

SVEUČILIŠTE U RIJECI
MEDICINSKI FAKULTET

Nina Bartolović

VALIDACIJA KONTRASTNE MAMOGRAFIJE KAO METODE
OSLIKAVANJA DOJKI U USPOREDBI SA STANDARDNOM
MAMOGRAFIJOM I TOMOSINTEZOM

Doktorski rad

Rijeka, 2025.

SVEUČILIŠTE U RIJECI
MEDICINSKI FAKULTET

Nina Bartolović

VALIDACIJA KONTRASTNE MAMOGRAFIJE KAO METODE
OSLIKAVANJA DOJKI U USPOREDBI SA STANDARDNOM
MAMOGRAFIJOM I TOMOSINTEZOM

Doktorski rad

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

Rijeka, 2025.

UNIVERSITY OF RIJEKA

FACULTY OF MEDICINE

Nina Bartolović

VALIDATION OF CONTRAST-ENHANCED MAMMOGRAPHY
AS BREAST IMAGING MODALITY COMPARED TO
STANDARD MAMMOGRAPHY AND DIGITAL BREAST
TOMOSYNTHESIS

Doctoral thesis

Mentor: Professor Petra Valković Zujić, PhD

Rijeka, 2025.

Mentorica rada: izv. prof. dr. sc. 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 _____ listova.

UDK: _____

Zahvala

Zahvaljujem svojoj mentorici, izv. prof. dr. sc. Petri Valković Zujić, na izuzetnom znanstvenom i stručnom vodstvu kroz izradu doktorskog rada, ali i kroz čitavo specijalističko usavršavanje te usavršavanje iz uže specijalizacije. Njena nesebična pomoć, neiscrpna predanost te nadasve podrška i ohrabrenje bili su mi inspiracija i poticaj za završetak ovog rada.

Hvala Ti što si moja mentorica i uzor.

Ovaj rad posvećujem mami i tati, koji su mi oduvijek najveća potpora.

Sažetak

Cilj istraživanja: retrospektivno istraživanje imalo je cilj procijeniti dijagnostičku učinkovitost i točnost kontrastne mamografije (CEM) u usporedbi s mamografijom i tomosintezom (MMG i DBT), analizirajući osjetljivost i specifičnost navedenih metoda u detekciji malignih lezija dojke. Nadalje, istraživano je vrijeme potrebno za analizu slikovnih podataka dobivenih ovim metodama, kao i učestalost nezaključnih BI-RADS 0 nalaza koji zahtijevaju dodatnu dijagnostičku obradu.

Materijali i metode: u istraživanje je uključeno 300 ispitanica koje su učinile MMG, DBT i CEM u Centru za prevenciju i dijagnostiku kroničnih nezaraznih bolesti Doma zdravlja Primorsko-goranske županije, u razdoblju od kolovoza 2021. do veljače 2024. godine. Analizu slikovnih podataka provela su dva specijalista kliničke radiologije, bez pristupa kliničkim podacima i bez mogućnosti usporedbe s prethodnim nalazima. Cilj analize bio je utvrditi sumnjivu leziju i odrediti njezine morfološke karakteristike prema BI-RADS leksikonu. Prvo su analizirani slikovni podaci MMG-a i DBT-a, a nakon 3 mjeseca analizirani su podaci CEM-a. Vrijeme potrebno za analizu mjerilo se aktiviranjem štoperice pri otvaranju pregleda i deaktiviranjem nakon verifikacije nalaza. Nalazi CEM-a klasificirani BI-RADS 4 i 5 kategorijom upućeni su na biopsiju u KBC Rijeka, dok su ispitanice s nalazima klasificiranim BI-RADS 1 i 2 kategorijom praćene kontrolnim MMG-om i DBT-om ili UZV-om nakon godinu dana.

Rezultati: CEM je pokazao veću dijagnostičku točnost, s osjetljivošću od 100% i specifičnošću od 87,45 do 90,18%, u odnosu na MMG i DBT (osjetljivost 77,63-82,61%, specifičnost 83,98-84,37%). Usporedba ROC-AUC krivulja pokazala je znatno veću dijagnostičku učinkovitost CEM-a ($AUC=0,974-0,984$) u odnosu na MMG i DBT ($AUC=0,811-0,845$), uz $P<0,001$. Vrijeme potrebno za analizu slikovnih podataka bilo je značajno kraće za CEM (medijan: 65 s) u odnosu na MMG i DBT (medijan: 96 s, $P<0,001$). Analiza učestalosti nezaključnih nalaza pokazala je značajnu razliku između metoda; dok je 53,3% nalaza MMG-a i DBT-a klasificirano BI-RADS 0 kategorijom, nijedan nalaz CEM-a nije bio svrstan u ovu kategoriju ($P<0,001$). Nadalje, omogućio je precizniju procjenu veličine maligne lezije, s jačom korelacijom između izmjerenih veličina na CEM-u i PH nalazu ($rs=0,552$) u odnosu na MMG i DBT ($rs=0,415$). Podudarnost interpretacije između istraživača bila je značajno viša kod CEM-a ($ICC=0,9759$ u odnosu na $0,7311$), što potvrđuje reproducibilnost i pouzdanost pretrage.

Zaključak: Dobiveni rezultati ukazuju na superiornost CEM-a u odnosu na MMG i DBT u pogledu osjetljivosti, specifičnosti, kraćeg vremena potrebnog za analizu slikovnih podataka te značajno manjeg broja nezaključnih nalaza koji zahtijevaju dodatnu obradu. CEM postiže visoku dijagnostičku točnost uz jednostavnost primjene, izvrsnu reproducibilnost te široku primjenjivost u različitim kliničkim scenarijima. S obzirom na dokazane superiorne karakteristike, CEM predstavlja klinički vrlo vrijednu metodu u suvremenoj dijagnostičkoj obradi karcinoma dojke.

Ključne riječi: Digitalna tomosinteza dojke; Kontrastno sredstvo; Mamografija; Rak dojke

Abstract

Objective: This retrospective study aimed to assess the diagnostic performance of contrast-enhanced mammography (CEM) compared to mammography and digital breast tomosynthesis (MMG and DBT), analyzing the sensitivity and specificity of these modalities in detecting malignant breast lesions. Furthermore, the study investigated the time required for image interpretation across these methods, as well as the frequency of inconclusive BI-RADS 0 findings that require additional diagnostic evaluation.

Materials and Methods: The study included 300 female patients who underwent MMG, DBT, and CEM at the Center for Prevention and Diagnosis of Chronic Diseases of Primorje-Gorski Kotar County between August 2021 and February 2024. Image interpretation was conducted independently by two board-certified radiologists, blinded to clinical data and prior imaging findings, to identify suspicious lesions and characterize their morphology based on BI-RADS lexicon criteria. MMG and DBT images were analyzed first, followed by CEM interpretation after a three-month interval to minimize recall bias. The time required for image interpretation was measured by activating a stopwatch upon opening the imaging study and stopping it upon finalizing the report. All CEM findings classified as BI-RADS 4 and 5 were referred for diagnostic biopsy at the Clinical Hospital Center Rijeka. Patients with BI-RADS 1 and 2 CEM findings underwent follow-up MMG and DBT, or ultrasound evaluation after one year.

Results: CEM showed superior diagnostic accuracy, with 100% sensitivity and specificity of 87.45%-90.18%, compared to MMG and DBT (77.63%-82.61% sensitivity and 83.98%-84.37% specificity). The ROC-AUC curve analysis revealed a markedly superior diagnostic performance of CEM (AUC=0.974-0.984) compared to MMG and DBT (AUC=0.811-0.845), $P<0.001$. The median time required for image interpretation was significantly shorter for CEM (65 s) compared to MMG and DBT (96 s, $P<0.001$). The analysis of inconclusive findings demonstrated a significant difference between the modalities, with 53.3% of MMG and DBT reports classified as BI-RADS 0, as opposed to zero CEM reports ($P<0.001$). CEM provided a more accurate estimation of malignant lesion size, showing a stronger correlation between CEM-measured tumor dimensions and final histopathological results ($r_s=0.552$) compared to MMG and DBT ($r_s=0.415$), as well as significantly higher interrater agreement (ICC=0.975 compared to 0.731) confirming CEM's superior reproducibility and diagnostic reliability.

