



**UNIVERZITET U NOVOM SADU
MEDICINSKI FAKULTET
DOKTORSKE STUDIJE KLINIČKE MEDICINE**

**KORELACIJA KONTRASTNE MAGNETNO-
REZONANTNE MAMOGRAFIJE I
DIFUZIONOG IMIDŽINGA U KOMPARACIJI
SA PATOHISTOLOŠKIM NALAZOM**

DOKTORSKA DISERTACIJA

**Mentor:
dr Jasmina Boban, naučni saradnik**

**Kandidat:
dr Jelena Marić**

Novi Sad, 2021. godine

**UNIVERZITET U NOVOM SADU
MEDICINSKI FAKULTET**

KLJUČNA DOKUMENTACIJSKA INFORMACIJA

Redni broj: RBR	
Identifikacioni broj: IBR	
Tip dokumentacije: TD	Monografska dokumentacija
Tip zapisa: TZ	Tekstualni štampani materijal
Vrsta rada (dipl., mag., dokt.): VR	Doktorska disertacija
Ime i prezime autora: AU	Jelena Marić
Mentor (titula, ime, prezime, zvanje): MN	dr Jasmina Boban, naučni saradnik
Naslov rada: NR	Korelacija kontrastne magnetno-rezonantne mamografije i difuzionog imidžinga u komparaciji sa patohistološkim nalazom
Jezik publikacije: JP	Srpski (latinica)
Jezik izvoda: JI	srp. / eng.
Zemlja publikovanja: ZP	Republika Srbija
Uže geografsko područje: UGP	Novi Sad, Vojvodina
Godina: GO	2020.
Izdavač: IZ	Autorski reprint
Mesto i adresa: MA	Medicinski fakultet, Novi Sad, Hajduk Veljkova 3
Fizički opis rada: (broj poglavlja / stranica / slika / tabela / grafikona / referenci) FO	broj poglavlja sedam / stranica 114 / slika 22 / tabela 60 / grafikona 21 / referenci 163
Naučna oblast: NO	Medicina
Naučna disciplina: ND	Radiologija

Predmetna odrednica, ključne reči: PO	neoplazme dojke; difuzioni magnetno-rezonantni imidžing; magnetna rezonanca; kontrastna sredstva; diferencijalna dijagnoza
UDK	618.19-006.03/.04-073.7:616-092
Čuva se: ČU	U biblioteci Medicinskog fakulteta, 21000 Novi Sad, Hajduk Veljkova 3
Važna napomena: VN	
Izvod: IZ	<p>Uvod: Difuzioni magnetno-rezonantni imidžing (eng. Diffusion-Weighted Imaging; DWI) je neinvazivna tehnika koja ne zahteva primenu kontrasta, skraćuje vreme pregleda i ima potencijala kao alternativna imidžing metoda dojki bez rizika i troškova koje ima magnetno-rezonantni imidžing sa upotrebom kontrasta (eng. Dynamic-Contrast-Enhanced Magnetic Resonance Imaging; DCE-MRI). Međutim, još uvek nije dovoljno istražena primena difuzionog magnetno-rezonantnog imidžinga u diferencijaciji malignih od benignih lezija na dojci.</p> <p>Ciljevi: Ciljevi ove studije su da se ispita uloga vidljivog koeficijenta difuzije (eng. Apparent Diffusion Coefficient; ADC) u diferencijaciji malignih od benignih tumora i razlikovanju histoloških podtipova malignih lezija, te da se utvrdi korelacija između vrednosti ADC koeficijenta i strukture tkiva dojke, kao i dijagnostička specifičnost DWI i DCE-MRI dojki.</p> <p>Materijal i metode: Ova kohortna studija uključila je 174 pacijentkinje koji su podvrgnute magnetno-rezonantnom pregledu dojki na skeneru jačine 3T. Pacijentkinje su podeljene u dve grupe: ispitivana grupa pacijenata (114 pacijenata sa dokazanim tumorima) i kontrolna grupa (60 zdravih pacijenata). Stotinu i trideset devet lezija (67 malignih i 72 benigne) detektovano je i patohistološki analizirano. Razlike između varijabli su testirane korišćenjem hi-kvadrat testa; korelacije su određene korišćenjem Pearsonovog testa. Za određivanje "cut-off" vrednosti za dijagnostički potencijal korišćena je ROC (eng. Receiver Operating Characteristic) kriva. Statistička značajnost je postavljena na $p < 0,05$.</p>

	<p>Rezultati: Srednje vrednosti ADC koeficijenta bile su značajno niže kod malignih u odnosu na benigne lezije ($0,68 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ vs. $1,12 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, $p < 0,001$). Granična vrednost ADC koeficijenta za benigne lezije bila je $0,792 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ (senzitivnost 98,6%, specifičnost 65,7%), a za maligne lezije $0,993 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ (senzitivnost 98,5%, specifičnost 80,6%). Nije bilo statistički značajnih korelacija između podtipova malignih lezija i vrednosti ADC koeficijenta.</p> <p>Zaključak: DWI je klinički korisna alatka za diferencijaciju malignih od benignih lezija na dojci na osnovu srednjih vrednosti ADC koeficijenta. ADC koeficijent može da ima implikacije u određivanju biološke prirode malignih lezija.</p>
Datum prihvatanja teme od strane Senata: DP	24. septembar 2020. godine
Datum odbrane: DO	
Članovi komisije: (ime i prezime / titula / zvanje / naziv organizacije / status) KO	predsednik: član: član: član: član:

University of Novi Sad
Faculty
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	Jelena Marić, MD
Mentor: MN	Jasmina Boban, MD PhD, Research Associate
Title: TI	Correlation of Contrast Magnetic Resonant Mamography and Diffusion Imaging in Compatibility with Pathohistological Findings
Language of text: LT	Serbian (latin)
Language of abstract: LA	eng. / srp.
Country of publication: CP	Republic of Serbia
Locality of publication: LP	Novi Sad, Vojvodina
Publication year: PY	2020.
Publisher: PU	Author's reprint
Publication place: PP	Faculty of Medicine, Hajduk Veljkova 3, Novi Sad, Serbia
Physical description: (Chapters / pages / figures / tables / graphs / references) PD	Chapters 7/ pages 114 / figures 22 / tables 60 / graphs 21 / references 163
Scientific field SF	Medicine
Scientific discipline SD	Radiology

Subject, Key words SKW	Breast Neoplasms; Diffusion Magnetic Resonance Imaging; Magnetic Resonance Imaging; Contrast Media; Diagnosis, Differential
UC	618.19-006.03/.04-073.7:616-092
Holding data: HD	University of Novi Sad, Library of the Faculty of Medicine, Hajduk Veljkova 3, Novi Sad, Serbia.
Note : N	
Abstract : AB	<p>Introduction: Diffusion-Weighted Imaging (DWI) is a non-invasive technique which does not require application of contrast, reduces scanning time and has the potential as an alternative method of imaging of breasts, without risks and costs that Dynamic-Contrast-Enhanced Magnetic Resonance Imaging (DCE-MRI) has. However, the implication of DWI in the differentiation of benign breast lesions has not yet been sufficiently studied.</p> <p>Aims: The aims of this study were to examine the role of apparent diffusion coefficient (ADC) values in differentiation of malignant from benign tumors and distinguishing histological subtypes of malignant lesions, and to determine correlations between ADC values and breast tumors structure, as well as the diagnostic specificity of DWI and DCE-MRI of breasts.</p> <p>Material and Methods: This cohort-study included 174 female patients who underwent contrast-enhanced breast MR examination on a 3T scanner and were divided into two groups: patient group (114 patients with proven tumors) and control group (60 healthy patients). One-hundred-thirty-nine lesions (67 malignant and 72 benign) were detected and pathohistologically analyzed. Differences between variables were tested using chi-square test; correlations were determined using Pearson's correlation test. For determination of cut off values for diagnostic potential, Receiver Operating Characteristic (ROC) curves were constructed. Statistical significance was set at $p < 0.05$.</p> <p>Results: Mean ADC values were significantly lower in malignant compared to benign lesions ($0.68 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ vs. $1.12 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, $p < 0.001$). The cut off value of ADC for benign lesions was $0.792 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ (sensitivity</p>

	<p>98.6%, specificity 65.7%), and for malignant $0.993 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ (98.5%, 80.6%). There were no significant correlations between malignant lesion subtypes and ADC values.</p> <p>Conclusion: DWI is a clinically useful tool for differentiation of malignant from benign lesions based on mean ADC values. Finally, ADC values might have implications in determination of the biological nature of the malignant lesions.</p>
Accepted on Senate on: AS	24 september 2020
Defended : DE	president: member: member: member: member:

Zahvaljujem se svojim mentorima i prijateljima koji su svojim angažovanjem i nesebičnim savetima pomogli tokom istraživanja, doprinoseći završetku i odbrani ove doktorske disertacije. Posebno se zahvaljujem svojoj porodici na razumevanju i neizmernoj podršci u svim važnim životnim odlukama.

Leni

Sadržaj

1. UVOD	1
1.1. Karcinom dojke tokom istorije	1
1.2. Epidemiologija karcinoma dojke	1
1.3. Patohistološka klasifikacija tumora dojke	3
1.3.1. Klasifikacija benignih lezija u dojkama	3
1.3.2. Klasifikacija karcinoma dojke	5
1.3.2.1. Histopatologija	6
1.3.2.2. Histološki gradus karcinoma	7
1.3.2.3. Procena lokoregionalne proširenosti bolesti (staging) karcinoma dojke i TNM klasifikacija	7
1.3.2.4. Receptorski status	9
1.3.2.5. Prisustvo i odsustvo gena determinisanih DNK klasifikacijom	10
1.4. Sistem standardizacije radioloških izveštaja - BI RADS	11
1.5. Dijagnostički postupci u otkrivanju karcinoma dojke	13
1.5.1. Klinički pregled	14
1.5.2. Radiološka dijagnostika tumora dojke	15
1.5.2.1. Mamografija	15
1.5.2.1.1. Tehničke karakteristike i analogna mamografija	15
1.5.2.1.2. Digitalna mamografija	16
1.5.2.2. Ultrazvuk (ehotomografija)	17
1.5.2.3. Magnetna rezonancija dojki sa primenom kontrasta	19
1.5.2.4. Difuzioni MR pregled dojki	22
1.5.3. Patohistološka dijagnostika tumora dojke	26
2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA	29
2.1. Ciljevi istraživanja	29
2.2. Hipoteze	29
3. MATERIJAL I METODE	30
3.1. Ispitanici	30
3.1.1. Eksperimentalna grupa	30
3.1.2. Kontrolna grupa	31
3.2. Metode	31
3.2.1. MRI dojki	31

3.2.2. Patohistološki nalaz	32
3.2.3. Statistička obrada	32
4. <i>REZULTATI</i>	34
4.1. Karakteristike kontrolne grupe zdravih	34
A) Mamografska/MR mamografska gustina dojki kontrolne grupe zdravih	34
4.2. Karakteristike ispitivane grupe	35
A) Mamografska/MR mamografska gustina dojki ispitivane grupe	35
B) BI RADS kategorizacija	36
C) Patohistološka verifikacija prirode tumorske promene	36
4.2.1. Karakteristike ispitivane grupe sa benignim lezijama	37
A) Gustina dojki ispitivane grupe sa benignim lezijama	37
B) BI RADS kategorizacija	38
C) Patohistološki tip	39
D) ADC koeficijent u grupi sa benignim lezijama	40
E) ADC koeficijent prema mamografskoj ACR kategorizaciji	41
F) ADC koeficijent prema MR mamografskoj ACR kategorizaciji	43
G) DCE-MRI u grupi sa benignim promenama	44
4.2.2. Rezultati dobijeni u grupi malignih lezija	44
A) Gustina dojki ispitivane grupe sa malignim lezijama	44
B) BI RADS kategorizacija	45
C) Patohistološki tip	46
D) ADC koeficijent u grupi malignih lezija	47
E) ADC koeficijent prema mamografskoj ACR kategorizaciji	48
F) ADC koeficijent prema MR mamografskoj ACR kategorizaciji	49
G) DCE-MRI u grupi sa malignim promenama	50
4.3. Hormonski receptorski status kod malignih lezija	50
4.3.1. Ekspresija receptora i DCE-MRI tip krive	50
4.3.2. Ekspresija receptora i vrednosti ADC koeficijenta	56
4.3.3. Molekularna klasifikacija karcinoma dojke i DCE-MRI tip krive	62
4.3.4. Molekularna klasifikacija karcinoma dojke i ADC koeficijent	63
4.4. Komparacija rezultata benignih i malignih lezija	64
4.4.1. Starost	64
4.4.2. Gustina dojki	65
4.4.3. ADC koeficijent po ispitivanim grupama	67

4.4.4. DCE-MRI dojki u korelaciji sa tipom lezije _____	68
4.5. ROC analiza _____	68
4.5.1. Grupa sa benignim lezijama _____	68
4.5.2. Grupa sa malignim lezijama _____	70
4.5.3. ROC kriva za kombinaciju difuzionog i kontrastnog MR pregleda dojki _____	72
4.6. Prikazi slučajeva _____	77
5. <i>DISKUSIJA</i> _____	87
6. <i>ZAKLJUČCI</i> _____	97
7. <i>LITERATURA</i> _____	98

SKRAĆENICE

ACR	eng. American College of Radiology
ADC	eng. Apparent Diffusion Coefficient
ADH	atipična duktalna hiperplazija
AJCC	eng. American Joint Committee on Cancer
ALH	atipična lobularna hiperplazija
ANDI	eng. Aberrations of Normal Development and Involution
ANOVA	eng. Analysis of variance
BBD	eng. Benign Breast Disease
BI RADS	eng. Breast Imaging-Reporting and Data System
BPE	eng. Background Parenchymal Enhancement
CBE	eng. Clinical Breast Examination
CC	kraniokaudalna (projekcija)
CISH	hromogena "in situ" hibridizacija
CNB	eng. Core Needle Biopsy
CR	komputerizovana radiografija
DCE-MRI	eng. Dynamic Contrast-Enhanced Magnetic Resonance Imaging
DCIS	eng. Ductal carcinoma in situ
DM	digitalna mamografija
DNK	dezoksiribonukleinska kiselina
DWI	eng. Diffusion-Weighted Imaging
ER	estrogen receptor
FISH	fluorescentna "in situ" hibridizacija
FNA	eng. Fine Needle Aspiration
FOV	eng. Field of View
IARC	eng. International Agency for Research on Cancer

IHH	imunohistohemijska hibridizacija
INCCN	eng. International Comprehensive Cancer Network
ISH	"in situ" hibridizacija
MIBB	eng. Minimal Invasive Breast Biopsy
MLO	mediolateralna kosa (projekcija)
MR	magnetna rezonancija
MRI	eng. Magnetic Resonance Imaging
PR	progesteron receptor
ROC	eng. Receiver Operating Characteristic
ROI	eng. Region of Interest
SZO	Svetska zdravstvena organizacija
TE	eng. Time Echo
TNBC	eng. Tripple Negative Breast Cancer
TNM	Tumor, nodus, metastaza
TR	eng. Time Repetition
UBO	eng. Unidentified Breast Object
UZ	ultrazvuk
VAB	eng. Vacuum Assisted Biopsy
WHO	eng. World Health Organization

1. UVOD

1.1. Karcinom dojke tokom istorije

U praistoriji i antičko doba, zbog kratkog životnog veka ljudi, maligne bolesti nisu bile značajno zastupljene, a samim tim ni opisivane. Smatra se da je prvi opis karcinoma dojke dat na drevnom egipatskom spisu nastalom 3000 godina p.n.e. i opisuje način prezentacije i lečenje bolesti shodno tadašnjem znanju, razumevanju i mogućnostima.

Medicinska nauka svoj prvi procvat dostiže u drevnom Rimu i antičkoj Grčkoj, kada se etiologija brojnih bolesti pronalazi u okolini i načinu života. Napisani su brojni spisi o karcinomu dojke koji na veoma konzistentan način prikazuju prezentaciju, kliničku sliku, klinički nalaz i potencijalne faktore rizika (poput postmenopauze). Svoj doprinos u istraživanju i začetima tretmana dali su Hipokrat, Celzus, Leonid, Galen i drugi. Stečeno znanje, koje se prenosilo i očuvalo zahvaljujući konstantnom prepisivanju medicinskih tekstova, dugo je ostalo neizmenjeno i predstavljalo je osnovu medicinske nauke. Tokom srednjeg veka napretka nije bilo, kao posledica striktnih i strogih pogleda religije i crkve na celokupnu životnu delatnost.

Sa početkom renesanse (od 16. do 18. veka) ponovo se okretalo nauci i istraživanju ljudskog organizma. Steklo se detaljnije znanje o anatomiji i limfnoj drenaži dojke, počeo je razvoj hirurgije i ubrzo operativni tretman (mastektomija) postaje jedan od načina lečenja karcinoma dojke. U 19. veku brojna otkrića (asepsa i antisepsa, anestezija, X-zraci, otkriće činjenice da su pojedini tipovi karcinoma hormon zavisni) omogućila su sticanje savremenog znanja o etiologiji, patologiji, patofiziologiji karcinoma dojke i terapijske mogućnosti (ooforektomija, radioterapija, hormonska terapija, hemioterapija). Prošli vek je obeležen razvojem novih dijagnostičkih mogućnosti karcinoma dojke (ultrazvučna dijagnostika, magnetnorezonantni imidžing), razvojem skrining programa, usavršavanjem sistemskog lečenja, razvojem poštednih operativnih postupaka uz markiranje stražarskih limfnih čvorova [1].

1.2. Epidemiologija karcinoma dojke

Karcinom dojke je globalni javno-zdravstveni problem. To je najčešća zloćudna bolest u žena, s učestalošću od oko 110 slučajeva na 100 000 žena godišnje. Stopa smrtnosti iznosi 24 slučaja na 100 000 žena godišnje, s tendencijom porasta. Procenjuje se da se u svetu godišnje otkrije oko milion novih slučajeva raka dojke. Godine 2010. u svetu

je registrovano oko 1,4 miliona novih slučajeva bolesti i preko 450 000 smrtnih ishoda sa ovom dijagnozom. Epidemijski talas ove bolesti pogađa i razvijene i zemlje u razvoju. Ta raspodela, kada je u pitanju broj obolelih, 2010. godine je bila gotovo ravnomerna, dok je broj smrtnih ishoda u zemljama u razvoju bio za oko 40% veći [2].

U poslednjih tridesetak godina stopa smrtnosti se smanjuje; na primer, u Engleskoj za 30%. Ovaj se trend pojašnjava i pripisuje uvođenju programa ranog otkrivanja karcinoma dojke-mamografskom skriningu, adjuvantnoj sistemske terapiji, te uvođenju personalizovane hemio- i hormonske terapije. Rak dojke ima najveću incidenciju u starosnoj grupi od 45 do 55 godina starosti. Vrlo retko obolevaju žene mlađe od 30 godina. Učestalost raste s dobi i to do 55. godine starosti, potom ima tendenciju snižavanja [3, 4, 5].

Celoživotni rizik, odnosno kumulativna verovatnoća obolevanja od karcinoma dojke, iznosi oko 12,4%, odnosno jedna od 8 žena može očekivati da će tokom svog života oboleti od ove bolesti. Karcinom dojke u velikom broju zemalja čini oko 25% svih malignih bolesti ženske populacije, u najrazvijenijim zemljama čak 28%, dok u strukturi mortaliteta učestvuje sa oko 14-15%. U Srbiji, 26% svih obolelih i 17,5% svih umrlih žena zbog malignih tumora imaju dijagnozu karcinoma dojke [6].

Prosečna standardizovana stopa incidencije karcinoma dojke u centralnoj Srbiji u periodu 1999-2009. godine iznosila je 60,8/100 000, a mortalitetna stopa 20,2/100 000. Slične vrednosti incidencije i mortaliteta od karcinoma dojke registruju se i u Vojvodini [7,8]. U zemljama Evropske unije prosečna godišnja incidencija karcinoma dojke se kreće u rasponu od 57/100 000 (Grčka) do 145/100 000 (Belgija), a mortalitetna stopa od 18,4/100 000 (Španija) do 31,1/100 000 (Irska) [9].

Prema podacima Registra za rak Hrvatske i Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo, u Hrvatskoj je rak dojke najčešći zloćudni tumor u žena i drugi najčešći tumor u populaciji uopšte [10]. U grupi žena u dobi od 35 do 60 godina starosti rak dojke uzrokuje veću smrtnost u odnosu na sve ostale bolesti zajedno [10].

Razlike u pojavi raka dojke između pojedinih zemalja, kontinenata i rasa su vrlo značajne. Najveće stope novoobolelih od karcinoma dojke evidentirane su u Severnoj Americi i severozapadnim delovima Evrope, Australiji, Novom Zelandu i nekim zemljama južne Amerike (Argentina), dok su najniže stope pojavljivanja u zemljama Azije. Postoji i razlika u incidenciji između pojedinih etničkih grupa i rasa. Najveće stope obolevanja su kod belaca, naročito u dobi iznad 45 godina. Veći rizik za obolevanje od karcinoma dojke imaju neudate u odnosu na udate, te žene višeg socijalnog statusa u odnosu na one nižeg

statusa [3, 4, 5].

Pojava karcinoma dojke dosegla je svoj vrhunac kasnih osamdesetih godina, nakon čega se stopa ustalila. S druge strane, mortalitet se u periodu od 1995-1998. godine snižavao stopom od 3,4% godišnje. Ovo smanjenje stope smrtnosti može se pripisati uspešnim rezultatima provedenih skrining mamografskih sistematskih pregleda, kao i primeni adjuvantne terapije selektivnim modulatorom estrogenskih receptora, tj. tamoksifenom, te polihemioterapijom [11, 12, 13].

1.3. Patohistološka klasifikacija tumora dojke

Klasifikacija tumora dojke prema Svetskoj zdravstvenoj organizaciji iz 2012. godine (4. izdanje) [14], najnovije je izdanje i obuhvata sve neoplastične i preneoplastične lezije dojki. To je zapravo revidirano 3. izdanje koje je bilo objavljeno 2003. godine [15]. Publikovano je od strane *International Agency for Research on Cancer* (IARC).

Ova klasifikacija obuhvata ne samo invazivne karcinome dojke, već i prekursorne lezije, lezije niskog malignog potencijala, benigne epitelijalne proliferacije, fibroepitelijalne, mioepitelijalne i mezenhimne tumore, između ostalih [16].

Revidirano izdanje Klasifikacije tumora dojke je prvo izdanje koje je razdvojilo tumore dojki od tumora ženske ginekološke regije, uzima u obzir nove pristupe u razumevanju specifičnih lezija, uključuje preporuke stažiranja u spornim situacijama, kao i informacije iz molekularne patologije, molekularnu klasifikaciju tumora dojke, mada fokus ostaje na morfološkoj klasifikaciji, novine vezane za prognostičke markere, ali ne uključuje najnovije preporuke za interpretaciju HER2 testova.

1.3.1. Klasifikacija benignih lezija u dojkama [17, 18]

Uprkos tome što je veća njihova učestalost, benigne bolesti dojke (eng. Benign Breast Diseases; BBD) su uvek bile manje proučavane u odnosu na karcinom. Klinička učestalost BBD je do 50%, a histološka se uočava i do 90% žena [19]. Učestalost BBD počinje da raste od druge dekade života sa pikom u četvrtoj i petoj deceniji, za razliku od karcinoma čija učestalost počinje da raste posle menopauze [20]. Benigne bolesti dojke su kao i normalno tkivo dojke pod složenom kontrolom hormonskih i lokalnih faktora.

WHO histological classification of tumours of the breast

Epithelial tumours		Adenomas	
Invasive ductal carcinoma, not otherwise specified	8500/3	Tubular adenoma	8211/0
Mixed type carcinoma		Lactating adenoma	8204/0
Pleomorphic carcinoma	8022/3	Apocrine adenoma	8401/0
Carcinoma with osteoclastic giant cells	8035/3	Pleomorphic adenoma	8940/0
Carcinoma with choriocarcinomatous features		Ductal adenoma	8503/0
Carcinoma with melanotic features			
Invasive lobular carcinoma	8520/3	Myoepithelial lesions	
Tubular carcinoma	8211/3	Myoepitheliosis	
Invasive cribriform carcinoma	8201/3	Adenomyoepithelial adenosis	
Medullary carcinoma	8510/3	Adenomyoepithelioma	8983/0
Mucinous carcinoma and other tumours with abundant mucin		Malignant myoepithelioma	8982/3
Mucinous carcinoma	8480/3	Mesenchymal tumours	
Cystadenocarcinoma and columnar cell mucinous carcinoma	8480/3	Haemangioma	9120/0
Signet ring cell carcinoma	8480/3	Angiomatosis	
Neuroendocrine tumours		Haemangiopericytoma	9150/1
Solid neuroendocrine carcinoma		Pseudoangiomatous stromal hyperplasia	
Atypical carcinoid tumour	8249/3	Myofibroblastoma	8825/0
Small cell / oat cell carcinoma	8041/3	Fibromatosis (aggressive)	8821/1
Large cell neuroendocrine carcinoma	8013/3	Inflammatory myofibroblastic tumour	8825/1
Invasive papillary carcinoma	8503/3	Lipoma	8850/0
Invasive micropapillary carcinoma	8507/3	Angiolipoma	8861/0
Apocrine carcinoma	8401/3	Granular cell tumour	9580/0
Metaplastic carcinomas	8575/3	Neurofibroma	9540/0
Pure epithelial metaplastic carcinomas	8575/3	Schwannoma	9560/0
Squamous cell carcinoma	8070/3	Angiosarcoma	9120/3
Adenocarcinoma with spindle cell metaplasia	8572/3	Liposarcoma	8850/3
Adenosquamous carcinoma	8560/3	Rhabdomyosarcoma	8900/3
Mucoepidermoid carcinoma	8430/3	Osteosarcoma	9180/3
Mixed epithelial/mesenchymal metaplastic carcinomas	8575/3	Leiomyoma	8890/0
Lipid-rich carcinoma	8314/3	Leiomyosarcoma	8890/3
Secretory carcinoma	8502/3	Fibroepithelial tumours	
Oncocytic carcinoma	8290/3	Fibroadenoma	9010/0
Adenoid cystic carcinoma	8200/3	Phyllodes tumour	9020/1
Acinic cell carcinoma	8550/3	Benign	9020/0
Glycogen-rich clear cell carcinoma	8315/3	Borderline	9020/1
Sebaceous carcinoma	8410/3	Malignant	9020/3
Inflammatory carcinoma	8530/3	Penductal stromal sarcoma, low grade	9020/3
Lobular neoplasia		Mammary hamartoma	
Lobular carcinoma in situ	8520/2	Tumours of the nipple	
Intraductal proliferative lesions		Nipple adenoma	8506/0
Usual ductal hyperplasia		Syringomatous adenoma	8407/0
Fiat epithelial atypia		Paget disease of the nipple	8540/3
Atypical ductal hyperplasia		Malignant lymphoma	
Ductal carcinoma in situ	8500/2	Diffuse large B-cell lymphoma	9680/3
Microinvasive carcinoma		Burkitt lymphoma	9687/3
Intraductal papillary neoplasms		Extranodal marginal-zone B-cell lymphoma of MALT type	9699/3
Central papilloma	8503/0	Follicular lymphoma	9690/3
Peripheral papilloma	8503/0	Metastatic tumours	
Atypical papilloma		Tumours of the male breast	
Intraductal papillary carcinoma	8503/2	Gynaecomastia	
Intracystic papillary carcinoma	8504/2	Carcinoma	
Benign epithelial proliferations		Invasive	8500/3
Adenosis including variants		In situ	8500/2
Sclerosing adenosis			
Apocrine adenosis			
Blunt duct adenosis			
Microglandular adenosis			
Adenomyoepithelial adenosis			
Radial scar / complex sclerosing lesion			

Slika broj 1. Klasifikacija tumora dojke SZO od 2012. godine, preuzeta sa sajta <http://www.pathologyoutlines/topic/breastwhoclassification.html>

Termin benigne bolesti dojke, BBD podrazumeva veliki broj fiziopatoloških lezija različitog sastava (epitelnog, stromalnog, adipocitnog i vaskularnog). Klasifikacija i analiza BBD je već dugo neusaglašena usled nedostatka jasnog kliničkog i histopatološkog diferenciranja fizioloških i patoloških promena u dojka, a posebno veze između BBD i razvoja posledičnog karcinoma dojke [21].

Prva reprezentativna klasifikacija, stvorena 1985. godine, bazirana je na radu Duponta i Page [22, 23], a usvojena je konsenzusom udruženja američkih patologa. Koncept benignih epitelijalnih proliferativnih bolesti identifikuje histološke karakteristike BBD koje imaju kancerski potencijal. Tako su BBD podeljene na tri grupe, prema stepenu

rizika za karcinom dojke: neproliferativne lezije, proliferativne lezije bez atipije i proliferativne lezije sa atipijom.

Osim ove klasifikacije, 1987. godine uvodi se ANDI (eng. Aberrations of Normal Development and Involution; ANDI) klasifikacija benignih poremećaja dojke [24], koja omogućava sveukupni prikaz benignih stanja u dojkama obuhvatajući i patogenezu i nivo abnormalnosti. Ova klasifikacija se bazira na činjenici da su dojke pod endokrinom kontrolom i da pokazuju različite manifestacije u širokom rasponu tokom reproduktivnog života. Ova klasifikacija iako ima niz prednosti, nema značajnu primenu u epidemiološkim studijama.

Neproliferativne lezije: Ove lezije nisu posledica nekontrolisane proliferacije tkiva dojke i ne utiču na rizik od karcinoma dojke. Tu se ubrajaju: fibroza i/ili proste ciste (fibrocistična bolest, odnosno fibrocistične promene), umerena hiperplazija, adenoma (ne-sklerozirajuća), duktektazije, benigni filodni tumor, solitarni papilom, liponekroza, periduktalna fibroza, skvamozna i apokrina metaplazija, epitelne kalcifikacije, i ostali benigni tumori (lipomi, hamartomi, hemangiomi, neurofibromi, adenomioepiteliomi), mastitis (nije lezija, ali je infektivno stanje koje ne povećava rizik za karcinom dojke, pa se svrstava u ovu grupu).

Proliferativne lezije bez atipije: Ova stanja pokazuju ekscesivan rast ćelija u duktusima ili lobulusima tkiva dojke i blago povećavaju rizik za karcinom dojke (svega 1.5-2 puta). Tu spadaju: duktalna hiperplazija bez atipije, fibroadenom, sklerozirajuća adenoma, papilomatoza, radijalni ožiljak.

Proliferativne lezije sa atipijom: Ova stanja pokazuju proliferaciju ćelija pri čemu pojedine ćelije izgledaju patološki izmenjene i povećavaju rizik za 3.5-5 puta za karcinom dojke. U ovu grupu spadaju: atipična duktalna hiperplazija (ADH) i atipična lobularna hiperplazija (ALH).

1.3.2. Klasifikacija karcinoma dojke

Klasifikacija karcinoma dojke se vrši prema različitim šemama, na osnovu različitih kriterijuma u cilju selekcije najbolje terapijske strategije.

Osnovne kategorije su:

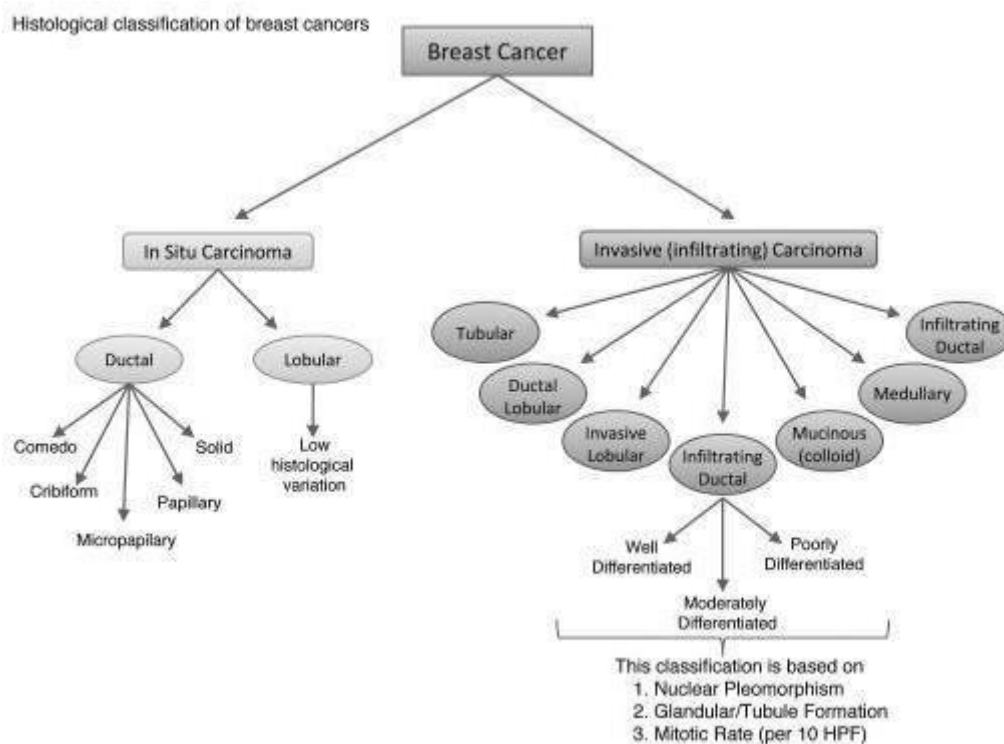
- Histopatološki tip
- Gradus tumora
- Stadijum tumora

- Receptorski status
- Ekspresija proteina i gena.

Opis karcinoma dojke bi optimalno trebalo da uključi sve ove klasifikacione aspekte, kao i druge nalaze, kao što je fizikalni nalaz, opšte stanje pacijenta, menopauzni status.

1.3.2.1. Histopatologija

Većina karcinoma dojke nastaje iz epitela duktusa i lobulusa, i klasifikovani su kao duktalni karcinomi. Perineuralna i/ili limfovaskularna invazija je deo histološkog opisa karcinoma dojke i, kada je prisutna, označava agresivniju bolest.



Slika broj 2. Histološka klasifikacija karcinoma dojke, u zavisnosti od porekla ćelija karcinoma [25].

Svetska zdravstvena organizacija (eng. World Health Organisation; WHO) je, obzirom na histološki tip tumora, predložila detaljnu klasifikaciju zloćudnih tumora dojke [26].

1. Invazivni duktalni karcinom
2. Invazivni lobularni karcinom

3. Tubularni karcinom
4. Invazivni kribriformni karcinom
5. Medularni karcinom
6. Mucinozni karcinom
7. Invazivni papilarni karcinom
8. Invazivni mikropapilarni karcinom
9. Apokrini karcinom
10. Metaplastični karcinomi
11. Karcinom bogat lipidima
12. Sekretorni karcinom
13. Onkocitni karcinom
14. Adenoidno-cistični karcinom
15. Karcinom acinarnih ćelija
16. Karcinom svetlih ćelija- bogat glikogenom
17. Sebacealni karcinom
18. Inflammatory karcinom
19. Neuroendokrini tumori

1.3.2.2. Histološki gradus karcinoma [27, 28]

Svi invazivni i “in situ” karcinomi se rutinski gradiraju. U Evropi je u upotrebi Notingemski (Elston-Ellis) kombinovani scoring sistem, koji predstavlja modifikaciju sistema autora Scarff, Bloom i Richardsona. U ovom sistemu se evaluiraju tri parametra (prisustvo tubularnih formacija, nuklearni polimorfizam i stepen mitoze). Numerički scoring sistem od 1 do 3 se koristi da bi se svaki faktor procenio zasebno. Te zasebne vrednosti se sabiraju i dobije se vrednost od 3-9, na osnovu čega se određuje gradus i sledstveno tome, tip tumora, i to: gradus I (dobro diferentovan tumor, 3-5), gradus II (umereno diferentovan, 6-7), gradus III (slabo diferentovan, 8-9).

1.3.2.3. Procena lokoregionalne proširenosti bolesti (staging) karcinoma dojke i TNM klasifikacija

Internacionalno je prihvaćena TNM klasifikacija prema preporukama Američkog udruženja za rak (eng. American Joint Committee on Cancer; AJCC) [29,30], u kojoj se

vrši stejdžing prema tumor, nodus i metastaze (TNM) klasifikaciji, prikazano Tabelom 1.

Tabela 1. cTNM klasifikacija (7. revizija)

Tumor	T0/Tis	T1	T2	T3	T4
Veličina tumora	N0-nema primarnog tumora	0-2cm	2-5cm	>5cm	Tumor bilo koje veličine sa direktnim širenjem na zid grudnog koša ili kožu
Nodusi	N0	N1	N2	N3	
	Nema nodalnih metastaza	Metastaza u pokretnom istostranom aksilarnom čvoru	Metastaza u fiksnom istostranom aksilarnom čvoru	Metastaza u supra/infra klavikularnim nodusima	
Metastaze	M0	M1			
	Nema udaljenih metastaza	Prisutne udaljene metastaze			

Tabela 2. Stadijumi bolesti karcinoma dojke

STADIJUM	T	N	M
Stadijum 0	Tis	N0	M0
Stadijum I	T1	N0	M0
Stadijum IIA	T0	N1	M0
	T1		
	T2	N0	
Stadijum II B	T2	N1	M0
	T3	N0	
Stadijum III A	T0	N2	M0
	T1		
	T2		
	T3	N1,N2	
Stadijum III B	T4	N0,N1,N2	M0
Stadijum III C	bilo koji T	N3	M0
Stadijum IV	bilo koji T	bilo koji N	M1

TNM klasifikacija ne uključuje prognostičke faktore kao što je gradus tumora, stanje estrogenih i progesteronskih receptora i Her2 status. Stoga, kliničar mora proceniti TNM stadijum i druge prognostičke (i prediktivne) indikatore pre odluke o daljoj

terapijskoj strategiji.

