

**NAU NOM VE U MEDICINSKOG FAKULTETA
UNIVERZITETA U BEOGRADU**

Na sednici Nau nog ve a Medicinskog fakulteta u Beogradu, održanoj dana 24.decembra 2015. godine, imenovana je komisija za ocenu završene doktorske disertacije pod naslovom:

„Zna aj osiguranja i kontrole kvaliteta u dijagnosti koj i skrining mamografiji”

kandidata mr dr Tomislava Stanti a, zaposlenog u specijalisti koj ordinaciji “Dijagnosti ki centar Subotica”. Mentor je prof. dr or ije Šaranovi .

Komisija za ocenu završene doktorske disertacije imenovana je u sastavu:

1. Prof. dr Zorica Miloševi , vanredni profesor, Institut za onkologiju i radiologije Srbije, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu.
2. Prof. dr Sanja Stojanovi , redovni profesor , Centar za radiologiju Klini kog centra Vojvodine, Medicinski fakultet Univerziteta u Novom Sadu.
3. Doc. dr Vesna Plešinac-Karapandži , docent, Institut za onkologiju i radiologije Srbije, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu.

Na osnovu analize priložene doktorske disertacije, komisija za ocenu završene doktorske disertacije jednoglasno podnosi Nau nom ve u Medicnskog fakulteta slede i

IZVEŠTAJ

A) Prikaz sadržaja doktorske disertacije

Doktorska disertacija mr sci dr Tomislava Stanti a napisana je na 65 strana i podeljena je na slede a poglavlja: uvod, ciljevi rada, materijal i metode, rezultati, diskusija, zaklju ci i literatura. U disertaciji se nalazi ukupno7 grafikona, 4 tabele i 2 slike. Doktorska disertacija sadrži sažetak na srpskom i engleskom jeziku, biografiju kandidata i podatke o komisiji.

U **uvodu** je definisana anatomija dojke , te su posebno prikazani krvni i limfni sudovi dojke, nervni sistem dojke, kao i miši na podloga. Naro ito su istaknuknuta povezanost karcinoma dojke sa faktorima sredine, genetskim nasle em, te denzitetom tkiva dojke, koji uti e na otežanu mamografsku detekciju. Navedena je mogu a povezanost karcinoma dojke i gojaznosti,odnosno nivoa adipocitokina, u skladu sa najnovijim nau nim istraživanjima na ovom polju koja pokazuju direktan uticaj pojedinih adipocitokina na proliferaciju i invazivni kapacitet elija karcinoma dojke.

Istaknuto je da , sem navedenih faktora, na pojavu karcinoma dojke imaju uticaja i starosna dob, socijalna sredina, jonzuju e zra enje, koriš enje oralnih kontraceptiva, pojedine benigne lezije u dojkama, kao i upotreba antiperspirantnih kozmeti kih sredstava.

U uvodu je tako e predstavljena mamografija, neinvazivna radiološka metoda pregleda dojki, kao zlatni standard u ranom otkrivanju karcinoma dojke. Nakon kratkog prikaza istorijata ove dijagnosti ke metode, detaljno je opisana interakcija tkiva dojke i x-zraka.

Mamografski aparati su u radu jasno izdiferencirani: prikazani su analogni mamografski aparati, zajedno sa njihovim specifi nim karakteristikama, te digitalni mamografski aparati i na in njihovog funkcionisanja, sa posebnim osvrtom na tehnike mamografskog snimanja.

Posebna pažnja poklonjena je mamografskom skriningu karcinoma dojke u svetu i u Srbiji. Istaknuti su I ciljevi Nacionalnog programa skrininga za rak dojke.

U uvodu su precizno definisani i pojmovi kvaliteta snimka u mamografiji, kao i doza u mamografiji. Naro ito je istaknuto da je kvalitet snimka u mamografiji od najve e važnosti, s obzirom na to da su posledice lošeg kvaliteta snimka mnogobrojne. Naglašeno je da je kvalitet snimka vrlo zavistan od subjektivne interpretacije vizuelnih podataka i da nema eksplicitnu analiti ku definiciju, te je potrebno ustanoviti optimalnu praksu.

