

SVEUČILIŠTE U RIJECI
MEDICINSKI FAKULTET

Kristina Klarić

**EVALVACIJA KONTRASTNE DIGITALNE MAMOGRAFIJE I
RAZVOJ BODOVNIKA PREMA KLASIFIKACIJI BI-RADS**

Doktorski rad

Rijeka, 2024

SVEUČILIŠTE U RIJECI
MEDICINSKI FAKULTET

Kristina Klarić

**EVALVACIJA KONTRASTNE DIGITALNE MAMOGRAFIJE I
RAZVOJ BODOVNIKA PREMA KLASIFIKACIJI BI-RADS**

Doktorski rad

Mentorica rada: Petra Valković Zujić

Rijeka, 2024

UNIVERSITY OF RIJEKA

FACULTY OF MEDICINE

Kristina Klarić

**EVALUATION OF CONTRAST-ENHANCED DIGITAL
MAMMOGRAPHY AND DEVELOPEMENT OF A SCORING
SYSTEM BASED ON BI-RADS CLASSIFICATION**

Doctoral Dissertation

Supervisor: Petra Valković Zujić

Rijeka, 2024

Mentorica rada: izv. prof. dr Petra Valković Zujić, dr.med.

Doktorski rad obranjen je dana: _____

**na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Rijeci, pred
povjerenstvom u sastavu:**

1. _____

2. _____

3. _____

4. _____

5. _____

Rad ima 144 lista.

UDK : _____

EVALVACIJA KONTRASTNE DIGITALNE MAMOGRAFIJE I RAZVOJ BODOVNIKA PREMA KLASIFIKACIJI BI-RADS

SADRŽAJ

SADRŽAJ.....	VI
SAŽETAK.....	IX
ABSTRACT.....	X
1. UVOD.....	1
1.1. Embriologija i histologija dojke.....	1
1.2. Anatomska građa i fiziologija dojke.....	2
1.3. Razvojne anomalije	4
1.3.1. Atelija, amazija, amastija	4
1.3.2. Hipomastija/hipoplazija	4
1.3.3. Endokrini poremećaji.....	5
1.3.4. Ektodermalna displazija.....	5
1.3.5. Polandov sindrom	5
1.3.6. Tuberozna malformacija	6
1.3.7. Makromastija ili gigantomastija.....	6
1.3.8. Ektopično tkivo dojke, akcesorna bradavica, aberantno tkivo dojke	7
1.3.9. Pseudoangiomatozna stromalna hiperplazija (PASH).....	8
1.3.10. Hamartom	8
1.3.11. Ginekomastija	9
1.4. Bolesti dojke.....	11
1.4.1. Upalne promjene u dojci.....	11
1.4.1.1. Upalne i s upalom povezane promjene	11
1.4.1.1.1. Akutni mastitis i apsces dojke	12
1.4.1.1.2. Granulomatozni mastitis	13
1.4.1.1.3. Ektazija mliječnih kanalića	14
1.4.1.1.4. Nekroza masnoga tkiva	15
1.4.1.2. Prolifracije epitela i strome.....	16
1.4.1.2.1. Fibrocistične promjene.....	16
1.4.1.2.2. Ciste dojke	17
1.4.1.2.3. Galaktocele.....	18
1.4.2. Tvorevine u dojci.....	19

1.4.2.1. Dobroćudne novotvorine dojke	19
1.4.2.1.1. Fibroadenom	20
1.4.2.1.2. Lipom	22
1.4.2.1.3. Adenom	23
1.4.2.1.4. Hamartom	23
1.4.2.1.5. Intraduktalni papilom	24
1.4.2.1.6. Tumor granularnih stanica	25
1.4.2.2. Lezije dojke nejasnoga zloćudnog potencijala (B3 lezije).....	26
1.4.2.2.1. Atipična duktalna hiperplazija	26
1.4.2.2.2. Lobularni karcinom in situ i atipična lobularna hiperplazija	27
1.4.2.2.3. Ravna epitelna atipija	27
1.4.2.2.4. Radijalni ožiljak	28
1.4.2.2.5. Papilarne lezije	29
1.4.2.2.6. Filoidni tumor	30
1.4.2.3. Zloćudne bolesi dojke.....	31
1.4.2.3.1. Epidemiologija i čimbenici rizika nastanka karcinoma dojke	31
1.4.2.3.2. Histološka klasifikacija karcinoma dojke	32
1.4.2.3.3. Molekularna klasifikacija karcinoma dojke	35
1.4.2.3.4. Morfološka obilježja tumora dojke ovisno o imunofenotipu.....	37
1.5. BI-RADS klasifikacija radioloških nalaza.....	42
1.6. Slikovna dijagnostika bolesi dojke.....	45
1.6.1. Digitalna mamografija	45
1.6.2. Digitalna tomosinteza.....	49
1.6.3. Kontrastna digitalna mamografija.....	52
1.6.4. Ultrazvuk	57
1.6.5. Magnetna rezonancija.....	61
1.7. Kaiserov bodovnik.....	67
1.8. Dosadašnje spoznaje	69
2. HIPOTEZA I CILJEVI RADA	72
2.1. Hipoteza istraživanja	72
2.2. Ciljevi istraživanja	72
2.2.1. Opći cilj.....	72
2.2.2. Specifični ciljevi.....	72
3. MATERIJALI I METODE	73

3.1 Statističke metode.....	86
4. REZULTATI.....	88
5. RASPRAVA.....	106
6. ZAKLJUČAK	111
7. POPIS LITERATURE	112
8. POPIS POKRATA.....	138
9. ŽIVOTOPIS	141

SAŽETAK

Naslov: Evalvacija kontrastne digitalne mamografije i razvoj bodovnika prema klasifikaciji BI-RADS.

Uvod: Cilj je ove studije procjena kontrastne digitalne mamografije (CEM-a) te usporedba lezija dojke na CEM-u i na magnetnoj rezonanciji (MR-u) dojke na osnovu pet morfoloških i dinamičkih obilježja lezije. Predlažemo dijagram tijeka, odnosno bodovnik za klasifikaciju lezija dojke u BI-RADS sustav na CEM-u temeljen na postojećemu bodovniku za klasifikaciju lezija dojke u BI-RADS sustav na MR-u, koji se zove Kaiserov zbroj (KS, prema engl. *Kaiser score*).

Materijali i metode: U studiju je uključen 81 ispitanik (žene i muškarci prosječne dobi $61,6 \pm 11,8$ godina). Kod svih je ispitanika uočeno patološko zasjenjenje na nalazu digitalne mamografije (MG-a). Ispitanicima je učinjen ultrazvuk dojke (UZV), CEM, MR i biopsija sumnjivih lezija širokom iglom (CNB, prema engl. *core-needle biopsy*). Biopsijom su kod 58 ispitanika potvrđene zloćudne lezije, a kod 23 ispitanika dobroćudne lezije. Za sve je lezije izračunat KS.

Rezultati: Kod pacijenata sa zloćudnim lezijama KS dobiven MR-om bio je 9 (IQR 8 – 9), njegov ekvivalent na CEM-u također je bio 9 (IQR 8 – 9), a BI-RADS je bio 5 (IQR 4 – 5). Kod pacijenata s dobroćudnim lezijama KS dobiven MR-om bio je 3 (IQR 2 – 3), njegov ekvivalent na CEM-u bio je 3 (IQR 1,7 – 5), a BI-RADS je bio 3 (IQR 0 – 4). Nije bilo značajne razlike između ROC-AUC vrijednosti CEM-a i MR-a ($p = 0,749$).

Zaključak: Nije bilo značajnih razlika u rezultatima KS-a između CEM-a i MR-a dojke. Bodovnik koji predlažemo za klasifikaciju lezija dojke u BI-RADS sustav na CEM-u može biti upotrijebljen u kliničkoj praksi jednako već postojećemu bodovniku za MR.

Ključne riječi: kontrastna digitalna mamografija, magnetna rezonancija, rak dojke.

ABSTRACT

Title: Evaluation of Contrast-enhanced Mammography and Development of Flowchart for BI-RADS Classification of Breast Lesions.

Introduction: This study aims to evaluate contrast-enhanced digital mammography (CEM) and compare breast lesions on CEM and breast magnetic resonance imaging (MRI) using five morphological and dynamic characteristics of the lesions. We propose a flowchart, or a scoring system, for classifying breast lesions in the BI-RADS system on CEM, based on the existing scoring system for classifying breast lesions in the BI-RADS system on MRI, called the Kaiser score (KS).

Materials and methods: The study included 81 participants (both women and men of average age 61.6 ± 11.8 years) who exhibited pathological opacities on digital mammography (MG) findings. Breast ultrasound (US), CEM, MR, and Core-Needle Biopsy (CNB) of suspicious lesions were performed on the participants. Malignant lesions were confirmed by biopsy in 58 participants, while benign lesions were confirmed in 23 participants. KS was calculated for all lesions.

Results: In the patients with malignant lesions, the MRI-derived KS was 9 (IQR 8–9), its CEM equivalent was 9 (IQR 8–9), and BI-RADS was 5 (IQR 4–5). In patients with benign lesions, MRI-derived KS was 3 (IQR 2–3), its CEM equivalent was 3 (IQR 1.7–5), and BI-RADS was 3 (IQR 0–4). There was no significant difference between the ROC-AUC of CEM and MRI ($p = 0,749$).

Conclusion: There were no significant differences in Kaiser score results between breast CEM and MRI. The scoring system that we propose for classifying breast lesions in the BI-RADS system on CEM can be used in clinical practice, much as the existing scoring system for breast MRI.

Keywords: contrast-enhanced mammography; magnetic resonance imaging; breast cancer

1. UVOD

1.1. Embriologija i histologija dojke

Dojka je žlijezda svojstvena sisavcima sa specifičnom funkcijom stvaranja i izlučivanja mlijeka za potomstvo. To je posebna, visoko specijalizirana apokrina žlijezda čiji embrionalni razvoj, u početnoj fazi identičan u ženskih i muških fetusa, započinje u četvrtome tjednu fetalnoga života dvostrukim zadebljanjem ektoderma u ventralnome dijelu embrija, odnosno mliječnom linijom koja se proteže od pazušnih jama do preponskih regija s objiju strana. Mliječne linije brzo nestaju, osim primordijalnih mliječnih pupoljaka s objiju strana prsišta u razini četvrtoga međurebrenog prostora, koji nastaju u petome tjednu. U dvanaestome tjednu nastaje sekundarni pupoljak dojke, koji ima oblik lobula u zreloj dojci. Do dvadesetoga tjedna fetalnoga razvoja sekundarni pupoljci izduljuju se i granaju u uske kanale koji će na kraju formirati mliječne kanale. Ta je faza razvoja dojki inducirana hormonima posteljice koji prolaze do fetusa: progesteronom, hormonom rasta, faktorom rasta sličnim inzulinu, estrogenima, prolaktinom, kortikoidima kore nadbubrežne žlijezde i trijodtironinom. Rezultat je te stimulacije formiranje lobula žljezdanoga tkiva koji sadrže vlastite egzokrine mliječne kanale, a oni radijalno konvergiraju u retroareolarnome području stvarajući kolektivni mjehurić s udubljenjem i otvorom u koži. On se naknadno oblikuje u izbočinu na koži – pupoljak bradavice. U pupoljku su uzdužno i kružno raspoređena brojna glatka mišićna vlakna. Areola koja okružuje bradavicu formira se iz ektoderma u petome mjesecu fetalnoga života. Proces pigmentacije počinje u bradavici u trideset i drugome tjednu i traje do kraja trudnoće [1]. Temelj je histološke građe dojke duktalno-lobularni sustav odijeljen u pet do deset segmenata, koji počinje u acinusima te se terminalnim duktulima i duktusima otvara u velike mliječne kanale, koji se otvaraju na površini bradavice preko mliječnih sinusa. Acinusi su grupirani u nakupine koje formiraju lobule (terminalne duktalno-lobularne jedinice, TDLU). Stanična je obloga duktalno-lobularnoga sustava dvoslojna i sastoji se od unutarnjih (luminalnih) epitelnih stanica (kubičnih do cilindričnih epitela koji u laktaciji luče mlijeko) i vanjskih (bazalnih) mioepitelnih stanica. Bazalna membrana okružuje mliječne kanale, kanaliće i acinuse, sadrži kolagen tipa IV i laminin te označava granicu duktalno-lobularnoga sustava od

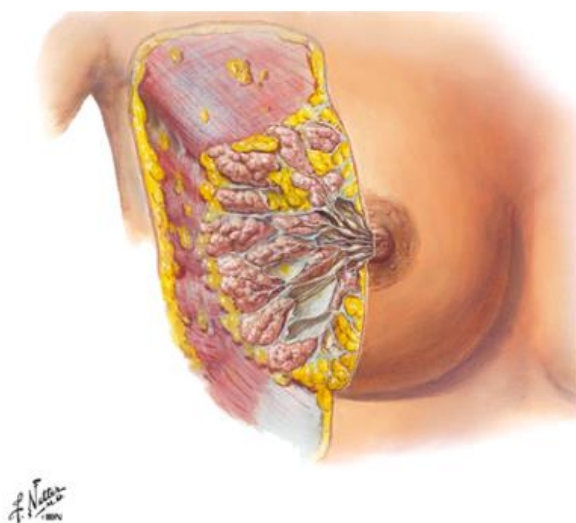
okolne strome. Prodiranje tumorskih stanica kroz sloj mioepitelnih stanica i bazalnu membranu definira invaziju zloćudnoga procesa. Stroma se sastoji od različitih količina vlaknastoga i masnoga tkiva te se može podijeliti na interlobularnu stromu, koja okružuje velike kanale i TDLU, te intralobularnu stromu, koja okružuje acinuse unutar TDLU-a. Potkožno tkivo areole građeno je od velikoga broja radijalno raspoređenih glatkih mišićnih vlakana. Glatki mišići u bradavici imaju spiralni tijek i stvaraju mrežu na vrhu kroz koju prolaze glavni mliječni kanali. Koža areole i bradavice sadrži melanocyte s različitim razinama zasićenosti pigmentom, koje dosežu svoj vrhunac u razdoblju spolne zrelosti. Koža areole sadrži i brojne lojne i apokrine žlijezde te snopove glatkih mišića [2].

1.2. Anatomska građa i fiziologija dojke

Dojka je građena od kože, masnoga tkiva i mliječne žlijezde koju čini od petnaest do dvadeset režnjeva, a oni su sačinjeni od režnjića. Režnjevi su raspoređeni zrakasto oko mamile, u koju mliječni duktusi koji se šire u mliječne sinuse odvođe mlijeko. Vezivna stroma razgraničava režnjeve i režnjiće, obavija cijelo žljezdano tkivo, povezuje ga i učvršćuje s kožom i pektoralnim mišićem. Slobodni su prostori između vezivnih tračaka ispunjeni masnim tkivom. Koža je dojke pomična prema podlozi i prema fasciji velikoga prsnog mišića. Dojka seže od trećega do šestoga rebra, a u poprečnome smjeru od sternalne do prednje ili srednje aksilarne linije. Nešto ispod sredine dojke nalazi se pigmentirano okruglo polje, areola, a u njezinu je središtu bradavica, u čijemu se vrhu otvara od petnaest do dvadeset odvodnih kanala mliječne žlijezde [3]. Pubertet je kod žena karakteriziran intenzivnim rastom dojki, u početku masnoga tkiva i periduktalnoga vezivnog tkiva, nakon čega raste žljezdano tkivo te se šire i izdužuju mliječni kanali. To se događa pod stimulacijom estrogena, hormona rasta i prolaktina, bez sudjelovanja progesterona. Razvoj dojki kod žena obično završava oko dvadesete godine života. Tijekom trudnoće dojke postižu zrelost za laktaciju pripremom alveola pod utjecajem kontinuiranoga rasta razine hormona progesterona, estrogena, prolaktina i placentalnoga laktogena. Nakon poroda prolaktin, koji proizvodi hipofiza, i somatomotropin, koji proizvodi posteljica, stimuliraju laktocite da proizvode mlijeko koje sadrži proteine, kazein

i alfa-laktalbumin te lipide. Pod utjecajem plača i sisanja novorođenčeta, ali i oksitocina koji se proizvodi u hipotalamusu i otpušta iz stražnjega režnja hipofize, mišićne stanice koje okružuju folikule počinju se kontrahirati. Kao rezultat toga mlijeko se oslobađa iz bradavice. Kada dojenje prestane, proizvodnja mlijeka također prestaje. Smanjenje hormonalne stimulacije tijekom perimenopauze (koja počinje nakon četrdesete godine života) dovodi do trajnoga mirovanja dojki i nestanka žljezdanoga tkiva, koje zamjenjuju vezivno i masno tkivo [1].

Na slici 1. prikazana je anatomska građa dojke, koja je podijeljena u režnjeve i režnjiće, odvojene fibroznim septumima. Režnjići se sastoje od alveola, od kojih intralobularni kanalići konvergiraju u interlobularne kanaliće. Interlobularni kanalići konvergiraju u mliječne kanale, koji se šire u laktiferne kanale i dreniraju na bradavici. Žljezdano tkivo dojke podržano je mrežom vezivnog tkiva, koja se sastoji od intralobularne i interlobularne strome, te masnog tkiva.



Slika 1. Građa dojke.

Izvor: ERGU - *Mammary gland and lymphatics flashcards* | Quizlet

1.3. Razvojne anomalije

Razvojne su abnormalnosti i malformacije dojke rijetke i uključuju različita genetska stanja ili stečene poremećaje. Abnormalnosti u razvoju mogu uključivati nepravilnosti u areolarnom ili retromamilarnom kompleksu, što dovodi do nedovoljnoga ili pretjeranoga razvoja dojki. Abnormalnosti mogu zahvatiti jednu ili obje dojke, što je češće u endokrinim poremećajima ili u sklopu genetskih sindroma. Poremećaj razvoja može biti žarišni, što rezultira tumorskim lezijama kao što su hamartomi, pseudoangiomatozna stromalna hiperplazija i ginekomastija [4].

1.3.1. Atelija, amazija, amastija

Atelija je odsutnost kompleksa bradavica-areola. Amazija je odsutnost žljezdanoga tkiva dojke. Amastija je odsutnost i bradavica i žljezdanoga tkiva dojke. Navedene anomalije mogu biti jednostrane ili obostrane i gotovo su uvijek povezane s urođenim sindromom ili deformacijom poput ektodermalne displazije. Zabilježeni su i rijetki slučajevi izolirane atelije, za koje se pretpostavlja se da su rezultat odsutnosti proteina povezanoga s paratiroidnim hormonom tijekom embrionalnoga razvoja.

1.3.2. Hipomastija/hipoplazija

Hipomastija ili hipoplazija dojke mogu nastati zbog hormonalnih abnormalnosti, jatrogenih ili stečenih uzroka ili mogu biti dio genetskih sindroma. Kirurški zahvati na dječjoj dojci te biopsije ili ekscizije lezija u dojci mogu rezultirati ožiljcima koji ometaju normalan rast nakon puberteta. Zračenje prsnoga koša tijekom djetinjstva rezultira nerazvijenošću zahvaćene dojke zbog oštećenja žljezdanoga tkiva i formiranja ožiljnoga tkiva, a stupanj hipoplazije određen je dobi pacijenta u vrijeme liječenja, dozom i opsegom

polja zračenja i trajanjem liječenja. Hipomastija se može pojaviti kao jedna od anomalija kod pacijenata s rijetkim urođenim sindromima kao što je ularno-mamarni sindrom.

1.3.3. Endokrini poremećaji

Kod osoba s Turnerovim sindromom djelomična ili potpuna odsutnost jednoga od spolnih kromosoma rezultira gonadalnom disgenezijom i stoga smanjenom proizvodnjom estrogena ili njezinom odsutnošću. Posljedično, kod osoba s tim sindromom dojke pokazuju različite anomalije, uključujući hipoplaziju i asimetriju. Noonanov sindrom, koji se najčešće nasljeđuje autosomno dominantno, kod ženske djece može uzrokovati odgođeni pubertet i nedostatak razvoja dojki. Van Maldergemov je sindrom nasljedni poremećaj koji je u rijetkim slučajevima zabilježen s hipogonadotropnim hipogonadizmom, što rezultira aplazijom dojki uz normalan razvoj bradavica.

1.3.4. Ektodermalna displazija

Ektodermalna displazija obuhvaća stotinu različitih rijetkih nasljednih stanja koja utječu na najmanje dvije ektodermalne strukture, najčešće kožu, zube, nokte i znojne žlijezde. To stanje može biti naslijeđeno kao X-vezano, autosomno dominantno ili autosomno recesivno. Većina je slučajeva atelije povezana s tom kategorijom poremećaja te se javlja kod muških i ženskih pacijenata.

1.3.5. Polandov sindrom

Polandov je sindrom rijetka urođena deformacija kod koje je primarni defekt odsutnost ili hipoplazija velikoga prsnog mišića, često s popratnim abnormalnostima manjega prsnog mišića, prsne kosti, rebara i gornjih udova. Popratna hipoplazija ili aplazija istostrane dojke gotovo je uvijek prisutna, ali se ne mora klinički uočavati sve do

početka razvoja dojki. Patogeneza deformacije nije u potpunosti shvaćena, a predložene hipoteze uključuju poremećaj embrionalne opskrbe podključne arterije krvlju ili sporadične somatske mutacije gena tijekom embriogeneze. Pojava raka dojke zabilježena je samo kod ženskih pacijenata s Polandovim sindromom, najčešće na anatomskej strani koja pokazuje obilježja sindroma. Obilježja i simptomi sindroma mogu biti suptilni, a u literaturi postoje brojna izvješća o blagim oblicima koji su primijećeni tek tijekom evaluacije patološke lezije dojke.

1.3.6. Tuberozna malformacija

Tuberozna je malformacija abnormalni oblik i rast dojke nalik na gomoljasti korijen biljke sa širokom areolom i povećanim intermamarnim prostorom. Etiologija malformacije nije jasna, a hipoteze uključuju abnormalnosti površne fascije donjega dijela dojki, postojanje stežućega kolagenskog prstena u bazi dojki, abnormalnu količinu i distribuciju kolagenih vlakana u dojkama te neravnotežu učinaka estrogena i progesterona. Deformacija je isključivo kozmetičke prirode i nema dokumentirane veze sa zloćudnim promjenama dojke.

1.3.7. Makromastija ili gigantomastija

Makromastija je naziv za pojavu dojke prekomjernoga volumena i težine koja čini više od 3 % tjelesne težine. Ovisno o dobi u kojoj se javlja, postoje različite vrste poput adolescentske makromastije, makromastije povezane s trudnoćom te jatrogene makromastije. Adolescentska makromastija progresivan je i spor rast dojki tijekom adolescencije. Iako su dojke obično simetrične, pacijentice često zahtijevaju operacije smanjenja dojki zbog bolova u leđima, vratu i ramenima. Uobičajeni histološki nalazi uključuju povećanje masnoga tkiva i stromalnu fibrozu, rjeđe duktalnu hiperplaziju ili pseudoangiomatoznu stromalnu hiperplaziju (PASH). Pubertetska je makromastija brzo, difuzno povećanje obiju dojki tijekom puberteta. Makromastija povezana s trudnoćom

rijetka je pojava, češće se javlja tijekom prve trudnoće i nije povezana sa spolom fetusa. Klinički, pacijentice imaju bolne, velike, eritematozne i otečene dojke, ponekad povezane s ulceracijom kože. Zabilježene su i ekstremne veličine dojki, do ukupne težine od 33 kg. Često je redukcijaska mamoplastika jedino rješenje jer su stope ponovnoga javljanja u kasnijim trudnoćama visoke, a involucija je tijekom postpartalnoga razdoblja niska. Potencijalni etiološki čimbenici uključuju preosjetljivost na humani korionski gonadotropin (HCG). Histološke su promjene najizraženije u stromi, a uključuju fibrozu, taloženje kolagena te PASH edem interlobularne strome. Jatrogene makromastije opisane su kod pacijenata liječenih penicilaminom, indinavirom, kortizonom i inhibitorima proteaze.

1.3.8. Ektopično tkivo dojke, akcesorna bradavica, aberantno tkivo dojke

Mliječne su linije parni nabori ektoderma koji se formiraju u četvrtome tjednu gestacije te se protežu od pazušnih jama do prepona embrija. Prsni je dio mliječnih linija osnova za nastanak dojki, a ostatak mliječnih linija podliježe atrofiji. Kada dijelovi mliječne linije ne podlegnu atrofiji, tkivo dojke može biti prisutno duž primarnih mliječnih linija te uključivati areole/bradavice (politelija) ili žljezdano tkivo (polimastija). Prekobrojne dojke nalaze se kod 1 – 6 % odraslih i češće su kod žena. Ektopično je tkivo dojke često bilateralno i može se pojaviti bilo gdje duž mliječne linije, najčešće u pazušnim jamama. Smatra se da postoji nasljedna autosomno dominantna predispozicija jer oko 6 % do 11,5 % pacijenata ima bliskoga rođaka s tim stanjem. Klinički je značaj ektopičnoga tkiva dojke činjenica da je ono podložno svim promjenama koje se zbivaju tijekom menstrualnoga ciklusa, trudnoće ili laktacije te da može sadržavati dobroćudne i zloćudne lezije koje se mogu naći u normalnim dojkama. Incidencija karcinoma u akcesornome tkivu dojke čini približno 0,3 % svih karcinoma dojke, a 5 % ih je unutar prekobrojnih dojki. Zbog niske učestalosti tih promjena i niske kliničke sumnje često se dijagnosticiraju u uznapredovalom stadiju ili se pogrešno dijagnosticiraju kao primarno kožni tumori. Politeliju je nužno klinički pratiti, a ako dođe do rasta ili promjena u pigmentaciji, potrebna je patohistološka analiza. Polimastija se obično liječi kirurški, ovisno o veličini i lokaciji, i to nakon što su dojke potpuno razvijene. Aberantno tkivo dojke može se naći izvan

mliječnih linija i sastoji se od neorganiziranih kanala i lobula bez bradavice/areole. Često ostaje neprepoznato dok se ne pojave klinički simptomi (oticanje, bol).

1.3.9. Pseudoangiomatozna stromalna hiperplazija (PASH)

PASH nastaje kao abnormalni odgovor strome dojke na progesteronske podražaje i dobroćudnoga je karaktera. Klinički se može pojaviti u bilo kojoj dobi, a najčešće je lociran u gornjem lateralnom kvadrantu dojke ili u pazušnoj jami. Tumoriformni PASH može rezultirati difuznim povećanjem jedne dojke ili obiju dojki i može se pojaviti u akcesornome tkivu dojke ili unutar ginekomastije. PASH može biti uzrokovan jatrogeno kod pacijenata liječenih ciklosporinom. Važno je napomenuti da se PASH može pojaviti u kombinaciji s gotovo bilo kojom lezijom dojke (dobroćudnom ili zloćudnom) ili se može pojaviti izolirano. Histološki je građen od vrpce miofibroblasta u gustoj kolagenoj stromi. U klasičnome PASH-u miofibroblasti ne pokazuju citološku atipiju i mitozu. Manjina tumora može pokazivati citološku atipiju, hiperkromaziju, mitozu i multinukleaciju, što neki nazivaju atipičnim PASH-em, koji treba razlikovati od niskogradnoga angiosarkoma. Citološka atipija, nuklearna hiperkromazija i mitotičke figure tipične su za angiosarkom, koji se za razliku od PASH-a boji na CD31, CD34 i von Willebrandov faktor. Tumoriformni oblik PASH-a obično se liječi širokom lokalnom ekscizijom s dovoljnim slobodnim rubovima. Rijetko, ako je PASH difuzan i zahvaća veliko područje, može biti potrebna mastektomija. Lokalni recidiv zabilježen je kod do 13 % pacijenata i češći je ako lezija nije potpuno odstranjena.

1.3.10. Hamartom

Hamartom je dobroćudna lezija koja se najčešće nalazi kod predmenopauzalnih žena te ponekad kod trudnica. Klinički se predstavlja kao bezbolna, ograničena, gusta, okrugla ili ovalna lezija koja ponekad uzrokuje asimetriju dojki. Na ultrazvuku se pojavljuje kao dobro ograničena tvorba s hipoeohogenim odjecima masnoga tkiva, prošaranim

centrom, tankom glatkom kapsulom i perifernom radiolucenentnom zonom koja često vrši pritisak na okolno, normalno tkivo dojke. Količina je masnoga tkiva u hamartomima različita, što objašnjava njihov heterogeni izgled na mamografiji. Mikroskopski su sastavljeni od mješavine različite količine fibroglandularnoga i masnoga tkiva, koje je uvijek prisutno i obično čini od 10 do 12 % volumena tvorbe. PASH je čest histološki nalaz unutar hamartoma, zabilježen u do 71 % slučajeva. Osim PASH-a, unutar hamartoma mogu se pronaći i apokrina metaplazija, fibrocistične promjene, epitelna atipija i duktalni karcinom *in situ* (DCIS). Najčešći su tipovi hamartoma adenolipom i hondrolipom. Adenolipomi su mekane ograničene mase sastavljene od čvorastih nakupina lobularnoga tkiva dojke bez strome. Epitel ne pokazuje proliferativne promjene, što je koristan nalaz za razlikovanje od fibroadenoma. Adenolipom pokazuje jednostavniju građu u usporedbi s fibroadenomom te sadrži više celularne strome. Hondrolipomi su oštro ograničene lezije koje se sastoje od otočića hijaline hrskavice pomiješanih sa zrelim masnim i žljezdanim tkivom dojke. Slično kao kod adenolipoma, na periferiji je često prisutan rub komprimiranoga normalnog tkiva dojke. Često se pojavljuju kao palpabilne tvorbe veličine od 2 do 6 cm, a na mamografiji se često interpretiraju kao fibroadenomi. Miodni hamartom dobroćudna je mezenhimalna lezija sastavljena od mliječnih kanala, lobula, strome i glatkih mišića. Sporo raste i dobro je ograničen, veličine od nekoliko centimetara do 11 cm. Histološki zapravo predstavlja adenozu s metaplazijom mioepitelnih stanica i strome.

1.3.11. Ginekomastija

Ginekomastija je najčešća abnormalnost muških dojki. Fiziološka ginekomastija kod muške dojenčadi rezultat je djelovanja majčinih estrogena te spontano regredira. Ginekomastija tijekom puberteta također regredira stopom do 90 % unutar tri godine. U velikoj kliničkoj studiji s uključenih 237 muških ispitanika s ginekomastijom, koju su proveli Costanzo i sur., zabilježena je stopa prevalencije ginekomastije od 31,2 % kod muškaraca između 21 i 30 godina. U njihovoj su studiji kod većine pacijenata (56,5 %) bile zahvaćene obje dojke, a u slučajevima kada je bila zahvaćena samo jedna dojka, češće je bila zahvaćena lijeva [5]. Klinička je prezentacija ginekomastije povećanje dojke uzrokovano

opipljivom tvorbom ispod bradavice, katkada praćeno boli ili osjetljivošću. Slikovna dijagnostika dojki korisna je za otkrivanje karcinoma koji može nastati unutar ginekomastije. U velikoj studiji na 5113 ekscidiranih uzoraka dijagnosticiranih kao ginekomastija učestalost invazivnoga karcinoma bila je 0,11 %, a DCIS je identificiran u 0,18 % slučajeva. Ukupna je incidencija zloćudnosti unutar ove promjene niska, ali se čini da raste s dobi [6]. Sekundarna je ginekomastija povezana sa sustavnim bolestima kao što su završna faza bolesti jetre, kronično zatajenje bubrega te hipertireoza. Jatrogena je ginekomastija povezana s hormonskim tretmanom estrogenima, androgenima, digitalisom, tricikličkim antidepresivima, spironolaktonom, statinima, finasteridom, antiretrovirusnim lijekovima i imatinib mezilatom. Mikroskopske su značajke ponajprije proliferativne promjene dukalnoga epitela, a promjene u stromi uključuju edem, povećanu staničnost i vaskularnost. Floridne proliferativne promjene tijekom vremena prelaze u fibroznu ili neaktivnu fazu. Ostale uobičajene promjene u epitelu uključuju apokrinu i skvamoznu metaplaziju. PASH se također može vidjeti kod ginekomastije, obično u floridnim ili ranim fibrozim fazama. Jatrogena ginekomastija ili ona povezana sa sustavnim bolestima obično regredira s prekidom uzimanja lijekova, odnosno s izlječenjem osnovne bolesti. Kirurška ekscizija može biti potrebna kod nekih pacijenata iz kozmetičkih razloga. Trenutno ne postoje dokazi da je ginekomastija preteča karcinomu dojke kod muškaraca.

1.4. Bolesti dojke

1.4.1. Upalne promjene u dojci

Kod 50 % žena mogu se dijagnosticirati dobroćudne promjene dojki, velika i heterogena grupa lezija od kojih neke izazivaju simptome, a druge su tek slučajan nalaz u tijeku pretraga učinjenih zbog drugih razloga. Incidencija im raste u drugome desetljeću života, a najviša je u četvrtome i petome desetljeću. Radiolozi, onkolozi i patolozi trebaju razlikovati dobroćudne lezije od preteča zloćudnih lezija i invazivnoga raka dojke te trebaju znati procijeniti rizik kod pacijentice za razvoj raka dojke, stoga je potrebno dobro poznavanje i razumijevanje čestih i mnogobrojnih dobroćudnih bolesti dojke [7].

1.4.1.1. Upalne i s upalom povezane promjene

Radiološka obilježja lezija dojke uzrokovanih imunološkim, reaktivnim i neakutnim zaraznim bolestima često oponašaju zloćudne bolesti, što predstavlja dijagnostički izazov čak i ako je temeljna bolest poznata. Churg-Straussov sindrom oponaša karcinomatozni mastitis. Amiloidoza se obično manifestira kao sumnjiva tvorba, često popraćena kalcifikacijama. Wegenerova granulomatoza i sarkoidoza često se očituju kao nepravilne mase. Dijabetička je mastopatija rijetka, ali dobro poznata u bolesnika s dugotrajnim dijabetesom koji su ovisni o inzulinu. Zahvaćenost je dojke nekrobiotičkom ksantogranulomatozom rijetka i manifestira se kao višestruke bilateralne asimetrične lezije. Tuberkuloza dojke može se manifestirati nodularnim, difuznim ili sklerozirajućim uzorkom. Granulomatozna upalna reakcija mora se pažljivo procijeniti jer predstavlja glavno obilježje raznolike skupine bolesti koja uključuje vaskulitis, granulomatozni mastitis, tuberkulozu i reakcije slične sarkoidozi povezane s karcinomom. Biopsija širokom iglom igra glavnu ulogu u razvoju diferencijalne dijagnoze ovih rijetkih imunoloških, upalnih ili infektivnih poremećaja koji zahvaćaju dojku, a poznavanje navedenih entiteta može u odgovarajućemu kliničkom okruženju pomoći radiologu u diferencijalnoj dijagnozi, iako se zloćudni tumor mora definitivno isključiti.

1.4.1.1.1. Akutni mastitis i apsces dojke

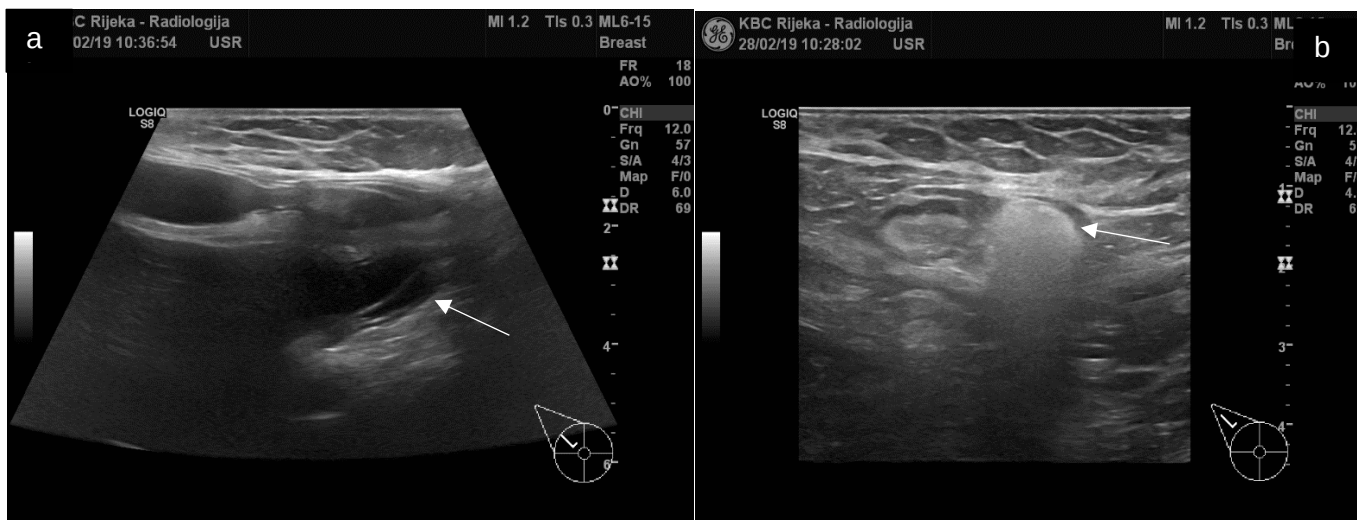
Akutna upala mliječne žlijezde najčešće nastaje u prva tri mjeseca nakon poroda s incidencijom od 15 do 20 % u prvih šest mjeseci od poroda. Karakterizirana je celulitisom interlobularnoga vezivnog tkiva mliječne žlijezde te može rezultirati stvaranjem apscesa i septikemijom. Uzrok pojave mastitisa može biti umor dojilje, stres, anemija, loša prehrana i bolest majke ili djeteta. Glavni uzročnik infektivnog mastitisa je koagulaza-negativni *Staphylococcus aureus*, bakterija koja se često nalazi u majčinom mlijeku, dok su pukotine na bradavici najvjerojatnije glavno mjesto ulaska infekcije. Mnoge dojilje imaju potencijalno patogene bakterije na svojoj koži ili u mlijeku, ali mnoge žene koje razviju mastitis nemaju patogene organizme u mlijeku. Mastitis se liječi drenažom upalnoga sadržaja iz dojke uz antibiotsku terapiju. U slučaju razvoja apscesne kolekcije potrebna je kirurška incizija [8]. U praćenju rezolucije apscesa koristi se ultrazvučna dijagnostika (Slika 2.), dok se izvođenje mamografije ne preporučuje za vrijeme akutne upale. Ponavljajući subareolarni apsces (Zuskina bolest) uzrokovan je skvamoznom metaplazijom epitela jednoga ili više mliječnih kanalića u njihovu tijeku kroz bradavicu, najvjerojatnije izazvan pušenjem, što može rezultirati začepljenjem kanalića i stvaranjem apscesa ispod bradavice koji se obično dreniraju na rubu areole. Terapija je drenaža apscesa i potpuna ekscizija zahvaćenih kanalića, no apscesi mogu recidivirati kada se upalni proces razvije u drugome kanaliću [9].



Slika 2. Ultrazvučni prikaz apscesa u dojci: hipoehogena kolekcija sa stražnjim pojačanjem UZV snopa i edemom okolnoga masnog tkiva koja se iz fibroglandularnoga područja širi prema potkožju.

1.4.1.1.2. Granulomatozni mastitis

Granulomatozni mastitis može biti uzrokovan infekcijom, stranim tijelom ili autoimunom bolešću. Preporučena je terapija potpuna kirurška ekscizija uz primjenu kortikosteroida. U oko 50 % slučajeva promjene perzistiraju ili recidiviraju te dovode do stvaranja apscesa, fistula i kronične supuracije. Granulomatoznu reakciju stranoga tijela mogu uzrokovati materijali poput silikona koji se koriste za povećanje grudi („silikonomi”), a obično nastaje nakon izravnoga ubrizgavanja silikona u tkivo dojke ili nakon ekstrakapsularne ruptуре implantata [10] (Slika 3.)



Slika 3. a) Granulomatозна upalna reakcija tkiva dojke nakon rupture silikonskoga implantata (strelica); b) Silikonski depozit u limfnome čvoru u pazušnoj jami (strelica).

1.4.1.1.3. Ektazija mliječnih kanalića

Ektazija mliječnih kanalića ili periduktalni mastitis bolest je sredovječnih i starijih žena koja se očituje iscjetkom iz bradavice, opipljivom tvorbom ispod areole, povremenim bolovima u dojci ili uvlačenjem bradavice. Nejasne je etiologije, premda se pušenje smatra čimbenikom rizika [11]. Najvažnija je histološka značajka te promjene dilatacija mliječnih kanala u subareolarnoj regiji, unutar kojih se zgusnuti sekreti mogu kalcificirati. Promjene se lako dijagnosticiraju mamografski kao grube odljevne kalcifikacije [12] (Slika 4.). Ponekad je zbog navedenih kalcifikacija potrebna biopsija asistirana vakuumom (VAB) da bi se isključile maligne promjene. Terapija je ektazije mliječnih kanalića konzervativna [13].

Plazma stanični mastitis (PCM) kronična je upalna bolest dojke. To je dobroćudna bolest koja nema rizik od zloćudne transformacije, rijetka u kliničkoj praksi, nepoznate etiologije. Predložene su dvije teorije: autoimuna/hipersenzitivna patogeneza i infektivna patogeneza. PCM se uglavnom nalazi kod žena koje nisu trudne i koje ne doje, a manifestira se simptomima upale, eritemom dojke, čvorastim tvorbama i induracijama. Koža može pokazivati izgled narančine kore (franc. *peau d'orange*), ulceracije i fistule, što klinički nalikuje znakovima uznapredovaloga karcinoma dojke. Patohistološka je analiza

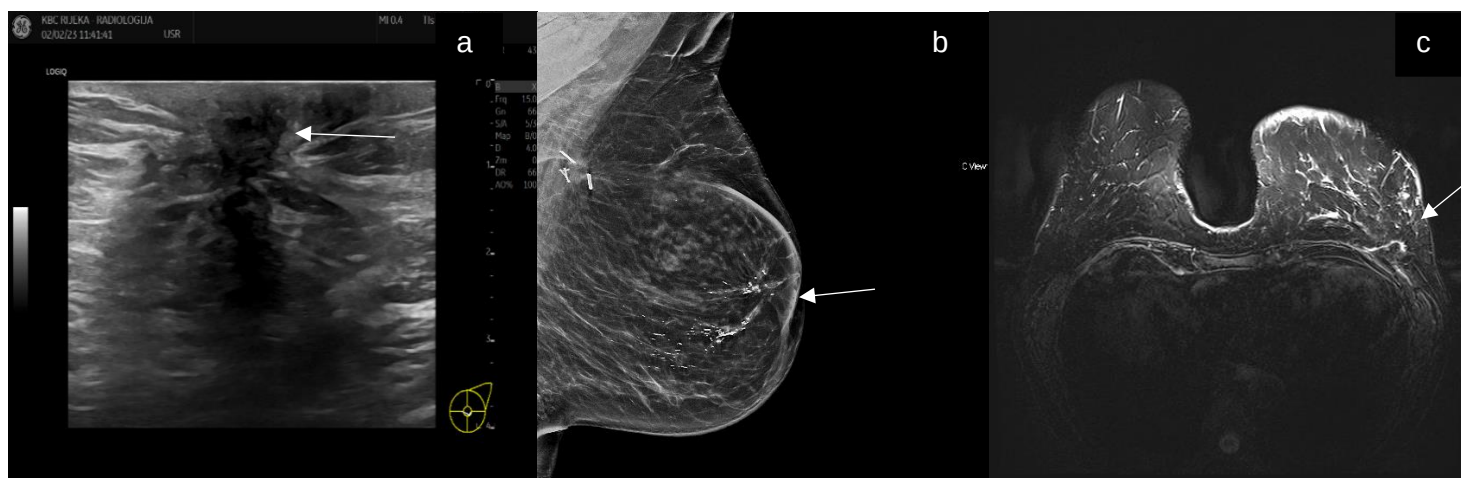
definitivna metoda dijagnoze i pokazuje infiltraciju tkiva dojke plazma stanicama i limfocitima. Ne postoji suglasje o najprikladnijemu liječenju PCM-a. Kirurška ekscizija i kortikosteroidi pokazali su dobre rezultate u nekim slučajevima [14].



Slika 4. Mamografski prikaz grubih odljevnih kalcifikacija u sklopu ektazije mliječnih kanalića: a) MLO projekcija desne dojke; b) MLO projekcija lijeve dojke.