Patološka TNM klasifikacija (pTNM) klasifikacija zahteva pregled primarnog karcinoma bez golim okom vidljivog tumora na marginama resekcije. U pTNM karcinoma dojke, pT kategorije odgovaraju T kategorijama iz kliničke TNM klasifikacije. Isto se odnosi i na M kategorije.

Patološka klasifikacija regionalnih limfnih čvorova zahteva resekciju i pregled bar donjeg sprata aksilarnih limfnih čvorova i obično uključuje 6 ili više limfnih čvorova.

Grupisanje karcinoma dojke po stadijumima bolesti [30] prikazano je u Tabeli 2.

1.3.2.4. Receptorski status

Ćelije imaju receptore na svojoj površini i u svojoj citoplazmi i nukleusu. Hormoni se vezuju za receptore, što dovodi do promena u ćeliji. Kancerske ćelije mogu imati ili nemati različite tipove receptora, a tri su najvažnija: estrogen receptori (ER), progesteron receptori (PR) i Her2/neu. Ćelije sa ili bez ovih receptora su tzv. ER pozitivne (ER+), ER negativne (ER-), PR pozitivne (PR+), PR negativne (PR-), Her2 pozitivne (Her2+), i Her2 negativne (Her2-). Ćelije bez ovih receptora se zovu "basal-like" ili triple negativne. Određivanje receptorskog statusa se vrši imunohistohemijom (IHH) monoklonskim antitelima.

Estrogeni receptor (ER) je ključni biomarker karcinoma dojke, važan klinički indikator o senzitivnosti tumora na terapiju estrogenima. Skoro 75% karcinoma dojke je ER pozitivno i karakteriše ih rast ćelija stimulisan estrogenom. Ova vrsta karcinoma ima bolju prognozu.

Progesteronski receptor (PR) - Oko 65% ER pozitivnih karcinoma ima i pozitivne PR receptore, što znači da im je rast stimulisan progesteronom. Manje od 1% karcinoma ima pozitivne PR receptore, a negativne ER.

Her-2 (eng. Human epidermal growth-factor receptor; Her2) pripada grupi transmembranskih receptora za faktore rasta. Kodiran je protoonkogenom cerB-2, lokalizovanom na 17 hromozomu koji se u literaturi se nalazi pod imenima Her-2/neu, Her-2 onkoprotein, onkogen i protoonkogen [31]. Određivanje ekspresije i amplifikacije Her-2 u karcinomu dojke postalo je neophodan vodič za svakodnevnu kliničku praksu, jer ekspresija Her2/neu korelira sa lošom prognozom i povećanom učestalošću relapsa. Takvi karcinomi su slabo diferentovani, povećane proliferacije i limfoidne invazije. Oko 20-30% karcinoma dojke je Her2-pozitivno [32].

Osnovne metode za određivanje Her2 statusa su: 1. Imunohistochemijska (IHH), za povećanu membransku ekspresiju i 2. In situ hibridizacija (ISH), korišćenjem imunofluorescencije (FISH) ili hromogena (CISH), kojima se određuje genska amplifikacija. Her2 pozitivnost se razvija u ranom stadijumu kancerogeneze i status Her2 primarnog tumora korelira sa metastatskim žarištima [33]. Imunohistochemija je primarna metoda utvrđivanja Her2 statusa primenom anti-Her2 antitela, kojom se odvajaju jasno pozitivni (skor 3+) od negativnih (skor 0/1+) slučajeva, a i izdvajaju granični (skor 2+) slučajevi koji zahtevaju ispitivanje genske amplifikacije FISH (fluorescentna in situ hibridizacija) ili CISH (hromogena in situ hibridizacija) tehnikom. Dakle, u praksi to znači da se IHH rezultati iskazuju kao 0, 1+, 2+, ili 3+.

Većina specijalista smatra da je FISH tehnika pouzdanija od IHH, ali je skuplja i traje duže. Stoga se IHH test prvo primenjuje, pa ako je rezultat 1+ ili 0, karcinom se smatra Her2 negativnim, a ako je test 3+, onda je Her2 pozitivan. Ukoliko je skor 2+, Her2 status je graničan i dalje se testira FISH metodom.

1.3.2.5. Prisustvo i odsustvo gena determinisanih DNK klasifikacijom

Tradicionalna DNK klasifikacija se bazira na opštem zapažanju da se ćelije koje se brže dele imaju lošiju prognozu i oslanjaju se ili na prisustvo protein Ki-67 ili na procenat DNK kancerskih ćelija u S fazi. Ove metode, i scoring sistem koji koristi DNK ploidijsku se ređe koriste sada, kako je njihova prediktivna i prognostička snaga manje suštinska od drugih klasifikacionih šema kao što je TNM stažiranje. Nasuprot ovome, moderne DNK analize su od sve većeg značaja u definisanju biologije karcinoma i izboru terapijske strategije.

Molekularna klasifikacija [34, 35, 36]

Receptorski status podrazumeva rezultat svakog receptora (ER, PR, Her2), ali novi pristup ih zajedno sa gradusom tumora svrstava u nekoliko konceptualnih molekularnih tipova koji imaju različitu prognozu i različite odgovore na specifičnu terapiju. Ovaj pristup koristi imunohistochemijsku definiciju ER i PR, detekciju pojačane ekspresije i/ili amplifikacije receptora onkogenog humanog epidermalnog faktora rasta Her2 i Ki-67 indeksa, kao markera ćelijske proliferacije (granična vrednost Ki-67 je neusaglašena, a zavisi i od laboratorijskih referentnih vrednosti. Iako je većina onkoloških stručnjaka na Panelu u St. Galenu, 2013. godine, predložila graničnu vrednost $\geq 20\%$, ipak se u

definitivnim zaključcima i praksi kao granična vrednost za Ki-67 navodi <14% [36].

- “basal-like”: ER-, PR- i Her2- , odnosno triple negativni karcinom (TNBC)
- “luminal A”: ER+, PR+, Her2/neu-, nizak Ki-67
- “luminal B”: ER+, PR+, Her2/neu +, visok Ki-67
- “luminal ER-/AR+: preklapanje sa apokrinim i tzv. molekularnim apokrinim- nedavno otkriven “androgen responsive” tip koji može odgovoriti na antihormonsku terapiju
- ERBB2/Her2+ (Her2+, non-luminalni tip)- amplifikovan Her2/neu, ER/PR –
- “Normal breast-like”: p53 +
- “Claudin-low”: Pokazuje visoku genomsku nestabilnost, najnediferentovaniji karcinom sa stem-ćelijskim karakteristikama. ER- , Claudin -, često TNBC, niska ekspresija E-kadherina.

1.4. Sistem standardizacije radioloških izveštaja - BI RADS

BI RADS je akronim za *Breast Imaging Reporting and Data System* i predstavlja standard za osiguranje kvaliteta u interpretaciji radioloških izveštaja. Ovaj sistem je rezultat saradnje velikog broja zdravstvenih udruženja, ali je publikovan i zaštićen od strane Američkog Koledža Radiologa (eng. American College of Radiology; ACR) [37].

Sistem je dizajniran da standardizuje izveštaje, redukuje konfuziju i proizvoljnost u interpretacijama radioloških modaliteta i tako se primenjuje u rutinskom radu medicinskih profesionalaca, pri čemu mu je svrha olakšavanje komunikacije među lekarima u multidisciplinarnom pristupu, sa krajnjim ciljem zajedničke procene rizika pacijenta za postojanje karcinoma dojke, a i internacionalne uporedivosti radioloških izveštaja.

Dakle, ovaj sistem osigurava kontrolu kvaliteta, omogućava komunikaciju, istraživanje, praćenje toka i ishoda bolesti što je sve usmereno podizanju kvaliteta dijagnostike i terapije pacijenata.

Ovaj sistem je prvobitno kreiran 1993. godine, u formi BI RADS Atlasa, menjao se tokom vremena, sledeći potrebe radiologa i novine u dijagnostici dojke, a poslednje 5. izdanje Atlasa je publikovano 2013. godine [38] i sastoji se od tri publikacije:

- Mamografski BI RADS leksikon, 5. izdanje;
- Ultrazvučni BI RADS leksikon, 2. izdanje;
- MRI BI RADS leksikon, 2. Izdanje.

ACR BI RADS sadrži leksikon standardizovane terminologije (deskriptora) za

mamografiju, ultrazvuk dojki i MRI, kao i poglavlje o organizaciji izveštaja i poglavlja o daljem postupanju u svakodnevnoj praksi.

BI RADS se zove sistemom ili leksikonom, jer sadrži sledeće komponente:

- Leksikon opisa;
- Preporuka o strukturi radiološkog izveštaja sa donošenjem definitivnog radiološkog zaključka kodiranog od 0-6 i pridružena preporuka o daljem postupku;
- Okvir za prikupljanje podataka i njihovu reviziju.

Standardni radiološki izveštaj treba da sadrži sledeće elemente:

1. Indikacija
 - Skrining studija, dijagnostička studija ili praćenje.
 - Bitni podaci iz medicinske istorije pacijenta.
2. Struktura dojki
3. Bitan radiološki nalaz
 - Koristiti morfološke deskriptore: masa, asimetrija, narušena arhitektonika i kalcifikacije. Ovi nalazi mogu imati i pridružene nalaze, na primer, masa može biti praćena zadebljanjem kože, retrakcijom mamile, kalcifikacijama, i slično.
 - Korelirati nalaz sa kliničkom informacijom, mamografijom, ultrazvukom ili MRI. Integrisati mamografski i ultrazvučni nalaz u jedan zajednički izveštaj.
4. Komparacija sa prethodnim pregledima
 - Potreba za prethodnim pregledima postoji samo ukoliko su neophodni za definitivno kodiranje
5. Radiološki zaključak, finalna kategorija
 - Primeniti BI RADS numeričku kategoriju 0-6 i deskriptivnu frazu koja joj odgovara.
 - U slučaju više nalaza u dojci, konačna kategorija je najveća numerička kategorija.
 - Ukoliko se rade i mamografija i ultrazvuk, konačna kategorija je bazirana na većoj, tj. onoj sa većom verovatnoćom za malignitet.
6. Dalja preporuka
7. Neočekivan nalaz posebno naznačiti ordinirajućem lekaru i sve što je

usmenim putem rečeno pacijentu ili ordinirajućem lekaru dokumentovati u izveštaju.

Mamografski i ultrazvučni leksikon su slični, ali ultrazvučni leksikon ima neke specifične deskriptore.

Tabela 3. Prikaz BI RADS kategorija i rizika za malignitet sa preporukama koje proističu iz navedenih kategorija (prevod tabele preuzete sa sajta <http://www.radiologyassistant.nl/>)

BI RADS kategorija	Definicija	Postupanje	Rizik za malignitet
0	Nemoguća definitivna evaluacija	Dodatna evaluacija i/ili komparacija sa prethodnim nalazima	Nepoznat
1	Negativan nalaz	Skrining	0%
2	Benigni nalaz	Skrining	0%
3	Verovatno benigni nalaz	Praćenje u kratkom intervalu	≤ 2%
4 (A,B,C)	Suspektan nalaz	Biopsija	4A-nizak rizik (>2-≤10%)
			4B-umeren rizik (>10-≤50%)
			4C-srednji rizik (>50%-<95%)
5	Visoko suspektan nalaz	Biopsija	≥95%
6	Patohistološki verifikovana maligna promena	Hirurška ekscizija	

1.5. Dijagnostički postupci u otkrivanju karcinoma dojke

Dijagnostika lezija dojke podrazumeva postupke koji se sprovode u cilju određivanja vrste i stadijuma bolesti radi primene adekvatne terapije, a to su klinički pregled, imidžing dijagnostika i patohistološka dijagnostika (eng. *Fine Needle Aspiration; FNA*; i eng. *Core Needle Biopsy; CNB*) - „triple assessment“ [39].

1.5.1. Klinički pregled

Klinički pregled zauzima centralno mesto u dijagnostici tumora dojke, ne samo zbog senzitivnosti i specifičnosti, već i zato što predstavlja osnovni vid komunikacije lekara i pacijenta na osnovu koga se planiraju dalji dijagnostički i terapijski postupci. Klinički pregled podrazumeva dobro uzetu anamnezu i fizikalni pregled (eng. *Clinical Breast Examination; CBE*). Klinička palpacija je najlakši i najzastupljeniji modalitet i ima izvesnu vrednost u ranoj detekciji tumora dojke, ali i manju pouzdanost zbog niske senzitivnosti i ograničene preciznosti usled različitih lokalizacija lezija. Kod pacijentkinja sa denznom dojkom, čak i u slučaju pregleda iskusnih lekara lažno negativni nalaz se javlja kod 50% pacijentkinja [40].

Pacijentkinja mora biti potpuno svučena do pojasa, bez nakita oko vrata, najpre u stojećem, a potom u ležećem stavu. Inspekcija se obavlja u stojećem stavu, sa rukama spuštenim niz telo, potom sa rukama visoko iznad glave, i na kraju sa rukama na bokovima, sa opuštеноm, a potom kontrahovanom pektoralnom mišićnom grupom. Inspekciji podležu oba inframamarna sulcusa. Inspekcijom se posmatra veličina, oblik i simetričnost dojki, venski crtež na dojčkama, kao i eventualna retrakcija kože i/ili mamile. Palpacija se obavlja vrhovima prstiju obeju šaka, sistematično, pritiskom tkiva dojke ka zidu grudnog koša. Najpre se palpira dojka za koju nisu vezane tegobe, a područje na koje pacijentkinja ukazuje se pregleda na kraju i od izuzetne je važnosti sistematičnost, odnosno imperativ je da se pregleda svaki deo tkiva dojke. Kombinacija ležećeg i stojećeg stava povećava senzitivnost pregleda jer je tkivo drugačije raspoređeno po zidu grudnog koša. Utvrđuje se lokalizacija, veličina, konzistencija promene (tumora) i njegova pokretljivost i/ili fiksiranost prema podlozi i koži. Limfna područja od značaja za karcinom dojke su aksila, supraklavikularna jama i limfatici oko a. mammaria interna. Prva dva su dostupna fizikalnom pregledu koji se izvodi po istim principima kao pregled dojki – palpacija vrhovima prstiju pritiskom ka podlozi. Inspekcijom se mogu uočiti konglomerati limfnih čvorova u lokalno uznapredovaloj bolesti. Palpacija aksile je specifična utoliko da se sprovodi naizmenično, jednom rukom, dok se drugom pridržava ruka pacijentkinje na strani koja se pregleda, čime se dobija optimalna relaksiranost mišićne grupe ramenog pojasa; ako su pektoralni i deltoidni mišići u tonusu meka tkiva aksile se povlače ka vrhu i bivaju teže dostupna palpaciji. Cilj je da se utvrdi prisustvo i lokalizacija uvećanih limfnih čvorova, njihova konzistencija i prisustvo pojedinačnih ili u konglomeratu slivenih limfnih čvorova.

1.5.2. Radiološka dijagnostika tumora dojke

Radiološke metode dijagnostike oboljenja dojke podrazumevaju vizualizacione (imidžing metode) i interventne radiološke metode obeležavanja ili biopsije nepalpabilne promene. Vizualizacione metode su: mamografija, ultrazvuk i magnetna rezonancija dojki.

1.5.2.1. Mamografija

Mamografija je „zlatni standard“ u dijagnostici karcinoma dojke.

1.5.2.1.1. Tehničke karakteristike i analogna mamografija

Mamografija je konusna projekcija svih struktura dojke kroz koje X-zraci prolaze u ravni rendgenskog filma. Opšte pravilo u radiologiji je da tako nastala slika pokazuje projekcione fenomene od kojih su najznačajniji efekat sumacije i pokrivanja, koji mogu da simuliraju patološku promenu u dojci ili da je pokrivaju. Da bi se eliminisao uticaj projekcionih fenomena koji se vide samo na snimku iz jednog pravca, mamografija se radi iz dva pravca, u dve standardne projekcije: mediolateralnoj kosoj (MLO) i kraniokaudalnoj (CC) projekciji. Specifičnost mamografije je da slika nastaje na osnovu kvantitativnog i kvalitativnog odnosa histološki različitih elemenata dojke (epitelne i mioepitelne ćelije, intralobulusno i perilobulusno vezivno tkivo, masno tkivo), koji imaju isti hemijski sastav i gotovo identično apsorbuju X-zrake. Zbog toga se mamografija izvodi “mekozračnom” tehnikom snimanja, sa naponom rendgenske cevi do 35 kV, uz korišćenje namenskih mamografskih aparata (mamografa ili senografa), čime se dobija zadovoljavajući kontrast između histološki različitih, a po hemijskom sastavu istovetnih tkiva dojke [41].

Prednosti i ograničenja mamografije

Mogućnost da se mamografijom detektuje karcinom dojke zavisi od: tehničkih parametara, adekvatnog pozicioniranja dojke tokom snimanja i iskustva radiologa koji interpretira snimke. Osnovna prednost mamografije je mogućnost detekcije mikrokalifikacija, koji su često jedini znak “in situ” karcinoma dojke. Senzitivnost mamografije je limitirana, sa ukupnom senzitivnošću od 85%, koja se smanjuje na 68% kod žena sa denznom dojkom [42], a specifičnost oko 90%.

Mamografijom se može detektovati rani karcinom dojke ukoliko se prikazuje u

vidu radiološki suspektnih kalcifikacija. Mamografija je limitirana u slučaju malih i denznih dojki i u detekciji invazivnog lobularnog karcinoma, intraduktalnog karcinoma bez karakterističnih mikrokalcifikacija, multifokalnih karcinoma, difuznog karcinoma i recidiva karcinoma. Limit ove metode potiče i od prirode same metode, jer zračenje treba svesti na najmanju moguću meru, te je reproducibilnost metode niska [43, 44].

Osim navedenih ograničenja metode, i broj lažno negativnih nalaza je 4-34% [45], zatim skrining mamografija je ograničene senzitivnosti u žena sa denznim dojkama, veliki broj lažno pozitivnih nalaza (oko 75% biopsija su benigne, a mamografski suspektne), a tu je i bol i nelagodnost pri kompresiji, te varijabilnost u interpretaciji mamograma.

Konvencionalna mamografija se zasniva na interakciji propuštenog rendgenskog zračenja sa emulzijom radiografskog filma pri čemu se stvara latentna slika, koja hemijskom obradom postaje rendgenski film, mamogram. Film ima bolju rezoluciju od većine digitalnih sistema, ali je njegova najveća mana ograničena dinamička širina. U analognoj mamografiji film je medijum za akviziciju, obradu i prikazivanje slike, dok su u digitalnoj mamografiji ti procesi odvojeni.

1.5.2.1.2. Digitalna mamografija

Ova vrsta mamografije je odobrena za primenu u kliničkoj praksi 2000. godine. Digitalna mamografija se bazira na primeni digitalnih detektora i računara u procesu akvizicije i prikazivanja mamograma. Rezultat je digitalna slika koja se prikazuje na namenskom monitoru. Digitalna slika je dvodimenzionalna mreža piksela koja nastaje detekcijom zračenja propuštenog kroz dojkju. Veličina slike zavisi od veličine detektora, broja piksela po slici i vrste digitalizacije. U digitalnoj mamografiji se koriste dva osnovna tipa detektora. Jedan obuhvata detektore na bazi stimulisane fosforescencije, koji se tokom ekspozicije nalaze u kaseti, naziva se kompjuterizovana radiografija (eng. Computed Radiography; CR), odnosno direktna konverzija. Drugi tip detektora je integrisan u mamografsku jedinicu i naziva se digitalna mamografija (eng. Digital mammography; DM), odnosno indirektna konverzija i sastoji se od niza fotodioda i niza tankih film tranzistora (TFT), koji su deponovani na podlozi od amornog silicijuma. Doza zračenja po mamografskoj projekciji u digitalnoj mamografiji je niža za oko 22% od doze zračenja kod analogne mamografije, 1,86 mGy vs. 2,37 mGy [46].

Prednosti digitalne mamografije u odnosu na analognu mamografiju:

- Povećana dijagnostička preciznost, posebno za glandularne dojke,

- Veća senzitivnost za mikrokalcifikacije i bolja vizualizacija invazivnih karcinoma u ranoj fazi [47,48],
- Smanjena doza zračenja tokom pregleda,
- Mogućnost skladištenja i analiziranja slike na više lokacija i ponovnog analiziranja slika,
- Eliminisanje problema sa razvijanjem filma i odlaganjem hemikalija,
- Brža interpretacija mamograma,
- Manji „recall rate“ u skrining studijama.

Nedostaci digitalne mamografije u odnosu na analognu mamografiju:

- Nekompatibilnost između određenih digitalnih signala
- Otežana komparacija sa prethodnim analognim mamografijama
- Visoka cena i manja rasprostranjenost
- Zahtevniji su u pogledu radne sredine (osvetljenje, ventilacija, temperatura,...).

Indikacije za mamografiju

- Detekcija karcinoma dojke kod asimptomatskih žena (skrining mamografija);
- Evaluacija simptomatske bolesti, zbog detekcije mogućih subkliničkih multiplih fokusa maligniteta (dijagnostička mamografija);
- Poređenje sa prethodnim mamografijama;
- Biopsija i obeležavanje patoloških promena pod kontrolom mamografije (stereotaksične procedure).

1.5.2.2. Ultrazvuk (ehotomografija)

Ehotomografija dojki je komplementarna metoda mamografiji i podrazumeva upotrebu multifrekventne linearne sonde minimalne frekvencije od 7,5 MHz sa opcijom Color Doplera. Emiter i apsorber ultrazvučnih talasa je sonda u kojoj se stvara talas na osnovu obrnutog piezoelektričnog efekta.

Ultrazvučni pregled se vrši kada je pacijent u ležećem položaju u supinaciji sa rukama podignutim iznad glave, pri čemu se tomogrami cele dojke prave na osnovu arborizacije duktusa, najčešće radijalnom tehnikom od periferije put mamile, pažljivom

evaluacijom svih kvadranta, sa obaveznim pregledom regionalnih limfatika, baziranom na anatomskoj limfatičnoj drenaži dojke (obe aksilarne, supra- i infraklavikularne regije i regija vrata).

Prednosti ultrazvučne dijagnostike

Senzitivnost pregleda je od 68-98% [49], a specifičnost u diferenciranju promena solidno vs cistično iznosi preko 98% [90].

Ultrazvuk je pouzdaniji od mamografije u detekciji multifokalnosti i multicentričnosti i precizno određuje patološku veličinu tumorske promene, u odnosu na mamografiju i klinički pregled. Važna je uloga u biopsiji i lokalizacionim procedurama. Ali specifičnost sonografije je niska, zbog preklapanja sonografskih karakteristika benignih i malignih lezija, s obzirom na činjenicu da je većina solidnih tumora benignog patohistološkog nalaza.

Ova metoda je reproducibilna, izvođenje je tehnički moguće i kod teško pokretnih pacijentkinja, relativno je pristupačna i ekonomski dostupna, a s obzirom da je ovo nejonizujuća metoda, bez dokazane štetnosti, mogući su ponavljani pregledi u kratkim intervalima.

Trend je u usavršavanju softverskih opcija, kao što je elastografija, koja ima za cilj da poveća senzitivnost metode i specifičnost u karakterizaciji lezija.

Ograničenja ultrazvuka

Najvažniji nedostatak ove metode je nemogućnost detekcije malih, diskretnih karcinoma, histološkog stadijuma "in situ", jer je njihova veličina manja od rezolucije sonde. Stoga ova metoda nije metoda izbora u detekciji ranog karcinoma dojke.

Indikacije za UZ pregled dojki [50]

I Inicijalna vizualizaciona metoda kod žena <35 godina

II Dopunska vizualizaciona metoda mamografiji kod žena >35 godina:

- klinički palpabilne, mamografski okultne lezije
- diferencijacija mamografski detektovanih senki (solidna/cistična)
- procena regionalnih limfatika
- postterapijsko praćenje
- diferencijacija benignih postterapijskih sekvela od rest/recidiva
- procena odgovora na neoadjuvantnu hemoterapiju

- Sekretujuća dojka
- Dojke sa implantom

III Posttraumatska dojka

IV Zapaljenjske promene u dojci

V Muška dojka

VI Biopsije vođene ultrazvukom

1.5.2.3. Magnetna rezonancija dojki sa primenom kontrasta

Magnetno-rezonantni imidžing (MRI) igra sve veću ulogu u otkrivanju raka dojke, naročito u skriningu pacijenata sa visokim rizikom za nastanak karcinoma i u proceni proširenosti bolesti kod pacijenata sa tek postavljenom dijagnozom karcinoma [51]. MRI dojki ima senzitivnost 90% i specifičnost 72% u otkrivanju lezija na dojci [51].

Magnetna rezonancija (MR) dojki sa primenom kontrasta je savremen morfološko-funkcionalni metod za otkrivanje patoloških promena u dojka. To je neinvazivan metod zasnovan na interakciji protona vodonikovih atoma u jakom magnetnom polju i polja radiofrekventnih talasa. Zbog različite zastupljenosti molekula vode nastaju odgovarajući intenzitet MR signala i kontrast između histološki različitih gradivnih elemenata dojki. Intravenskom primenom paramagnetnog kontrastnog sredstva, povećava se intenzitet signala u dobro prokrvljenim tkivima, te se povećava senzitivnost u diferencijaciji malignih i benignih promena [51].

Magnetna rezonancija dojki sa primenom kontrasta zasniva se na odgovarajućoj farmakokinetici kontrastnog sredstva i karakteristikama vaskularizacije malignih tumora dojke. Gadopentat dimeglumin (Gd-DTPA) je prvo paramagnetno sredstvo primenjeno u kliničkoj praksi koje se i danas koristi. To je ekstracelularni kontrast, jer se posle intravenske primene u uobičajenoj dozi 0,1-0,2 mmol/kg, brzinom 1-2 ml u sekundi, zbog hidrofilnosti i male molekulske težine, lokalizuje u vaskularnom i intersticijumskom prostoru, a zatim se brzo eliminiše glomerulskom filtracijom [52].

Maligni tumori veći od 2 mm luče lokalne faktore angiogeneze koji stimulišu dalji razvoj već formiranih kapilara i nastanak novih, izmenjene strukture zida, što doprinosi većoj permeabilnosti kapilara. Kako je intersticijumski prostor malignih promena veći u odnosu na benigne, gadolinijum se nakuplja brže u malignim promenama neposredno posle davanja kontrasta i u većoj koncentraciji nego u benignim promenama i u normalnim tkivima. Stoga postkontrastno povećanje intenziteta signala u prikazu MR najpre nastaje u

malignom tumoru i po intenzitetu je uvek veće u odnosu na normalna tkiva [53].

Dijagnostički kriterijumi

Prirodu patološke promene na MR slici definišu tri osnovna kriterijuma: morfologija patološke promene u sekvencama T1W i T2W, intenzitet signala u MR sekvenci T2W TSE i kinetika intenziteta signala u sekvencama T1W posle primene kontrasta [54].

Morfologija se odnosi na oblik, konture i unutrašnju građu promene. Tumorska promena je pravilna ili nepravilna formacija koja se vidi u prekontrastnom i postkontrastnom prikazu MR i odgovara benignom ili malignom tumoru. Fokusna promena se ne uočava pre davanja kontrasta, uočava se samo postkontrastno kao lokalizovano povećanje intenziteta signala, i to kod displaznih promena ili incipijentnog karcinoma dojke. Segmenta promena je trouglasta zona povećanja intenziteta signala sa vrhom prema mamilu i pripada procesu jednog segmenta dojke. Postkontrastno povećanje koje se linearno grana, odgovara arborizaciji duktusa. Regionalno ili mrljasto povećanje intenziteta signala odnosi se na površinu veću od jednog segmenta i pripada benignim displaznim promenama. Stelatna forma, nepravilne konture, nehomogena građa i ivično postkontrastno povećanje intenziteta signala jesu znaci koji ukazuju na malignitet, te je potrebno uraditi biopsiju. Pravičan, kružni oblik, oštre konture i homogena ili septirana unutrašnja građa jesu obeležja benignih promena.

Osobine patološke promene u sekvenci T2W su drugi kriterijum, jer je intenzitet signala u dobroj korelaciji sa njenom histološkom građom, dominantno ćelijskim sastavom i sadržajem vode.

Kvantitativna analiza se odnosi na kinetiku intenziteta signala u sekvencama T1W na manjem, reprezentativnom delu površine patološke promene (eng. Region of Interest; ROI) u ranom, intermedijalnom i kasnom postkontrastnom periodu, koja je proporcionalna vezivanju paramagnetnog kontrasta u tkivu. Grafički prikaz je u vidu krive intenziteta signala u funkciji vremena (eng. Time-Intensity Curve; TIC) sa tri tipične krive koje omogućavaju razlikovanje benignih i malignih promena.

Tip 1 je “ravan” ili “kontinuiran” tip krive: intenzitet signala kontinuirano raste ili se u kasnoj fazi javlja efekat saturacije. Odgovara benignim promenama (fibroadenom, fibrocistična displazija) ili normalnom tkivu dojke, sa odnosom prema malignim promenama od 9:1.

Tip 2 je “plato” tip krive: intenzitet signala se posle početnog povećanja održava na istim vrednostima u intermedijalnom i kasnom postkontrastnom periodu, sa odnosom

malignih prema benignim promenama od 3:2.

Tip 3 je tzv. “wash-out” tip krive: intenzitet signala posle početnog izrazitog povećanja naglo opada kroz intermedijalni period prema kasnom postkontrastnom periodu. Sreće se prvenstveno kod malignih tumora, ali i u dobro vaskularizovanim benignim promenama (mastitis, adenomatozni fibroadenomi, papilomi, proliferativna displazija, reaktivni intramamarni limfonodus), sa odnosom 6:1 između malignih i benignih procesa. Ako se svi navedeni dijagnostički kriterijumi uzmu u obzir, specifičnost je 75-85% [55].

Osnovne indikacije za magnetnu rezonanciju dojki

Osnovne indikacije za MR dojki su:

- Razlikovanje recidiva malignog tumora od postoperativne i/ili postiradijacione fibroze;
- Otkrivanje multiplih fokusa maligniteta u preoperacionom planiranju, posebno u slučaju glandularne građe dojki;
- Dojke sa implantom, dijagnostika karcinoma dojke ili rupture implanta;
- Histološki potvrđene metastaze u aksilarnim limfnim čvorovima okultnog primarnog tumora;
- Protivrečni klinički, mamografski i ehotomografski nalazi [56-60].

Ograničenja magnetne rezonancije dojki sa primenom kontrasta

MR ne može da otkrije mikrokalifikacije u dojkama. Kako su mikrokalifikacije čest, a nekada i jedini znak in situ karcinoma, značajno ograničenje MR dojki je mala senzitivnost u otkrivanju duktusnog karcinoma “in situ” [61].

Lažni negativni MR nalazi, bez postkontrastnog povećanja intenziteta signala u malignom tumoru dojke potvrđenom patohistološki, mogu da se očekuju u 10% karcinoma dojke. Maligni tumori ne moraju da vezuju kontrast, što je pojava kod 65% “in situ” i 8,4% invazivnih karcinoma [62].

Važna prednost MR pregleda dojki u odnosu na klinički pregled i mamografiju je veća pouzdanost u otkrivanju malignih promena u gustoj, glandularnoj bazičnoj strukturi dojki [63]. Međutim, kod žena u periodu reprodukcije, posebno do 35. godine, javlja se problem lažno pozitivnog patološkog MR nalaza fokusnih ili difuznih zona vezivanja kontrasta usled fizioloških hormonskih varijacija tokom menstrualnog ciklusa. Nalaz je prolazne prirode, jer se ponovljenim pregledom u drugoj, optimalnoj nedelji menstrualnog

ciklusa više ne uočava (eng. Unidentified Breast Object; UBO). Trudnoća i laktacija, zbog pojačane vaskularizacije i posledičnog difuznog postkontrastnog povećanja intenziteta signala, nisu indikaciono područje za MR pregled dojki [64].

Prednosti, nedostaci i kontraindikacije za magnetnu rezonanciju dojki

Prednosti MRI dojki uključuju: izostanak jonizujućeg zračenja, neinvazivnost i dobru kontrastnost pregleda tkiva dojke, te činjenicu da pruža jedinstvene funkcionalne informacije [65, 66].

Relativni nedostaci MRI dojki su veliki troškovi pregleda, nedostatak široke dostupnosti i stručnosti u tumačenju nalaza, duže trajanje pregleda, potreba za upotrebom intravenskog kontrasta sa mogućim komplikacijama [65, 66].

Magnetno polje jačine 1,5 T ne izaziva poznate štetne biološke efekte, a kod određenog broja pacijenata se javlja klaustrofobija. Do sada nisu uočeni biološki štetni učinci na fetusima, ali se pretpostavlja da su mogući, naročito u prvom tromesečju trudnoće, pa se trudnicama savetuje odgađanje MR pregleda do završetka prvog tromesečja trudnoće [65, 66].

MRI dojki se ne može primenjivati kod pacijenata koji imaju ugrađene aneurizmatске klipseve, pejsmejkere, određene modele veštačkih valvula, otološke implante ili ugrađena/zadesna feromagnetna tela. Većina drugih implanta (veštački kuk i dr.) danas se prave od materijala koji nisu feromagnetni, npr. titanijum, pa nisu kontraindikacija za obavljanje MR pregleda [65, 66, 67].

1.5.2.4. Difuzioni MR pregled dojki

Difuzioni (eng. Diffusion-Weighted Imaging; DWI) magnetno-rezonantni imidžing je neinvazivna tehnika MRI koja ne zahteva primenu kontrasta i ima potencijala kao alternativna imidžing metoda dojki bez rizika i troškova koje ima DCE-MRI. DWI pruža važne biološke informacije o sastavu tkiva, njihovim fizičkim svojstvima, njihovoj mikrostrukturi i arhitektonskoj strukturi [68]. Senzitivnost i specifičnost u postavljanju dijagnoze malignog tumora dojke u dosadašnjim studijama kretala se u rasponu od 62,5% do 92,8% i od 45,8% do 96,7%, respektivno [69]. Ovo se može objasniti razlikama u karakteristikama pacijenata, MRI tehnikama i dijagnostičkim kriterijumima za malignost u studijama.

Slike koje generiše difuzioni MRI su zasnovane na molekularnom kretanju vode, koje se menja pod uticajem bolesti [70]. Principi na kojima je zasnovan DWI su

Braunovom kretanje molekula i Flikov zakon o koncentracijskim gradijentima [71]. Maligne lezije, uopšte, imaju čvršće upakovane ćelije i kompaktniju arhitektoniku u poređenju sa benignim lezijama, jer se maligne ćelije znatno brže umnožavaju. Dakle, DWI meri kretanje molekula vode “in vivo” što odražava karakteristike mikroskopskom ćelijskog okruženja, uključujući gustinu ćelija, ćelijsku organizaciju i integritet ćelijske membrane.

U zloćudnom tkivu ćelije su gusto zbijene, te je manje prostora za Braunovo kretanje molekula vode što vodi ka nižem difuzionom koeficijentu D (mm^2/s). DWI koristi jak dodatni gradijentni impuls između spin-ekscitacije i eho “read-out” u spin eho skeniranju [72]. Snaga dodatnih gradijenata, koja je često izražena u b -vrednosti pregleda, određuje veličinu difuzije. Veće b -vrednosti daju jaču difuziju. U DWI, difuzioni koeficijent se procenjuje na osnovu izmerenih intenziteta signala za nekoliko (a najmanje dve) b -vrednosti. Nažalost, drugi mehanizmi molekularnog kretanja, kao što su kapilarni protok i pokreti tkiva, vode ka gubitku signala u difuzionom MRI [68]. Zbog toga, obično se koristi izračunati parametar, odnosno vidljivi koeficijent difuzije (eng. Apparent Diffusion Coefficient; ADC). ADC je kvantitativna mera koja je direktno proporcionalna difuziji vode. ADC se dobija iz prirodnog logaritma intenziteta signala i faktora gradijenta (b):

$$ADC = [\ln(S_0/S_b)]/b, \text{ gde su } S_b \text{ i } S_0 \text{ intenziteti signala na DWI sa i bez difuzije.}$$

Teorijski, senzitivnost difuzije se lako menja menjajući difuzioni gradijentski faktor poznat kao b -vrednost, koja je proporcionalna gradijentu amplitude, trajanju primenjenog gradijenta i vremenskom intervalu između uparenih gradijenata [69].

Da bi se dobila ADC vrednost, regiju od interesa (eng. Region of Interest, ROI) treba pažljivo postaviti u solidni deo tumora kako bi se obezbedilo da cistični, nekrotični delovi ili normalno tkivo dojke nisu uključeni [73-79].

ADC vrednost je pod uticajem difuzije molekula vode, ali i pod uticajem perfuzije. Difuzija vode je pod velikim uticajem faktora kao što su celularnost, viskoznost tečnosti, propustljivosti membrane između intra- i ekstracelularnih komponenti, aktivnog transporta, protoka i struktura koja povećavaju ili smanjuju pokretljivost [80]. Standardni načini za računanje ADC koeficijenta iz difuzionih MR skenova su pod uticajem perfuzije ako se koriste niske b -vrednosti. Efekti perfuzije uzrokuju znatnu atenuaciju signala na niskim b -vrednostima, što objašnjava uticaj uglavnom perfuzionih efekata na ADC kad se koriste

samo niske b-vrednosti. Pri višim b-vrednostima gubitak signala usled efekata perfuzije već je izvršen, tako da ostaju samo efekti difuzije. Step en difuzije opada u tkivima sa velikom celularnošću ili ako je prisutan edem. Kako maligna ćelije brzo proliferišu, maligni tumori imaju visoku celularnost, postoji inhibicija kretanja molekula i restrikcija difuzije, te je i ADC niži, što rezultuje u gubitku signala. Visoke ADC vrednosti se nalaze u cističnim ili nekrotičnim regijama. Lažno negativne vrednosti mogu se naći u cističnim/nekrotičnim malignitetima [81]. ADC dobijen sa upotrebom visoke b-vrednosti je korisniji za razlikovanje malignih od benignih tumora. U teoriji, greške u računanju ADC vrednosti se mogu smanjiti korišćenjem više b-vrednosti. Međutim, što se više b-vrednosti koristi, duža će DWI sekvenca biti.