Kontrola kvaliteta definisana je kao preduslov za uspešnu kliničku i skrining mamografiju i uspostavljanje ključnih elemenata kvaliteta ove dijagnostičke metode, kao što su multidisciplinarnost, kontinualna edukacija, evaluacija, efektivnosti i minimizacija štetnih efekata. Istaknuto je da je kontrola kvaliteta podjednako značajna za analogne i za digitalne mamografske jedinice. U uvodu su jasno navedene i faze implementacije protokola za kontrolu kvaliteta.

Ciljevi rada su precizno definisani. Disertacija je podeljena u dva dela, te su tako i ciljevi dvojadi: u prvoj fazi doktorska teza ima za cilj identifikaciju slabih tačaka mamografske prakse u Srbiji te definisanje predloga korektivnih mera, a uzimaju i u obzir godišnja radna opterećenja, njihovu distribuciju i dostupnu dijagnostičku opremu. U drugoj fazi cilj ove disertacije je da evaluiira analognu i digitalnu mamografiju, u smislu kvaliteta slike i primljene doze zračenja, a kao prvi korak u procesu optimizacije, slede i uvođenje digitalne mamografije u kliničku praksu.

Poglavlje **Materijal i metode** u skladu je sa dvojakim ciljevima doktorske teze. Precizno su navedeni materijali i metodi upotrebljeni u prvoj i u drugoj fazi doktorske teze.

U prvoj fazi analizirano je 20 reprezentativnih mamografskih jedinica korišćenjem Protokola kontrole kvaliteta za analognu mamografsku opremu. Proučavani su rentgenska cev, generator, obrada filma, kvalitet snimka i primljena doza zračenja.

Druga faza studije je uključila 387 asimptomatskih pacijentkinja, distribuiranih na pregled na analognim i digitalnim mamografskim aparatima (109 i 287 pacijentkinja, respektivno), uz naknadno razumanje srednje glandularne doze, te procenu kvaliteta slike.

U poglavlju **Rezultati** detaljno su opisani i jasno predstavljeni svi dobijeni rezultati.

Diskusija je napisana jasno i pregledno, uz prikaz podataka drugih istraživanja sa uporednim pregledom dobijenih rezultata doktorske disertacije.

Zaključci sažeto prikazuju najvažnije nalaze koji su proistekli iz rezultata rada. Korišćena **literatura** sadrži spisak od 82 reference.

B) Kratak opis postignutih rezultata

Ovo istraživanje je pokazalo da postoji potreba za optimizacijom zaštite od zračenja i obuke osoblja u mamografskoj praksi u Srbiji, te je ukazalo i na superiornost digitalne mamografije u odnosu na analognu u pogledu nekoliko parametara.

Od svih 20 mamografskih jedinica, posmatranih u prvoj fazi studije, samo jedna je u potpunosti odgovarala zahtevanim karakteristikama, dok su ostale jedinice zahtevale implementaciju korektivnih mera.

Dobijeni rezultati pokazuju širok opseg indikatora kvaliteta snimka: visoka kontrastna rezolucija varira od 5,6 do 14,3 lp/mm, dok je nisko-kontrastna rezolucija bila u opsegu od 1,8 do 5,0 lp/mm. Imaju i u vidu minimalno prihvatljiv nivo visoko kontrastne rezolucije, ovaj parametar, vezan za oštrinu snimka, je bio suboptimalan u 90% od posmatranih lokaliteta. Sli ni nalazi odnose se i na sve slu ajeve niske kontrastnosti i niske detektabilnosti mikrokalcifikacija. U zna ajnom broju centara (40-90%), grani na kontrastna detektabilnost je bila manja od minimalno zahtevane (1,2, 5 i 8% za detalje od 6 mm, 0,5 mm, i 0,25 mm dijametra, respektivno).

U vezi sa dozom za stadardnu dojku, srednje vrednosti i povezani opseg za MGD i incidentna vazдушna kerma za svih 20 mamografskih jedinica su bili 10 (2,3-20) mGy i 1,8 (0,40-4,3) mGy, respektivno. U 40% mamografskih jedinica, MGD je bila viša od dostižnih 2mGy i, u jednoj mamografskoj jednici, ak i viša od prihvatljivih 3 mGy. Tre a etvrtina distribucije izmerenih vrednosti MGD je bila 2,3 mGy. Ovu vrednost bi trebalo posmatrati kao preliminarni dijagnosti ki referentni nivo (engl. diagnostic reference level - DRL) za mamografsku praksu u Srbiji.