1.4.1.1.4. Nekroza masnoga tkiva

Nekroza masnoga tkiva ili liponekroza dobroćudni je nesupurativni upalni proces masnoga tkiva koji je najčešće rezultat traume, no može biti povezan s karcinomom ili s bilo kojom lezijom koja izaziva supuraciju ili nekrozu (npr. periduktalni mastitis ili, rjeđe, komplicirana fibrocistična bolest) [15]. Na mamografiji (MG-u), ultrazvuku (UZV-u) i magnetnoj rezonanciji (MR-u) nekroza masnoga tkiva može morfološki nalikovati raku dojke ako se prikazuje kao neoštro ocrтана, nepravilna ili spikulirana lezija povezana s retrakcijom i zadebljanjem kože (Slika 5.) te je u tim slučajevima potrebno učiniti biopsiju širokom iglom [16].



Slika 5. Nekroza masnoga tkiva: a) ultrazvučni prikaz nepravilnoga hipoehogenoga područja sa stražnjim slabljenjem UZV snopa uz retrakciju okolnoga tkiva i kože dojke (strelica); b) mamografska MLO projekcija lijeve dojke s postoperativnim promjenama, izraženom distorzijom arhitekture koja je prožeta krupnim distrofičnim kalcifikatima te retrakcijom kože (strelica); c) MR prikaz (aksijalna T2 mjerena slika sa supresijom masti) izražene distorzije u perifernome dijelu dojke koja retrahira okolno tkivo dojke, kožu dojke i veliki prsni mišić (strelica).

1.4.1.2. Proliferacije epitela i strome

1.4.1.2.1. Fibrocistične promjene

Fibrocistične su promjene (FC) najučestalije dobroćudne promjene dojke, klinički opipljive u 50 %, a histološki su prisutne u 90 % žena. Javljaju se pretežno od 20. do 50. godine života [17]. Najčešće su multifokalne i bilateralne, a klinički su simptomi bol u dojkama i/ili palpabilni bolni čvorovi. Sama patogeneza nije u potpunosti poznata, no smatra se da je hormonska neravnoteža u vidu prevlasti estrogena nad progesteronom najvažniji predisponirajući faktor [18]. Većina istraživanja potvrđuje prisustvo neproliferativnih lezija u patohistološkim nalazima biopsija fibrocističnih promjena poput cista, papilarne apokrine promjene, kalcifikacije epitela, blage epitelne hiperplazije, duktalne ektazije, nesklerozirajuće adenoze i periduktalne fibroze. Žene s

neproliferativnim lezijama dojke nemaju povećan rizik od raka dojke u usporedbi s općom populacijom [19]. Apsolutni je rizik za rak dojke i kod proliferativnih fibrocističnih promjena prilično nizak – više od 80 % pacijentica s navedenom dijagnozom ne razvije invazivni rak dojke tijekom svojega života [20].

1.4.1.2.2. Ciste dojke

Ciste su okrugle ili ovalne formacije ispunjene tekućinom i nalaze se kod čak jedne trećine žena između 35. i 50. godine života. Iako su većinom male i neopipljive (subkliničke), u oko 20 do 25 % slučajeva pojavljuju se kao veća, opipljiva, pomična tvorba [21]. Najčešća su vrsta cista jednostavne ciste tankih i pravilnih stijenki, bistroga tekućeg intraluminalnog sadržaja, bez proliferata stijenke (Slika 6.). Ciste potječu iz terminalne duktalno-lobularne jedinice. U većini je cista epitelni sloj u stijenci aplaniran ili u potpunosti odsutan. Budući da jednostavne ciste nisu povezane s rizikom od razvoja raka dojke, za njih se preporučuje rutinsko praćenje bez potrebe za intervencijama [22]. Izuzetak su simptomatske ciste ili velike ciste koje se mogu evakuirati punkcijom tankom iglom (FNA, prema engl. *fine needle aspiration*). Kompleksne ciste karakteriziraju intraluminalni odjeci i/ili tanki septumi, zadebljane i/ili nepravilne stijenke te odsutnost stražnjega pojačanja UZV snopa. Nalaze se u otprilike 5 % svih ultrazvučnih pregleda dojki, a stopa malignosti iznosi 0,3 %. Ako se unutar kompleksne ciste prikazuje ehogena tvorba, tretira se kao solidna tvorba te je indicirana biopsija širokom iglom (CNB, prema engl. *core needle biopsy*) u svrhu patohistološke verifikacije i isključivanja cističnoga karcinoma [23].



Slika 6. Ultrazvučni prikaz jednostavne ciste u dojci.

1.4.1.2.3. Galaktocele

Galaktocele su mlijekom ispunjene ovalne tvorbe koji se javljaju gotovo isključivo kod dojilja. Uzrokovane su opstrukcijom mliječnih kanalića zbog upale, traume, abnormalnosti bradavice ili, u rijetkim slučajevima, zbog tumora. Galaktocela uglavnom spontano regredira nakon prestanka dojenja, nakon što se zaustave hormonalne promjene povezane s trudnoćom i dojenjem. U slučaju perzistencije galaktocele ili izraženijih simptoma FNA je korisna za dijagnostičke i terapijske svrhe [24]. Liječenje galaktocela obično je konzervativno.

1.4.2. Tvorevine u dojci

1.4.2.1. Dobroćudne novotvorine dojke

Dobroćudne su novotvorine dojke česte, nalaze se u oko 50 % svih žena, najčešće u reproduktivnoj dobi, s vrhuncem između 30 i 50 godina. Kod većine je dobroćudnih promjena dojke rizik od maligne transformacije vrlo nizak. Međutim, važno je jasno razlikovati dobroćudne promjene od raka dojke ili promjena koje nose rizik od malignosti. Kompleksne ciste, na primjer, nose rizik od malignosti od 23 do 31 %, papilarne lezije 16 %, a radijalni ožiljci 7 %. U slučajevima sumnje potrebno je doći do patohistološke dijagnoze lezije [25]. Najčešći su simptomi dobroćudnih bolesti dojke bol, palpabilna tvorba ili iscjedak iz dojke. Bol u dojnama koja je povezana s menstrualnim ciklusom obično se javlja tijekom kasne lutealne faze menstrualnoga ciklusa i povlači se na početku menstruacije. Bol u dojnama koja nije povezana s menstrualnim ciklusom najčešće je uzrokovana povećanjem ciste, puknućem stijenke proširenoga mliječnog kanalića, grudastom nakupinom žljezdanoga tkiva ili periduktalnim mastitisom. Palpabilne tvorbe u dojci nastaju zbog proliferacije duktalnoga ili lobularnoga tkiva. U ranome reproduktivnom razdoblju najčešće se nalaze fibroadenomi, u srednjemu reproduktivnom razdoblju ciste, areali fibroze ili hiperplazije, a u kasnome reproduktivnom razdoblju, uz areale hiperplazije i ciste, češći je nalaz DCIS-a. Histološki specifične lezije također se mogu prezentirati kao palpabilne tvorbe, npr. multipli papilomi, sklerozirajuća adenoza i radijalni ožiljak. Iako je iscjedak iz dojke za pacijenticu posebno uznemirujući simptom, u najvećemu broju slučajeva ima dobroćudnu etiologiju. Dob pacijentice važan je čimbenik za rizik od maligniteta, koji se povećava s porastom životne dobi. Iscjedak iz dojke klinički može biti spontan ili induciran, iz jednoga ili više duktusa. Obilježja fiziološkoga iscjetka uključuju izlučivanje pri istiskivanju dojke, izlučivanje iz više duktusa, iz obiju dojki, bez krvavoga sadržaja. Patološki iscjedak karakterizira se kao spontani, serozni ili krvavi, obično jednostrani i obično iz jednoga duktusa. Mliječni iscjedak (galaktoreja) treba procijeniti mjerenjem razine serumskoga prolaktina. Ako je iscjedak fiziološki i pacijentica je mlađa od 35 godina, preporučuje se samo rutinsko ultrazvučno praćenje. Za pacijentice starije od 35 godina s fiziološkim iscjetkom preporučuje se probirna mamografija. Patološki iscjedak zahtijeva dijagnostičku obradu [26].

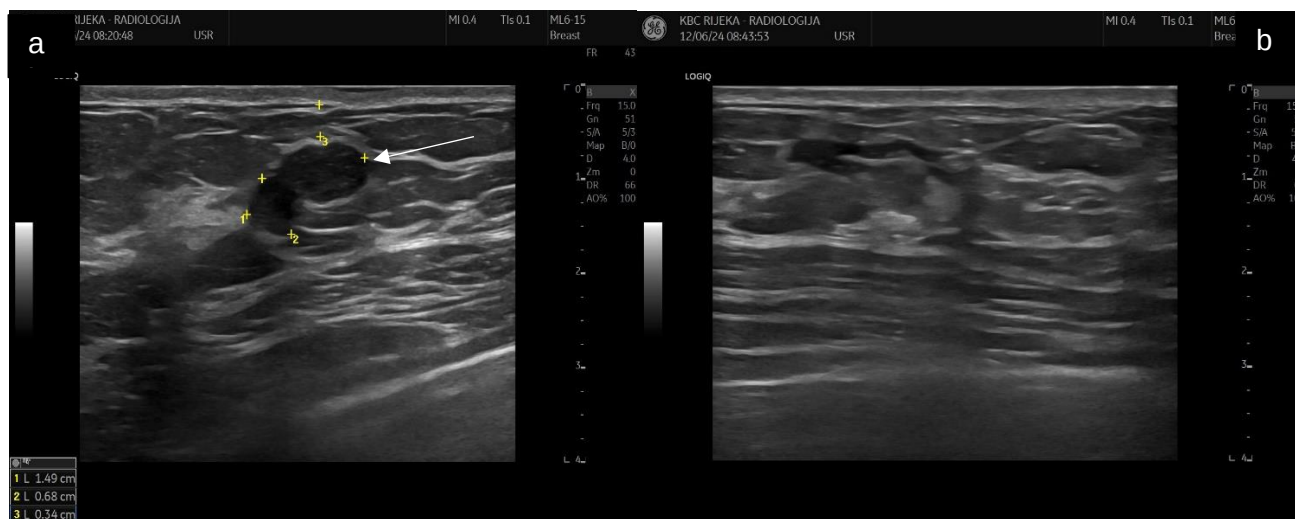
1.4.2.1.1. Fibroadenom

Fibroadenom (FA) je najčešća dobroćudna lezija mladih žena u dobi od 15 do 35 godina te se pronalazi u 25 % asimptomatskih žena [27]. FA je ovisan o hormonima te prolazi kroz faze proliferacije, laktacije te involucije zajedno s ostalim žljezdanim parenhimom [28]. Zabilježena je izravna povezanost između korištenja oralnih kontraceptiva prije 20. godine života i rizika od fibroadenoma [29].

Ako je palpabilan, FA se klinički prezentira kao pokretna, čvrsta, bezbolna tvorevina u dojci. Iako se najčešće javlja kao solitarna jednostrana tvorba, u 20 % su slučajeva fibroadenomi višestruki ili obostrani. Ako poprimi velike dimenzije (> 10 cm), što je češće kod adolescentica, naziva se divovskim fibroadenomom. Mikroskopski se fibroadenom sastoji od proliferacije epitelnih i mezenhimalnih elemenata [30]. Jednostavni fibroadenomi nisu povezani s povećanim rizikom za pojavu karcinoma kasnije tijekom života. Otprilike 50 % fibroadenoma sadrži druge proliferativne promjene dojke kao što su adenoza, sklerozirajuća adenoza i duktalna epitelna hiperplazija. Oni se nazivaju kompleksnim fibroadenomima i kod njih je zabilježen neznatno veći rizik za kasniji razvoj raka dojke. Incidencija je invazivnoga raka dojke povezanoga s fibroadenomom 5 % [31]. Pristup liječenju fibroadenoma u najvećemu je broju slučajeva konzervativan: preporučuje se praćenje slikovnom dijagnostikom u razdoblju do dvije godine ako pokazuje tipične dobroćudne karakteristike. Fibroadenome treba biopsirati kada pokazuju brži rast, a to je > 20 % povećanja najveće dimenzije u razdoblju od šest mjeseci. Kirurška je ekscizija indicirana za fibroadenome koji sadrže popratne lezije visokoga rizika (npr. atipičnu lobularnu hiperplaziju), lezije sa sumnjivim značajkama na slikama (npr. cistično-solidnim izgledom) te lezije s radiološko-patološkim neskladom pri analizi uzorka dobivenoga biopsijom širokom iglom [32]. U novije vrijeme pojavljuju se manje agresivni postupci otklanjanja fibroadenoma. Krioablacija je postupak zamrzavanja fibroadenoma sondom za zamrzavanje (krioprobom) kako bi se uništila njegova stanična struktura [33]. Vakuumska je potpomognuta ekscizija (VAE, prema engl. *vacuum assisted excision*) tehnika u kojoj se koristi mamografski uređaj s ugrađenim sustavom koji uključuje reznu iglu i vakuumsko usisavanje lezije u dojci radi njezina potpunoga uklanjanja (Slika 7.). Ako potpuno uklanjanje lezije nije moguće, smatra se prikladnim ukloniti uzorak usporedive

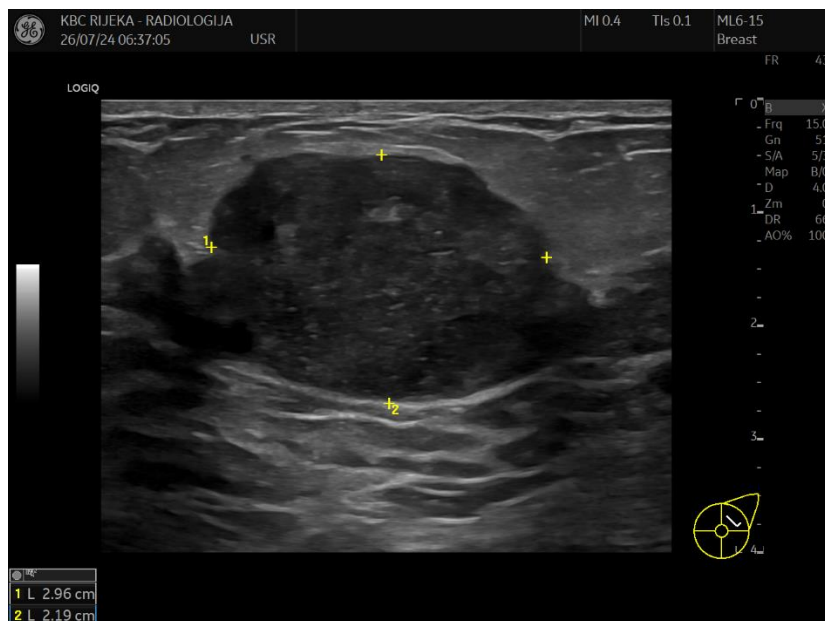
zapremine/težine s dijagnostičkom kirurškom ekscizijom (33 uzorka iglom veličine 9G), što je otprilike 4 g tkiva. Sve više dokaza podržava uporabu VAE-a za eksciziju benignih lezija dojke, što ga čini učinkovitom alternativom kirurškome zahvatu za uklanjanje fibroadenoma sa stopama potpune ekscizije koje dosežu čak 98,8 % [34].

Novotvorine dojke koje se mogu odstraniti VAE-om su fibroadenom i filoidni tumor te lezije nejasnoga malignog potencijala koje uključuju papilarne lezije bez atipije, radijalne ožiljke, ravne epitelne atipije, unifokalne atipične duktalne hiperplazije i klasične atipične lobularne hiperplazije / lobularne karcinome *in situ*. [35]. NHS-ov *Breast Screening Programme* preporučuje odstranjenje većine B3 lezija VAE-om, a tek 25 % lezija kirurškim zahvatom [84]. Juvenilni je fibroadenom varijanta fibroadenoma koja se javlja između 10. i 18. godine života, obično kao bezbolna, solitarna, jednostrana masa veća od 5 cm (Slika 8.). Može doseći dimenzije od 15 do 20 cm, a iako je potpuno dobroćudna lezija, preporučuje se kirurško uklanjanje [36].



Slika 7. Ultrazvučni prikaz potpunoga odstranjenja fibroadenoma u dojci VAE-om:

a) fibroadenom u dojci prije odstranjenja VAE-om (strelica); b) potpuno odstranjen fibroadenom nakon VAE-a.



Slika 8. Ultrazvučni prikaz juvenilnoga fibroadenoma u dojci.

1.4.2.1.2. Lipom

Lipom je jedan od najčešćih dobroćudnih tumora u tijelu. Nastaje proliferacijom masnih stanica te čini 16 % svih mezenhimalnih tumora [37]. Lipomi obično nastaju u dobi između 40 i 60 godina. Sporo rastu, bez bolova ili funkcionalnih oštećenja [38]. Obično su slobodno pokretni ispod kože i mali (manje od 5 cm u promjeru) [39]. Mogu se pojaviti na bilo kojemu dijelu tijela, a 20 % ih se nalazi u području torakalne stijenke [40]. Nakon postavljanja dijagnoze slikovnom dijagnostikom, koja je vrlo pouzdana zbog karakterističnoga izgleda masnoga tkiva, dovoljno je samo praćenje lipoma (Slika 9.).



Slika 9. Ultrazvučni prikaz lipoma u potkožju dojke.

1.4.2.1.3. Adenom

Adenom je čisti epitelni tumor dojke koji se dijeli na tubularni, laktacijski, apokrini, duktalni i takozvani pleomorfni (benigni mješoviti) [41]. Laktacijski i tubularni adenomi najčešći su i javljaju se tijekom reproduktivne dobi. Laktacijski je adenom najčešći dobroćudni tumor koji se pojavljuje tijekom trudnoće i puerperija. Klinički izgleda kao solitarna ili multipla diskretna, palpabilna, slobodno pokretna tvorba u dojci veličine do 3 cm. Adenom je građen od hiperplastičnih lobula u kojima su acinusi obloženi aktivno sekretirajućim kuboidnim stanicama. Može se razviti i na ektopičnim lokacijama kao što su pazušna jama, torakalna stijenka ili vulva. Iako tumor može spontano involuirati, ponekad je potrebno kirurško uklanjanje zbog pritiska na okolno tkivo dojke. Ovaj tumor obično ne recidivira te nema dokaza o malignome potencijalu [42].

1.4.2.1.4. Hamartom

Hamartom dojke je rijedak, dobroćudan čvor nalik tumoru, koji se sastoji od različitoga omjera žljezdanoga, masnoga i vezivnoga tkiva. Klinički se manifestira kao

diskretna, inkapsulirana i bezbolna tvorba. Iako patogeneza lezije nije potpuno jasna, smatra se da je rezultat displazije, a ne pravoga tumorskog procesa. Klasičan je mamografski izgled hamartoma dobro ograničena sjena miješane gustoće mekoga tkiva i masnoga tkiva okružena tankom radiolucenčnom zonom (Slika 10.), često nazvana prikazom „dojke u dojci“ [43]. Histološki je građen od normalnoga tkiva dojke te masnoga tkiva, koji su nodularno raspoređeni unutar fibrozne strome [44]. U literaturi se spominje rijetka mogućnost udruženih zloćudnih promjena u hamartomu [45, 46] te se stoga preporučuje redovito praćenje promjene.



Slika 10. Mamografski prikaz hamartoma (strelica) na MLO projekciji lijeve dojke (karakterističan prikaz pod nazivom „dojka u dojci“).

1.4.2.1.5. Intraduktalni papilom

Intraduktalni je papilom dobroćudni tumor epitela mliječnih kanala. Najčešća je prezentacija papiloma serozni ili serosangvinozni iscjedak iz bradavice. Može nastati na bilo kojemu mjestu u duktalnome sustavu, ali pokazuje sklonost prema distalnim

dijelovima tj. mliječnim sinusima i mliječnim kanalima [47]. Centralni su papilomi obično solitarni, dok su periferni češće višestruki. Papilomi su građeni od epitelnih nabora koji sadrže epitelni i mioepitelni sloj stanica uz okolnu fibrovaskularnu stromu. Epitelna komponenta može biti podložna spektru morfoloških promjena koje se kreću od metaplazije do hiperplazije, od atipične intraduktalne hiperplazije do DCIS-a [48]. Papilomatoza se definira kao prisutnost najmanje pet jasno odvojenih papiloma unutar lokaliziranoga segmenta dojke, obično u perifernome ili subareolarnome području. Dosadašnja istraživanja sugeriraju da pronalazak pojedinačnoga, centralnoga dobroćudnog papiloma u mliječnome kanalu ne nosi povećani rizik za nastanak raka dojke, dok višestruki papilomi mogu ukazivati na blago povećan rizik za nastanak raka dojke [49]. Juvenilna papilomatoza dojke definirana je kao izražena papilomatoza mliječnih kanala koja se javlja kod žena mlađih od 30 godina. Pojavnost je raka dojke kod juvenilne papilomatoze 10 %. Rizik se povećava s rekurencijama bolesti, obostranim papilomima te pozitivnom obiteljskom anamnezom za rak dojke [50].

1.4.2.1.6. Tumor granularnih stanica

Tumor granularnih stanica dobroćudna je lezija koja potječe iz Schwannovih stanica perifernoga živčanog sustava. U dojci se javlja samo u 5 do 6 % slučajeva. Klinički može nalikovati karcinomu zbog tvrde konzistencije, prijanjanja za pektoralnu fasciju, navlačenja kože i ulceracije. Iako je tumor granularnih stanica uglavnom dobroćudan, postoje rijetki zloćudni slučajevi [51]. Radiološki nalazi također mogu nalikovati prikazu raka dojke. Na mamografiji se tumor vidi kao okrugla sjena s rubovima koji prodiru u okolna tkiva. Nepravilnosti, spikulacije i heterogena struktura često su prisutni i tvore tipičnu zvjezdastu masu bez kalcifikacija u gustoj jezgri [52]. Ultrazvuk obično pokazuje solidnu masu s posteriornom sjenom koja nalikuje na karcinom [53]. Na MR-u se najčešće prikazuje kao okrugla masa s nejasnim, nepravilnim ili spikuliranim rubovima, koja pokazuje kinetičku krivulju tipa 1 ili tipa 2, uz prstenastu imbibiciju na T2 mjerenim sekvencama [54]. Liječenje tumora granularnih stanica u većini je slučajeva kirurška biopsija uz potpuno uklanjanje tvorbe [55].

1.4.2.2. Lezije dojke nejasnoga zloćudnog potencijala (B3 lezije)

Lezije dojke nejasnoga zloćudnog potencijala (B3) uključuju atipičnu duktalnu i lobularnu hiperplaziju, lobularni karcinom *in situ*, ravnu epitelnu atipiju, papilarne lezije, radijalni ožiljak i fibroepitelne lezije, kao i druge rijetke lezije. Njihova je radiološka i histološka karakterizacija izazovna te zahtijeva specijalističku obuku i multidisciplinarni pristup. Mogu koegzistirati s *in situ* ili invazivnim rakom dojke i povećati rizik od razvoja raka dojke. Dosadašnje je liječenje B3 lezija bilo kirurška ekscizija, no kako je većina tih lezija u konačnici dobroćudna, suvremene smjernice preporučuju konzervativni pristup. Preporuke za daljnje postupanje nakon dijagnoze B3 lezije ovise o prisutnosti atipije u patohistološkome nalazu, veličini lezije, veličini uzorka i dobi pacijenta. Svaku B3 leziju procjenjuje multidisciplinarni tim za dojke koji odlučuje o daljnjemu postupanju. Čimbenici poput pušenja, pretilosti, sjedilačkoga načina života i konzumiranja alkohola imaju značajan utjecaj na incidenciju raka dojke pa je potrebno predložiti mijenjanje loših navika kod žena kojima su dijagnosticirane B3 lezije [56]. B3 lezije sastoje se od različitih patoloških promjena s različitim rizikom za zloćudnost. Sve se češće dijagnosticiraju zbog sve boljih programa probira i sve osjetljivijih slikovnih procedura. Incidencija im varira između država i između ustanova i kreće se od 3 do 21 %, s višim stopama u populacijama u kojima se provode probirni pregledi [57, 58]. Procijenjeni potencijalni rizik od prisutnosti pridruženih zloćudnih promjena u B3 leziji na VAB-u kreće se od 0 do 25 %, ovisno o vrsti B3 promjene [59]. U novije je vrijeme liječenje B3 lezija preciznije jer se zbog uporabe igala za biopsiju s većim promjerom (14 G) i igala za vakuumom asistiranu biopsiju (VAB, prema engl. *vacuum assisted biopsy*) (do 8 ili 7 G) od 5 do 20 % svih B3 lezija patohistološki može sa sigurnošću dijagnosticirati kao jasno zloćudne lezije [60]. Napredak u slikovnoj dijagnostici i u intervencijama pod kontrolom dijagnostike, uključujući VAE, omogućuje odstranjivanje cijele lezije bez otvorene kirurške biopsije [61].

1.4.2.2.1. Atipična duktalna hiperplazija

Atipična je duktalna hiperplazija (ADH) proliferativna epitelna lezija dojke koja je neobavezna preteča invazivnomu karcinomu dojke [62]. Najčešće se prikazuje na

mamografiji kao kalcifikacije, ali može se prikazati i kao nepravilna hipoehogena tvorba na UZV-u ili pak kao areal NME-a na MR-u [63, 64]. ADH je patološki nalaz u otprilike 15 % minimalno invazivnih biopsija dojke. Iako je većina ADH-a dobroćudna, kirurška ekscizija preporučuje se kao način upravljanja ADH-om kako bi se isključila prisutnost koegzistirajućega karcinoma. Nejasni zloćudni potencijal ADH-a ogleda se u tome što se razlikovanje ADH-a od DCIS-a niskoga stupnja temelji isključivo na veličini lezije, pri čemu se lezija manja od 2 mm u maksimalnoj dimenziji klasificira kao ADH, dok se lezija veća od 2 mm klasificira kao DCIS [65]. Zbog ukupne stope nadogradnje ADH-a u DCIS veće od 2 % (neovisno o tehnici biopsije, veličini igle, slikovnome prikazu i prividnome potpunom uklanjanju lezije), ADH dijagnosticiran CNB-om trebao bi se liječiti kirurškom ekscizijom [66].

1.4.2.2.2. Lobularni karcinom *in situ* i atipična lobularna hiperplazija

Lobularna neoplazija (LN) pojam je koji obuhvaća spektar atipičnih proliferativnih lezija, uključujući atipičnu lobularnu hiperplaziju (ALH) i lobularni karcinom *in situ* (LCIS). Dokazano je da su LCIS i ALH markeri općenito povećanoga rizika od raka dojke, a ne prave prekursorske lezije. Pacijentice s ALH-om imaju od 4 do 5 puta, a pacijentice s LCIS-om čak od 8 do 10 puta veći relativni rizik od raka dojke u odnosu na opću populaciju [67]. Glavna je značajka LN-a smanjena ili odsutna ekspresija E-kadherina, što dovodi do gubitka stanične adhezije i posljedičnoga širenja u okolna tkiva i migracije u udaljena tkiva [68]. Klasična LN u mnogim je slučajevima slučajni nalaz jer je uglavnom nepalpabilna nevidljiva lezija. Na mamografiji se najčešće prikazuje kao kalcifikacije [69]. Otkriva se u 0,5 – 2,9 % CNB-a i VAB-a koji su izvedeni zbog lezija uočenih na slikovnim pretragama [70]. Treća međunarodna konferencija o lezijama dojke s neizvjesnim malignim potencijalom (B3 lezijama) preporučuje praćenje lezije ako je dijagnosticirana i uklonjena VAB-om [71].

1.4.2.2.3. Ravna epitelna atipija

Ravna epitelna atipija (FEA) je B3 lezija dojke koja se otkriva u otprilike 5 % nalaza CNB-a te se tipično prikazuje na mamografiji kao nakupina amorfnih kalcifikacija, a na

ultrazvuku kao nepravilna hipoehogena tvorba [72]. Ta promjena dijeli molekularna svojstva s drugim lezijama poput ADH-a, niskoga stupnja DCIS-a ili klasičnoga LN-a, pa čak i s tubularnim karcinomom, invazivnim kribriformnim karcinomom, klasičnim ILC-om i IDC-om niskoga stupnja te je s njima često povezana [73,74]. Za čistu je FEA-u rizik od lokalnoga recidiva i napredovanja u karcinom nizak i žene koje imaju FEA-u bez ADH-a nemaju povećan dugoročni rizik od karcinoma dojke [75]. Kod FEA-e bez ADH-a i s radiološko-patološkim suglasjem preporučuje se konzervativni pristup, odnosno praćenje lezije [76].

1.4.2.2.4. Radijalni ožiljak

Radijalni ožiljak (RO) i kompleksna sklerozirajuća lezija (CSL) lezije su zvjezdastoga oblika sa središnjom fibroelastičnom jezgrom oko koje su periferno zrakasto raspoređeni žljezdani elementi i izduljene ciste. RO je često tipičnoga zvjezdastog oblika, manji od 10 mm, dok je CSL veći i neorganiziraniji. U malome je postotku slučajeva RO popraćen ADH-om ili malignom komponentom, koja se može točno identificirati i potvrditi imunohistokemijom [61]. Te se lezije na mamografiji i tomosintezi prikazuju kao područja arhitektonske distorzije ili zvjezdaste lezije s radioluentnim središtem, često s kalcifikacijama. Dugo su predstavljale dijagnostički problem na mamografiji jer ih nije moguće pouzdano razlikovati od zloćudnih lezija, osobito invazivnoga lobularnog karcinoma. Međutim, Tabar i Dean [77] opisali su sljedeće mamografske kriterije koji sugeriraju mogućnost radijalnoga ožiljka: varirajući izgled u različitim projekcijama; nedostatak središnje, guste tumorske mase; vrlo duge i tanke spikule RS-a/CSL-a; radioludentne linearne strukture paralelne radioopaktnim spikulama (što dovodi do termina „crne zvijezde“ za radijalne ožiljke, za razliku od „bijelih zvijezda“ za rak dojke); nema zadebljanja ni uvlačenja kože; nema palpatornoga nalaza bez obzira na veličinu ili površni smještaj lezije. Ultrazvučni je izgled varijabilan, od nejasnoga korelata do neoštro ocrtane, hipoehogene, nepravilne tvorbe ili pak areala atenuacije ultrazvučnoga snopa bez pridružene tvorbe. Nijedno ultrazvučno svojstvo nije pouzdano za razlikovanje radijalnoga ožiljka i zloćudne promjene te patohistološko uzorkovanje ostaje obavezno za procjenu lezija dojke koje izgledaju kao radijalni ožiljci [78, 79]. Izgled lezije na MR-u također može biti varijabilan i nespecifičan, bez ikakva korelata, bez postkontrastne

imbibicije, ili se može prikazati kao nepravilna lezija s postkontrastnom imbibicijom. Kinetička krivulja također pokazuje varijabilnost – može biti perzistentna ili tip 1, plato (*plateau*) ili tip 2, ili pak brzo preuzimanje i otpuštanje kontrasta, odnosno tip 3 (tzv. *wash-out*). Nekoliko je studija potvrdilo da je odsutnost postkontrastne imbibicije lezija za koje se sumnja da su radijalni ožiljci točan prediktor dobroćudnosti s negativnom prediktivnom vrijednošću (NPV-om) od 100 % i 97,6 % [80, 81]. CB pod ultrazvučnim vođenjem ili VAB pod stereotaktičkim ili tomosintetskim vođenjem procedure su koje se preporučuju za sigurno postavljanje dijagnoze [82]. Podatci o stopama prelaska RO-a/CSL-a u DCIS ili invazivni karcinom variraju u širokome rasponu, od 0 do gotovo 40% [83], stoga suglasje između patohistološkoga nalaza i slikovne dijagnostike, kao i kod ostalih B3 lezija, ostaje ključni element u konačnoj odluci o liječenju. Iako trenutačna literatura sugerira da te lezije nemaju zloćudni potencijal, to u potpunosti ne objašnjava mali, ali stvarni postotak lezija koje na patohistološkoj analizi nakon kirurške ekscizije pokazuju zloćudne promjene [84]. Današnje su preporuke da je RO/CSL bez atipije dovoljno rutinski mamografski pratiti svake dvije godine, a RO/CSL s atipijom treba ili ekscidirati (kirurški ili VAE-om) ili godišnje mamografski pratiti, ovisno o odluci multidisciplinarnoga tima [85].

1.4.2.2.5. Papilarne lezije

Papilarne lezije koje spadaju u B3 klasifikaciju teško je razlikovati od dobroćudnih papiloma te papiloma s atipijom ili zloćudnom promjenom [86]. Papilom može biti povezan s hiperplazijom, apokrinom metaplazijom, pločastom metaplazijom [87], infarktom ili fibrozom. Može sadržavati ADH i DCIS kad je atipična duktalna proliferacija veća od 3 mm [88]. Višestruki periferni papilomi vjerojatnije su povezani s ADH-om i/ili DCS-om u usporedbi sa solitarnim intraduktalnim papilomima [89]. Prisutnost je ADH-a najjači prediktor napredovanja intraduktalnoga papiloma u DCIS ili u invazivni karcinom [90, 91, 92]. VAB je postupak koji se bira kod simptoma patološkoga iscjetka iz bradavice (jednostranoga, iz jednoga duktusa ili krvavoga) i/ili lezije na mamografiji ili ultrazvuku s papilarnim karakteristikama (tvorbom unutar proširenoga kanala). Kada je patohistološka dijagnoza intraduktalni papilom bez atipije ili ADH-a, preporučuje se praćenje pacijentice [93, 94]. Ako se u patohistološkome uzorku pronađe ADH u papilomu, preporučena je ekscizija VAE-om ili, kod većih papiloma, kirurška ekscizija [95]. Budući da višestruki

papilomi imaju trostruko povećani rizik od invazivnoga raka, a sedmostruki rizik ako su u njima prisutni ADH ili LN, preporučuje se dugoročno praćenje tih promjena slikovnim metodama [71].

1.4.2.2.6. Filoidni tumor

Filoidni tumor opisujemo kao leziju dojke nejasnoga zloćudnog potencijala jer je to tvorba koja pokazuje različito biološko ponašanje na temelju histoloških obilježja, uključujući nuklearnu atipiju, stromalnu celularnost, mitotsku aktivnost, izgled rubova tumora i prekomjerni rast strome [96]. Svjetska zdravstvena organizacija klasificira ga kao dobroćudni, granični i zloćudni oblik [97]. To je fibroepitelni tumor sa sposobnošću lokalnoga recidiva kada je graničnoga ili zloćudnoga tijeka. Metastaze su rijetke i gotovo isključivo vezane za zloćudne varijante. Filoidni tumori čine do 1 % svih tumora i 2,5 % fibroepitelnih tumora dojke; preostalih 97,5 % su fibroadenomi. Relativno visoka stopa recidiva filoidnih tumora nakon kirurške resekcije još uvijek je neriješen problem u liječenju [98]. Ovi tumori u 70 % imaju dobroćudan tijek, od 10 do 15 % je zloćudnoga tijeka, a ostatak pokazuje granično biološko ponašanje [99, 100]. Prosječna je dob u kojoj se pojavljuju filoidni tumori 45 godina, što je otprilike 15 godina starije od dobne skupine u kojoj se pojavljuje fibroadenom. Prosječna veličina tumora kreće se od 4 do 5 cm, iako zloćudne varijante mogu narasti do većih dimenzija. Najčešća je lokalizacija gornji vanjski kvadrant dojke, s tim da samo 3,4 % pokazuje bilateralnost [101]. Na mamografiji filoidni tumor obično izgleda kao dobro ograničena, hiperdenzna ili izodenzna okrugla ili ovalna sjena. Brzi rast, veličina i starija dob pacijentice mogu biti jedini klinički nalazi koji upućuju na filoidni tumor naspram fibroadenoma. Lobulirani oblik, heterogeni unutarjni obrazac i odsutnost kalcifikacija značajna su sonografska obilježja koja također upućuju na filoidni tumor naspram fibroadenoma [102]. Na MR-u filoidni tumor obično ima heterogeno nizak signal na T1 mjerenim slikama, a na T2 mjerenim slikama obično izgleda kao lobulirana formacija s hiperintenzivnom tekućinom u prostorima sličnim prorezima i ponekad hiperintenzitet u okolnim tkivima [103]. Patohistološka je diferencijacija fibroadenoma i dobroćudnoga filoidnog tumora izazovna, ali je njihovo razlikovanje od graničnih i zloćudnih filoidnih tumora jasnije [104 -108]. Preporuka je Treće međunarodne konsenzus konferencije o lezijama dojke neizvjesnoga malignog potencijala [109] otvorena ekscizija

nakon dijagnoze filoidnoga tumora CNB-om. Ako je dijagnoza filoidnoga tumora B3 (granične) varijante postavljena VAB-om, opcije su otvorena ekscizija ili praćenje bez daljnje intervencije, pod uvjetom da je lezija radiološki uklonjena.

1.4.2.3. Zloćudne bolesti dojke

1.4.2.3.1. Epidemiologija i čimbenici rizika nastanka karcinoma dojke

Rak dojke je bolest velike heterogenosti, s višestrukom etiologijom koja obuhvaća genetske, hormonske i ekološke čimbenike rizika te čimbenike rizika povezane s građom dojke i načinom života [110]. Prema najnovijim je globalnim statistikama o raku rak dojke najčešće dijagnosticirana vrsta raka u svijetu te čini 11,7 % novih slučajeva raka te 6,9 % smrti od svih vrsta raka u 2020. godini. U zemljama s visokim dohotkom incidencija raka dojke je 90 – 100/100 000 stanovnika, a mortalitet 10 – 15/100 000 stanovnika. U zemljama s niskim dohotkom incidencija je 25 – 30/100 000, a mortalitet > 20/100 000 stanovnika [111]. Medijana je dob pojavljivanja raka dojke 64 godine, a incidencija u populacije mlađe od četrdeset godina od 4 do 5 % [110]. Rak dojke u muškaraca rijetka je bolest koja čini manje od 1% svih karcinoma dojke [112]. Nasljedni rak dojke čini približno 5 do 10 % svih slučajeva raka dojke. Osobe s pozitivnom obiteljskom anamnezom, posebno one koje imaju rođaka prvoga stupnja koji je obolio, imaju značajno povećan rizik od raka dojke. BRCA1 i BRCA2 dvije su uobičajene genetske mutacije koje su odgovorne za 35 %, odnosno 25 % nasljednoga raka dojke, redom kojim su navedene. Osim BRCA1 i BRCA2, drugi geni s visokim stupnjem penetracije povezani s rakom dojke uključuju PTEN, TP53, CDH1 i STK11, dok geni sa srednjim stupnjem penetracije uključuju CHEK2, BRIP1, ATM i PALB2, koji su uključeni u popravak DNK-a i kontrolu staničnoga ciklusa [113]. Dob u kojoj nastupe menarha i menopauza značajan je činitelj rizika jer je povezana s trajanjem izloženosti estrogenu. Rana menarha (prije 12. ili 13. godine) i kasna menopauza (nakon 55. godine) povećavaju rizik. Žene koje su rodile svoje prvo dijete u dobi od 30 ili više godina imaju veći rizik od raka dojke u usporedbi sa ženama koje su rodile u dobi od 25 do 29 godina, ali manji rizik u usporedbi sa ženama koje nikada nisu rađale [114]. Dojenje je dobro utvrđen čimbenik smanjenja rizika od raka dojke. Lijekovi koji sadrže sintetičke verzije estrogena i/ili progesterona, poput oralnih

kontraceptiva i hormonske nadomjesne terapije (NHT), a koji unose egzogene hormone u tijelo, povezani su s povećanim rizikom od raka dojke. Sjedilačko je ponašanje neovisan čimbenik rizika za rak dojke, pri čemu postoji linearna povezanost [115]. Prekomjeran unos masti i šećera, pretilost, konzumacija alkohola i pušenje također su čimbenici rizika za rak dojke, kao i okolišni čimbenici poput izloženosti zračenju, kemikalijama, umjetnoj svjetlosti te onečišćenju u zraku, vodi i tlu. Žene s gustim žljezdanim tkivom dojki imaju veći rizik od raka dojke u usporedbi s onima koje imaju masne dojke zato što rak nastaje u epitelnoj komponenti parenhima dojke [116]. Prema podacima Hrvatskoga zavoda za javno zdravstvo (HZJZ-a), u Hrvatskoj je u 2020. godini incidencija raka dojke iznosila 137/100 000, a mortalitet 32,4/100 000 stanovnika [117]. U 2021. godini registrirano je 2928 novih slučajeva raka dojke, što je 25 % ukupnoga broja svih slučajeva raka u Hrvatskoj. U Hrvatskoj od raka dojke godišnje oboli oko 3000 žena, a umre više od 700. Većina se slučajeva dijagnosticira kod starijih žena, s najvišim stopama u skupini žena između 65 i 69 godina, dok je čak više od 80 % novooboljelih starije od 50 godina. Nacionalni je preventivni program (NPP) ranoga otkrivanja raka dojke u Republici Hrvatskoj započeo u organizaciji HZJZ-a 2006. godine te je u tijeku osmi ciklus preventivnih mamografskih pregleda. Ciljevi su NPP-a otkrivanje raka dojke u početnome stadiju i smanjenje mortaliteta od raka dojke. U program su uključene sve žene državljanke Republike Hrvatske u dobi od 50 do 69 godina te se jednom u dvije godine pozivaju na mamografski pregled. Povjerenstvo za organizaciju, stručno praćenje i kontrolu kvalitete programa mamografskoga probira Ministarstva zdravstva donijelo je odluku da se u deveti ciklus NPP-a uključe žene mlađe dobne skupine koje će u 2025. godini navršiti 48 godina [118].

1.4.2.3.2. Histološka klasifikacija karcinoma dojke

Najčešći su histološki podtipovi karcinoma dojke nespecifični tip invazivnoga dukalnog karcinoma, medularni karcinom, metaplastični karcinom, apokrini karcinom, mucinozni karcinom, kribriformni karcinom, tubularni karcinom, papilarni karcinom, neuroendokrini karcinom, klasični lobularni karcinom i pleomorfni lobularni karcinom.

Za razliku od morfološke klasifikacije, koja grupira tumore dojke po tome jesu li ograničeni na epitelnu komponentu dojke ili su se proširili na okolnu stromu (*in situ* ili

invazivni karcinom) te po tome jesu li se pojavili u mliječnim kanalićima ili u režnjicima (duktalni ili lobularni karcinom), histološku klasifikaciju na duktalne i lobularne karcinome određuju obilježja vrsta stanica, broj stanica, vrsta i mjesto staničnoga izlučivanja, imunohistokemijski profil i arhitektonska obilježja. Od 50 do 80 % novodijagnosticiranih slučajeva raka dojke čine invazivni duktalni karcinomi (IDC), a ostali su invazivni lobularni karcinomi (ILC).

Duktalni karcinom *in situ* (DCIS) neinvazivna je, potencijalno zloćudna intraduktalna proliferacija stanica epitela, koja je ograničena na mliječne kanaliće i režnjice, bez prodora kroz bazalnu membranu. Nalazi se u 20 % svih karcinoma dojke [119] i ne mora se razviti u invazivni karcinom. DCIS je heterogena skupina lezija koje se razlikuju u kliničkoj prezentaciji, genetici, biomarkerima, morfološkim značajkama i kliničkome potencijalu napredovanja do invazivnoga raka dojke. Prodor kroz bazalnu membranu mijenja dijagnozu DCIS-a u invazivni rak dojke, što se događa u od 40 do 50 % neliječenih DCIS-a [120]. Stope dijagnosticiranja DCIS-a povećale su se uvođenjem probirne mamografije, koja otkriva najčešći morfološki prikaz DCIS-a, a to je nakupina patoloških kalcifikacija. Definitivna se patohistološka dijagnoza postavlja na temelju biopsije tkiva VAB-om. Liječenje DCIS-a je multidisciplinarno i može uključivati operaciju, hormonsku terapiju i terapiju zračenjem. Većina se pacijenata s lokaliziranim DCIS-om podvrgava operaciji uz očuvanje dojke (BCS, prema engl. *breast-conserving surgery*), nakon koje slijedi radioterapija (RT), koja smanjuje rizik od ponovne pojave *in situ* i invazivnih karcinoma za ≥ 50 %, s desetogodišnjim preživljenjem specifičnim za rak dojke koje doseže 98 % [121]. Mastektomija se izvodi kod bolesti koja zahvaća više od jednoga kvadranta, kada terapija očuvanja dojke nije izvediva ili ako tako želi pacijentica. Kod operacije DCIS-a biopsija limfnoga čvora stražara ili *sentinel* čvora (SLNB, prema engl. *sentinel lymph node biopsy*) indicirana je samo kod mastektomije ili kada u nalazu biopsije postoje elementi invazivne/mikroinvazivne bolesti. Endokrina terapija općenito se preporučuje za ER/PR+ bolest.