Conclusion: the findings of this study indicate the superiority of CEM over MMG and DBT in terms of sensitivity, specificity, shorter interpretation time, and a significantly lower proportion of inconclusive findings requiring additional workup. CEM achieves high diagnostic accuracy while maintaining simplicity, excellent reproducibility, and broad applicability in various clinical scenarios. Given its superior diagnostic performance, CEM represents a highly valuable imaging modality in contemporary breast cancer diagnostics.

Keywords: Digital Breast Tomosynthesis; Contrast media; Mammography; Breast cancer

Sadržaj

1. UVOD I PREGLED PODRUČJA ISTRAŽIVANJA	1
1.1. Mamografija	1
1.1.1. Vrste mamografije ovisno o namjeni	4
1.2. Digitalna tomosinteza dojki.....	6
1.3. Usporedba mamografije i digitalne tomosinteze dojki.....	8
1.4. Magnetska rezonancija dojki.....	12
1.5. Kontrastna mamografija	20
1.6. Usporedba magnetske rezonancije dojki i kontrastne mamografije	25
1.7. Biopsija dojki navođena magnetskom rezonancijom ili kontrastnom mamografijom	32
1.8. BI-RADS klasifikacija nalaza	33
1.9. Nedostaci dosadašnjih istraživanja.....	35
2. CILJ ISTRAŽIVANJA.....	37
3. MATERIJALI I METODE	38
4. REZULTATI.....	52
5. RASPRAVA.....	83
6. ZAKLJUČCI	92
7. LITERATURA.....	94
ILUSTRACIJE	108
POPIS POKRATA	111
ŽIVOTOPIS	114

1. UVOD I PREGLED PODRUČJA ISTRAŽIVANJA

Karcinom dojke je najčešći zloćudni tumor i vodeći uzrok smrti od zloćudnih bolesti u ženskoj populaciji. Prema podacima Globocana za 2022. godinu, karcinom dojke je drugi najčešće dijagnosticirani zloćudni tumor na svijetu, s udjelom 11,5% od 19 976 499 novih slučajeva, odmah nakon karcinoma pluća koji čini 12,4%. Incidencija u Europi iste je godine iznosila 88,3-189,6/100 000, uz mortalitet od 23,3 do 45,1/100 000 [1,2]. Prema podacima Hrvatskog registra za rak za 2020. godinu, karcinom dojke predstavlja najčešće sjelo zloćudnih tumora u ženskoj populaciji Republike Hrvatske, s 2869 novootkrivenih slučajeva godišnje, što čini 26% ukupnog broja novooboljelih od karcinoma, uz incidenciju od 137,9 na 100 000 žena. Prema podacima za 2022. godinu, broj novootkrivenih slučajeva godišnje porastao je na 3088, što čini 25% svih novootkrivenih karcinoma, uz incidenciju od 148,5 na 100 000 žena [3].

Iako je broj novootkrivenih slučajeva karcinoma dojke u stalnom porastu, smrtnost je značajno smanjena, prvenstveno kao rezultat ranijeg dijagnosticiranja bolesti kroz organizirane programe probira (engl. screening), edukaciju pacijenata i unapređenje terapijskih mogućnosti. Stopa preživljenja karcinoma dojke uvelike ovisi o stadiju bolesti u trenutku postavljanja dijagnoze, pri čemu kasniji stadiji koreliraju s lošijom prognozom [4,5]. Pacijentice s lokaliziranim karcinom dojke imaju petogodišnju stopu preživljenja od 99%, one s regionalno proširenom bolešću od 87%, dok pacijentice s metastatskim oblikom karcinoma dojke imaju petogodišnju stopu preživljenja od samo 32% [6].

Radiološke slikovne metode poput mamografije (MMG) i ultrazvuka (UZV) koje se temelje na detekciji morfoloških promjena te magnetska rezonancija (MR) koja se temelji na detekciji morfoloških i funkcionalnih promjena, omogućile su dijagnozu karcinoma dojke u ranoj fazi bolesti.

1.1. Mamografija

Mamografija (MMG) je temeljna radiološka metoda u dijagnostici bolesti dojke i jedina metoda koja smanjuje smrtnost od karcinoma dojke [7]. Glavni cilj je prikaz tkiva dojke s visokom kontrastnošću i rezolucijom, uz što nižu dozu ionizirajućeg zračenja. Tehnika izvođenja mamografskog pregleda jedna je od najzahtjevnijih u klasičnoj radiografiji. Koriste se specijalizirani radiološki uređaji koji se ne koriste za oslikavanje drugih dijelova tijela, a izvođenje pretrage i dobivanje kvalitetnih mamograma zahtjeva pažljivo pozicioniranje dojke.

Mamografski uređaj je specijalizirani rendgenski uređaj dizajniran za oslikavanje dojki, a njegova osnovna konstrukcija slična je ostalim radiološkim uređajima. Sastoji se od visokofrekventnog

generatora koji generira napon u rasponu od 25 do 35 kV, rendgenske cijevi s posebno oblikovanim zračnikom, stativa s osloncem za dojku te ključne komponente, uređaja za kompresiju dojke, koji poboljšava kvalitetu slike i smanjuje dozu zračenja. Razvojem tehnologije uvedeni su sustavi za automatski prekid ekspozicije, omogućujući optimalnu prilagodbu doze zračenja neovisno o volumenu i gustoći dojki, čime se postiže adekvatan prikaz različitih tkiva uz manju dozu ionizirajućeg zračenja.

Suvremeni mamografski uređaji koriste sofisticirane algoritme za automatski odabir kombinacije žarišta anode, filtra i napona, u skladu s anatomskim karakteristikama dojke, čime se optimizira kvaliteta snimaka, smanjuje mogućnost pogreške te reducira potreba za ponavljanjem. Osim tradicionalnih analognih mamografskih sustava, koji se temelje na sustavu film-folija, danas su u širokoj primjeni digitalni mamografski sustavi, uključujući digitalnu ciljanu mamografiju, računalnu mamografiju s fosfornim pločama te digitalnu mamografiju s ravnim detektorima, koji omogućuju bolju vizualizaciju strukture dojki i bolju detekciju patoloških promjena.

Ključna komponenta mamografskog uređaja je rendgenska cijev, pri čemu se razlikuju tri osnovne vrste prema spektru generiranih rendgenskih zraka. Molibdenska cijev, čije su žarište anode i filter izrađeni od molibdena, proizvodi monokromatsko zračenje niske energije (prosječna energija 19,5 keV, valna duljina oko 0,7 Angstrema) i najpogodnija je za oslikavanje dojki manjeg i srednjeg volumena. Volframska cijev, koja koristi filter od rodija i tanki berilijev prozor, emitira polikromatsko zračenje veće prodornosti, što omogućuje kvalitetniju vizualizaciju dojki većeg volumena i veće gustoće tkiva. Najnovija generacija mamografskih cijevi uključuje dvostruke anode i filtre od istih materijala (molibden-molibden, rodij-rodij), čime se omogućuje veća fleksibilnost u prilagodbi spektra zračenja. Zajednička značajka svih mamografskih cijevi je rotirajuća anoda s malim žarištem (0,15-0,5 mm), čime se postiže veća oštrina slike.

Dodatni čimbenik je napon rendgenske cijevi, čija optimalna vrijednost ovisi o materijalu anode. Molibdenska anoda koristi napon 24-30 kV, rodijeva 26-32 kV, dok volframska anoda djeluje pri naponu 22-26 kV, uz istodobnu potrebu za velikim intenzitetima zračenja, otprilike 200-400 mAs. Povećanje napona doprinosi boljem kontrastu, osobito kod većih i gušćih dojki, no istovremeno rezultira povećanjem doze zračenja. Stoga je nužno uskladiti ekspozicijske parametre s principima optimizacije doze kako bi se postigla optimalna dijagnostička kvaliteta uz minimalnu izloženost. U suvremenoj kliničkoj praksi, zahvaljujući tehnološkim unapređenjima, doza zračenja po projekciji iznosi manje od 1 mGy, čime se osigurava visoka razina dijagnostičke sigurnosti uz minimalnu izloženost pacijentica ionizirajućem zračenju.

