доприносе настанку карцинома и испитиваним 2D+3D методама прегледа.

Такође, не можемо те факторе ни елиминисати као мање битне, пошто су студије на великом узорку и током дугог времена праћења показале повезаност. Наша студија је обухватила свега 125 карцинома, тако да се не може извести адекватан закључак.

У односу на испитиван хормонски статус који се односио на посматрање претходних 12 месеци од мамографије, испитанице које су имале редован циклус, класификоване су у групу уредно, оне које нису имале циклус минимум у претходних 12 месеци, класификоване се у групу менопауза, а оне које су имале повремени и неуредан циклус унутар претходне године, класификоване су у групу пре/перименопауза. Апроксимативно је показана слична дистрибуција жена с детектованим карциномом, према наведеној подели у односу на хормонски статус. Породичну анамнезу смо сматрали позитивном, уколико је барем једна рођака прва три колена наслеђа имала карцином дојке, и/или удружен карцином дојке и оваријума, док смо виско позитивну анамнезу сматрали уколико је било билатералних карцинома дојке код једне од наведених рођака.

Морамо констатовати да прикупљање података овог типа није дало очекиване резултате, што због необавештености испитаница о тим подацима (нису знале од чега су боловале или умрле рођаке), као и због слабе обавештености или негативног става према хормонској терапији било које врсте, а такође и због нашег утиска да прикуљени подаци нису у свим случајевима били истинити.

Већ споменута студија Хас-а и сарадника, посматрала је мамограме 13.158 жена код којих је начињена 2D скрининг мамографија, а код 6.100 жена у истом акту снимања начињена је и томосинтеза. Детекција карцинома такође је калкулисана и стратификована. Додатак томосинтезе је у овој групи испитаница смањио *recall rate* у свим старосним групама и код свих структура дојки, са значајним разликама у дистрибуцији налаза за ACR 3 и ACR 4 групе испитаница млађих од 40 година, потом у групи жена старости од 40 до 49 година, од 50 до 59 година и коначно, у најстаријем добу од 60 до 69 година. Стопа откривања карцинома на 1.000 испитаница је била 5.7 након додатно начињене томосинтезе, у односу на 5.2 /1.000 жена након урађене само 2D мамографије.

Испитанице код којих је начињена  $2D+3D$  мамографија, имале су значајно нижу стопу *recall rate* у односу на оне код којих је урађен само  $2D$  имиџинг, а највеће смањење *recall rate* је забележено код жена млађих од 50 година и код оних са “густим” дојкама (*ACR 3* и *ACR 4*). Укупна стопа детектованих карцинома, након  $3D$  мамографије додате на  $2D$  мамографију, није била статистички значајна у односу на саму  $2D$  мамографију, била је, у ствари, виша за 9.5% несигнификантних .

## **5.5 ЛАЖНО НЕГАТИВНИ МАМОГРАМИ $2D$ И $2D+3D$ ТЕХНИКЕ СНИМАЊА**

Као што је претходно наведено, у нашој студији је детектовано 125 карцинома.  $2D$  мамографија је показала лажно негативан налаз у 22.7% случајева, а  $2D+3D$  мамографија није детектовала карцином у 5.6% случајева. Од седам мамограма који су у нашој студији били негативни на обе испитиване методе, сви случајеви су били у мамографски дензној дојци, *ACR 3* и *ACR 4* типа. Разлози немогућности детекције карцинома у овој студији су јасни - густо гландуларно ткиво дојке представља анатомску препреку да се визуелно делинеира сенка било којих морфолошких одлика. У овој студији, код свих седам испитаница карцином је детектован клинички и ултразвучно, био је палпабилан и јасно се приказано помоћу ултразвука. С друге стране, позната је чињеница да се карцином у мамографски дензном ткиву дојке развија 1,8-6 пута чешће у односу на жене исте животне доби са не дензном структуром дојке, што је показано у студији Бозд-а (*Bozd*) и сарадника из 2002. године. (194)

Волф је први описао везу између квалитативне класификација густе мамографских образаца и повећаног ризика од настанка рака дојке, давне 1976. године (195), што је временом доказано и кроз бројне велике клиничке студије. (196-211)

У свим наведеним истраживањима, посматрани су доказани карциноми дојке и процењиван је мамографски дензитет.

Доказана је већа учесталост карцинома у мамографски дензним дојкама, у односу на липоматозне дојке и изведен је закључак да жене са овом структуром дојки имају 1,8-6 пута већи ризик за настанак карцинома од жена са мање дензним паренхимом. У осам од свих наведених студија, показано је да је ризик (најмање) четвороструко већи. Такође је показано да је ризик повезан с мамографски густом грађом дојки, већи од ризика повезаног с готово свим другим познатим факторима ризика за настанак рака дојке.

У неколико публикованих студија аутора Гордон-а, Компан-а, Колб-а, Бучбергер-а и Калплан-а (*Gordon, Kompan, Kolb, Buchberger, Kaplan*) и њихових сарадника (149, 212-215) забележено је да је ултразвучни скрининг начињен код жена са мамографски дензним дојкама и код негативних мамограма, допринео повећању стопе детекције карцинома, од 2,8 до 4,6 карцинома на 1.000 жена. Иако је наша студија имала далеко мање детектованих карцинома, у односу на студије из скрининг програма начињених на великом узорку, можемо рећи да је и у нашим испитивањима ултразвук допринео детекцији карцинома.

Додатком ултразвучног имиџинга на  $2D+3D$  мамографију, у нашој испитиваној групи жена детектовани су сви карциноми. Увидом у наведене публикације и анализом својих резултата, дошли смо до закључка да је ултразвучни преглед дојки, као допуна мамограма, код дензних дојки неопходан. Усвојили смо, такође, препоруке Америчког колеџа радиолога описане у публикацији ауторке Ли (Lee) и сараданика (216) где се наглашава значај допунских радиолошких прегледа у дензним дојкама.

## **5.6. УПОРЕЂИВАЊЕ НАЛАЗА ДВА РАДИОЛОГА (*interobserver* компарација)**

$2D$  и  $3D$  мамограме свих испитаница евалуирао је аутор ове студије (Радиолог 1), док је независно од тих резултата други радиолог (Радиолог 2), колегиница иницијала ДЂ) интерпретирала насумично одабраних 119 мамограма. Налази  $2D$  мамографије су, наравно, били идентични, а компарирани су резултати  $3D$  мамографије.

Табелом 32 је показана упоредна анализа интерпретације добијених 3D томограма између ова два радиолога, за свих 5 *BI RADS* категорија појединачно, и *Kappa* тестом је показано добро слагање њихових налаза.

Поклапање је добијено у 70.6% случајева укупно. Налаз Радиолога 2 је био нижег степена од налаза Радиолога 1 (радиолошки *down stage*) је начињен у 21.0% , а налаз Радиолога 2 је био вишег степена од налаза Радиолога 1 (радиолошки *up stage*) је добијен у 8.4% свих анализираних дојки.

Компарирани су груписани налази: уредно-бенигна група (*BI RADS* 1-3) и група суспектних налаза (*BI RADS* 4-5 категорија) између Радиолога 1 и Радиолога 2 . Анализа је рађења *Kappa* тестом и показано је веома добро слагање међу испитивачима. Поклапање је добијено у 94.1% случајева. Преклапање *BI RADS* 1-3 налаза је показано у 56.3%, а налаза категорија *BI RADS* 4-5 у 37.8% испитаница.

Преосталих 5.9% мамограма је представљао радиолошки *down stage* за Радиолога 2 у односу на налазе Радиолога 1, а налаз Радиолога 2 није никада био вишег степена од налаза Радиолога 1, што је приказано табелом 33.

У доступној литератури није показано упоређивање *BI RADS* категорија дијагностичких 3D мамограма између два радиолога специјално обучених и посвећених имицингу дојки, те резултате ове студије не можемо упоређивати и тумачити са истим или сличним студијама.

Наша студија је трајала пет година, просечна старост испитивача је износила 37 година, а Радиолог 2 током интерпретације снимака 39 година, при чему су оба радиолога имала око 10 година искуства у дијагностици патолошких промена дојке.

У нашим условима, завршена специјализација из радиологије даје могућност радиолозима да се баве овим видом дијагностике, додатне едукације су пожељне, али нису неопходне у формалном смислу. У САД-у, међутим, прописи *US Food and Drug Administration* (217), од радиолога који интерпретирају скрининг мамограме, захтевају да протумаче 960



мамографија, континуирано у току 24 месеца, како би могли да наставе рад у тој врсти дијагностике. Зато је и ово један од разлога немогућности адекватног упоређивања са студијама страних аутора.

Радиолози 1 и 2 имају искуство у интерпретацији дијагностичких мамограма, у извођењу *US* прегледа, *MR* и интервентних процедура на основу бројних додатних курсева и семинара које су похађали. С обзиром на то да раде у терцијерном типу здравствене установе, нису формално укључене у интерпретацију скрининг мамограма, али се с њима сусрећу у свакодневном раду.

Национални програм скрининга који је две године у зачетку, није предвидео „поновни“ позив жена на мамографску дијагностику, него се оне након скрининга упућују на ултразвучни или магнетно-резонантни преглед, или директно у терцијерну установу на процедуру биопсије. С обзиром на овако организован програм скрининга, без адекватне базе података, резултате нашег националног скрининг програма не можемо упоредити ни са једним етаблираним програмом.