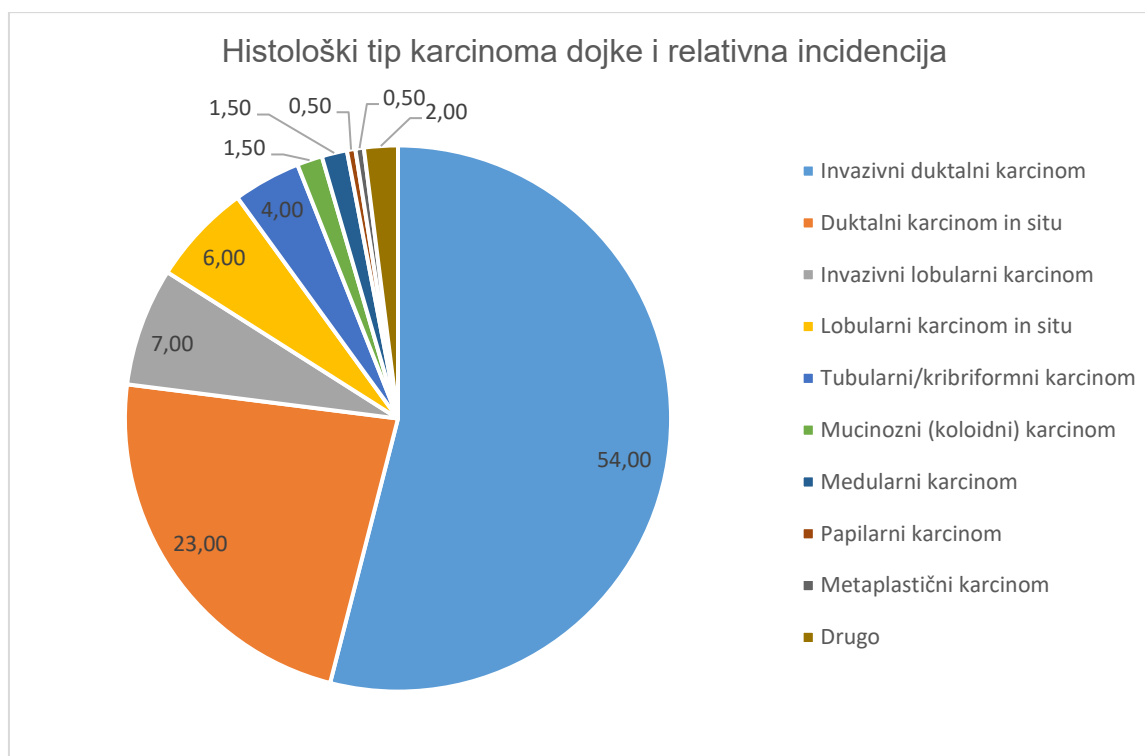
Invazivni duktalni karcinom (IDC) zloćudna je proliferacija neoplastičnih stanica koje su prodrle kroz bazalnu membranu stijenke mliječnoga kanalića u stromu dojke. Najčešći je podtip invazivni duktalni karcinom nespecifičnoga tipa (IDC-NST), koji se nalazi u 40 – 75 % IDC-a. Naziv je dobio po tome što ne pokazuje posebna obilježja koja bi ga mogla svrstati u zaseban histološki tip. Pokazuje širok raspon morfoloških varijacija

i kliničke pojavnosti [122]. Karakterizira ga invazivni rast atipičnih tumorskih stanica porijekla duktusa, odnosno TDLU sa ili bez prisutne *in situ* komponente. Podtipovi IDC-a brojni su i razlikuju se prema tipu stanica koje ga sačinjavaju, tipu sekrecija, arhitektonskim značajkama te imunohistokemijskome profilu [123].

Invazivni lobularni karcinom (ILC) drugi je po učestalosti invazivni karcinom dojke (5 – 15 %) i pretežno pogađa žene starije dobi [124]. Svojestven mu je nedostatak funkcije E-kadherina (zbog genskih mutacija), što podupire njegov karakterističan rasuti obrazac rasta sa stanicama raspršenim po stromi. E-kadherin ima adhezivnu funkciju te sprječava međusobno odvajanje tumorskih stanica, odnosno njihovu migraciju u druga tkiva [125]. Ovi su tumori luminalni u imunofenotipu, pozitivni na receptor estrogena i progesterona, a negativni na HER2 receptor. Nastaju iz ALH-a i LCIS-a. Dugoročna prognoza ILC-a često je lošija nego za bolesnike s češće dijagnosticiranim IDC-NST-om zbog izražene stanične atipije i nuklearnoga pleomorfizma, infiltrativne strukture zbog afunkcije E-kadherina, sklonosti udaljenim metastazama i manje osjetljivosti na kemoterapiju [126]. Osim toga, klinička je i slikovna dijagnoza ILC-a izazovna, što može dovesti do propuštenoga ili odgođenoga otkrivanja bolesti. Klinički znakovi ILC-a mogu uključivati nejasno opipljivo područje zadebljanja ili oticanje dojke, promjenu oblika bradavice, udubljenje kože ili smanjenje dojke. Mamografski prikazi uključuju sjene, asimetrije, distorzije arhitekture i rijetko kalcifikacije. Osjetljivost mamografije za ovu vrstu karcinoma iznosi od 57 do 81 %. Mamografska se abnormalnost često vidi samo u jednoj projekciji, najčešće kraniokaudalnoj, a veličina se tumora često podcijeni na mamografiji. Osjetljivost ultrazvuka kreće se od 68 do 98%, a nalazi najčešće uključuju tvorbe, distorzije arhitekture i posteriorno akustično zasjenjenje sa pridruženom tvorbom ili bez nje. MR ima najvišu osjetljivost od 93 do 95 % i točnije ukazuje na opseg bolesti jer prikazuje veličinu primarnoga tumora i prisutnost multifokalne, multicentrične i bilateralne bolesti te postkontrastnu imbibiciju tvorbe i područja NME-a [127].

Učestalost ILC-a raste, osobito u postmenopauzalnih žena, što se može barem djelomično povezati s hormonskim nadomjesnim liječenjem [126].

Ostali su specijalni histološki tipovi karcinoma dojke medularni karcinom (5 %), apokrini karcinom (1 – 4 %), kribriformni karcinom (1 – 3,5 %), mucinozni karcinom (2 %), tubularni karcinom (2 %), metaplastični karcinom (1 %), neuroendokrini karcinom (0,5 – 5 %) i papilarni karcinom (0,5 %) (Grafikon 1.).



Grafikon 1. Histološki tipovi karcinoma dojke i relativna incidencija.

Preuzeto iz: Robbins Stanley L. Vinay Kumar and Ramzi S Cotran. Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease (version 8th ed.). 8th ed. Philadelphia PA: Saunders/Elsevier. 2010. <http://www.clinicalkey.com/dura/browse/bookChapter/3-s2.0-B9781437707922X50019>.

1.4.2.3.3. Molekularna klasifikacija karcinoma dojke

Molekularna klasifikacija karcinoma dojke [116] temelji se na sličnostima u profilima ekspresije gena za estrogenske receptore (ER), progesteronske receptore (PR), receptor za humani epidermalni faktor rasta 2 (HER2) te regulator stanične proliferacije (Ki-67). Omogućila je razvoj specifičnih terapija te razvoj novih strategija praćenja, ali i bolje razumijevanje patofizioloških obrazaca bolesti te kliničke prognoze [128].

Luminal A najčešći je imunofenotip, a nalazi se u približno polovici novootkrivenih karcinoma dojke. Povoljne je prognoze, indolentnijega kliničkoga tijeka te pokazuje manju

zahvaćenost limfnih čvorova. Pozitivan je na ER/PR receptore i negativan na HER2 receptore. Zbog pozitivnoga statusa hormonskih receptora primjenjuje se hormonska terapija selektivnim modulatorima estrogenskih receptora (tamoxifen) ili inhibitorima aromataze (anstrazol). Uključuje širok raspon inačica niskoga stupnja malignosti kao što su IDC-NST niskoga stupnja i klasični lobularni karcinom.

Luminal B imunofenotip nalazi se u od 20 do 30 % invazivnih karcinoma dojke te pokazuje veću vjerojatnost lokoregionalnoga recidiva u usporedbi s luminal A podtipom. Pozitivan je na ER/PR receptore, dok je HER2 varijabilan (pozitivan ili negativan na HER2 receptore). Smatra se agresivnim oblikom hormonski ovisnoga raka dojke, koji uz hormonsku terapiju zahtijeva kemoterapiju (kod HER2+/-) ili ciljanu terapiju (kod HER2+). Stopa indeksa proliferacije izražena pomoću Ki-67 i histoloških stupnjeva viša je od luminalnog A. Uključuje većinu IDC-NST-a drugoga stupnja i mikropapilarni karcinom. Odgovor je na endokrinu terapiju i kemoterapiju varijabilan i prognoza mu je lošija nego kod luminal A podtipa.

HER2+ imunofenotip nalazi se u od 15 do 20 % invazivnih karcinoma dojke. Obično je negativan na ER/PR receptore, dok je na HER2 receptor jako pozitivan. Sklon je metastaziranju u pazušne limfne čvorove, jetru, pluća, kosti i mozak, kraćega je intervala bez bolesti i lošije prognoze. Može dobro reagirati na lijekove koji blokiraju aktivnost HER2, posebice humanizirana monoklonska protutijela (trastuzumab) i inhibitor tirozin kinaze (lapatinib).

Trostruko negativan imunofenotip nalazi se u 10 do 20 % invazivnih karcinoma dojke. Negativan je na ER/PR i HER2 receptore (trostruko negativan), s visokom ekspresijom indeksa Ki-67 i mutacije TP53. Češće se nalazi kod pacijenata s BRCA1 mutacijama te kod mlađih žena, višega je histološkoga stupnja, većega rizika od lokoregionalnoga recidiva, kontralateralne bolesti i sistemskoga recidiva. Liječenje je ovoga podtipa karcinoma zahtjevno zbog morfološke, molekularne i kliničke heterogenosti te nedostatka ciljanih terapija te se zasniva na platinskoj kemoterapiji i PARP (poli ADP-riboza polimeraza) inhibitorima za pacijente s BRCA1 i BRCA2 mutacijama. Ne pokazuje odgovor na endokrinu terapiju ili trastuzumab. Općenito ima lošu prognozu.

U Tablici 1. prikazana je klasifikacija imunofenotipova raka dojke te terapije za određene imunofenotipove.

Tablica 1. Klasifikacija imunofenotipova karcinoma dojke i terapije

Imunofenotip	Luminal A	Luminal B		HER2+	TN
		HER2-	HER2+		
Biomarker	ER visok PR visok HER2- Ki67 nizak	ER visok PR nizak HER2- Ki67 visok	ER visok PR nizak/visok HER2+ Ki67 nizak/visok	ER nizak PR nizak HER2+ Ki67 visok	ER nizak PR nizak HER2- Ki67 visok
Postotak slučajeva (%)	40 – 50	20 – 30		15 – 20	10 – 20
Histološki stupanj	Dobro diferenciran (I)	Umjereno diferenciran (II)		Slabo diferenciran (III)	Slabo diferenciran (III)
Prognoza	Dobra	Srednja		Loša	Loša
Terapija	Hormonska	Hormonska Kemoterapija	Hormonska Kemoterapija Ciljana terapija	Ciljana terapija Kemoterapija	Kemoterapija PARP inhibitori

ER: estrogenski receptor; PR: progesteronski receptor; HER2: receptor za humani epidermalni faktor rasta 2; PARP: Poli ADP-riboza polimeraza.

Preuzeto iz: Nascimento, R. G., Otoni, K. M. Histological and molecular classification of breast cancer: what do we know? *Mastology*. 2020; 30: 1-8.
<https://doi.org/10.29289/25945394202020200024>.

1.4.2.3.4. Morfološka obilježja tumora dojke ovisno o imunofenotipu

Svaki imunofenotip raka pokazuje različite rizike za progresiju, odgovor na liječenje i ishod preživljavanja. Istraživanja koja povezuju slikovne fenotipove s imunofenotipovima otkrila su da su na UZV-u nekalcificirane, relativno ograničene tvorbe s posteriornim akustičkim pojačanjem česte kod TN podtipa, spikulirane mase s loše ograničenim rubovima i posteriornim akustičkim zasjenjenjem kod luminalnoga podtipa, a pleomorfne

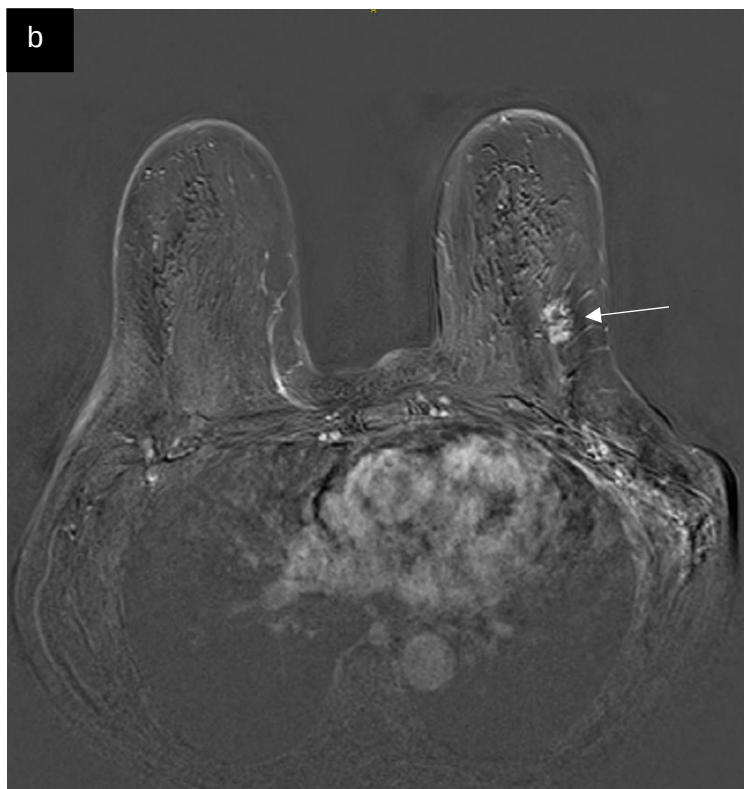
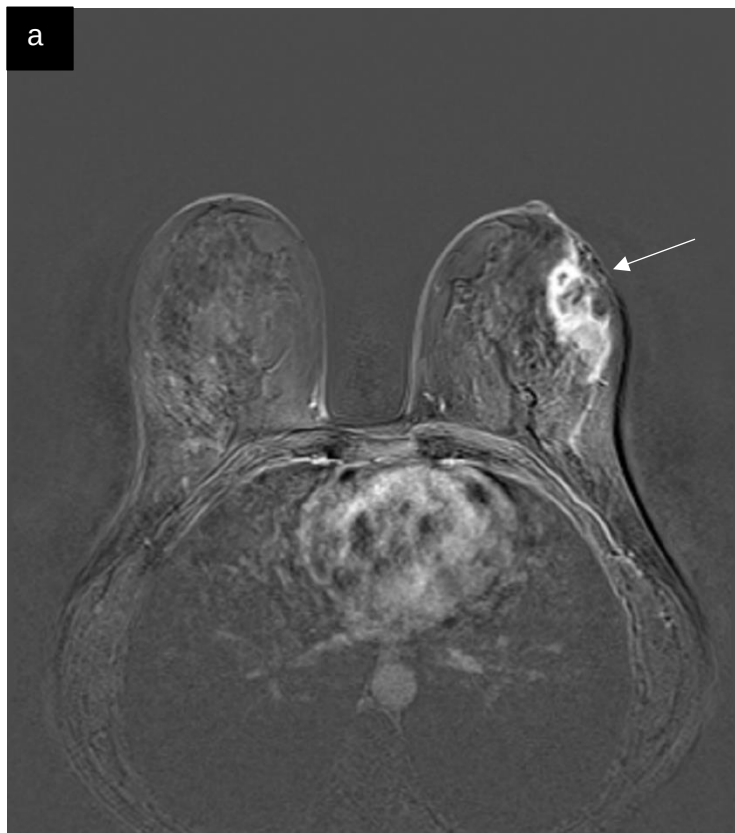
kalcifikacije kod HER2+ podtipa. [129]. Posteriorno akustičko zasjenjenje, nehomogena unutarnja struktura i loše ocrtani rubovi povezani su s obama luminalnim podtipovima (A i B), dok su dobro ocrtani rubovi svojstveni TN podtipu. Prisutnost patoloških limfnih čvorova nalazi se u svim podtipovima: luminalnom A, luminalnom B, HER2+ i TN podtipu. Pojačana vaskularizacija povezana je s luminalnim B podtipom i TN podtipom [130]. Spikulirane konture tumora na CEM-u mogu ukazivati na luminalni B podtip; luminalni B i HER2+ podtip pokazuju patološke kalcifikacije; luminalni A i luminalni B podtip pokazuju homogenu postkontrastnu imbibiciju; TN podtip pokazuje rubnu postkontrastnu imbibiciju i patološku limfadenopatiju u pazušnim jamama [131]. Isti podtip pokazuje i nehomogenu postkontrastnu imbibiciju [132]. Što se tiče pozadinske imbibicije parenhima dojke na CEM-u, opisano je da je imbibicija izraženija kod neluminalnih podtipova karcinoma dojke [133].

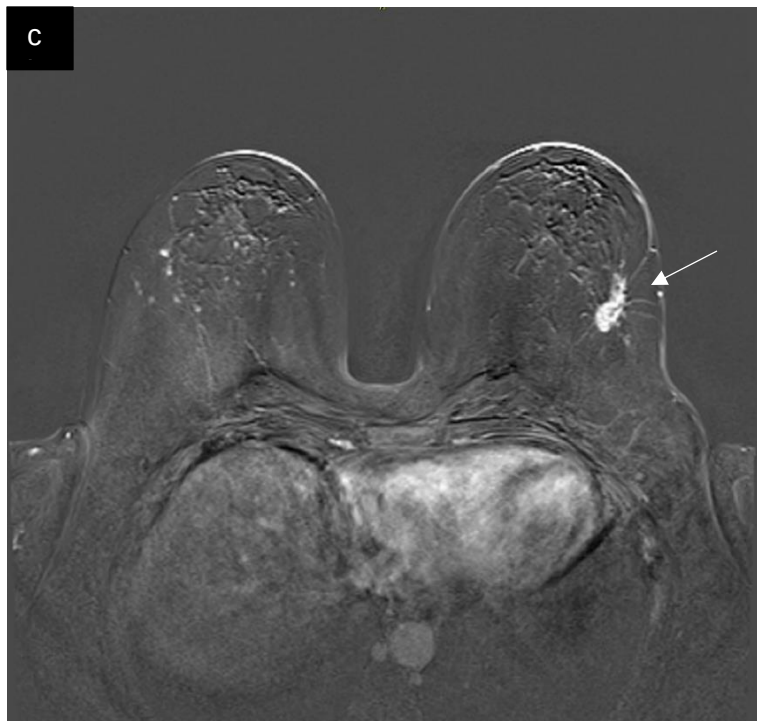
U Tablici 2. prikazani su slikovni fenotipovi imunofenotipova raka dojke.

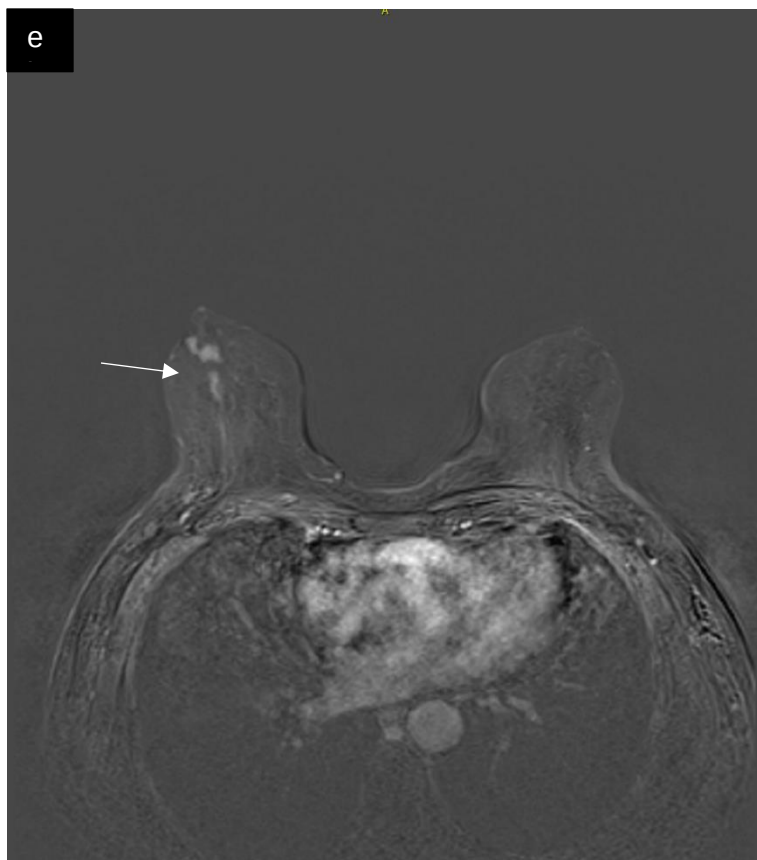
Tablica 2. Slikovni fenotipovi imunofenotipova raka dojke

Imunofenotip	Mamografija	Ultrazvuk	Magnetna rezonancija
TN	Tvorba s relativno dobro ograničenim rubom bez kalcifikacija	Tvorba s dobro ograničenim rubom i posteriornim akustičkim pojačanjem	Tvorba s rubnom imbibicijom i visokim unutarnjim signalom na T2 mjerenoj sekvenci; moguća intratumoralna nekroza, nepravilna tvorba, edem oko tvorbe
HER2+	Granajuće ili fine linearne kalcifikacije	Nepravilna masa s loše ograničenim rubom	Dinamička krivulja tip 3 Multicentrična/multifokalna bolest češća u podtipu HER2+ i podtipu luminal B
Luminalni A Luminalni B	Sjena loše ocrtanih rubova	Tvorba loše ocrtanih rubova i sa stražnjim slabljenjem ultrazvučnoga snopa	

Preuzeto iz: Cho N. Molecular subtypes and imaging phenotypes of breast cancer. Ultrasonography. 2016 Oct;35(4) :281-288. doi: 10,14366/usg.16030, Epub 2016 Jul 21. PMID: 27599892; PMCID: PMC5040136.







Slika 11. Primjeri fenotipova imunofenotipova raka dojke na MR-u: a) TN imunofenotip – nepravilna tvorba s rubnom imbibicijom i visokim unutaršnjim signalom na T2 mjerenoj sekvenci te intratumoralnom nekrozom, uz edem oko tvorbe. b) Luminal B HER 2+ imunofenotip - nepravilna tvorba, spikuliranih kontura, postkontrastno imbibirana, heterogene unutarne strukture. c) Luminal B HER 2- imunofenotip – nepravilna, izrazito spikulirana tvorba, sa izdašnom postkontrastnom imbibicijom i heterogenom unutarnjom strukturom. d) Luminal A fenotip - dobro ograničena tvorba sa blaže izraženom postkontrastnom imbibicijom te homogenom unutarnjom strukturom. e) HER2+ fenotip – multifokalne lezije, koje se najčešće nalaze u ovom imunofenotipu tumora.

1.5. BI-RADS klasifikacija radioloških nalaza

BI-RADS (prema engl. *Breast Imaging Reporting and Data System*) je sustav za klasifikaciju slikovnih nalaza dojki koji je 1992. godine objavilo Američko udruženje za radiologiju (ACR, prema engl. *American College of Radiology*) radi jasnije i bolje komunikacije između radiologa i kliničara [134]. U Tablici 3. prikazane su BI-RADS kategorije u koje se svrstavaju lezije dojke.

Tablica 3. BI-RADS kategorije

BI-RADS® KATEGORIJE	
Kategorija 0: Mamografija: Nepotpun nalaz – potrebna je dodatna slikovna procjena i/ili prethodne mamografije za usporedbu, Ultrazvuk i MRI: Nepotpun nalaz – potrebna je dodatna slikovna procjena.	
Kategorija 1: Negativan nalaz	
Kategorija 2: Dobročudna lezija	
Kategorija 3: Vjerojatno dobroćudna lezija; postotak vjerojatnosti zloćudnosti do 2 %	
Kategorija 4: Sumnjiva lezija	Mamografija i ultrazvuk Kategorija 4A: Niska sumnja na zloćudnost; postotak vjerojatnosti zloćudnosti od > 2 % do < 10 % Kategorija 4B: Umjerena sumnja na zloćudnost; postotak vjerojatnosti zloćudnosti od > 10 % do < 50 % Kategorija 4C: Visoka sumnja na zloćudnost; postotak vjerojatnosti zloćudnosti od > 50 % do < 95 %
Kategorija 5: Visoko sumnjiva lezija	
Kategorija 6: Poznati zloćudni tumor dokazan biopsijom	

Preuzeto iz: Mohammad Eghtedari, Alice Chong, Rebecca Rakow-Penner, and Haydee Ojeda-Fournier. Current Status and Future of BI-RADS in Multimodality Imaging, From the *AJR* Special Series on Radiology Reporting and Data Systems. American Journal of Roentgenology 2021; 216:4, 860-873.

BI-RADS atlas pruža standardiziranu terminologiju (deskriptore) za opis radiomorfoloških promjena u dojci, strukturiranje radiološkoga nalaza, postupak za procjenu lezije te sustav klasifikacije lezija za MG, UZV, CEM i MR dojke. BI-RADS sustav omogućuje radiolozima da jasno i dosljedno priopće rezultate pretrage liječniku koji je pacijenta uputio na pretragu, uz konačnu procjenu rizika za zloćudnost te specifične preporuke za daljnje postupke [135]. Nakon prvoga izdanja BI-RADS atlasa 1992. godine uslijedila su izdanja 1995., 1998. i 2003. godine, a trenutno je na snazi peto izdanje iz 2013. godine [136]. Specifičnim radiomorfološkim prikazima, odnosno deskriptorima lezija u dojci, dodjeljuju se određene BI-RADS kategorije. Primjerice, cistama se dodjeljuje kategorija BI-RADS 2 – dobroćudna lezija, a spikuliranim gustim lezijama s retrakcijom okolnoga parenhima dodjeljuje se kategorija BI-RADS 5 – visoko suspektna lezija. Kada se deskriptori lezije preklapaju između dobroćudnih i zloćudnih značajki ili je prisutan nesklad među nalazima različitih dijagnostičkih procedura, za preporuku daljnjih postupaka rabi se najsumnjivija značajka [137]. Za sve je procedure koje se upotrebljavaju u dijagnostici dojke postignuta harmonizacija, odnosno usklađivanje BI-RADS terminologije, uz izuzetak deskriptora koji su specifični za pojedinu proceduru, primjerice dinamičke krivulje preuzimanja kontrasta karakteristične za CEM i MR dojki, za koje se koriste zasebni deskriptori.

Godine je 2022. ACR objavio BI-RADS leksikon za CEM s ciljem standardizacije pisanja nalaza i za ovu, najnoviju dijagnostičku proceduru za otkrivanje i karakterizaciju bolesti dojke. S obzirom na to da su radiogrami niske energije (LE, prema engl. *low energy*) istovjetni nativnoj mamografiji, leksikon koji se koristi za očitavanje radiograma niske energije isti je kao i leksikon za mamografiju. Za očitavanje rekombinantnih radiograma (RC, prema engl. *recombinant*) termini su djelomično preuzeti iz leksikona za MR te modificirani za opis promjena jedinstvenih za CEM. Preporuka je da se nalazi za LE i RC radiograme pišu zasebno, a da se konačna procjena temelji na najsumnjivijemu nalazu na svakoj od komponenti CEM pregleda [138].

U tablici 4. prikazana je struktura radiološkoga nalaza koju je potrebno implementirati za pravilnu uporabu BI-RADS sustava.

Tablica 4. Struktura radiološkoga nalaza po BI-RADS-u

1. Indikacija za pregled
2. Opis građe tkiva dojki
3. Jasan opis svih važnih nalaza
4. Usporedba s ranijim nalazima
5. Procjena patoloških promjena
6. Preporuka za daljnje postupke

1.6. Slikovna dijagnostika bolesti dojke

Suvremene su dijagnostičke procedure u dijagnostici dojke digitalna mamografija, digitalna tomosinteza dojke, kontrastna digitalna mamografija, ultrazvuk, automatski ultrazvuk (ABUS) i magnetna rezonancija. Te se procedure koriste fizikalnim pojavama i različitim svojstvima bioloških tkiva za formiranje slike. Digitalna mamografija, digitalna tomosinteza dojke i digitalna kontrastna mamografija koriste se atenuacijom rendgenskih zraka dok prolaze kroz tkivo dojke, što je mjerljivo atenuacijskim koeficijentom. Ultrazvuk se koristi razlikama u akustičnoj impedanciji među vrstama tkiva za vrijeme širenja ultrazvučnih valova kroz tkiva. Magnetna se rezonancija koristi gradijentima magnetskoga polja i radiovalovima za pobuđivanje i detektiranje položaja atoma vodika. Najnoviji su alati u slikovnoj dijagnostici bolesti dojke radiomika i umjetna inteligencija (AI, prema engl. *artificial intelligence*), koje se brzo razvijaju i omogućavaju predviđanje rizika od raka dojke, otkrivanje i klasifikaciju lezija, radiogenomiku te predviđanje odgovora na liječenje i kliničkih ishoda. AI se primjenjuje u različitim procedurama dijagnostike dojki i kod različitih kliničkih indikacija. Primjena umjetne inteligencije donijela je priliku za dobivanje veće kliničke vrijednosti iz slikovnih podataka, što utječe na ishod liječenja [139].

U narednim su poglavljima opisane metode slikovne dijagnostike koje su korištene u ovome istraživanju.

1.6.1. Digitalna mamografija

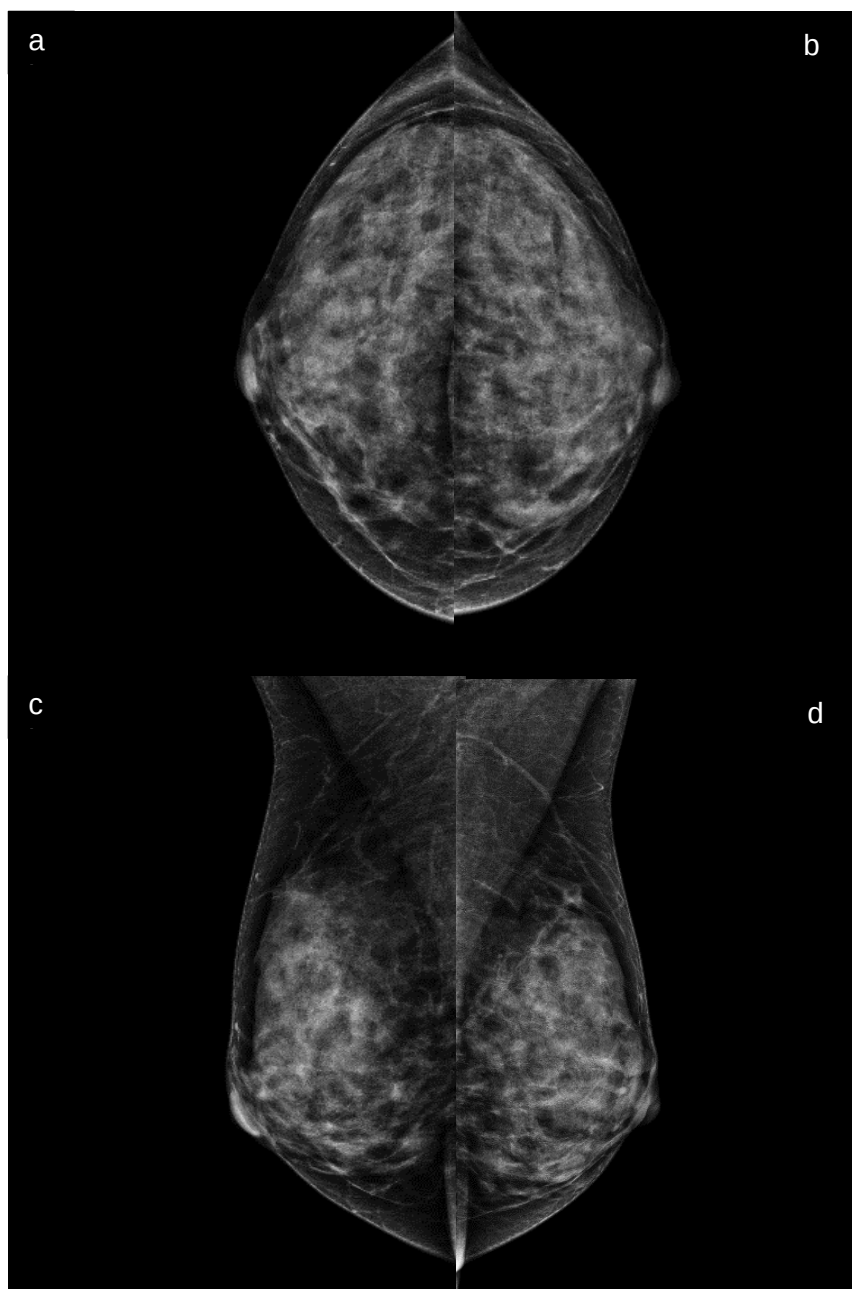
Mamografija je najvažnija dijagnostička procedura za otkrivanje i dijagnosticiranje raka dojke. Omogućila je ranu detekciju raka dojke, poboljšanje stope preživljavanja te mogućnost poštediti operativnih zahvata u liječenju [140]. Danas se digitalna mamografija izvodi u svim moderno opremljenim zdravstvenim ustanovama. U usporedbi s analognom mamografijom, digitalna mamografija omogućuje manju izloženost rendgenskome zračenju, veću kvalitetu slikovnih podataka, mogućnost naknadne obrade te digitalnoga arhiviranja i prijenosa (Slika 11.). Koristi se kao metoda probira u asimptomatskih žena te kao dijagnostička metoda kod pojave bolesti dojke. Probirna

mamografija provodi se periodički kako bi se detektirali pretklinički tumori prije nego što se otkriju samopregledom ili kliničkim pregledom dojki. Zahvaljujući ranome otkrivanju probirnom mamografijom, smrtnost od raka dojke smanjena je za oko 40 % [141]. Žene s povećanim rizikom za razvoj karcinoma dojke (npr. zbog karcinoma dojke u prvoj obiteljskoj liniji, zračenja prsišta u dobi od 10 do 30 godine ili jer su nosioci genetskih mutacija) trebale bi još ranije započeti s periodičnom dijagnostikom, po mogućnosti po protokolima koji uključuju i MR, kako je objavljeno u hrvatskim smjernicama za radiološko dijagnosticiranje i praćenje bolesnica oboljelih od raka dojke [142]. Standardizirani pregled u mamografiji podrazumijeva četiri projekcije, po dvije za svaku dojku: kraniokaudalnu projekciju i mediolateralnu ukošenu projekciju (CC, prema engl. *craniocaudal* i MLO, prema engl. *mediolateral oblique*) (Slika 12.). Mamografija se za žene generativne dobi preporučuje u prvoj fazi menstrualnoga ciklusa (od 5. do 12. dana), kada je gustoća žljezdanoga tkiva manja i vidljivost eventualnih lezija u dojci veća. Ako je nalaz probirne mamografije nejasan ili suspektan, pacijentica se poziva na daljnju dijagnostičku proceduru koja se može sastojati od dodatnih mamografskih projekcija, tomosinteze, UZV-a, MR-a, CEM-a ili CNB-a. Ograničenja su probirnoga programa visoka cijena, lažno pozitivni nalazi koji rezultiraju ponovnim pozivanjem pacijentica na preglede koji mogu dovesti do nelagode i straha, prekomjerno dijagnosticiranje, upućivanje na biopsije koje rezultiraju urednim nalazima ili dijagnozom dobroćudnih promjena, izlaganje ionizirajućemu zračenju [143]. Dijagnostička se mamografija izvodi kod pacijentica u kojih su se pojavili klinički simptomi poput palpabilne tvorbe, iscjetka iz bradavice, zadebljanja kože ili uvlačenja bradavice, na uređaju koji je namijenjen samo za oslikavanje dojki. S obzirom na to, koristi se posebna radiografska tehnika kompresije dojke tijekom pet do deset sekundi da bi se uz nisku dozu zračenja dobile projekcije visoke kvalitete. U oko 28 % slučajeva može doći do propuštanja dijagnoze karcinoma dojke na mamografiji [144], osobito u predmenopauzalnih žena i kod gustoga parenhima dojke. Dvije projekcije digitalne mamografije ili analogne mamografije uključuju prosječne srednje žljezdane doze zračenja (AGD, prema engl. *average glandular dose*) od 3,7 odnosno 4,7 mGy. Prema podacima BEIR VII (prema engl. *biologic effects of ionizing radiation reports*), godišnji probirni pregled digitalnom ili analognom mamografijom žena u dobi od 40 do 80 godina povezan je s doživotnim dodijeljenim rizikom (LAR, prema engl. *lifetime*

attributable risk) od smrtonosnoga raka dojke, od 20 do 25 slučajeva na 100 000 žena [145].



Slika 12. Mamografski uređaj (Selenia Dimensions, Hologic) u Općoj bolnici Pula.

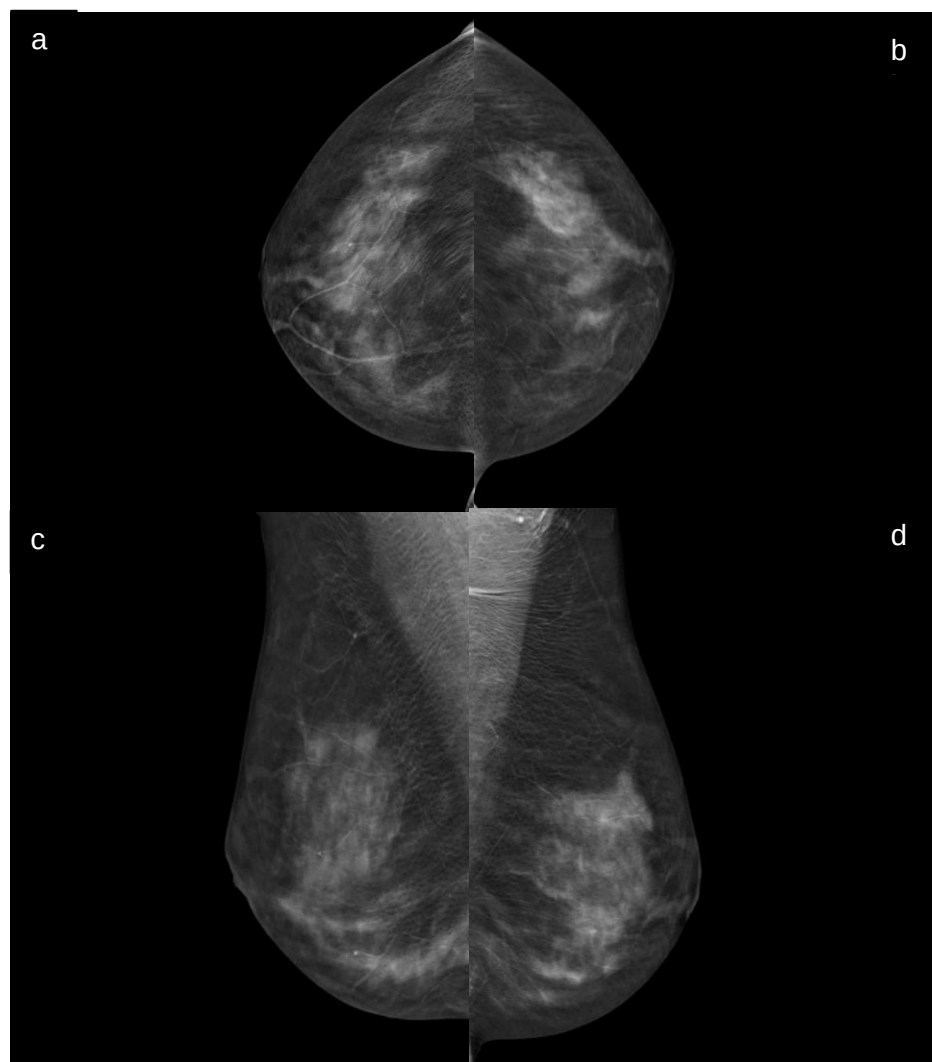


Slika 13. Digitalna mamografija (MG): a) kraniokaudalna projekcija (CC) desne dojke; b) kraniokaudalna projekcija (CC) lijeve dojke; c) kosa mediolateralna projekcija (MLO) desne dojke; d) kosa mediolateralna projekcija (MLO) lijeve dojke.

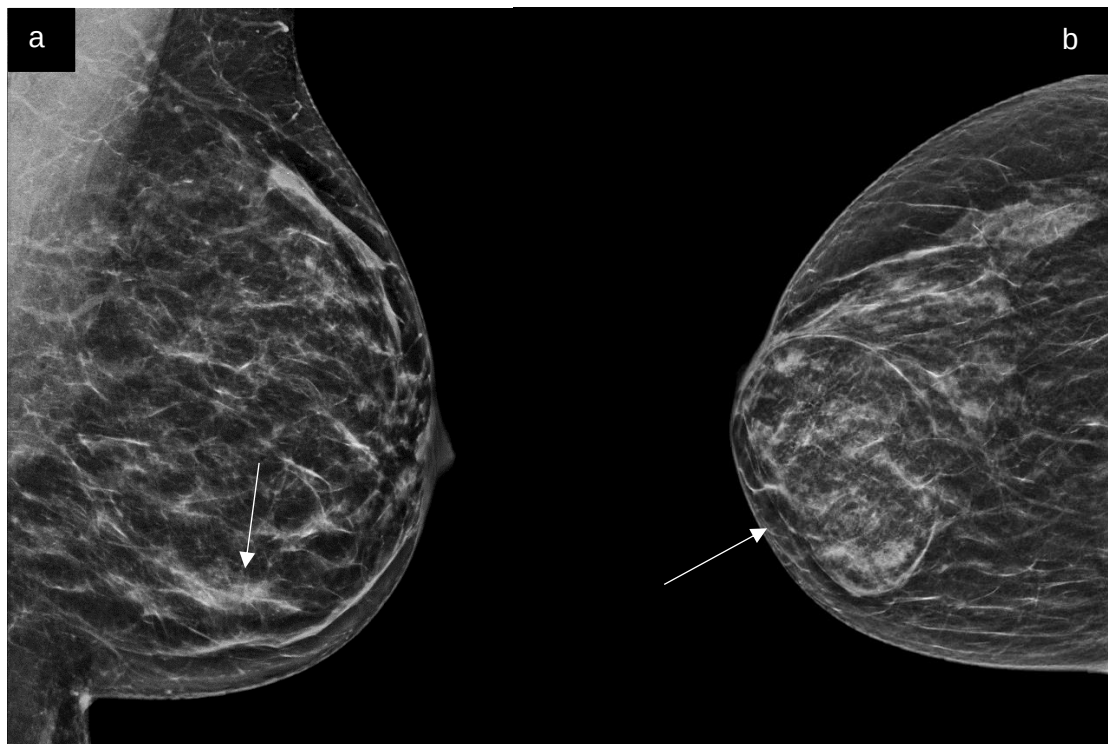
1.6.2. Digitalna tomosinteza

Digitalna tomosinteza dojki (DBT, prema engl. *digital breast tomosynthesis*) trodimenzionalni je mamografski prikaz dojki koji nastaje rekonstrukcijom nanizanih višestrukih dvodimenzionalnih radiograma dobivenih ekspozicijama pri lučnome kretanju rendgenske cijevi oko dojke pod kutom između 15° i 60° [146] (Slika 13.). Takav prikaz dojke omogućava precizniju informaciju o lokalizaciji lezije te je bolje karakterizira i potencijalno smanjuje ili eliminira potrebu za dodatnom dijagnostičkom obradom. DBT je postao standard i u probirnome oslikavanju dojki jer njegova uporaba uz MG otkriva 90 % više karcinoma u populaciji koja se ranije kontrolirala samo MG-om [147]. Uporabom DBT-a otkriva se više lezija i u gustim i u involutivnim dojkama jer je poboljšana vidljivost lezija u dojkama različitih denziteta. Osim toga, DBT smanjuje učestalost poziva pacijentica na dodatnu dijagnostiku kod asimetrija u dojkama jer omogućuje bolju razlučivost područja normalnoga tkiva koje je superponirano te se prikazuje kao područje veće gustoće. Nadalje, ta tehnika poboljšava vidljivost zloćudnih lezija koje se mamografski prikazuju kao distorzija, poboljšava prikaz kontura dobroćudnih i zloćudnih lezija te prikaz masti u dobroćudnim lezijama (Slika 14.). Oslikavanje DBT-om smanjuje ponovno pozivanje pacijentica na pretrage te povećava stopu detekcije raka za 1,2 – 2,7 žena na 1000 [148]. Ograničenje je DBT-a veća apsorbirana glandularna doza (AGD) u odnosu na konvencionalnu mamografiju, no u skladu s vrijednostima koje su propisane Pravilnikom o uvjetima za primjenu izvora ionizirajućega zračenja u svrhu medicinskoga i nemedicinskoga ozračenja (NN 42/2018, 9. 5. 2018.). Osim toga, DBT zahtijeva dulje oslikavanje te više vremena za radiologovu analizu i interpretaciju nalaza. Da bi se AGD smanjio, razvijena je sintetska mamografija (SM), u kojoj se dvodimenzionalni radiogrami rekonstruiraju iz ukupnih podataka tomosinteze. Rekonstruirani dvodimenzionalni radiogrami izgledaju jednako kao klasične mamografske snimke, koje se još zovu i radiogrami punoga polja (FFDM, prema engl. *full-field digital mammography*), te radiologu pružaju iste dijagnostičke podatke. Iako su mamogrami dobiveni DBT-om niskih doza, kombinacija oslikavanja mamografijom i DBT-om dvostruko povećava izloženost pacijenta ionizirajućemu zračenju. Međutim, ukupna je doza zračenja kod takvih oslikavanja i dalje ispod utvrđenih sigurnosnih granica od 3 mGy po projekciji [149].