Kako bi se smanjilo raspršeno rendgensko zračenje i poboljšala oštrina mamografske projekcije, koristi se mamografska rešetka postavljena između dojke i detektora. Najčešće je izrađena od olovni lamela,

dok su prostori između njih ispunjeni karbonskim vlaknima ili drugim radiotransparentnim materijalima. Mamografske rešetke tanje su od onih koje se koriste u konvencionalnoj radiografiji, čime se postiže bolja oštrina slike i smanjuje negativni učinak raspršenog zračenja. Međutim, njihova primjena povećava dozu zračenja zbog produljenja vremena ekspozicije. Najnovije generacije rešetki, koje apsorbiraju raspršeno zračenje u dva smjera, omogućuju zadržavanje pa čak i smanjenje doze zračenja, čime dodatno poboljšavaju sigurnost i učinkovitost mamografskog oslikavanja.

Kompresija dojke predstavlja ključan tehnički aspekt mamografskog oslikavanja, s ciljem poboljšanja kvalitete slike, osobito u pogledu oštine, kontrastnosti i rezolucije mamografskih projekcija te optimizacije doze zračenja. Pravilna kompresija omogućuje imobilizaciju dojke, čime se smanjuje rizik od artefakata uzrokovanih pokretima pacijentice, osigurava bolji kontakt dojke s detektorom te smanjuje debljinu dojke, čime se postiže ujednačena debljina oslikavanog tkiva. Ovi čimbenici rezultiraju smanjenjem vremena ekspozicije i manjom dozom zračenja.

Standardni tlak primijenjen tijekom mamografske kompresije iznosi 12-15 kPa, a pravilnom primjenom kompresije moguće je značajno smanjiti ekspozicijsku dozu. Primjerice, kod dojke prosječne debljine 6 cm, smanjenjem debljine na 4 cm, ukupna doza zračenja smanjuje se s faktora 1 na 0,4, što značajno doprinosi smanjenju izloženosti pacijentice ionizirajućem zračenju. Kompresija se izvodi pomoću radiotransparentnih kompresijskih mehanizama, koji mogu biti automatski ili ručni. U novijim sustavima se koriste dvostruke radiotransparentne ploče postavljene s gornje i donje strane dojke, pri čemu je ključno obuhvatiti čitavu dojku te osigurati ravnomjernu raspodjelu pritiska kako bi se postigla optimalna kvaliteta mamografskih projekcija [8].

Mamografija uključuje oslikavanje dojke u dvije standardne projekcije: kraniokaudalna (engl. craniocaudal projection, CC) i kosa mediolateralna projekcija (eng. mediolateral oblique projection, MLO). Izvođenje pregleda, uključujući i pripremu, traje oko 5-10 minuta. Za žene reproduktivne dobi preporuča se učiniti MMG u prvoj fazi menstrualnog ciklusa (5.-12. dan ciklusa) kada je gustoća žljezdanog parenhima manja, čime se omogućuje bolja kvaliteta slikovnog prikaza.

MLO projekcija je važna jer uključuje meka tkiva torakalne stijenke i prednji aksilarni nabor, čime omogućuje prikaz gotovo cijelog volumena tkiva dojke, a posebno je značajan gornji vanjski kvadrant dojke te donji dio pazušne jame. Na pravilno izvedenoj MLO projekciji pektoralni mišić se pruža dijagonalno uz gornji i lateralni rub mamografske snimke najmanje do visine bradavice, širina pektoralnog mišića u gornjem kutu projekcije iznosi 3 cm, prikazana je inframamarna brazda, što je pokazatelj da su medijalni dijelovi dojke obuhvaćeni pregledom te bradavica u profilu. Nadalje, žljezdano tkivo dojke mora biti ravnomjerno komprimirano, ne smije biti kožnih nabora niti se smiju projicirati drugi dijelovi tijela.

Kraniokaudalna projekcija dopunjava MLO projekciju te mora uključivati čitavo tkivo dojke i cjelokupno retromamilaro masno tkivo. To se ostvaruje kada je bradavica u profilu, centralno smještena. Na visoko kvalitetnim mamografskim projekcijama prikazan je i diskretan rub pektoralnog mišića u cijeloj dužini, iako prikaz mišića nije obavezan ako linija koja spaja bradavicu i stražnji rub slike na CC i MLO projekciji ne odstupa za $>1\text{cm}$. Optimalna projekcija s prikazom tkiva neposredno uz torakalnu stijenku posebno je važna za ranu dijagnozu karcinoma dojke, budući da je navedeno područje slabo dostupno palpaciji.

Nestandardne projekcije, postranična medio-lateralna (ML) projekcija, postranična latero-medijalna (LM) projekcija, pretjerana medijalna (XCCM) projekcija, pretjerana lateralna (XCCL) projekcija, zaokretna (engl. rolled-on) projekcija, dekolte (engl. cleavage view) projekcija i tangencijalna projekcija indiciraju se samo u specifičnim slučajevima, najčešće kad standardne projekcije nisu dostatne za postavljanje dijagnoze. Također, postoje dodatne projekcije koje koriste kompresiju (engl. spot compression) ili dodatno uvećanje određenih područja - magnifikacija (engl. magnification view) kojom se najčešće analiziraju skupine kalcifikacija [9].

1.1.1. Vrste mamografije ovisno o namjeni

Ovisno o namjeni razlikujemo probirnu (eng. screening) i dijagnostičku MMG.

Probirna MMG je namijenjena asimptomatskim ženama iznad 40-te godine života s ciljem otkrivanja karcinoma dojke u što ranijem stadiju bolesti.

Dijagnostička MMG se izvodi kod pacijentica kod kojih se na temelju kliničkog i/ili slikovnog nalaza posumnja na malignu promjenu u dojci, odnosno kod simptomatskih pacijentica (palpabilan čvor, iscjedak iz bradavice, uvlačenje bradavice, promjene na koži dojke) te u slučaju potrebe za dodatnim oslikavanjem kod sumnjivog nalaza probirne MMG.

Rana detekcija karcinoma dojke mamografskim programima probira ima ključnu ulogu u smanjenju mortaliteta povezanog s ovom bolešću. Najpouzdaniji dokazi temelje se na randomiziranim kontroliranim studijama (engl. randomized controlled trials, RCT), čije procjene pokazuju da mamografski probir može smanjiti smrtnost od karcinoma dojke za 20-35% [7,10]. Međutim, RCT-i mogu podcijeniti stvarnu korist probirne MMG zbog prisutnosti neusklađenosti, ukoliko sve pacijentice pozvane u program probira ne sudjeluju u pregledu te kontaminacije, ukoliko pojedine pacijentice iz kontrolne skupine učine MMG izvan okvira studije, čime dolazi do podejnjavanja učinkovitosti probira, iako bi u stvarnim uvjetima, uz veću usklađenost i bez kontaminacije, analizirana korist bila značajno veća. S druge strane, populacijske studije programa probira provedene u okviru zdravstvenih službi

temelje se na organiziranim programima probira te procjenjuju ishode isključivo kod pacijentica koje su podvrgnute probiru. Europski podaci iz tih programa pokazali su da je među pacijenticama koje su sudjelovale u probiru zabilježeno smanjenje smrtnosti od karcinoma dojke za 38%, dok je među onima koje su bile pozvane u program, ali ga nisu obavile, smanjenje smrtnosti iznosilo 25% [11]. Podaci iz kanadskih programa probira ukazuju na smanjenje smrtnosti za 40% među svim pacijenticama koje su sudjelovale u probiru, pri čemu je u dobnoj skupini od 40 do 49 godina zabilježeno smanjenje smrtnosti za čak 44% [12].