Студија Елмор-а (*Elmore*) и сарадника из 2009. године (218) разматрала је да ли су карактеристике радиолога повезане с квалитетом интерпретирања мамограма у скринингу. Мамограме су тумачили радиолози у седам америчких регија, студија је обухватила 1.036.155 скрининг мамограма и трајала је пуних осам година. У тој групи жена откривено је 4.961 рака дојке. *Recall rate* је износио 9.3% (6.3% - 13.2%), лажно позитивних “позива” је било 8.9% (5.9% - 12.8%), сензитивност теста је била 83.8% (74.5% - 92.3%), а *PPV* 4.0% (2.6% - 5.9%). Велик распон варијабилности међу радиолозима протумачио се различитим степеном едукације и различитим искуством. Радиолози женског пола и радиолози током субспецијализације за ову врсту дијагностике, показали су значајно већи *recall rate*, с већим бројем лажно позитивних “позива”. Сензитивност је била статистички значајно већа у интерпретацији скрининг мамограма код радиолога специјално обучених за интерпретацију мамограма и корелирала је с дужином њиховог искуства, што је било повезано и са вишом стопом лажно позитивних налаза.

Наша студија је компарирала вредност дијагностичке *2D* и *3D* мамографије, сензитивност метода је износила 82.4%, 94.4%, при чему се вредност сензитивности Радиолога 1 може упоредити с високом сензитивношћу наведених страних аутора на *2D* мамографији. Та сличност се може протумачити добром едукацијом која је довела до добрих резултата, са укупном тачношћу *2D* мамографије у овој студији од 89.4%.

Уколико закључке ове велике скрининг студије применимо на наш, далеко мањи узорак и другу врсту мамографског снимања (дијагностичко *3D* снимање), можемо се сложити да је и висок степен поклапања налаза *3D* мамографије међу Радиолозима 1 и 2 у нашој студији, такође резултат специјалне обучености радиолога, вишегодишњег искуства, што је резултирало у малом проценту лажно негативних налаза, а релативно виском проценту лажно позитивних налаза. Радиолози у нашој студији су релативно сличних перформанси у погледу едукације и искуства у имиџингу дојки, на свакодневном нивоу се међусобно консултују, па је то основни разлог уједначености у интерпретацији *2D* и *3D* мамограма.

Студија Бруист-а (*Bruist*) и сарадника из 2014. године објављена у часопису *Radiology* (219), статистички је обрадила интерпретацију 651.671 скрининг мамограма током периода од четири године. Учествовала су 96 радиолога, просечне животне доби од 53 године и различитог степена едукације за интерпретацију скрининга, у различитим типовима здравствених установа. Резултати ове студије су показали да радиолози с већим годишњим бројем интерпретираних мамограма и специјално едуковани за скрининг мамографије, имају већу сензитивност и већи број детектованих карцинома на 1.000 скрининг мамограма, али и већи број лажно позитивних налаза у односу на групу радиолога са мањим искуством и са мање формалне едукације. Бруист и сарадници нису показали статистичку значајност међу здравственим установама где се интерпретирају мамограми.

Резултати студије Бруист-а и сарадника су прилично слични наведеној студији Елмора. Уколико посматрамо резултате и едукованост радиолога, можемо извести закључак да смо задовољни својим умећем у интерпретацији мамограма, пошто су резултати, у погледу едукованости радиолога и добијене разлике међу њима, слични с наведеном студијом.

Битан податак који морамо још једном истаћи је да се не сме занемарити број испитаница у нашој клиничкој студији која је обухватила 864 симптоматских дојки (које је интерпретирао Радиолог 1) и свега 119/864 насумично одабраних мамограма (које је интерпретирао Радиолога 2).

## 5.7. БУДУЋА ИСТРАЖИВАЊА

Прве анализе резултата скрининга помоћу комбинације  $3D$  са  $2D$  мамографијом, показују да је дошло до побољшања у откривању рака дојке. Очекују се, ипак, студије на већим узорцима и праћење испитаница у дужем временском периоду како би се донели дефинитивни закључци, утврдиле потенцијалне импликације, као и трошкови приликом комбинације  $2D+3D$  прегледа. Тренутно, не постоји довољно доказа да се оправда промена стандардне  $2D$  са  $3D$  мамографијом код свих жена, а посебно и због законских регулатива на основу којих се скрининг спроводи на једну или две године, јер се води рачуна о примљеној дози зрачења. Радијациона доза за  $2D+3D$  мамографију је на просечних 15 експозиција, под угловима од 15 степени, процењена као средња укупна гландуларна доза од 3,5 милигреја ( $mGy$ ) са две пројекције у  $2D$  и једној пројекцији за томосинтезу (укупно три пројекције). За две пројекције у  $2D$  и две пројекције у томосинтези (укупно четири пројекције), средња гландуларна доза је  $5mGy$ . Упоредјујући са процењеном укупном дозом за  $2D$  дигиталну и филм мамографију који износе  $3,7mGy$  односно  $4,7mGy$ , ова додатна доза од стране  $3D$  мамографије на  $2D$  је, у ствари, највећи недостатак методе, јер се пацијент излаже додатној радијацији.

С обзиром на то да је  $3D$  мамографија млада метода, још увек немамо довољно података о томе да ли, и у којој мери, њена примена редукује морталитет. Прелиминарне експерименталне клиничке студије су, углавном, биле наклоњене томосинтези.

У току су озбиљна научна истраживања која би требало да одреде место и значај томосинтезе у клиничкој пракси.

## 6. ЗАКЉУЧАК

1. Комбинована снимања са  $2D+3D$  мамографијом значајно су редуковала несталне мамографске налазе, условљене структурним или анатомским шумом. У 19, 9% свих испитаних дојки радило се о несталном налазу, од којих је најчешћи био фокална асиметрија дојке (85%).
2. У дигиталној,  $2D$  мамографији, код 173 дојки *BI RADS* категорије 4 и 5, детектован је карцином код 103 дојке (59.5%), а у категорији 1, 2 и 3, малигните је уочен код 22 случаја. На  $2D+3D$  мамографији у групе *BI RADS* 4 и 5, сврстано је 177 дојки и у 67% је детектован карцином. У групама *BI RADS* 1, 2 и 3 било је свега 1% малигних промена. Разлика је статистички сигнификантна ( $p < 0.001$ )
3. Сензитивност и специфичност  $2D+3D$  мамографије је значајно виша него у  $2D$  мамографији. Однос је 94.3% према 82.4%, односно 92% према 90.5%.
4. Предиктивне вредности су значајно више у  $2D$  мамографији и томосинтези, у односу на  $2D$  мамографију (*PPV* је 66.7%, према 59.5%, а *NPV* је 99.0% према 96.8%).
4. *ROC* анализа за обе методе показује њихов висок предиктивни потенцијал, посебно за  $3D$  мамографију која има *AUC* 0.943 према 0.878 за  $2D$  мамографију.
5.  $3D$  мамографија убедљиво мање категорише промене у најделикатнијој категорији *BI RADS* система, категорији 3. Рекатегоризација доводи до категорија које су ближе дефинитивним дијагнозама. Из *BI RADS* 3 групе са  $2D$  мамографије је 20.4% случајева прекатегорисано у *BI RADS* 1 и 10.1% у категорију 2, након извођења томосинтезе.
6.  $2D + 3D$  мамографија је од 125 карцинома дијагностиковала 118, а  $2D$  мамографија 103. Преосталих седам карцинома дојке је дијагностиковано ултразвучним прегледом.

7. Није нађена статистички значајна разлика у дистрибуцији налаза у дојци (уредан/бенигно/малигно) у односу на структуру дојке према *ACR* категоријама ( $p=0,220$ ), у обе технике испитивања.
8. Није показана статички сигнификантна разлика између две методе у детектовању и дистрибуцији микрокалцификата према *BI RADS* категоријама.
9. Није показана значајна разлика у детекцији промена у дојкама (уредан/бенигно/малигно) у зависности од животног доба пацијенткиња.
10. У односу на испитане факторе ризика за настанак карцинома, није утврђена повезаност са детектованим бројем карцинома и методом испитивања.
11. Комапарација налаза између два независна интерпретатора *2D* и *3D* мамограма, показала је високу подударност у опису и *BI RADS* категоризацији. Поклапање је постојало у 94.1% случајева.
12. Испитана визибилност лезија *3D* мамографије је супериорнија у односу на *2D* мамографију ( $p<0,001$ )
13. Нису утврђене посебне радиолошке индикације за извођење комбинованог *2D+3D* мамографског прегледа.

На основу изнетих чињеница, сматрамо да је *2D+3D* мамографија кључни део дијагностичке мамографије. Ово се, наравно, не односи на скрининг мамографију.

## 7. ПРИЛОЗИ

### 7.1. Прилог 1: Информација за испитаницу/чланове уже породице

Поштована госпођо,

Ваш лекар Вас је упутио на мамографски преглед дојки, у Центар за имидинг дијагностику Института за онкологију Војводине у Сремској Каменици. Преглед који је неопходно начинити је стандардна дијагностичка процедура и најпоузданија метода у детекцији карцинома дојке. Испитивање које ћемо спровести подразумева преглед дојки помоћу мамографа, где на основу добијеног снимка интерпретирамо структуру ваших дојки и дужни смо да опишемо сваку уочену промену.

Сваки налаз има закључак који исказујемо помоћу стандардног система *BI RADS* бројевима од 1 до 5. Уз њега дајемо препоруку која се односи на следеће контроле ваших дојки или доносимо одлуку о потреби узимања узорка ткива, уколико уочимо сумњиву промену. Све податке који су нам потребни за истраживање, а односе се проблем који имате са дојкама, добићемо из ваше приложене медицинске документације или ћемо вам их лично поставити у виду питања. Молимо вас за допуштење да прикупљене податке користимо у нашем истраживању, како бисмо добили значајне информације о променама у ткиву дојки и њиховом приказивању на мамографији. Мамографски преглед је стандардизован и користимо га у свакодневном раду с пацијенткињама.