Povišene vrednosti primljene doze mogu se povezati sa neadekvatnim sistemima receptora snimka i nepodobnim tehni kim faktorima ekspozicije. Ovi nalazi ukazuju na uticaj koji drugi faktori mamografskog lanca imaju na kvalitet snimka i dozu, kao i na potrebu za regularnom kalibracijom AEC.

Nije registrovana signifikantna korelacija izme u kvaliteta snimka i doze. Uo eno je da su ekstremno niske doze povezane sa subeksponiranim snimcima i suboptimalnom opti kom gustinom. U svakom slu aju, visoke doze ne koreliraju sa dobrim kvalitetom snimka.

Prikazano je da su rendgen cev i generator najstabilniji elementi mamografskog dijagnosti kog lanca, pošto su u ve ini slu ajeva ispunjeni zahtevi protokola kontrole kvaliteta. Osnovni elementi nestabilnosti bili su povezani za receptorski sistem, proces obrade filma i uslove posmatranja snimka. Me u 20 mamografskih jedinica, samo u jednom slu aju se kontrola

kvaliteta sprovodila kao dnevna standardna praksa.

Folije nisu bile dovoljno estetske i menjane, i zbog prisustva ogrebotina, njihove senke su vidljive i na razvijenim filmovima. Prašina na radnim površinama i pojačavajuća kim folijama su se pokazale kao još jedan uzrok slikovnih problema.

U rezultatima je istaknuto da određeni broj mamografskih jedinica nije ispunjavao minimalne zahteve bilo za kliničku ili skrining mamografiju, a usled limitiranih tehničkih kapaciteta i zastarele tehnologije, kao što je nedostatak AEC, manuelne kompresije ili antirasipne rešetke.

Varijacija izmeru pojedinačnih pacijentkinja na dve vrste aparata je bila prisutna zbog razlike u merenju CBT, jačine kompresije ili AEC. Razlozi za to delimično mogu biti u izboru parametara ekspozicije, ali i u činjenici da su filmovi i folije od različitih proizvođača. Ovo navodi na potrebu unapređenja prakse i kvaliteta rada, zamenom sistema za recepciju slike i uvođenjem regularnih testova kontrole kvaliteta u Univerzitetскоj klinici.

MGD je bila 1,5 mGy i 2,1 mGy za CC projekciju, a 2,3 mGy i 2,1 mGy za MLO projekciju za FFDM i SFM, respektivno. Za neke projekcije ove vrednosti su bile blizu dijagnostički referentnog nivoa od 2,5 mGy. MGD dobijena za SFM je bila viša za CC projekciju, dok je MGD za MLO projekciju bila uporediva za FFDM i SFM, što se može objasniti izborom parametara ekspozicije, te kvalitetom snopa zračenja.

Pored vidljive diskrepance izmeru doze za pacijenta i za fantom, za SFM se uočava i odsustvo korelacije izmeru CBT i MGD za pacijente. Kod FFDM vrednosti doze za fantome a za različite CBT pokazuje slične trendove kao i doza za pacijente. Uočene razlike za istu CBT je rezultat različitog sastava (glandularnost) izmeru PMMA i prave dojke, i uočljivije su za deblju dojku kod FFDM.

Ovaj nalaz ukazuje da merenja doze na fantomu, koja su već postala deo osiguranja kvaliteta (QA) mogu biti korištena kao test za mamografsku praksu u određenim institucijama, kao i za poređenje doza na različitim mamografskim jedinicama.

Analiza kvaliteta snimaka je u ovoj studiji korištena za procenu mamografske prakse kao i za poređenje kvalitet snimaka izmeru različitim mamografskim jedinicama. Uprkos velikom broju

snimaka koji su ocenjeni kao prihvatljivi za oba modaliteta, za neke parametre postoji značajna razlika između SFM i FFDM. Visok procenat snimaka sa artefaktima na SFM ukazuje na činjenicu da se u praksi, u dijagnostici često koriste snimci suboptimalnog kvaliteta, verovatno iz razloga povećane tolerancije radiologa pri primeni kriterijuma kvaliteta snimka.