Meta analize dodatno potvrđuju učinkovitost MMG-a. Meta analiza europskih *case-control* istraživanja je pokazala smanjenje smrtnosti za 48%, dok je meta analiza istih istraživanja provedenih u Zapadnoj Australiji ukazala na čak 52%-tno smanjenje smrtnosti od karcinoma dojke među pacijenticama koje su sudjelovale u probiru [11,13]. Ovi rezultati ukazuju na ključan doprinos mamografskih programa probira u ranom otkrivanju karcinoma dojke, što posljedično dovodi do poboljšanja ishoda liječenja i smanjenja smrtnosti.

Nadalje, probirnom MMG detektira se dodatnih 2-8 karcinoma na 1000 pacijentica [14].

Glavni nedostatak mamografskog probira jest pojava lažno pozitivnih rezultata, čija je učestalost u populaciji žena u dobi od 50 do 69 godina približno 20% [15]. Ovi rezultati mogu dovesti do nepotrebnih dodatnih dijagnostičkih postupaka i intervencija, čime se povećava psihološko opterećenje pacijentica.

Osjetljivost mamografije u detekciji karcinoma dojke kreće se oko 75-90%, uz specifičnost od 90% do 95%. Međutim, osjetljivost značajno opada kod gustog žljezanog parenhima dojki, odnosno iznosi između 36% i 68% za izrazito guste dojke, u usporedbi s 86-89% za dojke koje pokazuju masnu supstituciju [16-19]. Smanjena osjetljivost rezultat je maskirajućeg učinka preklapajućeg žljezanog tkiva, pri čemu karcinomi mogu imati jednaku atenuaciju rendgenskih zraka kao i okolno gusto žljezdano tkivo, što onemogućava njihovu jasnu detekciju. Zbog ovog ograničenja MMG-a, postojala je potreba za dodatnim metodama oslikavanja dojki s ciljem poboljšanja dijagnostičke učinkovitosti, osobito u pacijentica s gustim žljezdanim parenhimom.

Unatoč opisanom ograničavajućem čimbeniku, MMG ima niz prednosti: kratko vrijeme izvođenja, koje iznosi 5-10 minuta uključujući pripremu, dobra podnošljivost od strane korisnika zdravstvene usluge, široka dostupnost mamografskih uređaja te posljedično niska cijena. Prema cjeniku dijagnostičko-terapijskih postupaka (DTP) u Specijalističko-konzilijarnoj zdravstvenoj zaštiti (SKZZ) Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje (HZZO), koji se primjenjuje od 1.7.2024.g., cijena MMG-a iznosi 28,62 eura [20].

1.2. Digitalna tomosinteza dojki

Digitalna tomosinteza dojki (engl. Digital breast tomosynthesis, DBT) omogućuje trodimenzionalnu rekonstrukciju slojeva tkiva dojke. Ova tehnika omogućuje detaljnu analizu svakog pojedinog sloja dojke, čime se poboljšava detekcija lezija, njihova morfološka procjena i precizna lokalizacija. DBT je posebno korisna kod pacijentica s gustim žljezdanim parenhimom, jer značajno umanjuje efekt superpozicije tkiva, odnosno preklapanje žljezdanog tkiva koje može ometati točnu dijagnozu. Ova tehnika je osobito korisna kod asimetričnih ili nejasnih područja zasjenjenja koja nastaju zbog preklapanja gušćeg tkiva dojke. Posljedično, DBT smanjuje broj lažno pozitivnih nalaza, smanjuje potrebu za dodatnim dijagnostičkim postupcima i skraćuje vrijeme do postavljanja konačne dijagnoze.

Tijekom snimanja DBT-a, priprema pacijentice i pozicioniranje dojke su vrlo slični postupcima koji se primjenjuju kod MMG-a, no kod DBT-a pravilno pozicioniranje dojki postaje još važnije. Kao i kod MMG-a, dojka se stavlja između dvije kompresijske ploče, a adekvatna kompresija smanjuje debljinu dojke, poboljšava kvalitetu slike i omogućuje smanjenje doze zračenja. Međutim, kod DBT-a je važno precizno pozicionirati dojkę kako bi se omogućilo dobivanje slojevitih slika u različitim kutovima. Ovo pravilno pozicioniranje doprinosi kvalitetnoj rekonstrukciji trodimenzionalne slike dojke, smanjuje mogućnost artefakata i omogućuje točnu lokalizaciju lezija. Stoga, pravilno postavljena i ravnomjerno komprimirana dojka u svim projekcijama, ključna je za uspjeh ove tehnike. Ključna razlika između DBT-a i MMG-a leži u korištenju pokretne rendgenske cijevi. Pokretna rendgenska cijev omogućuje oslikavanje više slojeva dojke u jednoj projekciji, s time da se svaki sloj obično prikazuje u debljini od 1 mm. Svaki od tih slojeva prikazuje zasebni presjek tkiva dojke. Pokretna cijev se kreće u lučnom rasponu od 15 do 60 stupnjeva, čime se prikupljaju podaci iz različitih kutova koji omogućuju visoku prostornu i vertikalnu rezoluciju rekonstruirane slike. Ovaj pristup omogućuje dobivanje trodimenzionalnog prikaza dojke, što poboljšava uočavanje promjena unutar dojke, osobito u slučaju gustih dojki ili nejasnih područja. Veći kutovi omogućuju prikupljanje većeg broja informacija te bolju prostornu ili vertikalnu rezoluciju, no također zahtijevaju snimanje većeg broja slojeva, što proporcionalno povećava dozu zračenja. Rendgenski detektor može biti statičan ili pokretan, ovisno o tehničkim specifikacijama uređaja [21]. Dobiveni slojevi omogućuju računalnu trodimenzionalnu rekonstrukciju tkiva dojke pomoću specijaliziranih računalnih programa. Sam proces traje relativno kratko, između 5 s i 25 s, što ga čini vrlo učinkovitim.

Potrebna je akvizicija većeg broja projekcija u što kraćem vremenu kako bi se smanjila mogućnost pomicanja pacijentice tijekom oslikavanja, što zahtijeva detektore s odgovarajućim temporalnim karakteristikama, uključujući brzo očitavanje signala i minimalno zaostajanje slike (engl. image lag). Kako bi se održala razina doze zračenja usporediva s MMG-om, ukupna isporučena doza se raspoređuje na više projekcija, pri čemu svaka projekcija doprinosi samo manjem dijelu ukupne doze. Ovakav

pristup zahtijeva detektore s visokom kvantnom učinkovitošću detekcije (engl. detective quantum efficiency, DQE) pri niskim razinama izloženosti. Zbog toga su razvijeni detektori posebno prilagođeni za DBT [22].

DBT sustavi se razlikuju prema lučnim kutovima snimanja, raspodjeli i broju projekcija, duljini trajanja snimanja, tehnologiji detekcije slike te računalnim rekonstrukcijskim algoritmima.

Najčešće se DBT snima zajedno sa standardnom MMG, što rezultira većom dozom zračenja. Srednja žljezdana doza (engl. Average Glandular Dose, AGD) je referentni parametar koji se koristi za procjenu doze zračenja tijekom snimanja MMG-a. To podrazumijeva prosječnu apsorbiranu dozu u žljezdanom tkivu kod jednakomjerno komprimirane dojke. AGD vrijednost ovisi o kvaliteti zračenja te debljini i građi dojke, stoga za MMG iznosi do 3 mGy po projekciji, za debljinu komprimirane dojke od 55 mm (+/-0,5 mm). Za DBT, AGD je statistički značajno veći, no i dalje unutar granica prihvatljivosti propisanih Pravilnikom o uvjetima za primjenu izvora ionizirajućeg zračenja u svrhu medicinskog i nemedicinskog ozračenja [23,24].