Одлука за приступ испитивању је потпуно ваша, својевољна. Током испитивања можете, у било ком тренутку, да забраните даље коришћење података добијених током мамографских прегледа или у склопу лечења. Уколико дозвољавате да користимо податке које добијемо током Ваше дијагностичке или терапијске процедуре, молимо вас да потпишете сагласност.

Др Наташа Првуловић Буновић, радиолог

## 7.2. Прилог 2: Информисана сагласност

### ИНФОРМИСАНА САГЛАСНОСТ

Упозната сам са испитивањем које ће се обавити у Центру за имиџинг дијагностику Института за онкологију Војводине. Није ми понуђена новчана надокнада за учешће у испитивању.

Упозната сам са могућношћу да не дозволим коришћење података који се прикупљају током дијагностичке процедуре и да та одлука неће имати утицаја на однос одговорних лекара на дијагностику и моје евентуално лечење.

Обавештена сам о потпуној анонимности током испитивања.

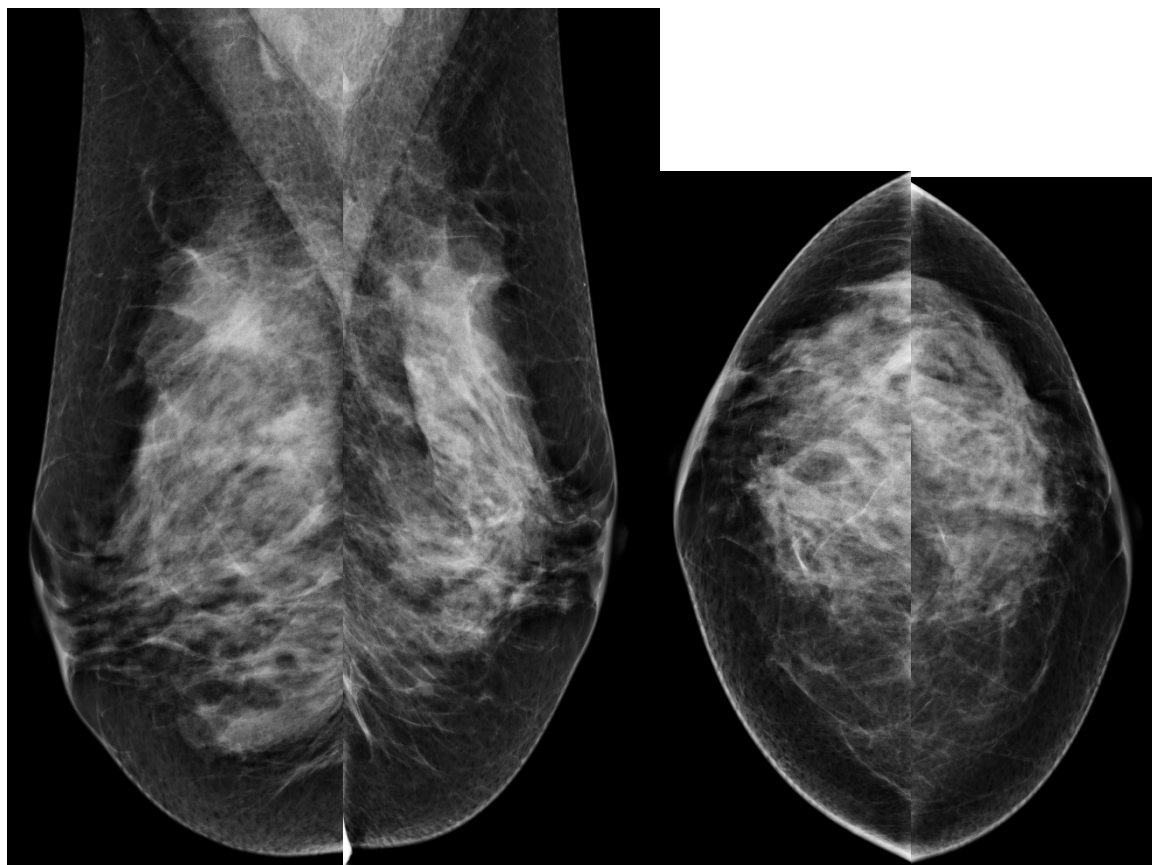
Сагласна сам да се подаци који се прикупе током лечења користе за испитивање.

Нови Сад, дана.....

Потпис .....

### 7.3. Прилог 3: Приказ карактеристичних 2D и 3D мамограма

#### Пацијент I

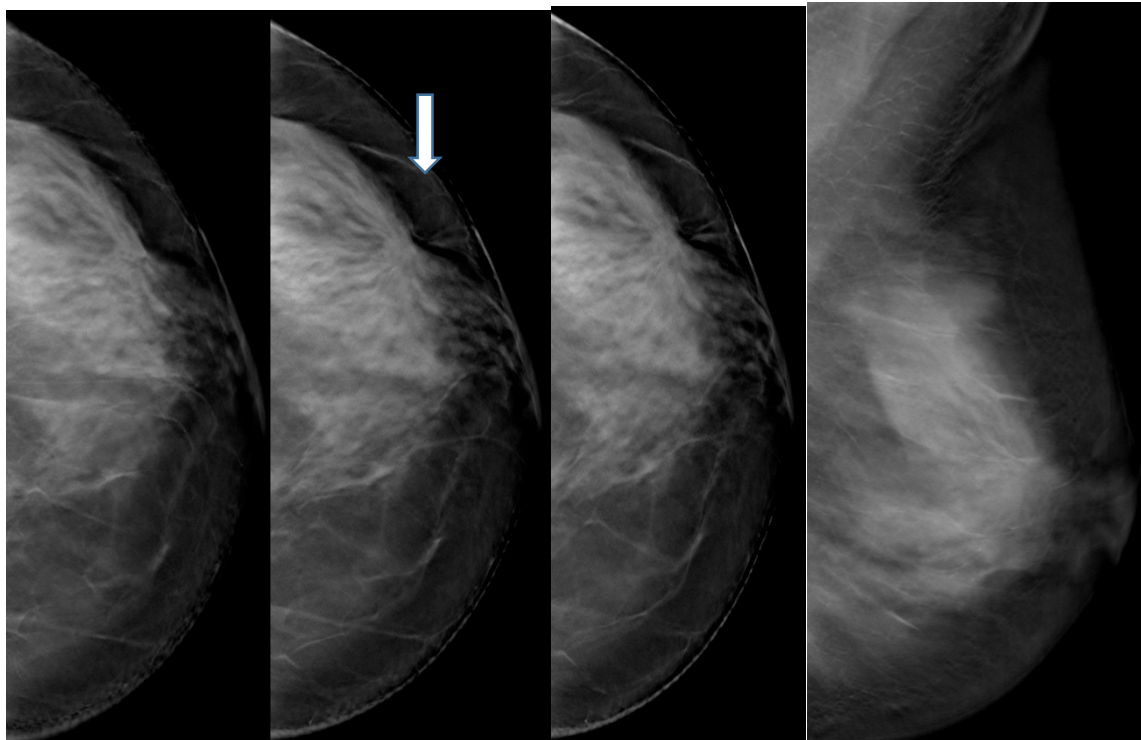


2D мамограми у обе стандардне пројекције снимања

Пацијенткиња стара 36 година, због болног и палпабилног тумефакта у *GLK* леве дојке начињен је ултразвучни преглед који је описао промену *BI RADS 4*, потом је упућена на мамографски преглед.



На стандардној 2D мамографији која показује да су дојке типа *ACR 3* не уочавају се суспектне промене, туморске сенке и микрокалцификати.

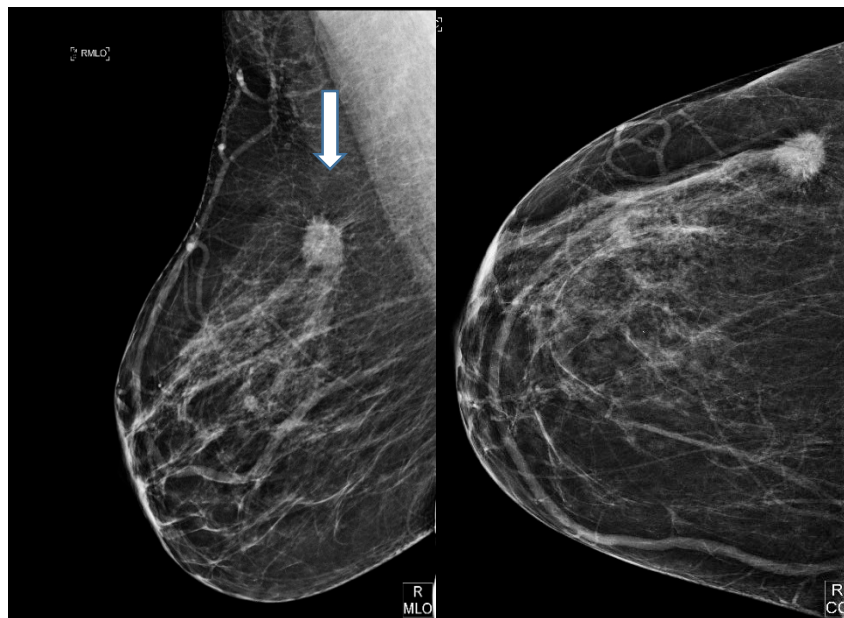


*3D* мамограми леве дојке у обе стандардне пројекције снимања

*3D* мамографија јасно показује стелатну сенку у *GLK* леве дојке одлика *BI RADS 5*.