Zahvaljujući tehnici slojevnoga oslikavanja, koja omogućuje smanjenu superpoziciju parenhima dojke i bolju uočljivost lezija, DBT može dovesti do smanjene radiološke uporabe kategorije BI-RADS 3. Posljedično se izaziva manja zabrinutost kod pacijenata i troškovi su obrade manji [146]. Iako DBT poboljšava otkrivanje zloćudnih promjena u dojci, UZV se i dalje treba koristiti kao procedura komplementarna mamografiji kod gustih dojki [146].



Slika 14. Digitalna tomosinteza (DBT), prikaz pojedinačnoga sloja: a) DBT-CC projekcija desne dojke; b) DBT-CC projekcija lijeve dojke; c) DBT-MLO projekcija desne dojke; d) DBT-MLO projekcija lijeve dojke.



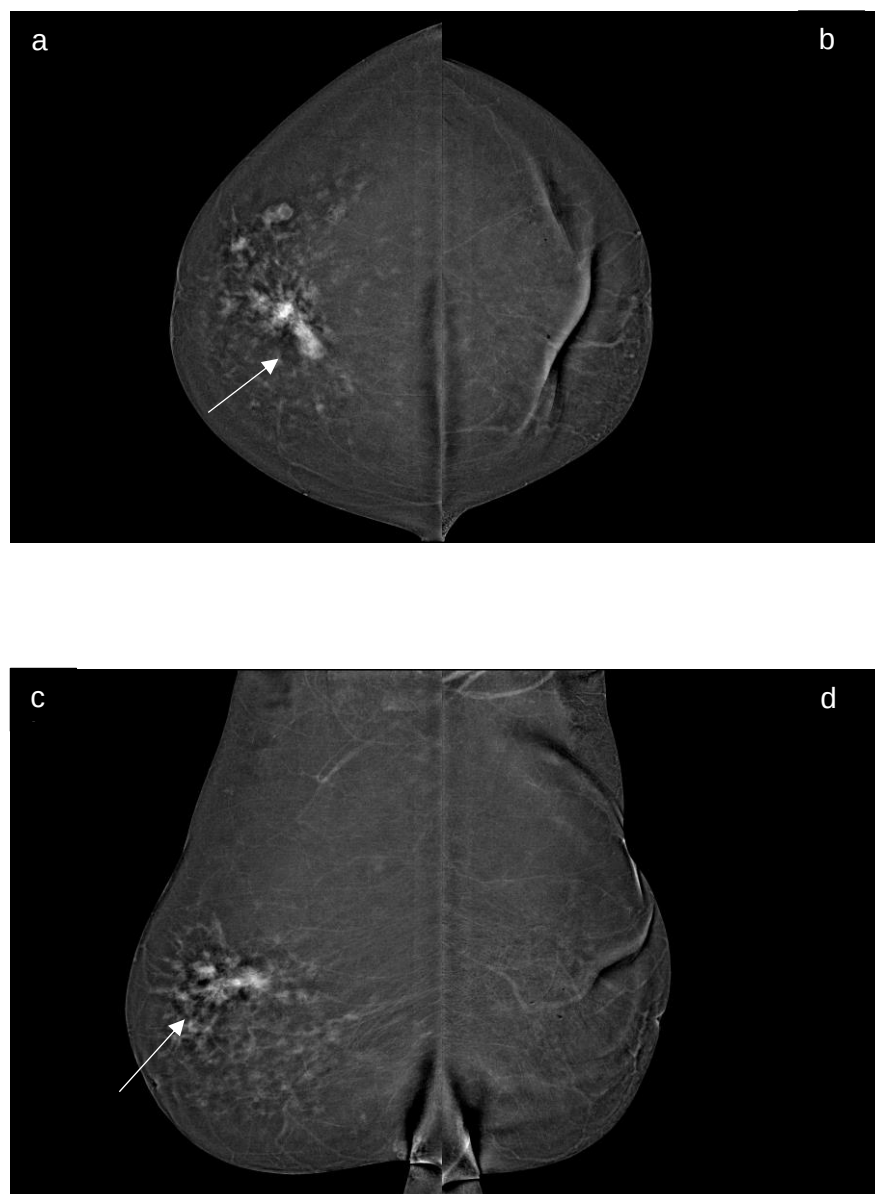
Slika 15. Poboljšani prikaz promjena u dojci na DBT-u: a) distorzija (strelica); b) hamartom (strelica).

1.6.3. Kontrastna digitalna mamografija

Mamografija je zlatni standard slikovne dijagnostike dojke jer dokazano smanjuje smrtnost zbog mogućnosti rane detekcije zloćudnih lezija, no niske je osjetljivosti kod gustih dojki. Do pojave je CEM-a MR dojki s dinamičkim postkontrastnim sekvencama bio dijagnostička procedura s najvećom osjetljivošću za otkrivanje raka dojke zbog jasnoga prikaza tumora koji se imbibira kontrastnim sredstvom uslijed povećane vaskularne propusnosti krvnih žila tumora. Kako sam naziv kaže, CEM je kombinacija mamografije s tehnikom dvostruke energije i suptrakcijom, uz primjenu IV kontrastnoga sredstva [150]. Slično kao i MR, CEM se koristi prikazom angiogeneze tumora za prikazivanje lezije u dojci. Vrijeme izvođenja CEM-a značajno je kraće od MR-a, otprilike deset minuta. Kada MR nije dostupan ili je kontraindiciran, CEM može biti alternativna procedura u dijagnostičkoj obradi, u programima probira, kod preoperativne procjene proširenosti raka dojke, kod procjene odgovora na neoadjuvantnu kemoterapiju (NAC, prema engl. *neoadjuvant chemotherapy*) te probira visokorizičnih populacija. Nedostaci su CEM-a izlaganje pacijenta većoj dozi zračenja nego kod MG-a te uporaba jednoga IV kontrastnoga sredstva. Jeukens i sur. izvijestili su o prosječnome AGD-u od 2,80 mGy za CEM i 1,55 mGy za FFDM te su zaključili da CEM uzrokuje 81 % povećanja doze zračenja u usporedbi s MG-om [151]. Ipak, povećanje doze zračenja kod CEM-a ne predstavlja važan zdravstveni rizik jer pripisani životni rizik na 100 000 ljudi donosi incidenciju od 0,002 do 0,003 % te mortalitet od 0,02 do 0,001 % [152]. Učestalost je ozbiljnih akutnih reakcija zbog jednoga kontrastnog sredstva 0,04 %, dok je stopa teških, po život opasnih anafilaktičkih reakcija zbog gadolinija 0,001 – 0,01 % [153]. Lažno negativni nalazi mogu biti rezultat položaja lezije izvan vidnoga polja CEM-a (u aksilarnome nastavku, u pazušnim jamama, uz torakalnu stijenu) i pojave da je lezija superponirana drugom tvorbom ili slabijega intenziteta imbibicije lezije kontrastom. Relativno niski intenzitet imbibicije češći je kod ILC-a i DCIS-a, a mucinozni karcinomi uopće se ne moraju imbibirati. Danas se smatra da svaka pa i diskretna imbibicija lezije zahtijeva daljnju obradu, naročito kod žena koje su već oboljele od raka dojke [154]. Kontraindikacije su za CEM rijetke, a uključuju alergiju na jod, renalnu insuficijenciju i trudnoću i dojenje. Standardni je protokol za izvođenje CEM-a sljedeći: intravenski se u kubitalnu venu

aplicira niskoosmolarno neionsko monomerno jodirano kontrastno sredstvo u količini od 1,5 ml/kg brzinom od 3 ml/s. Radi adekvatnoga prožimanja tkiva dojke kontrastom preporučuje se stanka od 2 minute nakon ubrizgavanja kontrastnoga sredstva, a potom akvizicija radiograma u intervalu od 8 minuta. Standardne su projekcije, kao i kod klasične mamografije, CC i MLO projekcija za obje dojke. Za vrijeme kompresije jedne dojke dobivaju se radiogrami niske (28 – 32 kVp) i visoke (45 – 49 kVp) energije. Radiogrami niske energije izgledaju slično radiogramima klasične mamografije. Snop rendgenskih zraka koji stvara radiograme visoke energije filtrira se bakrom, a niskoenergetski snop standardnom mamografskom filtracijom, obično molibdenom [150]. Naknadnom se računalnom obradom suptrahira radiogram niske energije od radiograma visoke energije te se tako istaknu krvne žile tumora obilježene jodom, a ukloni se prikaz pozadinskoga tkiva (Slika 15.). Kliničke su indikacije za CEM sljedeće: rješavanje nedoumica kod neodređenih nalaza na probirnoj mamografiji, procjena bolesti kod simptomatskoga pacijenta, preoperativna procjena opsega bolesti, praćenje odgovora na neoadjuvantnu terapiju, evaluacija nakon provedene terapije i probir kod pacijentica s umjerenim i visokim rizikom za rak dojki [155]. Pokazalo se da CEM značajno povećava dijagnostičku osjetljivost [156]. CEM je u odnosu na MG veće osjetljivosti za detekciju raka dojke u gustom parenhimu (za 21,2 %), veće specifičnosti (za 16,1 %) i veće točnosti (za 19,8 %). Osim toga, dijagnostičko je suglasje među radiolozima značajno više kada se uz MG napravi i CEM [157]. Radiogrami niske energije mogu se koristiti umjesto MG slika, a za razliku od MR-a jasno prikazuju mikrokalcfikate u dojci. Istraživanja su pokazala da CEM ima veće vrijednosti izvedbe u usporedbi s MG-om: specifičnost (CEM 87,7 % naspram MG-a 42,0 % i CEM 69,7 % naspram MG-a 35,9 %); osjetljivost (CEM 100 % naspram MG-a 96,6 % i CEM 96,9 % naspram MG-a 93,0 %); pozitivnu prediktivnu vrijednost (PPV) (CEM 76,2 % naspram MG-a 39,7 % i CEM 58,2 % naspram MG-a 39,7 %) i negativnu prediktivnu vrijednost (NPV) (CEM 98,2 % naspram MG-a 92,6 % i CEM 100 % naspram MG-a 97,1 %) [158]. Uslijed izostanka imbibicije lezije, veći NPV kod CEM-a potencijalno može reducirati broj nepotrebnih biopsija. Oslikavanjem mamografski sumnjivih lezija CEM-om mogao bi se reducirati broj biopsija za 16,4 % [159]. Nekoliko je studija pokazalo da je sposobnost CEM-a za točno razlikovanje benignih od malignih lezija usporediva s MR-om. Od 93 do 98 % karcinoma dokazanih biopsijom identificirano je pomoću CEM-a, a od 89 do 93 % identificirano je pomoću MR-a [160]. Zaključno, CEM je superiorniji u

odnosu na MG i može se smatrati alternativnom za MR dojki. U Tablici 5. prikazani su BI-RADS deskriptori za CEM.



Slika 16. Digitalna kontrastna mamografija (CEM): a) rekombinantna CC projekcija desne dojke s NME arealom patološke imbibicije (strelica); b) rekombinantna CC projekcija zdrave lijeve dojke; c) rekombinantna MLO projekcija desne dojke s NME arealom patološke imbibicije (strelica); d) rekombinantna MLO projekcija zdrave lijeve dojke.

Tablica 5. BI-RADS deskriptori za CEM

DESKRIPTORI ZA NALAZ NA MAMOGRAMIMA NISKE ENERGIJE:	
TKIVO DOJKE	TERMINI
A. GRAĐA DOJKE	a. GOTOVO U CIJELOSTI MASNO TKIVO b. RASPRŠENI AREALI FIBROGLANDULARNOGA c. HETEROGENO GUSTE d. IZRAŽENO GUSTE
B. POZADINSKA IMBIBICIJA PARENHIMA	1. STUPANJ a. MINIMALNA b. BLAGA c. UMJERENA d. IZRAŽENA
	2. SIMetriJA/ASIMetriJA a. SIMETRIČNO b. ASIMETRIČNO
DESKRIPTORI ZA NALAZ NA REKOMBINANTNIM MAMOGRAMIMA:	
NALAZ	TERMINI
A. TVORBA	1. OBLIK a. OVALNA b. OKRUGLA c. NEPRAVILNA
	2. KONTURE a. DOBRO OCRTANE b. LOŠE OCRTANE i. nepravilne ii. spikulirane
	3. KARAKTERISTIKE IMBIBICIJE a. HOMOGENA b. HETEROGENA c. RUBNA ILI PRSTENASTA
B. PODRUČJE IMBIBICIJE KOJE NE ZADOVOLJAVA KRITERIJ TVORBE	1. DISTRIBUCIJA a. DIFUZNA b. U NEKOLIKO REGIJA c. REGIONALNA d. FOKALNA e. LINEARNA f. SEGMENTALNA
	2. KARAKTERISTIKE IMBIBICIJE a. HOMOGENA b. HETEROGENA c. GRUPIRANA
C. KARAKTERISTIKE IMBIBICIJE	a. HOMOGENA b. HETEROGENA
D. VIDLJIVOST LEZIJE	a. SLABA b. UMJERENA c. DOBRA
DESKRIPTORI ZA NALAZ NA MAMOGRAMIMA NISKE ENERGIJE UZ IMBIBICIJU LEZIJE NA REKOMBINANTNIM MAMOGRAMIMA:	
MORFOLOGIJA	DESKRIPTORI ZA FFDm
KARAKTERISTIKE IMBIBICIJE	a. HOMOGENA b. HETEROGENA c. RUBNA

OPSEG IMBIBICIJE	a. LEZIJA JE DJELOMIČNO IMBIBIRANA b. LEZIJA JE POTPUNO IMBIBIRANA c. IMBIBICIJA PRELAZI IZVAN LEZIJE d. IMBIBICIJA TKIVA OKO LEZIJE
VIDLJIVOST LEZIJE	a. SLABA b. UMJERENA c. DOBRA
DODATNE KARAKTERISTIKE:	
DODATNE KARAKTERISTIKE	a. RETRAKCIJA BRADAVICE b. INVAZIJA BRADAVICE c. RETRAKCIJA KOŽE d. ZADEBLJANJE KOŽE e. INVAZIJA KOŽE f. LIMFADENOPATIJA U PAZUŠNIM JAMAMA

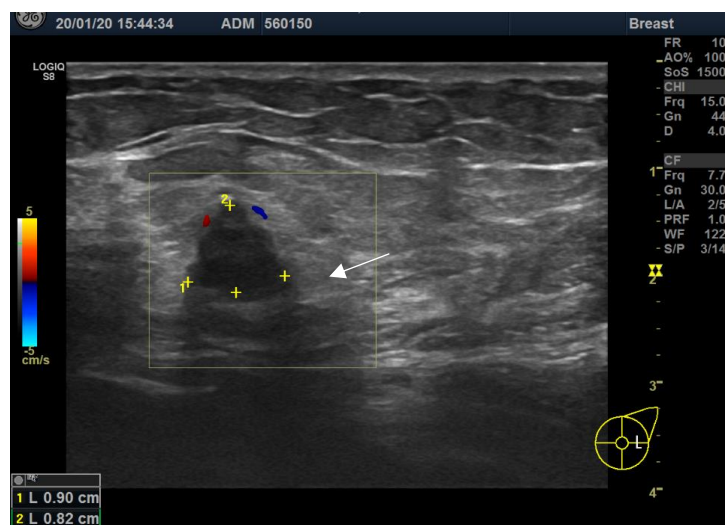
1.6.4. Ultrazvuk

Ultrazvučni su valovi koji se koriste u dijagnostici frekvencije iznad 20 MHz te mehanički izazivaju naizmjenične valove kompresije/razrjeđenja tkiva, čime se stvara prikaza tjelesnih struktura [161]. Slike se dobivaju slanjem pulsova ultrazvučnih valova u tijelo sondom koja ujedno i odašilje i prima ultrazvučne valove. Ultrazvučni je gel medij koji se koristi radi propagacije ultrazvučnih valova te se nanosi između ultrazvučne sonde i kože. Ultrazvučni se valovi različito reflektiraju kao odjeci od različitih tkiva. Sonda prima reflektirane odjeke i prosljeđuje ih kao elektroničke signale u računalni sustav koji generira slike. Frekvencija sonde za pregled površinskih struktura i malih dojki iznosi između 15 i 18 MHz, a od 5 do 8 MHz za dublja područja ili hiperplastične grudi. *Color Doppler* poseban je ultrazvučni alat koji se koristi Dopplerovim efektom, fizičkim fenomenom prema kojemu se frekvencija ili valna duljina vala mijenja za promatrača koji se kreće u odnosu na izvor vala ili obrnuto, što omogućuje identifikaciju krvnih žila u tkivu dojke te u lezijama i oko njih. Prisutnost krvnih žila može biti dodatni kriterij koji pomaže u diferencijaciji malignih od benignih lezija, ali sama po sebi nije dovoljna za definitivnu karakterizaciju lezije. *Power Doppler* osjetljiviji je od *Color Dopplera* na niske protoke tipične za lezije dojke. Lagani je pritisak sondom nužan kako bi se spriječila okluzija sporoga protoka zbog kompresije lumena krvne žile. Trenutno su i *Power* i *Color Doppler* komplementarni alati sivoj skali (B-skali) ultrazvučnoga prikaza, a *Power Doppler* može poboljšati osjetljivost u otkrivanju zloćudnih lezija dojke. Prikaz nepravilnoga grananja centralne ili penetrirajuće krvne žile unutar tvorbe u dojci povećava sumnju na zloćudnu neovaskularizaciju [162]. Elastografija je noviji ultrazvučni alat koji mjeri krutost tkiva, odnosno promjenu u ultrazvučnome izgledu lezije nakon primjene mehaničkoga stresa koji se izaziva ultrazvučnim valovima, što se naziva elastografijom posmičnih valova (SWE, prema engl. *shear wave elastography*) [163]. Temelj je nastanka toga alata činjenica da su zloćudna tkiva uglavnom, ali ne uvijek, čvršća od dobroćudnih tkiva. Kada se koristi SWE tehnika, kvantifikacija krutosti lezije mjeri se u kPa ili u m/s. Korištenjem toga pristupa zabilježeno je značajno povećanje specifičnosti [164]. Ultrazvuk se obično koristi kao nadopuna mamografiji, koja je i dalje zlatni standard za dijagnozu raka dojke. Glavne indikacije za ultrazvuk dojke uključuju razlikovanje mamografski detektiranih sjena

kao solidnih ili cističnih (Slika 16.), procjenu palpabilnih tvorbi u dojka, nadopunu mamografije kod gustoga fibroglandularnog tkiva (mamografska gustoća parenhima ACR C i D), preglede mlađih žena, uključujući trudnice i dojilje, te procjenu pazušnih jama. Ujedno je ultrazvučno navođena biopsija metoda koja se bira za uzorkovanje tkiva u slučaju potrebe tkivne dijagnostike i patohistološke analize. Osjetljivost za otkrivanje raka dojke uporabom mamografije uz nadopunu ultrazvukom i kod gustih i kod pretežno involutivnih dojki povećava se na 97,3 % [165]. Kod ultrazvuka dojki rutinski se pregledavaju i pazušne jame, a u slučaju patološke limfadenopatije ili tvorbe u dojci pregled se nadopunjuje pregledom limfnih regija dojke, koje uključuju supraklavikularnu i infraklavikularnu regiju, vrat te parasternalnu regiju. Ultrazvuk ne izlaže pacijenta ionizacijskome zračenju, ne uzrokuje ozljede ljudskoga tkiva te nema poznatih kontraindikacija. Osiguranje kvalitete pregleda za ultrazvuk dojki izazovnije je nego za druge metode oslikavanja zbog većega udjela ljudske varijabilnosti u određivanju dijagnostičkoga rezultata te uvelike ovisi o vještini i iskustvu operatera. Taj je nedostatak donekle riješio automatizirani ultrazvuk dojki (ABUS, prema engl. *automated whole-breast ultrasound*) sa standardiziranim pristupom i cjelovitim prikazom dojki, koji se naknadno očitava na zasebnoj radnoj stanici te se lako uspoređuje s mamografskim nalazima i nalazima MR-a. Glavna je prednost ABUS-a smanjena ovisnost o operateru te obnovljivost pregleda s obzirom na to da se pohranjuju standardizirani presjeci parenhima dojke. Ultrazvučni nalaz varira ovisno o veličini lezije, gustoći parenhima dojke te morfološkim obilježjima tumorskoga procesa. U slučaju palpabilnih tvorbi dojki, UZV se izvodi kao ciljani pregled i ima visoku osjetljivost [166]. NPV ultrazvuka od 99,9 % implicira da gotovo nema lažno negativnih ultrazvučnih pregleda kod kojih bi dodatna mamografija imala dijagnostičku vrijednost [167]. Ipak, zbog slabijega prikaza sitnih nakupina patoloških kalcifikacija ili pak asimetrija na ultrazvuku, isključivanje zloćudne tvorbe često zahtijeva kombinaciju ultrazvuka i mamografije te kliničkoga pregleda i drugih nalaza. Ultrazvukom se sa sigurnošću postavlja dijagnoza jednostavnih cista zbog karakteristične UZV prezentacije, čime se u potpunosti isključuje maligna lezija. Ultrazvučni je prikaz lezija manje ograničen gustim parenhimom dojki u odnosu na mamografiju, stoga ima veću osjetljivosti u detekciji malih karcinoma u gustome žljezdanom tkivu. Usprkos navedenim prednostima, postoje ograničenja u detekciji malih karcinoma smještenih iza bradavice, kada su teško razlučivi od normalnoga žljezdanog ili masnog tkiva ili od

fibrocističnih promjena. S druge strane, UZV učinjen kod žena koje imaju ekstremno gust parenhim dojki može biti lažno pozitivan u do 20 % slučajeva [168]. Za žene se starije od 40 godina uz UZV preporučuje mamografija jer se DCIS, kao preteča invazivnog karcinoma, teško detektira ultrazvučno, a mamografska je prezentacija karakteristična te prisutna u 80 % DCIS-a kao nakupina patoloških kalcifikacija [169]. Prema tomu, klinički sumnjivi nalazi i suspektan patološki proces na mamografiji ili magnetskoj rezonanci ne smiju se zanemariti nakon negativnoga ultrazvučnog nalaza.

U Tablici 6. prikazani su BI-RADS deskriptori za UZV.



Slika 17. Ultrazvuk dojke: prikaz hipoehogene lezije prepektoralno u lijevoj dojci (strelica). Lezija je dobro ograničena, lobuliranih kontura, sa stražnjim slabljenjem ultrazvučnoga snopa te rubnom vaskularizacijom. PH nalaz: adenomioepiteliom (B3).

Tablica 6. BI-RADS deskriptori za UZV

GRADJA TKIVA DOJKE	a. HOMOGENA, PRETEŽNO MASNO TKIVO b. HOMOGENA, PRETEŽNO FIBROGLANDULARNO TKIVO c. HETEROGENA	
TVORBA	OBLIK	OVALNA OKRUGLA NEPRAVILNA
	POLOŽAJ	PARALELAN S KOŽOM OKOMIT NA KOŽU
	KONTURE	PRAVILNE
		NEPRAVILNE: -neoštre -uglate -mikrolobulirane -spikulirane
	EHOGENOST	ANEHOGENA HIPEREHOGENA KOMPLEKSNA CISTIČNA I SOLIDNA HIPOEHOGENA IZOEHOGENA HETEROGENA
	PROMJENE STRAŽNJEGA UZV SNOPA	BEZ PROMJENA POJAČANJE SLABLJENJE KOBINACIJA PROMJENA
KALCIFIKACIJE	UNUTAR MASE IZVAN MASE INTRADUKTALNE	
DODATNE KARAKTERISTIKE	DISTORZIJA ARHITEKTURE	
	PROMJENE KANALIČA	
	PROMJENE KOŽE	ZADEBLJANJE KOŽE RETRAKCIJA KOŽE
	EDEM	
	VASKULARIZACIJA	ODSUTNA UNUTAR MASE OKO RUBOVA MASE
	ELASTICITET	MEKANA TVORBA TVORBA SREDNJE TVRDOĆE TVRĐA TVORBA
POSEBNOSTI	JEDNOSTAVNA CISTA NAKUPINA MIKROCISTI KOMPLICIRANA CISTA TVORBA U KOŽI ILI NA NJOJ STRANO TIJELO, IMPLANTATI INTRAMAMARNI LIMFNI ČVOR PAZUŠNI LIMFNI ČVOR	
	VASKULARNE ABNORMALNOSTI	AVM MONDOROVA BOLEST
	SEROM NEKROZA MASNOGA TKIVA	

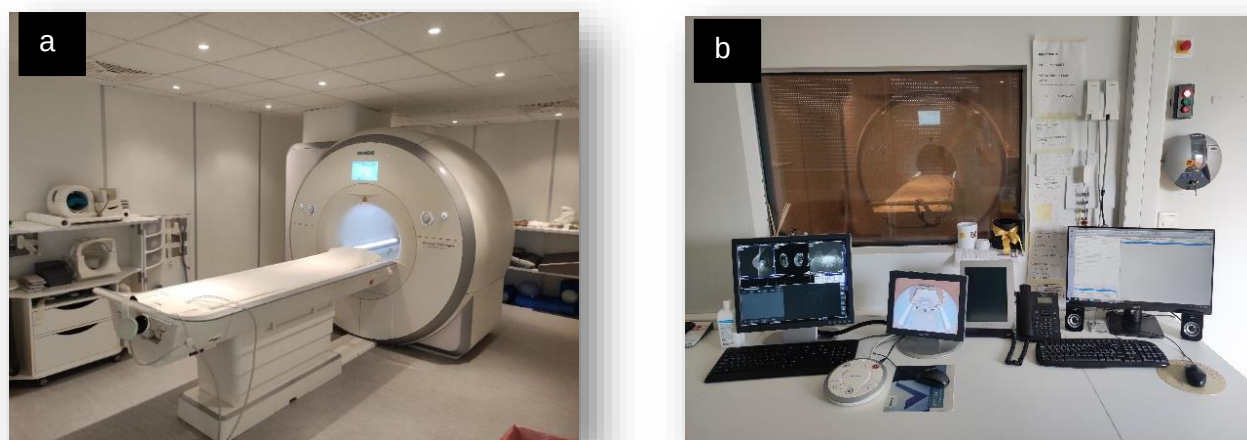
1.6.5. Magnetna rezonancija

MR dojke je uz mamografiju i ultrazvuk nezamjenjiva metoda oslikavanja dojki. Njegove su glavne indikacije određivanje stadija karcinoma, probir za rak dojke kod žena s povećanim rizikom te procjena odgovora na neoadjuvantnu kemoterapiju. Za razliku od mamografije i ultrazvuka, CEM i MR su funkcionalne tehnike. MR pregled s kontrastom procjenjuje propusnost krvnih žila uporabom intravenskoga kontrastnog sredstva (gadolinijeva kelata), koje dovodi do višega signala na T1 mjerenim slikama. Osnovni je princip da neoangiogeneza dovodi do stvaranja propusnih krvnih žila koje omogućuju bržu ekstravazaciju kontrastnih sredstava, što rezultira povišenjem signala u leziji. U današnje je vrijeme MR protokola multiparametrijski, što znači da radiologu pruža više morfoloških i funkcijskih podataka o leziji u dojci [170]. U suvremenoj se praksi koristi jakost magnetnoga polja od najmanje 1,5 T, namjenska zavojnica za MR dojke sa 16 ili više kanala te zavojnica i ostala oprema za biopsiju lezija pod MR-om (Slika 17.). MR dojke je multiparametrijska tehnika (Slika 18.) koja rabi nativnu T1 mjerenu sekvencu (T1W, prema engl. *T1-weighted*) bez supresije masti, dinamičku T1 mjerenu postkontrastnu sekvencu sa supresijom masti, T2 mjerenu (T2W, prema engl. *T2-weighted*) te difuzijski mjerenu sekvencu uz ADC mapiranje (DWI, prema engl. *diffusion-weighted imaging*; ADC, prema engl. *apparent diffusion coefficient*). Nakon učinjene native T1 mjerene sekvence aplicira se gadolinijско kontrastno sredstvo u maksimalnoj dozi od 0,1 mmol po kilogramu tjelesne težine, brzinom protoka od 2 ml/s, uz ispiranje bolusom od 20 ml fiziološke otopine. Približno 60 do 90 sekundi nakon primjene kontrastnoga sredstva većina karcinoma dojke pokazuje najintenzivniju imbibiciju kontrastom, što se prikazuje tehnikom suptrakcije, tj. oduzimanja pretkontrastnih od postkontrastnih mjerenih slika. S obzirom na to da MR dojke prikazuje tumore koji su veliki najmanje 5 mm, debljina sloja u T1 mjerenoj sekvenci ne smije biti veća od 2,5 mm, a veličina piksela mora iznositi 1 x 1 mm ili manje [171]. Dinamički prikaz propusnosti krvnih žila koje opskrbljuju tumor dobiva se nizanjem T1 sekvenci između 5 i 7 minuta nakon primjene kontrastnoga materijala. U slučaju propusnih krvnih žila, nakon maksimalne imbibicije lezije kontrastom, on se iz lezije brzo uklanja. U lezijama manje propusnih krvnih žila kontrast se s vremenom progresivno nakuplja u leziji. Većina karcinoma dojke počinje se imbibirati 10 sekundi nakon dolaska kontrastnoga

sredstva u glavne krvne žile, dok se dobroćudne lezije imbibiraju kasnije, nakon otprilike 15 sekundi [170]. Imbibiranje lezije kontrastom u računalnome se programu MR-a prikazuje u obliku krivulja intenziteta vremena i signala: progresivno nakupljanje kontrasta najčešće se vidi kod benignih lezija, dok je „ispiranje” (engl. *wash-out*), tj. eliminacija kontrasta iz krvnih žila osobitost malignih lezija [171]. Multiparametrijski MRI dojke točan je i važan alat za otkrivanje, dijagnostiku, karakterizaciju i lokalno određivanje stadija raka dojke. U kliničkoj praksi omogućuje informirano donošenje odluka za pacijente s rakom dojke i multidisciplinarni tim. Dinamička je serija T1W sekvencija s kontrastom najosjetljivija za otkrivanje raka dojke [172]. Difuzijom mjerene slike (DWI, prema engl. *diffusion-weighted imaging*) kvantificira nasumično kretanje molekula vode u tkivu, koje je pod utjecajem mikrostrukture tkiva i gustoće stanica. Karcinomi pokazuju smanjenu difuziju vode zbog povećane gustoće stanica, što dovodi do višega intenziteta signala na DWI-ju. DWI se izvodi u kratkome razdoblju i ne zahtijeva primjenu kontrastnoga sredstva. Za dobivanje odgovarajućih DWI slika potrebni su odabir odgovarajućih b-vrijednosti, adekvatna saturacija masnoga tkiva te minimizacija artefakata [173]. Izgledni je koeficijent difuzije (ADC, prema engl. *apparent diffusion coefficient*) kvantitativna mjera svojstva difuzije koja je izvedena iz DWI-ja. Vrijednosti se obično izražavaju u $10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$. Zbog otežane difuzije u karcinomima prosječne su ADC vrijednosti općenito niske (od 0,8 do $1,3 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$) u usporedbi s dobroćudnim lezijama (od 1,2 do $2,0 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$) [174]. Posljedično karcinomi imaju niski intenzitet signala na ADC mapama. Od 2000. je godine nadalje deset intraindividualnih usporednih studija pokazalo značajnu superiornost MRI-ja: osjetljivost je bila u rasponu od 25 do 58 % za mamografiju, od 33 do 52 % za ultrazvuk, od 48 do 67 % za mamografiju i ultrazvuk, a od 71 do 100 % za MRI. Specifičnost je bila redom od 93 do 100 %, od 91 do 98 %, od 89 do 98 % i od 81 do 98 % [175]. Morfološka obilježja lezije na MR-u koja upućuju na rak dojke uključuju nepravilne ili spikulirane konture, rubnu imbibiciju, heterogeni obrazac imbibicije te imbibirane unutrašnje septume, areale segmentalne ili grozdaste imbibicije, fokalni edem tkiva dojke oko lezije, imbibiciju distorzije arhitekture, zadebljanje kože, edem dojke, povećane limfne čvorove (promjera $> 1 \text{ cm}$), gubitak masnoga hilusa limfnih čvorova i dinamičku krivulju tipa II ili III [176]. MRI je najosjetljivija slikovna metoda za otkrivanje raka dojke, ali neki invazivni karcinomi, osobito mali invazivni karcinomi i difuzni infiltrirajući karcinomi, možda neće pokazivati kinetiku ispiranja na MR-u, što može dovesti do lažno negativnih rezultata. DCIS i upalni

karcinom dojke također mogu pokazati slabu imbibiciju kontrastom na MR-u. Jasne kliničke informacije, medicinska povijest i činitelji rizika trebaju se uzeti u obzir, a uporaba svih dostupnih prethodnih studija za usporedbu te pregled slika u svim ravninama i sekvencama ključni su za pravilnu interpretaciju MR-a i izbjegavanje pogrešaka. Budući da nijedna slikovna značajka sama po sebi ne može potvrditi dobroćudnu prirodu, radiolozi bi trebali pažljivo razmotriti sve značajke pri karakterizaciji lezija [177].

U Tablici 7. prikazani su BI-RADS deskriptori za MR.



Slika 18. a) MR uređaj Aera Siemens 1,5 T; b) radna stanica.



Slika 19. Sekvence MR-a dojki (bez difuzije i ADC mape): a) aksijalna T1 mjerena slika bez supresije masti; b) aksijalna T2 mjerena slika sa supresijom masti; c) aksijalna dinamička T1 mjerena slika sa supresijom masti nakon primjene kontrastnoga sredstva.

Tablica 7. BI-RADS deskriptori za MR

VELIČINA
LOKACIJA: • desna ili lijeva dojka • kvadrant dojke i položaj prema bročanicu sata (središnji, retroareolarni, aksilarni rep) • udaljenost od bradavice, kože ili stijenke prsnoga koša u centimetrima
PATOLOŠKA IMBIBICIJA LEZIJE: • artefakti koji utječu na interpretaciju • fokus: mala točka imbibicije koja ne predstavlja jasno leziju ili tvorbu koja zauzima prostor te nije jasno vidljiva kao tvorba na pretkontrastnim slikama • tvorbe: lezije koje zauzimaju prostor, obično su okrugloga oblika te mogu potisnuti ili privući okolno tkivo dojke
OBLIK IMBIBICIJE: • ovalna • okrugla • nepravilna
KONTURE IMBIBICIJE: • dobro ograničene • loše ograničene • nepravilne • spikulirane

UNUTARNJI OBRAZAC IMBIBICIJE: • homogeni • heterogeni • rubna imbibicija • tamni unutarnji septumi
PODRUČJE IMBIBICIJE KOJE NE ZADOVOLJAVA KRITERIJ TVORBE: distribucija • fokalna • linearna • segmentalna • regionalna • nekoliko regija • difuzna unutarnji obrazac imbibicije (za sve ostale tipove) • homogen • heterogen • grudičast • prstenasta nakupina
INTRAMAMARNI LIMFNI ČVOR
LEZIJA U KOŽI
PROMJENE KOJE SE NE IMBIBIRAJU KONTRASTOM: • visok signal duktusa na T1 sekvenci • ciste • postoperativne kolekcije (hematomi/seromi) • postoperativno zadebljanje kože • tvorba koja se ne imbibira kontrastom • distorzija arhitekture • nedostatak signala zbog stranih tijela, kopči itd.
DODATNE KARAKTERISTIKE: • retrakcija bradavice • infiltracija bradavice • povlačenje kože • zadebljanje kože • infiltracija kože • patološki limfni čvorovi u pazušnim jamama • infiltracija pektoralnoga mišića • infiltracija stijenke prsnoga koša • distorzija arhitekture
LEZIJE KOJE SADRŽE MAST: • limfni čvorovi • masna nekroza • hamartom • postoperativni serom/hematom s masnim sadržajem
STABILNOST: kako se imbibicija mijenjala u odnosu na prethodni MR pregled
PROCJENA KINETIČKE KRIVULJE: • procjenjuju se areali koji se najbrže imbibiraju • procjenjuju se areali s najsuspektnijom krivuljom imbibicije • procjenjuje se početna faza imbibicije, odnosno obrazac imbibicije u prve dvije minute ili kada krivulja počne mijenjati oblik (sporo/srednje/brzo) • procjenjuje se odgođena faza, odnosno obrazac imbibicije nakon dvije minute ili nakon što krivulja počne mijenjati oblik (perzistentna/<i>plateau</i>/ispiranje)
IMPLANTATI materijal implantata i vrsta lumena • slana otopina

- silikon (intaktan/ruptura)
- drugi materijali za implantate (sojino ulje, polipropilen, poliuretan i spužve; izravno injiciran materijal)
- vrsta lumena

smještaj implantata

- retroglandularno
- retropektoralno

abnormalnosti kontura implantata

- fokalno ispupčenje

intrakapsularni nalaz silikona

- radijalni nabori
- supkapsularna linija
- znak ključanice (suze, omče)
- znak špageta

ekstrakapsularni silikon

- u dojci
- u limfnim čvorovima

kapljice vode

tekućina oko implantata

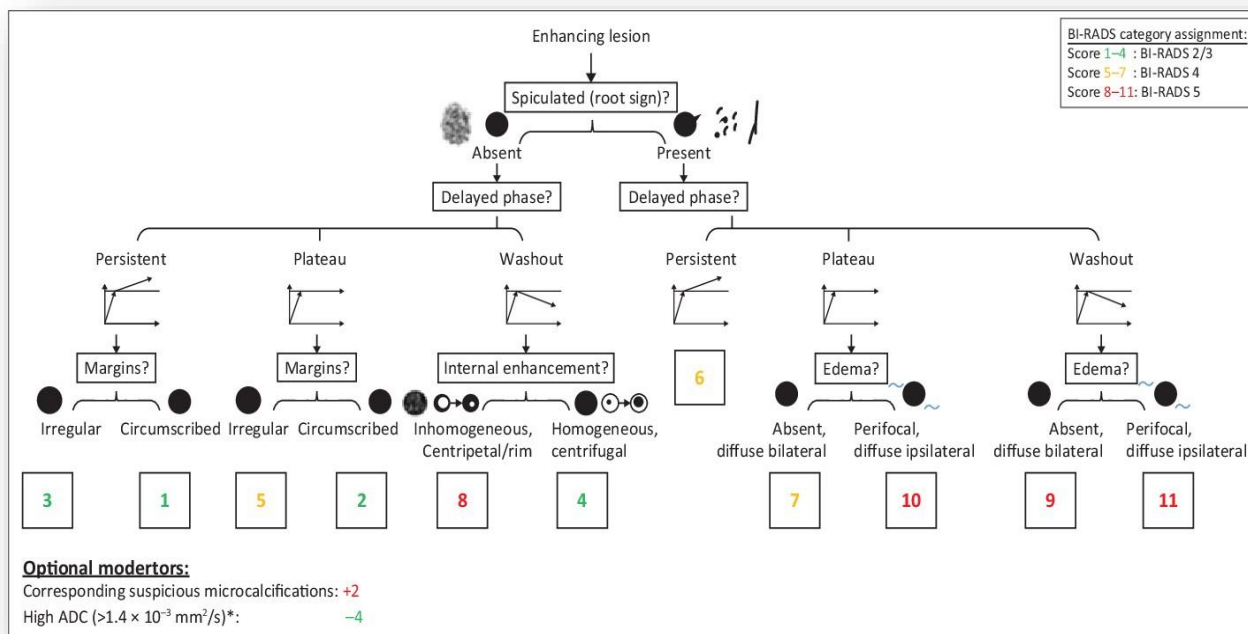
1.7. Kaiserov bodovnik

Kaiserov je bodovnik (KS, prema engl. *Kaiser score*) dijagram u obliku stabla koji su 2013. godine objavili radiolozi P.A.T Baltzer i M. Dietzel [178] (Slika 19.).

Osmišljen je kao radiološki alat za klasifikaciju lezija u dojci u BI-RADS sustav oslanjanjem na pet obilježja lezije na MR-u:

1. prisustvo/odsustvo spikula
2. vrstu dinamičke krivulje
3. konture lezije
4. obrazac imbibicije lezije
5. prisutnost edema oko lezije ili edem cijele dojke.

Bodovanjem obilježja lezije od vrha do dna dijagrama stabla ponuđenim numeričkim vrijednostima dolazi se do rezultata u rasponu od 1 do 11, koji omogućava klasifikaciju lezije u BI-RADS sustav, a time i razlikovanje dobroćudnih od zloćudnih promjena. Uporaba toga alata omogućava donošenje kliničkih odluka na temelju dokaza, što naročito može biti korisno kod manje iskusnih radiologa pri očitavanju nalaza MR-a dojki [179]. Svaki je rezultat specifična kombinacija obilježja lezije koja odražavaju fenotip lezije povezan s određenom dijagnozom. Kako bi se postigao visokokvalitetan prikaz lezije MR-om, priprema pacijenta, protokol oslikavanja, računalne postavke te postupak očitavanja nalaza moraju biti standardizirani. Baltzerova, Dietzelova i Kaiserova studija pokazala je dijagnostičku točnost toga dijagrama od 88,4 % [180].



Slika 20. Kaiserov bodovnik. Dobiveni rezultat povezan je s rastućim rizikom od zloćudnosti (od 1 do 11) i može se prevesti u BI-RADS sustav na sljedeći način: 1 – 4: minimalni rizik od raka dojke, odgovara BI-RADS 2 ili 3; 5 – 7: srednji rizik od raka dojke, odgovara BI-RADS 4; 8 – 11: visoki rizik od raka dojke, odgovara BI-RADS 5.

Preuzeto iz: Dietzel M, Baltzer PAT. How to use the Kaiser score as a clinical decision rule for diagnosis in multiparametric breast MRI: A pictorial essay. Insights Imaging. 2018;6(9): 325–335.

Kaiserov bodovnik uz morfološka i dinamička obilježja lezije uključuje i parametre poput prisutnosti kalcifikacija i ADC vrijednosti kako bi se jasnije razlikovali dobroćudni tumori dojke od zloćudnih. S obzirom na to da ADC mapa nije primjenjiva kod CEM-a, nije uvrštena u naš bodovnik. S druge strane, patološke nakupine kalcifikacija bolje se detektiraju na CEM-u nego na MR-u pa se Kaiserov zbroj može povećati za 2 boda kod detekcije kalcifikacija na CEM-u [181]. Otkako je KS predstavljen 2013. godine, vrijednost mu je potvrđena na MR-u u studiji Kanga i sur., u kojoj je pokazao visoku dijagnostičku točnost i potencijal za sprječavanje nepotrebnih biopsija benignih lezija [182].