Međutim, istovremeno izvođenje MMG-a i DBT-a udvostručuje dozu zračenja, stoga mamografski uređaji novije generacije, kao i noviji sustavi DBT-a, omogućuju rekonstruiranje svih projekcija iz 3D podataka u tzv. sintetsku (engl. synthetic, S-MMG) MMG koja je usporediva sa standardnom MMG u detekciji karcinoma, pozitivnoj prediktivnoj vrijednosti (PPV) i postotku ponovnih poziva na dodatnu dijagnostičku obradu [25,26]. Dijagnostičku primjenu DBT-a uz S-MMG odobrila je američka Agencija za hranu i lijekove (engl. Food and Drug Administration, FDA) 2013. godine.

Osim manje doze zračenja, prednosti S-MMG-a uključuju bolju uočljivost kalcifikacija, jasnije definiranje spikuliranih rubova te bolju uočljivost distorzije parenhima. Također, pacijentice provode manje vremena u neugodnom položaju kompresije dojki, što pridonosi njihovom zadovoljstvu, a ujedno se smanjuje i rizik od nastanka artefakata uzrokovanih pomicanjem tijekom pregleda.

Međutim, S-MMG nije bez nedostataka. Među najčešćim artefaktima spominju se zamućenje potkožnog masnog tkiva, gubitak rezolucije kože, smanjena rezolucija područja pazušne jame na MLO projekcijama, pseudokalcifikacije te artefakti uzrokovani prisutnošću stranih tijela. Zamućenje potkožnog masnog tkiva, poznato i kao "artefakt svijetle vrpce", nastaje zbog nedostatka informacija s rubova dojke uslijed njezine prirodne zakrivljenosti. Gubitak rezolucije kože, često nazivan "artefakt spaljene kože", najčešće se javlja kod gustih ili debljih dojki gdje je potrebna veća doza zračenja za adekvatan prikaz, što dovodi do zasićenja detektora u području linije kože. Smanjena kontrastna rezolucija u području pazušne jame rezultat je prisutnosti i homogene mekotkivne građe pektoralnog mišića. Pseudokalcifikacije se pojavljuju zbog naglašavanja hiperintenzivnih područja uzrokovanih superpozicijom tkiva. U takvim slučajevima preporuča se pregled originalnih DBT projekcija, na kojima pseudokalcifikacije neće biti prisutne. Artefakti stranih tijela, poput onih uzrokovanih metalnim

predmetima, javljaju se zbog visoke gustoće metala koji stvara sjene i smanjuje kontrastnu rezoluciju okolnog tkiva [27].

1.3. Usporedba mamografije i digitalne tomosinteze dojki

Brojna istraživanja su uspoređivala učinkovitost MMG-a i DBT-a, većinom u kontekstu programa probira, uključujući više sustavnih pregleda [28-31], koji redom ukazuju na superiornost DBT-a u odnosu na MMG. Alabousi i sur. su najprije dokazali superiornost DBT-a, bilo samostalno ili u kombinaciji s MMG-om, u dijagnostičkom okruženju [32], a potom su drugim istraživanjem potvrdili superiornost obje metode, MMG-a i DBT-a, u programima probira, no ne i superiornost DBT-a kao jedine metode [28]. Nadalje, istraživanje Li i sur. je potvrdilo navedene rezultate, uspoređujući učinkovitost DBT-a i MMG-a prema razini gustoće žljezdanog parenhima dojki [33]. Poznato je da veća mamografska gustoća, koja se definira kao heterogeno ili izrazito gusto žljezdano tkivo dojke (kategorije ACR C i ACR D), predstavlja neovisan čimbenik rizika za razvoj karcinoma dojke općenito, kao i za razvoj intervalnog karcinoma dojke [34].

Brojna istraživanja potvrđuju da je stopa detekcije karcinoma kod DBT-a bolja u svim kategorijama gustoće dojki, pri čemu je najveći porast zabilježen u kategorijama ACR C i ACR D. Sustavni pregled literature i meta analiza 16 istraživanja, koju su proveli Phi i sur. (uključujući 5 dijagnostičkih i 11 istraživanja u okviru programa probira), analizirala je dijagnostičke i probirne ishode DBT-a, s ili bez MMG-a, u usporedbi s MMG-om kod pacijentica s gustim dojnama. Rezultati su pokazali da je DBT u programu probira značajno povećao stopu detekcije karcinoma kod žena s heterogenim ili izrazito gustim žljezdanim parenhimom. Također, analiza je pokazala značajno smanjenje stope ponovnih poziva na dodatnu dijagnostičku obradu kod MMG-a i DBT-a u usporedbi s MMG-om [35]. Ovi podaci imaju ključnu važnost u procesu donošenja odluke o uvođenju DBT-a u nacionalne programe probira, kao i u odabiru hoće li se DBT koristiti za cijelu populaciju ili samo za specifične skupine žena s gušćim žljezdanim parenhimom dojki [33,36].

Prospektivna STORM (engl. Screening with Tomosynthesis or Standard Mammography) studija je dokazala bolju učinkovitost kombinacije MMG-a i DBT-a u detekciji karcinoma dojke u programu probira. Rezultati su ukazali na statistički značajno veći broj malignih lezija (34%) na MMG-u i DBT-u u odnosu na MMG samostalno, a dodatno istraživanje nakon 2 godine praćenja utvrdilo je i izrazito nizak broj intervalnih karcinoma (9/7292). Također, istraživanje je pokazalo da kombinacija MMG-a i DBT-a smanjuje broj lažno pozitivnih nalaza za 17% (13,6-21,3; CI 95%) [37]. Slični rezultati potvrđeni su istraživanjem Pattacini i sur., koje je pokazalo da je kombinacijom MMG-a i DBT-a uočeno 90% više karcinoma, uz jednak broj ponovnih poziva za dodatnu dijagnostičku obradu [38]. Istraživanje Connant

i sur. je pokazalo da DBT ima statistički značajno veću stopu detekcije karcinoma u odnosu na MMG (5,9 u odnosu na 4,4/1000 pacijentica), uz povećanje PPV-a i smanjenje broja ponovnih poziva.

U konačnici, veća dijagnostička točnost DBT-a, smanjujući potrebu za ponovnim pozivima i dodatnim dijagnostičkim postupcima, smanjuje i neizvjesnost te zabrinutost pacijentica za 30-42% [39].

Veća dijagnostička točnost DBT-a očituje se u poboljšanoj detekciji distorzije parenhima, koja je često zanemarena abnormalnost kod intervalnih karcinoma. Retrospektivno istraživanje koje su proveli Patel i sur. pokazalo je PPV od 26% za biopsije distorzija parenhima koje su detektirane isključivo DBT-om, a bile su neuočljive na MMG-u ili UZV pregledu [40]. Suprotno tome, retrospektivno istraživanje Alshafeiy i sur. koje je obuhvatilo 181 distorziju parenhima, pokazalo je da je 32,6% distorzija parenhima, uočenih samo DBT-om, imalo nižu stopu ultrazvučne korelacije te manju vjerojatnost malignosti. Nadalje, konačna stopa malignosti nakon biopsije i ekscizije bila je značajno niža za distorzije parenhima detektirane isključivo DBT-om (10,2%) u usporedbi s onima uočenim na MMG-u (43,4%), uz $P < 0,001$. Opisana razlika prvenstveno se pripisuje boljoj uočljivosti DBT-om, benignih i malignih lezija koje se prezentiraju kao distorzija parenhima. S obzirom na to, preporuča se dodatna slikovna evaluacija, prvenstveno UZV-om, svake distorzije parenhima detektirane isključivo DBT-om, u svrhu preciznije karakterizacije nalaza. Čak i ako nalaz UZV pregleda ne korelira s nalazom DBT-a, a ne postoji niti drugo objašnjenje za distorziju (poput prethodne traume, biopsije ili operativnog zahvata), preporuča se tkivno uzorkovanje, odnosno biopsija navođena mamografskim uređajem (navođenje DBT-om). Ovakav pristup je klinički opravdan jer iako je distorzija parenhima detektirana isključivo DBT-om povezana s nižom vjerojatnošću malignosti, vjerojatnost je i dalje značajna, s PPV-om koji iznosi do 50% [41].