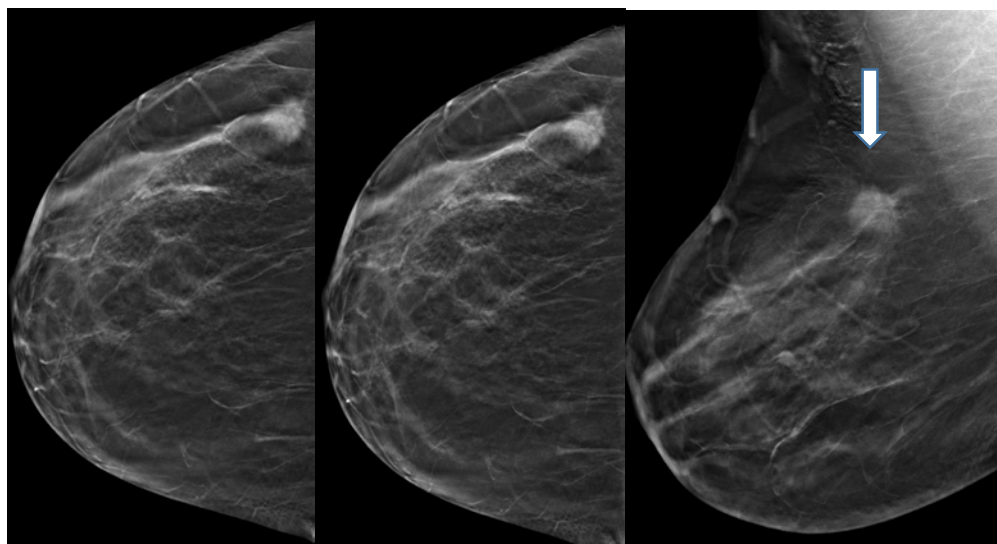
Извршена је биопсија у хистолошки доказан инвазивни карцином. Код ове пацијенткиње *ТС* је начинила радиолошки *up stage*, а *DM* је показала лажно негативан налаз.

## Пацијент II



2D мамограм десне дојке у *MLO* и *CC* пројекцији

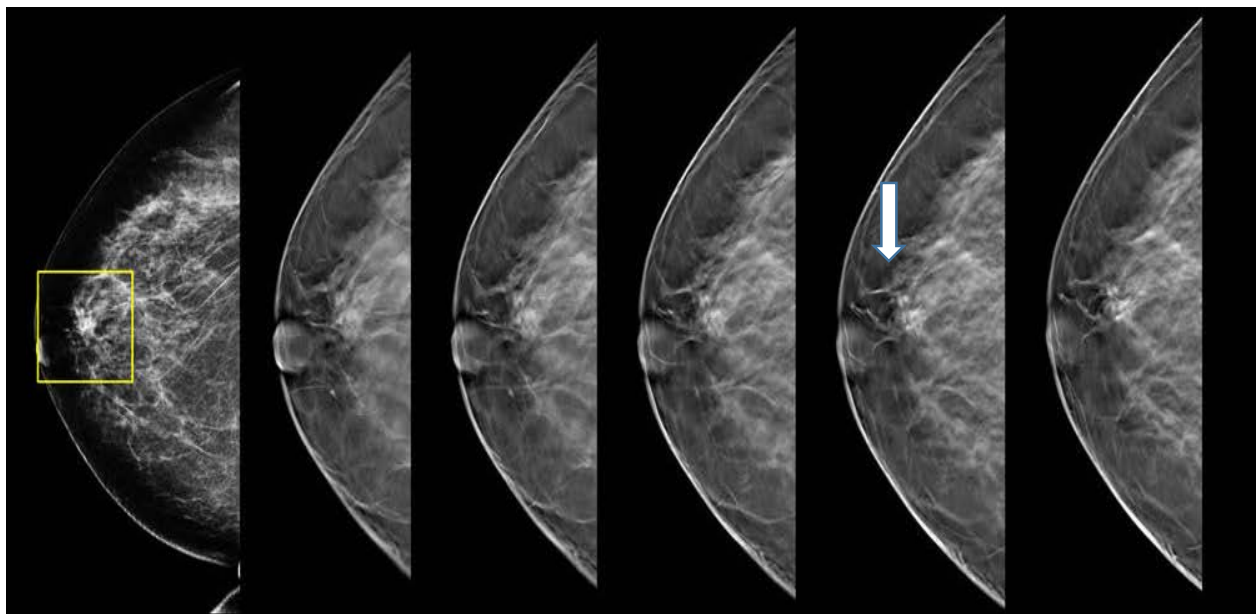
На 2D имицима десне дојке у ГЛК присутна је стелатна сенка, одлика *BI RADS 5*



3D мамограми десне дојке у обе стандардне пројекције снимања

3D мамограм десне дојке, поред велике сенке неправилних маргина у ГЛК уочава се још једна мала сенка (око 5mm) такође нејасних маргина. *PH* је доказан мултицентричан патолошки процес.

### Пацијент III



2D мамограм десне дојке у *CC* пројекцији и више 3D томограма, дебљине пресека 2mm  
Дигитална мамографија показује мању неправилну зону нарушене архитектонике ретромамиларно у десној дојци, која се на сукцесивним слојевитим приказима ткива не уочава јасно. Извели смо закључак да је то последица суперпозија ткива ( на 2D мамографији промена је сврстана у *BI RADS 4* , а након 3D мамографије десна дојка је окарактерисана као уредна). Уредан налаз (стабилан налаз) је потврђен током мамографског праћења на 2 године.

## РЕФЕРЕНЦЕ:

1. Pisano ED, Gatsonis C, Hendrick E. et al. Diagnostic Performance of Digital versus Film Mammography for Breast-Cancer Screening. *NEJM* 2005;353:1773-1783.
2. Vernacchia FS, Pena ZG. Digital Mammography; its impact on recall rates and Cancer detection rates in a small community-based radiology practice. *AJR* 2009; 193:582-585.
3. Kopans D. Digital Breast Tomosynthesis from Concept to Clinicar Care. *AJR* 2014; 202:299–308
4. Kopans D. Just the facts: mammography saves lives with little if any radiation risk to the mature breast. *Health Phys* 2011; 101:578–582
5. Duffy SW, Agbaje O, Tabar L, et al. Overdiagno- sis and overtreatment of breast cancer: estimates of overdiagnosis from two trials of mammograph- ic screening for breast cancer. *Breast Cancer Res* 2005; 7:258–265
6. Rose SL, Tidwell AL, Bujnoch LJ, Kushwaha AC, Nordmann AS, Sexton R Jr. Implementation of breast tomosynthesis in a routine screening practice: an observational study. *AJR* 2013; 200:1401–1408
7. Rafferty EA, Park JM, Philpotts LE, et al. Assessing radiologist performance using combined digital mammography and breast tomosynthesis compared with digital mammography alone: results of a multicenter, multireader trial. *Radiology* 2013;266:104–113
8. Poplack SP, Tosteson TD, Kogel CA, Nagy HM. Digital breast tomosynthesis: initial experience in 98 women with abnormal digital screening mammography. *AJR* 2007; 189:616–623
9. Niklason LT, Christian BT, Niklason LE, et al. Digital tomosynthesis in breast imaging. *Radiology* 1997; 205:399–406

10. Clopton MB. The difficulty of diagnosis of carcinoma of the breast. *Radiology* 1925;4(5):390–394.
11. Egan RL. *Mammography*. Springfield, Ill: Thomas, 1964.
12. Menville LJ, Doub HP. Early diagnosis of breast carcinoma. *Radiology* 1938;30(2):258–259.
13. Feig S. Effect of service screening mammography on population mortality from breast carcinoma. *Cancer* 2002, Vol.95; 3: 451-457, DOI: 10.1002/cncr.10764.
14. Tabár L, Vitak B, Chen TH, et al. Swedish two-county trial: impact of mammographic screening on breast cancer mortality during 3 decades. *Radiology* 2011;260(3):658–663.
15. Smith RA, Duffy SW, Gabe R, Tabar L, Yen AM, Chen TH. The randomized trials of breast cancer screening: what have we learned? *Radiol Clin North Am* 2004;42(5):793–806.
16. Bonnie N. Joe, Edward A. Sickles. *The Evolution of Breast Imaging: Past to Present*. *Radiology* 2014; Vol.273: S23-S44, 10.1148/radiol.14141233
17. Key T, Verkasalo P, Banks E. Epidemiology of breast cancer. *The Lancet Oncology* 2001.Vol2, Issue 3, Pages 133 - 140. doi:10.1016/S1470-2045(00)00254-0
18. DeSantis C, Ma J, Bryan L, Jemal A. Breast cancer statistics, CA: *A Cancer Journal for Clinicians* 2013;Vol64, Issue 1, pages 52–62. doi : 10.3322/caac.21203
19. Siegel R, Naishadham MA, and Jemal A. Cancer statistics 2013. CA: *A Cancer Journal for Clinicians* 2013,Volume 63, Issue 1, pages 11–30. doi: 10.3322/caac.21166
20. Preuzeto sa [http://www.breastcancer.org/symptoms/understand\\_bc/statistics](http://www.breastcancer.org/symptoms/understand_bc/statistics) 26.9.2014.
21. Uredba o Nacionalnom programu ranog otkrivanja karcinoma dojke, objavljena u "Službenom glasniku RS", br. 73/2013 od 16.08.2013. godine, a stupila je na snagu