1.8. Dosadašnje spoznaje

MR je multiparametrijska dijagnostička procedura koja omogućava 3D prikaz lezije te kinetičku analizu imbibicije lezije kontrastom, bez izlaganja pacijenta ionizacijskome zračenju, s nekoliko kontraindikacija te s potrebom apliciranja gadolinijskoga kontrastnog sredstva. Unatoč visokoj cijeni, dostupnost je MR-a u suvremenim zdravstvenim ustanovama zadovoljavajuća. Interpretacija nalaza i procedura oslikavanja zahtjevnije su, ali je dijagnostička učinkovitost visoka. S druge strane, CEM je 2D procedura koja je jednostavnije izvedbe, ima manje kontraindikacija, ali izlaže pacijenta ionizirajućemu zračenju. Dostupna je u sve više ustanova, a interpretacija je nalaza brža i jednostavnija od MR-a. Ujedno, financijski je CEM prihvatljivija metoda u odnosu na MR, ima visoku dijagnostičku učinkovitost te ga pacijenti dobro podnose, što ga čini poželjnijom dijagnostičkom procedurom od MR-a. Poznato je da se specifičnost MR procedure poboljšava kada se analiziraju i morfološke i kinetičke značajke lezije u dojci [183].

Donedavno se smatralo da kinetička analiza imbibicije lezije kontrastom na CEM-u nije moguća, ali istraživanje Anaikulova i sur. nudi kvantificiranje imbibicije lezije kontrastom pomoću ROI alata i razlike u gustoći imbibirane lezije između inicijalnoga i odgođenoga rekombinatnoga mamograma, što je princip koji smo upotrijebili u svojem istraživanju [184]. Rudnicki i sur. usporedili su subjektivnu procjenu imbibicije lezije kontrastom na CEM-u s kinetičkim krivuljama imbibicije na MR-u. Pokazali su da intenzitet imbibicije na CEM-u ovisi o tipu lezije: kod dobroćudnih je lezija intenzitet imbibicije najčešće bio slab ili srednji, a rijetko jak. Nasuprot tome, kod zloćudnih je lezija intenzitet imbibicije na CEM-u najčešće bio jak, a rjeđe umjeren ili nizak. Vrsta kinetičkih krivulja na MR-u dojki također ovisi o tipu lezije: kod zloćudnih je lezija dinamička krivulja najčešće bila tipa III (engl. *wash-out*), a po učestalosti je na drugome mjestu bila krivulja tipa II (franc. *plateau*). Progresivni uzorak imbibicije kontrastom ili tip I krivulje najčešće je viđen kod dobroćudnih lezija. Uspoređujući dinamičke krivulje tipa III na MR-u s CEM-om, najčešće su vidjeli jaku postkontrastnu imbibiciju lezije na CEM-u, dok je za lezije s krivuljom tipa I jaka postkontrastna imbibicija lezije na CEM-u bila najrjeđa. Njihova je analiza otkrila da je tip dinamičke krivulje na MR-u povezan s jačinom imbibicije na CEM-u [185]. U više su publikacija prikazani rezultati usporedbe osjetljivosti i specifičnosti CEM-a i MR-a.

Pokazano je da je za prikaz patoloških lezija u gustome žljezdanom parenhimu dojki osjetljivost MRI-ja od 81 % do 97,8 %, a specifičnost oko 61 %. Osjetljivost CEM-a je oko 90,5 %, a specifičnost 76,1 % [186]. Dosad su učinjene tri metaanalize koje pokazuju određena odstupanja u rezultatima. Xiang i sur. zaključili su da su i CEM i MR učinkovite metode za detekciju raka dojke s visokom dijagnostičkom osjetljivošću, ali i da je CEM dijagnostički učinkovitiji [187]. Potch i sur. utvrđuju da MR ima bolju osjetljivost i bolju negativnu prediktivnu vrijednost od CEM-a [188]. Neeter i sur. tvrde da je prikupljena (engl. *pooled*) osjetljivost i kod CEM-a i kod MR-a visoka, uz umjerenu specifičnost, s većom ukupnom dijagnostičkom učinkovitošću MR-a [189]. Neka su od istraživanja pak dokazala da je CEM jednakovrijedan MR-u u detekciji i karakterizaciji lezija u dojci jer CEM pokazuje visoku osjetljivost (97 %) i može se prihvatiti kao dodatna metoda probira kod žena sa srednjim rizikom od obolijevanja od karcinoma dojke, kod žena s gustim parenhimom dojki te kod žena s pozitivnom obiteljskom anamnezom [190]. CEM, za razliku od MR-a, jasno prikazuje nakupine patoloških kalcifikacija te bolje detektira DCIS. S obzirom na to, CEM je održiva alternativa za MR kada se potonji ne može napraviti. Uz to je CEM jeftinija opcija za izvođenje i primjenu u kliničkoj praksi te je financijski pristupačnija za pacijente [191]. U istraživanju Yuzkana i sur. dokazana je jednaka osjetljivost CEM-a i MR-a (kod obiju procedura 100 %), kao i NPV (100 %), a FPR (engl. *false-positive rate*) je bio manji kod CEM-a (33 %) nego kod MR-a (66 %) [192]. Slučajevi kada se unatoč navedenim pozitivnim stranama CEM-a ipak savjetuje MR su pacijenti s lobularnim karcinomom, implantati u dojkama, alergija na jodirane kontrastne agense ili kada se lezija dojke ne nalazi unutar vidnoga polja mamografije [193]. Li i sur. pokazali su da uz sličnu osjetljivost CEM-a i MR-a za detekciju karcinoma dojke CEM ima i veću pozitivnu prediktivnu vrijednost (PPV) te manju pozadinsku imbibiciju parenhima dojki (BCE, prema engl. *background parenchymal enhancement*) [194]. Metaanaliza iz 2022. godine, koju su proveli Pötsch i sur., pokazala je da MR ima višu osjetljivost od CEM-a (97 % prema 91 %), ali nižu specifičnost (69 % prema 74 %) [188]. CEM se može upotrijebiti kao prva pretraga kod simptomatskih pacijentica starijih od 40 godina s palpabilnom tvorbom u dojci, bez potrebe oslikavanja standardnom digitalnom mamografijom, jer radiogrami niske energije (LE) unutar CEM-a izgledaju isto i donose iste slikovne informacije kao MG. Lobbess i sur. utvrdili su da CEM ima visoku negativnu prediktivnu vrijednost (NPV) za rak dojke te da je usporediv s MR-om u procjeni opsega

raka dojke [195]. Fallenberg i sur. iznose da CEM dobro korelira s patohistološkom analizom po pitanju mjerenja veličine lezije [196]. Patel i sur. pokazali su da je visoka osjetljivost i NPV CEM-a kod pacijenata s distorzijom arhitekture dojke obećavajući dodatni alat u dijagnosticiranju zloćudnosti i izbjegavanju nepotrebnih biopsija [197]. Fallenberg i sur. iznose da je morfologija zloćudnih lezija dojki u potpunosti sukladna između CEM-a i MR-a, s time da CEM pokazuje višu PPV [198]. Fiziološka pozadinska imbibicija parenhima ima značajnu podudarnost između CEM-a i MR-a, s time da na objema procedurama može znatno otežati interpretaciju nalaza [199]. U istraživanju Lobbesa i sur. stoji da je kvaliteta mjerenja veličine tumora CEM-om dobra te da odgovara kvaliteti mjerenja na MR-u [200]. Nadalje, CEM je pouzdana alternativa vremenski zahtjevnome MR-u, koja predviđa cjelovit patološki odgovor (pCR) kod pacijenata nakon neoadjuvantne kemoterapije (NAC-a) [201]. I prije nego što je ACR u 2022. godini objavio leksikon za očitavanje nalaza CEM-a, nekoliko je istraživanja naglasilo važnost implementacije CEM-a u BI-RADS sustav te sličnost radiomorfološkoga prikaza lezija dojke kod CEM-a i MR-a. Da bi se CEM uspješno implementirao u kliničku praksu, u nalazu bi trebalo navesti morfološka obilježja lezije na radiogramima niske energije (LE), kao i obilježja imbibicije na rekombinantnim radiogramima, a potom se i koristiti BI-RADS terminologijom radi boljega upućivanja kliničara u daljnje liječenje pacijenata [202].

Zaključno, pregled dosadašnjih istraživanja pokazuje da je dijagnostička procedura CEM superiorna mamografiji te jednakovrijedna MR-u u detekciji i karakterizaciji lezija u dojci. MR-u treba dati prednost u odnosu na CEM kod žena kod kojih je indiciran probir zbog genetski ili obiteljski povišenoga rizika za nastanak karcinoma dojke, kod žena mlađih od 35 godina te kod sumnje na rupturu implantata u dojci.

2. HIPOTEZA I CILJEVI RADA

2.1. Hipoteza istraživanja

Ako se usporedbom pet morfoloških obilježja te dinamike imbibicije lezije u dojci na MR i CEM proceduri dokaže njihova podudarnost, moguće je kreirati bodovnik za karakterizaciju lezija na CEM-u koji je istovjetan ili sličan Kaiserovu bodovniku.

2.2. Ciljevi istraživanja

2.2.1. Opći cilj

Stvaranje dijagnostičkoga alata, tj. bodovnika za karakterizaciju lezija u dojci na CEM proceduri na temelju već postojećega Kaiserova bodovnika za karakterizaciju lezija na MR-u dojki.

2.2.2. Specifični ciljevi

a) Usporedba pet morfoloških obilježja, uključujući i dinamiku imbibicije lezije iz Kaiserova bodovnika, na MR i CEM proceduri te utvrđivanje podudarnosti istih.

b) Evalvacija CEM-a kao novije dijagnostičke procedure u usporedbi s MR-om.

3. MATERIJALI I METODE

Ovo je monocentrično prospektivno istraživanje odobrio Etički odbor Opće bolnice (OB) Pula 10. 2. 2021. godine (Registarski broj 2168/01-59-79-19/1-21-8). Svi ispitanici koji su pristali na sudjelovanje u studiji pročitali su i potpisali obrazac informiranoga pristanka. Prije izvođenja dijagnostičkih procedura koje se u protokolu koriste IV kontrastnim sredstvima (CEM i MR) ispitanici su također pročitali i potpisali obrazac informiranoga pristanka. U OB Pula mamografski se pregledi provode kao dio probira (u sklopu Nacionalnoga preventivnog programa za rano otkrivanje raka dojke) ili kao dio dijagnostičkoga postupka kod pacijenata sa simptomima bolesti dojke. U Republici je Hrvatskoj dob žena uključenih u Nacionalni program za rano otkrivanje raka dojke u rasponu od 50 do 69 godina, a pacijenti sa simptomima bolesti dojke mogu biti bilo koje dobi. Svi relevantni medicinski podatci ispitanika preuzeti su iz dokumentacije priložene u fizičkome obliku ili iz bolničkoga informatičkog sustava OB Pula.

U naše je istraživanje uključen osamdeset i jedan (81) ispitanik prosječne dobi 61,6 $\pm$ 11,8 godina. Uključni su kriterij mamografski nalazi klasificirani prema BI-RADS sustavu u jednu od sljedećih kategorija: 0, 3, 4 ili 5. Svim je ispitanicima učinjen UZV dojki, CEM i MR dojki. Sve su dijagnostičke procedure učinjene do dva tjedna od inicijalnoga mamografskog nalaza, u razmaku ne duljem od sedam dana.

Kriteriji isključenja ispitanika iz studije bili su sljedeći:

1. kontraindikacije za CEM i MR (alergija, bubrežna insuficijencija, trudnoća/dojenje)
2. nalazi kod kojih na CEM-u i MR-u nije došlo do imbibicije lezije IV kontrastom
3. nemogućnost izvođenja MR pregleda (klaustrofobija ispitanika, metalni implantati)
4. nedostatak patohistološkoga nalaza lezije
5. nedostatni medicinski podatci
6. ispitanikovo odbijanje sudjelovanja u istraživanju
7. nastavak liječenja ispitanika u drugoj ustanovi

8. prethodna operacija, zračenje, kemoterapija ili hormonalna terapija u liječenju već postojećega raka dojke.

Mamografsko oslikavanje izvršilo se na mamografskome uređaju Selenia Dimensions (Hologic, Marlborough, MA, SAD). Mamografija se u sklopu programa probira izvodila tehnikom punoga polja (FFDM, prema engl. *full field digital mammography*), koja se sastoji od dvodimenzionalnih kraniokaudalnih (CC, prema engl. *craniocaudal*) i mediolateralnih (MLO, prema engl. *mediolateral oblique*) projekcija desne i lijeve dojke. MG u sklopu dijagnostičke obrade, osim FFDM-a, uključuje i DBT.

Ultrazvuk dojki izvodio se na uređaju Acuson Sequoia (Mountain View, CA, SAD), uz uporabu linearne sonde visoke frekvencije (13 – 15 MHz).

Dijagnostička procedura CEM izvodila se na istome uređaju kao i FFDM prema sljedećemu protokolu:

1. intravenska aplikacija jednoga kontrastnog sredstva ioheksola – Omnipaque 350 (GE Healthcare, Chicago, IL, SAD) ili jobitridola – Xenetix 350 (Guerbet, Lanester, Francuska) uz pomoć automatske štrcaljke, u dozi od 1,5 ml/kg tjelesne težine, brzinom od 3 ml/s
2. stanica od dvije minute
3. oslikavanje standardnih mamografskih projekcija: CC i MLO projekcija simptomatske dojke te CC i MLO projekcija zdrave dojke
4. u osmoj minuti pregleda oslikavanje odgođenih CC i MLO projekcija simptomatske dojke.

Odgođeni radiogrami koristili su se za procjenu dinamike imbibicije lezije IV kontrastom te za usporedbu istim parametrom kod MR procedure.

Dijagnostička procedura MR izvodila se na uređaju Aera 1,5 T Magnetome (Siemens Healthineers, Erlangen, Njemačka) uz uporabu specijalizirane radiofrekventne zavojnice (RF) za dojku prema sljedećemu protokolu:

1. akvizicija nativnih sekvenci T2 i DWI

2. akvizicija native sekvence T1
3. intravenska aplikacija gadolinijskoga kontrastnog sredstva gadoterat meglumina – Dotarem (Guerbet, Lanester, Francuska) uz pomoć automatske štrcaljke, u dozi od 0,1 mmol/kg tjelesne težine, brzinom od 2 ml/s, praćena bolusom fiziološke otopine volumena 20 ml
4. 60 – 90 sekundi nakon aplikacije kontrastnoga sredstva akvizicija ranih postkontrastnih sekvenci
5. 5 – 7 minuta nakon aplikacije kontrastnoga sredstva akvizicija kasnih postkontrastnih sekvenci te dinamička analiza.

Dva su radiologa neovisno očitavala nalaze CEM-a i MR-a, uz procjenu sljedećih obilježja postkontrastno imbibiranih lezija:

1. prisustvo/odsustvo spikula
2. vrstu dinamičke krivulje
3. konture lezije
4. obrazac imbibicije lezije
5. prisutnost edema oko lezije ili edem cijele dojke.

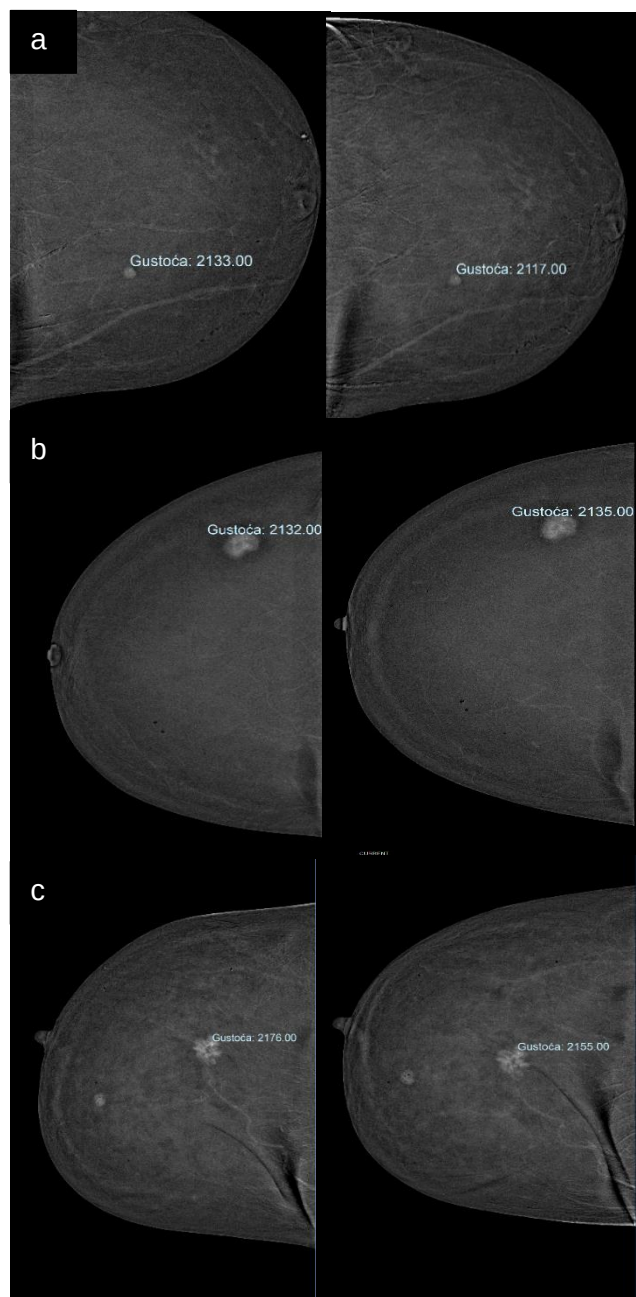
Dinamička krivulja imbibicije lezije koja se koristi kod MR-a dojki grafički je prikaz vrijednosti intenziteta signala u leziji dojke u vremenu nakon injiciranja kontrastnoga materijala. Na temelju oblika krivulje mogu se identificirati tri uzorka [163]:

1. tip I uzorak je progresivne imbibicije s kontinuiranim povećanjem intenziteta signala na svakoj sljedećoj postkontrastnoj slici. Taj je uzorak obično povezan s dobroćudnim nalazima (83 % dobroćudnih, 9 % zloćudnih).
2. tip II uzorak je *plateau*, u kojemu nakon početnoga povećanja intenziteta signala slijedi zadržavanje krivulje imbibicije. Taj uzorak ima osjetljivost od 42,6 % i specifičnost od 75 % za otkrivanje malignosti.
3. tip III, uzorak *wash-out* ili „ispiranja“ kontrasta, uključuje početno brzo povećanje i naknadno smanjenje intenziteta signala. Taj uzorak obično nije vidljiv kod dobroćudnih lezija.

Dinamiku imbibicije lezije kontrastom na CEM-u kvantificirali smo uporabom filtera regije interesa (ROI, prema engl. *region of interest*) onako kako je prikazano u članku Ainakulove i dr. [164]. ROI filter postavlja se u najhomogenije područje kontrastom imbibirane lezije u dojci na rekombinantnim radiogramima koji su učinjeni u ranoj i odgođenoj fazi, tj. u 2. i 8. minuti. Na temelju razlike u srednjoj vrijednosti u ROI na ranim i odgođenim rekombinantnim radiogramima razlikuju se tri tipa imbibicije lezije kontrastom, koji su slični tipovima dinamičkih krivulja kod MR-a dojki:

1. tip I ili perzistentna imbibicija – u slučaju povećanja srednje ROI vrijednosti u leziji za više od 10 jedinica
2. tip II ili plato imbibicija – u slučaju promjene srednje ROI vrijednosti u leziji za manje od 10 jedinica
3. tip III ili ispiranje lezije od kontrasta u slučaju smanjenja srednje ROI vrijednosti u leziji za više od 10 jedinica.

Na Slici 21. prikazani su tipovi postkontrastne imbibicije na CEM-u.



Slika 21. Tipovi postkontrastne imbibicije na CEM-u: a) perzistentna imbibicija – povećanje srednjega signala u leziji za više od 10 jedinica; b) plato – promjena srednjega signala u leziji za manje od 10 jedinica; c) ispiranje kontrasta (*wash-out*) – smanjenje srednjega signala u leziji za više od 10 jedinica.

S obzirom na to da se na CEM-u, za razliku od MR-a, ne može prikazati peritumoralni edem, u svojem smo se istraživanju kod očitavanja CEM-a i MR-a koristili kriterijem difuznoga ipsilateralnog edema dojke, koji je kao takav naveden u Kaiserovu bodovniku. Difuzni se edem dojke jasno prikazuje i na CEM-u i na MR-u.

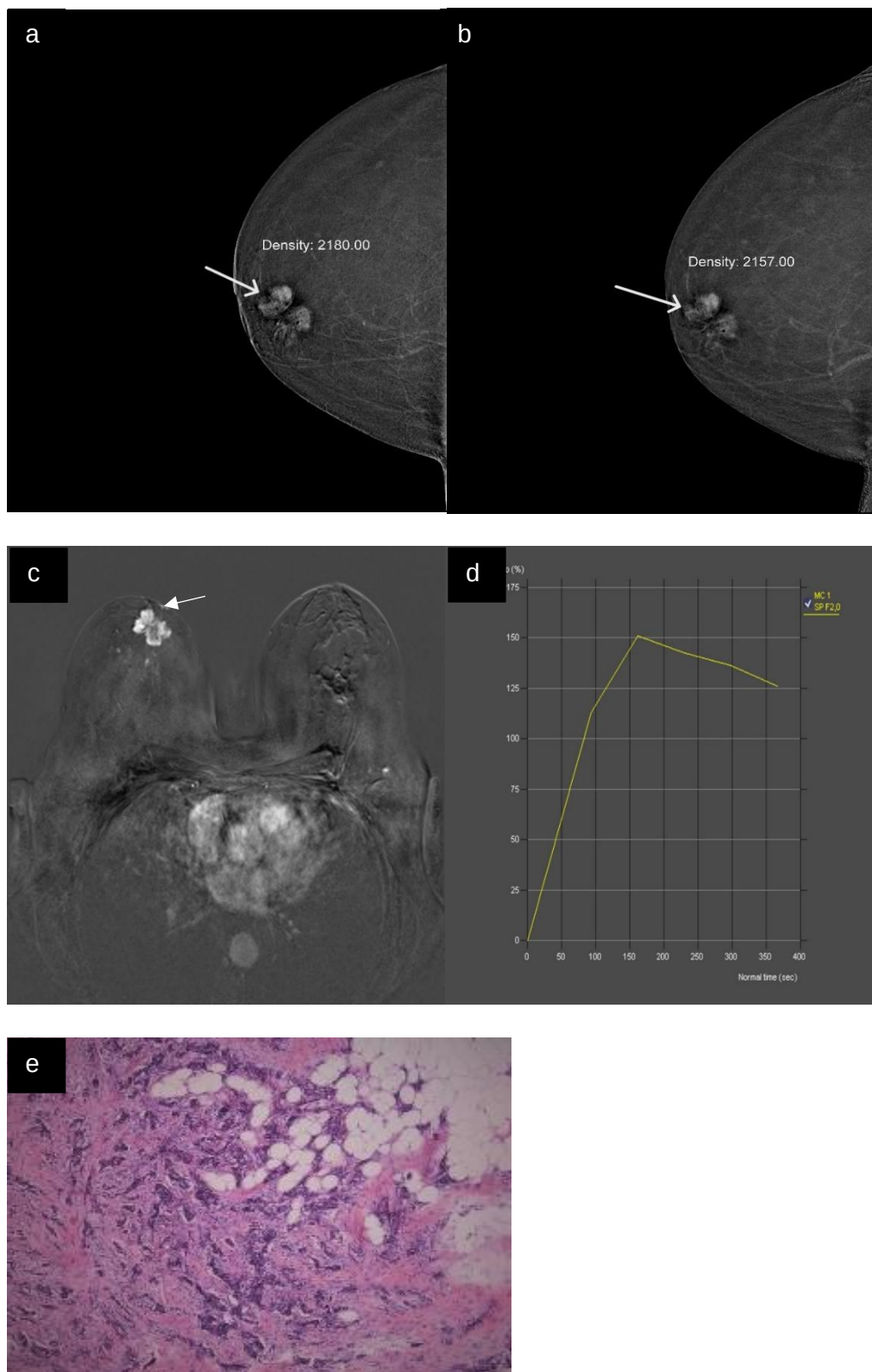
Kao zlatni standard konačne dijagnoze lezije u dojci koristila se patohistološka analiza uzoraka na Odjelu za patologiju i citologiju Opće bolnice Pula. Prije biopsije ispitanici su bili informirani o postupku i mogućim komplikacijama, nakon čega su potpisali obrazac informiranoga pristanka. Uzorci su dobivali tehnikom biopsije širokom iglom sljedećim postupkom: nakon određivanja lokalizacije lezije ultrazvukom te primjene lokalne anestezije iz lezije se automatskim pištoljem Biopsy System Hunter 14G duljine igle 22 mm (Tsunami Medical, Mirandola, Italija) uzimalo do četiri reprezentativna uzorka tkiva, što podrazumijeva da su cilindri kompaktni te ne sadrže masnu komponentu. U slučaju biopsije sumnjivih kalcifikacija koje nisu imale UZV korelat učinila se vakuumom asistirana biopsija na uređaju Selenia Dimensions (Hologic, Marlborough, MA, SAD) iglom od 9G. Biopsijom se uzima do 15 cilindara tkiva dojke, s kalcifikatima i bez njih, koji se potom šalju na patohistološku analizu, u sklopu koje se obvezno učini i imunohistokemijska analiza. U tablici 8 prikazane su definicije imunofenotipova.

Tablica 8. Klasifikacija imunofenotipova raka dojke

Trostruko negativan
Hormonski receptor- negativni i HER2-pozitivni
Hormonski receptor-pozitivni i HER2-pozitivni
Hormonski receptor-pozitivni i HER2-negativni
Spektar luminalne bolesti: • Visoka ekspresija receptora, niska proliferacija, malo opterećenje tumorom (primjer: Luminal A). • Umjerena razina receptora • Niska ekspresija receptora, visoka proliferacija, veliko opterećenje tumorom (primjer: Luminal B).

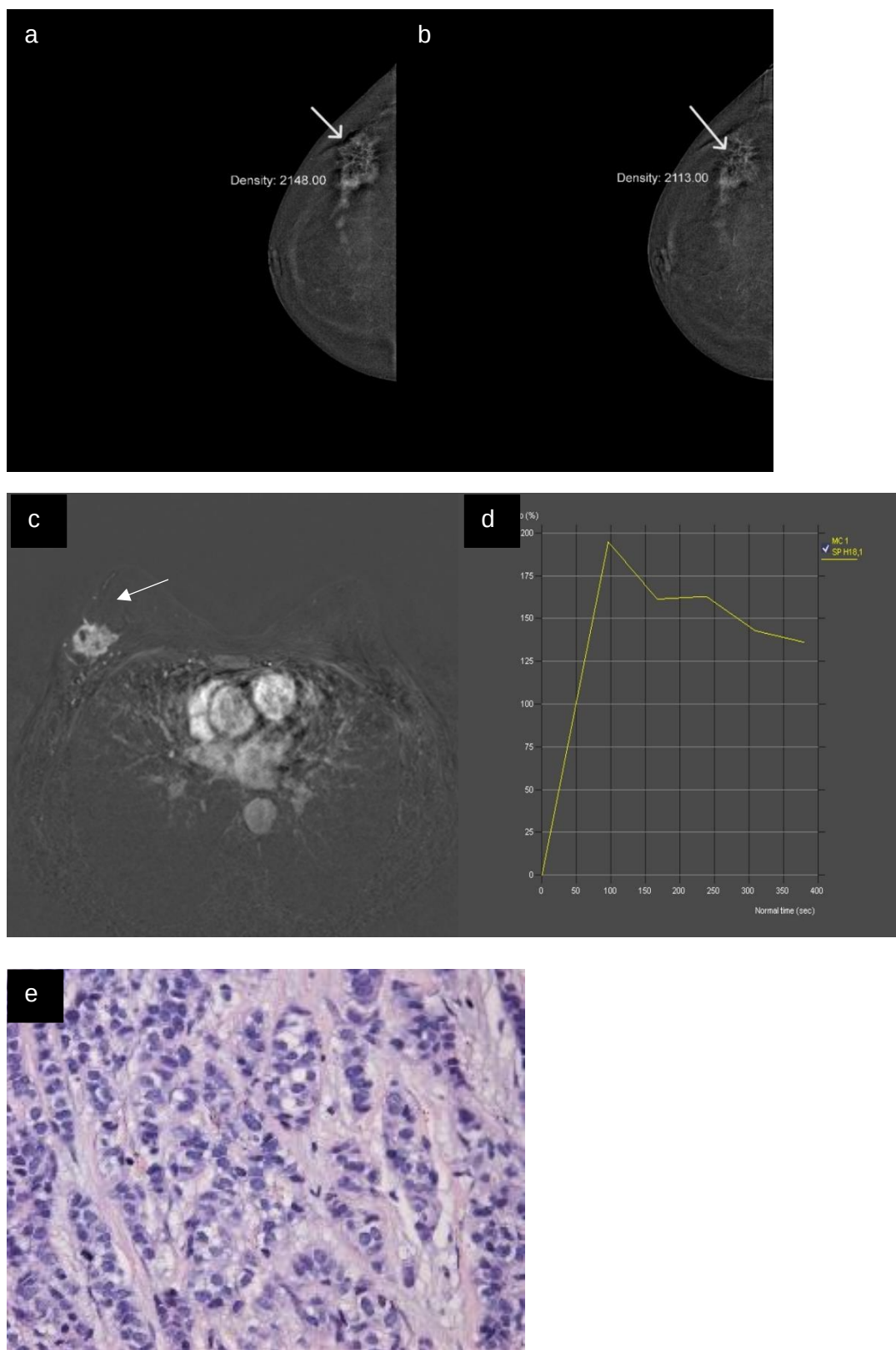
Preuzeto iz: Coates AS, Winer EP, Goldhirsch A, Gelber RD, Gnant M, Piccart-Gebhart M, Thürlimann B, Senn HJ; Panel Members. Tailoring therapies--improving the management of early breast cancer: St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2015. Ann Oncol. 2015 Aug;26(8):1533-46. doi: 10.1093/annonc/mdv221. Epub 2015 May 4. PMID: 25939896; PMCID: PMC4511219.

Na Slikama 22. – 24. nalaze se primjeri slikovnih prikaza te patohistoloških nalaza lezija u dojci kod triju ispitanika.



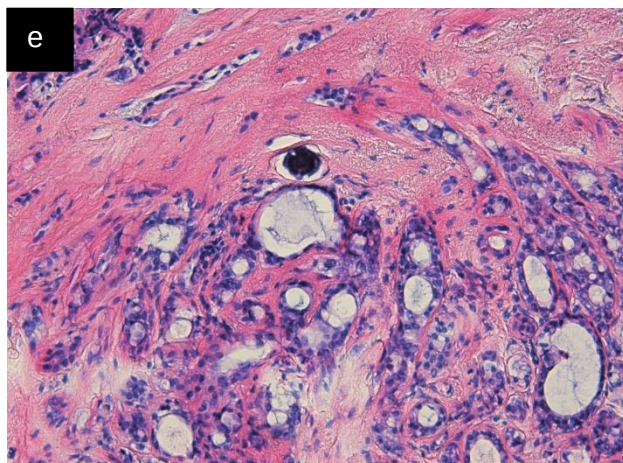
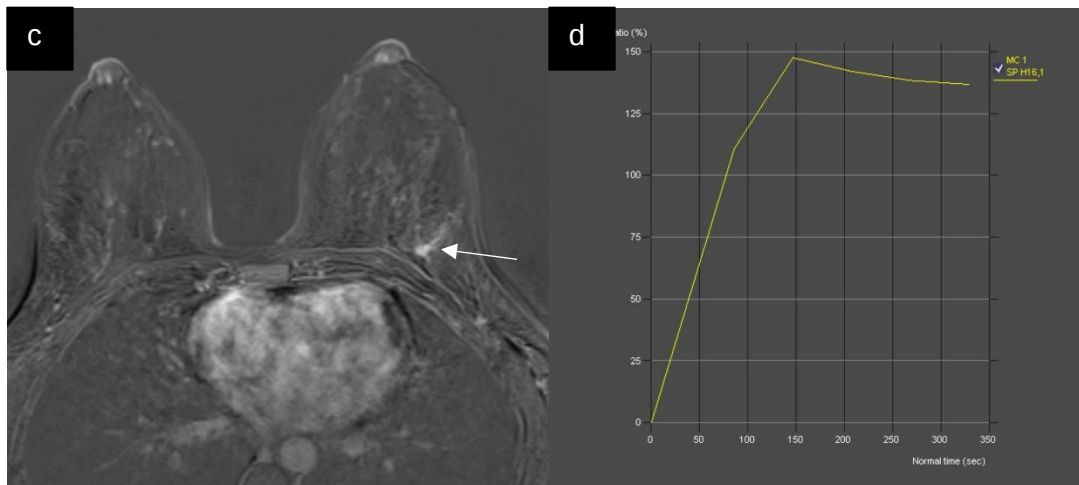
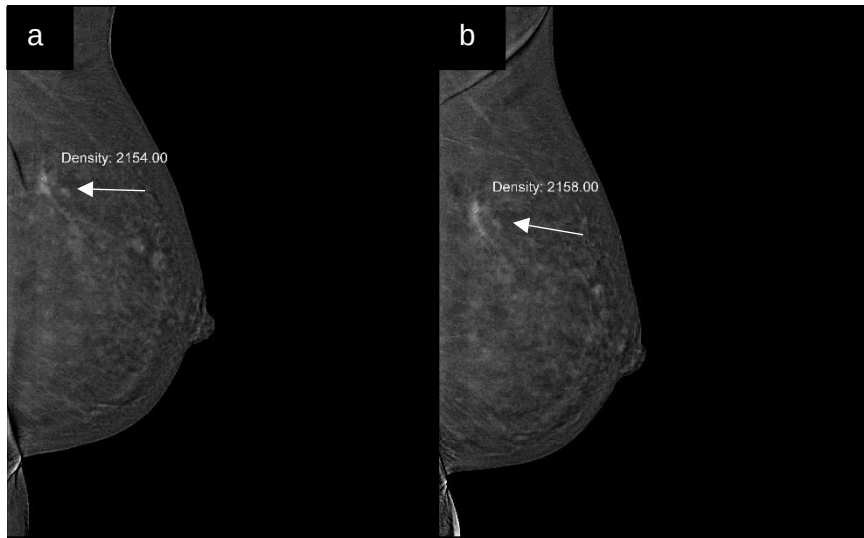
Slika 22. a) CEM: Rani rekombinantni CC mamogram desne dojke pokazuje nepravilnu leziju s inhomogenom, pretežno perifernom imbibicijom, bez edema dojke te ROI

denzitetom od 2180; b) CEM: Odgođeni rekombinantni CC mamogram desne dojke pokazuje ROI denzitet iste lezije od 2157, što je smanjenje gustoće za više od 10 jedinica, odnosno *wash-out*, koji upućuje na zloćudni karakter lezije; c) MRI: Aksijalna dinamička T1 mjerena slika sa supresijom masti nakon primjene kontrastnoga sredstva prikazuje nepravilnu leziju u desnoj dojci s inhomogenom, pretežno perifernom imbibicijom, bez edema dojke; d) lezija pokazuje tip III dinamičke krivulje s *wash-out* obrascem, koji upućuje na zloćudni karakter lezije; e) histopatološki nalaz: 72-godišnja pacijentica podvrgnuta je *core* biopsiji zbog radiološki vidljive mase smještene u desnoj dojci na granici donjih kvadranta, blizu bradavice, dimenzija 3 x 2,3 cm, koja je radiološki ocijenjena kao BI-RADS 5. Biopsijom su dobivena dva tanka cilindra ukupne dužine 2 cm. Histološka je analiza otkrila tumorsko tkivo sastavljeno od tračaka invazivnoga karcinoma, koji je kategoriziran kao 5b (HE, ×100).



Slika 23. a) CEM: Rani rekombinantni CC mamogram desne dojke pokazuje nepravilnu leziju sa spikulama te inhomogenom imbibicijom bez edema dojke, uz ROI denzitet od

2148; b) CEM: Odgođeni rekombinantni CC mamogram desne dojke pokazuje ROI denzitet iste lezije od 2113, što je smanjenje denziteta za više od 10 jedinica, odnosno *wash-out*, koji upućuje na zloćudni karakter lezije; c) MRI: Aksijalna dinamička T1 mjerena slika sa supresijom masti nakon primjene kontrastnoga sredstva prikazuje nepravilnu leziju u desnoj dojci sa spikulama te inhomogenom imbibicijom, bez edema dojke; d) lezija pokazuje tip III dinamičke krivulje s *wash-out* obrascem, koji upućuje na zloćudni karakter lezije; e) histopatološki nalaz: 60-godišnja pacijentica podvrgnuta je *core* biopsiji zbog formacije smještene u gornjem lateralnom kvadrantu desne dojke, dimenzija 3,3 x 1,7 cm, koja je radiološki ocijenjena kao BI-RADS 5. Biopsijom su dobivena 4 cilindra ukupne dužine 6 cm. Histološkom analizom dokazan je invazivni karcinom dojke sačinjen od kanalića i tračaka, s čvrstim skupinama atipičnih epitelnih stanica, koji pokazuje umjerenu atipiju stanica i umjeren broj mitoz. Takav je histološki nalaz kategoriziran kao invazivni karcinom, kategorija B5b u B-dijagnostičkim kategorijama (HE, ×100).



Slika 24. a) CEM: Rani rekombinantni MLO mamogram lijeve dojke u GLK-u prepektoralno pokazuje nepravilnu, neoštro ocrtanu sjenu s homogenom imbibicijom, bez edema dojke, uz ROI denzitet od 2154; b) CEM: Odgođeni rekombinantni MLO mamogram lijeve dojke pokazuje ROI denzitet iste lezije od 2158, što je povećanje denziteta za 4 jedinice, odnosno *plateau* imbibicija, koja upućuje na dobroćudni karakter lezije; c) MRI: aksijalna dinamička T1 mjerena slika sa supresijom masti nakon primjene kontrastnoga sredstva prikazuje nepravilnu, neoštro ocrtanu leziju s homogenom imbibicijom u lijevoj dojci prepektoralno, bez edema dojke; d) lezija pokazuje tip II dinamičke krivulje s *plateau* obrascem koji upućuje na mogućnost dobroćudnoga ili zloćudnoga karaktera lezije; e) histopatološki nalaz: kod 43-godišnje bolesnice učinjena je iglena biopsija promjene u lijevoj dojci. Biopsijom su dobivena 4 cilindrična uzorka ukupne dužine 4 cm. Histološkom analizom nalaze se promjene koje odgovaraju fibrocističnoj promjeni dojke, uz prisutnu adenozu i mikrokalcifikacije u pojedinim kanalićima, što se histološki kategorizira kao B2 kategorija. Mikroskopskom analizom nalazi se tkivo dojke, građeno od zreloga masnog tkiva i umnoženoga veziva, u kojemu se nalaze umnoženi kanalići prekriveni dvama redovima stanica, uz prisutan sloj mioepitelnih stanica. U lumenu pojedinih kanalića vide se mikrokalcifikati (HE, $\times 100$).

3.1 Statističke metode

Podatci su prikazani tablično i grafički. Za statističku su analizu korišteni sljedeći podatci: dob ispitanika, pet obilježja lezije na CEM-u i MR-u, dinamika imbibicije na CEM-u i MR-u, KS za CEM i MR, prisutnost kalcifikacija na MG-u, BI-RADS kategorija na MG-u, morfologija lezije na MG-u, limfni čvorovi u pazušnim jamama, neizravni radiološki znaci suspektne tvorbe, vrsta operacije dojke, vrsta operacije pazuha, najveći promjer lezije na CEM-u i MR-u, histološki tip tumora, imunofenotip tumora (luminalni A, luminalni B HER2, luminalni B HER2+ i trostruko negativni tumor), status hormonskih receptora estrogena i progesterona te indeks proliferacije Ki-67. Kontinuirane varijable prikazane su kao aritmetička sredina i standardna devijacija (SD), odnosno medijan i interkvartilni raspon (IQR), ili 95 % interval pouzdanosti (CI) ako distribucija podataka ne prati Gaussovu raspodjelu. Normalnost distribucije testirana je Shapiro-Wilkovim testom, a grafički su prikazane u obliku preklapajućega violinskog grafikona koji označava histogram distribucije, pravokutnika koji označava interkvartilni raspon, poluprozirnih točki koje označavaju individualne vrijednosti te neprozirne točke koja označava aritmetičku sredinu, odnosno medijan – ovisno o distribuciji.

Razlike među skupinama u vrijednostima kontinuiranih varijabli testirane su na statističku značajnost Studentovim T testom, odnosno Brunner-Munzelovim testom, ovisno o distribuciji.

Kategorijske varijable prikazane su kao ukupan broj i udio izražen u postotcima te su razlike među skupinama testirane na statističku značajnost uporabom χ^2 testa, tj. Fisherova egzaktanog testa za 2×2 tablice, a grafički su prikazane grupiranim stupcima.

Podudarnost metoda (digitalna kontrastna mamografija i magnetna rezonancija) u mjerenju varijabli koje se mogu kvantificirati (veliĉine lezije) analizirana je Spearmanovim testom korelacije (ρ) i vizualizirana grafom rasapa s regresijskom linijom te Bland-Altmanovom metodom vizualizacije i izračuna odstupanja izmjerenih vrijednosti.

Krivulje odnosa osjetljivosti i specifiĉnosti (ROC, prema engl. *receiver operator characteristic*) dijagnostiĉkih testova – Kaiserova zbroja dobivena analizom nalaza MRI-

ja i ekvivalentnoga zbroja dobivenoga analizom nalaza CEM-a – korištene su za procjenu osjetljivosti specifičnosti, pozitivne i negativne prediktivne vrijednosti i preciznosti testa.

Ispitanici s pozitivnim radiološkim nalazom koji je potvrđen patohistološki smatraju se stvarno pozitivnima (TP, prema engl. *true positive*), ispitanici s pozitivnim radiološkim nalazom koji nije potvrđen patohistološki smatraju se lažno pozitivnima (FP, prema engl. *false positive*), ispitanici s negativnim radiološkim nalazom koji se podudara s patohistološkim nalazom smatraju se stvarno negativnima (TN, prema engl. *true negative*), dok su ispitanici kojima je radiološki nalaz bio negativan uz pozitivan patohistološki nalaz smatrani lažno negativnima (FN, prema engl. *false negative*).

Osjetljivost dijagnostičkoga testa računala se prema formuli $\frac{TP}{TP+FN}$, specifičnost prema formuli $\frac{TN}{TN+FP}$, pozitivna prediktivna vrijednost (PPV) prema formuli $\frac{TP}{TP+FP}$, negativna prediktivna vrijednost (NPV) prema formuli $\frac{TN}{TN+FN}$, a preciznost prema formuli $\frac{TP+TN}{TP+FP+TN+FN}$.

Razlike u površini ispod ROC krivulja testova testirane su na statističku značajnost uporabom DeLongova testa [203].

Youdenov indeks ($J = \text{osjetljivost} + \text{specifičnost} - 1$) korišten je da se odrede optimalne diskriminatorne vrijednosti (engl. *cut-off*) Kaiserova zbroja koji je dobiven iz MR-a i CEM-a.