Prednosti DWI su:

- Dostupan na većini komercijalnih MR skenera,
- Nema dodatnih troškova,
- Neinvazivan,
- Ne zahteva upotrebu kontrasta, te se može koristiti kod pacijenata sa smanjenom funkcijom bubrega,
- Kratko vreme pregleda (do 1 min),
- Rano otkrivanje nepalpabilnih promena,
- Procena dobijenih slika je kvantitativna i laka.

Primena DWI

DWI je zvanični dijagnostički alat u neuroimidžingu, ali i deo opšteg onkološkog imidžinga. Napredak u MR tehnologiji je olakšao primenu DWI za otkrivanje i karakterizaciju raznovrsnih karcinoma u celom telu. Preliminarne studije primene DWI kod dojke pokazale su visoku senzitivnost za otkrivanje raka. Kvantitativne analize DWI pokazale su da je ADC koeficijent znatno niži kod mnogih karcinoma dojke u poređenju sa benignim lezija, te da ADC ima potencijala kao dijagnostički marker (75, 77-79, 82-85).

Klinička primena DWI podrazumeva:

- Karakteristike tkiva: razlikovanje malignog od benignog,
- Praćenje odgovora na hemioterapiju ili zračenje,
- Razlikovanje postterapijskih promena od rezidualnog aktivnog tumora,
- Otkrivanje recidiva,

- Predviđanje terapijskog ishoda,
- Određivanje stadijuma tumora,
- Otkrivanje zahvaćenosti limfnih čvorova [86].

Primena difuzionog MRI kod dojke

Rak dojke je najčešći karcinom kod žena u svetu [87]. Uprkos napretku u otkrivanju raka dojke rasprostranjenom primenom mamografije i ultrazvuka, razlikovanje između benignih i malignih lezija ostaje težak dijagnostički problem, naročito u gusto zbijenom fibroglandularnom tkivu. Dokazano je da difuzioni MRI, odnosno ADC ima veliki značaj u diferencijaciji malignih od benignih promena na dojci i da postoji povezanost između ADC i celularnosti [75, 77, 82, 84, 88, 89]. ADC je koristan i za razlikovanje fibroadenoma od karcinoma dojke.

U studiji Hatakenake i saradnika [78], 136 žena sa histološki dokazanim tumorom dojke pregledano je DWI tehnikom, a ADC tumora se računao koristeći 3 različite b-vrednosti, 0, 500 i 1000 s/mm². Dokazana je značajna statistička razlika u vrednosti ADC između fibroadenoma i svih tipova karcinoma ($p < 0.05$) i između mucinoznog karcinoma i drugih tipova karcinoma ($p < 0.01$). Postojala je obrnuta korelacija između ADC i celularnosti ćelija ($p < 0.01$).

DWI u studiji Kima i saradnika [80] je detektovao karcinom dojke kao hiperintenznu zonu kod 92,5% pacijenata. Statistički značajna razlika je nađena između srednje vrednosti ADC malignog tkiva dojke ($1,09 \pm 0,27 \times 10^{-5} \text{ mm}^2/\text{s}$) i normalnog parenhima ($1,59 \pm 0,27 \times 10^{-5} \text{ mm}^2/\text{s}$). Nije postojala korelacija između ADC i prognostičkih faktora. Ali je srednja vrednost ADC bila niža kod estrogen-receptor pozitivne grupe nego kod estrogen-receptor negativne grupe, sa granično statistički značajnom razlikom ($1,09 \times 10^{-5} \text{ mm}^2/\text{s}$ versus $1,15 \times 10^{-5} \text{ mm}^2/\text{s}$).

Studija Tsushime i saradnika [90] pokazala je korist ADC u proceni diferencijacije između malignih i benignih tumora sa objedinjenom senzitivnošću 0,89 (interval poverenja 95%) i specifičnošću 0,77 (interval poverenja 95%).

Poslednjih godina ADC se pokazao kao dobar novi indikator tumorskog odgovora na primenjenu terapiju. Porast ADC je pokazatelj uspešnosti terapije [91-96]. Theilmann i saradnici [97] su u svojoj studiji dokazali da difuzioni MRI može da predvidi odgovor nakon 4 ili 11 dana od početka terapije.

U studiji koju su sproveli Zhang i saradnici, granična vrednost za ADC za b-vrednost 1000 bila je $1,20 \pm 0,25 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ [98]. Nađeno je i da su ADC vrednosti

malignih lezija statistički mnogo niže nego kod benignih promena i peritumorskog tkiva. Kul i saradnici su u svom istraživanju našli graničnu vrednost ADC između malignih i benignih lezija oko $0,92 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$. To je obezbedilo senzitivnost od 91,5% i specifičnost od 86,5% za DWI [99]. U istom istraživanju, difuzioni MRI je otkrio smanjenu difuziju u slučaju mastitisa i svih slučajeva inflamatornih karcinoma. Poznato je da konvencionalne imidžing metode za dojku i DCE-MRI nisu u stanju da precizno naprave razliku između ova dva uzroka inflamacije dojke [100, 101].

1.5.3. Patohistološka dijagnostika tumora dojke

Dijagnostičko-terapijske metode sa ciljem dobijanja definitivnog patohistološkog nalaza, a radi procene adekvatnog terapijskog tretmana su: perkutane radiološke interventne procedure i hirurške procedure.

Perkutane procedure vođene imidžing metodama [102] (stereotaksične, vođene UZ ili MRI) su postale standard u utvrđivanju patološke dijagnoze kod pacijenata sa palpatornim (simptomatski) promenama ili radiološki suspektnog patološkog nalaza (skrining, asimptomatski) [103], a postavljanje indikacija i izvođenje procedura je u celini u nadležnosti radiologa. Radiološke perkutane procedure treba da se sprovede isključivo ako postoje indikacije na osnovu kliničkog (nepalpabilna promena) i radiološkog nalaza (BI RADS 3-5), uz precizno postavljanje indikacija za određeni vid interventne procedure.

Perkutane procedure vođene imidžing metodama su:

- Biopsija nepalpabilne promene,
- Obeležavanje nepalpabilne promene.

Rutinske metode perkutane biopsije dojke su:

- Biopsija tankom iglom (*eng. Fine needle aspiration; FNA*),
- Biopsija širokom iglom (*eng. Core needle biopsy; CNB*),
- Vakum asistirana biopsija (*eng. Vacuum assisted biopsy; VAB*).

Perkutane metode biopsije dojke nepalpabilnih promena mogu da budu vođene sledećim imidžing metodama:

- Ultrazvuk (zbog lakog ovladavanja tehnikom i male cene),
- Stereotaksična (mamografska detekcija i lokalizacija lezije),
- MRI (ako je lezija detektibilna i ne može da se „second-look“ UZ pregledom detektuje i prevede u biopsiju vođenu ultrazvukom).

Izbor metode zavisi od rizika za malignitet promene u dojci, procenjenog kliničkim i/ili radiološkim kriterijumima (K1-K5; BI RADS 1-5).

FNAB/FNAC (*eng. Fine-needle Aspiration Biopsy/Cytology*) podrazumeva metodu kojom se finom iglom od 21 ili 23 G aspirira sadržaj tumora u špric uz citološku analizu puktata. Ovom metodom se diferentuju solidne od cističnih lezija, a pri punktiranju solidnih lezija potrebna je i veština radiologa radi dobijanja adekvatnog broja ćelija za analizu i veština citopatologa, koji će analizirati punktata. Metoda je izbora i kod aksilarne limfadenopatije. Prednost FNAB je u tome što je jeftina, skoro bezbolna metoda, visoke senzitivnosti, ima nisku incidencu lažno pozitivnih nalaza, ne zahteva visoko sofisticiranu opremu i izvodi se u ambulantnim uslovima, pri čemu se rezultat dobija odmah. Mana ove metode je što zahteva iskusnog citopatologa i što se ne može diferentovati invazivni od in situ karcinoma. Dobijanje suspektnih, atipičnih ili malignih ćelija nalaže dalju proveru, odnosno određenu hiruršku intervenciju [39].

Biopsija širokom iglom (*eng. Core-needle biopsy; CNB*) podrazumeva metodu kojom se nakon primene lokalne anestezije, kroz mali rez na koži, plasiranjem igle od 8 do 18 G (najčešće su u upotrebi igle od 14G), povezanom sa mehaničkim pištoljem za biopsiju, dobijaju odgovarajući uzorci suspektnog tkiva dojke. Za analizu je potrebno minimum 3 kvalitetna uzorka. Ukoliko su kalcifikacije indikacija za proceduru, potrebna je i specimen mamografija. Sada je ultrazvukom vođena CNB, koju je prvi opisao Parker 1990. godine [104], postala metoda izbora u odnosu na ostale metode perkutane biopsije, za sve lezije viđene ultrazvukom sa senzitivnošću metode od oko 97,5% i sa pouzdanošću identifikacije benignih i malignih lezija u više od 90% slučajeva. Procedura podrazumeva nejonizujuće zračenje, jeftina je, postoji potpuna kontrola pozicije igle u realnom vremenu (za razliku od stereotaksične i MR vođenih tehnika), multiple lezije (unilateralne ili bilateralne) se mogu biopsirati pri istom pregledu i brže u odnosu na druge tehnike, dojka nije komprimovana, te postoji veći komfor i za pacijenta i za radiologa, a lokalna anestezija i hematoma ne prikrivaju lezije. Međutim, otežana je biopsija za lezije koje se ne vide ultrazvukom (npr. mikrokalcifikacije) mada se ovo prevazilazi uređajima visoke rezolucije. Metoda je indikovana kod svih lezija kodiranih kao BI RADS 4 i 5, koje se vizualizuju ultrazvukom [105], kao i pojedinih BI RADS 2 i 3 lezije, u specifičnim okolnostima: genetski ili porodični rizik, medicinske ili socijalne okolnosti koje onemogućavaju “follow up”, trudnoća, ekstremna anksioznost i zabrinutost, i naravno,

odluka pacijenta. Izvođenje ove procedure je otežano u slučajevima teških psihijatrijskih poremećaja, a kontraindikovano je u nekim teškim hematološkim oboljenjima.

VAB (eng. *Vacuum assisted biopsy*) je metoda biopsije nepalpabilnih promena u dojci za koju se koriste igle od 9 i 11 G. Vođena je :

- mamografijom – stereotaksična vakuum asistirana biopsija (SVAB),
- ultrazvukom – ultrazvučna vakuum asistirana viopsija (UZVAB),
- MRI dojki – MRVAB koja se najređe primenjuje s obzirom na složenost procedure i to isključivo kod mamografijom i UZ nedetektibilnih lezija u dojci.

Indikacije za proceduru su: mikrokalcifikacije (BI RADS 3-5) i male promene (<1, 5cm), ultrazvučno i mamografski BI RADS 3-5 (tumorske promene, narušena arhitektonika i fokalna asimetrija). Kontraindikacije su: lokalizacija lezije (kod mladih žena retroareolarna lokalizacija je relativna kontraindikacija zbog kasnijih problema sa dojenjem i prepektoralne i subkutane lezije), poremećaji hemostaze i fobija od igle. U zavisnosti od toga kojom se metodom vizualizuje suspektna lezija, tom se metodom i vrši VAB. Procedura je vrlo pouzdana, a mana je što je skupa.

Hirurška (otvorena) biopsija

- Incizionna biopsija, kojom se otklanja samo deo suspektne zone,
- Ekscizionna biopsija, otklanja se ceo tumor ili suspektna zona, čiji opseg zavisi od razloga ekscizione biopsije.

Iako su otvorene hirurške biopsije prisutne u svakodnevnom radu, one moraju predstavljati samo 5-10% rutinske prakse u dijagnostici i terapiji karcinoma dojke, a sve ostalo su minimalno invazivne biopsije dojki (eng. Minimal Invasive Breast Biopsy; MIBB) (Preporuke na osnovu Konsenzusa iz 2009. godine i NCCN) [106].

2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA

2.1. Ciljevi istraživanja

Ciljevi ovog istraživanja su sledeći:

- Utvrditi da li postoji statistički značajna razlika u vrednostima ADC između benignih i malignih promena na dojci.
- Utvrditi da li postoji statistički značajna razlika u vrednostima ADC između različitih histoloških tipova malignih tumora dojke.
- Utvrditi postoji li i kakva je povezanost između vrednosti ADC i strukture tkiva dojke prema klasifikaciji ACR (American College of radiology).
- Utvrditi dijagnostičku specifičnost difuzionog MR snimanja i DCE-MRI dojki i utvrditi postojanje i karakteristike eventualnih razlika u utvrđenoj specifičnosti.

2.2. Hipoteze

- Postoji statistički značajna razlika u vrednostima parametara difuzije između benignih i malignih promena na dojci.
- Postoji statistički značajna razlika u vrednostima parametara difuzije između histoloških malignih tipova tumora dojke.
- Postoji korelacija između vrednosti parametara difuzije i mamografskog denziteta dojke.
- Specifičnost MR pregleda dojke može se povećati difuzionim imidžingom bez smanjenja senzitivnosti.

3. MATERIJAL I METODE

3.1. Ispitanici

Studija je koncipirana kao kohortna, retrospektivna i prospektivna, opservacijskog tipa. Obuhvatila je nasumično odabrane 174 ispitanice koje su upućene na MR snimanje dojke i MR difuziono snimanje dojke u Centru za Imidžing dijagnostiku Instituta za onkologiju Vojvodine, u periodu od januara 2013. do januara 2017. godine. Studija je odobrena od strane nadležnog etičkog odbora. Ukoliko je bilo indikovano, nakon ovih snimanja (u period do 3 nedelje), vršene su perkutane radiološke procedure i operativne intervencije u cilju postavljanja definitivne patohistološke dijagnoze, a radi sprovođenja adekvatnog terapijskog tretmana.

Uzorak je slučajan, uključuje pacijente oba pola i različite starosti. Kriterijum za uključenje u studiju bio je starost od 18 i više godina. Kriterijumi za isključenje iz studije su nepostojanje prethodno načinjenog mamografskog snimka, nepostojanje verifikovanog patohistološkog nalaza i kontraindikacije za MR pregled.

Pacijenti su podeljeni u dve grupe: prvu grupu (eksperimentalna grupa) je činilo 114 pacijenata sa patohistološki verifikovanim tumorima u dojkama, a druga grupa je bila kontrolna grupa, sačinjena od 60 zdravih ispitanika bez intraparenhimskih patoloških promena (mamografski i MR mamografski potvrđeno). Svi ispitanici su potpisali informisani pristanak za učešće u studiji.

3.1.1. Eksperimentalna grupa

Eksperimentalnu grupu sačinjavali su ispitanici sa patohistološki verifikovanim promenama na dojkama. Ova grupa je obuhvatila 114 ispitanica sa 139 lezija u dojkama. Dodatno, eksperimentalna grupa je podeljena na dve podgrupe prema patohistološki verifikovanoj prirodi tumora. Jednu podgrupu sačinjavale su lezije benigne etiologije, a drugu maligne etiologije. U podgrupi sa benignim lezijama bilo je 64 ispitanice sa dijagnostikovane 72 benigne promene. U grupi sa malignim lezijama bilo je 50 ispitanica sa verifikovanih 69 malignih promena.

3.1.2. Kontrolna grupa

Kontrolnu grupu sačinjavalo je 60 ispitanica kod kojih je MR mamografija isključila postojanje intraparenhimske patologije.

3.2. Metode

3.2.1. MRI dojki

MRI dojki je rađen na skeneru jačine 3T (TRIO, Siemens), sa specijalnom površinskom 36-kanalnom zavojnicom, koja omogućava dobru rezoluciju i redukuje artefakte od pomerjenja. Snimanje se radi u ležećem stavu, potrbuške. Konvencionalni MRI protokol uključuje “*non-fat-suppressed T2-weighted turbo spin-echo*” sekvencu i “*non-fat-suppressed*” i “*unenanced*” sekvencu, te “*contrast-enhanced fat-suppressed 3D T1-weighted fast low angle shot*” (*FLASH*) sekvencu, u aksijalnoj ravni. Rutinski protokol podrazumeva obaveznu aplikaciju gadolinijumskog intravenskog kontrasta u dozi od 0,1 mol/kg, brzinom 2,5 ml/s, nakon čega se injektuje fiziološki rastvor u količini od 25 ml. Parametri za dinamska postkontrastna ispitivanja su bili: TR/TE 4,2/1,6, ugao okretanja 15°, FOV 340 x 340 mm, matriks 512 x 410, debljina slajsa 2 mm, akvizicija 1 i vreme akvizicije 86 s. Difuzioni MRI se radio pre DCE-MRI, EPI (eng. *Echo Planar*) sekvencom u aksijalnoj ravni uz korišćenje b-vrednosti od 750, 1000 i 1500 s/mm². Primenjeni parametri su bili: TR/TE 8400/98 ms, FOV 340 x 170 mm, matriks 192 x 96 i debljina slajsa 4 mm. ADC mape su automatski kreirane korištenjem softvera obezbeđenog od strane proizvođača MRI sistema (Syngo, Siemens Healthcare), te su na osnovu difuzionog imidžinga izračunate vrednosti ADC koeficijenta.

Izbor regije od interesa (eng. Region of Interest; ROI) vršio se manuelnim obeležavanjem i pozicioniranjem istih na difuzionoj mapi u aksijalnoj ravni. ROI je postavljan na solidne delove svake lezije, izbegavajući cistične komponente.

Obrada dobijenih snimaka vršena je na radnoj stanici “Syringo”.

Morfološke i kinetičke analize su se izvodile na DCE-MRI, a nalazi su se klasifikovali prema BI RADS kategorijama (Tabela 4).

Mamografska struktura parenhima dojki je procenjena u skladu sa preporukama i klasifikacijom američkog koledža za radiologiju (eng. American College of Radiology; ACR), i klasifikovana je prema ACR BI RADS preporukama u četiri grupe – od ACR A

do ACR D, na osnovu subjektivne procene odnosa glandularnog prema masnom tkivu dojke (Tabela 5).

3.2.2. Patohistološki nalaz

Konačna dijagnoza je postavljena patohistološkim nalazom koji je dobijen hirurškom ekscizijom ili "core" biopsijom. Biopsija je rađena Bard Magnum pištoljem za biopsiju, iglama za biopsiju od 14 G, sa uzimanjem 3-5 uzoraka iz lezije i stavljanjem u formalin. Uzorci su nakon analize organoleptičkih svojstava, ukoliko su adekvatnog kvaliteta, poslani na patohistološku analizu uz komentar patologu.

Patohistološki izveštaj je podrazumevao tip lezije (benigno/maligno), i podvrstu nalaza po Klasifikaciji tumora dojke SZO [14] i Klasifikaciji benignih lezija po Dupontu [22]. Hormonski receptorski status se određuje imunohistohemijski, a Her2 retestiranje kod nedefinisanog 2+ statusa „in situ” hibridizacijom SISH (eng. *Silver-Enhanced In Situ Hybridization*; SISH).

3.2.3. Statistička obrada

Priprema podataka za obradu-koja podrazumeva identifikaciju i odstranjivanja međuzavisnih entiteta, atipičnih i ekstremnih vrednosti (autlejera), kao i zamenu nedostajućih podataka-sprovedena je u odgovarajućim modulima statističkog paketa SPSS (PASW). Statistička obrada podataka rađena je u programu IBM SPSS Statistics 19.0. U statističkoj analizi su bile korišćene metode deskriptivne statistike, a potom i testiranje normalnosti raspodele Kolmogorov-Smirnov-im testom svih ispitivanih kontinuiranih varijabli.

Kontinuirane varijable su predstavljene kao srednja vrednost \pm standardna devijacija. Ukoliko nije bila zadovoljena pretpostavka o normalnosti raspodele dobijenih vrednosti ispitivanih kontinuiranih varijabli, za statističku analizu podataka koristio se neparametarski testovi (Wilcoxon-ov test, Mann-Whitney U test, Kruskal-Wallis-ov test i Fridman-ov test sa naknadnim merenjima). Testiranje značajnosti razlika između ispitivanih parametara vršeno je hi-kvadrat testom. Korelacije su ispitivane Pearsonovim i Spearmanovim testovima korelacije. Za utvrđivanje prognostičkog značaja, varijable koje su se pokazale značajnim, testirane su zatim putem univarijantne, a potom i multivarijantne regresione analize (logističke i linearne). Za definisanje graničnih vrednosti koji

diferenciraju dijagnostički i prognostički značaj pojedinih zavisnih varijabli koristila se ROC (eng. Receiver Operating Characteristic; ROC) analiza krive, uz određivanje graničnih (eng. “cut-off”) tačaka koje su definisane najvećim vrednostima senzitivnosti i specifičnosti. Za definisanje senzitivnosti, specifičnosti, pozitivne i negativne prediktivne vrednosti i dijagnostičke tačnosti koristile su se standardne formule.

Statistička značajnost je postavljena na $p < 0,05$.

Tabela 4. BI RADS klasifikacija na MRI dojki

BI RADS 0	Definitivna MRI procena nije moguća. Ova kategorija se primenjuje kada prikaz MRI nije tehnički zadovoljavajući ili kada nedostaju klinički podaci nužni za analizu nalaza MRI. Ako je nalaz MRI tehnički zadovoljavajućeg kvaliteta, nekada je potrebna dodatna mamografija ili ciljani pregled ultrazvukom da bi se potvrdile i dodatno analizirale osobine promene i uradila ciljana biopsija.
BI RADS 1	Negativan nalaz. Ne vide se područja patološke imbibicije kontrastom. Dojke su simetrične građe, ne vide se tumorske promene ili poremećaj strukture.
BI RADS 2	Nalaz benigne promene. Nalaz isključuje leziju koja je suspektna na karcinom dojke. U ovu grupu mogu da budu uključeni fibroadenomi koji se ne imbibiraju kontrastom, ciste, stari ožiljci koji se ne imbibiraju kontrastom, lezije koje sadrže masno tkivo (oleozne ciste, lipomi, galaktocele i hamartomi).
BI RADS 3	Verovatno benigna promena, preporučuje se kontrolno snimanje u kraćem vremenskom periodu. Trenutno ova kategorija nije potpuno definisana u pogledu intervala između kontrolnih MRI pregleda i ukupnog vremena praćenja.
BI RADS 4	Suspektna promena na malignitet, dovoljna da se preporuči biopsija.
BI RADS 5	Promena visokog rizika od maligniteta, zahteva biopsiju.
BI RADS 6	Patohistološki potvrđena maligna promena.

Tabela 5. ACR klasifikacija parenhima dojke - mamografija

A	Dojke su skoro u potpunosti lipomatozno građene.
B	Postoje manje difuzno rasute zone fibroglandularnog tkiva u dojci.
C	Tkivo dojke je heterogeno zbijeno. U ovakvim dojkama male tumorske mase mogu biti prikrivene.
D	Tkivo dojke je izrazito zbijeno, što smanjuje senzitivnost mamografije.

4. REZULTATI

4.1. Karakteristike kontrolne grupe zdravih

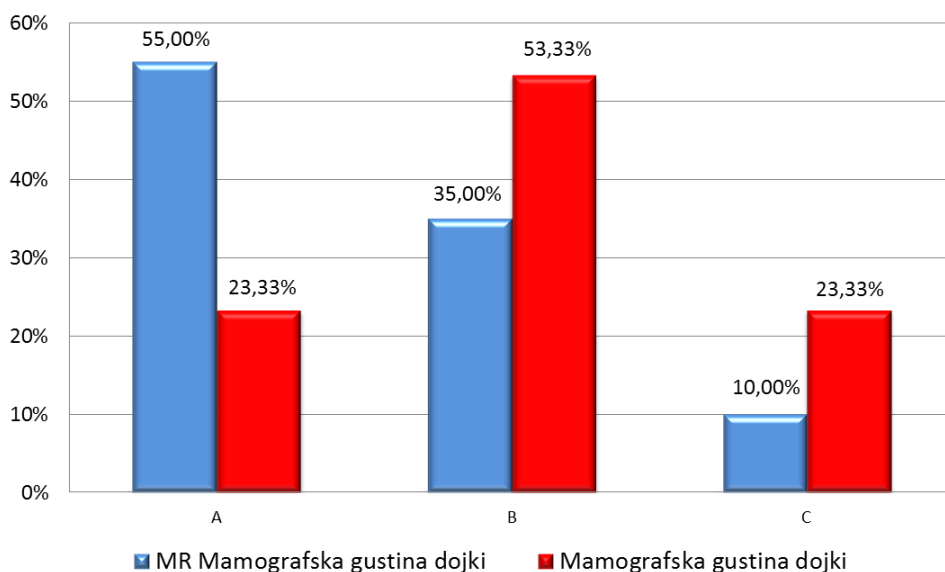
U grupi zdravih bilo je 60 ispitanica, a najmlađa ispitanica imala je 31 godinu, najstarija 75 godina. Prosečna starost ispitanica iznosila je 55,73 godine ($X = 55,73 \pm 9,58$ godina). Medijana je 55,5 godina.

A) Mamografska/MR mamografska gustina dojki kontrolne grupe zdravih

Gustina dojki je određena prema ACR klasifikaciji.

Učestalost gustine dojki na mamografiji u grupi zdravih, prema ACR klasifikaciji, prikazane su na Grafikonu 1. Najveću učestalost ima ACR B građa dojki i viđa se kod 32 (53,33%) ispitanice.

Grafikon 1. Učestalost gustine dojki



Učestalost gustine dojki na MR pregledu dojki u grupi zdravih ispitanica, prema ACR klasifikaciji, prikazane su na Grafikonu 1. Najveću učestalost na MR pregledu dojki ima ACR A građa dojki i viđa se kod 33 (55%) ispitanica.

Svi magnetno-rezonantni nalazi na osnovu BI RADS kodiranja u grupi zdravih svrstani su u BI RADS 1 kategoriju.

4.2. Karakteristike ispitivane grupe

Ova retrospektivna, delom prospektivna studija preseka obuhvatila je 114 osoba ženskog pola sa 139 lezija na dojci i sa definitivno postavljenom patohistološkom dijagnozom. Ispitanicama je načinjeno MR snimanje dojke i MR difuziono snimanje dojke u Centru za imidžing dijagnostiku Instituta za onkologiju Vojvodine u periodu od januara 2013 do januara 2017. godine.

U vreme postavljanja dijagnoze u našoj ispitivanoj grupi, najmlađa pacijentkinja je imala 22, a najstarija 82 godine. Prosečna starost u vreme postavljanja dijagnoze iznosila je 43,53 godine. Medijana je 53 godine.

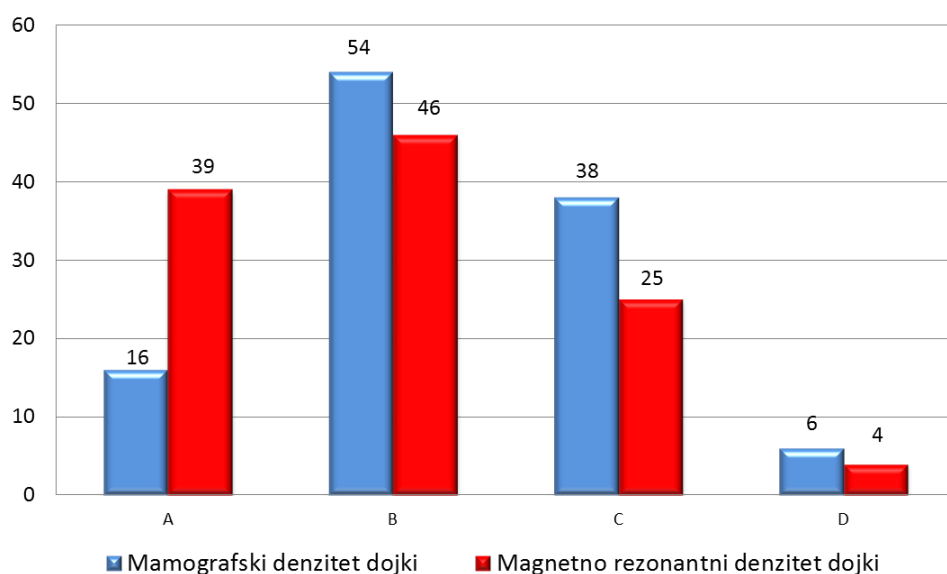
A) Mamografska/MR mamografska gustina dojki ispitivane grupe

Gustina dojki određena je prema ACR klasifikaciji.

Učestalost gustine dojki na mamografiji u celoj grupi, prema ACR klasifikaciji, prikazane su na Grafikonu 2. Najveću učestalost ima ACR B građa dojki i viđa se kod 47,37% ispitanica.

Učestalost gustine dojki na magnetno-rezonantnom (MR) pregledu dojki u celoj grupi, prema ACR klasifikaciji, prikazane su na Grafikonu 2. Najveću učestalost prema MR pregledu dojki ima ACR B građa dojki i viđa se kod 40.35% ispitanica.

Grafikon 2. Učestalost gustine dojki prema ACR klasifikaciji u ispitivanoj grupi



Dalja obrada podataka u radu se odnosila na lezije, ne na pacijentkinje.

B) BI RADS kategorizacija

Distribucija magnetno-rezonantnih nalaza na osnovu BI RADS kategorizacije prikazana je u Tabeli 6. Najveću učestalost ima BI RADS 4 kategorija sa 46,04%, od toga BI RADS 4 kategorija 20,14%, 4A 10,79%, 4B 2,16% i 4C 12,95%, potom BI RADS 5 kategorija sa 28,06%.

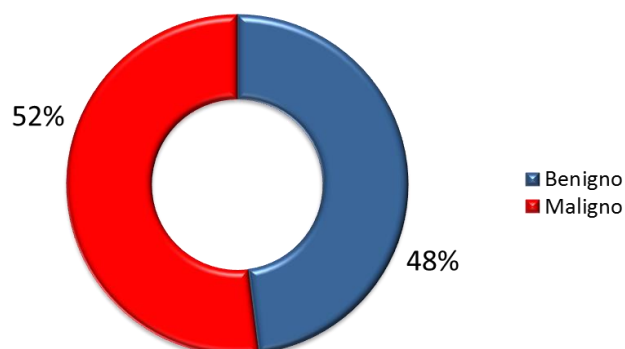
Tabela 6. Distribucija magnetnorezonantnih nalaza prema BI RADS kategorizaciji

BI RADS	PATOHIŠTOLOŠKI NALAZ				UKUPNO	
	BENIGNO		MALIGNO			
	BROJ	%	BROJ	%	BROJ	%
2	11	7.91	/	/	11	7.91
3	6	4.32	/	/	6	4.32
4	27	19.42	1	0.72	28	20.14
4A	13	9.35	2	1.44	15	10.79
4B	2	1.44	1	0.72	3	2.16
4C	8	5.76	10	7.19	18	12.95
5	5	3.6	34	24.46	39	28.06
6	/	/	19	13.67	19	13.67
UKUPNO	72	51.8	67	48.2	139	100

C) Patohistološka verifikacija prirode tumorske promene

Svim lezijama u grupi je urađena patohistološka analiza, ultrazvučno-vođenom biopsijom širokom iglom (eng. Core-needle biopsy; CNB), potom sledstvenom hirurškom intervencijom u određenim indikacijama ili isključivo hirurška ekscizija.

U grupi od bioptiranih 139 lezija, malignih je bilo 67 (48,20%), benignih 72 (51,80%), što je prikazano Grafikonom 3.

Grafikon 3. Učestalost patohistoloških nalaza dobijenih biopsijom u celoj ispitivanoj grupi

Ispitivana grupa je potom dodatno podeljena na dve podgrupe, grupu sa benignim lezijama i grupu sa malignim lezijama.

4.2.1. Karakteristike ispitivane grupe sa benignim lezijama

U grupi histološki potvrđenih 72 benigne promene bilo je 64 bolesnica, a najmlađa pacijentkinja imala je 22 godine, najstarija 82 godine. Prosečna starost u vreme postavljanja dijagnoze iznosila je 48,8 godina ($X = 48,80 \pm 11,88$ godine). Medijana je 49 godina.

A) Gustina dojki ispitivane grupe sa benignim lezijama

Učestalost gustine dojki na mamografiji u grupi sa benignim lezijama, prema ACR klasifikaciji, prikazane su u Tabeli 7. Najveću učestalost imaju ACR B i C građe dojki i viđaju se se kod 86,12% ispitanica.

Nije bilo statistički značajne razlike između patohistoloških tipova u grupi sa benignim lezijama u odnosu na mamografski denzitet dojki pri ACR klasifikaciji.

Tabela 7. Učestalost gustine dojki prema ACR klasifikaciji u grupi sa benignim lezijama

ACR kategorija	MAMOGRAFIJA		MR MAMOGRAFIJA	
	BROJ	%	BROJ	%
A	4	5.56	16	22.22
B	31	43.06	27	37.5
C	31	43.06	25	34.72
D	6	8.33	4	5.56
UKUPNO	72	100	72	100

Učestalost gustine dojki na MR pregledu dojki u grupi benignih promena, prema ACR klasifikaciji, prikazane su u Tabeli 7. Najveću učestalost prema MR pregledu dojki ima ACR B građa dojki i viđa se kod 37,5 % ispitanica.

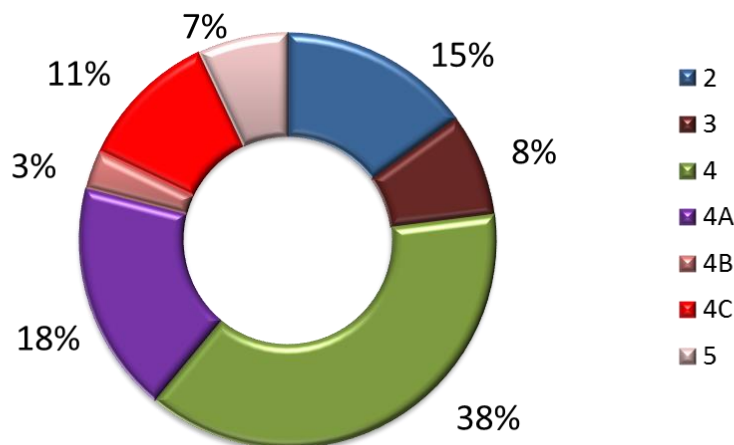
B) BI RADS kategorizacija

Distribucija magnetno-rezonantnih nalaza u grupi sa benignim promenama na osnovu BI RADS klasifikacija prikazana je u Tabeli 8 i na Grafikonu 4. Najveću učestalost ima BI RADS 4 kategorija sa 69,45%, od toga BI RADS 4 kategorija 37,5%, 4A 18,06%, 4B 2,78% i 4C 11,11%.

Tabela 8. Distribucija magnetno-rezonantnih nalaza u grupi sa benignim promenama prema BI RADS klasifikaciji

BI RADS kategorija	BROJ	%
2	11	15.28
3	6	8.33
4	27	37.5
4A	13	18.06
4B	2	2.78
4C	8	11.11
5	5	6.94
UKUPNO	72	100

Grafikon 4. Distribucija magnetno-rezonantnih nalaza u grupi sa benignim promenama prema BI RADS klasifikaciji.



C) Patohistološki tip

Tabela 9. Učestalost i procentualna zastupljenost pojedinih patohistoloških tipova u grupi benignih lezija

PATOHISTOLOŠKA GRUPA	PATOHISTOLOŠKA DIJAGNOZA	BROJ	PROCENAT %
Inflamacije	Inflamatio chronica in texto fibroadiposo	1	1.4
	Lymphadenitis chronica reactiva	1	1.4
	Lymphadenitis reactiva	1	1.4
Skleroza, adenoskleroza, fibroskleroza	Fibrosclerosis	4	5.6
	Adenosis sclerosans mammae	5	7
	Adenosis tubularis	2	2.8
	Sclerosis microtubularis focalis sine neoplasma	1	1.4
	Adenosis tubulare et sclerosans glandulae mammae cum ductectasiae glandulae mammae	2	2.8
	Adenosis tubularis et ductectasio microcystica cum hyperplasiu epitheli intraductalis glandulae mammae multifocalis	1	1.4
	Dysplasia fibroplastica	2	2.8
Hiperplazije	Hyperplasio epithelli intraductalis typica	1	1.4
	Hyperplasio epithelli intraductalis mammae	1	1.4
	Hyperplasio ductalis	1	1.4
	Hyperplasio epitheli ductalis	1	1.4
	Hyperplasia ductalis typica glandulae mammae	1	1.4
Fibrocistične promene	Dysplasia fibrocystica glandulae mammae proliferativa	1	1.4
	Ductectasia glandulae mammae	1	1.4
	Fibrocystic change	8	11.1
"Fat" nekroza	Necrosis textus adiposus mammae	1	1.4
	Necrosis textus adiposus mammae cum fibrosis mammae in cicatrix et microcalcificationes	1	1.4
Papilomi	Papilloma intraductale mammae	3	4.2
	Fibroadenoma	12	16.7
Fibroadenomi i sl.	Fibroadenomatosis mammae	2	2.8
	Adenoma tubulare et fibroadenoma glandulae mammae	2	2.8
	Benigno, neoznačeno	16	22.2
Ukupno		72	100

U Tabeli 9 prikazana je distribucija pojedinačnih patohistoloških nalaza dobijenih biopsijom, pa najveću učestalost u grupi benignih lezija imaju neoznačene benigne promene sa 22,2%, potom fibroadenomi sa 16,7%. Najzastupljenija je patohistološka grupa fibroadenomi (44,4%), potom skleroza, adenoza i fibroskleroza (23,6%).