- 24.08.2013.<http://www.zdravlje.gov.rs/downloads/2013/Septembar/Avgust2013UredbaRanoOtkrivanjeKarcinomaDojke.pdf>
22. Nacionalni vodič kliničke prakse. Minimalne kliničke preporuke za dijagnostiku, lečenje , adjuvantnu terapiju i praćenje pacijenata sa primarnim karcinomom dojke (linkom na <http://www.onk.ns.ac.rs/vodic-NVKP.pdf>)
23. Tabar L, Yen MF, Vitak B, et al: Mammography service screening and mortality in breast cancer patients: 20-year follow- up before and after introduction of screening. *Lancet* 2003;361:1405-1410.
24. Parkin, M., et al., The fraction of cancer attributable to lifestyle and environmental factors in the UK in 2010. *BJC* 2011. 105, Supp. 2.
25. Beral V; Million Women Study Collaborators. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *The Lancet* 2003;362(9382):419-427. doi:10.1016/S0140-6736(03)14065-2
26. Breast. In: Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al., eds.: *AJCC Cancer Staging Manual*. 7th ed. New York, NY: Springer, 2010, pp 347-76.
27. Yeatman TJ, Cantor AB, Smith TJ, et al.: Tumor biology of infiltrating lobular carcinoma. Implications for management. *Ann Surg* 222 (4): 549-59; discussion 559-61, 1995.
28. Chaney AW, Pollack A, McNeese MD, et al.: Primary treatment of cystosarcoma phyllodes of the breast. *Cancer* 89 (7): 1502-11, 2000.
29. Carter BA, Page DL: Phyllodes tumor of the breast: local recurrence versus metastatic capacity. *Hum Pathol* 35 (9): 1051-2, 2004.
30. F.A. Tavassoéli FA, Devilee P. *Pathology and Genetics of Tumours of the Breast and Female Genital Organs (IARC WHO Classification of Tumors)*, 2003.
31. Fabbri A. *Histological Classification of Breast Cancer*. Springer, 2008.
32. Lee S, Jain P, Jethwa S, Tripathy D, Mary W. Yamashita M. Radiologist's Role in Breast Cancer Staging: Providing Key Information for Clinicians. *RadioGraphics* 2014; 34:330–342. DOI: <http://dx.doi.org/10.1148/rg.342135071>.

33. American Joint Committee on Cancer. Breast. In: Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al, eds. AJCC cancer staging manual. 7th ed. New York, NY: Springer, 2010; 347–376.
34. Breast cancer survival rates by stage. American Cancer Society. National Cancer Data Base. Preuzeto sa internet stranice <http://www.cancer.org/cancer/breastcancer/detailedguide/breast-cancer-survival-by-stage>.
35. American College of Radiology (AIIP) Breast Imaging Reporting and Data System Atlas (BI-RADS Atlas). Reston, Va: American College of Radiology; 2003.
36. Martin KE, Helvie MA, Zhou C, et al. Mammographic density measured with quantitative computer aided method: comparison with radiologists' estimates and BI RADS categories. *Radiology* 2006;240(3):656-665.
37. Nicholson, B. T., A. P. LoRusso, et al. Accuracy of assigned BI-RADS breast density category definitions. *Acad Radiol* 2006; 13(9): 1143-1149.
38. Kontos D, Bakić P, Carton AK, Troxel A, Connant E, Maidment A. Parenchymal Texture Analysis in Digital Breast Tomosynthesis for Breast Cancer Risk Estimation. A preliminary Study. *Academic Radiology* 2009; [Vol](#)16, Issue 3: 283–298
39. Wolfe JN. Risk for breast cancer development determined by mammographic parenchymal pattern. *Cancer* 1976;37 (5): 2486-92
40. Boyd NF, Byng JW, Jong RA et-al. Quantitative classification of mammographic densities and breast cancer risk: results from the Canadian National Breast Screening Study. *J. Natl. Cancer Inst* 1995;87 (9): 670-5.
41. Gram IT, Funkhouser E, Tabár L. The Tabár classification of mammographic parenchymal patterns. *Eur J Radiol.* 1997;24 (2): 131-6.
42. Preuzeto sa internet stranice Američkog društva za rak, linkom na internet stranicu <http://www.cancer.org/cancer/breastcancer/detailedguide/breast-cancer-risk-factors/index>
43. Jihns PC, Zatte MJ. X-ray characterisation of normal and neoplastic breast tissues. *Phys ed Biol* 1987;32:675-93
44. Wolfe JN. Breast patterns as an index risk for developing breast cancer. *Am J Roentgenol* 1976;126:1130-7.
45. Grady D. New laws and a divisive componentnt to breast screening. [www.nytimes.com/2010/10/25/health/laws-tell-ammogram-clinics-to-adress-breast-density.html](http://www.nytimes.com/2010/10/25/health/laws-tell-ammogram-clinics-to-adress-breast-density.html). Published Octobar 24, 2012.

46. Medical devices: Selenia Dimensions 3D System-P090003.US Food and Drug Administration.[www.fda.gov/medicalDevices/ProductsandMedicalProcedures/DeviApprovalandClearances/RecentlzApprovedDevices/ucm\\_246400.htm](http://www.fda.gov/medicalDevices/ProductsandMedicalProcedures/DeviApprovalandClearances/RecentlzApprovedDevices/ucm_246400.htm)
47. Smith A.Fundamentals of breast tomosynthesis.[www.hologica.com/data/WP-00007](http://www.hologica.com/data/WP-00007)
48. Schreer I.Dense breast tissue as important risk factor for breast cancer and implications for early detections. *Breast Care (Basel)* 2009;4(2):89-92.
49. Women with dense breast have higher risk of more aggressive cancer. [Breastcancer.org](http://Breastcancer.org).[www.breastcancer.org/research-news/20110801](http://www.breastcancer.org/research-news/20110801)
50. Boyd NF, Martin LJ, Bronskill M, Zaffe MJ, Duric N.Minkin S. Breast tissue composition and susceptibility to breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2010;102:102(16):1224-1237.
51. Long LC, Gogna A,Pant R, Ng FC,Sim LS. Supplementary breast ultrasound screening in Asian women with negative but dense mammogram-a pilot study. *Ann Acad Med Singapore* 2012;41(10):432-439.
52. McCormack VA, Dos Santos Silva I. Breast density and parenchymal patterns as markers of breast cancer risk : a meta analysis, *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006;15(6):1159-1169.
53. Boyd NF, et al. Heritability of mammographic density, a risk factor for breast cancer. *N Engl J Med* 2002 ; 347(12):886-894.
54. Preuzeto sa internet stranice nacionalnog instituta za rak <http://www.cancer.gov/bcrisktool/> linkom na <http://www.cancer.gov/bcrisktool/about-tool.aspx>
55. Preuzeto sa internet stranice <http://www.ems-trials.org/riskevaluator/>
56. Travis LB et al. Breast cancer following radiotherapy and chemotherapy among young women with Hodgkin disease. *JAMA* 2003;290(4):465-75.
57. Lee AJ et al. BOADICEA breast cancer risk prediction model: updates to cancer incidences, tumour pathology and web interface. *British Journal of Cancer* 2014;110, 535–545 doi:10.1038/bjc.2013.730
58. Preuzeto sa sajta nacionalnog instituta za rak SAD-a; [www.cancer.gov](http://www.cancer.gov) linkom na internet stranicu <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/breast/healthprofessional>



59. Preuzeto sa sajta <http://www.breastcancer.org/treatment>
60. D’Orsi CJ, Kopans DB. Mammography interpretation: the BI-RADS<sup>®</sup> method. *Am Fam Physician* 1997; 55:1548–50.
61. American College of Radiology. Breast Imaging Reporting and Data System<sup>®</sup> (BI-RADS<sup>®</sup>). Reston, Va: American College of Radiology; 1992.
62. American College of Radiology. Breast Imaging Reporting and Data System<sup>®</sup> (BI-RADS<sup>®</sup>). 2. Reston, Va: American College of Radiology; 1995.
63. American College of Radiology. Breast Imaging Reporting and Data System<sup>®</sup> (BI-RADS<sup>®</sup>). 3. Reston, Va: American College of Radiology; 1998.
64. American College of Radiology. Breast Imaging Reporting and Data System<sup>®</sup> (BI-RADS<sup>®</sup>). 5. Reston, Va: American College of Radiology; 2013.
65. Heilbrunn KS. The American College of Radiology’s mammography lexicon: barking up the wrong tree? *AJR Am J Roentgenol.* 1994; 162:593–4
66. Preuzeto sa sajta [www.acr.org](http://www.acr.org)
67. Preuzeto sa sajta [www.radiologyassistant](http://www.radiologyassistant) link na Burnside ES, Sickles EA, Bassett LW, Rubin DL, Lee CH, Ikeida DM, Mendelson EB, Wilcox PA, Butler PF, D’Orsi CJ. The ACR BI-RADS experience: learning from
68. Gold RH. The evolution of mammography. *Radiol Clin North Am.* 1992; 30(1): 1-19
69. Gold RH, Bassett LW, Widoff BE. Highlights from the history of mammography. *Radiographics.* 1990;10;(6):1111-31.
70. Lerner BH. ”To see today with the eyes of tomorrow”: A history of screening mammography. *Can Bull Med Hist.* 2003;20(2):299-321.
71. Kopans D. Breast Imaging. 3<sup>rd</sup> edition , Lippincott Williams & Wilkins, 2006.
72. Flower, Maggie A., ed. *Webb's physics of medical imaging.* CRC Press, 2012
73. Dendy, Palin P, and Heaton B. *Physics for diagnostic radiology.* CRC Press, 2011.
74. Hubbard LB. AAPM tutorial. Mammography as a Radiographic System. *RadioGraphics* 1990; 10(1):103-113. doi. 10.1148/radiographics.10.1.2296682