Analizom svakog pojedinog sloja umanjjen je efekt superpozicije tkiva, što je osobito korisno kod asimetričnih ili nejasnih područja zasjenjenja nastalih kao posljedica preklapanja gušćeg tkiva dojke. Retrospektivno istraživanje koje su proveli Lourenco i sur. obuhvatilo je slikovne podatke 12 921 DBT-a i 12 577 MMG-a te pokazalo značajno nižu stopu ponovnih poziva primjenom DBT-a u odnosu na MMG kod detekcije asimetrija (13,3% prema 32,2%) i fokalnih asimetrija (18,2% prema 32,2%) ($P < 0,001$ u oba slučaja) [42]. Smanjenje broja lažno pozitivnih poziva na dodatnu dijagnostičku obradu primjenom DBT-a kod nalaza asimetrija, značajan poboljšava specifičnost dijagnostike.

Računalni algoritmi korišteni za rekonstrukciju S-MMG-a mogu poboljšati uočljivost visoko kontrastnih struktura, uključujući kalcifikacije. Istraživanje koje su proveli Choi i sur. pokazalo je da nema statistički značajne razlike u uočljivosti kalcifikacija na S-MMG-u i MMG-u s ili bez DBT-a, sugerirajući da su S-MMG i DBT dovoljni za pouzdanu detekciju kalcifikacija [43]. Lai i sur. su proveli retrospektivno opservacijsko istraživanje analizirajući 72 MMG-a u sklopu programa probira, kod kojih su pacijentice ponovno pozvane na dodatnu dijagnostičku obradu zbog prisutnosti kalcifikacija.

Rezultati su pokazali usporedivu osjetljivost i specifičnost S-MMG-a i DBT-a za detekciju kalcifikacija u usporedbi s MMG-om [44]. U konačnici, sumnjive kalcifikacije uočene na S-MMG-u i DBT-u ili MMG-u i DBT-u zahtijevaju dodatnu evaluaciju tehnikom magnifikacije, zbog preciznije karakterizacije uz višu prostornu rezoluciju.

DBT omogućuje bolju vizualizaciju i karakterizaciju rubova benignih i malignih lezija u usporedbi s MMG-om te može zamijeniti dodatne mamografske projekcije, prvenstveno spot kompresiju dojke, postižući podjednaku osjetljivost i specifičnost [45,46]. Povećana prostorna rezolucija i uklanjanje efekta superpozicije tkiva omogućuju precizniju morfološku analizu, što je ključno za diferencijaciju lezija. Kod tvorbi koje sadrže masno tkivo, kao što su lipomi, hamartomi, galaktocele i područja masne nekroze, bolja uočljivost strukturnih detalja (lucentnih područja masti) na DBT-u pomaže u adekvatnoj karakterizaciji lezije, potencijalno umanjujući potrebu za dodatnom dijagnostičkom obradom, prvenstveno UZV pregledom. Međutim, s obzirom na to da pojedine maligne lezije također sadrže mast, nužno je provesti temeljitu analizu oblika i rubova lezije te pratiti moguće promjene vidjive u kontrolnom vremenskom razdoblju, kako bi se osigurala točna karakterizacija [45].

Uvođenjem DBT-a postignuto je značajno poboljšanje točnosti i učinkovitosti interpretacije MMG nalaza. Retrospektivna studija koju su proveli Raghu i sur. pokazala je da je nakon tri godine primjene DBT-a došlo do značajnog povećanja udjela urednih i benignih nalaza, odnosno nalaza klasificiranih BI-RADS 1 i BI-RADS 2 kategorijama, s 58,7% kod MMG-a na 75,8% kod DBT-a ($P < 0,0001$), uz istodobno smanjenje vjerojatno benignih nalaza, odnosno nalaza klasificiranih BI-RADS 3 kategorijom, s 33,3% na 16,4% ($P < 0,0001$). Osim toga, PPV za detekciju malignosti porastao je s 29% na 50,0% ($P < 0,0001$), što ukazuje na veću dijagnostičku točnost DBT-a [47].

Kako bi se bolje razumio utjecaj povećane stope detekcije karcinoma pomoću DBT-a, provedena su istraživanja koja su analizirala distribuciju podtipova karcinoma detektiranih DBT-om u usporedbi s onim uočenim na MMG-u. Istraživanje Cauma i sur. obuhvatilo je 315 karcinoma i pokazalo da je veći udio invazivnih karcinoma detektiranih samo DBT-om pripadao histološkim podtipovima s dobrim prognostičkim ishodom, uključujući tubularne, papilarne i mucinozne karcinome [48]. Prospektivno istraživanje Skaanea i sur. nije pokazalo statistički značajne razlike između vrste i stupnja karcinoma, kao niti statusa limfnih čvorova. Međutim, karcinomi detektirani samo DBT-om imali su nižu vrijednost Ki-67, biljega povezanog s proliferativnom aktivnošću tumora, što je općenito povezano s povoljnijom prognozom i duljim preživljenjem. Također, isti su autori dokazali porast stope detekcije karcinoma za 30% ukoliko se u programu probira primjenjuje MMG i DBT, kao i da je relativno povećanje osjetljivosti MMG-a i DBT-a u isporodbi s MMG-om veće za invazivne nego in-situ karcinome [49].

Europsko društvo za oslikavanje dojki (engl. European Society of Breast Imaging, EUSOBI) preporučuje informiranje pacijentica o prednostima DBT-a, prvenstveno o većoj stopi detekcije karcinoma i manjoj stopi ponovnih poziva na dodatnu dijagnostičku obradu. Također, ističe važnost transparentnog informiranja o potencijalnim ograničenjima, prvenstveno o nešto većoj dozi ionizirajućeg zračenja u usporedbi s MMG-om [50].

Prema cjeniku DTP-a u SKZZ-u Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje, koji je na snazi od 1.7.2024.g., cijena očitavanja MMG-a i DTB-a iznosi 55,02 eura, u odnosu na cijenu MMG-a koja iznosi 28,62 eura [20].

Istraživanja su pokazala da je vrijeme potrebno za analizu slikovnih podataka DBT-a značajno duže u usporedbi s MMG-om. Istraživanje Partridge i sur. je pokazalo da je analiza DBT-a zahtjevala dvostruko duže vremena u usporedbi s MMG-om ($2,09 \pm 0,64$ min prema $0,98 \pm 0,30$ min; $P < 0,001$), kao i da su istraživači s pet ili više godina iskustva u interpretaciji DBT-a bili značajno brži u usporedbi s onim s manje iskustva ($1,86 \pm 0,56$ min prema $2,37 \pm 0,65$ min; $P = 0,008$), pri čemu se vrijeme analize DBT-a poboljšalo sa stečenim iskustvom u sklopu programa probira ($P = 0,01$) [51]. Heindel i sur. su u multicentričnoj studiji TOSYMA zabilježili medijan vremena interpretacije S-MMG-a i DBT-a od 109,0 s (raspon: 71,4-172,8 s), u usporedbi s 54,0 s (raspon: 33,0-91,2 s) za MMG [52]. To-Be studija Hofvind i sur. pokazala je prosječno vrijeme potrebno za analizu slikovnih podataka S-MMG-a i DBT-a od 66 s, dok je za MMG vrijeme iznosilo 39 s [53]. Skaane i sur. su u istraživanju programa probira izmjerili prosječno vrijeme analize od 91 s za MMG i DBT, u usporedbi s 45 s za MMG [49]. Dang i sur. su pokazali prosječno vrijeme analize slikovnih podataka od 2,8 min (raspon: 1,5-4,2 min) za DBT i MMG, u odnosu na 1,9 min (raspon: 1,1-3,0 min) za MMG [54]. Vrijeme potrebno za analizu slikovnih podataka MMG-a i DBT-a je različito u spomenutim istraživanjima, prvenstveno odražavajući razlike u nacionalnim programima probira, protokolima prikazivanja slikovnih podataka te metodološkim pristupima mjerenju vremena potrebnog za analizu slikovnih podataka. Ipak, svi dostupni podaci potvrđuju činjenicu da analiza slikovnih podataka DBT-a zahtijeva približno dvostruko više vremena u usporedbi s MMG-om. U programima probira, koji podrazumijevaju brzi obrtaj velikog broja nalaza te kod kojih je dvostruko očitavanje nalaza standardna praksa, dvostruko duže vrijeme potrebno za analizu slikovnih podataka može značajno narušiti radni tijek, rezultirati prekomjernim opterećenjem liječnika, povećanim rizikom od kognitivnog zamora i profesionalnog sagorijevanja (engl. burnout), odnosno u konačnici može negativno utjecati na učinkovitost i kvalitetu programa probira [55,56].