D) ADC koeficijent u grupi sa benignim lezijama

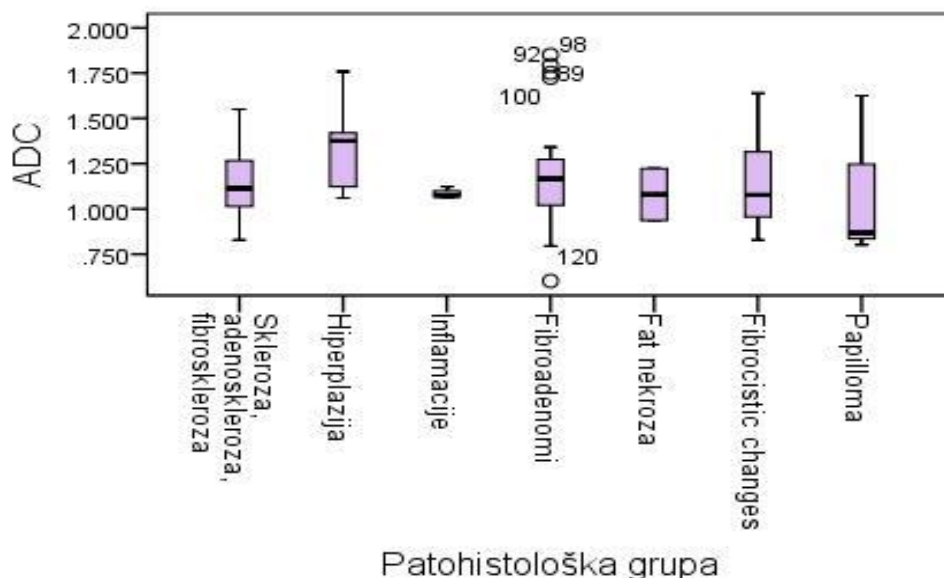
U Tabeli 10 prikazana je brojčana i procentualna zastupljenost patohistoloških grupa sa benignim lezijama.

Tabela 10. Frekvencije i procenti rekodiranih patohistoloških tipova u grupi sa benignim lezijama

Patohistološka grupa	Broj	%
Skleroza, adenoskleroza, fibroskleroza	17	23.6
Hiperplazije	5	6.9
Inflamacije	3	4.2
Fibroadenomi	32	44.4
“Fat” nekroza	2	2.8
Fibrocistične promene	10	13.9
Papilomi	3	4.2
Ukupno	72	100.0

Kako je u nekim patohistološkim grupama obim uzorka jako mali (2 ili 3) nije moguće proveriti da li postoji statistički značajna razlika ADC koeficijenta između patohistoloških grupa.

Distribucija vrednosti ADC koeficijenta prema patohistološkom tipu u grupi sa benignim promenama prikazana je na Grafikonu 5. Iz datog box-plota dobijaju se podaci o mediani, prvom i trećem kvartilu, te minimalnom i maksimalnom vrednosti ADC koeficijenta, kao i outlierima za svaki patohistološki tip u grupi sa benignim promenama.

Grafikon 5. Distribucija vrednosti ADC koeficijenta prema patohistološkom tipu u grupi sa benignim promenama

Za patohistološku grupu skleroza, adenoskleroza i fibroskleroza mediana ADC koeficijenta ($\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$) je 1,11400, maksimum 1,550, minimum 0,828, gornji kvartil 1,29150, donji kvartil 1,00750.

Za patohistološku grupu hiperplazija mediana ADC koeficijenta ($\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$) je 1,37600, maksimum 1,758, minimum 1,060, gornji kvartil 1,58900, donji kvartil 1,09150.

Za patohistološku grupu inflamacije mediana ADC koeficijenta ($\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$) je 1,07400, maksimum 1,123, minimum 1,060, donji kvartil 1,06000.

Za patohistološku grupu fibroadenomi mediana ADC koeficijenta ($\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$) je 1,16700, maksimum 1,851, minimum 0,0602, gornji kvartil 1,27350, donji kvartil 1,01850.

Za patohistološku grupu "fat" nekroza mediana ADC koeficijenta ($\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$) je 1,08000, maksimum 1,223, minimum 0,937, donji kvartil 0,93700.

Za patohistološku grupu "fibrocistic changes" mediana ADC koeficijenta ($\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$) je 1,07750, maksimum 1,638, minimum 0,829, gornji kvartil 1,32200, donji kvartil 0,93675.

Za patohistološku grupu papiloma mediana ADC koeficijenta ($\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$) je 0,86900, maksimum 1,625, minimum 0,802, donji kvartil 0,80200.

E) ADC koeficijent prema mamografskoj ACR kategorizaciji

Kako ne može da se izvrši poređenje ADC po grupama mamografske ACR kategorizacije, rekodirana je varijabla mamografske ACR kategorije, tako što su kategorije

3 i 4 spojene u jednu (kategorija 3), a kategorije 1 i 2 će ostati nepromenjene. Kako bi se izabrala odgovarajuća statistička metoda za ispitivanje statističke značajnosti razlika srednjih vrednosti ADC koeficijenta kod benignih promena u odnosu na mamografsku ACR recode kategoriju, potrebno je proveriti da li ADC koeficijent ima normalnu raspodelu u sva tri grupe mamografske ACR recode kategorizacije.

Tabela 11. Shapiro-Wilkov test

	Mamografska ACR recode kategorija	Shapiro-Wilkov test		
		Statistic	df	Sig.
ADC	1	.921	4	.545
	2	.951	31	.165
	3	.936	37	.035

Kako nije u svakoj grupi obim uzorka veći od 30, koristi se Shapiro-Wilkov test normalnosti. Iz Tabele 11 se vidi da je p vrednost Shapiro-Wilkovog testa u svakoj grupi mamografske ACR recode kategorizacije nije veća od 0,05, što implicira da populacija ADC koeficijenta nema normalnu raspodelu po grupama mamografske ACR recode kategorije u grupi sa benignim lezijama.

Kako ADC koeficijenti nemaju normalnu raspodelu u svakoj grupi, za testiranje razlika srednjih vrednosti ADC koeficijenta u odnosu na mamografsku ACR kategoriju korišćen je Kruskal-Wallis-ov test. Kruskal – Wallis-ov test nije otkrio statistički značajnu razliku između grupa mamografske ACR kategorije unutar grupe sa benignim promenama, $\chi^2(2, N = 72) = 2,030$, $p = 0,362$. U Tabeli 12 su prikazane vrednosti ADC po grupama mamografske ACR kategorizacije u grupi sa benignim promenama.

Tabela 12. Vrednosti ADC koeficijenta pogrupsama mamografske ACR kategorizacije u grupi sa benignim promenama

Mamografska ACR recode kategorija	ADC ($\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$) Medijana (25. perc – 75. perc)	p
1	1.17 (1.02 – 1.29)	.362
2	1.12 (.96 – 1.25)	
3	1.15 (1.01 – 1.39)	

F) ADC koeficijent prema MR ACR kategorizaciji

Kako ne može da se izvrši poređenje ADC koeficijenta po grupama MR ACR kategorizacije, rekodirana je varijabla MR ACR kategorije, tako što su kategorije 3 i 4 spojene u jednu (kategorija 3), a kategorije 1 i 2 su ostale nepromenjene. Kako bi se izabrala odgovarajuća statistička metoda za ispitivanje statističke značajnosti razlika srednjih vrednosti ADC koeficijenta kod benignih promena u odnosu na MR ACR recode kategorizaciju, potrebno je proveriti da li ADC koeficijenti imaju normalnu raspodelu u svim grupama MR ACR recode.

Tabela 13. Shapiro – Wilkov test normalnosti

	MR ACR recode kategorija	Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.
ADC	1	.917	16	.149
	2	.950	27	.212
	3	.918	29	.028

Kako je u nekim grupama obim uzorka manji od 30, koristi se Shapiro-Wilkov test normalnosti. Iz Tabele 13 se vidi da je p vrednost Shapiro-Wilkovog testa za drugu grupu manja od 0,05, što implicira da druga grupa ADC koeficijenata nemaju normalnu raspodelu. U Tabeli 14 prikazane su vrednosti ADC koeficijenata prema MR ACR recode kategorizaciji.

Tabela 14. Vrednosti ADC koeficijenata prema MR ACR recode kategorizaciji u grupi sa benignim promenama

MR ACR recode kategorija	ADC ($\times 10^{-3}$ mm ² /s) Medijana (25. perc – 75. perc)	p
1	1.09 (.99 – 1.21)	.293
2	1.14 (1.01 – 1.32)	
3	1.12 (1.01 – 1.37)	

S obzirom da ADC koeficijenti nemaju normalnu raspodelu u svakoj grupi, za testiranje razlika srednjih vrednosti ADC koeficijenata između MR ACR recode kategorija korišćen je Kruskal – Wallis-ov test. Kruskal – Wallis-ov test nije otkrio statistički značajnu razliku između grupa MR ACR recode kategorizacije u grupi sa benignim promenama, $\chi^2(2, N = 72) = 2,458, p = 0,293$.

G) DCE-MRI u grupi sa benignim promenama

Distribucija DCE-MRI tipa krive u grupi sa benignim promenama prikazana je u Tabeli 15. Kod najvećeg broja lezija, njih 31 (43,1%), bio je zastupljen kontinuirani tip krive. Plato tip krive bio je zastupljen kod 28 lezija (38,9%).

Tabela 15. Zastupljenost DCE MRI tipa krive u grupi sa benignim promenama

DCE MRI tip krive	Broj	Procenat (%)
Kontinuiran	31	43.1
Plato	28	38.9
“Wash out”	13	18.1
UKUPNO	72	100

4.2.2. Rezultati dobijeni u grupi malignih lezija

U grupi histološki potvrđenih 69 malignih promena bilo 50 bolesnica, a najmlađa pacijentkinja imala je 29 godina, a najstarija 77 godina. Prosečna starost u vreme postavljanja dijagnoze iznosila je 56,92 godine ($X = 56,92 \pm 10,92$ godine). Medijana je 58 godina.

A) Gustina dojki ispitivane grupe sa malignim lezijama

Učestalost gustine dojki na mamografiji u grupi sa malignim lezijama, prema ACR klasifikaciji, prikazane su u Tabeli 16. Najveću učestalost ima ACR B građa dojki i viđa se kod 47,76% ispitanica.

Nije bilo statistički značajne razlike između patohistoloških tipova u grupi sa malignim lezijama u odnosu na mamografski denzitet dojki prema ACR klasifikaciji.

Tabela 16. Učestalost gustine dojki prema ACR klasifikaciji u grupi sa malignim lezijama

	MAMOGRAFIJA		MR MAMOGRAFIJA	
	Broj	%	Broj	%
A	17	25.4	33	49.25
B	32	47.76	29	43.28
C	16	23.88	5	7.46
D	2	2.99	/	
UKUPNO	67	100	67	100

Učestalost gustine dojki na MR pregledu dojki u grupi malignih promena, prema ACR klasifikaciji, prikazane su u Tabeli 16. Najveću učestalost prema MR pregledu dojki ima ACR A građa dojki i viđa se kod 49,25% ispitanica.

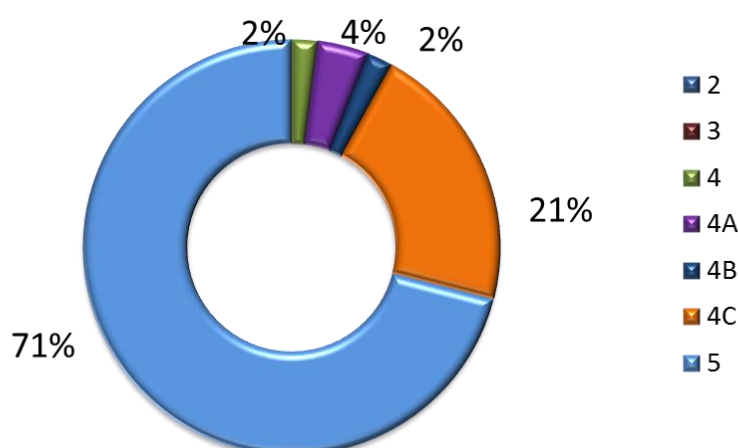
B) BI RADS kategorizacija

Distribucija magnetnorezonantnih nalaza u grupi malignih lezija na osnovu BI RADS kodiranja prikazana je u Tabeli 17 i Grafikonu 6. Najveću učestalost ima BI RADS kategorija 5 sa 50,75%, potom BI RADS 6 kategorija sa 28,36%.

Tabela 17. Distribucija magnetno-rezonantnih nalaza u grupi sa malignim promenama prema BI RADS klasifikaciji

BI RADS kategorija	BROJ	%
2		
3		
4	1	1.49
4A	2	2.99
4B	1	1.49
4C	10	14.93
5	34	50.75
6	19	28.36
UKUPNO	67	100

Grafikon 6. Distribucija magnetno-rezonantnih nalaza u grupi sa malignim promenama prema BI RADS klasifikaciji.



C) Patohistološki tip

U Tabeli 18 prikazana je distribucija pojedinačnih patohistoloških nalaza dobijenih biopsijom, pa najveću učestalost u grupi malignih lezija je imao invazivni duktalni karcinom sa 22,5%.

Tabela 18. Učestalost pojedinih patohistoloških tipova u grupi malignih lezija

Patohistološka grupa	Patohistološka dijagnoza	Broj	Procenat %
Duktalni karcinom	Carcinoma ductale infiltrans multentricum mammae	2	3
	Carcinoma ductale infiltrativum mammae	10	14.9
	Carcinoma ductale infiltrativum et in situ mammae	1	1.5
	Carcinoma ductale infiltrativum mammae et DCIS	1	1.5
	Carcinoma ductale invasivum mammae	15	22.5
	Carcinoma ductalne infiltrativum et in situ mammae	1	1.5
	Carcinoma ductale invasivum et metastaticum lymphonodorum mammae	1	1.5
	Carcinoma ductale multifocale infiltrativum mammae	3	4.5
	Zloćudni, neoznačen	5	7.5
	Invazivni karcinom dojke	1	1.5
Lobularni karcinom	Carcinoma lobulare invasivum mammae	8	11.9
	Carcinoma multentricum lobulare invasivum mammae	1	1.5
	Carcinoma lobulare metastaticum mammae et carcinoma lobulare invasivum mammae	2	3
	Carcinoma in situ lobulare mammae	1	1.5
DCIS	Carcinoma ductale in situ mammae	5	7.5
	Carcinom intraductalis glandulae mammae multifocalis	1	1.5
Metastatski karcinom	Carcinoma mammae metastaticum cutis	1	1.5
	Carcinoma metastaticum lymphonodorum et carcinoma ductale invasivum mammae	1	1.5
	Carcinoma metastaticum lymphonodarum mammae	4	6
	Carcinoma mammae metastaticum cutis et carcinoma lobulare invasivum mammae	1	1.5
Tubularni karcinom	Carcinoma tubulare invasivum glandulae mammae	1	1.5
	Carcinoma tubulare infiltrativum mammae	1	1.5
UKUPNO		67	100

D) ADC koeficijent u grupi malignih lezija

U Tabeli 19 je prikazana brojčana i procentualna zastupljenost patohistoloških grupa malignih lezija.

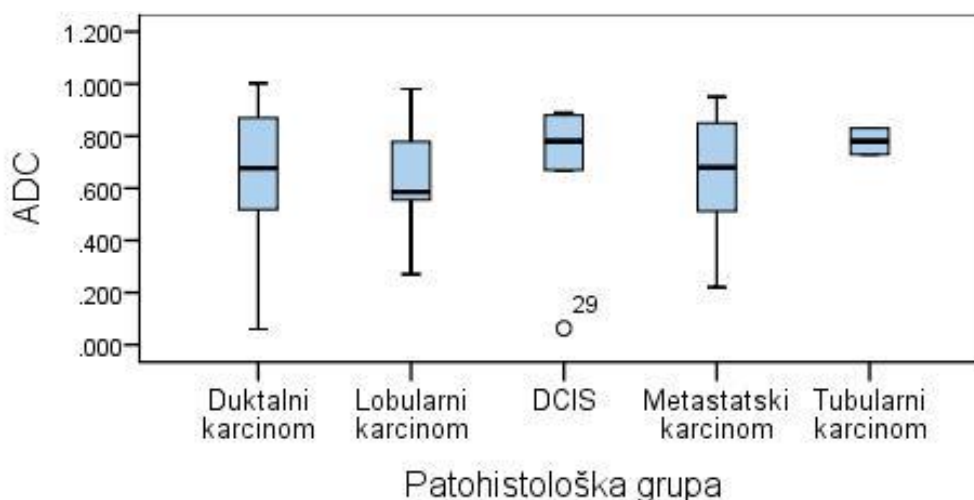
Tabela 19. Frekvencije i procenti rekodiranih patohistoloških tipova u grupi sa malignim lezijama

Patohistološka grupa	Broj	%
Duktalni karcinom	40	59.9
Lobularni karcinom	12	17.9
DCIS	6	9
Metastatski karcinom	7	10.5
Tubularni karcinom	2	3
Ukupno	67	100

Kako u grupi tubularni karcinom postoje samo dva pacijenta, nije moguće utvrditi da li postoji statistički značajna razlika ADC koeficijenta po patohistološkim grupama u grupi sa malignim lezijama. Drugim rečima, zbog nejednačenosti patohistoloških grupa ne može se utvrditi da li postoji statistički značajna razlika.

Distribucija vrednosti ADC koeficijenta prema patohistološkoj grupi u grupi sa malignim promenama prikazana je na Grafikonu 7. Iz datog box-plota dobijaju se podaci o mediani, prvom i trećem kvartilu, te minimalnom i maksimalnom vrednosti ADC koeficijenta, kao i outlierima za svaki patohistološki tip u grupi sa malignim promenama.

Grafikon 7. Distribucija vrednosti ADC koeficijenta prema patohistološkom tipu u grupi sa malignim promenama



Za patohistološku grupu duktalni karcinom mediana ADC koeficijenta ($\times 10^{-3}$ mm²/s) je 0,67700, maksimum 1,002, minimum 0,060, gornji kvartil 0,87000, donji kvartil 0,51750.

Za patohistološku grupu lobularni karcinom mediana ADC koeficijenta ($\times 10^{-3}$ mm²/s) je 0,58500, maksimum 0,980, minimum 0,270, gornji kvartil 0,82400, donji kvartil 0,55250.

Za patohistološku grupu duktalni “in situ” karcinom (DCIS) mediana ADC koeficijenta ($\times 10^{-3}$ mm²/s) je 0,78000, maksimum 0,890, minimum 0,063, gornji kvartil 0,88250, donji kvartil 0,51750.

Za patohistološku grupu metastatski karcinom mediana ADC koeficijenta ($\times 10^{-3}$ mm²/s) je 0,68000, maksimum 0,950, minimum 0,220, gornji kvartil 0,85000, donji kvartil 0,50300.

Za patohistološku grupu tubularni karcinom mediana ADC koeficijenta ($\times 10^{-3}$ mm²/s) je 0,78000, maksimum 0,830, minimum 0,730, donji kvartil 0,73000.

E) ADC koeficijent prema mamografskoj ACR kategorizaciji

Kako ne može da se izvrši poređenje ADC koeficijenta po grupama mamografske ACR kategorizacije, rekodirana je varijabla mamografske ACR kategorije tako što su kategorije 3 i 4 spojene u jednu (kategorija 3), a kategorije 1 i 2 će ostati nepromenjene. Kako bi se izabrala odgovarajuća statistička metoda za ispitivanje statističke značajnosti razlika srednjih vrednosti ADC kod malignih promena u odnosu na mamografsku ACR recode kategoriju, potrebno je proveriti da li ADC koeficijent ima normalnu raspodelu u sva tri grupe mamografke ACR recode kategorizacije.

Tabela 20. Shapiro-Wilkov test

	Mamografska ACR recode kategorija	Shapiro-Wilkov test		
		Statistic	df	Sig.
ADC	1	.946	17	.402
	2	.917	32	.017
	3	.906	18	.074

Kako nije u svakoj grupi obim uzorka veći od 30, koristi se Shapiro-Wilkov test normalnosti. Iz Tabele 20 se vidi da je p vrednost Shapiro-Wilkovog testa u svakoj grupi mamografske ACR recode kategorizacije nije veća od 0,05, što implicira da populacija

ADC koeficijenta nema normalnu raspodelu po grupama mamografske ACR recode kategorije u grupi sa malignim lezijama.

Kako ADC koeficijenti nemaju normalnu raspodelu u svakoj grupi, za testiranje razlika srednjih vrednosti ADC koeficijenta u odnosu na mamografsku ACR kategoriju korišćen je Kruskal-Wallis-ov test. Kruskal-Wallis-ov test nije otkrio statistički značajnu razliku između grupa mamografske ACR kategorije unutar grupe sa malignim promenama, $\chi^2(2, N = 65) = 4,786$, $p = 0,091$. U Tabelli 21 su prikazane vrednosti ADC po grupama mamografske ACR kategorizacije u grupi sa malignim promenama.

Tabela 21. Vrednosti ADC koeficijenta pogrumpama mamografske ACR kategorizacije u grupi sa malignim promenama

Mamografska ACR recode kategorija	ADC ($\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$) Medijana (25. perc – 75. perc)	p
1	0.52 (0.43 – 0.79)	0.091
2	0.69 (0.56 – 0.87)	
3	0.70 (0.55 – 0.90)	

F) ADC koeficijent prema MR ACR kategorizaciji

Kako ne može da se izvrši poređenje ADC po grupama MR ACR kategorizacije, rekodirana je varijabla MR ACR tako što su kategorije 3 i 4 spojene u jednu (kategorija 3), a kategorije 1 i 2 su ostati nepromenjene. Kako bi se izabrala odgovarajuća statistička metoda za ispitivanje statističke značajnosti razlika srednjih vrednosti ADC koeficijenta kod malignih promena u odnosu na MR ACR recode kategoriju, potrebno je proveriti da li ADC koeficijenti imaju normalnu raspodelu u svim grupama MR ACR recode.

Tabela 22. Shapiro – Wilkov test normalnosti

MR ACR recode kategorija	Shapiro-Wilk			
	Statistic	df	Sig.	
ADC	1	.917	16	.149
	2	.950	27	.212
	3	.918	29	.028

Kako je u nekim grupama obim uzorka manji od 30, koristi se Shapiro-Wilkov test normalnosti. Iz Tabele 22 se vidi da je p vrednost Shapiro-Wilkovog testa za drugu grupu

manja od 0,05, što implicira da druga grupa ADC koeficijenata nemaju normalnu raspodelu. U Tabeli 23 prikazane su vrednosti ADC koeficijenata prema MR ACR recode kategorijama.

Tabela 23. Vrednosti ADC koeficijenata prema MR ACR recode kategorizaciji

MR ACR recode kategorija	ADC ($\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$) Medijana (25. perc – 75. perc)	p
1	.67 (.50 – .83)	.308
2	.69 (.55 – .87)	
3	.83 (.60 – .94)	

S obzirom da ADC koeficijenti nemaju normalnu raspodelu u svakoj grupi, za testiranje razlika srednjih vrednosti ADC koeficijenata izmedju MR ACR recode kategorija korišćen je Kruskal–Wallis-ov test. Kruskal–Wallis-ov test nije otkrio statistički značajnu razliku između grupa MR ACR recode u grupi sa malignim promenama, $\chi^2(2, N = 67) = 2,356$, $p = 0,308$.

G) DCE MRI u grupi sa malignim promenama

Distribucija DCE MRI tipa krive u grupi sa malignim promenama prikazana je u Tabeli 23. Kod najvećeg broja lezija, njih 34 (50,7%), bio je zastupljen plato tip krive. “Wash out” tip krive bio je zastupljen kod 23 lezije (34,3%).

Tabela 24. Zastupljenost DCE-MRI tipa krive u grupi sa malignim promenama

DCE MRI tip krive	Broj	Procenat (%)
Kontinuiran	10	14.9
Plato	34	50.7
“Wash out”	23	34.3
UKUPNO	67	100

4.3. Hormonski receptorski status kod malignih lezija

4.3.1. Ekspresija receptora i DCE-MRI tip krive

Estrogeni receptor (ER) bio je izrazito pozitivan kod 21 promene (32,81) koja je imala na DCE-MRI plato tip krive, kod 19 promena (29,69%) sa “wash out” tipom krive i

kod 7 promena (10,94%) sa krivom kontinuiranog tipa na DCE-MRI.

Slabo pozitivan ER bio je kod 4 promene (6,25%) koja je na DCE-MRI imala plato tip krive i kod jedne promene (1,56%) sa “wash out” tipom krive.

Estrogeni receptor bio je negativan kod 8 promena (12,5%) koje su na DCE-MRI imale plato tip krive, kod 3 promene (4,69%) sa “wash out” tipom krive i kod jedne (1,56%) sa kontinuiranim tipom krive.

Rezultati su prikazani na Grafikonu 8.

Progesteronski receptor (PR) bio je izrazito pozitivan kod 13 promena (20,31%) koje su imale na DCE-MRI plato tip krive, kod 14 promena (21,86%) sa “wash out” tipom krive i kod 2 promene (3,13%) sa krivom kontinuiranog tipa na DCE-MRI.

Slabo pozitivan PR bio je kod 9 promena (14,06%) koje su na DCE-MRI imale plato tip krive, kod 5 promena (7,81%) sa “wash out” tipom krive i kod 4 promene (6,26%) sa kontinuiranim tipom krive.

Progesteronski receptor bio je negativan kod 11 promena (19,19%) koje su na DCE-MRI imale plato tip krive, kod 4 promene (6,25%) sa “wash out” tipom krive i kod dve promene (3,13%) sa kontinuiranim tipom krive.

Rezultati su prikazani na Grafikonu 9.

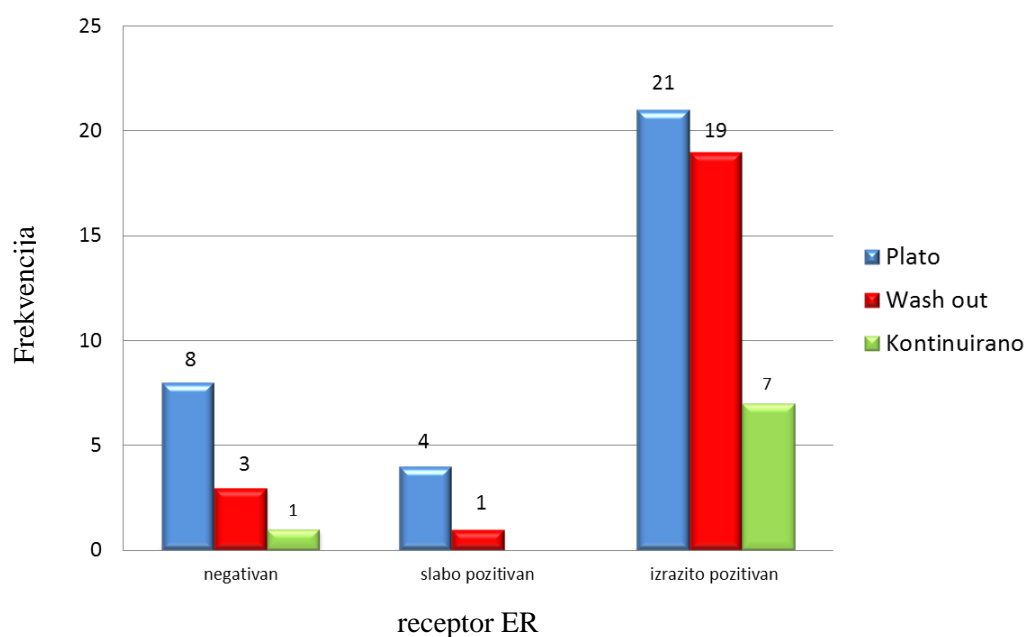
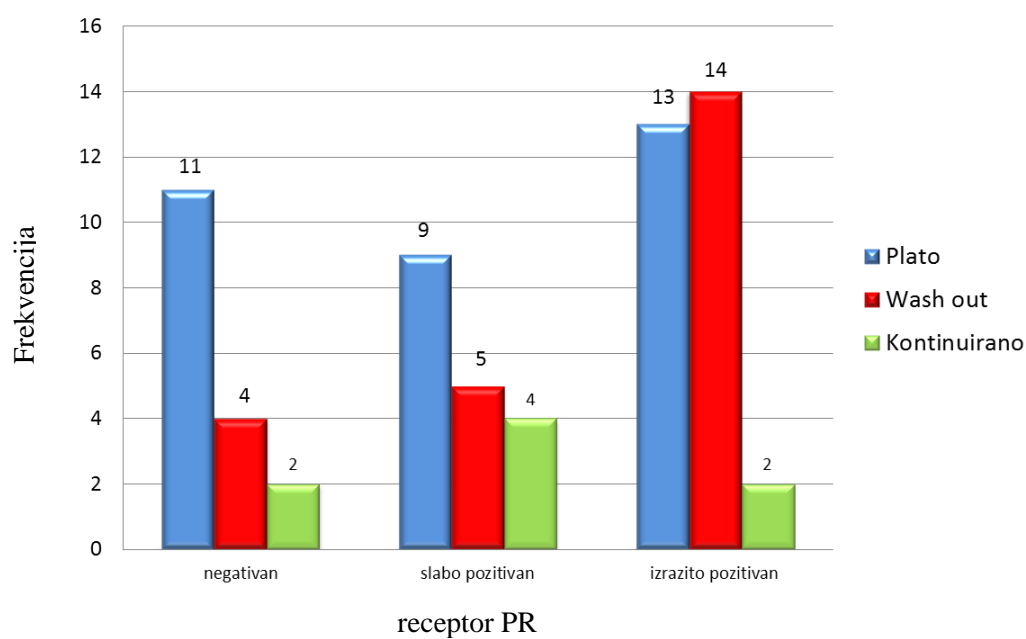
Her2 receptor bio je izrazito pozitivan kod 7 promena (11,67%) koje su imale na DCE-MRI plato tip krive, kod 4 promene (6,67%) sa “wash out” tipom krive i kod 1 promene (1,67%) sa krivom kontinuiranog tipa na DCE-MRI.

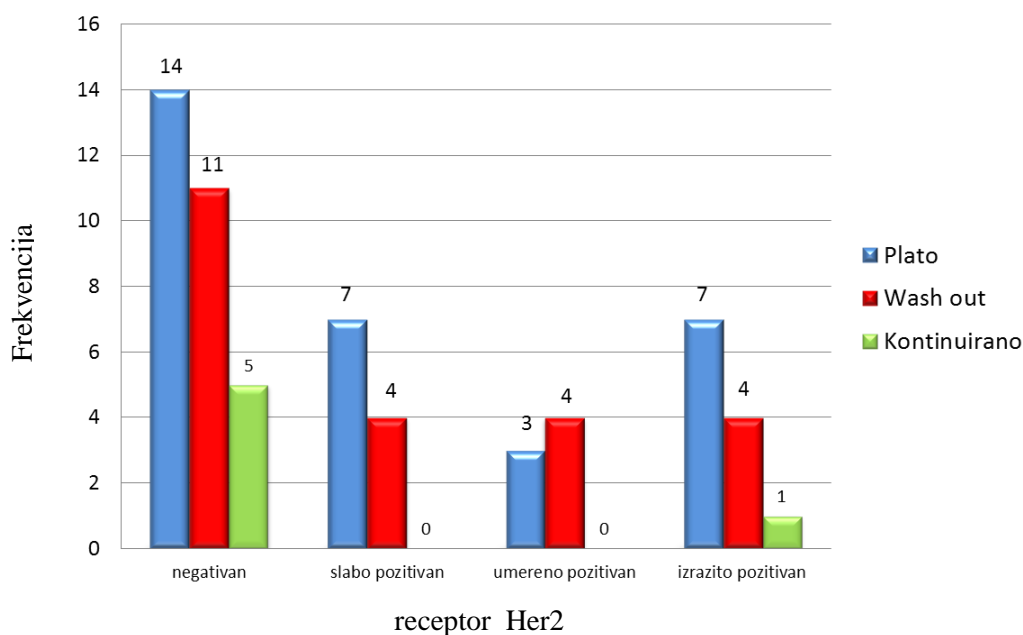
Umereno pozitivan Her2 receptor bio je kod 3 promene (5,00%) sa plato tipom krive na DCE-MRI i kod 4 promene (6,67%) sa “wash out” tipom krive.

Slabo pozitivan Her2 bio je kod 7 promena (11,67%) koje su na DCE-MRI imale plato tip krive i kod 4 promene (6,67%) sa “wash out” tipom krive.

Her2 receptor bio je negativan kod 14 promena (23,33%) koje su na DCE-MRI imale plato tip krive, kod 11 promena (18,33%) sa “wash out” tipom krive i kod 5 (8,33%) sa kontinuiranim tipom krive.

Rezultati su prikazani na Grafikonu 10.

Grafikon 8. Ekspresija estrogenih receptora prema DCE-MRI tipu krive**Grafikon 9.** Ekspresija progesteronskih receptora prema DCE-MRI tipu krive

Grafikon 10. Ekspresija Her2 receptora prema DCE-MRI tipu krive

Kako su vrednosti receptorskog statusa za pojedine tipove DCE-MRI krive nula, nije moguće utvrditi da li postoji statistički značajna razlika između DCE-MRI tipa krive i ekspresije receptora.

U Tabeli 25 su dati koeficijenti korelacije između receptora i DCE-MRI tipa krive.

Tabela 25. Koeficijenti korelacije između receptora i DCE-MRI tipa krive

		ER	PR	Her2	Ki-67	DCE-MRI tip krive
ER	Pearson Correlation	1	.537**	-.307*	0.047	0.189
	Sig. (2-tailed)		0	0.017	0.725	0.135
	N	64	64	60	58	64
PR	Pearson Correlation	.537**	1	-.295*	0.025	0.073
	Sig. (2-tailed)	0		0.022	0.854	0.568
	N	64	64	60	58	64
Her2	Pearson Correlation	-.307*	-.295*	1	-0.033	-0.117
	Sig. (2-tailed)	0.017	0.022		0.809	0.371
	N	60	60	60	56	60
Ki-67	Pearson Correlation	0.047	0.025	-0.033	1	-0.143
	Sig. (2-tailed)	0.725	0.854	0.809		0.286
	N	58	58	56	58	58
DCE-MRI tip krive	Pearson Correlation	0.189	0.073	-0.117	-0.143	1
	Sig. (2-tailed)	0.135	0.568	0.371	0.286	
	N	64	64	60	58	139

** . Korelacija je značajna na nivou 0.01 (2-tailed).

* . Korelacija je značajna na nivou 0.05 (2-tailed).

DCE-MRI tip krive nije u statistički značajnoj korelaciji ni sa jednim receptorskim statusom. ER je u pozitivnoj statistički značajnoj korelaciji sa PR ($r=0,537$, $p<0,0005$). ER je u negativnoj statistički značajnoj korelaciji sa Her2 ($r=-0,307$, $p=0,017$). PR je u negativnoj statistički značajnoj korelaciji sa Her2 ($r=-0,295$, $p=0,022$).

Distribucija DCE-MRI tipa krive prema vrednostima Ki-67 indeksa prikazana je u Tabeli 26.

Tabela 26. Distribucija DCE-MRI tipa krive prema vrednostima Ki-67 indeksa

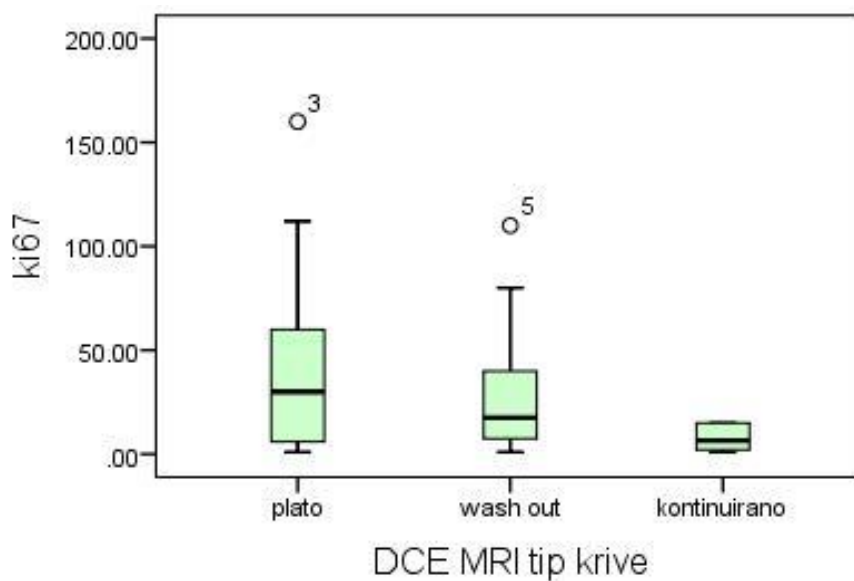
	DCE-MRI tip krive						UKUPNO		
	Plato		"Wash out"		Kontinuiran		broj	% od ukupnog	
	broj	% od ukupnog	broj	% od ukupnog	broj	% od ukupnog			
Ki-67 (rekodirano)	0-5%	7	12.10%	5	8.60%	3	5.20%	15	25.90%
	5-10%	3	5.20%	2	3.40%	1	1.70%	6	10.30%
	10-20%	3	5.20%	7	12.10%	2	3.40%	12	20.70%
	20-40%	4	6.90%	2	3.40%	0	0.00%	6	10.30%
	40-50%	4	6.90%	1	1.70%	0	0.00%	5	8.60%
	50-80%	4	6.90%	3	5.20%	0	0.00%	7	12.10%
	≥ 80% i	5	8.60%	1	1.70%	1	1.70%	7	12.10%
UKUPNO	30	51.70%	21	36.20%	7	12.10%	58	100.00%	

Distribucija vrednosti Ki-67 po DCE-MRI tipu krive u grupi sa malignim promenama prikazana je na Grafikonu 11. Iz datog box-plota dobijaju se podaci o mediani, prvom i trećem kvartilu, te minimalnoj i maksimalnoj vrednosti Ki-67, kao i outlierima.

Za DCE-MRI plato tip krive mediana za Ki-67 (%) je 35,00, maksimum 700,00, minimum 0,99, gornji kvartil 64,00, donji kvartil 5,75.

Za DCE-MRI "wash out" tip krive mediana za Ki-67 (%) je 17,50, maksimum 110,00, minimum 0,99, gornji kvartil 45,00, donji kvartil 6,25.