Nije registrovana signifikantna korelacija između kvaliteta snimka i doze. Uoči je da su ekstremno niske doze povezane sa subeksponiranim snimcima i suboptimalnom optičkom gustinom. U svakom slučaju, visoke doze ne koreliraju sa dobrim kvalitetom snimka.

U drugoj fazi ispitivanja, digitalna mamografija se pokazala superiornijom u sledećim parametrima: prisustvo artefakata ($p < 0,05$), vidljivost mikrokalcifikacija ($p < 0,05$), i vizualizacija tumorskih masa ($p < 0,05$).

Prikazani rezultati, demonstriraju i značajne razlike u receptorskom statusu, radiografskim tehnikama i karakteristikama opreme i procesu razvijanja filma, korišćeni su za identifikaciju postojećih problema i preporuka za neophodne korekcije.

C) Usporedna analiza doktorske disertacije sa rezultatima iz literature

Rezultati istraživanja sprovedenog u ovoj doktorskoj tezi u korelaciji su sa rezultatima do kojih su došli drugi istraživači.

Skaane et al u studiji iz 2003.godine, Oslo-I studiji, upoređuju i analognu i digitalnu mamografiju, otkrivaju da ne postoji značajna razlika u mogućnosti otkrivanja karcinoma između ova dva modaliteta.

Vinnicombe u studiji iz 2009.godine pod nazivom Full-Field Digital vs. Screen-Film Mammography: Comparison within the UK Breast Screening Program and Systematic Review of Published Data" objavljenoj u časopisu "Radiology" iznosi poređenje digitalne mamografije uz upoređivanje snimaka sa digitalnog filma i analognih mamografskih snimaka u mamografskom skrining programu u Velikoj Britaniji, korišćenjem meta-analize, te pokazuje da je stepen detekcije kod FFDM sličan onom kod SFM.

Del Turco et al u studiji iz 2007.godine takođe upoređuju dijagnostičku sposobnost digitalne i analogne mamografije, te zaključuje da je digitalna mamografija efektivnija od analogne, zbog

boljeg otkrivanja tumora i mikrokalifikacija, što odgovara rezultatima istraživanja u ovoj doktorskoj tezi.

Bosmans et al. u studiji iz 2013 .godine “Technical and Clinical Breast Cancer Screening Performance Indicators for Computed Radiography vs . Direct Digital Radiography”, upore uju i tehni ke i klini ke performance CR i FFDM, zaklju uju kako su klini ki skrining parametri sli ni kod obe metode, dok su radijacione doze kod CR oko 60% ve e nego kod FFDM. Sa fizi ko-tehni kog aspekta, FFDM je bolja od CR, i po pitanju doze i kvaliteta snimka.

Chiarelli et al. u sli noj kohortnoj studiji “Digital Compared with Screen-Film Mammography: Performance Measures in Concurrent Cohorts within an Organized Breast Screening Program M” upore uju sve tri metode (FFDM, CR i SFM). Što se ti e detekcije karcinoma DR i FFDM postižu sli ne rezultate, dok je CR zna ajno manje uspešna metoda. Ovaj zaklju ak je nametnuo potrebu za odvojeni monitoring CR kao modaliteta u programima skrininga.

Kako navode Borg et al. u studiji “Mammography Equipment Performance, Image Quality and Mean Glandular Dose in Malta”, pojedine studije isti u sumnju u efektivnost CR mamografije, jer je FFDM pokazala bolji kvalitet snimka i manju dozu zra enja.

Ova doktorska teza zaklju uje da prelaz od SFM ka FFDM mamografijama zahteva oprez, razumevanje digitalne tehnologije i specijalni trening operatera. Iako ovaj transfer eliminiše tehni ke razloge za loš kvalitet snimka te njihovo odbacivanje, ne-tehni ki razlozi, kao što je sposobnost operatera, ostaju , što je u skladu sa zaklju cima i studija Jablanovic et al. “Screen-Film vs. Digital Radiography of Sacroiliac Joints: Evaluation of Image Quality and Dose to Patients” i Skaane, P., “Studies Comparing Screen-Film Mammography and Full-Field Digital Mammography in Breast Cancer Screening: Updated Review” iz 2009.godine.