1.4. Magnetska rezonancija dojki

Magnetska rezonancija dojki je relativno nova metoda slikovne dijagnostike, uvedena kasnih 1980-tih godina, koja uključuje primjenu kontrastnog sredstva u svrhu detekcije karcinoma, koristeći svojstvo stvaranja novih, patoloških krvnih žila, karakteristično za većinu zloćudnih tumora dojki. MR dojki omogućuje visokorezolucijski slojevni prikaz mekotkivnih struktura, osiguravajući izvrsnu kontrastnost tkiva, a temelji se na principu ekscitacije jezgara atoma vodika u tkivima primjenom elektromagnetskih valova, u kontekstu jakog statičkog magnetskog polja. Jačina generiranog signala uvjetovana je mobilnošću i magnetskim okruženjem atoma vodika unutar molekula vode i masti, o čemu ovisi prikaz različitih tkiva unutar dojke.

Ranija istraživanja pokazala su gotovo 100%-tnu osjetljivost MR-a za detekciju karcinoma, no uz manju specifičnost u odnosu na MMG, što se prvenstveno pripisuje lažno pozitivnim nalazima uslijed postkontrastne opacifikacije žljezdanog parenhima dojke [57]. Novija istraživanja pokazuju da je MR metoda slikovne dijagnostike s najvećom osjetljivošću za detekciju karcinoma, od čak 75,2% do 100%, uz nešto nižu specifičnost, koja se kreće oko 81-98% [58]. S obzirom na to da ima nižu specifičnost, česti su lažno pozitivni nalazi na MR-u dojki, što dovodi do nepotrebnih dodatnih dijagnostičkih pretraga i biopsija. Međutim, MR dojki karakterizira izrazito visoka negativna prediktivna vrijednost (NPV) koja iznosi gotovo 100%, što ga čini izuzetno pouzdanom metodom u isključivanja malignosti [57]. Upravo ta dijagnostička pouzdanost predstavlja jednu od najznačajnijih prednosti MR-a u usporedbi s drugim metodama oslikavanja dojki. U slučajevima detekcije patoloških kalcifikacija na MMG-u, negativan nalaz MR pregleda ne isključuje prisutnost karcinoma, budući da kalcifikacije nisu vidljive MR-om. Stoga se indikacija za patohistološku verifikaciju temelji isključivo na morfološkim karakteristikama kalcifikacija procijenjenim mamografskim pregledom [59].

Preduvjeti za pravilno izvođenje MR-a dojki su uređaj jačine magnetskog polja od 1,5 ili 3 Tesla, kako bi se postigla adekvatna prostorna rezolucija, zavojnice predviđene za dojke s 4 do 16 kanala, a ponekad i posebnim kanalima za pazušnu jamu, i.v. primjena gadolinijskog kontrastnog sredstva, a poželjno je imati i dobre gradijente magnetskog polja i sustav koji podržava supresiju masti. Dizajn zavojnice za dojke omogućuje širenje tkiva dojke i sprječava artefakte gibanja izazvane disanjem. Prilikom izvođenja pretrage pacijentica je u položaju pronacije, dok dojke slobodno vise u otvorima zavojnice, s bradavicama usmjerenim prema dolje, uz minimalno naližeganje tkiva dojke na rubove zavojnice.

MR dojki se vremenom razvila iz isključivo morfološke metode s primjenom kontrastnog sredstva u multiparametrijsku metodu oslikavanja dojki, koja rutinski uključuje T2 mjerene slike, difuzijske sekvence (engl. diffusion-weighted imaging, DWI) i ADC mape (engl. apparent diffusion coefficient, ADC) te dinamičke postkontrastne slike. Ipak, temelj svakog MR protokola ostaje prekontrastna i postkontrastna T1 mjerena slika [60].

Protokol izvođenja MR-a dojki uobičajeno podrazumijeva inicijalnu akviziciju T2 mjerene slike, s ili bez saturacije masnog tkiva, čime se omogućava bolja vizualizacija anatomskih struktura dojke, morfologija lezije te evaluacija peritumoralnog edema. Standardna ravnina akvizicije je aksijalna, jer omogućuje bržu akviziciju u odnosu na sagitalnu ravninu te osigurava pregled obje dojke unutar istog prikaza. Nakon inicijalne T2 mjerene slike može slijediti akvizicija inverzijske slike (engl. turbo inversion recovery magnitude, TIRM ili engl. short inversion time inversion recovery, STIR), koja predstavlja vrstu T2 mjerene slike dizajniranu za supresiju signala masnog tkiva, pri čemu se tkivne strukture s višim udjelom vode prikazuju visokim signalom, što može povećati specifičnost MR-a za razlikovanje benignih od malignih lezija.

Potom slijedi akvizicija DWI sekvence, koja kvantificira nasumično kretanje molekula vode unutar tkiva, ovisno o mikrostrukтури tkiva i gustoći stanica, uz vrijednosti faktora b od 50 i 800. Karcinomi pokazuju smanjenu difuziju vode zbog povećane gustoće stanica, što rezultira visokim signalom na DWI sekvencama. ADC mapa je kvantitativna mjera difuzije izvedena iz DWI sekvence te automatski generirana putem softverskih algoritama radne stanice MR uređaja. DWI sekvenca trenutačno nije integrirana u BI-RADS leksikon, unatoč stavu EUSOBI-ja koji je smatra neizostavnim dijelom multiparametrijskog protokola te preporuča korištenje iste u svrhu bolje procjene lezije [61].

Sljedeća je T1 mjerena slika s ili bez saturacije masnog tkiva, koja osim što nadopunjava inicijalnu T2 mjerenu sliku, služi kao referentna osnova za suptrakcijsku analizu, odnosno služi kao negativ od kojeg će se iduće snimke suptrahirati.

Prije započinjanja pretrage, uspostavlja se i osigurava intravenski (i.v.) put u kubitalnoj veni dominantne ruke, odnosno ruke koja se nalazi nasuprot operirane dojke, postavljajući i.v. kateter širine 20 G (engl. Gauge). Gadolinijско kontrastno sredstvo se primjenjuje i.v. u dozi od 0,1 mmol/kg, korištenjem automatskog injektora pri brzini protoka od 2 mL/s. Nakon injekcije kontrastnog sredstva slijedi ispiranje venske linije bolusom 20 mL fiziološke otopine, a potom akvizicija najčešće pet uzastopnih dinamičkih T1 mjerenih slika, čiji je primarni cilj detekcija područja nakupljanja kontrastnog sredstva, odnosno područja postkontrastne opacifikacije. Primijenjeno kontrastno sredstvo skraćuje T1 vrijeme relaksacije te povećava intenzitet signala tkiva u kojem se nakuplja. Ključno je osigurati akviziciju prve postkontrastne T1 mjerene slike unutar 60 s do 90 s nakon aplikacije kontrastnog sredstva, budući da većina invazivnih karcinoma dojke postiže najveće nakupljanje kontrastnog sredstva unutar spomenutog vremenskog razdoblja. Jednostavnije, rani porast intenziteta signala ukazuje na veću gustoću malih krvnih žila, odnosno ukazuje na tumorsku angiogenezu. Kasnije postkontrastne T1 mjerene slike (dinamičko postkontrastno snimanje) služe za procjenu dinamike preuzimanja i ispiranja kontrastnog sredstva. Žljezdano tkivo dojke također može nakupljati kontrastno sredstvo, no uobičajeno kasnije od navedenog razdoblja. Stoga se detekcija i karakterizacija lezija temelji primarno na analizi opisanih dinamičkih postkontrastnih T1 mjerenih slika.