Za DCE-MRI kontinuirani tip krive mediana za Ki-67 (%) je 10,00, maksimum 204,99, minimum 1,00, gornji kvartil 15,00, donji kvartil 2,00.

Grafikon 11. Distribucija vrednosti Ki-67 indeksa po DCE-MRI tipu krive

Kako bi se izabrala odgovarajuća statistička metoda za ispitivanje statističke značajnosti razlika srednjih vrednosti Ki-67 indeksa u odnosu na DCE-MRI tip krive, potrebno je proveriti da li Ki-67 ima normalnu raspodelu u sve tri grupe DCE-MRI tipa krive.

Tabela 27. Shapiro-Wilkov test

DCE-MRI tip krive		Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.
Ki-67	Plato	.433	30	.000
	“Wash out”	.802	21	.001
	Kontinuiran	.525	7	.000

Kako nije u svakoj grupi obim uzorka veći od 30, koristi se Shapiro-Wilkov test normalnosti. Iz Tabele 27 se vidi da je p vrednost Shapiro-Wilkovog testa u svakoj grupi DCE-MRI tipa krive nije veća od 0,05, što implicira da populacija Ki-67 indeksa nema normalnu raspodelu po grupama DCE-MRI tipa krive.

Kako Ki-67 nemaju normalnu raspodelu u svakoj grupi, za testiranje razlika srednjih vrednosti Ki-67 u odnosu na DCE-MRI tip krive korišćen je Kruskal-Wallis-ov test. Kruskal-Wallis-ov test nije otkrio statistički značajnu razliku između grupa DCE-MRI tipa krive i srednjih vrednosti Ki-67, $\chi^2(2, N = 58) = 2,981$, $p = 0,225$.

4.3.2. Ekspresija receptora i vrednosti ADC koeficijenta

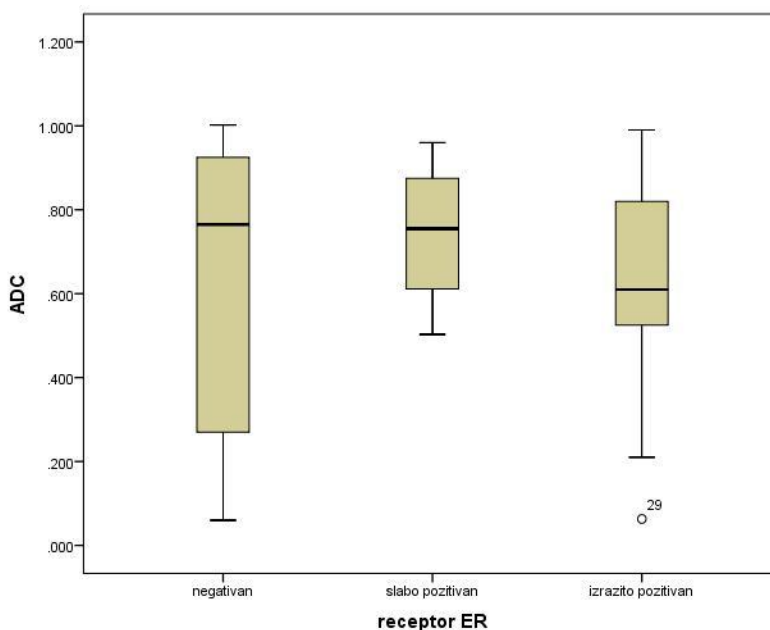
Distribucija vrednosti ADC koeficijenta prema statusu estrogenog receptora u grupi sa malignim promenama prikazana je na Grafikonu 12. Iz datog box-plota dobijaju se podaci o mediani, prvom i trećem kvartilu, te minimalnom i maksimalnom vrednosti ADC koeficijenta, kao i outlierima.

Za izrazito pozitivan estrogeni receptor mediana ADC koeficijenta ($\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$) je 0,61000, maksimum 0,990, minimum 0,063, gornji kvartil 0,83000, donji kvartil 0,52000.

Za slabo pozitivan estrogeni receptor mediana ADC koeficijenta ($\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$) je 0,72000, maksimum 0,960, minimum 0,503, gornji kvartil 0,87500, donji kvartil 0,55150.

Za negativan estrogeni receptor mediana ADC koeficijenta ($\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$) je 0,86000, maksimum 1,002, minimum 0,060, gornji kvartil 0,93500, donji kvartil 0,37250.

Grafikon 12. Distribucija vrednosti ADC koeficijenta prema statusu estrogenog receptora u grupi sa malignim promenama



Kako bi se izabrala odgovarajuća statistička metoda za ispitivanje statističke značajnosti razlika srednjih vrednosti ADC koeficijenta u odnosu na receptorski status (ER), potrebno je proveriti da li ADC koeficijent ima normalnu raspodelu u sve tri grupe ER.

Tabela 28. Shapiro-Wilkov test

	ER	Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.
ADC	Negativan	.823	10	.027
	Slabo pozitivan	.988	4	.945
	Izrazito pozitivan	.950	46	.048

Kako nije u svakoj grupi obim uzorka veći od 30, koristi se Shapiro-Wilkov test normalnosti. Iz Tabele 28 se vidi da je p vrednost Shapiro-Wilkovog testa u svakoj grupi ER receptora nije veća od 0,05, što implicira da populacija ADC koeficijenta nema normalnu raspodelu po grupama ER receptorskog statusa.

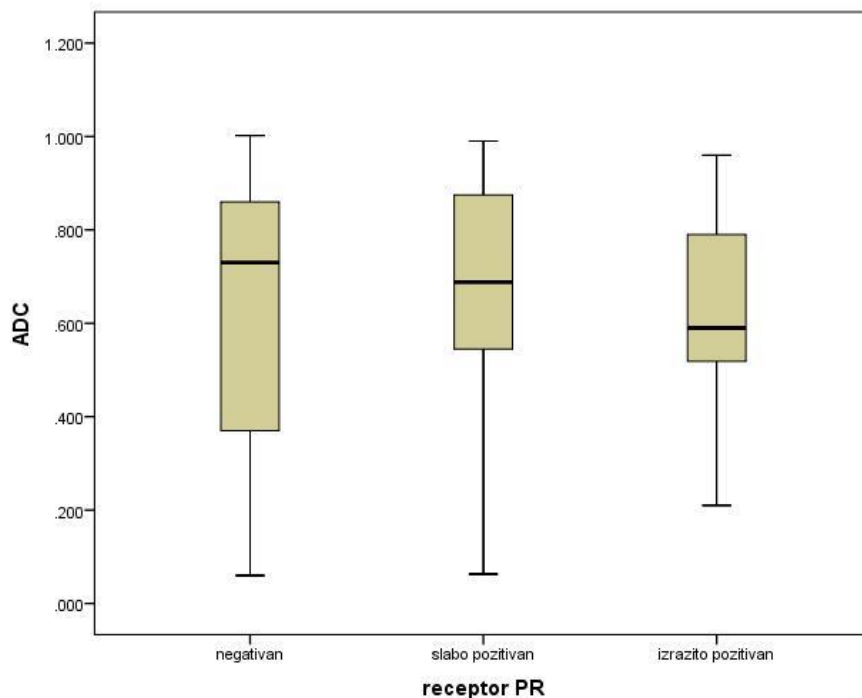
Kako ADC nemaju normalnu raspodelu u svakoj grupi, za testiranje razlika srednjih vrednosti ADC koeficijenta u odnosu na ER korišćen je Kruskal-Wallis-ov test. Kruskal-Wallis-ov test nije otkrio statistički značajnu razliku između ekspresije ER u odnosu na vrednosti ADC koeficijenta, $\chi^2(2, N = 60) = 2,731$, $p = 0,255$.

Distribucija vrednosti ADC koeficijenta prema statusu progesteronskog receptora u grupi sa malignim promenama prikazana je na Grafikonu 13. Iz datog box-plota dobijaju se podaci o mediani, prvom i trećem kvartilu, te minimalnom i maksimalnom vrednosti ADC koeficijenta, kao i outlierima.

Za izrazito pozitivan progesteronski receptor mediana ADC koeficijenta ($\times 10^{-3}$ mm²/s) je 0,59000, maksimum 0,960, minimum 0,210, gornji kvartil 0,790000, donji kvartil 0,51350.

Za slabo pozitivan progesteronski receptor mediana ADC koeficijenta ($\times 10^{-3}$ mm²/s) je 0,67750, maksimum 0,990, minimum 0,063, gornji kvartil 0,87250, donji kvartil 0,52750.

Za negativan progesteronski receptor mediana ADC koeficijenta ($\times 10^{-3}$ mm²/s) je 0,85000, maksimum 1,002, minimum 0,060, gornji kvartil 0,88000, donji kvartil 0,54000.

Grafikon 13. Distribucija vrednosti ADC koeficijenta prema status progesteronskog receptora.

Kako bi se izabrala odgovarajuća statistička metoda za ispitivanje statističke značajnosti razlika srednjih vrednosti ADC koeficijenta u odnosu na receptorski status (PR), potrebno je proveriti da li ADC koeficijent ima normalnu raspodelu u sve tri grupe PR.

Tabela 29. Shapiro-Wilkov test

	PR	Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.
ADC	Negativan	.857	15	.022
	Slabo pozitivan	.908	17	.094
	Izrazito pozitivan	.953	28	.229

Kako nije u svakoj grupi obim uzorka veći od 30, koristi se Shapiro-Wilkov test normalnosti. Iz Tabele 29 se vidi da je p vrednost Shapiro-Wilkovog testa u svakoj grupi PR receptora nije veća od 0,05, što implicira da populacija ADC koeficijenta nema normalnu raspodelu po grupama PR receptorskog statusa.

Kako ADC nemaju normalnu raspodelu u svakoj grupi, za testiranje razlika srednjih vrednosti ADC koeficijenta u odnosu na PR korišćen je Kruskal-Wallis-ov test. Kruskal-Wallis-ov test nije otkrio statistički značajnu razliku između ekspresije PR u odnosu na vrednosti ADC koeficijenta, $\chi^2(2, N = 60) = 2,948$, $p = 0,229$.

Distribucija vrednosti ADC koeficijenta prema statusu Her2 receptora u grupi sa malignim promenama prikazana je na Grafikonu 14. Iz datog box-plota dobijaju se podaci o mediani, prvom i trećem kvartilu, te minimalnom i maksimalnom vrednosti ADC koeficijenta, kao i outlierima.

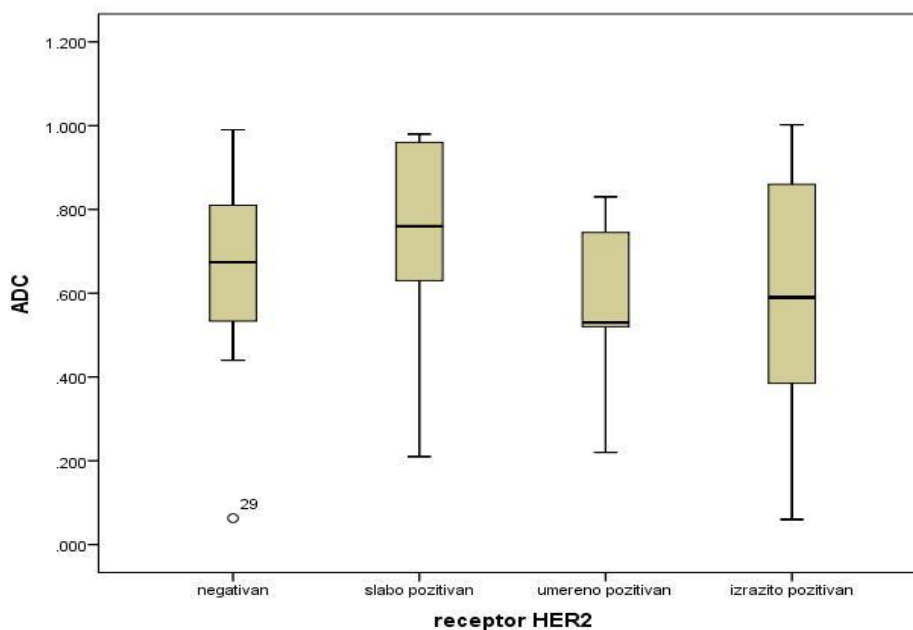
Za izrazito pozitivan Her2 receptor mediana ADC koeficijenta ($\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$) je 0,73000, maksimum 1,002, minimum 0,060, gornji kvartil 0,87000, donji kvartil 0,52000.

Za umereno pozitivan Her2 receptor mediana ADC koeficijenta ($\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$) je 0,53000, maksimum 0,830, minimum 0,220, gornji kvartil 0,81000, donji kvartil 0,52000.

Za slabo pozitivan Her2 receptor mediana ADC koeficijenta ($\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$) je 0,73000, maksimum 0,980, minimum 0,210, gornji kvartil 0,96000, donji kvartil 0,56000.

Za negativan Her2 receptor mediana ADC koeficijenta ($\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$) je 0,67700, maksimum 0,980, minimum 0,210, gornji kvartil 0,85500, donji kvartil 0,51850.

Grafikon 14. Distribucija vrednosti ADC koeficijenta prema status Her2 receptora



Kako bi se izabrala odgovarajuća statistička metoda za ispitivanje statističke značajnosti razlika srednjih vrednosti ADC koeficijenta u odnosu na receptorski status Her2, potrebno je proveriti da li ADC koeficijent ima normalnu raspodelu u sve tri grupe Her2 (Tabela 30).

Tabela 30. Shapiro-Wilkov test

	Her2	Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.
ADC	Negativan	.936	30	.071
	Slabo pozitivan	.879	11	.102
	Umereno pozitivan	.910	7	.398
	Izrazito pozitivan	.925	12	.331

Tabela 31. Vrednosti ADC koeficijenta prema status Her2 receptora

Her 2	ADC	
	Srednja vrednost	ST.devijacija
Negativan	.66963	.202478
Slabo pozitivan	.69818	.269474
Umereno pozitivan	.58714	.209898
Izrazito pozitivan	.61183	.298378
UKUPNO	.65368	.234347

Tabela 32. Koeficijenti korelacije između receptora i vrednosti ADC koeficijenta

		ER	PR	Her2	Ki-67	ADC koeficijent (srednja vrednost)
ER	Pearson Correlation	1	.537**	-.307*	0.047	-0.131
	Sig. (2-tailed)		0	0.017	0.725	0.302
	N	64	64	60	58	64
PR	Pearson Correlation	.537**	1	-.295*	0.025	-0.154
	Sig. (2-tailed)	0		0.022	0.854	0.226
	N	64	64	60	58	64
Her2	Pearson Correlation	-.307*	-.295*	1	-0.033	-0.117
	Sig. (2-tailed)	0.017	0.022		0.809	0.372
	N	60	60	60	56	60
Ki-67	Pearson Correlation	0.047	0.025	-0.033	1	0.156
	Sig. (2-tailed)	0.725	0.854	0.809		0.243
	N	58	58	56	58	58
ADC koeficijent (srednja vrednost)	Pearson Correlation	-0.131	-0.154	-0.117	0.156	1
	Sig. (2-tailed)	0.302	0.226	0.372	0.243	
	N	64	64	60	58	139
**. Korelacija je značajna na nivou 0.01 (2-tailed).						
*. Korelacija je značajna na nivou 0.05 (2-tailed).						

Kako ADC koeficijent ima normalnu raspodelu u svakoj grupi, za testiranje razlika srednjih vrednosti ADC u odnosu na Her2 korišćena je ANOVA. ANOVA analiza nije otkrila statistički značajnu razliku između ekspresije Her2 u odnosu na vrednosti ADC koeficijenta, $F(3, 59) = 0,481$, $p = 0,697$. U Tabeli 31 su vrednosti ADC koeficijenta prema status Her2 receptora.

U Tabeli 32 su dati koeficijenti korelacije između receptora i srednje vrednosti ADC koeficijenta.

Srednja vrednost ADC koeficijenta nije u statistički značajnoj korelaciji ni sa jednim receptorom.

Distribucija vrednosti ADC koeficijenta prema vrednostima Ki-67 indeksa u grupi sa malignim promenama prikazana je na Grafikonu 15. U Tabeli 33 su date vrednosti ADC koeficijenta prema nivou Ki-67 indeksa.

Grafikon 15. Distribucija vrednosti ADC koeficijenta prema vrednostima Ki-67 indeksa u grupi sa malignim promenama.

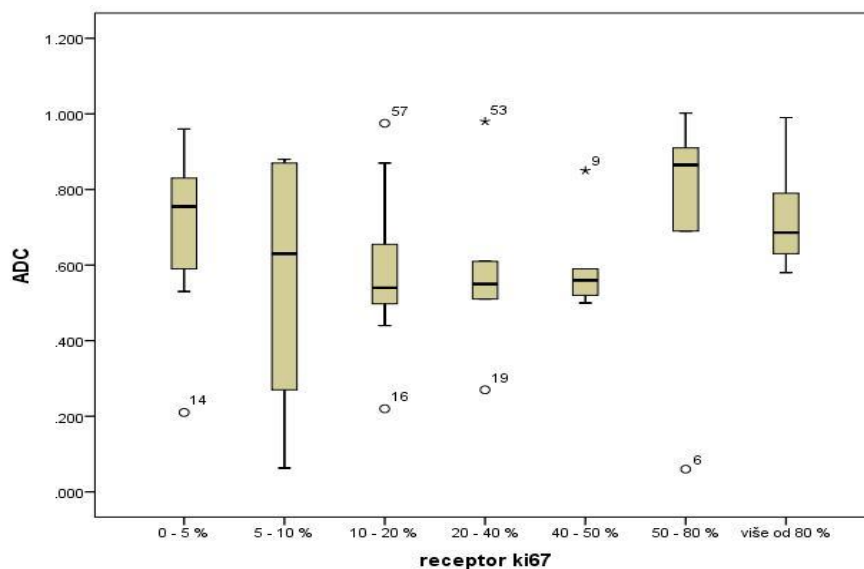


Tabela 33. Vrednosti ADC koeficijenta prema nivou Ki-67.

		Ki-67						
		0-5%	5-10%	10-20%	20-40%	40-50%	50-80%	Više od 80%
ADC koeficijent (x 10 ⁻³ mm ² /s)	Srednja vrednost	0.71457	0.55717	0.58392	0.584	0.604	0.732	0.728
	Median	0.755	0.63	0.54	0.55	0.56	0.865	0.686
	25 percentil	0.59	0.21825	0.49475	0.45	0.51	0.69	0.58
	75 percentil	0.83	0.8725	0.6675	0.8975	0.72	0.91	0.89
	ST devijacija	0.19811	0.34368	0.19626	0.25628	0.14188	0.34518	0.15503
	Minimum	0.21	0.063	0.22	0.27	0.5	0.06	0.58
	Maksimum	0.96	0.88	0.975	0.98	0.85	1.002	0.99

ADC koeficijent nije u značajnoj korelaciji sa Ki-67.

Kako bi se izabrala odgovarajuća statistička metoda za ispitivanje statističke značajnosti razlika srednjih vrednosti ADC koeficijenta u odnosu na vrednosti Ki-67 indeksa, potrebno je proveriti da li ADC ima normalnu raspodelu u svim grupama Ki-67.

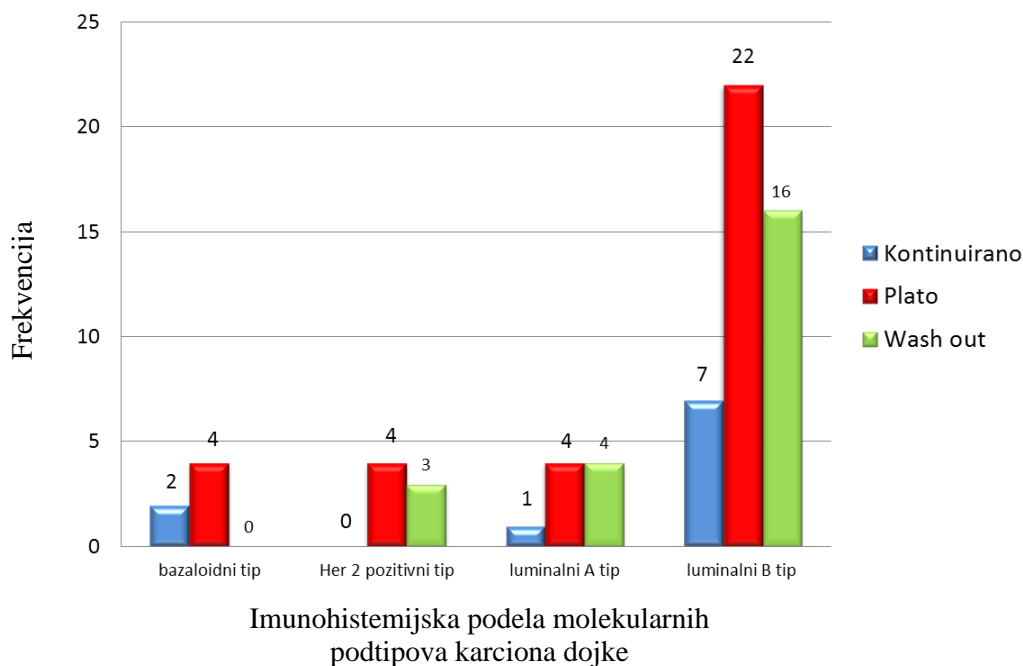
Kako nije u svakoj grupi obim uzorka veći od 30, koristi se Shapiro-Wilkov test normalnosti, koji implicira da populacija ADC koeficijenta nema normalnu raspodelu po grupama Ki-67 indeksa.

Kako ADC nemaju normalnu raspodelu u svakoj grupi, za testiranje razlika srednjih vrednosti ADC koeficijenta u odnosu na Ki-67 indeks korišćen je Kruskal-Wallis-ov test. Kruskal-Wallis-ov test nije otkrio statistički značajnu razliku između grupa Ki-67, $\chi^2(6, N = 58) = 8,22$, $p = 0,222$.

4.3.3. Molekularna klasifikacija karcinoma dojke i DCE-MRI tip krive

Prema molekularnoj klasifikaciji karcinoma dojke, karcinomi se dele na pozitivne na hormonske receptore i negativne na hormonske receptore. Karcinomi pozitivni na hormonske receptore dele se u dve grupe: luminal A i luminal B, a karcinomi negativni na hormonske receptore na Her2 pozitivni i bazaloidni tip.

Zastupljenost DCE-MRI tipa krive prema imunohistohemijskoj podeli karcinoma dojke prikazana je na Grafikonu 16.

Grafikon 16. Zastupljenost DCE-MRI tipa krive prema imunohistohemijskoj podeli karcinoma dojke

Sa grafika se vidi da je frekvencija nula za bazaloidni tip “wash out” krive i Her2 pozitivni tip za kontinuiranu krivu, zbog čega ne možemo utvrditi da li postoji statistički značajna povezanosti između DCE-MRI tipa krive i imunohistohemijske podele.

4.3.4. Molekularna klasifikacija karcinoma dojke i ADC koeficijent

Kako bi se odlučilo koji je statistički test potreban za ispitivanje statistički značajne razlike srednjih vrednosti ADC koeficijenta između imunohistohemijskih tipova karcinoma dojke, neophodno je prvo proveriti da li srednje vrednosti ADC koeficijenta imaju normalnu raspodelu u svakoj od ispitivanih grupa. Shapiro-Wilkov test tvrdi da srednje vrednosti ADC koeficijenta nemaju normalnu raspodelu po ispitivanim grupama (Tabela 34).

Tabela 34. Shapiro-Wilkov test normalnosti

	Molekularna klasifikacija karcinoma dojke	Shapiro-Wilkov		
		Statistic	df	Sig.
ADC	Luminalni A tip	.790	9	.016
	Luminalni B tip	.960	45	.123
	Bazaloidni tip	.913	6	.457
	Her 2 pozitivni tip	.850	6	.157

Kako srednje vrednosti ADC koeficijenta nemaju normalnu raspodelu u svakoj grupi, za testiranje razlika srednjih vrednosti ADC koeficijenta u odnosu na molekularni tip korišćen je Kruskal-Wallisov test. Kruskal-Wallisovim testom nije utvrđena statistički značajna razlika na nivou $p < 0,05$ u vrednostima ADC koeficijenta između ispitivanih grupa: $\chi^2(3, 66) = 7,219$, $p = 0,065$. U Tabeli 35 su prikazane vrednosti ADC koeficijenta prema molekularnim tipovima karcinoma dojke.

Tabela 35. Vrednosti ADC koeficijenta po ispitivanim grupama

Molekularni tipovima karcinoma dojke	ADC ($\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$) Medijana (25. perc – 75. perc)	p
Luminalni A tip	.55 (.51-.81)	0.065
Luminalni B tip	.67 (.52-.82)	
Bazaloidni tip	.88 (.81-96)	
Her 2 pozitivni tip	.56(.22-.90)	

4.4. Komparacija rezultata benignih i malignih lezija

4.4.1. Starost

Kako bi se izabrala odgovarajuća statistička metoda za ispitivanje statističke značajnosti razlika srednjih vrednosti godina u odnosu na tip lezije, potrebno je proveriti da li godine imaju normalnu raspodelu u sva tri grupe.

Tabela 36. Starost i tip lezije

	Tip lezije	Kolmogorov-Smirnov ^a		
		Statistic	df	Sig.
Godine	Maligni	.094	67	.200*
	Benigni	.079	72	.200*
	Zdravi	.076	60	.200*

Kako je u svakoj grupi obim uzorka veći od 30, koristi se Kolmogorov-Smirnov test normalnosti. Iz Tabele 36 se vidi da je p vrednost Kolmogorov-Smirnovog testa u svakoj grupi godina veća od 0,05, što implicira da populacija godina ima normalnu raspodelu.

Kako godine imaju normalnu raspodelu u svakoj grupi, za testiranje razlika srednjih vrednosti godina u odnosu na tip lezije korišćena je jednofaktorska analiza varijanse

(ANOVA). Jednofaktorskom analizom varijanse je utvrđena statistički značajna razlika u starosti između grupa na nivou $p < 0,0005$, $F(2, 106) = 8,695$. U Tabeli 37 su prikazane vrednosti starosti po grupama.

Tabela 37. Prosečna starost po ispitivanim grupama

	Maligne promene (Arit.sred. ± SD)	Benigni promene (Arit.sred. ± SD)	Kontrolna grupa (Arit.sred. ± SD)	p
Starost	56.73 ± 10.718	49.60 ± 12.022	55.73 ± 9.657	< 0.0005

Nije postojala statistički značajna razlika u starosti ispitanica sa benignim u odnosu na starost ispitanica sa malignom promenom, pri čemu je srednja vrednost u grupi benignih lezija iznosila $49,60 \pm 12,022$ godina, a u grupi malignih $56,73 \pm 10,718$ godina.

4.4.2. Gustina dojki

Povezanost mamografskog denziteta dojki prema ACR klasifikaciji sa tipom lezije ispitana je koristeći χ^2 test nezavisnosti $k \times 2$ tabele (Tabela 38).

Tabela 38. Povezanost mamografskog denziteta dojki prema ACR klasifikaciji i pojave bolesti

			Mamografski denzitet dojki prema ACR klasifikaciji				Ukupno
			A	B	C	D	
TIP LEZIJE	Maligne promene	Broj	17	32	16	2	67
		% od ukupnog	8.5%	16.1%	8.0%	1.0%	33.7%
	Benigne promene	Broj	4	31	31	6	72
		% od ukupnog	2.0%	15.6%	15.6%	3.0%	36.2%
	Kontrolna grupa	Broj	14	32	14	0	60
		% od ukupnog	7.0%	16.1%	7.0%	.0%	30.2%
UKUPNO		Broj	35	95	61	8	199
		% od ukupnog	17.6%	47.7%	30.7%	4.0%	100.0%

Kako manje od 80% ćelija u Tabeli 38 zadovoljava pretpostavku o najmanjoj ćelijskoj frekvenciji, znači da moramo izvršiti rekodiranje varijable mamografski denzitet dojki prema ACR klasifikaciji tako što ćemo kategorije C i D spojiti u jednu, a kategorije A i B će ostati ne promenjene (Tabela 39). Zatim ćemo primeniti hi-kvadrat test na rekodiranu promenljivu mamografski denzitet dojki prema ACR klasifikaciji.

Tabela 39. Povezanost mamografskog denziteta dojki prema ACRklasifikaciji (rekodirano) sa pojavom bolesti

			Mamografski denzitet dojki prema ACR klasifikaciji (rekodiran)			Ukupno
			A	B	C+D	
Pojava bolesti	Maligne promene	broj	17	32	18	67
		% od ukupnog	8.5%	16.1%	9.0%	33.7%
	Benigne promene	broj	4	31	37	72
		% od ukupnog	2.0%	15.6%	18.6%	36.2%
	Kontrolna grupa	broj	14	32	14	60
		% od ukupnog	7.0%	16.1%	7.0%	30.2%
UKUPNO		broj	35	95	69	199
		% od ukupnog	17.6%	47.7%	34.7%	100.0%

χ^2 test nezavisnosti (Pirsonov χ^2) pokazao je značajnu vezu između mamografskog denziteta dojki prema ACR klasifikaciji i tipa lezije, $\chi^2(4, 199) = 19,291$, $p = 0,001$.

Povezanost MR denziteta dojki prema ACR klasifikaciji sa tipom lezije ispitana je koristeći χ^2 test nezavisnosti $k \times 2$ tabele (Tabela 40).

Tabela 40. Povezanost MR denziteta dojki prema ACRklasifikaciji sa tipom lezije

			MR denzitet dojki prema ACR klasifikaciji				Ukupno
			A	B	C	D	
Tip lezije	Maligne promene	Broj	33	29	5	0	67
		% od ukupnog	16.6%	14.6%	2.5%	.0%	33.7%
	Benigne promene	Broj	16	27	25	4	72
		% od ukupnog	8.0%	13.6%	12.6%	2.0%	36.2%
	Kontrolna grupa	Broj	33	21	6	0	60
		% od ukupnog	16.6%	10.6%	3.0%	.0%	30.2%
UKUPNO		Broj	82	77	36	4	199
		% od ukupnog	41.2%	38.7%	18.1%	2.0%	100.0%

Kako manje od 80% ćelija u Tabeli 30 zadovoljava pretpostavku o najmanjoj ćelijskoj frekvenciji, znači da moramo izvršiti rekodiranje varijable MR denzitet dojki prema ACR klasifikaciji tako što ćemo kategorije C i D spojiti u jednu, a kategorije A i B će ostati nepromenjene (Tabela 41). Zatim ćemo primeniti hi-kvadrat test na rekodiranu promenljivu MR ACR.

Tabela 41. Povezanost MR denziteta dojki prema ACR klasifikaciji (rekodirano) sa tipom lezije

			MR denzitet dojki prema ACR klasifikaciji(rekodirano)			Ukupno
			A	B	C+D	
Tip lezije	Maligne promene	broj	33	29	5	67
		% od ukupnog	16.6%	14.6%	2.5%	33.7%
	Benigne promene	broj	16	27	29	72
		% od ukupnog	8.0%	13.6%	14.6%	36.2%
	Kontrolna grupa	broj	33	21	6	60
		% od ukupnog	16.6%	10.6%	3.0%	30.2%
UKUPNO		broj	82	77	40	199
		% od ukupnog	41.2%	38.7%	20.1%	100.0%

χ^2 test nezavisnosti (Pirsonov χ^2) pokazao je značajnu vezu između MR denziteta dojki prema ACR klasifikaciji i tipa lezije, $\chi^2(4, 199) = 33,676$, $p < 0,0005$.

4.4.3. ADC koeficijent po ispitivanim grupama

Kako bi se odlučilo koji je statistički test potreban za ispitivanje statistički značajne razlike srednjih vrednosti ADC koeficijenta između ispitivanih grupa, neophodno je prvo proveriti da li srednje vrednosti ADC koeficijenta imaju normalnu raspodelu u svakoj od ispitivanih grupa. Kolmogorov-Smirnov test tvrdi da srednje vrednosti ADC koeficijenta nemaju normalnu raspodelu po ispitivanim grupama (Tabela 42).

Tabela 42. Kolmogorov – Smirnov test normalnosti

	Ispitivana grupe	Kolmogorov-Smirnov ^a		
		Statistic	df	Sig.
ADC	Maligne promene	.094	67	.200*
	Benigne promene	.107	72	.041

Kako srednje vrednosti ADC koeficijenta nemaju normalnu raspodelu u svakoj grupi, za testiranje razlika srednjih vrednosti ADC koeficijenta u odnosu na tip lezije korišćen je Mann-Whitney U test. Mann-Whitney U testom je utvrđena statistički značajna razlika na nivou $p < 0,0005$ u vrednostima ADC koeficijenta između ispitivanih grupa: $U=239,5$, $z=-9,158$, $p < 0,0005$. U Tabeli 43 su prikazane vrednosti ADC koeficijenta po ispitivanim grupama.

Tabela 43. Vrednosti ADC koeficijenta ($\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$) po ispitivanim grupama

	Maligne promene Medijana (25. perc – 75. perc)	Benigne promene Medijana (25. perc – 75. perc)	p
ADC	0.68 (0.52 – 0.87)	1.12 (1.00 – 1.30)	< 0.0005

4.4.4. DCE-MRI dojki u korelaciji sa tipom lezije

Povezanost tipa lezije sa DCE-MRI tipom krive ispitana je koristeći χ^2 test nezavisnosti $k \times n$ tabele (Tabela 44).

Tabela 44. Povezanost tipa lezije sa DCE MR tipom krive

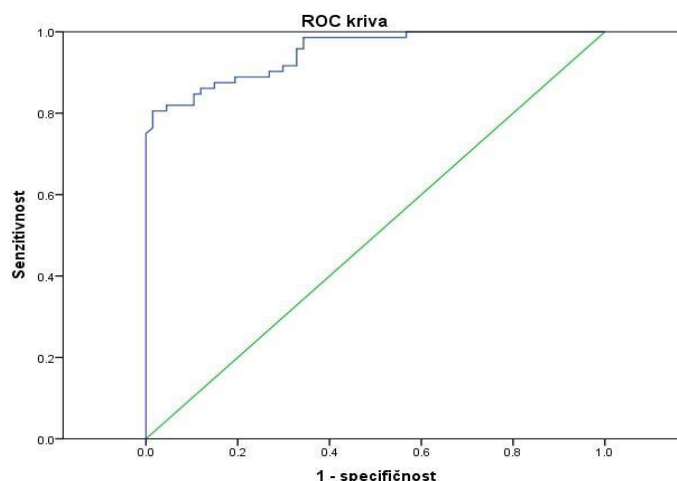
			DCE-MRI tipkrive			Ukupno
			Plato	“Wash Out”	Kontinuiran	
Tip lezije	Maligne promene	Broj	34	23	10	67
		% od ukupnog	24.5%	16.5%	7.2%	48.2%
	Benigne promene	Broj	28	13	31	72
		% od ukupnog	20.1%	9.4%	22.3%	51.8%
UKUPNO		Broj	62	36	41	139
		% od ukupnog	44.6%	25.9%	29.5%	100.0%

Kako više od 80% ćelija zadovoljava pretpostavku o najmanjoj ćelijskoj frekvenciji, znači da nije prekršena pretpostavka. χ^2 test nezavisnosti (Pirsonov χ^2) pokazao je značajnu vezu između tipa lezije i DCE-MRI tipa krive, $\chi^2(2, 139) = 13,953$, $p = 0,001$.

4.5. ROC analiza

4.5.1. Grupa sa benignim lezijama

Kako bi se odredilo da li je ADC koeficijent potencijalni marker za pojavu benignih promena, sprovedena je ROC analiza. Na Grafiku 1 je prikazana ROC kriva, koje će se dalje ispitivati.

Grafikon 17. ROC kriva za grupu benignih promena

Kako je u Tabeli 45 dobijeno za ADC koeficijent površina = 0,950 > 0,7, $p < 0,0005$, ADC koeficijent može da bude marker za nastanak benignih promena. Iz Tabele 46 se vidi da je proizvod senzitivnosti i specifičnosti maksimalan, ako je vrednost ADC koeficijenta jednaka 0,79250 (senzitivnost = 0,986, a specifičnost = $1 - 0,343 = 0,657$).

Tabela 45. Površina ispod ROC krive

Testirana promenljiva	Površina	Std. greška ^a	p ^b	Asimptotski 95% interval poverenja	
				Donja granica	Gornja granica
ADC	0.950	0.016	< 0.0005	0.919	0.982

a. Pod neparametarskom pretpostavkom

b. Nulta hipoteza: tačna površina = 0.5

Tabela 46. Koordinate ROC krive

	Pozitivno ako je veće ili jednako od ^a	Senzitivnost	1 - Specifičnost
ADC (x 10 ⁻³ mm ² /s)	-0.94000	1.000	1.000
	0.06150	1.000	0.985
	0.13650	1.000	0.970

	0.78500	0.986	0.373
	0.79250	0.986	0.343
	0.79850	0.972	0.343

	1.26950	0.278	0.000
	1.27300	0.264	0.000

Najmanja granična vrednost je minimalna posmatrana vrednost minus 1, a najveća posmatrana granična vrednost je maksimalna vrednost plus 1.

Po definiciji senzitivnost i specifičnost se mogu izračunati koristeći tabele kontigencije. Tabela 47 predstavlja tabelu kontigencije za pojavu bolesti i klasifikaciju. Klasifikacija je dihotomna promenljiva, koja uzima vrednost 0 = "negativni", ako je vrednost ADC manja od 0,79250, a vrednosti 1 = "pozitivni", ako je vrednost ADC veća od 0,79250.