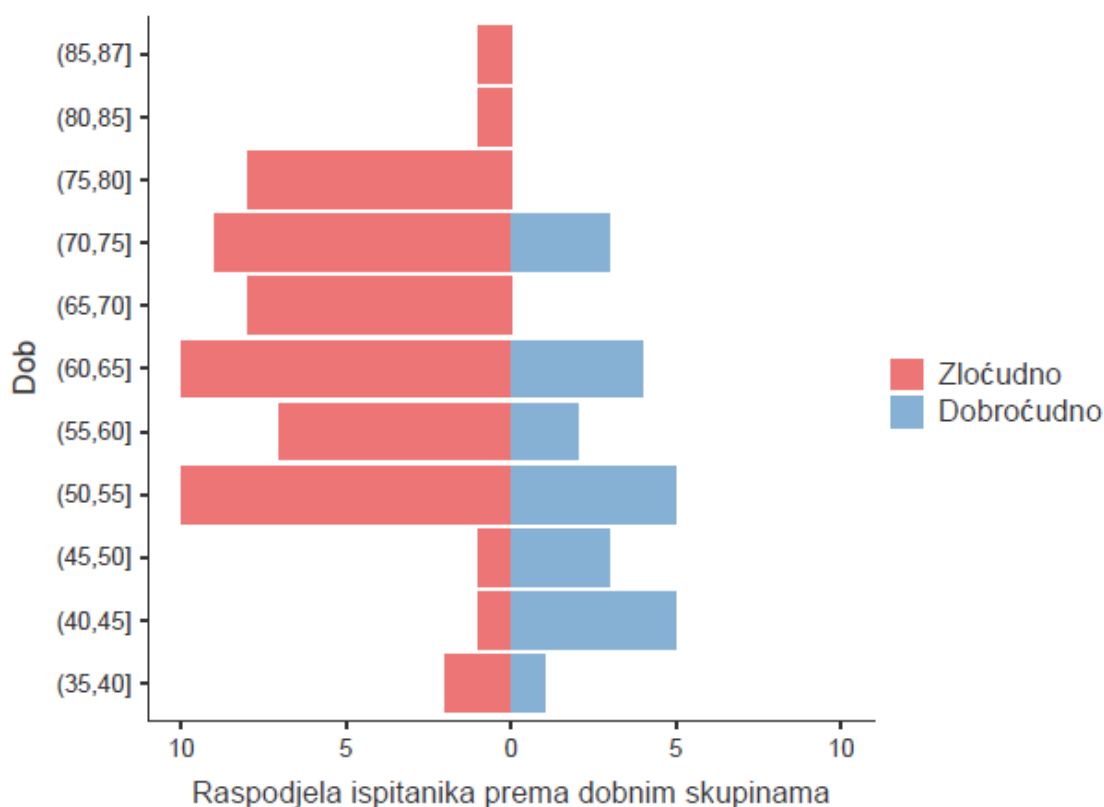
Za statističku su obradu korišteni programski paketi R v4.1 [204], jamovi v2.3.21 [205] sa TestROC [206,207] modulom te EasyROC v 1.3.1 [208].

P vrijednosti $< 0,05$ smatraju se statistički značajnima.

4. REZULTATI

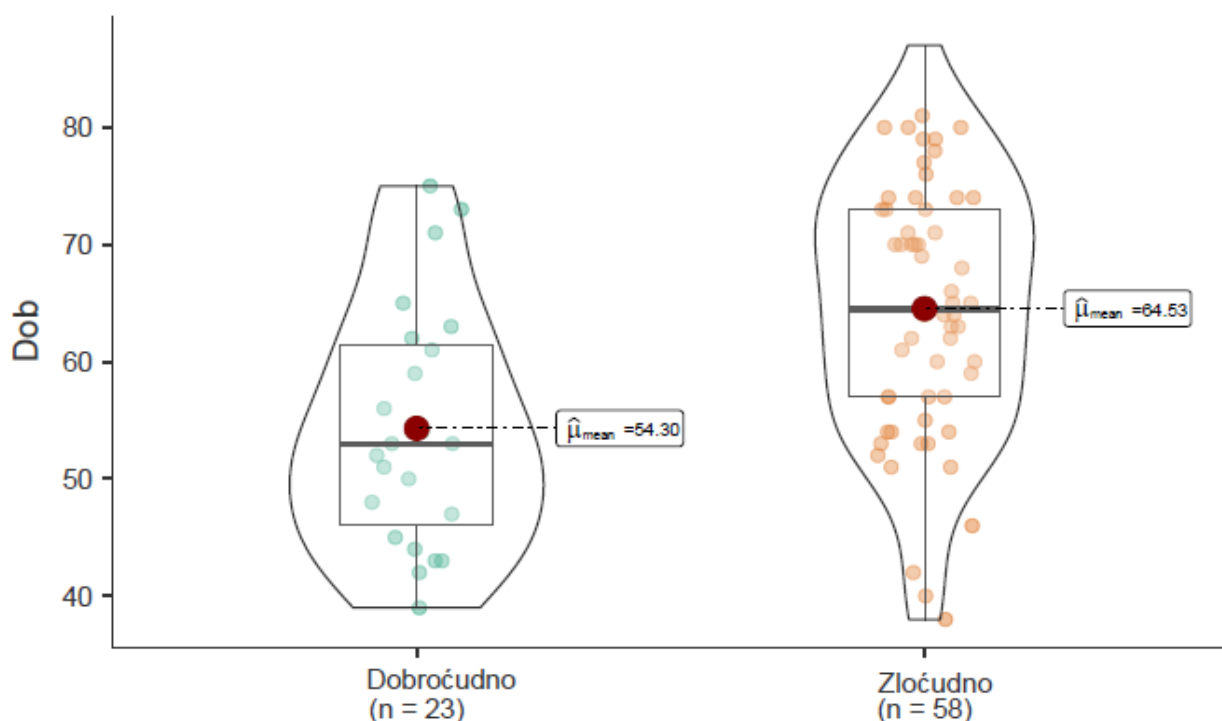
Istraživanje je obuhvatilo 81 ispitanika kojima su zbog detektirane lezije na probirnoj ili dijagnostičkoj mamografiji provedene sljedeće dijagnostičke procedure: ultrazvuk dojki, digitalna kontrastna mamografija, magnetna rezonancija dojke te ultrazvukom vođena biopsija suspektne lezije.

Među ispitanicima je bilo 80 žena i 1 muškarac. Patohistološki je nalaz bio dobroćudna lezija u 23 ispitanika, a u 58 ispitanika zloćudna lezija. Prosječna dob bolesnika bila je $61,6 \pm 11,8$ godina, a distribucija ispitanika prema dobroćudnosti ili zloćudnosti lezije i dobnim skupinama prikazana je na Grafikonu 2.



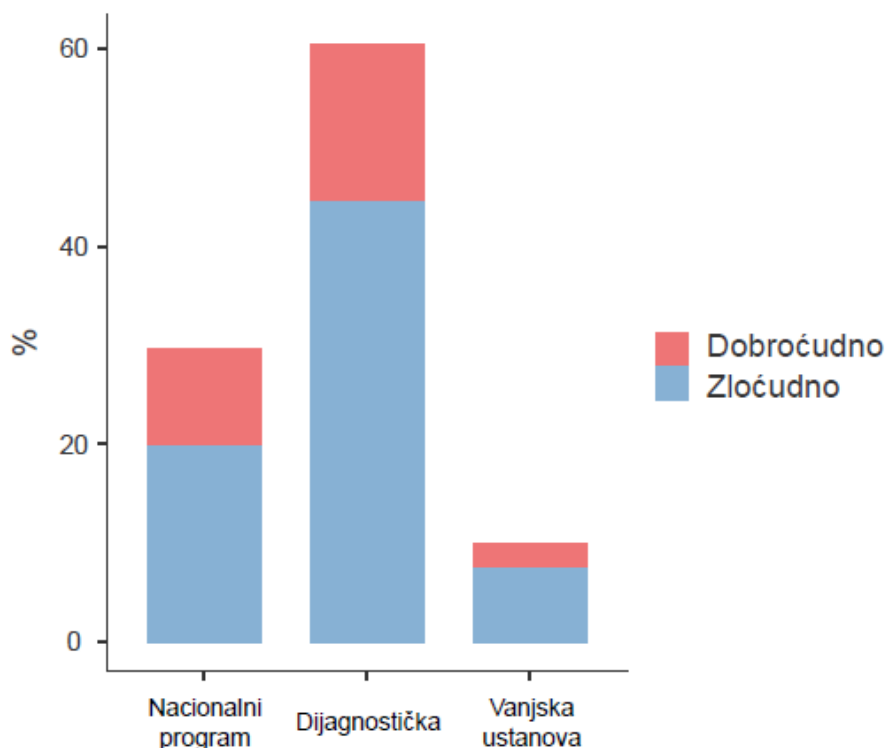
Grafikon 2. Raspodjela ispitanika prema dobnim skupinama i zloćudnosti lezije.

Vezano za dob, ispitanici sa zloćudnim lezijama ($64,5 \pm 11,1$ god.) bili su stariji od ispitanika s dobroćudnim lezijama ($54,3 \pm 10,3$ god.); $t = -3,81$, $P < 0,01$ (Grafikon 3.).



Grafikon 3. Razlika u dobi između ispitanika s dobroćudnim i zloćudnim lezijama.

Dvadeset i četiri (26,7 %) ispitanice podvrgle su se mamografiji u sklopu NPP-a, četrdeset i devet (60,5 %) ispitanika podvrgnuto je dijagnostičkoj mamografiji, a u osam je ispitanika (9,9 %) mamografski nalaz bio izvršen u vanjskoj ustanovi. U ispitanica kojima je mamografija napravljena u sklopu Nacionalnoga programa probira 66,7 % imalo je zloćudnu leziju, 73,5 % ispitanica kojima je mamografija napravljena nakon dijagnostičke mamografije imalo je zloćudnu leziju, kao i 75 % bolesnika upućenih iz vanjske ustanove. Nije bilo statistički značajne razlike u distribuciji lezija ovisno o tipu mamografije ($\chi^2 = 28,88$, $P = 0,81$, Grafikon 4.).

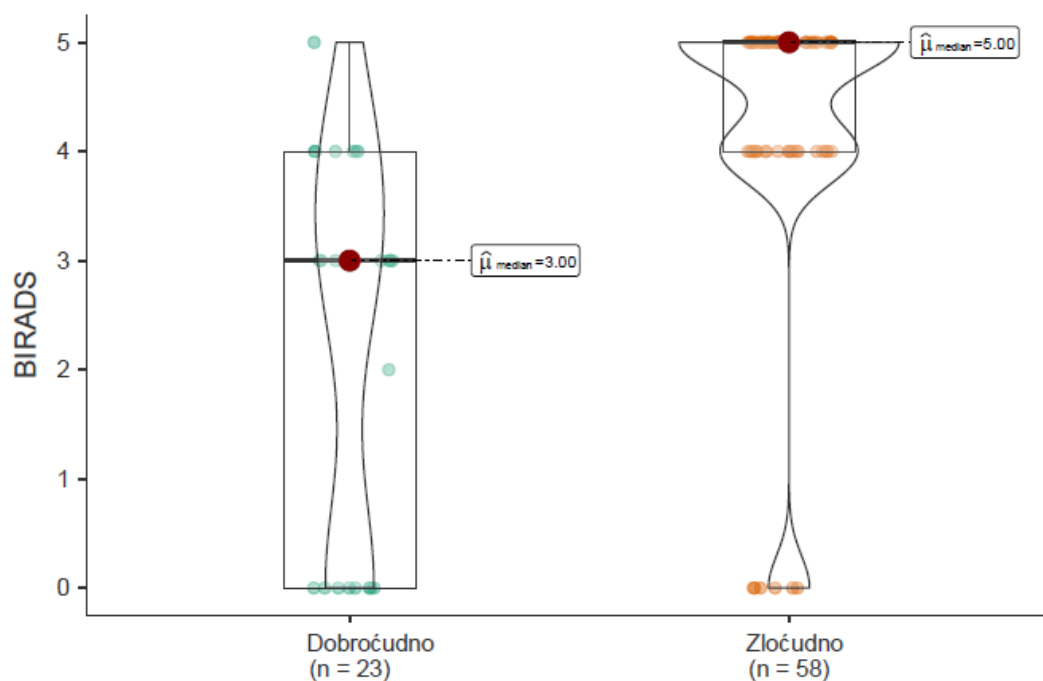


Grafikon 4. Distribucija lezija ovisno o tipu mamografije.

Nije dokazana statistički značajna razlika u incidenciji kalcifikacija, sjena, distorzije ili asimetrične gustoće tkiva, a ni u zahvaćenosti pazušnih limfnih čvorova među ispitanicima s dobroćudnim i zloćudnim lezijama. Također nema statistički značajne razlike među ispitanicima s dobroćudnim i zloćudnim lezijama u neizravnim kliničkim znakovima poput retrakcije i zadebljanja kože iznad lezije te prisustva retikularnoga potkožnog masnog tkiva. Bolesnici sa zloćudnim lezijama imali su značajno više vrijednosti BI-RADS klasifikacije (Tablica 9., Grafikon 5.).

Tablica 9. Razlika između ispitanika s dobroćudnim i sa zloćudnim lezijama u mamografskim morfološkim značajkama, neizravnim kliničkim pokazateljima te BI-RADS klasifikaciji.

	N	Benigno	Maligno	Statistika
		(N = 23)	(N = 58)	
Morfološke značajke lezije	81			$\chi^2 = 4,71$, P = 0,319
Mikrokalcifikati		2/23	5/58	
Sjena		15/23	39/58	
Sjena + mikrokalcifikati		0/23	6/58	
Distorzija		1/23	3/58	
Asimetrična gustoća		5/23	5/58	
Zahvaćenost aksilarnih limfnih čvorova	81	0/23	3/58	$\chi^2 = 1,24$, P = 0,266
BI-RADS	81	3 (0 – 4)	5 (4 – 5)	U = 7,63, P < 0,001
Neizravni klinički pokazatelji	81			
Zadebljanje kože		0/23	3/58	$\chi^2 = 1,24$, P = 0,266
Retrakcija kože		1/23	7/58	$\chi^2 = 1,10$, P = 0,294
Retikularno potkožno tkivo		0/23	4/58	$\chi^2 = 1,67$, P = 0,196

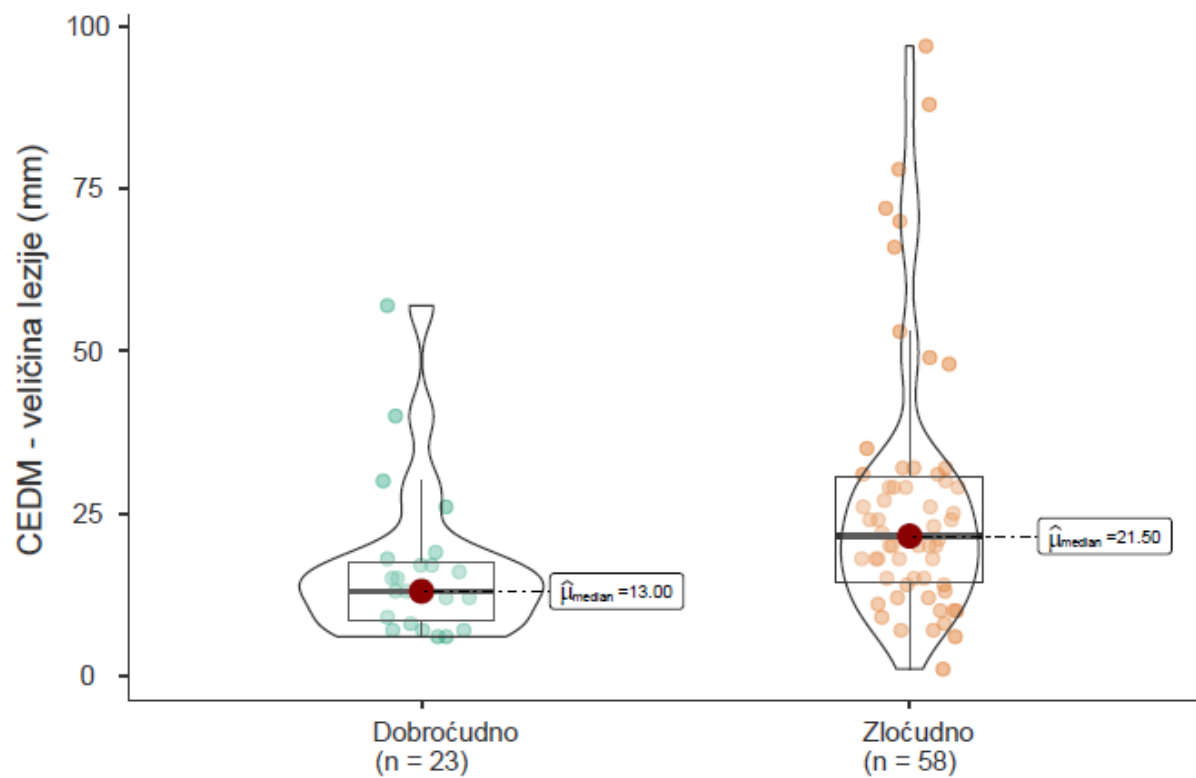


Grafikon 5. Razlike u BI-RADS zbroju između dobroćudnih i zloćudnih lezija

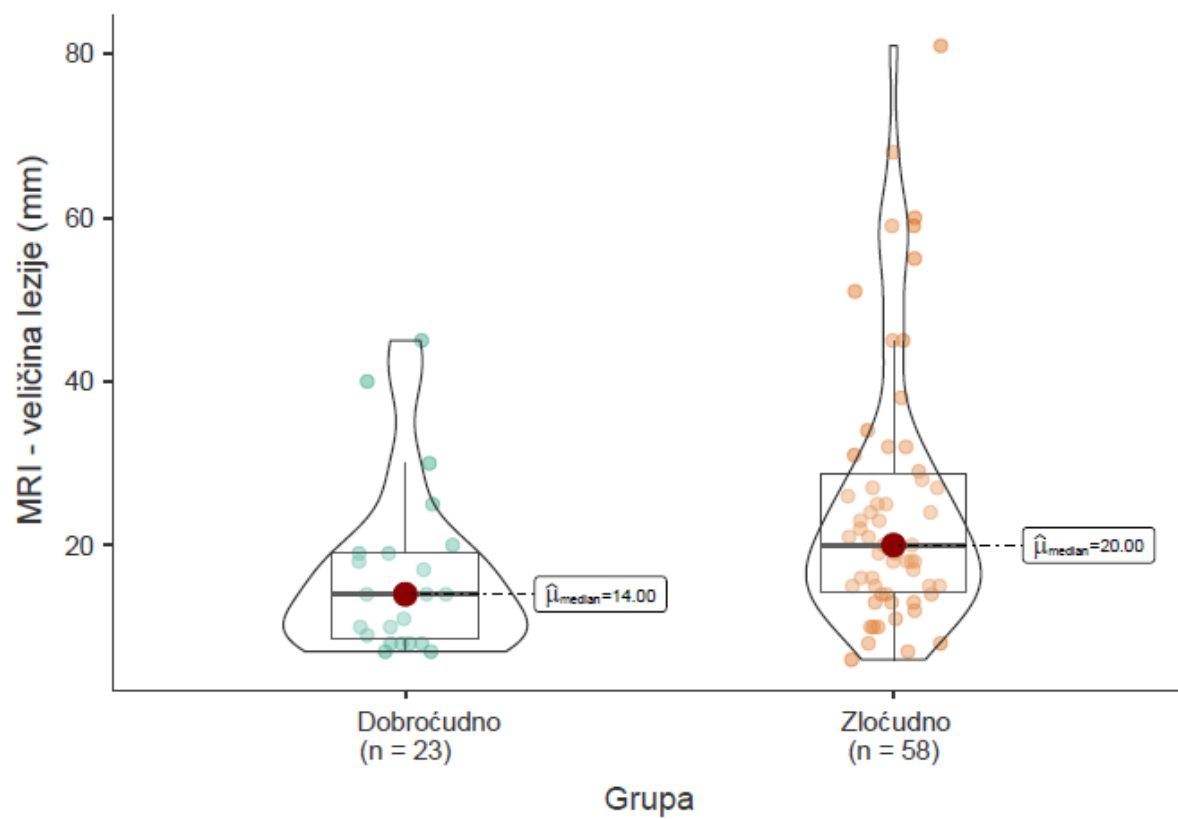
Analizom značajki lezija prema kojima se računa Kaiserov zbroj vidljivo je da su u ispitanika sa zloćudnim lezijama i na CEM-u i na MR-u značajno učestalije spikulirane lezije ($P < 0,001$), nepravilne konture lezije ($P < 0,001$), veći udio *wash-out* krivulja ($P < 0,001$) te veći udio lezija s inhomogenom imbicijom ($P < 0,001$). Ne postoji statistički značajna razlika između učestalosti edema lezija (CEM $P = 0,37$, MRI $P = 0,37$) i mamografski prisutnih kalcifikacija ($P = 0,33$) (Tablica 10). Vidljivo je da su zloćudne lezije i na CEM-u i na MR-u značajno veće nego dobroćudne lezije (Tablica 10., Grafikon 6. i 7.).

Tablica 10. Razlike između veličine lezija te značajki prema kojima se računa Kaiserov zbroj na CEM-u i MR-u.

	N	Benigno	Maligno	Statistika
		(N = 23)	(N = 58)	
Kontrastna digitalna mamografija				
Veličina lezije (mm)	81	13 (8,2 – 17,8)	21,5 (14 – 31)	U = 3,21, P = 0,004
Mikrokalcifikati	81	2/23	10/58	$\chi^2 = 0,95$, P = 0,329
Spikulirane lezije	81	1/23	33/58	$\chi^2 = 18,67$, P < 0,001
Krivulja	81			$\chi^2 = 28,88$, P < 0,001
Perzistentna		13/23	8/58	
Plato		8/23	7/58	
Wash-out		2/23	43/58	
Nepravilne konture	81	17/23	58/58	$\chi^2 = 16,34$, P < 0,001
Inhomogena imbibicija	81	15/23	55/58	$\chi^2 = 12,30$, P < 0,001
Edem	81	0/23	2/58	$\chi^2 = 0,81$, P = 0,367
Magnetna rezonancija				
Veličina lezije (mm)		14 (8,2 – 19)	20 (14 – 29,2)	U = 3,02, P = 0,005
Spikulirane lezije	81	1/23	34/58	$\chi^2 = 19,77$, P < 0,001
Krivulja	81			$\chi^2 = 28,58$, P < 0,001
Perzistentna		15/23	11/58	
Plato		6/23	4/58	
Wash-out		2/23	43/58	
Nepravilne konture	81	17/23	58/58	$\chi^2 = 16,34$, P < 0,001
Inhomogena imbibicija	81	14/23	55/58	$\chi^2 = 15,05$, P < 0,001
Edem	81	0/23	2/58	$\chi^2 = 0,81$, P = 0,367

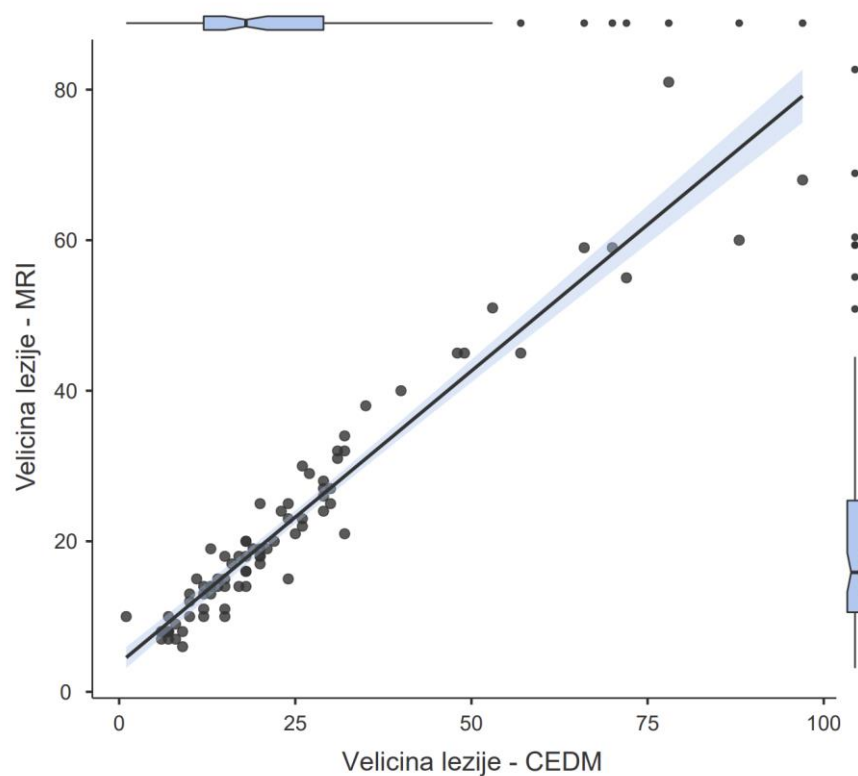


Grafikon 6. Razlika u veličini dobroćudnih i zloćudnih lezija izmjerenih na CEM-u.



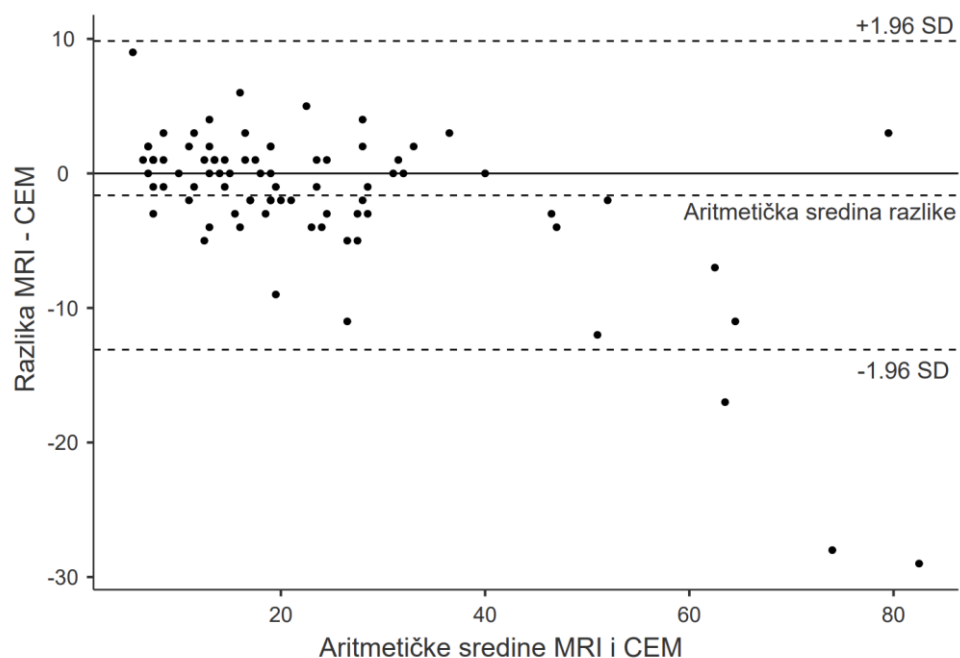
Grafikon 7. Razlika u veličini dobroćudnih i zloćudnih lezija izmjerenih na MR-u.

Izmjerene vrijednosti veličine lezije na CEM-u pokazuju značajnu korelaciju s vrijednostima izmjerenima na MR-u – Spearmanov $\rho = 0,958$, $P < 0,001$ (Grafikon 8.).



Grafikon 8. Grafikon rasapa s regresijskom linijom koji prikazuje korelaciju među veličinama lezija mjerenih na CEM-u i na MR-u.

Bland-Altmanovom analizom vidi se odstupanje veličine lezija izmjerenih na CEM-u za 1,63 mm u odnosu na vrijednosti izmjerene na MR-u, uz 96,3 % mjerenja unutar $\pm 1,96$ standardne devijacije, čime se potvrđuje dijagnostička jednakovrijednost obiju metoda u izmjeri veličine lezije (Grafikon 9.).



Grafikon 9. Bland-Altmanov grafikon razlika izmjerenih veličina lezije na CEM-u i MR-u.

Kaiserovi zbrojevi izračunati parametrima dobivenima na CEM-u i MR-u bili su značajno viši u bolesnika sa zloćudnim lezijama (Tablica 11.).

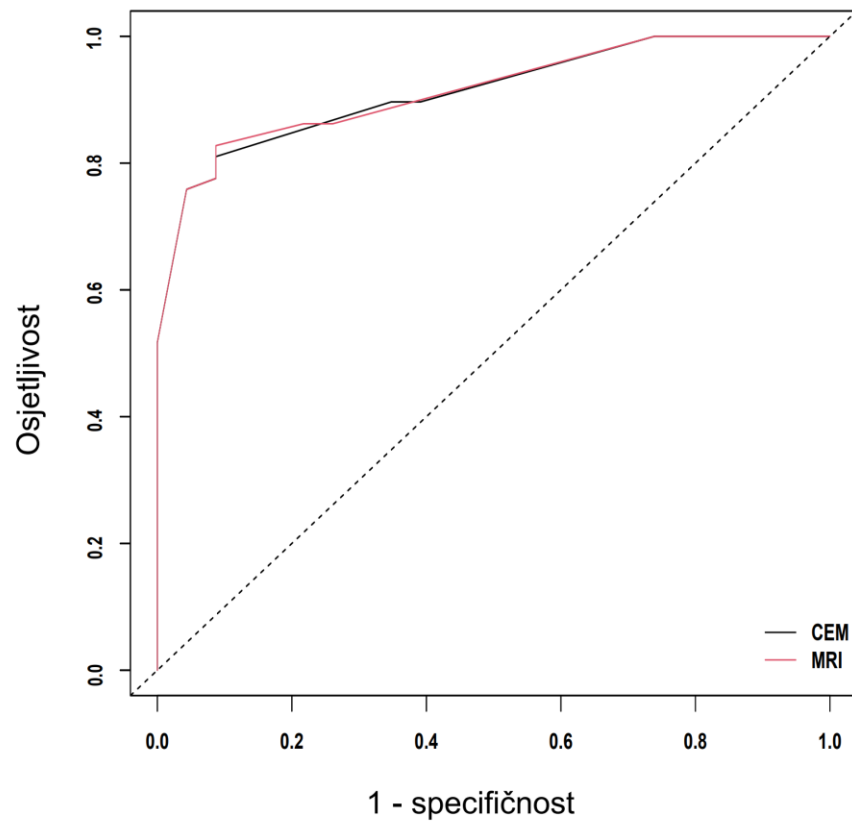
Tablica 11. Razlike u Kaiserovim zbrojevima dobroćudnih i zloćudnih lezija izračunatima parametrima dobivenima na CEM-u i MR-u.

	N	Benigno	Maligno	Statistika
		(N = 23)	(N = 58)	
Kaiserov zbroj (MRI)	81	3 (2,5 – 5)	9 (8 – 9)	U = 14,5, P < 0,001
Kaiserov zbroj (CEM)	81	3 (2,5 – 3,5)	9 (8 – 9)	U = 14, P < 0,001

Ne postoji statistički značajna razlika u dijagnostičkoj korisnosti između Kaiserovih zbrojeva dobivenih prema mjerenjima na CEM-u ili na MR-u. Obje procedure imaju iznimno visoku površinu ispod ROC krivulje (> 0,9) (Grafikon 10.). Nema statistički značajne razlike između specifičnosti i osjetljivosti dviju uspoređivanih procedura. *Cut-off* vrijednost Kaiserova zbroja s najvišim Youdenovim indeksom iznosi 6, a najviša vrijednost pri kojoj nema lažno negativnih nalaza iznosi 3 (Tablica 12. – vrijednosti u zagradama izražene su s 95 % intervala pouzdanosti). U Tablici 13. i na Grafikonu 11. prikazane su osjetljivost, specifičnost, PPV, NPV i Youdenov indeks za sve vrijednosti Kaiserovih zbrojeva dobivenih mjerenjima na CEM-u, a u Tablici 14. i Grafikonu 12. za sva mjerenja na MR-u.

Tablica 12. Razlike u dijagnostičkoj korisnosti između CEM-a i MR-a u detekciji zloćudnih lezija pomoću Kaiserova zbroja.

	CEM	MRI
AUC-ROC*	91,3 (85,5 – 97,1) %	91,5 (85,8 – 97,1) %
Youden <i>cut-off</i> Kaiserov zbroj	6	6
100 % TN Kaiserov zbroj	3	3
Osjetljivost (Youden)	81,0 (68,6 – 90,1) %	82,8 (70,6 – 91,4) %
Specifičnost (Youden)	91,3 (72,0 – 98,9) %	91,3 (72,0 – 98,9) %
Preciznost (Youden)	84,0 (71,2 – 93,2) %	85,2 (71,4 – 93,9) %
PPV (Youden)	95,9 (85,2 – 98) %	86,0 (85,4 – 98,2) %
NPV (Youden)	65,6 (49,4 – 94,4) %	67,7 (51,2 – 94,9) %
Specifičnost (100 % TN)	26,1 (10,2 – 48,4) %	26,1 (10,2 – 48,4) %
PPV (100 % TN)	77,3 (52,4 – NA) %	77,3 (61,2 – NA) %
Preciznost (100 % TN)	79,0 (69,1 – 91,1) %	79,0 (69,1 – 91,1) %
*DeLong test, P = 0,925		



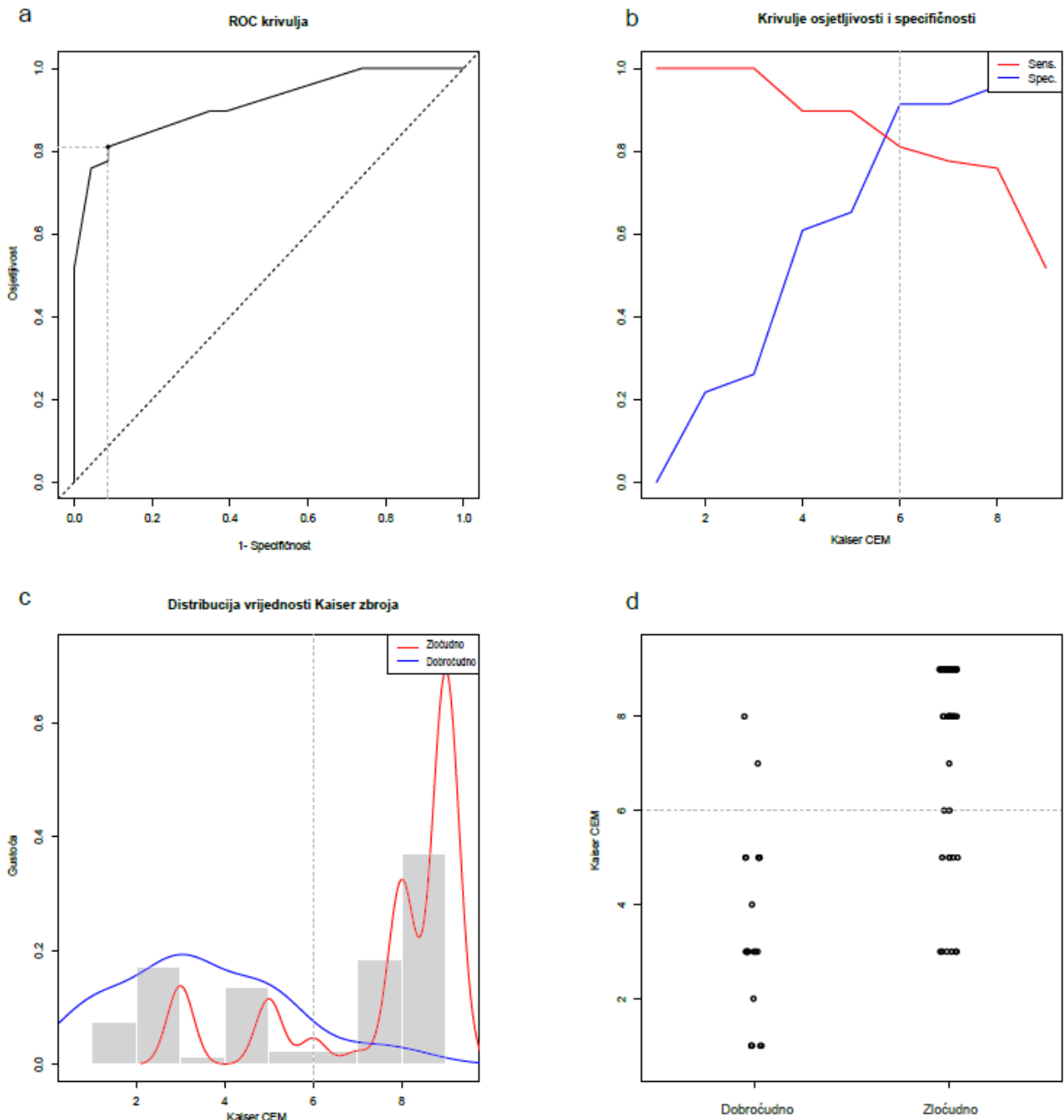
Grafikon 10. ROC krivulja koja prikazuje osjetljivost i specifičnost Kaiserova zbroja dobivena mjerenjima na CEM-u i MR-u.

Tablica 13. Osjetljivost, specifičnost, PPV, NPV i Youdenov indeks za sve vrijednosti Kaiserovih zbrojeva dobivenih mjerenjima na CEM-u.

Kaiser	Osjetljivost	Specifičnost	PPV	NPV	Youdenov indeks	AUC	Preciznost
1	100 %	0 %	71,6 %	NaN %	0,000	0,913	0,716
2	100 %	21,74 %	76,32%	100 %	0,217	0,913	0,778
3	100 %	26,09 %	77,33%	100 %	0,261	0,913	0,790
4	89,66 %	60,87 %	85,25 %	70 %	0,505	0,913	0,815
5	89,66 %	65,22 %	86,67 %	71,43 %	0,549	0,913	0,827
6	81,03 %	91,3 %	95,92 %	65,62 %	0,723	0,913	0,840
7	77,59 %	91,3 %	95,74 %	61,76 %	0,689	0,913	0,815
8	75,86 %	95,65 %	97,78 %	61,11 %	0,715	0,913	0,815
9	51,72 %	100 %	100 %	45,1%	0,517	0,913	0,654

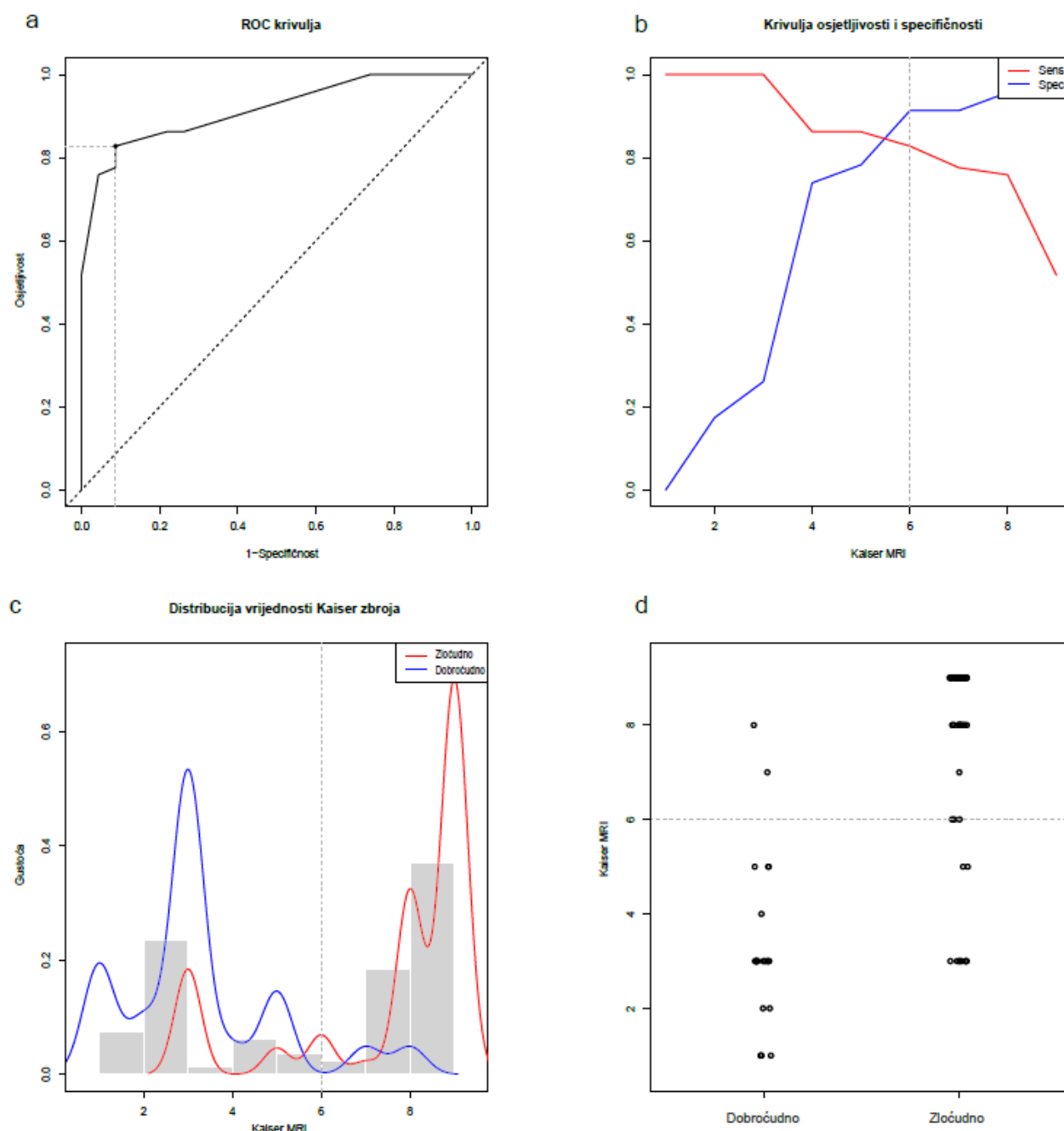
Tablica 14. Osjetljivost, specifičnost, PPV, NPV i Youdenov indeks za sve vrijednosti Kaiserovih zbrojeva dobivenih mjerenjima na MR-u.

Kaiser	Osjetljivost	Specifičnost	PPV	NPV	Youdenov indeks	AUC	Preciznost
1	100 %	0 %	71,6 %	NaN %	0,000	0,915	0,716
2	100 %	17,39 %	75,32 %	100 %	0,174	0,915	0,765
3	100 %	26,09 %	77,33 %	100 %	0,261	0,915	0,790
4	86,21 %	73,91 %	89,29 %	68 %	0,601	0,915	0,827
5	86,21 %	78,26 %	90,91 %	69,23 %	0,645	0,915	0,840
6	82,76 %	91,3 %	96 %	67,74 %	0,741	0,915	0,852
7	77,59 %	91,3 %	95,74 %	61,76 %	0,689	0,915	0,815
8	75,86 %	95,65 %	97,78 %	61,11 %	0,715	0,915	0,815
9	51,72 %	100 %	100 %	45,1 %	0,517	0,915	0,654



Grafikon 11. Individualna ROC krivulja (a); krivulja osjetljivosti i specifičnosti (b); histogram vrijednosti Kaiserovih zbrojeva kod dobroćudnih i zloćudnih lezija (c); individualna distribucija vrijednosti Kaiserovih zbrojeva izračunatih iz mjerenja dobivenih

na CEM-u (d). Isprekidanom su crtom označene *cut-off* vrijednosti prema Youdenovu indeksu.



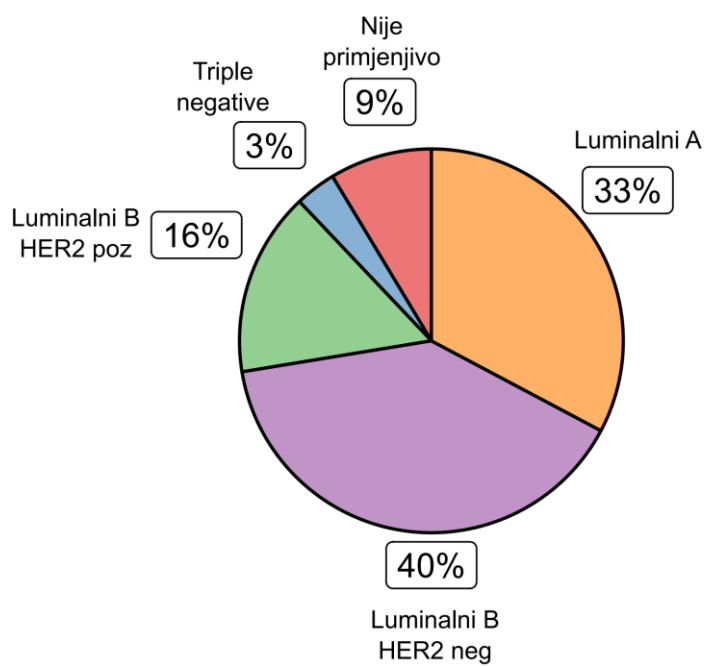
Grafikon 12. Individualna ROC krivulja (a); krivulja osjetljivosti i specifičnosti (b); histogram vrijednosti Kaiserovih zbrojeva kod dobroćudnih i zloćudnih lezija (c); individualna distribucija vrijednosti Kaiserovih zbrojeva izračunatih iz mjerenja dobivenih

na MR-u (d). Isprekidanom su crtom označene *cut-off* vrijednosti prema Youdenovu indeksu.

U Tablici 15. prikazani su terapijski postupci te patohistološke i imunohistokemijske značajke neoplazmi u ispitanika sa zloćudnim lezijama, a Grafikon 13. prikazuje patohistološku distribuciju podtipova karcinoma.