75. Yaffe MJ. AAPM tutorial. Physics of mammography: image recording process. *RadioGraphics*, 1990;10: 341-363.doi. 10.1148/radiographics.10.2.2183301
76. Seibert JA.AAPM/RSNA physics tutorial for residents. X-ray generators. *RadioGraphics*,1997;17:1533-1557. doi10.1148/radiographics.17.6.9397462
77. McCollough CH. AAPM/PSNA physics tutorial for residents. X-ray production. *RadioGraphics*, 1997; 17:967-984
78. Vyborny CJ. Image quality and clinical radiographic examination. *RadioGraphics*,1997, 17:479-498.doi 10.1148/radiographics.17.2.9084085
79. Kitts EI. Physics and chemistry of film processing. *RadioGraphics*,1996;16:1467-1479.doi. 10.1148/radiographics.16.6.8946547
80. X-ray tubes.*RadioGraphics*,1997;17:1259-1269. doi10.1148/radiographics.17.5.9308113
81. Pace LE, Keating NL. A systematic assessment of benefits and risk to guide breast cancer screening decisions. *JAMA* 2014;311(13):1327-35. doi: 10.1001/jama.2014.1398.
82. Marmot MG, Altman DG, CAmeron DA, Dewar JA, Thimpson SG,Wilcox M.The benefits and harms of breast cancer screening: an independet rewiw. *Lancet*. 2012; 380(9855):1778-86. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61611-0.
83. De Groot JE, Broeders MJ, Branderhorst W, den Heeten GJ, Grimbergen CA. A novel approach to mammographic breast compression: Improved standardization and reduced discomfort by controlling pressure instead of force.*Med Phys* 2013; 40(8):081901. doi: 10.1118/1.4812418.
84. O'Leary D, Grant T and Rainford L.Image quality and compression force: the forgotten link in optimisation digital mammography? *Breast Cancer Research* 2011; 13 (Suppl 1):P10 doi:10.1186/bcr2962
85. Sickles EA. Magnification film mammography:image quality and clinical studies.*RadioGraphics* 1997;125 (1).
86. Carneyatal PA, "Individual and combined effects of age, breast density and hormone replacement therapy use on accuracy of screening mammography" *Ann.Inntern.Med*. 2003;Vol. 138:168-175.

87. Committee on Technologies for the Early Detection of Breast Cancer, Mammography and Beyond: Developing Technologies for the Early Detection of Breast Cancer, S.J. Najs, I.C. Henderson and J.C. Lashof, eds, National Cancer Policy Board Washington D.C., National Academy Press, 2001.
88. Huynh PT, Jarolimek AM and Daye S. "The false-negative mammogram" *Radiographics* 1998;Vol.18, No5:1137 – 1154.
89. Ciralj O, Bećirić S, Arandić D, Košutić D, Kovačević M. Mammography radiation dose: initial results from Serbia based on mean glandular dose assessment for phantoms and patients *Radiat Prot Dosimetry* 2010;140(1): 75-80.
90. Kellaranta A, Torio P, Timonen M, Komiss S, Kortensniemi M. Conformance of mean glandular dose from phantom and patient data in mamography. *Radiat Prot Dosimetry* 2014. doi: 10.1093/rpd/ncu261
91. Sprawls P: *The Physical Principles of Medical Imaging*, Second Edition. Medical Physics Publishing, Madison, Wisconsin, 2000.
92. Krug KB, Stutzer H, Schroder R, Boecker J, Poggenborg J, Lackner K. Image quality of digital direct flat-panel mammography versus an analog screen-film technique using a low-contrast phantom. *AJR Am J Roentgenol* 2008;191(3):W80-8. doi: 10.2214/AJR.07.2870.
93. Pisano ED, Yaffe MJ. Digital mammography. *Radiology* 2005; 234:353–362
94. Bick U, Diekmann. Digital mammography: what do we and what don't we know? *Eur Radiol* 2007; 17(8):1931-42.
95. Bushberg JT, Seibert JA, Leidholdt EM, Boone JM: *Essential Physics of Medical Imaging*. Second edition. Williams and Wilkens, Baltimore, Maryland, 2002.
96. European Protocol for the Quality Control of the Physical and Technical Aspects of Mammography Screening (EUREF). "European Guidelines for Quality Assurance in Mammography Screening", 2006.
97. Farria DM, Bassett LW, Kimme-Smith C, DeBruhl N: Mammography Quality Assurance from A to Z. *RadioGraphics* 1994; 14:371-385
98. Patterson SK, Roubidoux. Update on new technologies in digital mammography. *Int J Womens Health*. 2014;14(6):781-8. doi: 10.2147/IJWH.S49332.
99. Smith AP, Hall PA, Marcello DM. Emerging technologies in breast cancer detection *Radiol Manage* 2004;26(4):16-24

100. Zanca F, Van Ongeval C, Jacobs J, Marchal G, Bosmans H. A quantitative method for evaluating the detectability of lesions in digital mammography. *Radiat Prot Dosimetry* 2008;129(1-3):214-8. doi: 10.1093/rpd/ncn049
101. Sounders RS, Samei E. The effect of breast compression on mass conspicuity in digital mammography. *Med Phys* 2008;35(10):4464-73.
102. Hendrick ER, Pisano EA, Averbukh A, Moran C, Berns EA, Yaffe MJ, Herman B, Acharyya S, Constantine Gatsonis C: Comparison of Acquisition Parameters and Breast Dose in Digital Mammography and ScreenFilm Mammography in the American College of Radiology Imaging Network Digital Mammographic Imaging Screening Trial. *AJR* 2010; 194:362–369
103. Ciraj-Bjelac O, Beciric S, Arandjic D, Kosutic D, Kovacevic M. Mammography radiation dose: initial results from Serbia based on mean glandular dose assessment for phantoms and patients. *Radiat Prot Dosimetry* 2010;140(1):75-80. doi: 10.1093/rpd/ncq040
104. Quality assurance guidelines for mammography including radiographic quality control. National Quality Assurance Quality Assurance Coordinating Group for Radiography. NHSBSP Publication No 63, 2006.
105. Karssemeijer N. et al. Breast Cancer Screening Results 5 Years after Introduction of Digital Mammography in a Population-based Screening Program. *Radiology* 2009;253(2):353-358.
106. Fischmann A, Siegmann KC, Wesebe A, Claussen CD, Müller-Schimpfle M: Comparison of full-field digital mammography and film–screen mammography: image quality and lesion detection. *The British Journal of Radiology*, 2005; 78:312-315.
107. Warren LM, Given-Wilson RM, Wallis MG, Cooke J, Halling-Brown MD, Mackenzie A, Chakraborty DP, Bosmans H, Dance DR, Young KC. The effect of image processing on the detection of cancers in digital mammography. *AJR Am J Roentgenol* 2014;203(2):387-93. doi: 10.2214/AJR.13.11812.
108. Woloshin S, Schwartz LM: The Benefits and Harms of Mammography Screening: Understanding the Trade-offs. *JAMA* 2010; 303:164-165
109. Lewin JM, D’Orsi CJ, Hendrick RE: Clinical comparison of full field digital mammography and screen-film mammography for detection of breast cancer. *AJR* 2002; 179:671–67

110. Skaane P. Studies comparing screen film mammography and full-field digital mammography in breast cancer screening: updated review. *Acta Radiol.* 2009;50(1):3-14. doi: 10.1080/02841850802563269
111. Grant, D. G. Tomosynthesis: a three-dimensional radio-graphic imaging technique. *IEEE Trans. Biomed. Eng. BME-* 19, 20–28 (1972).
112. Bochud, F. O., Valley, J. F., Verdun, F. R., Hessler, C. and Schnyder, P. Estimation of the noisy component of anatomical backgrounds. *Med. Phys* 1999;26:1365–1370
113. Tingberg A. X-Ray tomosynthesis: a review of its use for breast and chest imaging.. *Radiation Prot Dosimetry* 2010;139(1-3):100-7. doi: 10.1093/rpd/ncq099.
114. A. Dobbins JT., 3rd Tomosynthesis imaging: at a translational crossroads. *Medical physics* 2009;36(6):1956–67.
115. B. Dobbins JT, 3rd, Godfrey DJ. Digital x-ray tomosynthesis: current state of the art and clinical potential. *Physics in medicine and biology* 2003;48(19):R65–106.
116. <http://www.hologic.com/products/imaging/mammography/selenia-dimensions-mammography-system#sthash.rTWRqV30.dpuf>
117. Dobbins JT., 3rd Tomosynthesis imaging: at a translational crossroads. *Medical physics* 2009;36(6):1956–67.
118. B. Dobbins JT, 3rd, Godfrey DJ. Digital x-ray tomosynthesis: current state of the art and clinical potential. *Physics in medicine and biology* 2003;48(19):R65–106.
119. Feng SS, Sechopoulos I. Clinical digital breast tomosynthesis system: dosimetric characterization. *Radiology* 2012;263(1):35–42
120. Ogar T, Kahn T, Gosch D. Average glandular dose in digital mammography and breast tomosynthesis. *Rofo.* 2012;184(10):911-8.
121. Skaane P, Gullien R, Bjørndal H, et al. Digital breast tomosynthesis (DBT): initial experience in a clinical setting. *Acta Radiol* 2012;53(5):524–529.
122. Michell MJ, Iqbal A, Wasan RK, et al. A comparison of the accuracy of film-screen mammography, full-field digital mammography, and digital breast tomosynthesis. *Clin Radiol* 2012;67(10):976–981.