Tabela 47. Tabela kontigencije

		Pojava bolesti		Ukupno
		Maligne promene	Benigne promene	
Klasifikacija	Negativni	44	1	45
	Pozitivni	23	71	94
Ukupno		67	72	139

Po definiciji dobija se:

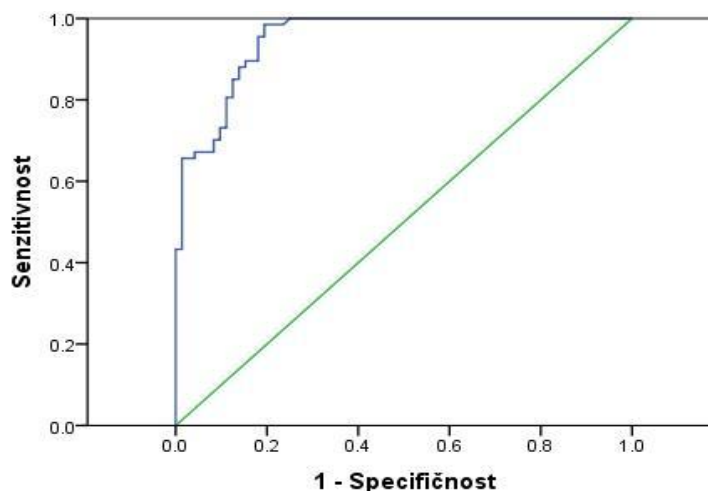
$$\text{senzitivnost} = \frac{71}{1 + 71} = 0,986$$

$$\text{specifičnost} = \frac{44}{44 + 23} = 0,657.$$

4.5.2. Grupa sa malignim lezijama

Kako bi se odredilo da li je ADC koeficijent potencijalni marker za pojavu malignih promena, sprovedena je ROC analiza. Na Grafiku 2 je prikazana ROC kriva, koje će se dalje ispitivati.

Grafikon 18. ROC kriva za grupu malignih promena



Kako je u Tabeli 48 dobijeno za ADC koeficijent površina = 0,950 > 0,7, $p < 0,0005$, ADC koeficijent može da bude marker za pojavu malignih oboljenja. Iz Tabele 49 se vidi da je proizvod senzitivnosti i specifičnosti maksimalan, ako je vrednost ADC koeficijenta jednaka 0,99300 (senzitivnost = 0,985, a specifičnost = $1 - 0,194 = 0,806$).

Tabela 48. Površina ispod ROC krive

Testirana promenljiva	Površina	Std. greška ^a	p ^b	Asimptotski 95% interval poverenja	
				Donja granica	Gornja granica
ADC	0.950	0.016	< 0.0005	0.919	0.982

a. Pod neparametarskom pretpostavkom

b. Nulta hipoteza: tačna površina = 0.5

Tabela 49. Koordinate ROC krive

	Pozitivno ako je veće ili jednako od ^a	Senzitivnost	1 - Specifičnost
ADC (x 10 ⁻³ mm ² /s)	-0.94000	0.000	0.000
	0.06150	0.015	0.000
	0.13650	0.030	0.000

	0.99100	0.970	0.194
	0.99300	0.985	0.194
	0.99550	0.985	0.208

	1.26950	1.000	0.722
	1.27300	1.000	0.736

Najmanja granična vrednost je minimalna posmatrana vrednost minus 1, a najveća posmatrana granična vrednost je maksimalna vrednost plus 1.

Po definiciji senzitivnost i specifičnost se mogu izračunati koristeći tabele kontigencije. Tabela 50 predstavlja tabelu kontigencije za pojavu bolesti i klasifikaciju. Klasifikacija je dihotomna promenljiva, koja uzima vrednost 0 = "negativni", ako je vrednost ADC koeficijenta manja od 0,99300, a vrednosti 1 = "pozitivni", ako je vrednost ADC koeficijenta veća od 0,99300.

Tabela 50. Tabela kontigencije

		Pojava bolesti		Ukupno
		Benigne promene	Maligne promene	
Klasifikacija	Negativni	14	66	80
	Pozitivni	58	1	59
Ukupno		72	67	139

Po definiciji dobija se:

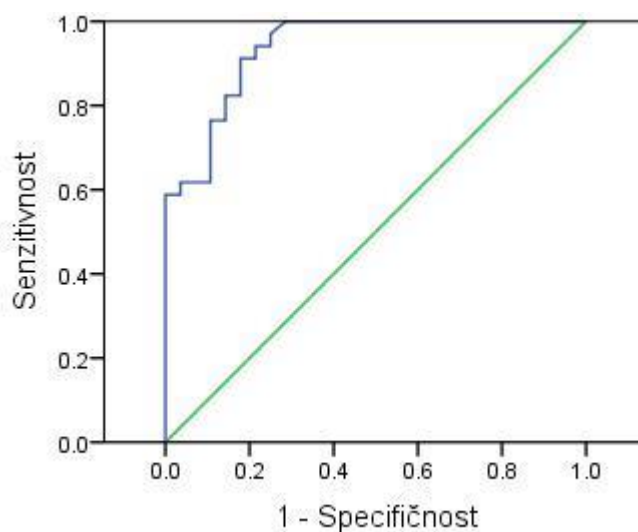
$$\text{senzitivnost} = \frac{66}{1 + 66} = 0,985$$

$$\text{specifičnost} = \frac{58}{58 + 14} = 0,806.$$

4.5.3. ROC kriva za kombinaciju difuzionog i kontrastnog MR pregleda dojki

Kako bi se odredilo da li je ADC koeficijent potencijalni marker za pojavu malignih promena kada je DCE-MRI tip krive plato, sprovedena je ROC analiza. Na Grafiku je prikazana ROC kriva, koje će se dalje ispitivati.

Grafikon 19. ROC kriva za grupu malignih promena kada je DCE-MRI tip krive plato



Kako je u Tabeli 51 dobijeno za ADC koeficijent površina = 0,938 > 0,7, $p < 0,0005$, ADC koeficijent može da bude marker za pojavu malignih oboljenja kod DCE-MRI tip krive plato. Iz Tabele 52 se vidi da je proizvod senzitivnosti i specifičnosti maksimalan, ako je vrednost ADC koeficijenta jednaka 0,99600 (senzitivnost = 0,971, a specifičnost = $1 - 0,250 = 0,750$).

Tabela 51. Površina ispod ROC krive

Testirana promenljiva	Površina	Std. greška ^a	p ^b	Asimptotski 95% interval poverenja	
				Donja granica	Gornja granica
ADC (x 10 ⁻³ mm ² /s)	0.938	0.029	< 0.0005	0.881	0.994

a. Pod neparametarskom pretpostavkom

b. Nulta hipoteza: tačna površina = 0.5

Tabela 52. Koordinate ROC krive

	Pozitivno ako je veće ili jednako od ^a	Senzitivnost	1 - Specifičnost
ADC (x 10 ⁻³ mm ² /s)	-0.79000	0.000	0.000
	0.31500	0.029	0.000
	0.44500	0.059	0.000

	0.98800	0.941	0.250
	0.99600	0.971	0.250
	1.00950	1.000	0.286

	1.80100	1.000	0.964
	2.85100	1.000	1.000

Najmanja granična vrednost je minimalna posmatrana vrednost minus 1, a najveća posmatrana granična vrednost je maksimalna vrednost plus 1.

Po definiciji senzitivnost i specifičnost se mogu izračunati koristeći tabele kontigencije. Tabela 53 predstavlja tabelu kontigencije za pojavu bolesti i klasifikaciju. Klasifikacija je dihotomna promenljiva, koja uzima vrednost 0 = "negativni", ako je vrednost ADC koeficijenta manja od 0,99600, a vrednosti 1 = "pozitivni", ako je vrednost ADC koeficijenta veća od 0,99600.

Tabela 53. Tabela kontigencije

		Pojava bolesti		Ukupno
		Benigno	Maligno	
Klasifikacija	Negativni	7	33	40
	Pozitivni	21	1	22
Ukupno		28	34	62

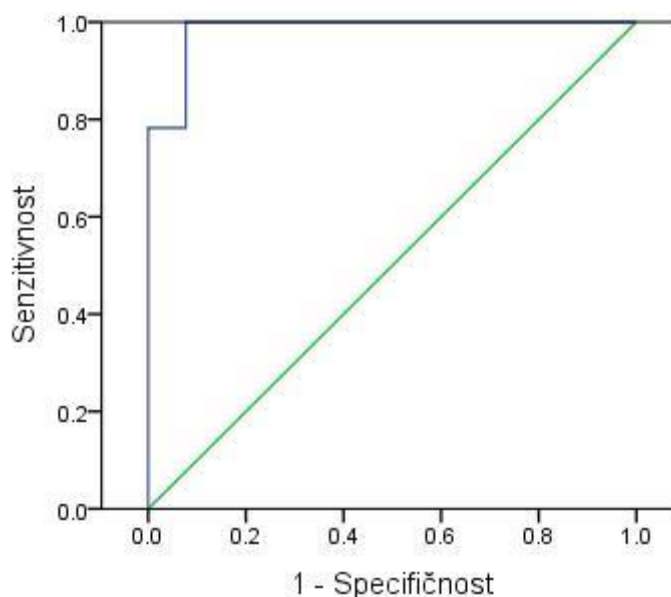
Po definiciji dobija se:

$$\text{senzitivnost} = \frac{33}{1 + 33} = 0,970$$

$$\text{specifičnost} = \frac{21}{21 + 7} = 0,750.$$

Kako bi se odredilo da li je ADC koeficijent potencijalni marker za pojavu malignih promena kada je DCE-MRI tip krive “wash out”, sprovedena je ROC analiza. Na Grafiku je prikazana ROC kriva, koje će se dalje ispitivati.

Grafikon 20. ROC kriva za grupu malignih promena kada je DCE-MRI tip krive “wash out”



Kako je u Tabeli 54 dobijeno za ADC koeficijent površina = 0,983 > 0,7, $p < 0,0005$, ADC koeficijent može da bude marker za pojavu malignih oboljenja kod DCE-MRI tipa krive “wash out”. Iz Tabele 55 se vidi da je proizvod senzitivnosti i specifičnosti maksimalan, ako je vrednost ADC koeficijenta jednaka 0,98600 (senzitivnost = 1,000, a specifičnost = $1 - 0,077 = 0,923$).

Tabela 54. Površina ispod ROC krive

Testirana promenljiva	Površina	Std. greška ^a	p ^b	Asimptotski 95% interval poverenja	
				Donja granica	Gornja granica
ADC (x 10 ⁻³ mm ² /s)	0.983	0.019	< 0.0005	0.947	1.000

a. Pod neparametarskom pretpostavkom

b. Nulta hipoteza: tačna površina = 0.5

Tabela 55. Koordinate ROC krive

	Pozitivno ako je veće ili jednako od ^a	Senzitivnost	1 - Specifičnost
ADC (x10 ⁻³ mm ² /s)	-0.94000	0.000	0.000
	0.14000	0.043	0.000
	0.23500	0.087	0.000

	0.96750	0.957	0.077
	0.98600	1.000	0.077
	0.99750	1.000	0.154

	1.58900	1.000	0.923
	2.75800	1.000	1.000

Najmanja granična vrednost je minimalna posmatrana vrednost minus 1, a najveća posmatrana granična vrednost je maksimalna vrednost plus 1.

Po definiciji senzitivnost i specifičnost se mogu izračunati koristeći tabele kontigencije. Tabela 56 predstavlja tabelu kontigencije za pojavu bolesti i klasifikaciju. Klasifikacija je dihotomna promenljiva, koja uzima vrednost 0 = "negativni", ako je vrednost ADC koeficijenta manja od 0,98600, a vrednosti 1 = "pozitivni", ako je vrednost ADC koeficijenta veća od 0,98600.

Tabela 56. Tabela kontigencije

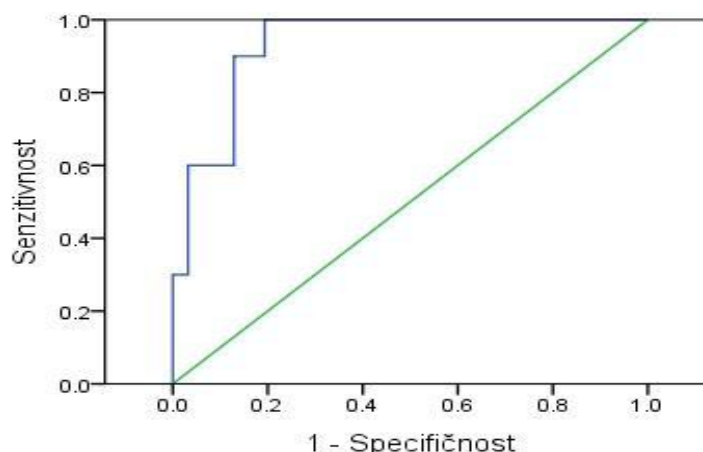
		Pojava bolesti		Ukupno
		Benigno	Maligno	
Klasifikacija	Negativni	1	23	24
	Pozitivni	12	0	12
Ukupno		13	23	36

Po definiciji dobija se:

$$\text{senzitivnost} = \frac{23}{0 + 23} = 1,000$$

$$\text{specifičnost} = \frac{12}{1 + 12} = 0,923.$$

Kako bi se odredilo da li je ADC koeficijent potencijalni marker za pojavu malignih promena kada je DCE-MRI tip krive kontinuirani, sprovedena je ROC analiza. Na Grafiku je prikazana ROC kriva, koje će se dalje ispitivati.

Grafikon 21. ROC kriva za grupu malignih promena kada je DCE-MRI tip kontinuirani

Kako je u Tabeli 57 dobijeno za ADC koeficijent površina = 0,932 > 0,7, $p < 0,0005$, ADC koeficijent može da bude marker za pojavu malignih oboljenja kod DCE-MRI kontinuiranog tipa krive. Iz Tabele 58 se vidi da je proizvod senzitivnosti i specifičnosti maksimalan, ako je vrednost ADC koeficijenta jednaka 0,99300 (senzitivnost = 1,000, a specifičnost = $1 - 0,194 = 0,806$).

Tabela 57. Površina ispod ROC krive

Testirana promenljiva	Površina	Std. greška ^a	p ^b	Asimptotski 95% interval poverenja	
				Donja granica	Gornja granica
ADC ($\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$)	0.932	0.038	< 0.0005	0.858	1.000

a. Pod neparametarskom pretpostavkom

b. Nulta hipoteza: tačna površina = 0.5

Tabela 58. Koordinate ROC krive

	Pozitivno ako je veće ili jednako od ^a	Senzitivnost	1 - Specifičnost
ADC ($\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$)	-0.93700	0.000	0.000
	0.32150	0.100	0.000
	0.59000	0.200	0.000

	0.97400	0.900	0.194
	0.99300	1.000	0.194
	1.00350	1.000	0.226

	1.75950	1.000	0.968
	2.79400	1.000	1.000

Najmanja granična vrednost je minimalna posmatrana vrednost minus 1, a najveća posmatrana granična vrednost je maksimalna vrednost plus 1.

Po definiciji senzitivnost i specifičnost se mogu izračunati koristeći tabele kontigencije. Tabela 59 predstavlja tabelu kontigencije za pojavu bolesti i klasifikaciju. Klasifikacija je dihotomna promenljiva, koja uzima vrednost 0 = "negativni", ako je vrednost ADC koeficijenta manja od 0,99300, a vrednosti 1 = "pozitivni", ako je vrednost ADC koeficijenta veća od 0,99300.

Tabela 59. Tabela kontigencije

		Pojava bolesti		Ukupno
		Benigno	Maligno	
Klasifikacija	Negativni	6	10	16
	Pozitivni	25	0	25
Ukupno		31	10	41

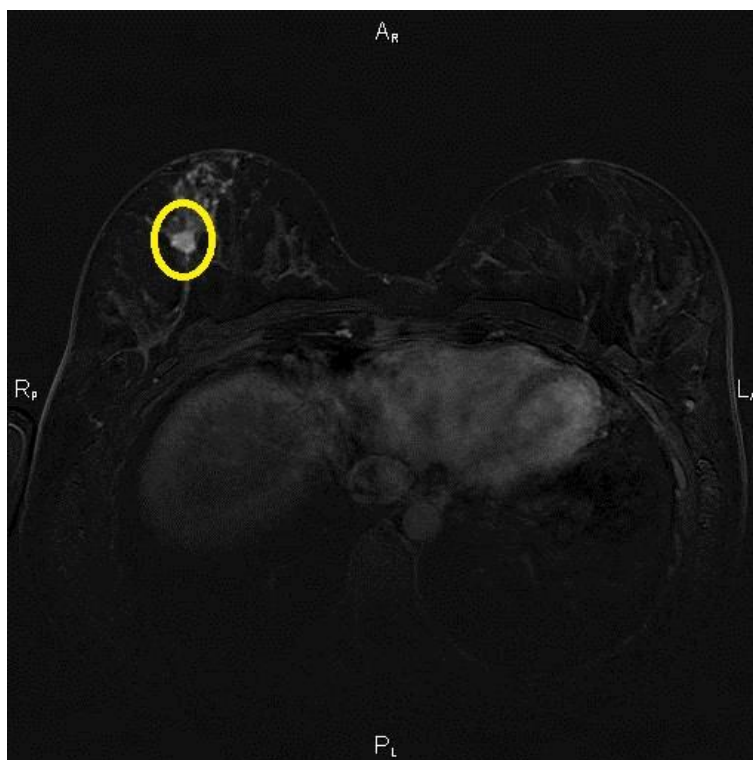
Po definiciji dobija se:

$$\text{senzitivnost} = \frac{10}{0 + 10} = 1,000$$

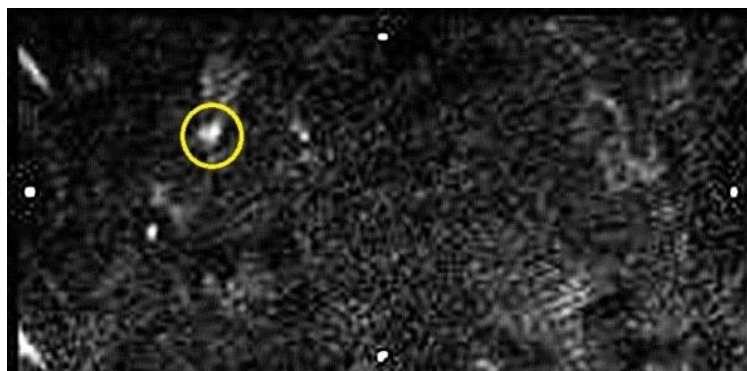
$$\text{specifičnost} = \frac{25}{6 + 25} = 0,806.$$

4.6. Prikazi slučajeva

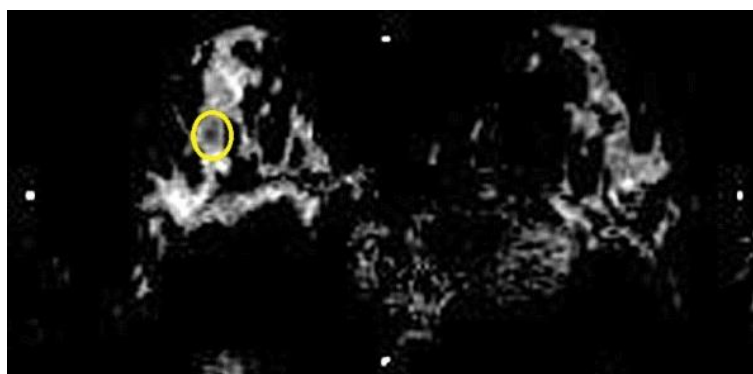
Slučaj 1. Pacijentkinja je starosti 43 godine. Procenjena je gustina dojki prema ACR klasifikaciji: na mamografiji C, a na magnetno-rezonatnoj mamografiji B. Nalaz je klasifikovan kao BI RADS 4A kategorija (Slika broj 3). Obostrano u dojkama prisutne mikrociste. DWI je pokazao promenu u desnoj dojci, a izračunata vrednost ADC koeficijenta je iznosila $0,960 \pm 0,055 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ (Slika broj 4 i 5). Na DCE-MRI opisan je kriva intenziteta signala po tipu „wash out“ krive (2,5/266%). Receptorski status: Her2 pozitivan, ER izrazito pozitivan, PR izrazito pozitivan. Vrednost Ki-67 indeksa iznosila je 3%. Definitivna patohistološka dijagnoza je glasila: Carcinoma ductale infiltrativum mammae G2.



Slika broj 3. MRI dojki: promena u desnoj dojci nakon subtrakcije.



Slika broj 4. Difuziona sekvenca na MRI dojke: restrikcija difuzije fokalno u desnoj dojci.

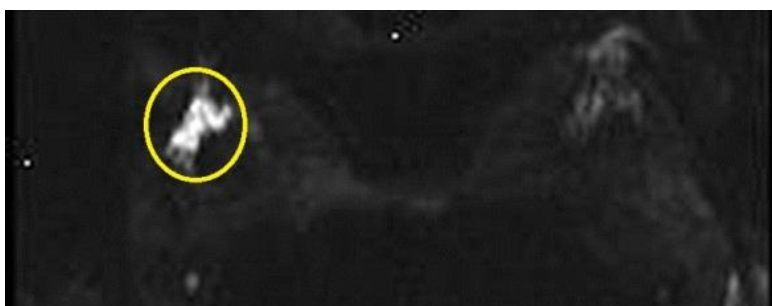


Slika broj 5. MRI dojki: ADC mapa.

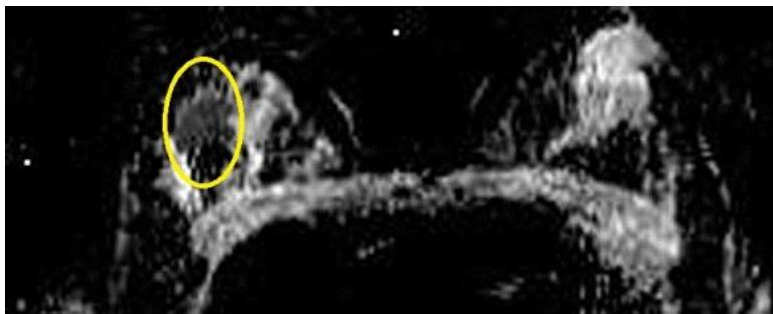
Slučaj 2. Pacijentkinja je starosti 48 godina. Procenjena je gustina dojki prema ACR klasifikaciji: na mamografiji C, na magnetno-rezonatnoj mamografiji B. Nalaz je klasifikovan kao BI RADS 4B kategorija (Slika broj 6). DWI je pokazao promenu u desnoj dojci, a izračunata vrednost ADC koeficijenta iznosila je $0,600 \pm 0,076 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ (Slika broj 7 i 8). Na DCE-MRI opisana je kriva intenziteta signala po tipu plato krive (1,32 /239%). Receptorski status: ER slabo pozitivan, PR izrazito pozitivan. Definitivna patohistološka dijagnoza je glasila: Carcinoma ductale in situ (DCIS).



Slika broj 6. MRI dojki: promena u desnoj dojci nakon subtrakcije.



Slika broj 7. Difuziona sekvenca na MRI dojki: fokalna restrikcija difuzije u desnoj dojci.

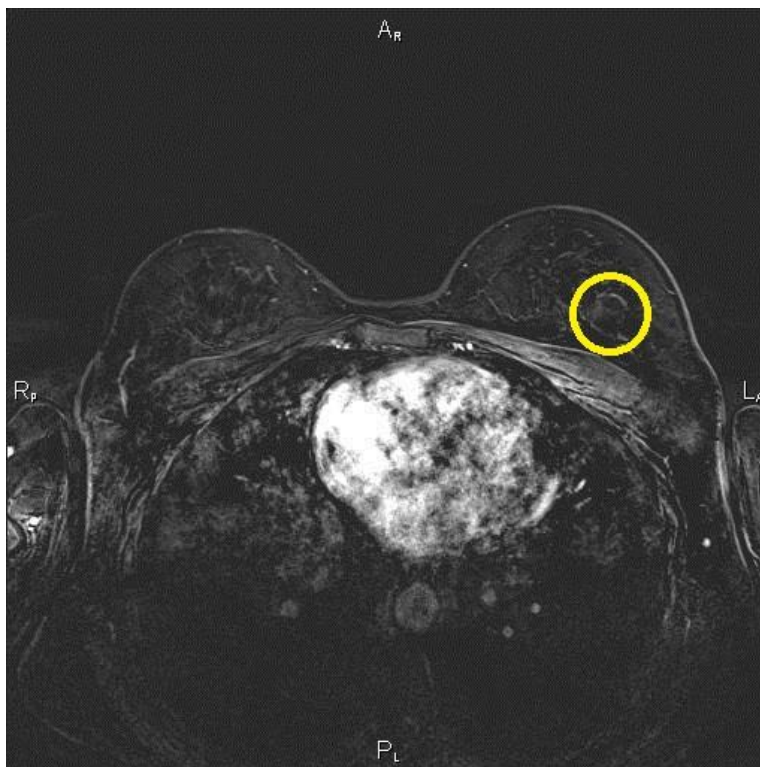


Slika broj 8. MRI dojki: ADC mapa.

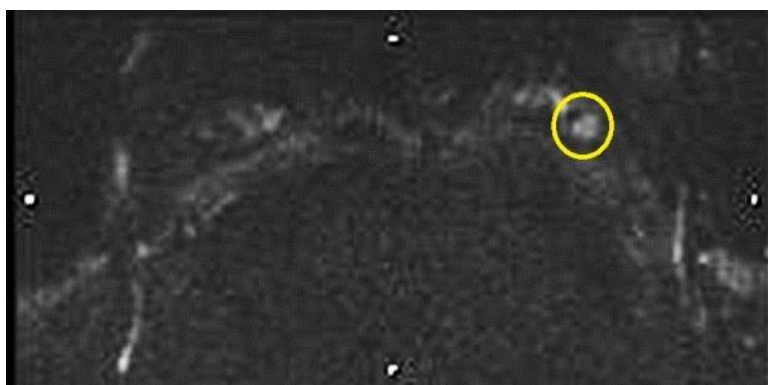
Slučaj 3. Pacijentkinja je starosti 52 godine. Procenjena je gustina dojki prema ACR klasifikaciji: na mamografiji C, na magnetno-rezonatnoj mamografiji A. Nalaz je klasifikovan kao BI RADS 4C kategorija (Slika broj 9 i 10). DWI je pokazao promenu u levoj dojci, a izračunata vrednost ADC koeficijenta iznosila je $0,994 \pm 0,146 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ (Slika broj 11 i 12). Na DCE-MRI opisana je kriva intenziteta signala po tipu kontinuirane krive. Uočavaju se intralezionne septe na ADC mapi. Definitivna patohistološka dijagnoza je glasila: Fibroadenoma mammae.



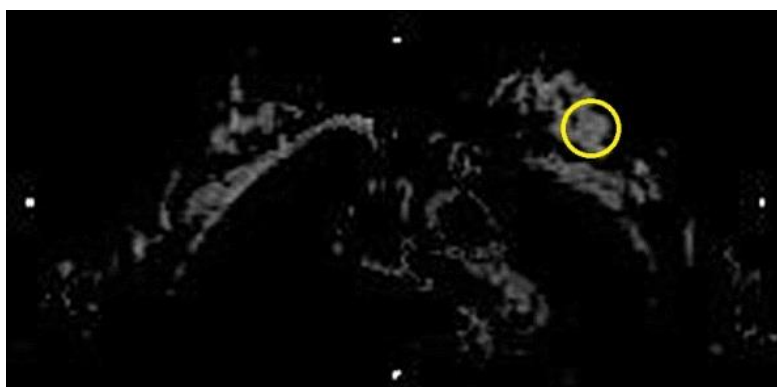
Slika broj 9. MRI dojki: na T2W sekvenci se uočava promena u levoj dojci.



Slika broj 10. MRI dojki: promena u levoj dojci nakon subtrakcije.



Slika broj 11. Difuziona sekvenca na MRI dojke: smanjena difuzija fokalno u levoj dojci.

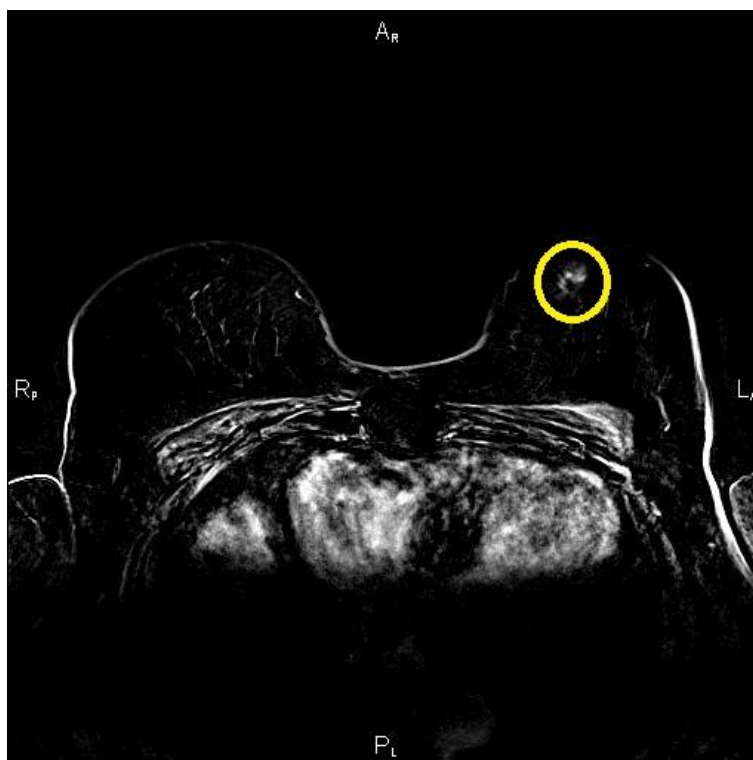


Slika broj 12. MRI dojki: ADC mapa.

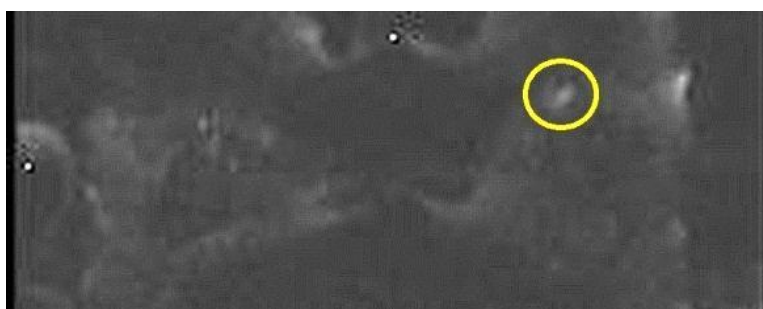
Slučaj 4. Pacijentkinja je starosti 73 godine. Procenjena je gustina dojki prema ACR klasifikaciji: na mamografiji B, na magnetno-rezonatnoj mamografiji A. Nalaz je klasifikovan kao BI RADS 4 kategorija (Slika broj 13 i 14). DWI je pokazao promenu u levoj dojci, a izračunata vrednost ADC koeficijenta iznosila je $0,894 \pm 0,219 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ (Slika broj 15 i 16). DCE-MRI opisana je kriva intenziteta signala po tipu plato krive (2,54/243%). Definitivna patohistološka dijagnoza je glasila: Fibroadenoma mammae. „Fat“ necrosis.



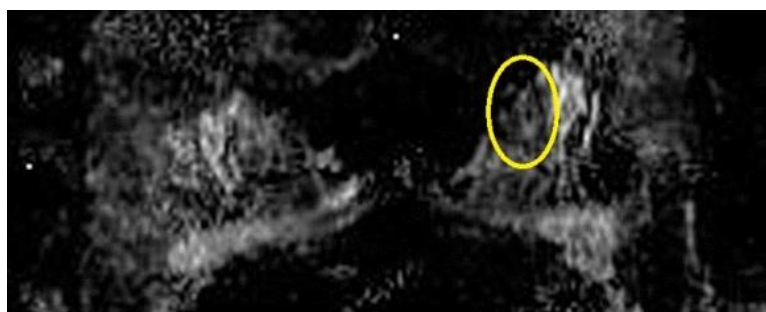
Slika broj 13. MRI dojki: na T2W sekvenci uočava se promena u levoj dojci.



Slika broj 14. MRI dojki: promena u levoj dojci nakon subtrakcije.

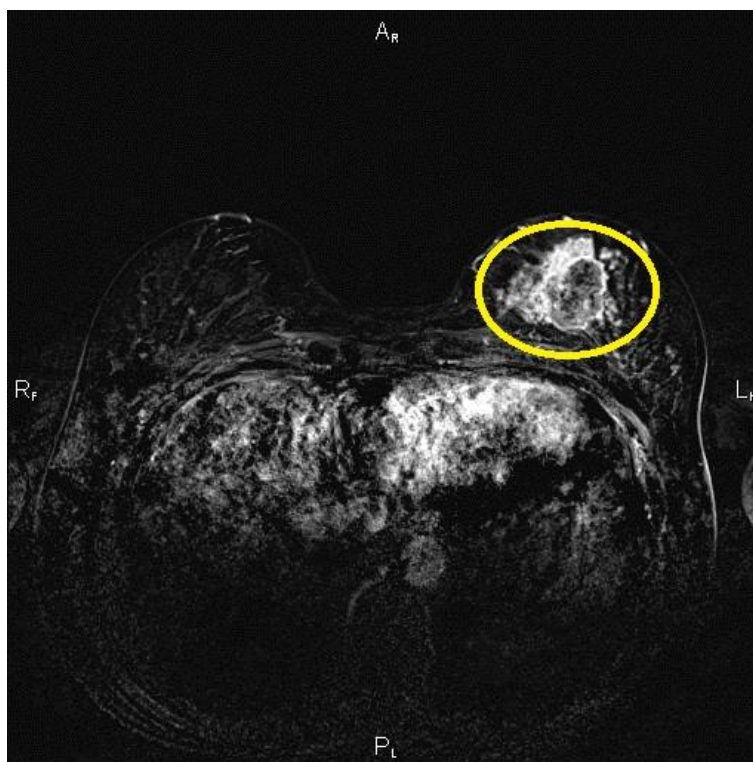


Slika broj 15. Difuziona sekvenca na MRI dojki: smanjena difuzija fokalno u levoj dojci.

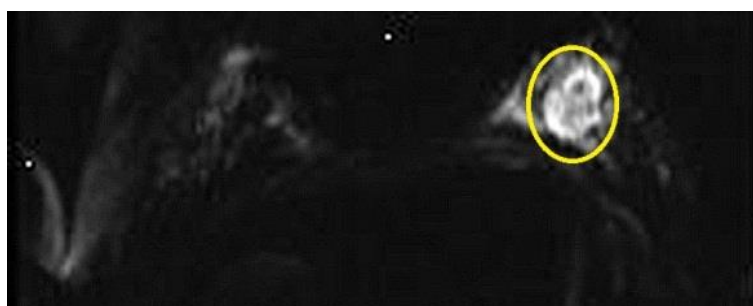


Slika broj 16. MRI dojki: ADC mapa.

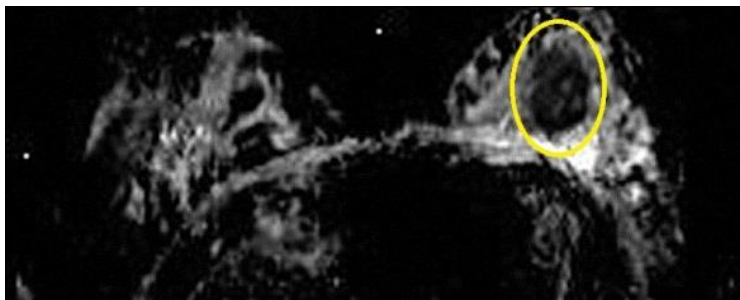
Slučaj 5. Pacijentkinja je starosti 53 godine. Procenjena je gustina dojki prema ACR klasifikaciji: na mamografiji B, na magnetno-rezonatnoj mamografiji A. Nalaz je klasifikovan kao BI RADS 5 kategorija (Slika broj 17). DWI je pokazao promenu u levoj dojci, a izračunata vrednost ADC koeficijenta iznosila je $0,680 \pm 0,128 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ (Slika broj 18 i 19). DCE-MRI opisana je kriva intenziteta signala po tipu plato krive (2,4/248%). Receptorski status: Her2 negativan, ER negativan, PR negativan. Vrednost Ki-67 indeksa iznosila je 85%. Definitivna patohistološka dijagnoza je glasila: Carcinoma ductale infiltrativum mammae G3.



Slika broj 17. MRI dojki: promena u levoj dojci nakon subtrakcije.



Slika broj 18. Difuziona sekvenca na MRI dojki: restrikcija difuzije.

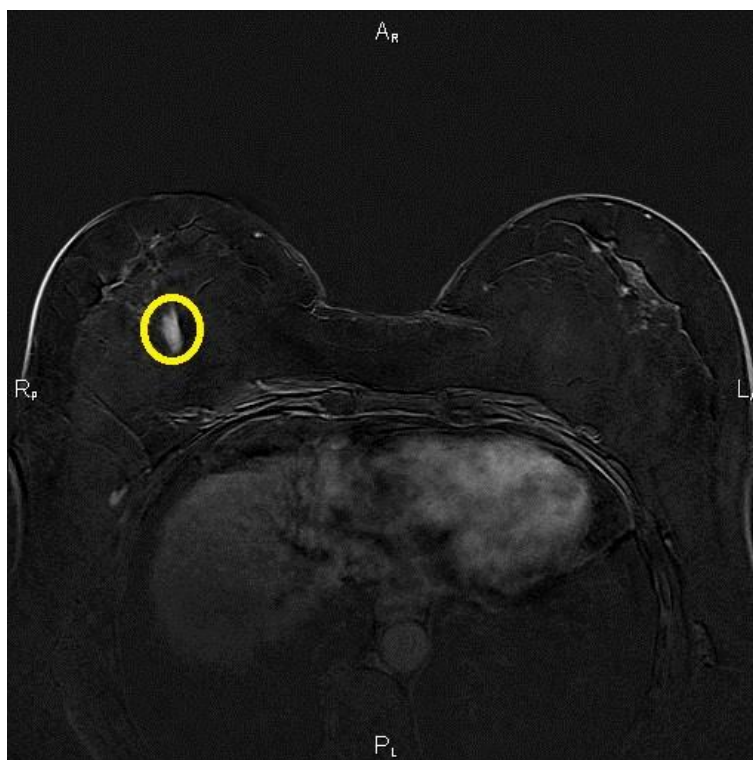


Slika broj 19. MRI dojki: ADC mapa.