Tablica 15. Terapijske, patohistološke i imunohistokemijske značajke zloćudnih lezija (N = 58).

Liječenje		Imunohistokemijske značajke zloćudnih lezija	
Poštedno kirurško	38 (66%)	ER pozitivan	53 (91%)
Radikalna mastektomija	12 (21%)		
Neoadjuvantna terapija + poštedno kirurško liječenje	5 (8,6%)	PR pozitivan	49 (84%)
Neoadjuvantna terapija + radikalna mastektomija	3 (5,2%)		
Operacija aksile		HER2 negativan	45 (78%)
Bez	1 (1,7%)	HER2 pozitivan	8 (14%)
Sentinel biopsija	27 (47%)	HER2 / nije primjenjivo	5 (8,6%)
Disekcija aksile	30 (52%)		
Imunofenotip		Ki-67 niska proliferacija (< 10 %)	13 (22%)
Luminalni A	19 (33%)	Ki-67 srednja proliferacija (10-20 %)	13 (22%)
Luminalni B HER2 neg.	23 (40%)	Ki-67 visoka proliferacija (> 20 %)	27 (47%)
Luminalni B HER2 poz.	9 (16%)	Ki-67 / nije primjenjivo	5 (8,6%)
Trostruko negativan	2 (3,4%)		
Nije primjenjivo	5 (8,6%)		



Grafikon 13. Distribucija imunofenotipova karcinoma.

5. RASPRAVA

Ove je godine provedeno prvo istraživanje o širenju znanja i uporabi CEM-a među članovima Međunarodnoga znanstvenog društva za dojke (engl. *The European Society of Breast Imaging*, EUSOBI). Polovica je ispitanika izjavila da se u redovitom radu koristi CEM-om, ali su pretežno bili zaposlenici akademskih bolnica s visokim brojem pacijenata koji su prolazili dijagnostičke procedure za bolesti dojke. Druga je polovica navela određene prepreke za širu uporabu CEM-a kao što su nedostatak standardizacije CEM protokola (što je nadoknađeno uvođenjem BI-RADS leksikona posvećenoga CEM-u) te dojam o nedostatnoj kliničkoj potrebi za tom procedurom [209]. Opća bolnica Pula ne spada u razred velikih ustanova koje su sudjelovale u navedenome istraživanju, no ipak nam je naše istraživanje donijelo spoznaju da je CEM dijagnostička procedura gotovo jednakovrijedna MR-u za detekciju i karakterizaciju lezija u dojci, s manje poteškoća u kliničkoj uporabi. Najnovija istraživanja CEM-a potvrđuju dokazanu vrijednost te procedure u suvremenoj dijagnostici bolesti dojke te najavljuju nove mogućnosti. Osim preoperativne evaluacije raka dojke, evaluacije odgovora na neoadjuvantnu terapiju te razrješavanja nejasnih nalaza drugih dijagnostičkih procedura, jedna je od indikacija za CEM oslikavanje žena s povećanom gustoćom parenhima, a dodatna su istraživanja potrebna za procjenu vrijednosti CEM-a kao metode probira. Nova istraživanja sugeriraju da umjetna inteligencija i radiomika mogu pomoći ljudskoj interpretaciji CEM radiograma te se očekuje da će i te tehnike biti usvojene za kliničku upotrebu [210]. Nedavna je metaanaliza pokazala ukupnu osjetljivost CEM-a od 85 % i specifičnost od 77 % za otkrivanje raka dojke, dok je u našem istraživanju osjetljivost 81 %, a specifičnost 91,3 % [211]. No i ranije se učinjene metaanalize razlikuju u evaluaciji CEM-a i MR-a pa je već navedena studija Potch i sur. pokazala da je osjetljivost CEM-a 91 %, a specifičnost 74 % [188]. I kad se u obzir uzmu te manje razlike u rezultatima istraživanja, CEM ostaje važna dijagnostička procedura s velikim potencijalom za širok spektar primjene u probiru, dijagnostici i biopsiji raka dojke. Još jedno od najnovijih istraživanja navodi da je MR ipak najmoćnija metoda oslikavanja dojki, koja omogućuje superiornu detekciju raka bez obzira na gustoću parenhima, dok se CEM može smatrati superiornime klasičnoj mamografiji.

Trenutačni su izazovi za procedure oslikavanja dojki koje se koriste intravenskim kontrastom procjena omjera troškova i koristi zamjene MR-a dojke skraćenim MR protokolima ili CEM-om, osobito u kontekstu probira žena s izrazito gustim parenhimom dojki. Uvođenje biopsije vođene CEM-om moglo bi u bliskoj budućnosti smanjiti potrebu za biopsijom vođenom MR-om [212].

U svojem smo istraživanju usporedili prikaz lezija u dojci na CEM-u i MR-u oslanjajući se na pet morfoloških obilježja te dinamiku imbibicije lezije, koji su navedeni kao kriteriji bodovanja u Kaiserovu bodovniku. Osim navedenih obilježja analizirali smo i nekoliko dodatnih. Nije pokazana statistički značajna razlika u incidenciji kalcifikacija, sjena, distorzije ili asimetrične gustoće tkiva, kao ni u zahvaćenosti pazušnih limfnih čvorova među ispitanicima s dobroćudnim i sa zloćudnim lezijama. Također, nije pokazana statistički značajna razlika među ispitanicima s dobroćudnim i zloćudnim lezijama u neizravnim kliničkim znakovima karcinoma dojke kao što su retrakcija i zadebljanje kože iznad lezije te prisustvo retikularnoga potkožnog masnog tkiva. U skladu s očekivanjima, nalazi sa zloćudnim lezijama imali su značajno više vrijednosti BI-RADS klasifikacije, što ukazuje na učinkovitost toga sustava u klasifikaciji lezija. Ispitanici sa zloćudnim lezijama ($64,5 \pm 11,1$ god) bili su stariji od ispitanika s dobroćudnim lezijama ($54,3 \pm 10,3$ god.), što je u skladu s pojavnosti zloćudnih bolesti s obzirom na dob. Zloćudne su lezije i na CEM-u i na MR-u mnogo češće bile spikuliranih i nepravilnih kontura, češće su pokazivale brzo preuzimanje i otpuštanje kontrasta te inhomogenu imbibiciju. Nismo dokazali statistički značajnu razliku između CEM-a i MR-a u učestalosti edema dojki i nakupina patoloških kalcifikata. Zloćudne su lezije i na CEM-u i na MR-u bile značajno veće nego dobroćudne, a obje su procedure pokazale dijagnostičku jednakovrijednost u određivanju veličine lezije. Kaiserovi zbrojevi, koji su dobiveni pomoću Kaiserova dijagrama bodovanjem pet obilježja lezija u dojci, bili su značajno viši u ispitanika sa zloćudnim lezijama i na CEM-u i na MR-u. Kod pacijenata je sa zloćudnim lezijama MR-om dobiveni KS bio 9 (IQR 8 – 9), njegov ekvivalent na CEM-u također je bio 9 (IQR 8 – 9), a BI-RADS je bio 5 (IQR 4 – 5). Kod pacijenata je s dobroćudnim lezijama MR-om dobiveni KS bio 3 (IQR 2 – 3), njegov ekvivalent na CEM-u bio je 3 (IQR 1,7 – 5), a BI-RADS je bio 3 (IQR 0 – 4). Nije bilo značajne razlike između ROC-AUC vrijednosti CEM-a i MR-a ($p = 0,749$). Nije dokazana značajna razlika u dijagnostičkoj

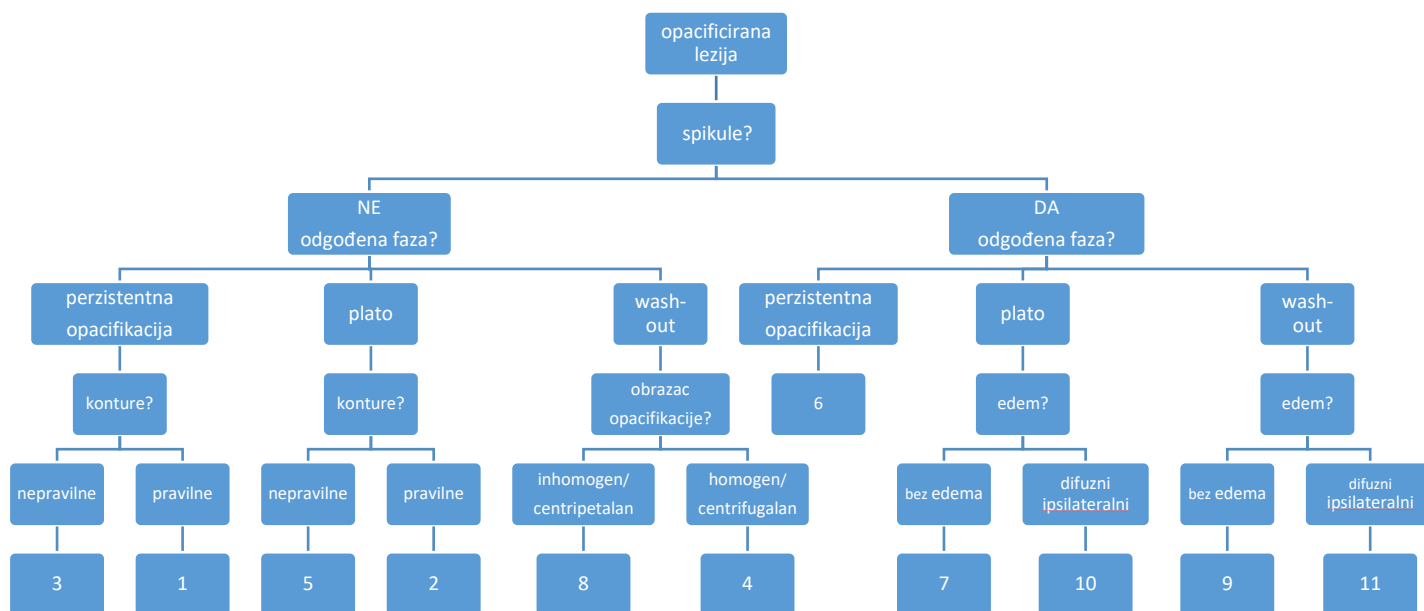
korisnosti između Kaiserova zbroja izračunatoga prema mjeranjima na CEM-u i na MR-u (CEM 91,3 %; MR 91,5 %) i nije dokazana statistički značajna razlika između specifičnosti i osjetljivosti dviju uspoređenih procedura (osjetljivost CEM 81 %, MR 82,8 %; specifičnost CEM 91,3 %, MRI 91,3 %). Što se terapijskih, patohistoloških i imunohistokemijskih značajki malignih lezija tiče, najzastupljenija je terapijska procedura bila poštena operacija (66 %) s disekcijom pazušnih jama (52 %), a najzastupljeniji patohistološki podtip bio je luminalni B HER2- (40 %). Prema imunohistokemijskom su profilu tumori najčešće bili ER pozitivni (91 %), visokoga Ki-67 proliferacijskog indeksa (47 %).

Prednost je ovoga istraživanja što dosad nije objavljen bodovnik za klasifikaciju lezija dojke u BI-RADS razrede koji se može upotrijebiti kao alat za kliničko odlučivanje, temeljen na već poznatome bodovniku za MR dojki. Znanstveni je doprinos, osim samoga bodovnika, ukazivanje na podudarnosti između CEM-a i MR-a u prikazu lezija u dojnama, što ima pozitivnu implikaciju za uporabu CEM-a kada je MR nedostupan ili kontraindiciran. Naposljetku, kao što je dokazano kod MR-a [181], uporaba KS-a kod CEM-a može dovesti do smanjenja broja nepotrebnih biopsija dojki za gotovo polovicu slučajeva (- 47,9 %) [182], a ovaj bodovnik može olakšati primjenu KS-a u rutinskoj radiološkoj praksi pri očitavanju CEM nalaza.

Naše istraživanje ima nekoliko ograničenja. Potrebno je provesti prospektivnu studiju koja bi istražila primjenu KS-a kod CEM-a na većemu broju ispitanika da bi se dokazala korisnost toga alata u kliničkom odlučivanju. Drugo, imbibiranost lezije kontrastom drugačije se kvantificira na CEM-u nego na MR-u i iz ovoga istraživanja nije razvidno jesu li obje procedure jednako točne u navedenoj kvantifikaciji. Osim toga, na CEM-u se rade po dvije ekspozicije svake dojke, dok se na MR-u obje dojke oslikavaju u jednome aktu i nije jasno ima li ta vremenska razlika utjecaja na točnost kvantifikacije imbibiranosti lezije kontrastom. Treće, potrebno je uključiti veći broj ispitanika u istraživanje koje bi sadržavalo više ranije navedenih dodatnih obilježja bolesti dojke (prisutnosti mikrokalcifikacija, sjena, distorzija, asimetrične gustoće parenhima, zadebljanja kože, retrakcije kože, retikularnoga potkožja), koja bi se tada mogle dovesti u korelaciju s višim vrijednostima KS zbroja. Četvrto, pozadinska je imbibicija parenhima intenzivnija kod MR-a nego kod CEM-a te može otežati detekciju lezija na MR-u i

interferirati s njegovim KS-om, odnosno smanjiti mogućnost usporedbe s CEM-om. „Sličnost“ prikaza lezija na CEM-u i MR-u, dvije potpuno različite dijagnostičke procedure, u našem se istraživanju utvrđuje vizualno prema unaprijed određenim kriterijima, osim kod dinamike imbibicije lezije, koja se određuje kvantitativno. Pitanje je dovode li vizualna, tj. subjektivna procjena radiomorfološkoga izgleda lezije i kvantifikacija imbibicije zasnovane na dvjema različitim metodama do realne usporedbe radiološkoga izgleda lezija jer je moguća pristranost radiologa pri očitavanju nalaza. Šesto, specifičnost dijagnostičkih prikaza lezija u dojci poboljšava se kada se razmotre i morfološke i kinetičke značajke u interpretaciji. Zbog preklapanja u obilježjima imbibicije između dobroćudnih i zloćudnih lezija nije preporučljivo oslanjati se samo na procjenu kinetike. Primjerice, isključenje karcinoma samo na temelju perzistentne imbibicije (krivulja tipa I) vodilo bi do lažno negativnih rezultata [183].

Što se tiče budućega razvoja bodovnika koji predlažemo (Slika 25), predviđamo da umjetna inteligencija može ubrzati sistematizaciju podataka koje dobivamo iz radioloških nalaza te naknadno obrađujemo radi dobivanja kliničkih smjernica, kao i u radiologiji u cijelosti. Osim toga, može poboljšati detekciju i lokalizaciju lezija u dojci na CEM-u i na MR-u te ima potencijal preciznije kinetičke analize imbibicije lezija kontrastom na MR-u, kao i kvantifikacije imbibicije na CEM-u ROI alatom. Uporaba računalnih algoritama može značajno smanjiti različitost u očitavanju nalaza među radiolozima (engl. *interobserver variability*), a automatizirano bi izračunavanje KS-a ljudsku pogrešku svelo na ništicu.



Uvrštavanje u BI-RADS kategoriju:	
KS 1-4 = BI-RADS 2/3	
KS 5-7 = BI-RADS 4	
KS 8-11 = BI-RADS 5	
Potencijalni moderator: nakupina patoloških mikrokalcifikacija = +2	

Slika 25. Bodovnik za klasifikaciju lezija na CEM-u u BI-RADS sustav.

6. ZAKLJUČAK

CEM i MR dvije su radiološke procedure koje su bliske prema osjetljivosti i specifičnosti, sličnoga su prikaza i dinamike imbibicije lezija u dojci te kompatibilnih deskriptora u BI-RADS sustavu. U svojem istraživanju pokazali da primjena KS-a na te dvije procedure donosi slične rezultate. Dosad nije objavljen bodovnik za klasifikaciju lezija u BI-RADS razrede temeljen na već postojećemu i znanstveno utemeljenome bodovniku za MR dojki koji se može upotrijebiti kao alat za kliničko odlučivanje. Zaključno predlažemo bodovnik (Slika 25.) za izračun KS-a za lezije dojki na CEM-u, koji smo kreirali kao rezultat svojega istraživanja.

7. POPIS LITERATURE

1. Cieśla S, Wichtowski M, Poźniak-Balicka R, Murawa D. The surgical anatomy of the mammary gland (part 1.). General structure, embryogenesis, histology, the nipple-areolar complex, the fascia of the glandular tissue and the chest wall. *NOWOTWORY J Oncol* 2020; 70: 211–219. doi: 10.5603/NJO.2020.0042
2. Agarwal I, Blanco L. Histology. *PathologyOutlines.com*. Pristupljeno 17. lipnja 2024. Dostupno na: <http://www.pathologyoutlines.com/topic/breastnormal.html>.
3. Križan Z. Pregled građe grudi, trbuha, zdjelice, noge i ruke. Zagreb: Školska knjiga. 1989: 3-5.
4. Reisenbichler E, Hanley KZ. Developmental disorders and malformations of the breast. *Semin Diagn Pathol.* 2019 Jan;36(1):11-15. doi: 10.1053/j.semdp.2018.11.007. Epub 2018 Nov 17. PMID: 30503250.
5. Costanzo PR, Pacenza NA, Aszpis SM, Suárez SM, Pragier UM, Usher JGS, Vásquez Cayoja M, Iturrieta S, Gottlieb SE, Rey RA, Knoblovits P. Clinical and Etiological Aspects of Gynecomastia in Adult Males: A Multicenter Study. *Biomed Res Int.* 2018 May 29;2018:8364824. doi: 10.1155/2018/8364824. PMID: 30003107; PMCID: PMC5996435.
6. Lapid O, Jolink F, Meijer SL. Pathological findings in gynecomastia: analysis of 5113 breasts. *Ann Plast Surg.* 2015 Feb;74(2): 163-166. doi: 10.1097/SAP.0b013e3182920aed. PMID: 23788148.
7. Thill M. Benign Breast Diseases. *Breast Care (Basel).* 2018 Dec;13(6): 400-401. doi: 10.1159/000495918. Epub 2018 Dec 12. PMID: 30800033; PMCID: PMC6381924.
8. Barbosa-Cesnik C, Schwartz K, Foxman B. Lactation mastitis. *JAMA.* 2003 Apr 2;289(13):1609-12. doi: 10.1001/jama.289.13.1609. PMID: 12672715.
9. Passaro ME, Broughan TA, Sebek BA, Esselstyn CB Jr. Lactiferous fistula. *J Am Coll Surg.* 1994 Jan;178(1):29-32. PMID: 8156113.
10. van Diest PJ, Beekman WH, Hage JJ. Pathology of silicone leakage from breast implants. *J Clin Pathol.* 1998 Jul;51(7):493-7. doi: 10.1136/jcp.51.7.493. PMID: 9797723; PMCID: PMC500799.

11. Furlong AJ, al-Nakib L, Knox WF, Parry A, Bundred NJ. Periductal inflammation and cigarette smoke. *J Am Coll Surg*. 1994 Oct;179(4):417-20. PMID: 7921391.
12. Sweeney DJ, Wylie EJ. Mammographic appearances of mammary duct ectasia that mimic carcinoma in a screening programme. *Australas Radiol*. 1995 Feb;39(1):18-23. doi: 10.1111/j.1440-1673.1995.tb00225.x. PMID: 7695522.
13. Sakorafas GH. Nipple discharge: current diagnostic and therapeutic approaches. *Cancer Treat Rev*. 2001 Oct;27(5):275-82. doi: 10.1053/ctrv.2001.0234. PMID: 11871863.
14. Ashindoitang J, Nwagbara V, Ugbem T, Ukam J, Asuquo M. Bilateral plasma cell mastitis simulating breast cancer: a case report and literature review. *J Int Med Res*. 2024 Mar;52(3):3000605241233167. doi: 10.1177/03000605241233167. PMID: 38483137; PMCID: PMC10943732.
15. Guray M, Sahin AA. Benign breast diseases: classification, diagnosis, and management. *Oncologist*. 2006 May;11(5): 435-449. doi: 10.1634/theoncologist.11-5-435. PMID: 16720843.
16. Rosen PP, ur. Inflammatory and reactive tumors. U: *Rosen's Breast Pathology, Second Edition*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. 2001: 29-63.
17. Rosai J, ur. Breast. U: *Rosai and Ackerman's Surgical Pathology, Ninth Edition*. Philadelphia: Mosby. 2004: 1763-1876. doi:10.1002/dc.20292.
18. Vorherr H. Fibrocystic breast disease: pathophysiology, pathomorphology, clinical picture, and management. *Am J Obstet Gynecol*. 1986 Jan;154(1):161-79. doi: 10.1016/0002-9378(86)90421-7. PMID: 3511705.
19. Malherbe K, Khan M, Fatima S. Fibrocystic Breast Disease. 2023 Aug 8. In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan—. PMID: 31869073.
20. Hartmann LC, Sellers TA, Frost MH, Lingle WL, Degnim AC, Ghosh K, Vierkant RA, Maloney SD, Pankratz VS, Hillman DW, Suman VJ, Johnson J, Blake C, Tlsty T, Vachon CM, Melton LJ 3rd, Visscher DW. Benign breast disease and the risk of breast cancer. *N Engl J Med*. 2005 Jul 21;353(3):229-37. doi: 10.1056/NEJMoa044383. PMID: 16034008.
21. Donegan WL. Common benign conditions of the breast. U: *Donegan WL, Spratt JS, ur. Cancer of the Breast, Fifth Edition*. St. Louis, MO: Saunders. 2002: 67-110.

22. O'Malley FP, Bane AL. The spectrum of apocrine lesions of the breast. *Adv Anat Pathol*. 2004 Jan;11(1):1-9. doi: 10.1097/00125480-200401000-00001. Erratum in: *Adv Anat Pathol*. 2004 Mar;11(2):following table of contents. PMID: 14676636.
23. Houssami N, Irwig L, Ung O. Review of complex breast cysts: implications for cancer detection and clinical practice. *ANZ J Surg*. 2005 Dec;75(12):1080-5. doi: 10.1111/j.1445-2197.2005.03608.x. PMID: 16398815.
24. Gada PB, Bakhshi G. Galactoceles. 2023 Jan 16. U: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. 2024 Jan. PMID: 35201708.
25. Stachs A, Stubert J, Reimer T, Hartmann S. Benign Breast Disease in Women. *Dtsch Arztebl Int*. 2019 Aug 9;116(33-34): 565-574. doi: 10.3238/arztebl.2019.0565. PMID: 31554551; PMCID: PMC6794703.
26. Santen RJ. Benign Breast Disease in Women. 2018 May 25. In: Feingold KR, Anawalt B, Blackman MR, Boyce A, Chrousos G, Corpas E, de Herder WW, Dhatariya K, Dungan K, Hofland J, Kalra S, Kaltsas G, Kapoor N, Koch C, Kopp P, Korbonits M, Kovacs CS, Kuohung W, Laferrère B, Levy M, McGee EA, McLachlan R, New M, Purnell J, Sahay R, Shah AS, Singer F, Sperling MA, Stratakis CA, Trencle DL, Wilson DP, editors. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000—. PMID: 25905225.
27. El-Wakeel H, Umpleby HC. Systematic review of fibroadenoma as a risk factor for breast cancer. *Breast*. 2003 Oct;12(5):302-7. doi: 10.1016/s0960-9776(03)00123-1. PMID: 14659144.
28. 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. doi: 10.1016/s0140-6736(87)91204-9. PMID: 2890912.
29. Tavassoli FA, ed. Chapter 11. Biphase tumors. In: *Pathology of the Breast*, Second Edition. Stamford, CT: Appleton & Lange. 1999: 571-631.
30. Carter BA, Page DL, Schuyler P, Parl FF, Simpson JF, Jensen RA, Dupont WD. No elevation in long-term breast carcinoma risk for women with fibroadenomas that contain atypical hyperplasia. *Cancer*. 2001 Jul 1;92(1):30-6. doi: 10.1002/1097-0142(20010701)92:1<30::aid-cnrc1288>3.0.co;2-2. PMID: 11443606.

31. Shabtai M, Saavedra-Malinger P, Shabtai EL, Rosin D, Kuriansky J, Ravid-Megido M, Ben Haim M, Ayalon AH. Fibroadenoma of the breast: analysis of associated pathological entities--a different risk marker in different age groups for concurrent breast cancer. *Isr Med Assoc J*. 2001 Nov;3(11):813-7. PMID: 11729575.
32. Zhang M, Arjmandi FK, Porembka JH, Seiler SJ, Goudreau SH, Merchant K, Hwang H, Hayes JC. Imaging and Management of Fibroepithelial Lesions of the Breast: Radiologic-Pathologic Correlation. *Radiographics*. 2023 Nov;43(11):e230051. doi: 10.1148/rg.230051. PMID: 37856317.
33. Ajmal M, Khan M, Van Fossen K. Breast Fibroadenoma. 2022 Oct 6. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan—. PMID: 30570966.
34. Carriero S, Depretto C, Cozzi A, Della Pepa G, D'Ascoli E, Irmici G, Tamburrano C, Ballerini D, Bonanomi A, Scaperrotta GP. Efficacy and safety of vacuum-assisted excision (VAE) of fibroadenomas: experience in a tertiary centre. *Radiol Med*. 2023 Oct;128(10): 1199-1205. doi: 10.1007/s11547-023-01684-9. Epub 2023 Aug 2. PMID: 37530965; PMCID: PMC10547646.
35. Miranda BMM, Bitencourt AGV. Vacuum-assisted excision of breast lesions in surgical de-escalation: where are we? *Radiol Bras*. 2023 May-Jun;56(3):150-156. doi: 10.1590/0100-3984.2022.0078-en. PMID: 37564079; PMCID: PMC10411769.
36. Wechselberger G, Schoeller T, Piza-Katzer H. Juvenile fibroadenoma of the breast. *Surgery*. 2002 Jul;132(1):106-7. doi: 10.1067/msy.2002.117375. PMID: 12110805.
37. Lanng C, Eriksen BØ, Hoffmann J. Lipoma of the breast: a diagnostic dilemma. *Breast*. 2004 Oct;13(5):408-11. doi: 10.1016/j.breast.2004.04.011. PMID: 15454196.
38. Pandya KA, Radke F. Benign skin lesions: lipomas, epidermal inclusion cysts, muscle and nerve biopsies. *Surg Clin North Am*. 2009 Jun;89(3):677-87. doi: 10.1016/j.suc.2009.03.002. PMID: 19465204.
39. Grossman J, Menes T, Lahat G, Gur E, Weiss J, Barnea Y. Use of the oncoplastic reduction pattern technique following removal of a giant breast lipoma. *Ann Plast Surg*. 2011 Aug;67(2):106-8. doi: 10.1097/SAP.0b013e3181f3e3cc. PMID: 21407068.

40. Salvatore C, Antonio B, Del Vecchio W, Lanza A, Tartaro G, Giuseppe C. Giant infiltrating lipoma of the face: CT and MR imaging findings. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2003 Feb;24(2):283-6. PMID: 12591650; PMCID: PMC7974129.
41. Silverberg SG, Masood S. The breast. U: Silverberg SG, DeLellis RA, Frable WJ, ur. *Principles and Practice of Surgical Pathology and Cytopathology*, Third Edition. New York: Churchill-Livingstone, Inc. 1997: 575-673.
42. Reeves ME, Tabuenca A. Lactating adenoma presenting as a giant breast mass. *Surgery*. 2000;127: 586-588. doi: 10.1067/msy.2000.102603.
43. Gatti G, Mazzarol G, Simsek S, Viale G. Breast hamartoma: a case report. *Breast Cancer Res Treat*. 2005 Jan;89(2):145-7. doi: 10.1007/s10549-004-1656-6. PMID: 15692756.
44. Herbert M, Sandbank J, Liokumovich P, Yanai O, Pappo I, Karni T, Segal M. Breast hamartomas: clinicopathological and immunohistochemical studies of 24 cases. *Histopathology*. 2002 Jul;41(1):30-4. doi: 10.1046/j.1365-2559.2002.01429.x. PMID: 12121234.
45. Lee WF, Sheen-Chen SM, Chi SY, Huang HY, Ko SF. Hamartoma of the breast: an underrecognized disease? *Tumori*. 2008 Jan-Feb;94(1):114-5. doi: 10.1177/030089160809400120. PMID: 18468345.
46. Sonmez FC, Gucin Z, Yildiz P, Tosuner Z. Hamartoma of the breast in two patients: A case report. *Oncol Lett*. 2013 Aug;6(2):442-444. doi: 10.3892/ol.2013.1366. Epub 2013 May 29. PMID: 24137343; PMCID: PMC3789047.
47. Oyama T, Koerner FC. Noninvasive papillary proliferations. In *Seminars in Diagnostic Pathology* 2004 Feb 1 (Vol. 21, No. 1, pp. 32-41). WB Saunders.
48. MacGrogan G, Tavassoli FA. Central atypical papillomas of the breast: a clinicopathological study of 119 cases. *Virchows Arch*. 2003 Nov;443(5):609-17. doi: 10.1007/s00428-003-0888-x. Epub 2003 Sep 13. PMID: 13680220.
49. Page DL, Salhany KE, Jensen RA, Dupont WD. Subsequent breast carcinoma risk after biopsy with atypia in a breast papilloma. *Cancer*. 1996 Jul 15;78(2):258-66. doi: 10.1002/(SICI)1097-0142(19960715)78:2<258::AID-CNCR11>3.0.CO;2-V. PMID: 8674001.

50. Rosen PP, Kimmel M. Juvenile papillomatosis of the breast. A follow-up study of 41 patients having biopsies before 1979. *Am J Clin Pathol.* 1990 May;93(5):599-603. doi: 10.1093/ajcp/93.5.599. PMID: 2158224.
51. Montagnese MD, Roshong-Denk S, Zaher A, Mohamed I, Staren ED. Granular cell tumor of the breast. *Am Surg.* 2004 Jan;70(1):52-4. PMID: 14964548.
52. Willen R, Willen H, Balldin G, Albrechtsson U. Granular cell tumor of the mammary gland simulating malignancy. *Virchows Arch [A].* 1984;403: 391-400. doi: 10.1007/BF00737288.
53. Vos LD, Tjon A, Vroegindweij D, Vrints LW. Granular cell tumor of the breast: mammographic and histologic correlation. *Eur J Radiol.* 1994;19: 56-59. doi: 10.1016/0720-048X(94)00568-W.
54. Brown AC, Audisio RA, Regitnig P. Granular cell tumour of the breast. *Surg Oncol.* 2011 Jun;20(2):97-105. doi: 10.1016/j.suronc.2009.12.001. Epub 2010 Jan 13. PMID: 20074934.
55. Rubio IT, Wyld L, Marotti L, Athanasiou A, Regitnig P, Catanuto G, Schoones JW, Zambon M, Camps J, Santini D, Dietz J, Sardanelli F, Varga Z, Smidt M, Sharma N, Shaaban AM, Gilbert F. European guidelines for the diagnosis, treatment and follow-up of breast lesions with uncertain malignant potential (B3 lesions) developed jointly by EUSOMA, EUSOBI, ESP (BWG) and ESSO. *Eur J Surg Oncol.* 2024 Jan;50(1):107292. doi: 10.1016/j.ejso.2023.107292. Epub 2023 Nov 27. Erratum in: *Eur J Surg Oncol.* 2024 Mar;50(3):107943. doi: 10.1016/j.ejso.2023.107943. PMID: 38061151.
56. Rakha EA, Lee AH, Jenkins JA, Murphy AE, Hamilton LJ, Ellis IO. Characterization and outcome of breast needle core biopsy diagnoses of lesions of uncertain malignant potential (B3) in abnormalities detected by mammographic screening. *Int J Cancer.* 2011 Sep 15;129(6):1417-24. doi: 10.1002/ijc.25801. Epub 2011 Feb 11. PMID: 21128240.
57. Rageth CJ, O'Flynn EAM, Pinker K, Kubik-Huch RA, Munding A, Decker T, Tausch C, Dammann F, Baltzer PA, Fallenberg EM, Foschini MP, Dellas S, Knauer M, Malhaire C, Sonnenschein M, Boos A, Morris E, Varga Z. Second International Consensus Conference on lesions of uncertain malignant potential in the breast (B3 lesions). *Breast Cancer Res Treat.* 2019 Apr;174(2):279-296. doi:

- 10.1007/s10549-018-05071-1. Epub 2018 Nov 30. Erratum in: Breast Cancer Res Treat. 2019 Jul;176(2):481-482. doi: 10.1007/s10549-019-05287-9. PMID: 30506111; PMCID: PMC6538569.
58. Cullinane C, Byrne J, Kelly L, O Sullivan M, Antony Corrigan M, Paul Redmond H. The positive predictive value of vacuum assisted biopsy (VAB) in predicting final histological diagnosis for breast lesions of uncertain malignancy (B3 lesions): A systematic review & meta-analysis. Eur J Surg Oncol. 2022 Jul;48(7):1464-1474. doi: 10.1016/j.ejso.2022.04.005. Epub 2022 Apr 15. PMID: 35491362.
 59. Catanzariti F, Avendano D, Cicero G, Garza-Montemayor M, Sofia C, Venanzi Rullo E, Ascenti G, Pinker-Domenig K, Marino MA. High-risk lesions of the breast: concurrent diagnostic tools and management recommendations. Insights Imaging. 2021 May 26;12(1):63. doi: 10.1186/s13244-021-01005-6. PMID: 34037876; PMCID: PMC8155169.
 60. Cullinane C, Byrne J, Kelly L, O Sullivan M, Antony Corrigan M, Paul Redmond H. The positive predictive value of vacuum assisted biopsy (VAB) in predicting final histological diagnosis for breast lesions of uncertain malignancy (B3 lesions): A systematic review & meta-analysis. Eur J Surg Oncol. 2022 Jul;48(7):1464-1474. doi: 10.1016/j.ejso.2022.04.005. Epub 2022 Apr 15. PMID: 35491362.
 61. McMahon MA, Haigh I, Chen Y, Millican-Slater RA, Sharma N. Role of vacuum assisted excision in minimising overtreatment of ductal atypias. Eur J Radiol. 2020 Oct;131:109258. doi: 10.1016/j.ejrad.2020.109258. Epub 2020 Sep 1. PMID: 32919262.
 62. Brem RF. Management of Breast Atypical Ductal Hyperplasia: Now and the Future. Radiology. 2020 Jan;294(1):87-88. doi: 10.1148/radiol.2019192192. Epub 2019 Oct 29. PMID: 31661362.
 63. Georgian-Smith D, Lawton TJ. Controversies on the management of high-risk lesions at core biopsy from a radiology/pathology perspective. Radiol Clin North Am. 2010 Sep;48(5):999-1012. doi: 10.1016/j.rcl.2010.06.004. PMID: 20868897.
 64. Ching JG, Brem RF. Breast Lesions Detected via Molecular Breast Imaging: Physiological Parameters Affecting Interpretation. Acad Radiol. 2018 Dec;25(12):1568-1576. doi: 10.1016/j.acra.2018.03.004. Epub 2018 Mar 23. PMID: 29580791.

65. Pinder SE, Ellis IO. The diagnosis and management of pre-invasive breast disease: ductal carcinoma in situ (DCIS) and atypical ductal hyperplasia (ADH)--current definitions and classification. *Breast Cancer Res.* 2003;5(5):254-7. doi: 10.1186/bcr623. Epub 2003 Jul 29. PMID: 12927035; PMCID: PMC314427.
66. Schiaffino S, Calabrese M, Melani EF, Trimboli RM, Cozzi A, Carbonaro LA, Di Leo G, Sardanelli F. Upgrade Rate of Percutaneously Diagnosed Pure Atypical Ductal Hyperplasia: Systematic Review and Meta-Analysis of 6458 Lesions. *Radiology.* 2020 Jan;294(1):76-86. doi: 10.1148/radiol.2019190748. Epub 2019 Oct 29. PMID: 31660803.
67. Nakhliis F, Gilmore L, Gelman R, Bedrosian I, Ludwig K, Hwang ES, Willey S, Hudis C, Iglehart JD, Lawler E, Ryabin NY, Golshan M, Schnitt SJ, King TA. Incidence of Adjacent Synchronous Invasive Carcinoma and/or Ductal Carcinoma In-situ in Patients with Lobular Neoplasia on Core Biopsy: Results from a Prospective Multi-Institutional Registry (TBCRC 020). *Ann Surg Oncol.* 2016 Mar;23(3):722-8. doi: 10.1245/s10434-015-4922-4. Epub 2015 Nov 5. PMID: 26542585; PMCID: PMC4984674.
68. Berx G, Cleton-Jansen AM, Strumane K, de Leeuw WJ, Nollet F, van Roy F, Cornelisse C. E-cadherin is inactivated in a majority of invasive human lobular breast cancers by truncation mutations throughout its extracellular domain. *Oncogene.* 1996 Nov 7;13(9):1919-25. PMID: 8934538.
69. Lewin AA, Mercado CL. Atypical ductal hyperplasia and lobular neoplasia: update and easing of guidelines. *AJR Am J Roentgenol.* 2020;214(2): 265-275. doi: 10.2214/AJR.19.21991.
70. Lewin AA, Mercado CL. Atypical ductal hyperplasia and lobular neoplasia: update and easing of guidelines. *AJR Am J Roentgenol.* 2020;214(2): 265-275. doi: 10.2214/AJR.19.21991.
71. Elfgen C, Leo C, Kubik-Huch RA, Muenst S, Schmidt N, Quinn C, McNally S, van Diest PJ, Mann RM, Bago-Horvath Z, Bernathova M, Regitnig P, Fuchsjäger M, Schwegler-Guggemos D, Maranta M, Zehbe S, Tausch C, Güth U, Fallenbergs EM, Schrading S, Kothari A, Sonnenschein M, Kampmann G, Kulka J, Tille JC, Körner M, Decker T, Lax SF, Daniaux M, Bjelic-Radisic V, Kacarovsky-Strobl S, Condorelli R, Gnant M, Varga Z. Third International Consensus Conference on lesions of

- uncertain malignant potential in the breast (B3 lesions). *Virchows Arch.* 2023 Jul;483(1):5-20. doi: 10.1007/s00428-023-03566-x. Epub 2023 Jun 17. PMID: 37330436; PMCID: PMC10326140.
72. Solorzano S, Mesurolle B, Omeroglu A, El Khoury M, Kao E, Aldis A, Meterissian S. Flat epithelial atypia of the breast: pathological-radiological correlation. *AJR Am J Roentgenol.* 2011 Sep;197(3):740-6. doi: 10.2214/AJR.10.5265. PMID: 21862819.
 73. WHO classification of tumours, WHO. Breast tumours. 5. izdanje. International Agency for Research of Cancer. 2019.
 74. Leibl S, Regitnig P, Moinfar F. Flat epithelial atypia (DIN 1a, atypical columnar change): an underdiagnosed entity very frequently coexisting with lobular neoplasia. *Histopathology.* 2007 Jun;50(7):859-65. doi: 10.1111/j.1365-2559.2007.02700.x. PMID: 17543075.
 75. Rudin AV, Hoskin TL, Fahy A, Farrell AM, Nassar A, Ghosh K, Degnim AC. Flat Epithelial Atypia on Core Biopsy and Upgrade to Cancer: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Surg Oncol.* 2017 Nov;24(12):3549-3558. doi: 10.1245/s10434-017-6059-0. Epub 2017 Aug 22. PMID: 28831724.
 76. Chan PMY, Chotai N, Lai ES, Sin PY, Chen J, Lu SQ, Goh MH, Chong BK, Ho BCS, Tan EY. Majority of flat epithelial atypia diagnosed on biopsy do not require surgical excision. *Breast.* 2018 Feb;37:13-17. doi: 10.1016/j.breast.2017.10.005. Epub 2017 Oct 15. PMID: 29040892.
 77. Tabar L, Dean P. Teaching atlas of mammography, 3rd ed. Stuttgart, Germany: Thieme. 2001: 93-147.
 78. Finlay ME, Liston JE, Lunt LG, Young JR. Assessment of the role of ultrasound in the differentiation of radial scars and stellate carcinomas of the breast. *Clin Radiol.* 1994 Jan;49(1):52-5. doi: 10.1016/s0009-9260(05)82915-0. PMID: 8299333.
 79. Cohen MA, Sferlazza SJ. Role of sonography in evaluation of radial scars of the breast. *AJR Am J Roentgenol.* 2000 Apr;174(4):1075-8. doi: 10.2214/ajr.174.4.1741075. PMID: 10749253.
 80. Pediconi F, Occhiato R, Venditti F, Fraioli F, Napoli A, Votta V, Laghi A, Catalano C, Passariello R. Radial scars of the breast: contrast-enhanced magnetic

- resonance mammography appearance. *Breast J.* 2005 Jan-Feb;11(1):23-8. doi: 10.1111/j.1075-122X.2005.21530.x. PMID: 15647074.
81. Linda A, Zuiani C, Furlan A, Lorenzon M, Londero V, Girometti R, Bazzocchi M. Nonsurgical management of high-risk lesions diagnosed at core needle biopsy: can malignancy be ruled out safely with breast MRI? *AJR Am J Roentgenol.* 2012 Feb;198(2):272-80. doi: 10.2214/AJR.11.7040. PMID: 22268168.
 82. Cohen MA, Newell MS. Radial Scars of the Breast Encountered at Core Biopsy: Review of Histologic, Imaging, and Management Considerations. *AJR Am J Roentgenol.* 2017 Nov;209(5):1168-1177. doi: 10.2214/AJR.17.18156. Epub 2017 Aug 16. PMID: 28813198.
 83. Kraft E, Limberg JN, Dodelzon K, Newman LA, Simmons R, Swistel A, Ginter PS, Marti JL. Radial Scars and Complex Sclerosing Lesions of the Breast: Prevalence of Malignancy and Natural History Under Active Surveillance. *Ann Surg Oncol.* 2021 Sep;28(9):5149-5155. doi: 10.1245/s10434-021-09713-5. Epub 2021 Mar 5. PMID: 33666811.
 84. Cohen MA, Newell MS. Radial Scars of the Breast Encountered at Core Biopsy: Review of Histologic, Imaging, and Management Considerations. *AJR Am J Roentgenol.* 2017 Nov;209(5):1168-1177. doi: 10.2214/AJR.17.18156. Epub 2017 Aug 16. PMID: 28813198.
 85. Pinder SE, Shaaban A, Deb R, Desai A, Gandhi A, Lee AHS, Pain S, Wilkinson L, Sharma N. NHS Breast Screening multidisciplinary working group guidelines for the diagnosis and management of breast lesions of uncertain malignant potential on core biopsy (B3 lesions). *Clin Radiol.* 2018 Aug;73(8):682-692. doi: 10.1016/j.crad.2018.04.004. PMID: 29773220.
 86. Berger N, Luparia A, Di Leo G, Carbonaro LA, Trimboli RM, Ambrogio F, Sardanelli F. Diagnostic Performance of MRI Versus Galactography in Women With Pathologic Nipple Discharge: A Systematic Review and Meta-Analysis. *AJR Am J Roentgenol.* 2017 Aug;209(2):465-471. doi: 10.2214/AJR.16.16682. Epub 2017 May 24. PMID: 28537847.
 87. Ginter PS, Hoda SA, Ozerdem U. Exuberant squamous metaplasia in an intraductal papilloma of breast. *Int J Surg Pathol.* 2015 Apr;23(2):125-6. doi: 10.1177/1066896914565023. Epub 2015 Jan 12. PMID: 25583984.