123. Rafferty EA, Park JM, Philpotts LE, et al. Assessing radiologist performance using combined digital mammography and breast tomosynthesis compared with digital mammography alone: results of a multicenter, multireader trial. *Radiology* 2013;266(1):104–113.
124. Skaane P, Bandos AI, Gullien R, et al. Comparison of digital mammography alone and digital mammography plus tomosynthesis in a population-base screening program. *Radiology* 2013;267(1):47–56.
125. Gur D, Abrams GS, Chough DM, et al. Digital breast tomosynthesis: observer performance study. *AJR Am J Roentgenol* 2009;193(2):586–591.
126. Svahn T, Andersson I, Chakraborty D, et al. The diagnostic accuracy of dual-view digital mammography single-view breast tomosynthesis and a dual-view combination of breast tomosynthesis and digital mammography in a free-response observer performance study. *Radiat Prot Dosimetry* 2010;139(1–3):113–117.
127. Gur D, Bandos AI, Rockette HE, et al. Localized detection and classification of abnormalities on FFDM and tomosynthesis examinations rated under an FROC paradigm. *AJR Am J Roentgenol* 2011;196(3):737–741.
128. Wallis MG, Moa E, Zanca F, Leifland K, Danielsson M. Two-view and single-view tomosynthesis versus full-field digital mammography: high-resolution x-ray imaging observer study. *Radiology* 2012;262(3):788–796
129. Bernardi D, Ciatto S, Pellegrini M, et al. Prospective study of breast tomosynthesis as a triage to assessment in screening. *Breast Cancer Res Treat* 2012;133(1):267–271.
130. Noroozian M, Hadjiiski L, Rahnam Moghadam S, et al. Digital breast tomosynthesis is comparable mammographic spot views for mass characterization. *Radiology* 2012;262(1):61–6.
131. Conant EF, Gavenonis SC, Weinstein SP, Schnall MD, Kontos D. Early implementation of digital breast tomosynthesis: comparison of call-back and cancer detection rates in a clinical screening practice (abstr). In: *Radiological Society of North America Scientific Assembly and Annual Meeting Program*. Oak Brook, Ill: Radiological Society of North America, 2012; 239.
132. Rose SL, Tidwell AL, Bujnoch LJ, Kushwaha AC, Nordmann AS, Sexton RS Jr. Implementation of breast tomosynthesis in a routine screening practice: an observational study. *AJR Am J Roentgenol* 2013;200(6):1401–1408.

133. Förnvik D, Zackrisson S, Ljungberg O, et al. Breast tomosynthesis: accuracy of tumor measurement compared with digital mammography and ultrasonography. *Acta Radiol* 2010;51(3):240–247.
134. Meacock LM, Mombelloni S, Iqbal Am Akbar A, Wang Z, Michell MJ. The accuracy of breast cancer size measurement: digital breast tomosynthesis (DBT) vs.2D digital mammography (DM). Presented at the 22nd annual meeting off the ECR, Vienna, Austa
135. Roth RG, Maidment ADA, Weinsteins S, Roth SO, Connan EF. Digital breast tomosynthtesis: lessons learned from early clinical implementation. *RadioGraphics* 2014;34:E89-E102
136. Park J, Franken EA, Garg M, Fajardo LL, Niklason LT. MD. Breast Tomosynthesis: Present Considerations and Future Applications . *RadioGraphics* 2007;27:S231–S240
137. Spangler ML.et al. Detection and Classification of Calcifications on Digital Breast Tomosynthesis and 2D Digital Mammography: A Comparison . *American Journal of Roentgenology* 2011; 196:2:320-324
138. Destounis SV, Arieno AL, Morgan RC. Preliminary clinical experience with digital breast tomosynthesis in the visualization of breast microcalcifications. *J Clin Imaging Sci* 2013;31:3:65. doi: 10.4103/2156-7514.124099
139. Cardenosa G. *Breast Imaging Companion*, 2nd edition. Philadelphia: Lippincot Williams & Wilkins; 2001.
140. Ricci P, Maggini E, Mancuso E, Lodise, Cantisani V,Catalano C. Clinical application of breast elastography: State of the art. *European Journal of Radiology* 2014;83(3):429-437.
141. Stavros AT. *Breast ultrasound*. Philadelphia: Lippincot Williams & Wilkins; 2004
142. Stavros AT, Thickman D, Rapp CL, et al. Solid breast nodules: Use of sonography to distinguish between benign and malignant lesions. *Radiology* 1995;196:123-134.
143. Satake, H., Nishio, A., Ikeda, M. et al. Predictive value for malignancy of suspicious breast masses of BI-RADS categories 4 and 5 using ultrasound elastography and MR diffusion-weighted imaging. *AJR* 2011; 196: 202–209
144. Goddi, A., Bonardi, M., Alessi, S. et al. Breast elastography: a literature review. *Journal of Ultrasound* 2012; 15: 192–198.

145. Gong, X., Xu, Q., Xu, Z. et al. Real-time elastography for the differentiation of benign and malignant breast lesions: a meta-analysis. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2011;130:11–18
146. Mendelson EB, Böhm-Vélez M, Berg WA, et al. AIIP BI-RADS Ultrasound. In: *ACR BI-RADS® Atlas, Breast Imaging Reporting and Data System*. Reston, VA, American College of Radiology; 2013.
147. Fischer, T., Peisker, U., Fiedor, S. et al. Significant differentiation of focal breast lesions: raw data-based calculation of strain ratio. *Ultraschall in der Medizin* 2012; 33: 372–379
148. Heinig J, Witteler R, Schmitz R, Kiesel L, Steinhard. Accuracy of classification of breast ultrasound findings based on criteria used for BI-RADS. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 2008;32 (4): 573–578.
149. Meng, W., Zhang, G., Wu, C. et al. Preliminary results of acoustic radiation force impulse (ARFI) ultrasound imaging of breast lesions. *Ultrasound in Medicine and Biology* 2011;37:1436e43
150. Kolb TM, Lichy J, Newhouse JH. Comparison of the performance of screening mammography, physical examination, and breast US and evaluation of factors that influence them: An analysis of 27,825 patient evaluations. *Radiology* 2002;225:165-175.
151. Buchberger W, DeKoeckoik-Doll P, Springer P, Obrist P, Dunser M. Incidental findings on sonography of the breast: clinical significance and diagnostic workup. *Am Roentgenol* 1999;173:921-927
152. Kopans DB .Breast cancer screening with ultrasonography. *Lancet* 1999; 354: 2096-97
153. Berg WA, Blume JD, Cormack JB et al. Combined screening with ultrasound and mammography vs mammography alone in women at elevated risk of breast cancer. *JAMA* 2008;299:2151-2163
154. Szopinski KT, Pajk AM, Wysocki M, et al. Tissue harmonic imaging: Utility in breast sonography. *J ultrasound Med* 2003;22:479-487.
155. Clevert DA, Jung EA, Jungius KP, Ertan K, Kubale R. Value of tissue harmonic imaging (THI) and contrast harmonic imaging (CHI) in detection and characterisation of breast tumours. *Eur Radiol* 2007;17(1):1–10
156. Kelly K, Dean KM, Comulada WS, Lee SJ. Breast cancer detection using automated whole breast ultrasound and mammography in radiographically dense breasts. *EurRadiol* 2010;20:734-742.
157. Koprivšek K., MR snimanje i protonska MR spektroskopija u diferencijaciji metastatskih tumora mozga, Doktorska disertacija, Beograd, 2004



158. Bowtell R, Mansfield P. Gradient coil design using active magnetic screening. *Magn Reson Med* 1991;17:15-21.
159. Roemer PB, Edelstein WA, Hayes CE, Souza SP, Mueller OM. The NMR phased-array. *Magn Reson Med* 1990;16:192-225
160. Heywang SH, Wolf A, Pruss E, et al. MR imaging of the breast with Gd-DTPA: use and limitations. *Radiology* 1989;71:95-103.
161. Morris E, Liberman L, Breast MRI: diagnosis and intervention. New York: Springer; 2005.
162. Fisher U. Practical MR Mammography. New York: Thieme; 2004.
163. Degani H, Gusic V, Weinstein D, et al. Mapping pathophysiological features of breast tumors by MRI at high spatial resolution. *Nat Med* 1997;3:780-782
164. Knopp MV, Weiss E, Sinn HP, et al. Pathophysiologic basis of contrast enhancement in breast tumors. *J Magn Reson Imaging* 1999;10:260-266.
165. Brown MA, Ojeda-Fournier H, Djilas D, El-Azzazi, Semelka R. Women's Imaging: MRI with Multimodality Correlation. Wiley-Blackwell, 2014.
166. Bogdanović Stojanović D., Magnetno rezonantna mamografija u komparaciji sa drugim radiološkim metodama u diferenciranju lezija kod poštredne operacije dojke, Doktorska disertacija, Novi Sad, 2007.
167. Hayes C, Padhani AR, Leach MO. Assessing changes in tumor vascular function using dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *NMR Biomed* 2002; 15:154-163.
168. Warner E, Plewes DB, Shumak RS, et al. Comparison of breast magnetic resonance imaging, mammography, and ultrasound for surveillance of women at high risk for hereditary breast cancer. *J Clin Oncol* 2001;19:3524-31.
169. Orel SG, Schnall MD. MR imaging of the breast for the detection, diagnosis, and staging of breast cancer. *Radiology* 2001;220:13-30.
170. Esserman L, Hylton N, Yassa L, et al. Utility of magnetic resonance imaging in the management of breast cancer: evidence for improved preoperative staging. *J Clin Oncol* 1999;17:110-119
171. Dizdarević S, Prvulović N. CT i MR dijagnostika dojke. In: Beneš Milic S, urednik. Ultrazvučna dijagnostika dojke 1<sup>st</sup> ed. Tuzla: Bosanska riječ; 2012.
172. Наташа Првуловић., „Магнетно резонантна спектроскопија у диферентовању малигних од бенигних лезија дојке”, Магистарски рад, Нови Сад, 2009.
173. Mekasut N. Mammography from Past to Present. *The Bangkok Medical Journal* 2011;Vol 1.