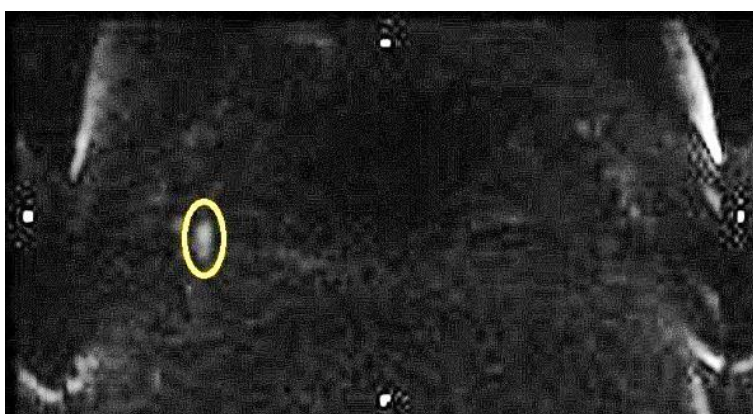
Slučaj 6. Pacijentkinja je starosti 62 godine. Procenjena je gustina dojki prema ACR klasifikaciji: na mamografiji A, na magnetno-rezonatnoj mamografiji A. Nalaz je klasifikovan kao BI RADS 6 kategorija (Slika broj 20 i 21). DWI je pokazao promenu u desnoj dojci sa minimalnom restrikcijom difuzije, a izračunata vrednost ADC koeficijenta iznosila je $0,870 \pm 0,073 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ (Slika broj 22). Na DCE-MRI opisana je kriva intenziteta signala po tipu plato krive (3,0/128%). Receptorski status: ER negativan, PR negativan. Vrednost Ki-67 indeksa iznosila je 30%. Definitivna patohistološka dijagnoza je glasila: Carcinoma ductale in situ mammae G3.



Slika broj 20. MRI dojki: na T2W sekvenci uočava se promena u desnoj dojci.



Slika broj 21. MRI dojki: promena u desnoj dojci nakon subtrakcije.



Slika broj 22. Difuziona sekvenca na MRI dojki: minimalna fokalna restrikcija difuzije u desnoj dojci.

5. DISKUSIJA

Poseban pristup zdravlju žena se odnosi na prevenciju, dijagnostiku i lečenje oboljenja koja su vezana isključivo za ženski pol, imaju veću prevalencu kod žena ili se drugačije ispoljavaju u odnosu na muški pol. S obzirom da su maligni tumori dojke najčešći tumori kod žena (20% svih dijagnostikovanih neoplazmi), ali i najčešći uzrok smrtnog ishoda žena (mortalitet iznosi oko 17%), postoji veliki interes za otkrivanje i lečenje tumora u najranijem stadijumu bolesti, kad je verovatnoća izlečenja velika. Sve vizualizacione i interventne radiološke metode za krajnji cilj imaju otkrivanje malignih tumora dojke, ali s druge strane, s obzirom na veću učestalost benignih lezija dojke, važno je i postavljanje dijagnoze benignih bolesti dojki bez primene hirurških procedura, jer većina benignih lezija nije udružena sa povećanim rizikom za karcinom dojke. Dakle, od značaja je i za patologe, radiologe, onkologe da prepoznaju i benigne lezije, da ih razlikuju od „in situ” i invazivnih karcinoma dojke, i da procene rizik za karcinom dojke kako bi se odredio adekvatan terapijski pristup. Ipak, bez obzira na dostupne dijagnostičke modalitete, definitivna dijagnoza svake lezije se postavlja patohistološkim/citološkim nalazom, kao zlatnim standardom. Cilj je primeniti neinvazivnu dijagnostiku, koja će biti pouzdano oruđe u smanjenju broja nepotrebnih biopsija. Ovaj rad je doprinos ovom naporu i ima za cilj da utvrdi da li uključivanje difuzionih sekcenci u konvencionalni MR protokol i izračunavanje parametara difuzije doprinosi povećanju specifičnosti u dijagnostici tumora dojke.

Starost

Incidenca benignih bolesti dojke počinje da raste tokom druge decenije života i dostiže pik u četrdesetoj i pedesetoj dekadi [20,107,108].

Kako žena stari, tako raste rizik za karcinom dojke. Oko 66% svih invazivnih karcinoma dojke se dijagnostikuje kod žena starijih od 55 godina, dok je oko 12% mlađih od 45 godina [109].

Incidenca karcinoma dojke počinje postepeno da raste posle 35. da bi se oko 50. pojavio mali plato (*Clemmesen's hook*). Incidenca zatim i dalje nastavlja da raste, sa manjim nagibom krive, do 75-80 godina, a tek potom se beleži njen pad. Verovatnoća da će žena oboleti od invazivnog karcinoma dojke u narednih 10 godina iznosi 0,4% za žene od 30-39 godina, 1,5% za žene od 40-49 godina, 2,8% za žene od 50-59 godina i 3,6% za žene od 60-69 godina [110].

Naša studija je uključila 174 osobe ženskog pola. Ispitanice su svrstane u 2 grupe: kontrolna grupa i ispitivana grupa. U ispitivanoj grupi od bioptiranih 139 lezija malignih je bilo 67 (48,20%), benignih 72 (51,80%), te je potom ispitivana grupa dodatno podeljena na dve podgrupe, grupu sa benignim lezijama i grupu sa malignim lezijama.

U kontroloj grupi zdravih bilo je 60 ispitanica, prosečne starosti 55,73 godine ($X = 55,73 \pm 9,58$ godina). Ispitivana grupa obuhvatila je 114 osoba ženskog pola sa 139 lezija na dojci, a prosečna starost u vreme postavljanja dijagnoze iznosila je 43,53 godine.

Jednofaktorskom analizom varijanse (ANOVA) je utvrđena statistički značajna razlika u starosti između kontrolne grupe zdravih i ispitivane grupe na nivou $p < 0,0005$, $F(2,106) = 8,695$; ali nije postojala statistički značajna razlika u starosti ispitanica sa benignim u odnosu na starost ispitanica sa malignom promenom, pri čemu je srednja vrednost u grupi benignih lezija iznosila $49,60 \pm 12,022$ godina, a u grupi malignih $56,73 \pm 10,718$ godina.

Prosečna starost pacijentkinja sa benignim bolestima dojke u našoj studiji korelira sa podacima iz literature.

Podaci iz naše studije o prosečnoj starosti pacijentkinja obolelih od karcinoma dojke koreliraju sa podacima iz literature.

ACR klasifikacija

Denzitet dojki na mamografiji svrstava se u jednu od četiri grupe koje su definisane BI RADS sistemom: A) dojke su skoro u potpunosti lipomatozno građene, B) postoje manje difuzno rasute zone fibroglandularnog tkiva u dojci, C) tkivo dojke je heterogeno zbijeno-u ovakvim dojkama male tumorske mase mogu biti prikrivene, D) tkivo dojke je izrazito zbijeno, što smanjuje senzitivnost mamografije.

Dokazano je da je denzitet dojki jako povezan sa smanjenom sensitivnošću mamografije i povećanim rizikom za tzv. „intervalni“ karcinom. Dakle, mamografski denzitet je jak faktor rizika, kao i marker za nastanak karcinoma dojke [111-117].

U ranijim istraživanjima utvrđeno je da vrednosti ADC koeficijenta rastu kako se povećava denzitet dojki [118]. Takođe, mamografija i MR pregled dojki imaju visoku korelaciju u proceni denziteta kod ne-denznih i ne-glandularnih dojki, dok je ta korelacija niska u slučaju denznih i visoko glandularnih dojki [119]. Dodatno, korelacija nije ista kao i ekvivalencija, jer gustina volumena MR slike ima nižu tendenciju nego mamografska denzna područja [120].

Najveću učestalost gustine dojki na mamografiji u grupi zdravih, prema ACR

klasifikaciji, ima ACR B građa dojki i viđa se kod 32 (53,33%) ispitanice, dok najveću učestalost na MR pregledu dojki ima ACR A građa dojki i viđa se kod 33 (55%) ispitanica. Razlika u denzitetu dojki prema ACR klasifikaciji na mamografiji i MR mamografiji može se objasniti prosečnom starošću ispitanica, te pozadinskim parenhimskim pojačanjem.

Najveću učestalost gustine dojki na mamografiji u ispitivanoj grupi, prema ACR klasifikaciji, ima ACR B građa dojki i viđa se kod 47,37% ispitanica, kao i prema MR pregledu (40,35%).

Najveću učestalost na mamografiji u grupi sa benignim lezijama, prema ACR klasifikaciji, imaju ACR B i C građe dojki i viđaju se se kod 86,12% ispitanica. Najveću učestalost na MR pregledu dojki u grupi benignih promena, prema ACR klasifikaciji, ima ACR B građa dojki i viđa se kod 37,5 % ispitanica.

Nije bilo statistički značajne razlike između patohistoloških tipova u grupi sa benignim lezijama u odnosu na mamografski denzitet dojki pri ACR klasifikaciji. Kruskal-Wallis-ov test nije otkrio statistički značajnu razliku u vrednostima ADC koeficijenta između grupa mamografske ACR kategorije ($p = 0,362$), kao i MR ACR recode kategorije ($p = 0,293$) unutar grupe sa benignim promenama.

Najveću učestalost gustine dojki na mamografiji prema ACR klasifikaciji u grupi sa malignim lezijama ima ACR B građa dojki i viđa se kod 47,76% ispitanica. Najveću učestalost gustine dojki na MR pregledu dojki u grupi malignih promena, prema ACR klasifikaciji, ima ACR A građa dojki i viđa se kod 49,25% ispitanica. To se objašnjava time što je prosečna starost ispitanica 56 godina, što korelira sa involucijom parenhima i minorizovanjem pozadinskog parenhimskog pojačanja (eng. Background Parenchymal Enhancement; BPE) [97].

Nije bilo statistički značajne razlike između patohistoloških tipova u grupi sa malignim lezijama u odnosu na mamografski denzitet dojki prema ACR klasifikaciji. Kruskal-Wallis-ov test nije otkrio statistički značajnu razliku u vrednostima ADC koeficijenta između grupa mamografske ACR kategorije ($p = 0,091$), kao i MR ACR recode kategorije ($p = 0,308$) unutar grupe sa malignim promenama.

Povezanost mamografskog i MR denziteta dojki prema ACR klasifikaciji sa tipom lezije ispitana je koristeći χ^2 test nezavisnosti. χ^2 test nezavisnosti (Pirsonov χ^2) pokazao je značajnu vezu između mamografskog denziteta dojki prema ACR klasifikaciji i tipa lezije, $\chi^2(4, 199) = 19,291$, $p = 0,00$

χ^2 test nezavisnosti (Pirsonov χ^2) pokazao je značajnu vezu između MR denziteta

dojki prema ACR klasifikaciji i tipa lezije, $\chi^2(4, 199) = 33,676$, $p < 0,0005$.

Zaključujemo da denzitet dojki prema ACR klasifikaciji, odnosno BPE na MR mamografiji, ne utiče na razvoj karcinoma.

BI RADS kategorizacija

Postoji visoko statistički značajna razlika BI RADS klasifikacije benignih u odnosu na maligne lezije, pri čemu je granična vrednost bila između 3 i 4, pa su benigne kategorije bile BI RADS 1,2,3, a maligne BI RADS 4, 5 ($p < 0,001$). U našoj studiji urađena podkategorizacija na BI RADS 4A, 4B i 4C, jer lezija BI RADS 4 kategorija zahteva biopsiju, nezavisno od rizika za malignitet.

U ispitivanoj grupi u našoj studiji prema BI RADS kategorizaciji magnetno-rezonantnih nalaza, najveću učestalost ima BI RADS 4 kategorija sa 46,04%, od toga BI RADS 4 kategorija 20,14%, 4A 10,79%, 4B 2,16% i 4C 12,95%, potom BI RADS 5 kategorija sa 28,06%.

Prema BI RADS kategorizaciji magnetno-rezonantnih nalaza u grupi sa benignim promenama, najveću učestalost ima BI RADS 4 kategorija sa 69,45%, od toga BI RADS 4 kategorija 37,5%, 4A 18,06%, 4B 2,78% i 4C 11,11%.

Prema BI RADS kategorizaciji magnetno-rezonantnih nalaza u grupi malignih lezija najveću učestalost ima BI RADS kategorija 5 sa 50,75%, potom BI RADS 6 kategorija sa 28,36%.

Ovi podaci su odgovarali literaturnim sa standardizovanim adekvatnim koreliranjem BI RADS kategorije i patohistološkog nalaza [121, 122].

Patohistološki nalaz

U grupi benignih lezija prema patohistološkom nalazu dobijenom biopsijom najveću učestalost imaju fibroadenomi sa 44,4%, potom patohistološka grupa skleroza, adenoskleroza, fibroskleroza sa 23,6%, te fibrocistične promene sa 13,9%.

U grupi malignih lezija prema patohistološkom nalazu dobijenom biopsijom najveću učestalost imao je duktalni karcinom sa 59,9%, potom lobularni karcinom sa 17,9%, a učestalost DCIS je bila 9%.

Naši podaci koreliraju sa podacima o epidemiološkoj distribuciji histoloških tipova karcinoma i podtipova benignih lezija [45, 123, 124].

Vrednosti ADC koeficijenta

Utvrđeno je da je ADC koeficijent koristan u diferencijaciji malignih od benignih promena na dojci [75, 77, 78, 82, 84, 88, 89], kao i fibroadenoma od karcinoma dojke. Naime, maligni tumori imaju niže vrednosti ADC koeficijenta zbog visoke celularnosti, dezorganizacije tkiva i povećane vijugavosti ekstracelularnog prostora, što doprinosu smanjenom kretanju vode, odnosno difuziji.

U dosadašnjim istraživanjima utvrđeno je da je difuzioni koeficijent niži kod dojki sa srednjim ili izraženim pozadinskim parenhimskim pojačanjem u poređenju sa onim kod kojim je minimalno pozadinsko parenhimsko pojačanje [131]. Ipak, ADC vrednosti normalnog parenhima dojke rastu sa mamografskim denzitetom dojke, ali su nezavisne od godina i pozadinskog parenhimskog pojačanja [118]. Stoga, difuzioni imidžing bi mogao biti naročito koristan kod žena sa denznim dojkaama zbog većeg kontrasta između lezije i normalnog tkiva.

ADC vrednost slobodnog molekula vode na 37 °C je $3,0 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, a normalnog parenhima dojke $1,48 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$. U slučaju mastitisa i inflamatornih karcinoma uočava se restrikcija difuzije [125].

U našoj studiji Mann-Whitney U testom je utvrđena statistički značajna razlika na nivou $p < 0,0005$ u vrednostima ADC koeficijenta između grupe sa benignim i grupe sa malignim lezijama: $U=239,5$, $z=-9,158$, $p < 0,0005$, što je u skladu sa literaturnim podacima [75, 77, 78, 82, 84, 88, 89]. Mediana vrednosti ADC koeficijenta u grupi sa benignim lezijama bila je $1,12 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, a u grupi malignih promena $0,68 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$. Ovi rezultati su u skladu sa rezultatima Woodhamsa i saradnika [75]. Odstupanja u odnosu na istraživanje Sinha i saradnika [88], može se objasniti upotrebom nižih b-vrednosti.

Kako je u nekim patohistološkim grupama u grupi sa benignim lezijama obim uzorka jako mali (2 ili 3) nije moguće proveriti da li postoji statistički značajna razlika ADC koeficijenta između patohistoloških grupa u grupi sa benignim lezijama.

U grupi tubularni karcinom su samo dva pacijenta, te nije moguće utvrditi da li postoji statistički značajna razlika ADC koeficijenta po patohistološkim grupama u grupi sa malignim lezijama.

U istraživanju koje je sproveo Awad [126] vrednosti ADC koeficijenta su bile u opsegu od 1,26 do $2,67 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ kod benignih lezija. Najveća vrednost ADC koeficijenta bila je kod postoperativnih promena, a najniža kod fibroadenoma. U grupi malignih lezija vrednost ADC koeficijenta je bila u opsegu od 0,65 do $1,18 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$. Najnižu vrednost od svih malignih lezija imao je invazivni duktalni karcinom, a najveću

maligni filodni cistosarkom. Pomenuti rezultati su skladu sa ostalim literaturnim podacima, kao i našim rezultatima uz manja odstupanja [71, 98, 127-130]. Naime, u našoj studiji najveće vrednosti ADC koeficijenta zabeležene su u grupi hiperplazije ($1,376 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$), a najniže kod papilloma ($0,869 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$). U grupi malignih promena najnižu vrednost ADC koeficijenta imao je lobularni karcinom ($0,585 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$), a najveću duktalni karcinom “in situ” ($0,78 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$). Razlika u pojedinim vrednostima ADC koeficijenta između Awadove [126] i naše studije može se objasniti različitošću u strukturisanju patohistoloških grupa i pristupu statističke obrade podataka (mi smo koristili median, a ne srednju vrednost).

Ipak, može se zaključiti da postoji razlika u vrednostima ADC koeficijenata između patohistoloških grupa, ali su potrebna dalja istraživanja koja uključuju veći broj raličitih patohistoloških promena.

ROC analiza

ROC kriva predstavlja moćno oruđe u kvantifikaciji validnosti imidžing metoda. Difuzioni imidžing je prihvaćen kao moćan pomoćni alat za konvencionalni MR pregled koji smanjuje lažno pozitivne lezija (Tabela 60). U ovoj studiji određene su granične vrednosti ADC koeficijenta i za benigne i za maligne lezije.

Tabela 60. Prag ADC koeficijenta i senzitivnost/specifičnost DW-MRI dojki

Referenca	prag ADC koeficijenta ($\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$)	Senzitivnost (%)	Specifičnost (%)
Lalitha i sar. [71]	1.3 do 1.5/ 0.85 do 1.1 (benigne/maligne promene)	97.2	100
Zhang i sar. [98]	1.24/1.2 (b=500/1000 s/mm ²)	93/96	100/97
Luo i sar. [133]	1.22	88.9	87.9
Reiko i sar. [134]	1.6	95	46
Marini i sar. [83]	1.1	80	81
Guo i sar. [77]	1.3	93	88
Woodhams i sar. [75]	1.6	93	46
Ruboseva i sar. [84]	1.13	86	86
Hatenaka i sar. [78]	1.48	83.9	81.3
Pereira i sar. [135]	1.21	92.3	92.3
Min i sar. [132]	1.23	82.8	90
Naša studija	0.993	98.5	80.6

U našoj studiji došli smo do vrednosti praga ADC koeficijenta za benigne lezije od $0,993 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, za koju je proizvod senzitivnosti i specifičnosti maksimalan (senzitivnost 98%, specifičnost 80,6%), dok je za maligne lezije vrednost praga iznosila $0,792 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ (senzitivnost 98,6%, specifičnost 65,7%). Granična vrednost za benigne lezije u našoj studiji je nešto niža u odnosu na literaturne podatke. Međutim, u našoj studiji su raznovrsne benigne lezije uključene u analizu (uključujući adeno- i fibrosklerozu, i inflamacije), od kojih su neke bogate fibrozim tkivom, što može uticati na vrednost ADC koeficijenta. U rutinskoj kliničkoj praksi, po našem mišljenju, važno je uzeti u obzir histološke odlike benignih lezija (kao što je opsežna fibroza) koje mogu uticati na nalaz na DWI i dovesti do pogrešne dijagnoze ukoliko se samo ovaj parameter posmatra.

Takođe smo došli do zaključaka da difuzioni imidžing, odnosno upotreba ADC koeficijenta, povećava senzitivnost i specifičnost kontrastnog MR pregleda dojke, i to senzitivnost od 97% do 100% i specifičnost od 75% do 92%. Proizvod senzitivnosti i specifičnosti je maksimalan za "cut-off" vrednost ADC koeficijenta $0,986 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ i DCE-MRI tip krive "wash out" (senzitivnost 100%, specifičnost 92%). Rezultati našeg istraživanja su u skladu sa prethodnim istraživanjima [79,137].

DCE-MRI tip krive

Kod najvećeg broja lezija u grupi sa benignim promenama, njih 31 (43,1%), bio je zastupljen kontinuirani tip krive, dok je plato tip krive bio je zastupljen kod 28 lezija (38,9%).

U grupi sa malignim promenama kod najvećeg broja lezija, njih 34 (50,7%), bio je zastupljen plato DCE-MRI tip krive, dok je "wash out" tip krive bio je zastupljen kod 23 lezije (34,3%).

Povezanost tipa lezije (benigno/maligno) sa DCE-MRI tipom krive ispitana je koristeći χ^2 test nezavisnosti $k \times n$ tabele. χ^2 test nezavisnosti (Pirsonov χ^2) pokazao je statistički značajnu vezu između tipa lezije i DCE-MRI tipa krive, $\chi^2(2, 139) = 13,953$, $p = 0,001$.

Rezultati naše studije su u skladu sa dostupnim literaturnim podacima [136-141].

Hormonski receptorski status kod grupe sa malignim lezijama

Ekspresija receptora i DCE-MRI tip krive

Estrogen- i progesteron-receptor (ER i PR) negativni tumori su uglavnom loše

diferentovani, višeg histološkog gradusa, povezanog sa većom stopom recidiva i smanjenim ukupnim preživljavanjem, kao i nereagovanjem na antiestrogenu terapiju [142, 143, 144]. Međutim, značajan procenat malih podgrupa invazivnih karcinoma, npr. adenoidni cistični karcinom i sekretorni karcinom, su androgen-negativni [145, 146]. Ovi tumori imaju odličnu prognozu sa minimalnim regionalnim recidivima. U našem istraživanju nađena je pozitivna korelacija između ekspresije ER i PR.

Her2-negativni karcinomi imaju povoljniju prognozu od Her2-pozitivnih. Prethodne studije su objavile da Her2 receptorski status obično pokazuje inverznu vezu sa ekspresijom androgenih receptora, što je u skladu i sa našim rezultatima [147-150].

Progesteron-receptor negativni invazivni lobularni karcinomi češće pokazuju „non-mass“ postkontrastno pojačanje intenziteta signala (IS), tumori su većih dimezija i imaju više metastatskih limfnih čvorova. Nije nađena korelacija između estrogen receptorskog i Her2 receptorskog statusa kod invazivnog lobularnog karcinoma [151-154].

Rubno pojačanje je značajan, nezavisan prediktor višeg, histološkog gradusa, negativne ekspresije estrogenog i progesteronskog receptora i veće tumorske mase. “Wash out” kriva može ukazati na veći nivo Ki-67 [151].

Dakle, rubno pojačanje je važan morfološki znak u diferencijalnoj dijagnozi promena u dojci sa prediktivnom vrednošću 79-92% [153, 155, 156, 157]. Nekoliko studija ukazalo je na korelaciju rubnog pojačanja sa većim tumorskim dimenzijama, višim histoloških gradusom, negativnom ekspresijom ER i PR, većim Ki-67 [152, 153, 158].

Tripple negativni tumori su većih dimenzija, okrugli/ovalni, glatkih margina sa rubnim pojačanjem [155, 158].

U našoj studiji nije bilo moguće utvrditi postoji li statistički značajna razlika između DCE-MRI tipa krive i ekspresije receptora (vrednosti u receptorskom statusu za pojedine tipove DCE-MRI krive su nula). Međutim, utvrđeno je da DCE-MRI tip krive nije u statistički značajnoj korelaciji ni sa jednim receptorskim statusom.

Što se tiče zastupljenosti molekularnih podtipova karcinoma dojke prema DCE-MRI tipu krive, može se uočiti da je najzastupljeniji luminalni B tip karcinoma dojke sa plato krivom na DCE-MRI (22 slučaja), potom sa “wash out” tipom krive (16 slučajeva).

Kako je frekvencija nula za bazaloidni tip “wash out” krive i Her2 pozitivni tip za kontinuiranu krivu, nismo mogli utvrditi da li postoji statistički značajna povezanost između DCE-MRI tipa krive i imunohistohemijske podele.

Distribucija vrednosti Ki67 po DCE MRI tipu krive

Nekoliko studija ukazalo je na korelaciju rubnog pojačanja sa većim tumorskim dimenzijama, višim histoloških gradusom, negativnom ekspresijom ER i PR, većim Ki-67 [152, 153, 158]. Takođe, “wash out” kriva na DCE-MRI može ukazati na veći nivo Ki-67 [151].

U našoj studiji najveći nivo Ki-67 je bio za plato tip krive (35%), dok je za “wash out” medijana Ki-67 bila 17%, najniži nivo Ki-67 zabeležen je kod kontinuiranog tipa krive (10%).

U našem istraživanju nije nađena statistički značajna razlika između DCE-MRI tipa krive i vrednostima Ki-67 indeksa.

Ekspresija receptora i vrednosti ADC koeficijenta

Što se tiče distribucije vrednosti ADC koeficijenta prema receptorskom status u grupi sa malignim promenama u našoj studiji, može se uočiti da su vrednosti medijane ADC koeficijenta najveće kada su receptori negativni, što je u skladu sa literaturnim podacima [158].

U našem istraživanju nije nađena statistički značajna korelacija između vrednosti ADC koeficijenta i ekspresije receptora, što je u skladu sa prethodnim istraživanjima [159]. Međutim, p vrednost je skoro dosegla statističku značajnost u grupi sa izrazito pozitivnim estrogen receptorima, što znači da bi na većem uzorku i većem broju ER pozitivnih lezija mogla promeniti i posmatrana korelacija.

U istraživanju koje je sproveo Tan i sar. [159] nije nađena značajna korelacija između vrednosti ADC koeficijenta i prognostičkih faktora, kao što su metastaze u limfne čvorove, veličina tumora, ekspresija estrogenog, progesteronskog i Her2 receptora i gradusa tumora. Do sličnih rezultata u svom istraživanju došli su i Kim i sar. (2009) [160].

Youk i sar. [158] u svom istraživanju došli su do zaključka da je srednja vrednost ADC koeficijenta veća kod triple negativnih tumora (bazaloidni tip) u odnosu na estrogen- i progesteron-receptor pozitivne karcinome. Dakle, veće vrednosti ADC koeficijenta na DWI su udružene sa triple negativnim karcinomima dojke i mogu biti korisne u diferenciranju bazaloidnih tumora od estrogen- i progesteron-receptor pozitivnih [158].

S druge strane, u istraživanju Choi i sar. (2012) došlo se do zaključka da niske vrednosti ADC koeficijenta koreliraju sa pozitivnom ekspresijom ER i PR [161].

U našoj studiji nije nađena statistički značajna razlika u vrednostima ADC koeficijenta i ekspresiji receptora.

Što se tiče srednje vrednosti ADC koeficijenta po molekularnim podtipovima karcinoma dojke, najniže vrednosti ADC koeficijenta su nađene kod luminalnog A tipa karcinoma dojke ($0,55 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$), a najviše kod bazaloidnog tipa karcinom dojke ($0,88 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$). Bazaloidni tumori su imali najviše vrednosti ADC koeficijenta, što je u skladu sa literaturnim podacima [158].

Kruskal-Wallisovim testom nije utvrđena statistički značajna razlika na nivou $p < 0,05$ u vrednostima ADC koeficijenta između grupa molekularne klasifikacije karcinoma dojke: $\chi^2(3, 66) = 7,219$, $p = 0,065$. Iako nije statistički značajna, razlika u vrednostima ADC koeficijenta prema molekularnoj klasifikaciji karcinoma dojke postoji ($p=0,065$), te možemo smatrati da je granično značajna.

Vrednosti ADC koeficijenta prema vrednostima Ki-67

U našoj studiji nije nađena statistički značajna razlika u srednjoj vrednosti ADC koeficijenta prema vrednostima Ki-67, kao ni značajna korelacija između ADC koeficijenta i Ki-67, što je u skladu sa rezultatima istraživanja Kima i sar. (2009) [160].

Ipak, u studiji Choi i sar. (2012) niske ADC vrednosti su u korelaciji sa povišenim Ki-67 indeksom, dok su u istraživanju Mori i sar. (2015) srednje vrednosti ADC koeficijenta u značajnoj negativnoj korelaciji sa Ki-67 indeksom [161, 162].

6. ZAKLJUČCI

1. Postoji statistički značajna veza između mamografskog denziteta i tipa lezije ($p=0,005$), kao i MR mamografskog denziteta dojki i tipa lezije ($p<0,0005$).
2. Postoji statistički značajna razlika u vrednostima ADC koeficijenta između benignih i malignih promena u dojci ($p<0,0005$).
3. U grupi benignih promena najviše vrednosti ADC koeficijenta su zabeležene kod hiperplazija, a najniže kod papiloma.
4. U grupi malignih promena najviše vrednosti ADC koeficijenta su zabeležene kod dukalnog karcinoma, a najniže kod metastatskog karcinoma.
5. Senzitivnost difuzionog MR pregleda dojki ima senzitivnost 98% i specifičnost 80,6% za “cut-off” vrednost ADC koeficijenta od $0,993 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$.
6. Postoji statistički značajna veza između tipa lezije (benigno/maligno) i DCE-MRI tipa krive ($p=0,001$).
7. Nije dokazana korelacija DCE-MRI tipa krive sa ekspresijom estrogenog, progesteronskog i Her2 receptora.
8. Plato tip DCE-MRI krive može ukazati na viši nivo Ki-67.
9. Nije dokazana statistički značajna razlika između vrednosti Ki-67 i DCE-MRI tipa krive ($p=0,225$).
10. Nema značajne korelacije između vrednosti ADC koeficijenta i ekspresije estrogenog, progesteronskog i Her2 receptora, kao ni Ki-67 indeksa.
11. Veće vrednosti ADC koeficijenta nađene su kod bazaloidnih (“triple” negativnih) karcinoma (mediana ADC koeficijenta $0,88 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$).
12. Nema statistički značajne razlike u vrednostima ADC koeficijenta i ekspresije estrogenog, progesteronskog i Her2 receptora.
13. Nije utvrđena statistički značajna razlika u vrednostima ADC koeficijenta pri molekularnoj klasifikaciji tipova karcinoma dojke ($p=0,065$).
14. Nema statistički značajne razlike između vrednosti ADC koeficijenta i vrednosti Ki-67 ($p=0,222$).
15. Kombinacija difuzionog i kontrastnog MR pregleda dojki obezbeđuje maksimalnu senzitivnost 100% i specifičnost 92% (za “cut off” vrednost ADC koeficijenta od $0,986 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ i DCE-MRI “wash out” tip krive).

7. LITERATURA

1. Donegan W, History of Breast Cancer; Available from: <http://www.bcdecker.com/sampleofchapter/1550092723.pdf>.
2. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman, D. Global Cancer Statistics. *CA Cancer J Clin* 2011;61:69–90.
3. Hankinson S, Hunter D. Breast cancer. U: Adami HO, Hunter D, Trichopoulos D. *Textbook of cancer epidemiology*. Oxford University Press, 2002, str. 301-39.
4. Jemal A, Tiwari RC, Murray T i sur. Cancer statistics, 2004. *CA Cancer J Clin* 2004;54 8-29.
5. Rosen PP. *Breast pathology*, 2. izd. Philadelphia:Lippincot Williams and Wilkins, 2001, str.325-64.
6. Janković S, Vlajinac H, Bjegović V, Marinković J, Šipetić-Grujčić S, Marković-Denić et al. The Burden of Disease and Injury in Serbia. *Handbook of Disease Burdens and Quality of Life Measures*. 2010; 587-601.
7. Incidencija i mortalitet od raka u centralnoj Srbiji 2012. www.batut.org.rs [Internet]. Institut za javno zdravlje Srbije „dr Milan Jovanović Batut“; 2016. [cited 2016 December 5]. Available from: <http://www.batut.org.rs/download/publikacije/2012IncidencijaIMortalitetOdRaka1.pdf>
8. Registar za rak Vojvodine. www.onk.ns.ac.rs [Internet]. Institut za onkologiju Vojvodine; 2016. [cited 2016 December 5]. Available from: <http://www.onk.ns.ac.rs/registarzarak.htm#deo4>
9. Forouzanfar MH, Foreman KJ, Delossantos AM, Lozano R, Lopez AD, Murray CJ, et al. Breast and cervical cancer in 187 countries between 1980 and 2010: a systematic analysis. *Lancet*. 2011;378(9801):1461-84.
10. Hrvatski zdravstveno-statistički ljetopis | HZJZ [Internet]. [Hzjz.hr](http://www.hzjz.hr). 2016 [cited 5 December 2016]. Available from: <http://www.hzjz.hr/publikacije/statisticki-ljetopis>

11. Pryke M. Effect of population-based screening on breast cancer mortality. *Lancet*. 2012;379:1297-8.
12. Vrbanec D. Optimalno adjuvantno hormonsko liječenje raka dojke. U: Zbornik radova „Bolesti dojke“, HAZU, 2004, str. 123-30.
13. Rutquist LE: Adjuvant endocrine therapy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metabolism* 2004;18:81-95.
14. Lakhani S, Ellis I, Schnitt S, et al. WHO Classification of Tumours of the Breast. 4th. Lyon: IARC Press; 2012.
15. Tavassoli FA, Devilee P, editors. Pathology and Genetics of Tumours of the Breast and Female Genital Organs. Lyon: IARC Press; 2003.
16. Sinn HP, Kreipe H. A Brief Overview of the WHO Classification of Breast Tumors. *Breast Care* 2013 May;8(2):149-54.
17. Courtillot C, Plu-Bureau G, Binart N, Balleyguier C, Sigal-Zafrani B, Goffin V, Kuttann F, Kelly PA, Touraine PJ. Benign breast diseases. *Journal of mammary gland biology and neoplasia* 2005 Oct;10(4):325-5.
18. Masciadri N, Ferranti C. Benign breast lesions: Ultrasound. *Journal of ultrasound* 2011 June; 14(2): 55–65.
19. Rosai J, ed. Chapter 20. Breast. In: Rosai and Ackerman's Surgical Pathology. Ninth Edition. Philadelphia: Mosby; 2004. p. 1763–876.
20. Guray M, Sahin AA. Benign breast diseases: classification, diagnosis, and management. *Oncologist*. 2006 May;11(5):435-49.
21. Plu-Bureau G, Lê MG, Thalabard JC, Sitruk-Ware R, Mauvais-Jarvis P. Percutaneous progesterone use and risk of breast cancer: results from a French cohort study of premenopausal women with benign breast disease. *Cancer Detect Prev*. 1999;23(4):290-6.
22. Dupont WD, Page DL. Risk factors for breast cancer in women with proliferative breast disease. *N Engl J Med*. 1985 Jan 17;312(3):146-51.

23. Hartmann LC, Sellers TA, Frost MH, et al. Benign breast disease and the risk of breast cancer. *N Engl J Med.* 2005;353(3):229-37.
24. Hughes LE, Mansel RE, Webster DJ. Aberrations of normal development and involution (ANDI): a new perspective on pathogenesis and nomenclature of benign breast disorders. *Lancet* 1987 Dec 5;2(8571):1316-9.
25. Malhotra. G. K., Zhao. X., Band. H., Band. V. Histological, molecular and functional subtypes of breast cancers. *Cancer Biology & Therapy* 2010;10:995-60.
26. Tavassoli FA, Devilee P. World health organisation classification of tumors. Tumors of the breast and female genital organs. France: IARC Press; 2003.
27. Elston CW, Ellis IO. Pathologic prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grades in breast cancer. Experience from a large study with long-term follow-up. *Histopathology* 1991;19:403-10.
28. Fabbri A, Carcangiu ML, Carbone A. Chapter Breast Cancer. *Histological Classification of Breast Cancer.* Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 2008. p. 3-14.
29. Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al. Breast. In: eds.: *AJCC Cancer Staging Manual.* 7th ed. New York, NY: Springer; 2010. p. 347-76.
30. Markovic I. Republička stručna komisija za izradu i implementaciju vodiča dobre kliničke prakse Ministarstvo zdravlja Republike Srbije. Nacionalni vodič dobre kliničke prakse za dijagnostikovanje i lečenje karcinoma dojke. [Internet].2012. Available from: <http://www.zdravlje.gov.rs/downloads/2013/April/Vodic%20za%20dijagnostikovanje%20i%20lecenje%20raka%20dojke.pdf>
31. Hudis CA. Trastuzumab- Mechanism of Action and Use in Clinical Practice. *N Engl J Med.* 2007;357:39-51.
32. Engel RH, Kaklamani VG. HER2-Positive Breast Cancer. *Drugs* 2007. 67(9): 1239-41.
33. Lewis F, Jackson P, Lane S, Coast G, Hanby AM. Testing for HER2 in breast cancer. *Histopathology* 2004;45 :207-17.