Kvalitet snimka zavisi od subjektivne interpretacije vizuelnih podataka, kako zaklju uje ova studija, ali i studije, Ciraj-Bjelac et al. “Image Quality and Dose in Mammography in 17 Countries in Africa, Asia and Eastern Europe: Results from IAEA Projects” iz 2012.godine i Ciraj-Bjelac et al. u studiji “Good Reasons to Implement Quality Assurance in Nation wide Breast Cancer Screening Programs in Croatia and Serbia: Results from a Pilot Study” iz 2011.godine.

D) Objavljeni radovi koji čine deo doktorske disertacije

1. Živković M., Stantić T., Ciraj-Bjelac O., Technical aspects of quality assurance in mammography: Preliminary results from Serbia, Nucl. Technol. Radiat, 25 (2010), 1, pp. 55-61
2. Stantić T., Ciraj-Bjelac O., Stojanović S., Basta-Nikolić M., Arandžić D., Stoiljković D., Screen-film versus full field digital mammography: Radiation dose and image quality in a large teaching hospital, Nuclear Technology & Radiation Protection: Year 2013, Vol.28, No.4, pp.1-8

E) Zaključak (obrazloženje naučnog doprinosa)

Doktorska disertacija „**Značaj osiguranja i kontrole kvaliteta u dijagnostici kojim se bavi skrining mamografiji**” dr Tomislava Stantića predstavlja originalni naučni doprinos u razumevanju značaja kontrole kvaliteta u mamografskoj praksi.

Ova studija je prva koja se u Srbiji bavi procenom mogućnosti prelaska SFM ka FFDM, te je ovim istraživanjem rasvetljen značaj definisanja kvaliteta snimka, čime bi se unapredila dijagnostika u mamografskoj praksi i sprečilo nepotrebno zračenje pacijenata.

Najvažniji doprinos studije je što je prospektivna i bazirana na kliničkim slučajevima. Nije postojala prethodna selekcija pacijentkinja, mamografije se radile paralelno, SFM i FFDM, dok su standardne metodologije korišćene za akviziciju i analizu snimaka. Ograničenje i nedostatak studije je nepostojanje centralnog očitavanja.

Rezultati studije ukazuju na aktuelnu kliničku praksu u bolnicama uključenim u studiju. Uz to, proces procene kvaliteta snimaka je dragoceno sredstvo u mamografskoj praksi, pošto umanjuje nivo subjektivnosti i fokusira radiologa na elemente kvaliteta snimaka.

Ovakvo ocenjivanje kvaliteta je dragoceni alat za optimizaciju radiološke zaštite pacijenta, povećanje svesti o važnosti kvalitetnih mamografskih snimaka, i, sledstveno smanjenje nepotrebnog zračenja pacijenata. Navedeno je posebno važno u pripremnoj fazi za opšti, populacioni skrining program mamografije, i njen prelaz sa SFM na FFDM.

Ova doktorska disertacija je urađena prema svim principima naučnog istraživanja. Ciljevi su bili precizno definisani, naučni pristup je bio originalan i pažljivo izabran, a metodologija rada

je bila savremena. Rezultati su pregledno i sistematično prikazani i diskutovani, a iz njih su izvedeni odgovarajući i zaključci.

Na osnovu svega navedenog, i imajući u vidu dosadašnji naučni rad kandidata, komisija predlaže Naučnom vešću u Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu da prihvati doktorsku disertaciju dr Tomislava Stanića i odobri njenu javnu odbranu radi sticanja akademske titule doktora medicinskih nauka.

U Beogradu, 9.03.2016.godine

Članovi Komisije:

Prof. dr Zorica Milošević

Prof. dr Sanja Stojanović

Doc. dr Vesna Plešinač-Karapandžić

Mentor:

Prof.dr Djordije Šaranović

Komentori:

Prof.dr Olivera Čiraj

Doc.dr Marina Hodoli