174. Singh, V, Saunders C, Wylie L, Bourke A. New Diagnostic techniques for breast cancer detection. *Future Oncol.*2008; 4(4):501-513.
175. Gheonea GI, Pegza R, Lascu L, Bondari S, Stoica Z, Bondar A. The Role of Imaging Techniques in Diagnosis of Breast Cancer. *Current Health Sciences Journal* 2011; 37(2):55-61.
176. Azar FS. Imaging Techniques for Detecting Breast Cancer: Survey and Perspectives.2000. Dept. of BioEngineering, U. of Penn. Technical Report MS-BE-00-02, MS-CIS-00-11
177. Houssami N, Skaane P. Overview of the evidence on digital breast tomosynthesis in breast cancer detection. *Breast.* 2013;22(2):101-8. doi: 10.1016/j.breast.2013.01.017.
178. Souza FH, Wendland EM, Rosa MI, et al.: Is full-field digital mammography more accurate than screen-film mammography in overall population screening? A systematic review and meta-analysis. *Breast* 2013;22 (3): 217-24.
179. Pisano ED, Gatsonis C, Hendrick E, et al.: Diagnostic performance of digital versus film mammography for breast-cancer screening. *N Engl J Med* 2005;353(17): 1773-83.
180. Pisano ED, Hendrick RE, Yaffe MJ, et al.: Diagnostic accuracy of digital versus film mammography: exploratory analysis of selected population subgroups in DMIST. *Radiology* 2008; 246 (2): 376-83.
181. Kerlikowske K, Hubbard RA, Miglioretti DL, et al.: Comparative effectiveness of digital versus film-screen mammography in community practice in the United States: a cohort study. *Ann Intern Med* 2011; 155 (8): 493-502.
182. Van Luijt PA, Fracheboud J, Heijnsdijk EA, et al.: Nation-wide data on screening performance during the transition to digital mammography: observations in 6 million screens. *Eur J Cancer* 49 (16):3517-25, 2013
183. Haas BM, Kalra V, Geisel J, Raghu M, Durand M, Philpotts LE. Comparison of tomosynthesis plus digital mammography and digital mammography alone for breast cancer screening. *Radiology* 2013;269(3):694-700. doi: 10.1148/radiol.13130307.
184. Ciatto S, Houssami N, Bernardi D, et al.: Integration of 3D digital mammography with tomosynthesis for population breast-cancer screening (STORM): a prospective comparison study. *Lancet Oncol* 2013,14 (7): 583-9.
185. Rose SL, Tidwell AL, Bujnoch LJ, et al.: Implementation of breast tomosynthesis in a routine screening practice: an observational study. *AJR Am J Roentgenol* 2013;200(6): 1401-8.
186. Friedewald SM, Rafferty EA, Rose SL, et al.: Breast cancer screening using tomosynthesis in combination with digital mammography. *JAMA* 2014;311(24): 2499-507.

187. Greenberg JS, Javitt MC, Katzen J, et al.: Clinical performance metrics of 3D digital breast tomosynthesis compared with 2D digital mammography for breast cancer screening in community practice. *AJR* 2014; 203 (3): 687-9.
188. Gur D, Abrams GS, Chough DM, et al. *AJR; American Journal of Roentgenology*. Vol. 193. 2009. Digital breast tomosynthesis: observer performance study; pp. 586–591.
189. Helvie MA, Roubidoux MA, Hadjiiski L, Zhang Y, Carson PL, Chan H-P. Tomosynthesis mammography versus conventional mammography: comparison of breast masses detection and characterization. *Radiological Society of North America 93rd Scientific Assembly and Annual Meeting; Chicago, IL. 2007.*
190. Lo JY, Durham NC, Baker JA. Breast tomosynthesis: assessing patient compression, comfort, and preference. *Radiologic Society of North America 92nd Scientific Assembly and Annual Meeting; Chicago, IL. 2006.*
191. Teertstra H, Loo C, van den Bosch M, et al. Breast tomosynthesis in clinical practice: initial results. *European Radiology*. 2010;20(1):16–24.
192. <http://www.carestream.com/blog/2014/10/22/digital-breast-tomosynthesis-necessary-imaging-dense-breast-tissue/>
193. Banks E, Reeves G, Beral V, et al.: Influence of personal characteristics of individual women on sensitivity and specificity of mammography in the Million Women Study: cohort study. *BMJ* 2004;329(7464): 477.
194. Bozd NF et al. Heritability of mammographic density, a risk factor for breast cancer. *NEJM* 2002; 347(12)886-894.
195. Wolfe JN, Risk for breast cancer development determined by mammographic parenchymal pattern. *Cancer* 1976;37:2486-92.
196. Krook PM. Mammographic parenchymal patterns as risk indicators for incident cancer in a screening program: an extended analysis. *AJR Am J Roentgenol* 1978;131:1031-5.
197. Egan RL, Mosteller RC. Breast cancer mammography patterns. *Cancer* 1977;40:2087-90.
198. Threatt B, Norbeck JM, Ullman NS, Kummer R, Roselle P. Association between mammographic parenchymal pattern classification and incidence of breast cancer. *Cancer* 1980;45:2550-6.

199. Krook PM, Carlile T, Bush W, Hall MH. Mammographic parenchymal patterns as a risk indicator for prevalent and incident cancer. *Cancer* 1978;41:1093-7.
200. Egan RL, McSweeney MB. Mammographic parenchymal patterns and risk of breast cancer. *Radiology* 1979;133:65-70.
201. Moskowitz M, Gartside P, McLaughlin C. Mammographic patterns as markers for high-risk benign breast disease and incident cancers. *Radiology* 1980;134:293-5.
202. Tabar L, Dean PB. Mammographic parenchymal patterns: risk indicator for breast cancer? *JAMA* 1982;247:185-9.
203. Witt I, Hansen HS, Brunner S. The risk of developing breast cancer in relation to mammography findings. *Eur J Radiol* 1984;4:65-7.
204. Gravelle IH, Bulstrode JC, Bulbrook RD, Hayward JL, Wang DY. The relation between radiological patterns of the breast and body weight and height. *Br J Radiol* 1982;55:23-5.
205. Thurfjell E, Hsieh CC, Lipworth L, Ekblom A, Adami HO, Trichopoulos D. Breast size and mammographic pattern in relation to breast cancer risk. *Eur J Cancer Prev* 1996;5:37-41.
206. Ciatto S, Zappa M. A prospective study of the value of mammographic patterns as indicators of breast cancer risk in a screening experience. *Eur J Radiol* 1993;17:122-5.
207. Kato I, Beinart C, Bleich A, Su S, Kim M, Toniolo PG. A nested case-control study of mammographic patterns, breast volume, and breast cancer (New York City, NY, United States). *Cancer Causes Control* 1995;6:431-8.
208. Byrne C, Schairer C, Wolfe J, et al. Mammographic features and breast cancer risk: effects with time, age, and menopause status. *J Natl Cancer Inst* 1995;87:1622-9.
209. Saftlas AF, Wolfe JN, Hoover RN, et al. Mammographic parenchymal patterns as indicators of breast cancer risk. *Am J Epidemiol* 1989;129:518-26.
210. Sala E, Warren R, McCann J, Duffy S, Day N, Luben R. Mammographic parenchymal patterns and mode of detection: implications for the breast screening programme. *J Med Screen* 1998;5:207-12.

211. Gordon PB, Goldenberg SL. Malignant breast masses detected only by ultrasound. A retrospective review. *Cancer* 1995;76:626-30.
212. Kaplan SS. Clinical utility of bilateral whole-breast US in the evaluation of women with dense breast tissue. *Radiology* 2001;221:641-64.
213. Buchberger W, Niehoff A, Obrist P, DeKoekkoek-Doll P, Dunser M. Clinically and mammographically occult breast lesions: detection and classification with high resolution sonography. *Semin Ultrasound CT MR* 2000;21:325-36.
214. Crystal P, Strano SD, Shcharynski S, Koretz MJ. Using sonography to screen women with mammographically dense breasts. *AJR* 2003;181:177-82.
215. Lee CH et al. Breast Cancer Screening With Imaging: Recommendations From the Society of Breast imaging and the ACR on the Use of Mammography, Breast MRI , Breast Ultrasound, and Other Technologies for the Detection of Clinically Occult Breast cancer. *J Am Coll Radiol* 2010;7:18-27.
216. <http://www.fda.gov>, link na tekst - <http://www.fda.gov/RadiationEmittingProducts/MammographyQualityStandardsActandProgram/Guidance/PolicyGuidanceHelpSystem/ucm052174.htm>, 10/08/2014
217. Elmore J et al. Variability in Interpretive Performance at Screening Mammography and Radiologists' Characteristics Associated with Accuracy. *Radiology* 2009; 253(3): 641–651. doi: 10.1148/radiol.2533082308
218. Buist DS. et al. Effect of Radiologists' Diagnostic Work-up Volume on Interpretive Performance *Radiology* 2014;273:351–364.