34. Prat A, Perou, CM. Deconstructing the molecular portraits of breast cancer. *Molecular Oncology* 2011;5(1):5-23.
35. Schmitt SJ. Classification and prognosis of invasive breast cancer: from morphology to molecular taxonomy. *Modern Pathology* 2010;23:60-4.
36. Goldhirsch A, Winer EP, Coates AS, Gelber RD, Piccart-Gebhart M, Thürlimann B, Senn HJ; Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen. International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013. Panel members. *Ann Oncol.* 2013 Sep;24(9):2206-23.
37. <http://www.acr.org/>
38. D'Orsi CJ, Sickles EA, Mendelson EB, Morris EA et al. *ACR BI-RADS® Atlas, breast imaging reporting and data system.* Reston, VA: American College of Radiology; 2013.
39. Dixon JM, Thomas J. Symptoms, assessment, and guidelines for referral. In: *ABC of Breast Diseases.* Dixon JM. 3rd ed. Oxford: Blackwell publishing; 2006. p.1-8.
40. Liu ZH. Clinical meaning of breast cancer early detection. *Contemp Med.* 2011; 33:154–5.
41. Milošević Z. Mamografske tehnike pregleda. U: Goldner B, Milosevic Z, Jovanovic T. *Mamografija u dijagnostici oboljenja dojke.* Beograd: Velarta; 2001. p. 50-70.
42. Rosenberg RD, Hunt WC, Williamson MR, et al. Effects of age, breast density, ethnicity, and estrogen replacement therapy on screening mammographic sensitivity and cancer stage at diagnosis: review of 183,134 screening mammograms in Albuquerque, New Mexico. *Radiology* 1998;209:511–8.
43. Kumar AS, Bhatia V, Henderson IC. Overdiagnosis and overtreatment of breast cancer: rates of ductal carcinoma in situ: a US perspective. *Breast Cancer Res.* 2005;7(6):271-5.
44. Bolejko A, Hagell P, Wann-Hansson C, Zackrisson S. Prevalence, Long-term Development, and Predictors of Psychosocial Consequences of False-Positive Mammography among Women Attending Population-Based Screening. *Cancer*

- Epidemiol Biomarkers Prev. 2015 Sep;24(9):1388-97.
45. Nelson HD, O'Meara ES, Kerlikowske K, Balch S, Miglioretti D. Factors Associated With Rates of False-Positive and False-Negative Results From Digital Mammography Screening: An Analysis of Registry Data. *Ann Intern Med.* 2016 Feb 16;164(4):226-35.
 46. Hendrick RE, Pisano ED, Averbukh A, Moran C, Berns EA, Yaffe MJ, Herman B, Acharyya S, Gatsonis C. Comparison of acquisition parameters and breast dose in digital mammography and screen-film mammography in the American College of Radiology Imaging Network digital mammographic imaging screening trial. *AJR Am J Roentgenol.* 2010 Feb;194(2):362-9.
 47. 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 Aug;203(2):387-93.
 48. Skaane P. Studies comparing screen-film mammography and full-field digital mammography in breast cancer screening: updated review. *Acta Radiol.* 2009 Jan; 50(1):3-14.
 49. Berg WA, Gutierrez L, NessAiver MS, Carter WB, Bhargavan M, Lewis RS, et al. Diagnostic accuracy of mammography, clinical examination, US, and MR imaging in preoperative assessment of breast cancer. *Radiology* 2004;233(3):830-49.
 50. Goldner B, Dodić M, Mijović Z, Stević R. Klinički i ultrazvučni pregled dojke. U: Klinički ultrazvuk u bolestima dojke. Goldner B. Medicinski fakultet Beograd; 1998. s. 39-58.
 51. Esserman L, Wolverton D, Hylton N. Magnetic resonance imaging for primary breast cancer management: current role and new applications. *Endocrine-Related Cancer* 2002; 9:141-53.
 52. Friedrich M. MRI of the breast: state of the art. *Eur Radiol* 1998; 8:707-25.
 53. Hylton NM. Vascularity assessment of breast lesions with gadolinium-enhanced

- MR imaging. *Magn Reson Imaging Clin N Am* 2001; 9:321-32.
54. Orel S. MR imaging of the breast. *Radiol Clin North Am* 2000; 38:899-913.
55. Kuhl CK. MRI of breast tumors. *Eur Radiol* 2000; 10:46-58.
56. Orel S, Hochman M, Schnall M, Reynolds C, Sullivan D. High-resolution MR imaging of the breast: clinical context. *Radiographica* 1996; 16:1385-401.
57. Drew PJ, Kerin MJ, Turnbull LW, Imrie M, Carleton PJ, Fox JN, et al. Routine screening for local recurrence following breast-conserving therapy for cancer with dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging of the breast. *Ann Surg Oncol* 1998; 5:265-9.
58. Fischer U, Kopka I, Grabbe E. Breast carcinoma: effect of preoperative contrast-enhanced MR imaging on the therapeutic approach. *Radiology* 1999; 213: 881-8.
59. Ahn C, De Bruhl N, Gorczyca D, Shaw W, Bassett L. Comparative silicone breast implant evaluation using mammography, sonography, and magnetic resonance imaging: experience with 59 implants. *Plast Reconstr Surg* 1995; 96:234-5.
60. Heywang-Korbrunner SH, Beck R. Conventional breast diagnostic: possibilities, limitations and questions regarding new modalities. In: *Contrast-enhanced MRI of the breast*. 2nd ed. Berlin: Springer-Verlag; 1996; 1-6.
61. Zulani C, Francescutti GE, Londero V, Zunnui I, Bazzocchi M. Ductal carcinoma in situ: is there a role for MRI? *J Exp Clin Cancer Res* 2002; 21:89-95.
62. Teifke A, Hlawatsch A, Beler T, Werner Vomweg T, Schadmand S, Schmidt M. Undetected malignancies of the breast: contrast-enhanced MR imaging at 1.0 T. *Radiology* 2002; 224:881-8.
63. Milošević Z. Kliničke, mamografске I ultrazvučne karakteristike promena u dojkaма žena sa diabetes mellitus-om (doktorska disertacija). Medicinski fakultet, Beograd, 2002.
64. Kuhl C. Magnetic resonance of the breast. In: Reimer P, Parizel PM, Stichnoth FA, editors. *MR clinical imaging: a practical approach*. 1st ed. Berlin: Springer-Verlag;

- 1999; 397-413.
65. Shetty MK. The Basics of Breast MRI. In: Shetty MK, editor. Breast Cancer Screening and Diagnosis. New York: Springer; 2015. p. 163–79.
66. El Khouli RHE, Jacobs MA, Macura KJ. Breast MRI for Diagnosis and Staging of Breast Cancer In: Shetty MK, editor. Breast Cancer Screening and Diagnosis. New York: Springer; 2015. p. 180–200.
67. Kanal E, Barkovich AJ, Bell C, et al. ACR guidance document for safe MR practices: 2007. *AJR Am J Roentgenol* 2007;188(6):1447–74.
68. Le Bihan D, Breton E, Lallemand D, Aubin ML, Vignaud J, Laval-Jeantet M. Separation of diffusion and perfusion in intravoxel incoherent motion MR imaging. *Radiology* 1988;168:497–505.
69. Chen X, Li W, Zhang Y, Wu Q, Guo Y, Bai Z. Meta-analysis of quantitative diffusion-weighted MR imaging in the differential diagnosis of breast lesions. *BMC Cancer* 2010; 10:693-704. (www.biomedcentral.com/1471-2407/10/693)
70. Schaefer PW, Grant PE, Gonzalez RG. Diffusion weighted MR imaging of brain. *Radiology* 2000;217:331-45.
71. Palle L, Reddy B. Role of diffusion MRI in Characterizing benign and malignant breast lesions. *Indian J Radiol Imaging* 2009; 19 (4):287-290.
72. Peters N, Vincken K, Van den Bosch M, Luijten P, Mali W, Bartels L. Quantitative Differentiation of Benign and Malignant Breast Lesions: The Influence of the Choice of b-Values. *J Magn Reson Imaging* 2010; 31:1100-11105.
73. Park MJ, Cha ES, Kang BJ, Ihn YK, Baik JH. The Role of Diffusion-Weighted Imaging and the Apparent Diffusion Coefficient (ADC) Values for Breast Tumors. *Korean J Radiol* 2007; 8(5): 390-396.
74. Woodhams R, Matsunaga K, Iwabuchi K, et al. Diffusion-weighted imaging of malignant breast tumors: the usefulness of apparent diffusion coefficient (ADC) value and ADC map for the detection of malignant breast tumors and evaluation of cancer extension. *J Comput Assist Tomogr* 2005;29:644–649.

75. Woodhams R, Matsunaga K, Kan S, et al. ADC mapping of benign and malignant breast tumors. *Magn Reson Med Sci* 2005;4:35–42.
76. Yoshikawa MI, Ohsumi S, Sugata S, et al. Relation between cancer cellularity and apparent diffusion coefficient values using diffusion-weighted magnetic resonance imaging in breast cancer. *Radiat Med* 2008;26:222–226.
77. Guo Y, Cai YQ, Cai ZL, et al. Differentiation of clinically benign and malignant breast lesions using diffusion-weighted imaging. *J Magn Reson Imaging* 2002;16:172–178.
78. Hatakenaka M, Soeda H, Yabuuchi H, et al. Apparent diffusion coefficients of breast tumors: clinical application. *Magn Reson Med Sci* 2008;7:23–29.
79. Yabuuchi H, Matsuo Y, Okafuji T, et al. Enhanced mass on contrast-enhanced breast MR imaging: lesion characterization using combination of dynamic contrast-enhanced and diffusion-weighted MR images. *J Magn Reson Imaging* 2008;28:1157–1165.
80. Kim SH, Cha ES, Kim HS, Kang BJ, Choi JJ, Jung JH, Park YG, Suh YS. Diffusion-Weighted Imaging of Breast Cancer: Correlation of the Apparent Diffusion Coefficient Value with Prognostic Factors. *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 2009; 30: 615-620.
81. Odoguardi F, Ciloti A, Marini C, Moretti M, Mazzotta D, Vaccaro A, et al. Role of Diffusion-Weighted Imaging (DWI) in Magnetic Resonance (MR) of the breast. University of PISA, Italy: 2005.
82. Kinoshita T, Yashiro N, Ihara N, Funatu H, Fukuma E, Narita M. Diffusion-weighted half-Fourier single-shot turbo spin echo imaging in breast tumors: differentiation of invasive ductal carcinoma from fibroadenoma. *J Comput Assist Tomogr* 2002;26:1042–1046.
83. Marini C, Iaconi C, Giannelli M, Cilotti A, Moretti M, Bartolozzi C. Quantitative diffusion-weighted MR imaging in the differential diagnosis of breast lesion. *Eur Radiol* 2007;17:2646–2655.

84. Rubesova E, Grell AS, De Maertelaer V, Metens T, Chao SL, Lemort M. Quantitative diffusion imaging in breast cancer: a clinical prospective study. *J Magn Reson Imaging* 2006;24:319–324.
85. Lo GG, Ai V, Chan JK, et al. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging of breast lesions: first experiences at 3 T. *J Comput Assist Tomogr* 2009;33:63–69.
86. Padhani A et al. Diffusion-Weighted Magnetic Resonance Imaging as a Cancer Biomarker: Consensus and Recommendations. *Neoplasia* 2009; 11(2): 102-125.
87. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P: Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2005, 55:74-108.
88. Sinha S, Lucas-Quesada FA, Sinha U, DeBruhl N, Bassett LW. In vivo diffusion-weighted MRI of the breast: potential for lesion characterization. *J Magn reson Imaging* 2002; 15:693-704.
89. Kuroki Y, Nasu K, Kuroki S, et al. Diffusion-weighted imaging of breast cancer with the sensitivity encoding technique: analysis of the apparent diffusion coefficient value. *Magn Reson Med Sci* 2004; 3:79-85.
90. 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 Oct; 225(1):165-75.
91. Zhao M, Pipe JG, Bonnett J, and Evelhoch JL (1996). Early detection of treatment response by diffusion-weighted ¹H-NMR spectroscopy in a murine tumor in vivo. *Br J Cancer* 73, 61–64.
92. Chenevert TL, McKeever PE, and Ross BD (1997). Monitoring early response of experimental brain tumors to therapy using diffusion magnetic resonance imaging. *Clin Cancer Reson* 3, 1457–1466.
93. Lamaire L, Howe FA, Rodrigues LM, and Griggiths JR (1999). Assessment of induced rat mammary tumour response to chemotherapy using the apparent diffusion coefficient of tissue water as determined by diffusion-weighted ¹H-NMR

- spectroscopy in vivo. *Magma* 8 (1), 20–26.
94. Poptani H, Puumalainen AM, Grohn OH, Loimas S, Kainulainen R, Yla-Herttuala S, and Kauppinen RA (1998). Monitoring thymidine kinase and ganciclovir-induced changes in rat malignant glioma in vivo by nuclear magnetic resonance imaging. *Cancer Gene Ther* 5, 101–109.
95. Hakumaki JM, Poptani H, Puumalainen AM, Loimas S, Paljarvi LA, Yla-Herttuala S, and Kauppinen RA (1998). Quantitative ¹H nuclear magnetic resonance diffusion spectroscopy of BT4C rat glioma during thymidine kinase –mediated gene therapy in vivo: identification of apoptotic response. *Cancer Res* 58 (17), 3791–3799.
96. Buijs M, Kamel RI, Vossen AJ, Christos S, Georgiades SC, Hong K, Geschwind HJF. Assessment of Metastatic Breast Cancer Response to Chemoembolization with Contrast Agent–enhanced and Diffusion-weighted MR Imaging. *Journal of Vascular and Interventional Radiology*. 2007; 18 (8): 957-963.
97. You C, Kaiser KA, Baltzer P, Krammer J, Gu Y, Peng W, Schönberg OS, Kaiser GC. The Assessment of Background Parenchymal Enhancement (BPE) in a High-Risk Population: What Causes BPE?. *Translational Oncology* 2018 April; 11(2): 243-249.
98. Yili Z, Xiaoyan H, Hongwen D, Yun Z, Xin C, Peng W, et al. The value of diffusion-weighted imaging in assessing changes of tissues adjacent to breast carcinoma. *BMC Cancer* 2009;9:18.
99. Kul S. Cansu A. Alhan E. Dinc H. Gunes G. Reis A. Contribution of Diffusion-Weighted Imaging to Dynamic Contrast-Enhanced MRI in the Characterization of Breast Tumors. *AJR* 2011; 196: 210-217.
100. Kamal RM, Hamed ST, Salem DS. Classification of inflammatory breast disorders and step by step diagnosis. *Breast J* 2009; 15:367–380.
101. Renz DM, Baltzer PA, Böttcher J, et al. Magnetic resonance imaging of inflammatory breast carcinoma and acute mastitis: a comparative study. *Eur Radiol* 2008; 18:2370–2380.

102. Milošević Z, Bogdanovic D. Imidžing dojke i perkutane interventne procedure. Republička stručna komisija za izradu i implementaciju vodiča dobre kliničke prakse Ministarstvo zdravlja Republike Srbije. Nacionalni vodič dobre kliničke prakse za dijagnostikovanje i lečenje karcinoma dojke.
103. Bruening W, Fontanarosa J, Tipton K, Treadwell JR, Launders J, Schoelles K. Systematic review: comparative effectiveness of core-needle and open surgical biopsy to diagnose breast lesions. *Ann Intern Med.* 2010;152(4):238-46.
104. Parker SH, Burbank JRJ, et al. Percutaneous large-core breast biopsy: a multi-institutional study. *Radiology* 1994;193:359–64.
105. Schueller G, Schueller-Weidekamm C, Helbich TH. Accuracy of ultrasound-guided, large-core needle breast biopsy. *Eur Radiol.* 2008;18:1761–73.
106. Bevers TB, Anderson BO, Bonaccio E, et al. NCCN clinical practice guidelines in oncology: breastcancer screening and diagnosis. *J Natl Compr Canc Netw.* 2009 Nov; 7(10):1060–96.
107. Sainsbury RC. Breast. In: Normal WS, Balstrude C K, P. Ronan O’Connell, eds. *Baily and Love’s Short Practice of Surgery.* 25th ed. London: Edward Aranold Ltd; 2008. p. 827-35.
108. Karki O, Kunwar D, De A. Benign Breast Diseases: Profile at a Teaching Hospital. *American Journal of Public Health Research* 2015; 3(4A): 83-6.
109. American Cancer Society (ACS). (2014, Jan. - Last revised). Breast cancer: detailed guide. Accessed Jul. 2, 2018, from <http://www.cancer.org/cancer/breastcancer/detailedguide>.
110. Advisory Committee on Cancer Prevention. Recommendation on cancer screening in the European Union. *Eur J Cancer.* 2000;36:1473-78.
111. Mandelson TM, Oestreicher N, Porter LP, Wite D, Finder AC, Taplin HS, White E. Breast Density as a Predictor of Mammographic Detection Comparison of Interval- and Screen-Detected Cancers. *Journal of the National Cancer Institute.* 2000 July; 92 (13): 1081-1087.

112. Harvey AJ, Bovbjerg EV. Quantitative Assessment of Mammographic Breast Density: Relationship with Breast Cancer Risk. *Radiology* 2004; 230:29–41.
113. Boyd FN, Lockwood AG, Byng WJ, Tritchler LD, Yaffe JM. Mammographic Densities and Breast Cancer Risk. *Cancer Epidemiol. Biomarkers & Prevention*. 1998 December; 7(33): I44.
114. Vachon MC, Brandt RK, Ghosh K, et al. Mammographic Breast Density as a General Marker of Breast Cancer Risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007;16:43-49.
115. Boyd FN, Martin JL, Yaffe JM, Minkin S. Mammographic density and breast cancer risk: current understanding and future prospects. *Breast Cancer Research* 2011, 13:223.
116. Boyd FN, Guo H, Martin JL, Sun L, Stone J, Fishell E, Jong AR, Hislop G, Chiarelli A, Minkin S, Yaffe JM. Mammographic Density and the Risk and Detection of Breast Cancer. *N Engl J Med* 2007;356:227-36.
117. Valerie A. McCormack AV, dos Santos Silva I. Breast Density and Parenchymal Patterns as Markers of Breast Cancer Risk: A Meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006;15:1159-1169.
118. McDonald ES, Schopp JG, Peacock S, DeMartiniWB, Rahbar H, Lehman CD, et al. Diffusion-weighted MRI: association between patient characteristics and apparent diffusion coefficients of normal breast fibroglandular tissue at 3 T. *AJR AmJ Roentgenol* 2014;202(5):W496–502.
119. Klifa C, Carbadillo-Gamio J, Wilmes L, Laprie A, Shepherd J, Gibbs J, et al. Magneticresonance imaging for secondary assessment of breast density in a high risk cohort. *Magn Reson Imaging* 2010;28(1):8–15.
120. Thompson DJ, LeachMO, Kwan-LimG, Gayther SA, Ramus SJ, Warsi I, et al. Assessingthe usefulness of a novel MRI-based breast density estimation algorithm in a cohortof women at high genetic risk of breast cancer: the UK MARIBS study. *Breast CancerRes* 2009;11(6):R80.

121. Orel SG, Kay N, Reynolds C, Sullivan DC. BI-RADS categorization as a predictor of malignancy. *Radiology* 1999 Jun;211(3):845-50.
122. Masroor I. Prediction of benignity or malignancy of a lesion using BI-RADS. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2005 Nov;15(11):686-8.
123. Lee JH, et al. Clinicopathological features of infiltrating lobular carcinomas comparing with infiltrating ductal carcinomas: a case control study *World Journal of Surgical Oncology* 2010; 8:34.
124. Kumar M, Ray K, Harode S, Wagh DD. The pattern of benign breast disease in rural hospital in India. *East Central African J Surg*. 2010;15:59-64.
125. Bansal R, Shah V, Aggarwal B. Qualitative and quantitative diffusion-weighted imaging of the breast at 3 T – A useful adjunct to contrast-enhanced MRI in characterization of breast lesions. *Indian J Radiol Imaging*. 2015 Oct-Dec; 25 (4): 397-403.
126. Awad FM (2015) Threshold of Apparent Diffusion Coefficient in the Differentiation between Benign and Malignant Breast Lesions on MR Mammography. *J Med Diagn Meth* 4: 1000.172R. doi:10.4172/2168-9784.1000.172R
127. Abdulghaffar W, Tag-Aldeen M. Role of diffusion-weighted imaging (DWI) and apparent diffusion coefficient (ADC) in differentiating between benign and malignant breast lesions. *Egypt J Radiol Nucl Med*. 2013;44:945–51.
128. Mi JP, Eun SC, Bong JK. Etal: the role of diffusion-weighted imaging and the apparent diffusion coefficient (ADC) values for breast tumors. *Korean J Radiol* 2007;8:390–6.
129. Stadlbauer A, Bernt R, Gruber S, et al. Diffusion-weighted MR imaging with background body signal suppression (DWIBS) for the diagnosis of malignant and benign breast lesions. *Eur Radiol* 2009;19(10):2349–56
130. Bogner W, Gruber S, Pinker K, Grabner G, Stadlbauer A, Weber M, et al. Diffusion weighted MR for differentiation of breast lesions at 3.0 T: how does

- selection of diffusion protocols affect diagnosis? *Radiology* 2009;253:341–51.
131. Plaza MJ, Morris EA, Thakur SB. Diffusion tensor imaging in the normal breast: influences of fibroglandular tissue composition and background parenchymal enhancement. *Clin Imaging*. 2016;40:506-11.
 132. Min et al. Differential diagnosis of benign and malignant breast masses using diffusion-weighted magnetic resonance imaging. *World Journal of Surgical Oncology* (2015); 13:32. doi 10.1186/s12957-014-0431-3
 133. Luo J, Liu Y, Zhang X, Shi L. Application of diffusion weighted magnetic resonance imaging to differential diagnosis of breast diseases. *Chin J Cancer*. 2007;26:168–71.
 134. Woodhams R, Ramadan S, Stanwell P, Sakamoto S, Hata H, Ozaki M, et al. Diffusion-weighted imaging of the breast: principles and clinical applications. *Radiographics*. 2011;31:1059–84.
 135. Pereira FPA, Martins G, Figueiredo E, Domingues MNA, Domingues RC, da Fonseca LMB, et al. Assessment of breast lesions with diffusion-weighted MRI: comparing the use of different b values. *AJR Am J Roentgenol*. 2009;193:1030–5.
 136. Agner, S.C., Soman, S., Libfeld, E. et al. Textural Kinetics: A Novel Dynamic Contrast-Enhanced (DCE)-MRI Feature for Breast Lesion Classification. *J Digit Imaging* (2011) 24: 446. <https://doi.org/10.1007/s10278-010-9298-1>.
 137. Kuhl CK, Mielcareck P, Klaschik S, Leutner C, Wardelmann E, Gieske J, Schild HH. Dynamic breast MR imaging: are signal intensity time course data useful for differential diagnosis of enhancing lesions. *Radiology*. 1999; 211:101–110.
 138. Schnall MD, Blume J, Bleumke DA, DeAngelis GA, DeBruhl N, Harms S, Heywang-Kobrunner SH, Hylton N, Kuhl C, Pisano ED, Causer P, Schnitt SJ, Thickman D, Stelling CB, Weatherall PT, Lehman C, Gastonis CA: Diagnostic architectural and dynamic features at breast MR imaging: multicenter study. *Radiology*. 2006; 238(1):42–53.

139. Gibbs P, Turnbull WL. Textural Analysis od Contrast-Enhanced MR Images of the Breast. *Magnetic resonance im Medicine*. 2003; 50: 92-98.
140. Hauth EAM, Jaeger HJ, Maderwald S, Muehler A, Kimmig R, Forsting M. Quantitative 2- and 3-dimensional analysis of pharmacokinetic model-derived variables for breast lesions in dynamic, contrast-enhanced MR mammography. *European Journal of Radiology*. 2008 May; 66 (2): 300-308.
141. Gianfelice D, Khiat A, Amara M, Belblidia A, Boulanger Y. MR Imaging-guided Focused Ultrasound Surgery of Breast Cancer: Correlation of Dynamic Contrast-enhanced MRI with Histopathologic Findings. *Breast Cancer Res Treat*. 2003; 82: 93. <https://doi.org/10.1023/B:BREA.0000003956.11376.5b>
142. Kinne DW, Butler JA, Kimmel M, Flehinger BJ, Menendez- Botet C, Schwartz M. Estrogen receptor protein of breast cancer in patients with positive nodes. High recurrence rates in the postmenopausal estrogen receptor-negative group. *Arch Surg*. 1987; 122: 1303–1306.
143. Parl FF, Schmidt BP, Dupont WD, Wagner RK. Prognostic significance of estrogen receptor status in breast cancer in relation to tumor stage, axillary node metastasis, and histopathologic grading. *Cancer*. 1984; 54: 2237–2242.
144. Pichon MF, Broet P, Magdelenat H, et al. Prognostic value of steroid receptors after long-term follow-up of 2257 operable breast cancers. *Br J Cancer*. 1996; 73: 1545–1551.
145. Trendell-Smith NJ, Peston D, Shousha S. Adenoid cystic carcinoma of the breast: a tumour commonly devoid of oestrogen receptors and related proteins. *Histopathology*. 1999; 35: 241–248.
146. Rosen PP, Cranor ML. Secretory carcinoma of the breast. *Arch Pathol Lab Med*. 1991; 115: 141–144.
147. Zhou BP, Hung MC. Dysregulation of cellular signaling by HER2/ neu in breast cancer. *Semin Oncol*. 2003; 30(5 suppl 16): 38–48.
148. Lohrisch C, Piccart M. An overview of HER2. *Semin Oncol*. 2001; 28(6

- suppl 18): 3–11.
149. Hartmann LC, Ingle JN, Wold LE, et al. Prognostic value of c-erbB2 overexpression in axillary lymph node positive breast cancer. Results from a randomized adjuvant treatment protocol. *Cancer*. 1994; 74: 2956–2963.
 150. Bezwoda WR. c-erb-B2 expression and response to treatment in metastatic breast cancer. *Med Oncol*. 2000; 17: 22–28.
 151. Eun Young Yoo, et al. Invasive Lobular Carcinoma: MRI Features and Clinicohistological Characteristics According to the ER, PR, and HER2 Statuses. *Investigative Magnetic Resonance Imaging*. 2015; 19: 137-145.
 152. Lee SH, Cho N, Kim SJ, et al. Correlation between high resolution dynamic MR features and prognostic factors in breast cancer. *Korean J Radiol* 2008;9:10-18
 153. Szabo BK, Aspelin P, Kristoffersen Wiberg M, Tot T, Bone B. Invasive breast cancer: correlation of dynamic MR features with prognostic factors. *Eur Radiol* 2003;13:2425-2435
 154. Teifke A, Behr O, Schmidt M, et al. Dynamic MR imaging of breast lesions: correlation with microvessel distribution pattern and histologic characteristics of prognosis. *Radiology* 2006;239:351-360.
 155. Jeh SK, et al. Correlation of the Apparent Diffusion Coefficient Value and Dynamic Magnetic Resonance Imaging Findings With Prognostic Factors in Invasive Ductal Carcinoma. *J Magn Reson Imaging* 2011;33:102–109.
 156. Wang Y, Ikeda DM, Narasimhan B, et al. Estrogen receptor-negative invasive breast cancer: imaging features of tumors with and without human epidermal growth factor receptor type 2 overexpression. *Radiology* 2008;246:367–375.
 157. Chang YW, Kwon KH, Choi DL, et al. Magnetic resonance imaging of breast cancer and correlation with prognostic factors. *Acta Radiol* 2009;50:990–998.
 158. Uematsu T, Kasami M, Yuen S. Triple-negative breast cancer: correlation

- between MR imaging and pathologic findings. *Radiology* 2009;250:638–647.
159. Youk JH, Son EJ, Chung J. et al. Triple-negative invasive breast cancer on dynamic contrast-enhanced and diffusion-weighted MR imaging: comparison with other breast cancer subtypes. *Eur Radiol* 2012; 22: 1724. <https://doi.org/10.1007/s00330-012-2425-2>
160. Tan SL, Rahmat K, Rozalli FI, Mohd-Shah MN, Aziz YF, Yip CH, et al. Differentiation between benign and malignant breast lesions using quantitative diffusion-weighted sequence on 3 T MRI. *Clin Radiol*. 2014;69(1):63-71.
161. Kim SH, Cha ES, Kim HS, Kang BJ, Choi JJ, Jung JH, Park YG, Suh YJ. Diffusion-Weighted Imaging of Breast Cancer: Correlation of the Apparent Diffusion Coefficient Value with Prognostic Factors. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. 2009; 30:615–620.
162. Choi SY, Chang YW, Park HJ et al. Correlation of the apparent diffusion coefficient values on diffusion-weighted imaging with prognostic factors for breast cancer. *The British Journal of Radiology*. 2012; 85: e474–e479.
163. Mori N, Ota H, Mugikura S, Takasawa C, Ishida T, Waranabe G, Tada H, Watanaba M, Takase K, Takahashi S. Luminal-Type Breast cancer: Correlation of Apparent Diffusion Coefficients with the Ki-67 Labeling Index. *Radiology*. 2015; 274(1): 66-73.

Овај Образац чини саставни део докторске дисертације, односно докторског уметничког пројекта који се брани на Универзитету у Новом Саду. Попуњен Образац укоричити иза текста докторске дисертације, односно докторског уметничког пројекта.

План третмана података

Назив пројекта/истраживања
Корелација контрастне магнетно-резонантне мамографије и дифузионог имиџинга у компарацији са патохистолошким налазом
Назив институције/институција у оквиру којих се спроводи истраживање
а) Центар за имиџинг дијагностику, Института за онкологију Војводине
Назив програма у оквиру ког се реализује истраживање
Истраживање је изведено за потребе израде докторске дисертације, није рађено у оквиру пројектних активности другог типа.
1. Опис података
<i>1.1</i> Врста студије Кохортна, делом ретроспективна, делом проспективна опсервациона студија. <u>Докторска дисертација</u> <i>1.2</i> Врсте података а) <u>квантитативни</u> б) <u>квалитативни</u> <i>1.3.</i> Начин прикупљања података а) анкете, упитници, тестови б) <u>клиничке процене, медицински записи, електронски здравствени записи</u> в) генотипови: навести врсту _____ г) административни подаци: навести врсту _____

д) узорци ткива: навести врсту _____

ђ) снимци, фотографије: навести врсту **мамографски снимци, МР мамографски снимци**

е) текст, навести врсту **литература**

ж) мапа, навести врсту _____

з) остало: описати **експериментални подаци-мерења на дифузионом и контрастном МР прегледу дојки**

1.3 Формат података, употребљене скале, количина података

1.3.1 Употребљени софтвер и формат датотеке:

а) Excel фајл, датотека **.xlsx**

б) SPSS фајл, датотека **.spv**

в) PDF фајл, датотека **.pdf**

г) Текст фајл, датотека **.docx**

д) JPG фајл, датотека **.jpg, .jpeg**

е) Остало, датотека _____

1.3.2. Број записа (код квантитативних података)

а) број варијабли **велики број варијабли**

б) број мерења (испитаника, процена, снимака и сл.) **велики број мерења**

1.3.3. Поновљена мерења

а) да

б) **не**

Уколико је одговор да, одговорити на следећа питања:

а) временски размак између поновљених мера је _____

б) варијабле које се више пута мере односе се на _____

в) нове верзије фајлова који садрже поновљена мерења су именоване као _____

Напомене: _____

Да ли формати и софтвер омогућавају дељење и дугорочну валидност података?

а) **Да**

б) Не

Ако је одговор не, образложити _____

2. Прикупљање података

2.1 Методологија за прикупљање/генерисање података

2.1.1. У оквиру ког истраживачког нацрта су подаци прикупљени?

а) експеримент, навести тип мерење и анализа видљивог коефицијента дифузије на магнетно-резонантном прегледу дојке, морфолошке и кинетичке анализе на контрастном магнетно-резонантном прегледу дојки

б) корелационо истраживање, навести тип

корелациона и регресиона анализа прикупљених података, истраживање на здравим људима и упоређивање варијабли

ц) анализа текста, навести тип прикупљање података из литературе

д) остало, навести шта _____

2.1.2 Навести врсте мерних инструмената или стандарде података специфичних за одређену научну дисциплину (ако постоје).

Магнетно-резонантни (MP) преглед дојки рађен је на скенеру јачине 3T (TRIO, Siemens) са специјалном 36-каналном завојницом. Снимање се ради у лежећем ставу, потрбушке. Конвенционални MP протокол укључује “non-fat-suppressed T2-weighted turbo spin-echo” цеквенцу и “non-fat-suppressed” и “unenanced” секвенцу, те “contrast-enhanced fat-suppressed 3D T1-weighted fast low angle shot” (FLASH) секвенцу у аксијалној равни. Рутински протокол подразумева и обавезну примену интравенског контраста у дози од 0,1 ml/kg, брзином 2,5 ml/s, након чега се инјектује физиолошки раствор у количини од 25 ml. Параметри за динамска постконтрастна испитивања су били: TR/TE 4.2/1.6 ms, угао окретања 15°, ФОВ 340x340 mm, матрикс 512 x 410, дебљина слајса 2 mm, аквизиција 1 и време аквизиције 86 s. Дифузиони MP преглед се радио пре апликације контраста, ЕПИ (енг. Echo planar) секвенцом у аксијалној равни, уз коришћење анализа б-вредности 750, 1000 и 1500 s/mm². Примењени параметри су били: TR/TE 8400/98 ms, ФОВ 340 x 170 mm, матрикс 192 x 96 и дебљина слајса 4 mm. АДЦ мапе су аутоматски креиране кориштењем софтвера обезбеђеног од стране произвођача MP система (Synco, Healthcare). Избор регије од интереса (енг. Region of Interest, скр. ROI) вршио се мануелним обележавањем и позиционирањем истих на дифузионој мапи у аксијалној равни. ROI је постављан на солидне делове сваке лезије, избегавајући цистичне компоненте. Обрада добијених снимака вршена је на радној станици “Syringo”.

Морфолошке и кинетичке анализе извођене су на постконтрастним снимањима. Налази су класификовани према БИРАДС категоријама (енг. Breast Imaging Reporting and Data System; скр. БИРАДС).

Мамографска структура паренхима дојке је процењена у складу са препорукама и класификацијом америчког колеџа за радиологију (енг. American College of Radiology; скр. АЦР) и класификована у 4 групе према субјективној процени дистрибуције фиброгландуларног и масног ткива у дојци.

Узорци ткива за патохистолошки налаз и постављање коначне дијагнозе добијени су перкутаном биопсијом („core“ биопсија) или хируршком ексцизијом. Патохистолошки извештај је подразумевао тип лезије (бенигно/малигно) и подврсту налаза по Класификацији тумора дојке СЗО и Класификацији бенигнух лезија по Дупонту. Хормонски рецепторски статус се одређивао имунохистохемијски, а Хер2 ретестирање код недефинисаног 2+ статуса „in situ” хибридикацијом СИСХ (енг. Silver-Enhanced In Situ Hybridization; скр. СИСХ).

2.2 Квалитет података и стандарди

2.2.1. Третман недостајућих података

а) Да ли матрица садржи недостајуће податке? Да **Не**

Ако је одговор да, одговорити на следећа питања:

- а) Колики је број недостајућих података? _____
- б) Да ли се кориснику матрице препоручује замена недостајућих података? Да Не
- в) Ако је одговор да, навести сугестије за третман замене недостајућих података

2.2.2. На који начин је контролисан квалитет података? Описати

Квалитет података је контролисан применом статистичких тестова, одбацивањем екстрема и валидацијом добијених података.

2.2.3. На који начин је извршена контрола уноса података у матрицу?

Контрола уноса података у матрицу је изведена поређењем добијених података са литературним подацима.

3. Третман података и пратећа документација

3.1. Третман и чување података

3.1.1. Подаци ће бити депоновани у **Репозиторијуму докторских дисертација на Универзитету у Новом Саду.**

3.1.2. URL адреса **<https://cris.uns.ac.rs/searchDissertations.jsf>**

3.1.3. DOI _____

3.1.4. Да ли ће подаци бити у отвореном приступу?

- a) Да
- б) Да, али после ембарга који ће трајати до _____
- в) Не

Ако је одговор не, навести разлог _____

3.1.5. Подаци неће бити депоновани у репозиторијум, али ће бити чувани.

Образложење

3.2 Метаподаци и документација података

3.2.1. Који стандард за метаподатке ће бити примењен? _____

3.2.1. Навести метаподатке на основу којих су подаци депоновани у репозиторијум.

Ако је потребно, навести методе које се користе за преузимање података, аналитичке и процедуралне информације, њихово кодирање, детаљне описе варијабли, записа итд.

3.3 Стратегија и стандарди за чување података

3.3.1. До ког периода ће подаци бити чувани у репозиторијуму? 5 година након одбране

докторске дисертације

3.3.2. Да ли ће подаци бити депоновани под шифром? Да Не

3.3.3. Да ли ће шифра бити доступна одређеном кругу истраживача? Да Не

3.3.4. Да ли се подаци морају уклонити из отвореног приступа после извесног времена?

Да Не

Образложити

4. Безбедност података и заштита поверљивих информација

Овај одељак МОРА бити попуњен ако ваши подаци укључују личне податке који се односе на учеснике у истраживању. За друга истраживања треба такође размотрити заштиту и сигурност података.

4.1 Формални стандарди за сигурност информација/података

Истраживачи који спроводе испитивања с људима морају да се придржавају Закона о заштити података о личности (https://www.paragraf.rs/propisi/zakon_o_zastiti_podataka_o_licnosti.html) и одговарајућег институционалног кодекса о академском интегритету.

4.1.2. Да ли је истраживање одобрено од стране етичке комисије? Да Не

Ако је одговор Да, навести датум и назив етичке комисије која је одобрила истраживање

16. март 2016. године: Етичка комисија Института за онкологију Војводине

28. март 2016. године: Етичка комисија Медицинског факултета у Новом Саду

4.1.2. Да ли подаци укључују личне податке учесника у истраживању? Да Не

Ако је одговор да, наведите на који начин сте осигурали поверљивост и сигурност информација везаних за испитанике:

а) Подаци нису у отвореном приступу

б) Подаци су анонимизирани

ц) Остало, навести шта

5. Доступност података

5.1. Подаци ће бити

а) **јавно доступни**

б) доступни само уском кругу истраживача у одређеној научној области

ц) затворени

Ако су подаци доступни само уском кругу истраживача, навести под којим условима могу да их користе:

Ако су подаци доступни само уском кругу истраживача, навести на који начин могу приступити подацима:

5.4. Навести лиценцу под којом ће прикупљени подаци бити архивирани.

Ауторство некомерцијално делити под истим условима

6. Улоге и одговорност

6.1. Навести име и презиме и мејл адресу власника (аутора) података

Јелена Марић, maric.jelena@live.com

6.2. Навести име и презиме и мејл адресу особе која одржава матрицу с подацима

Јелена Марић, maric.jelena@live.com

6.3. Навести име и презиме и мејл адресу особе која омогућује приступ подацима другим истраживачима

Јелена Марић, maric.jelena@live.com