88. Guidelines Working Group of the UK National Coordinating Committee for Breast Pathology. Pathology reporting of breast disease in surgical excision specimens incorporating the dataset for histological reporting of breast cancer. The Royal College of Pathologists. 2016. <https://www.rcpath.org/profession/guidelines/cancer-datasets-and-tissue-pathways.html>.
89. Jacobs TW, Connolly JL, Schnitt SJ. Nonmalignant lesions in breast core needle biopsies: to excise or not to excise? *Am J Surg Pathol*. 2002 Sep;26(9):1095-110. doi: 10.1097/00000478-200209000-00001. PMID: 12218567.
90. Shouhed D, Amersi FF, Spurrier R, Dang C, Astvatsaturyan K, Bose S, Phillips E. Intraductal papillary lesions of the breast: clinical and pathological correlation. *Am Surg*. 2012 Oct;78(10):1161-5. PMID: 23025963.
91. Lin LH, Ozerdem U, Cotzia P, Lee J, Chun J, Schnabel F, Darvishian F. Upgrade rate of intraductal papilloma diagnosed on core needle biopsy in a single institution. *Hum Pathol*. 2021 Apr;110:43-49. doi: 10.1016/j.humpath.2020.10.012. Epub 2020 Nov 5. PMID: 33159966.
92. Khan S, Diaz A, Archer KJ, Lehman RR, Mullins T, Cardenosa G, Bear HD. Papillary lesions of the breast: To excise or observe? *Breast J*. 2018 May;24(3):350-355. doi: 10.1111/tbj.12907. Epub 2017 Aug 27. PMID: 28845569.
93. Kuehner G, Darbinian J, Habel L, Axelsson K, Butler S, Chang S, Chen R, Fehrenbacher L. Benign Papillary Breast Mass Lesions: Favorable Outcomes with Surgical Excision or Imaging Surveillance. *Ann Surg Oncol*. 2019 Jun;26(6):1695-1703. doi: 10.1245/s10434-019-07180-7. Epub 2019 Feb 8. PMID: 30737665.
94. Choi HY, Kim SM, Jang M, Yun B, Kang E, Kim EK, Park SY, Kim B, Cho N, Moon WK. Benign Breast Papilloma without Atypia: Outcomes of Surgical Excision versus US-guided Directional Vacuum-assisted Removal or US Follow-up. *Radiology*. 2019 Oct;293(1):72-80. doi: 10.1148/radiol.2019190096. Epub 2019 Aug 20. PMID: 31429678.
95. Kulka J, Madaras L, Floris G, Lax SF. Papillary lesions of the breast. *Virchows Arch*. 2022 Jan;480(1):65-84. doi: 10.1007/s00428-021-03182-7. Epub 2021 Nov 3. PMID: 34734332; PMCID: PMC8983543.

96. Zhang Y, Kleer CG. Phyllodes Tumor of the Breast: Histopathologic Features, Differential Diagnosis, and Molecular/Genetic Updates. Arch Pathol Lab Med. 2016 Jul;140(7):665-71. doi: 10.5858/arpa.2016-0042-RA. PMID: 27362571.
97. Tan PH, Ellis I, Allison K, Brogi E, Fox SB, Lakhani S, Lazar AJ, Morris EA, Sahin A, Salgado R, Sapino A, Sasano H, Schnitt S, Sotiriou C, van Diest P, White VA, Lokuhetty D, Cree IA; WHO Classification of Tumours Editorial Board. The 2019 World Health Organization classification of tumours of the breast. Histopathology. 2020 Aug;77(2):181-185. doi: 10.1111/his.14091. Epub 2020 Jul 29. PMID: 32056259.
98. Tse GM, Lee CS, Kung FY, Scolyer RA, Law BK, Lau TS, Putti TC. Hormonal receptors expression in epithelial cells of mammary phyllodes tumors correlates with pathologic grade of the tumor: a multicenter study of 143 cases. Am J Clin Pathol. 2002 Oct;118(4):522-6. doi: 10.1309/D206-DLF8-WDNC-XJ8K. PMID: 12375638.
99. Rosen, Paul Peter, Harold A. Oberman, Armed Forces Institute of Pathology (U.S.), and Universities Associated for Research and Education in Pathology. 1993. *Tumors of the Mammary Gland*. Washington, D.C.: Armed Forces Institute of Pathology : Available from the American Registry of Pathology, Armed Forces Institute of Pathology.
100. Liang MI, Ramaswamy B, Patterson CC, McKelvey MT, Gordillo G, Nuovo GJ, Carson WE 3rd. Giant breast tumors: surgical management of phyllodes tumors, potential for reconstructive surgery and a review of literature. World J Surg Oncol. 2008 Nov 11;6:117. doi: 10.1186/1477-7819-6-117. PMID: 19014438; PMCID: PMC2648962.
101. Chao TC, Lo YF, Chen SC, Chen MF. Sonographic features of phyllodes tumors of the breast. Ultrasound Obstet Gynecol. 2002 Jul;20(1):64-71. doi: 10.1046/j.1469-0705.2002.00736.x. PMID: 12100421.
102. Papas Y, Asmar AE, Ghandour F, Hajj I. Malignant phyllodes tumors of the breast: A comprehensive literature review. Breast J. 2020 Feb;26(2):240-244. doi: 10.1111/tbj.13523. Epub 2019 Sep 3. PMID: 31478587.
103. Zhang Y, Kleer CG. Phyllodes Tumor of the Breast: Histopathologic Features, Differential Diagnosis, and Molecular/Genetic Updates. Archives of Pathology &

- Laboratory Medicine. 2016 Jul;140(7):665-671. doi: 10.5858/arpa.2016-0042-ra. PMID: 27362571.
104. Yoo JL, Woo OH, Kim YK, Cho KR, Yong HS, Seo BK, Kim A, Kang EY. Can MR Imaging contribute in characterizing well-circumscribed breast carcinomas? Radiographics. 2010 Oct;30(6):1689-702. doi: 10.1148/rg.306105511. PMID: 21071383.
 105. Lawton TJ, Acs G, Argani P, Farshid G, Gilcrease M, Goldstein N i sur. Interobserver variability by pathologists in the distinction between cellular fibroadenomas and phyllodes tumors. Int J Surg Pathol. 2014;22(8): 695-698. doi: 10.1177/1066896914548763.
 106. Bandyopadhyay S, Barak S, Hayek K, Thomas S, Saeed H, Beydoun R i sur. Can problematic fibroepithelial lesions be accurately classified on core needle biopsies? Hum Pathol. 2016;47(1): 38-44. doi: 10.1016/j.humpath.2015.09.001.
 107. Dessauvagie BF, Lee AHS, Meehan K, Nijhawan A, Tan PH, Thomas J i sur. Interobserver variation in the diagnosis of fibroepithelial lesions of the breast: a multicentre audit by digital pathology. J Clin Pathol. 2018;71(8): 672-679. doi: 10.1136/jclinpath-2017-204977.
 108. Tan PH. Fibroepithelial lesions revisited: implications for diagnosis and management. Mod Pathol. 2021;34 (Suppl. 1): 15-37. doi: 10.1038/s41379-020-0583-3.
 109. Elfgen C, Leo C, Kubik-Huch RA, Muenst S, Schmidt N, Quinn C i sur. Third International Consensus Conference on lesions of uncertain malignant potential in the breast (B3 lesions). Virchows Arch. 2023 Jul;483(1): 5-20. doi: 10.1007/s00428-023-03566-x. Epub 2023 Jun 17. PMID: 37330436; PMCID: PMC10326140.
 110. Xu H, Xu B. Breast cancer: Epidemiology, risk factors and screening. Chin J Cancer Res. 2023 Dec 30;35(6): 565-583. doi: 10.21147/j.issn.1000-9604.2023.06.02. PMID: 38204449; PMCID: PMC10774137.
 111. Sung H, Ferlay J, Siegel RL i sur. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. 2021;71: 209-249. doi: 10.3322/caac.21660.

112. Siegel RL, Miller KD, Wagle NS i sur. Cancer statistics 2023. *CA Cancer J Clin.* 2023;73: 17-48. doi: 10.3322/caac.21763.
113. Shiovitz S, Korde LA. Genetics of breast cancer: a topic in evolution. *Ann Oncol.* 2015;26: 1291-1299. doi: 10.1093/annonc/mdv022.
114. Nelson HD, Zakher B, Cantor A i sur. Risk factors for breast cancer for women aged 40 to 49 years: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2012;156: 635-648. doi: 10.7326/0003-4819-156-9-201205010-00006.
115. Chong F, Wang Y, Song M i sur. Sedentary behavior and risk of breast cancer: a dose-response meta-analysis from prospective studies. *Breast Cancer.* 2021;28: 48-59. doi: 10.1007/s12282-020-01126-8.
116. Freer PE. Mammographic breast density: impact on breast cancer risk and implications for screening. *Radiographics.* 2015;35: 302-315. doi: 10.1148/rg.352140106.
117. Hrvatski zavod za javno zdravstvo, Registar za rak Republike Hrvatske. Incidencija raka u Hrvatskoj. Bilten br. 44.
118. <https://www.hzjz.hr/>
119. Knowlton CA, Jimenez RB, Moran MS. DCIS: Risk Assessment in the Molecular Era. *Semin Radiat Oncol.* 2022 Jul;32(3):189-197. doi: 10.1016/j.semradonc.2022.01.005. PMID: 35688517.
120. Tomlinson-Hansen SE, Khan M, Cassaro S. Breast Ductal Carcinoma in Situ. 2023 Feb 27. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan—. PMID: 33620843.
121. Masood S. Breast cancer subtypes: morphologic and biologic characterization. *Womens Health (Lond).* 2016 Jan;12(1):103-19. doi: 10.2217/whe.15.99. Epub 2016 Jan 12. PMID: 26756229; PMCID: PMC5779568.
122. Makki J. Diversity of Breast Carcinoma: Histological Subtypes and Clinical Relevance. *Clin Med Insights Pathol.* 2015 Dec 21;8: 23-31. doi: 10.4137/CPath.S31563. PMID: 26740749; PMCID: PMC4689326.
123. Akram M, Iqbal M, Daniyal M, Khan AU. Awareness and current knowledge of breast cancer. *Biol Res.* 2017 Oct 2;50(1):33. doi: 10.1186/s40659-017-0140-9. PMID: 28969709; PMCID: PMC5625777.

124. Kaszak I, Witkowska-Piłaszewicz O, Niewiadomska Z, Dworecka-Kaszak B, Ngosa Toka F, Jurka P. Role of Cadherins in Cancer-A Review. *Int J Mol Sci.* 2020 Oct 15;21(20): 7624. doi: 10.3390/ijms21207624. PMID: 33076339; PMCID: PMC7589192.
125. McCart Reed AE, Kutasovic JR, Lakhani SR, Simpson PT. Invasive lobular carcinoma of the breast: morphology, biomarkers and 'omics. *Breast Cancer Res.* 2015 Jan 30;17(1): 12. doi: 10.1186/s13058-015-0519-x. PMID: 25849106; PMCID: PMC4310190.
126. Fattaneh AT, Peter D. WHO Classification Pathology and Genetics of Tumours of the Breast and Female Genital Organs. IARC Press: Lyon, France. 2003.
127. Manning P, Fazeli S, Lim V, Ladd WA, Eghtedari M, Chong A, Rakow-Penner R, Ojeda-Fournier H. Invasive Lobular Carcinoma: A Multimodality Imaging Primer. *Radiographics.* 2022 Jul-Aug;42(4):E115-E116. doi: 10.1148/rg.210058. Epub 2022 Jun 10. PMID: 35687521.
128. Nascimento RG, Otoni KM. Histological and molecular classification of breast cancer: what do we know? *Mastology.* 2020;30: 1-8. doi: 10.29289/25945394202020200024.
129. Cho N. Molecular subtypes and imaging phenotypes of breast cancer. *Ultrasonography.* 2016 Oct;35(4): 281-288. doi: 10.14366/usg.16030. Epub 2016 Jul 21. PMID: 27599892; PMCID: PMC5040136.
130. Sechel G, Rogozea LM, Roman NA, Ciurescu D, Cocuz ME, Manea RM. Analysis of breast cancer subtypes and their correlations with receptors and ultrasound. *Rom J Morphol Embryol.* 2021 Jan-Mar;62(1):269-278. doi: 10.47162/RJME.62.1.28. PMID: 34609431; PMCID: PMC8597389.
131. Li N, Gong W, Xie Y, Sheng L. Correlation between the CEM imaging characteristics and different molecular subtypes of breast cancer. *Breast.* 2023 Dec;72: 103595. doi: 10.1016/j.breast.2023.103595. Epub 2023 Oct 31. PMID: 37925875; PMCID: PMC10661457.
132. Cheng BW, Ko TY, Lai YTA. Radiologic-Pathologic Correlation: Is There an Association Between Contrast-Enhanced Mammography Imaging Features and Molecular Subtypes of Breast Cancer? *Cureus.* 2024 Jul 18;16(7):e64791. doi: 10.7759/cureus.64791. PMID: 39156463; PMCID: PMC11329886.

133. Luczynska E, Piegza T, Szpor J, Heinze S, Popiela T, Kargol J, Rudnicki W. Contrast-Enhanced Mammography (CEM) Capability to Distinguish Molecular Breast Cancer Subtypes. *Biomedicines*. 2022 Sep 24;10(10):2384. doi: 10.3390/biomedicines10102384. PMID: 36289645; PMCID: PMC9598186.
134. Breast Imaging Reporting & Data System | American College of Radiology (acr.org).
135. Eghtedari M, Chong A, Rakow-Penner R, Ojeda-Fournier H. Current Status and Future of BI-RADS in Multimodality Imaging, From the *AJR* Special Series on Radiology Reporting and Data Systems. *AJR Am J Roentgenol*. 2021 Apr;216(4):860-873. doi: 10.2214/AJR.20.24894. Epub 2021 Feb 24. PMID: 33295802.
136. D'Orsi C, Sickles E, Mendelson E i sur. *ACR BI-RADS Atlas, Breast Imaging Reporting and Data System*, 5. izdanje. American College of Radiology. 2013.
137. Eghtedari M, Chong A, Rakow-Penner R, Ojeda-Fournier H. Current Status and Future of BI-RADS in Multimodality Imaging, From the *AJR* Special Series on Radiology Reporting and Data Systems. *AJR Am J Roentgenol*. 2021 Apr;216(4):860-873. doi: 10.2214/AJR.20.24894. Epub 2021 Feb 24. PMID: 33295802.
138. [BIRADS_CEM_2022.pdf.acr.org](#)
139. Bitencourt A, Daimiel Naranjo I, Lo Gullo R, Rossi Saccarelli C, Pinker K. AI-enhanced breast imaging: Where are we and where are we heading? *Eur J Radiol*. 2021 Sep;142:109882. doi: 10.1016/j.ejrad.2021.109882. Epub 2021 Jul 30. PMID: 34392105; PMCID: PMC8387447.
140. Sardanelli F, Fallenberg EM, Clauser P, Trimboli RM, Camps-Herrero J, Helbich TH, Forrai G; European Society of Breast Imaging (EUSOBI), with language review by Europa Donna–The European Breast Cancer Coalition. Mammography: an update of the EUSOBI recommendations on information for women. *Insights Imaging*. 2017 Feb;8(1):11-18. doi: 10.1007/s13244-016-0531-4. Epub 2016 Nov 16. PMID: 27854006; PMCID: PMC5265195.
141. Lauby-Secretan B, Scoccianti C, Loomis D, International Agency for Research on Cancer Handbook Working Group i sur. Breast Cancer Screening—viewpoint of

- the IARC Working Group. *N Engl J Med*. 2015;372: 2353-2358. doi: 10.1056/NEJMSr1504363.
142. Prutki M, Petrovečki M, Zujčić PV, Ivanac G, Tadić T, Štimac D. Smjernice za radiološko dijagnosticiranje i praćenje bolesnica oboljelih od raka dojke. 2022: 1-14. <https://dx.doi.org/10.26800/lv-144-1-2-1>
 143. Paci E, Broeders M, Hofvind S, Puliti D, Duffy SW; EUROSCREEN Working Group. European breast cancer service screening outcomes: a first balance sheet of the benefits and harms. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2014 Jul;23(7): 1159-1163. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-13-0320. PMID: 24991022.
 144. Sardanelli F, Fallenberg EM, Clauser P, Trimboli RM, Camps-Herrero J, Helbich TH, Forrai G; European Society of Breast Imaging (EUSOBI), with language review by Europa Donna–The European Breast Cancer Coalition. Mammography: an update of the EUSOBI recommendations on information for women. *Insights Imaging*. 2017 Feb;8(1): 11-18. doi: 10.1007/s13244-016-0531-4. Epub 2016 Nov 16. PMID: 27854006; PMCID: PMC5265195.
 145. Hendrick RE. Radiation doses and cancer risks from breast imaging studies. *Radiology*. 2010 Oct;257(1):246-53. doi: 10.1148/radiol.10100570. Epub 2010 Aug 24. PMID: 20736332.
 146. Chong A, Weinstein SP, McDonald ES, Conant EF. Digital Breast Tomosynthesis: Concepts and Clinical Practice. *Radiology*. 2019 Jul;292(1):1-14. doi: 10.1148/radiol.2019180760. Epub 2019 May 14. PMID: 31084476; PMCID: PMC6604796.
 147. Pattacini P, Nitrosi A, Giorgi Rossi P, Iotti V, Ginocchi V, Ravaioli S i sur. Digital Mammography versus Digital Mammography Plus Tomosynthesis for Breast Cancer Screening: The Reggio Emilia Tomosynthesis Randomized Trial. *Radiology*. 2018 Aug;288(2): 375-385. doi: 10.1148/radiol.2018172119. Epub 2018 Jun 5. PMID: 29869961.
 148. Hooley RJ, Durand MA, Philpotts LE. Advances in Digital Breast Tomosynthesis. *AJR Am J Roentgenol*. 2017 Feb;208(2): 256-266. doi: 10.2214/AJR.16.17127. Epub 2016 Oct 27. PMID: 27786548.
 149. Svahn TM, Houssami N, Sechopoulos I, Mattsson S. Review of radiation dose estimates in digital breast tomosynthesis relative to those in two-view full-field

- digital mammography. *Breast*. 2015 Apr;24(2):93-9. doi: 10.1016/j.breast.2014.12.002. Epub 2014 Dec 29. PMID: 25554018; PMCID: PMC5064843.
150. Polat DS, Evans WP, Dogan BE. Contrast-Enhanced Digital Mammography: Technique, Clinical Applications, and Pitfalls. *AJR Am J Roentgenol*. 2020 Nov;215(5):1267-1278. doi: 10.2214/AJR.19.22412. Epub 2020 Sep 2. PMID: 32877247.
151. Jeukens CR, Lalji UC, Meijer E, Bakija B, Theunissen R, Wildberger JE, Lobbes MB. Radiation exposure of contrast-enhanced spectral mammography compared with full-field digital mammography. *Invest Radiol*. 2014 Oct;49(10):659-65. doi: 10.1097/RLI.000000000000068. PMID: 24872005.
152. Hendrick RE. Radiation doses and cancer risks from breast imaging studies. *Radiology*. 2010 Oct;257(1):246-53. doi: 10.1148/radiol.10100570. Epub 2010 Aug 24. PMID: 20736332.
153. Caro JJ, Trindade E, McGregor M. The risks of death and of severe nonfatal reactions with high- vs low-osmolality contrast media: a meta-analysis. *AJR Am J Roentgenol*. 1991 Apr;156(4):825-32. doi: 10.2214/ajr.156.4.1825900. PMID: 1825900.
154. Taylor DB, Burrows S, Saunders CM, Parizel PM, Ives A. Contrast-enhanced mammography (CEM) versus MRI for breast cancer staging: detection of additional malignant lesions not seen on conventional imaging. *Eur Radiol Exp*. 2023 Feb 13;7(1): 8. doi: 10.1186/s41747-022-00318-5. PMID: 36781808; PMCID: PMC9925630.
155. Dromain C, Thibault F, Diekmann F, Fallenberg EM, Jong RA, Koomen M, Hendrick RE, Tardivon A, Toledano A. Dual-energy contrast-enhanced digital mammography: initial clinical results of a multireader, multicase study. *Breast Cancer Res*. 2012 Jun 14;14(3):R94. doi: 10.1186/bcr3210. PMID: 22697607; PMCID: PMC3446357.
156. Cheung YC, Lin YC, Wan YL, Yeow KM, Huang PC, Lo YF, Tsai HP, Ueng SH, Chang CJ. Diagnostic performance of dual-energy contrast-enhanced subtracted mammography in dense breasts compared to mammography alone: interobserver

- blind-reading analysis. *Eur Radiol.* 2014 Oct;24(10): 2394-2403. doi: 10.1007/s00330-014-3271-1. Epub 2014 Jun 14. PMID: 24928280.
157. Lalji UC, Houben IP, Prevos R, Gommers S, van Goethem M, Vanwetswinkel S, Pijnappel R, Steeman R, Frotscher C, Mok W, Nelemans P, Smidt ML, Beets-Tan RG, Wildberger JE, Lobbes MB. Contrast-enhanced spectral mammography in recalls from the Dutch breast cancer screening program: validation of results in a large multireader, multicase study. *Eur Radiol.* 2016 Dec;26(12):4371-4379. doi: 10.1007/s00330-016-4336-0. Epub 2016 Apr 20. PMID: 27097789; PMCID: PMC5101272.
 158. Lobbes MB, Lalji U, Houwers J, Nijssen EC, Nelemans PJ, van Roozendaal L, Smidt ML, Heuts E, Wildberger JE. Contrast-enhanced spectral mammography in patients referred from the breast cancer screening programme. *Eur Radiol.* 2014 Jul;24(7):1668-76. doi: 10.1007/s00330-014-3154-5. Epub 2014 Apr 3. PMID: 24696228.
 159. Cozzi A, Schiaffino S, Fanizza M, Magni V, Menicagli L, Monaco CG, Benedek A, Spinelli D, Di Leo G, Di Giulio G, Sardanelli F. Contrast-enhanced mammography for the assessment of screening recalls: a two-centre study. *Eur Radiol.* 2022 Nov;32(11):7388-7399. doi: 10.1007/s00330-022-08868-3. Epub 2022 Jun 1. PMID: 35648209; PMCID: PMC9668944.
 160. Chou CP, Lewin JM, Chiang CL, Hung BH, Yang TL, Huang JS, Liao JB, Pan HB. Clinical evaluation of contrast-enhanced digital mammography and contrast enhanced tomosynthesis--Comparison to contrast-enhanced breast MRI. *Eur J Radiol.* 2015 Dec;84(12):2501-8. doi: 10.1016/j.ejrad.2015.09.019. Epub 2015 Oct 1. PMID: 26456307.
 161. Lucas VS, Burk RS, Creehan S, Grap MJ. Utility of high-frequency ultrasound: moving beyond the surface to detect changes in skin integrity. *Plast Surg Nurs.* 2014 Jan-Mar;34(1):34-8. doi: 10.1097/PSN.0000000000000031. PMID: 24583666; PMCID: PMC4027962.
 162. Hooley RJ, Scoutt LM, Philpotts LE. Breast ultrasonography: state of the art. *Radiology.* 2013 Sep;268(3):642-59. doi: 10.1148/radiol.13121606. PMID: 23970509.

163. Lee SH, Chang JM, Kim WH, Bae MS, Seo M, Koo HR, Chu AJ, Gweon HM, Cho N, Moon WK. Added value of shear-wave elastography for evaluation of breast masses detected with screening US imaging. *Radiology*. 2014 Oct;273(1):61-9. doi: 10.1148/radiol.14132443. Epub 2014 Jun 19. PMID: 24955927.
164. Berg WA, Cosgrove DO, Doré CJ, Schäfer FK, Svensson WE, Hooley RJ, Ohlinger R, Mendelson EB, Balu-Maestro C, Locatelli M, Tourasse C, Cavanaugh BC, Juhan V, Stavros AT, Tardivon A, Gay J, Henry JP, Cohen-Bacrie C; BE1 Investigators. Shear-wave elastography improves the specificity of breast US: the BE1 multinational study of 939 masses. *Radiology*. 2012 Feb;262(2):435-49. doi: 10.1148/radiol.11110640. PMID: 22282182.
165. Iranmakani, S., Mortezaazadeh, T., Sajadian, F. *et al.* A review of various modalities in breast imaging: technical aspects and clinical outcomes. *Egypt J Radiol Nucl Med* **51**, 57 (2020). <https://doi.org/10.1186/s43055-020-00175-5>
166. Britton P, Warwick J, Wallis MG, O'Keeffe S, Taylor K, Sinnatamby R, Barter S, Gaskarth M, Duffy SW, Wishart GC. Measuring the accuracy of diagnostic imaging in symptomatic breast patients: team and individual performance. *Br J Radiol*. 2012 Apr;85(1012):415-22. doi: 10.1259/bjr/32906819. Epub 2011 Jan 11. PMID: 21224304; PMCID: PMC3486650.
167. Lehman CD, Lee CI, Loving VA, Portillo MS, Peacock S, DeMartini WB. Accuracy and value of breast ultrasound for primary imaging evaluation of symptomatic women 30-39 years of age. *AJR Am J Roentgenol*. 2012 Nov;199(5):1169-77. doi: 10.2214/AJR.12.8842. PMID: 23096195.
168. Vourtsis A, Berg WA. Breast density implications and supplemental screening. *Eur Radiol*. 2019 Apr;29(4): 1762-1777. doi: 10.1007/s00330-018-5668-8. Epub 2018 Sep 25. PMID: 30255244; PMCID: PMC6420861.
169. Rauch GM, Kuerer HM, Scoggins ME, Fox PS, Benveniste AP, Park YM, Lari SA, Hobbs BP, Adrada BE, Krishnamurthy S, Yang WT. Clinicopathologic, mammographic, and sonographic features in 1,187 patients with pure ductal carcinoma in situ of the breast by estrogen receptor status. *Breast Cancer Res Treat*. 2013 Jun;139(3):639-47. doi: 10.1007/s10549-013-2598-7. Epub 2013 Jun 18. PMID: 23774990; PMCID: PMC3982796.

170. Mann RM, Cho N, Moy L. Breast MRI: State of the Art. *Radiology*. 2019 Sep;292(3):520-536. doi: 10.1148/radiol.2019182947. Epub 2019 Jul 30. PMID: 31361209.
171. Heywang SH, Hilbertz T, Pruss E, Wolf A, Permanetter W, Eiermann W, Lissner J. Dynamische Kontrastmitteluntersuchungen mit FLASH bei Kernspintomographie der Mamma [Dynamic contrast medium studies with flash sequences in nuclear magnetic resonance tomography of the breast]. *Digitale Bilddiagn*. 1988 Mar;8(1):7-13. German. PMID: 3383539.
172. Kaiser WA, Zeitler E. MR imaging of the breast: fast imaging sequences with and without Gd-DTPA. Preliminary observations. *Radiology*. 1989 Mar;170(3 Pt 1):681-6. doi: 10.1148/radiology.170.3.2916021. PMID: 2916021.
173. Partridge SC, McDonald ES. Diffusion weighted magnetic resonance imaging of the breast: protocol optimization, interpretation, and clinical applications. *Magn Reson Imaging Clin N Am*. 2013 Aug;21(3):601-24. doi: 10.1016/j.mric.2013.04.007. Epub 2013 Jun 10. PMID: 23928248; PMCID: PMC3740446.
174. Shi RY, Yao QY, Wu LM, Xu JR. Breast Lesions: Diagnosis Using Diffusion Weighted Imaging at 1.5T and 3.0T-Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Breast Cancer*. 2018 Jun;18(3):e305-e320. doi: 10.1016/j.clbc.2017.06.011. Epub 2017 Jul 5. PMID: 28802529.
175. Sardanelli F, Magni V, Rossini G, Kilburn-Toppin F, Healy NA, Gilbert FJ. The paradox of MRI for breast cancer screening: high-risk and dense breasts-available evidence and current practice. *Insights Imaging*. 2024 Mar 27;15(1):96. doi: 10.1186/s13244-024-01653-4. PMID: 38536530; PMCID: PMC10973307.
176. Macura KJ, Ouwerkerk R, Jacobs MA, Bluemke DA. Patterns of enhancement on breast MR images: interpretation and imaging pitfalls. *Radiographics*. 2006 Nov-Dec;26(6):1719-34; quiz 1719. doi: 10.1148/rg.266065025. PMID: 17102046; PMCID: PMC5952612.
177. Zujic PV, Solocki-Matic T, Klaric K, Avirovic M. Non-enhancing malignant lesions of the breast: A case report and review of literature. *Heliyon*. 2023 Mar 17;9(3):e14498. doi: 10.1016/j.heliyon.2023.e14498. PMID: 36967981; PMCID: PMC10033750.

178. Baltzer PA, Dietzel M, Kaiser WA. A simple and robust classification tree for differentiation between benign and malignant lesions in MR-mammography. *Eur Radiol.* 2013 Aug;23(8):2051-60. doi: 10.1007/s00330-013-2804-3. Epub 2013 Apr 12. PMID: 23579418.
179. Dietzel M, Baltzer PAT. How to use the Kaiser score as a clinical decision rule for diagnosis in multiparametric breast MRI: a pictorial essay. *Insights Imaging.* 2018 Jun;9(3):325-335. doi: 10.1007/s13244-018-0611-8. Epub 2018 Apr 3. PMID: 29616496; PMCID: PMC5990997.
180. Baltzer PA, Dietzel M, Kaiser WA. A simple and robust classification tree for differentiation between benign and malignant lesions in MR-mammography. *Eur Radiol.* 2013 Aug;23(8):2051-60. doi: 10.1007/s00330-013-2804-3. Epub 2013 Apr 12. PMID: 23579418.
181. Wang Q, Fu F, Chen Y, Yang D, Zhang J, Yu H, Su L. Application of the Kaiser score by MRI in patients with breast lesions by ultrasound and mammography. *Diagn Interv Radiol.* 2022 Jul;28(4):322-328. doi: 10.5152/dir.2022.201075. PMID: 35950276; PMCID: PMC9634932.
182. Kang Y, Li Z, Yang G, Xue J, Zhang L, Rong X. Diagnostic performance of the Kaiser score in the evaluation of breast lesions on contrast-enhanced mammography. *Eur J Radiol.* 2022 Nov;156:110524. doi: 10.1016/j.ejrad.2022.110524. Epub 2022 Sep 15. PMID: 36126352.
183. Macura KJ, Ouwerkerk R, Jacobs MA, Bluemke DA. Patterns of enhancement on breast MR images: interpretation and imaging pitfalls. *Radiographics.* 2006 Nov-Dec;26(6):1719-34; quiz 1719. doi: 10.1148/rg.266065025. PMID: 17102046; PMCID: PMC5952612.
184. Ainakulova i sur. Contrast-enhanced spectral mammography without and with a delayed image for diagnosing malignancy among mass lesions in dense breast. *Contemp Oncol (Pozn).* 2021;25(1): 17-22. doi: 10.5114/wo.2021.105030. Epub 2021 Apr 6. PMID: 33911977; PMCID: PMC8063896.
185. Rudnicki W, Heinze S, Piegza T, Pawlak M, Kojs Z, Łuczyńska E. Correlation Between Enhancement Intensity in Contrast Enhancement Spectral Mammography and Types of Kinetic Curves in Magnetic Resonance Imaging. *Med*

- Sci Monit. 2020 Mar 4;26:e920742. doi: 10.12659/MSM.920742. PMID: 32173716; PMCID: PMC7071734.
186. Sorin V, Yagil Y, Yosepovich A, Shalmon A, Gotlieb M, Neiman OH, Sklair-Levy M. Contrast-Enhanced Spectral Mammography in Women With Intermediate Breast Cancer Risk and Dense Breasts. *AJR Am J Roentgenol*. 2018 Nov;211(5):W267-W274. doi: 10.2214/AJR.17.19355. Epub 2018 Sep 21. PMID: 30240292.
187. Xiang W, Rao H, Zhou L. A meta-analysis of contrast-enhanced spectral mammography versus MRI in the diagnosis of breast cancer. *Thorac Cancer*. 2020 Jun;11(6): 1423-1432. doi: 10.1111/1759-7714.13400. Epub 2020 Mar 31. PMID: 32233072; PMCID: PMC7262891.
188. Pötsch N, Vatteroni G, Clauser P, Helbich TH, Baltzer PAT. Contrast-enhanced Mammography versus Contrast-enhanced Breast MRI: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Radiology*. 2022 Oct;305(1): 94-103. doi: 10.1148/radiol.212530. Epub 2022 Jun 7. PMID: 36154284.
189. Neeter LMFH, Robbe MMQ, van Nijnatten TJA, Jochelson MS, Raat HPJ, Wildberger JE, Smidt ML, Nelemans PJ, Lobbes MBI. Comparing the Diagnostic Performance of Contrast-Enhanced Mammography and Breast MRI: a Systematic Review and Meta-Analysis. *J Cancer*. 2023 Jan 1;14(1): 174-182. doi: 10.7150/jca.79747. PMID: 36605487; PMCID: PMC9809339.
190. Gelardi F, Ragaini EM, Sollini M, Bernardi D, Chiti A. Contrast-Enhanced Mammography versus Breast Magnetic Resonance Imaging: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Diagnostics (Basel)*. 2022 Aug 4;12(8): 1890. doi: 10.3390/diagnostics12081890. PMID: 36010240; PMCID: PMC9406751.
191. Patel BK, Gray RJ, Pockaj BA. Potential Cost Savings of Contrast-Enhanced Digital Mammography. *AJR Am J Roentgenol*. 2017 Jun;208(6):W231-W237. doi: 10.2214/AJR.16.17239. Epub 2017 Apr 5. PMID: 28379734.
192. Yüzkan S, Cengiz D, Hekimsoy İ, Sezgin Okçu Ö, Oktay A. Diagnostic Performance of Contrast-enhanced Mammography: Comparison With MRI and Mammography. *J Breast Imaging*. 2021 Aug 12;3(4): 448-454. doi: 10.1093/jbi/wbab028. PMID: 38424791.
193. Lobbes MBI, Heuts EM, Moosdorff M, van Nijnatten TJA. Contrast enhanced mammography (CEM) versus magnetic resonance imaging (MRI) for staging of

- breast cancer: The pro CEM perspective. *Eur J Radiol.* 2021 Sep;142:109883. doi: 10.1016/j.ejrad.2021.109883. Epub 2021 Jul 30. PMID: 34358810.
194. Li L, Roth R, Germaine P, Ren S, Lee M, Hunter K, Tinney E, Liao L. Contrast-enhanced spectral mammography (CESM) versus breast magnetic resonance imaging (MRI): A retrospective comparison in 66 breast lesions. *Diagn Interv Imaging.* 2017 Feb;98(2):113-123. doi: 10.1016/j.diii.2016.08.013. Epub 2016 Sep 26. PMID: 27687829.
 195. Lobbes MB, Lalji U, Houwers J, Nijssen EC, Nelemans PJ, van Roozendaal L, Smidt ML, Heuts E, Wildberger JE. Contrast-enhanced spectral mammography in patients referred from the breast cancer screening programme. *Eur Radiol.* 2014 Jul;24(7):1668-76. doi: 10.1007/s00330-014-3154-5. Epub 2014 Apr 3. PMID: 24696228.
 196. Fallenberg EM, Dromain C, Diekmann F, Renz DM, Amer H, Ingold-Heppner B, Neumann AU, Winzer KJ, Bick U, Hamm B, Engelken F. Contrast-enhanced spectral mammography: Does mammography provide additional clinical benefits or can some radiation exposure be avoided? *Breast Cancer Res Treat.* 2014 Jul;146(2):371-81. doi: 10.1007/s10549-014-3023-6. Epub 2014 Jul 2. PMID: 24986697.
 197. Patel BK, Naylor ME, Kosiorek HE, Lopez-Alvarez YM, Miller AM, Pizzitola VJ, Pockaj BA. Clinical utility of contrast-enhanced spectral mammography as an adjunct for tomosynthesis-detected architectural distortion. *Clin Imaging.* 2017 Nov-Dec;46:44-52. doi: 10.1016/j.clinimag.2017.07.003. Epub 2017 Jul 12. PMID: 28723585.
 198. Fallenberg EM, Schmitzberger FF, Amer H, Ingold-Heppner B, Balleyguier C, Diekmann F, Engelken F, Mann RM, Renz DM, Bick U, Hamm B, Dromain C. Contrast-enhanced spectral mammography vs. mammography and MRI - clinical performance in a multi-reader evaluation. *Eur Radiol.* 2017 Jul;27(7):2752-2764. doi: 10.1007/s00330-016-4650-6. Epub 2016 Nov 28. PMID: 27896471.
 199. Sogani J, Morris EA, Kaplan JB, D'Alessio D, Goldman D, Moskowitz CS, Jochelson MS. Comparison of Background Parenchymal Enhancement at Contrast-enhanced Spectral Mammography and Breast MR Imaging. *Radiology.*

- 2017 Jan;282(1):63-73. doi: 10.1148/radiol.2016160284. Epub 2016 Jul 4. PMID: 27379544; PMCID: PMC5207122.
200. Lobbes MB, Lalji UC, Nelemans PJ, Houben I, Smidt ML, Heuts E, de Vries B, Wildberger JE, Beets-Tan RG. The quality of tumor size assessment by contrast-enhanced spectral mammography and the benefit of additional breast MRI. *J Cancer*. 2015 Jan 5;6(2):144-50. doi: 10.7150/jca.10705. PMID: 25561979; PMCID: PMC4280397.
 201. ElSaid NAES, Mahmoud HGM, Salama A, Nabil M, ElDesouky ED. Role of contrast enhanced spectral mammography in predicting pathological response of locally advanced breast cancer post neo-adjuvant chemotherapy. *Egyptian Journal of Radiology and Nuclear Medicine*. 2017;48(2): 519-527. <https://doi.org/10.1016/j.ejrn.2017.03.022>. mora ovako
 202. Perry H, Phillips J, Dialani V, Slanetz PJ, Fein-Zachary VJ, Karimova EJ, Mehta TS. Contrast-Enhanced Mammography: A Systematic Guide to Interpretation and Reporting. *AJR Am J Roentgenol*. 2019 Jan;212(1):222-231. doi: 10.2214/AJR.17.19265. Epub 2018 Nov 1. PMID: 30383409.
 203. DeLong ER, DeLong DM, Clarke-Pearson DL. Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristic curves: a nonparametric approach. *Biometrics*. 1988 Sep;44(3):837-45. PMID: 3203132.
 204. R Core Team. R: A Language and Environment for Statistical Computing. (inačica 4.1) [računalni softver]. 2021. (R Packages Retrieved from MRAN Snapshot 2022-01-01). Dostupno na: <https://cran.r-project.org>. (Pristupljeno 1. veljače 2022.).
 205. The jamovi project. jamovi (inačica 2.3) [računalni softver]. 2023. Dostupno na: <https://www.jamovi.org>.
 206. Thiele C. Cutpoint: Determine and Evaluate Optimal Cutpoints in Binary Classification Tasks. [R Package]. 2019. Dostupno na: <https://cran.r-project.org/package=cutpointr>. (Pristupljeno 27. travnja 2023.).
 207. Friesen L, Kroc E, Zumbo BD. Psychometrics & Post-Data Analysis: Test ROC. [Jamovi Module]. 2019. Dostupno na: <https://github.com/lucasjfriesen/jamoviPsychoPDA>. (Pristupljeno 27. travnja 2023.).

208. Goksuluk D, Korkmaz S, Zararsiz G, Karaagaoglu AE. easyROC: an interactive web-tool for ROC curve analysis using R language environment. *R J.* 2016 Dec 1;8(2):213.
209. Schiaffino S, Cozzi A, Clauser P, Giannotti E, Marino MA, van Nijnatten TJA, Baltzer PAT, Lobbes MBI, Mann RM, Pinker K, Fuchsjäger MH, Pijnappel RM; European Society of Breast Imaging (EUSOBI). Current use and future perspectives of contrast-enhanced mammography (CEM): a survey by the European Society of Breast Imaging (EUSOBI). *Eur Radiol.* 2024 Aug;34(8):5439-5450. doi: 10.1007/s00330-023-10574-7. Epub 2024 Jan 16. PMID: 38227202.
210. Covington MF, Salmon S, Weaver BD, Fajardo LL. State-of-the-art for contrast-enhanced mammography. *Br J Radiol.* 2024 Mar 28;97(1156):695-704. doi: 10.1093/bjr/tqae017. PMID: 38374651; PMCID: PMC11027262.
211. Suter MB, Pesapane F, Agazzi GM, Gagliardi T, Nigro O, Bozzini A, Priolo F, Penco S, Cassano E, Chini C, Squizzato A. Diagnostic accuracy of contrast-enhanced spectral mammography for breast lesions: A systematic review and meta-analysis. *Breast.* 2020 Oct;53:8-17. doi: 10.1016/j.breast.2020.06.005. Epub 2020 Jun 10. PMID: 32540554; PMCID: PMC7375655.
212. van Nijnatten TJA, Morscheid S, Baltzer PAT, Clauser P, Alcantara R, Kuhl CK, Wildberger JE. Contrast-enhanced breast imaging: Current status and future challenges. *Eur J Radiol.* 2024 Feb;171:111312. doi: 10.1016/j.ejrad.2024.111312. Epub 2024 Jan 12. PMID: 38237520.

8. POPIS POKRATA

ADH – atipična duktalna hiperplazija

ALH – atipična lobularna hiperplazija

BI-RADS – engl. *Breast Imaging Reporting and Data System* – standardizirani sustav izvješćivanja i prikupljanja podataka u području slikovnih metoda za dijagnostiku bolesti dojke

BCS – engl. *breast-conserving surgery* – operacija s očuvanjem dojke

BPE – engl. *background parenchymal enhancement* – pozadinska parenhimska imbibicija

BRCA 1 i 2 – engl. *breast cancer gene* – geni čije su mutacije odgovorne za nasljednu sklonost za rak dojke

CNB – engl. *core-needle biopsy* – uzimanje uzorka iz lezije širokom iglom

CC – engl. *craniocaudal* – kraniokaudalna projekcija kod mamografije

CEM – engl. *contrast-enhanced digital mammography* – kontrastna digitalna mamografija

CSL – engl. *complex sclerosing lesion* – kompleksna sklerozirajuća lezija

DBT – digitalna tomosinteza dojke

DCIS – duktalni karcinom *in situ*

ER – estrogenski receptor

FEA – engl. *flat epithelial atypia* – ravna epitelna atipija

FFDM – engl. *full-field digital mammography* – mamografija punoga polja

FNAB – engl. *fine needle aspiration biopsy* – aspiracijska biopsija tankom iglom

HER2 – engl. *human epidermal growth factor receptor* – receptor humanoga epidermalnog faktora rasta 2

HZZJZ – Hrvatski zavod za javno zdravstvo

IDC – invazivni duktalni karcinom

IDC-NST – invazivni duktalni karcinom nespecifičnoga tipa

ILC – invazivni lobularni karcinom

Ki-67 – marker proliferacije

LN – lobularna neoplazija

KS – engl. *Kaiser score* – Kaiserov zbroj

LCIS – lobularni karcinom *in situ*

MG – digitalna mamografija

MLO – engl. *mediolateral oblique* – mediolateralna ukošena projekcija kod mamografije

MR – magnetna rezonancija

NAC – neoadjuvantna kemoterapija

NPV – negativna prediktivna vrijednost

PPV – pozitivna prediktivna vrijednost

PR – progesteronski receptor

RS – engl. *radial scar* – radijalni ožiljak

RT – radioterapija

SLNB – engl. *sentinel lymph node biopsy* – biopsija sentinel limfnoga čvora

TDLU - terminalna duktalno-lobularna jedinica

VAB – engl. *vacuum assisted biopsy* – biopsija lezije vakuumom

VAE – engl. *vacuum assisted excision* – ekscizija lezije vakuumom

UZV – ultrazvuk

9. ŽIVOTOPIS

Rođena sam u Puli 13. rujna 1976. godine, gdje sam odrasla te pohađala osnovnu i srednju školu. Medicinski sam fakultet upisala 1995. godine na Sveučilištu u Rijeci, a diplomirala sam na Medicinskome fakultetu Sveučilišta u Zagrebu 2001. godine. Pripravnički sam staž odradila 2001. i 2002. godine u Općoj bolnici Pula.

Od 2003. do 2009. godine radila sam u ambulantama opće medicine, na Hitnoj pomoći Doma zdravlja Pula te na Odjelu za ginekologiju, Odjelu za nuklearnu medicinu i Odjelu za radiologiju Opće bolnice Pula. Godine 2009. započela sam sam specijalizaciju iz kliničke radiologije, koju sam obavila u Općoj bolnici Pula i Kliničkome bolničkom centru Rijeka. Specijalistički sam ispit položila 2013. godine. Supspecijalistički ispit iz područja ultrazvučne dijagnostike položila sam u Kliničkoj bolnici Dubrava 2019. godine.

U siječnju 2021. godine upisala sam doktorski studij iz znanstvenoga područja biomedicina i zdravstvo na Medicinskome fakultetu Sveučilišta u Rijeci.

Kao specijalist radiologije radim jedanaest godina, a kao supspecijalist pet godina. Veći sam dio svojega radnog staža provela na Odjelu za radiologiju Opće bolnice Pula, a posljednjih godinu dana radim u privatnoj zdravstvenoj ustanovi *Croatia poliklinika* u Puli.

Članica sam Hrvatske liječnike komore, Hrvatskoga društva radiologa i Europskoga društva radiologije.

Aktivno sam sudjelovala na više domaćih i međunarodnih kongresa, stručnih sastanaka i radionica. Objavila sam nekoliko znanstvenih radova kao prva autorica ili suautorica, a prva sam autorica rada koji je citiran u *Current Contents*.