U slučajevima kada se inicijalna T1 mjerena slika izvodi bez supresije masnog tkiva, nužno je retrospektivno generirati suptrakcijske snimke iz prekontrastnih i postkontrastnih slika. Suptrakcijske snimke imaju značajnu dijagnostičku vrijednost kod snimanja sa supresijom masnog tkiva, jer olakšavaju diferencijaciju postkontrastno opacificiranih lezija od lezija s nativno visokim signalom na T1 mjerenim slikama [60,62].

Generiranje rekonstrukcija maksimalnog intenziteta (engl. maximum intensity projection, MIP) iz suptrakcijskih snimki dodatno olakšava vizualizaciju postkontrastno opacificiranih lezija i njihovu distribuciju unutar dojke. Međutim, interpretaciju ovih rekonstrukcija potencijalno kompromitiraju artefakti pomaka, engl. chemical shift artefakti te suboptimalna supresija masnog tkiva, što može rezultirati smanjenom osjetljivošću za detekciju malih lezija [63].

Akvizicija T1 mjerenih slika u točno određenom vremenskom razdoblju (jedna prije, a druge unutar i nakon 60-90 s nakon primjene kontrastnog sredstva) obično je dostatna za detekciju većine malignih lezija, što se može zaključiti i na temelju uspješnosti skraćenih protokola za MR dojki, dok se dodatne mjerene slike koriste u svrhu preciznije karakterizacije lezije, s ciljem smanjenja stope lažno pozitivnih i lažno negativnih nalaza [63,64].

Osnova za detekciju i karakterizaciju lezija na MR-u dojki su morfološki izgled lezije i njene kinetičke karakteristike. Dinamičko postkontrastno snimanje omogućuje analizu kinetičkih karakteristika preuzimanja i ispiranja kontrastnog sredstva, odnosno analizu kinetičkih krivulja. Razlikuju se tri osnovna tipa kinetičkih krivulja, definirana prema obrascu promjene intenziteta signala u kasnoj fazi. Tip I krivulje ili perzistentni uzorak, karakterizira kontinuirano nakupljanje kontrastnog sredstva i najčešće je povezan s benignim lezijama. Tip II krivulje ili plato, pokazuje stabilan intenzitet signala nakon inicijalnog brzog preuzimanja kontrastnog sredstva, a može se naći i kod benignih i kod malignih promjena. Tip III krivulje, karakterističan za maligne lezije, pokazuje brzo preuzimanje (engl. wash in) i brzo ispiranje (engl. wash out), što je posljedica specifičnih patofizioloških mehanizama u malignim tkivima [60,62]. Prema istraživanju Kuhl. i sur. provedenom na 230 pacijentica s 266 postkontrastno opacificiranih lezija, analizom kinetičkih krivulja utvrđeno je da karcinom dojke najrjeđe pokazuje tip I krivulje, u svega 6% slučajeva, tip II krivulje u 64% slučajeva, dok je najveća vjerojatnost malignosti zabilježena kod tipa III krivulje, s učestalošću od 87%. Osjetljivost metode iznosila je 91%, specifičnost 83%, PPV 77%, NPV 94% te dijagnostička točnost 86% [65].

Iako su navedeni obrasci izrazito korisni u diferencijaciji lezija, postoji određeno preklapanje u kinetičkim karakteristikama benignih i malignih promjena. Patofiziološki mehanizmi koji uvjetuju nakupljanje kontrastnog sredstva u tumorskim lezijama još uvijek nisu sasvim razjašnjeni, no poznate su neke osnovne činjenice koje objašnjavaju prednosti i ograničenja ove metode u detekciji i karakterizaciji lezija dojke. Maligne lezije induciraju angiogenezu sekrecijom čimbenika rasta, među

kojima ključnu ulogu ima vaskularni endotelni faktor rasta (engl. vascular endothelial growth factor, VEGF), koji stimulira proliferaciju postojeće mreže kapilara i razvoj novih krvnih žila. Neoangiogeneza ili stvaranje novih krvnih žila predstavlja ključan proces u rastu malignih lezija, omogućujući opskrbu kisikom i hranjivim tvarima te stvaranjem uvjeta za rast i širenje. Pritom je evidentan dvojak učinak na tumorsku progresiju, tumorskim stanicama je omogućena prijeko potrebna metabolička podrška, a endotelne stanice novostvorenih krvnih žila dodatno stimuliraju rast tumora sekrecijom čimbenika rasta. Krvne žile unutar tumorskog mikrookruženja pokazuju abnormalnu strukturu s povećanom propusnošću endotelnog sloja, što ima dvostruki učinak na nakupljanje kontrastnog sredstva. S jedne strane, veći broj i gustoća krvnih žila omogućuje pojačan utok kontrastnog sredstva u tumorsko tkivo, dok povećana vaskularna propusnost stijenke dovodi do brže ekstrasvazacije kontrastnog sredstva iz intravaskularnog prostora u intersticij tumora [66].

Iako rezultati istraživanja koja ispituju povezanost gustoće krvnih žila i nakupljanja kontrastnog sredstva na porast intenziteta signala na T1 mjerenim slikama ostaju kontradiktorni, možemo zaključiti da nakupljanje kontrastnog sredstva ovisi o kompleksnoj interakciji više faktora, od kojih se izdvajaju propusnost krvnih žila, brzina difuzije kontrastnog sredstva, sastav i količina izvanstaničnog matriksa te relaksacijska svojstva tkiva.

Dodatni dijagnostički izazov predstavlja činjenica da povećana gustoća krvnih žila i kapilarna propusnost nisu specifični isključivo za maligne lezije. Naime, žljezdani parenhim dojke može nakupljati kontrastno sredstvo, osobito u sredini menstrualnog ciklusa. Međutim, u odnosu na maligne lezije žljezdani parenhim obično sporije nakuplja i sporije otpušta kontrastno sredstvo [67]. Zbog toga se pacijenticama generativne dobi preporuča MR pregled dojki učiniti između 5. i 12. dana menstrualnog ciklusa, kada je najpogodnija razina hormona za prikaz vaskulariziranih tvorbi unutar dojke.

Nadalje, brojne benigne lezije, poput fibroadenoma ili upalnih promjena, mogu pokazivati znakove hipervaskularnosti i pojačane perfuzije te stoga i postkontrastnu opacifikaciju, što otežava interpretaciju nalaza. Promjene nakon operativnog zahvata i radioterapije također utječu na interpretaciju. Stoga, iako ubrzano nakupljanje kontrastnog sredstva može biti značajan indikator malignosti, ovaj parametar nije isključivo vezan uz maligne lezije te zahtijeva korelaciju s drugim morfološkim i funkcionalnim karakteristikama lezije.

Istovremeno, postoje i maligne lezije sa vrlo blagim nakupljanjem kontrastnog sredstva ili potpunim izostankom opacifikacije, prisutne u približno 10% slučajeva, pri čemu su najčešće zastupljeni invazivni lobularni karcinom (engl. invasive lobular carcinoma, ILC) te scirozni (dezmoplastični) tip invazivnog dukalnog karcinoma [66,68,69].

Indikacije za MR dojki uključuju obradu i preoperativnu procjenu proširenosti biopsijom dokazanih karcinoma dojke, praćenje učinka neoadjuvantnog liječenja (prije, za vrijeme i po završetku provedenog liječenja), nepoznati primarni tumor kod metastatski promijenjenih limfnih čvorova u pazušnoj jami, procjenu silikonskih i nesilikonskih umetaka dojke, suspektu rezidualnu bolest nakon učinjenog operativnog zahvata na dojci, praćenje pacijentica visokog rizika za razvoj karcinoma dojke (BRCA 1 i 2 mutacija ili mutacija drugih onkogenih povezanih s karcinom dojke, ili anamnestički podatak o postojanju prvog srodnika s karcinomom dojke), pozitivnu osobnu anamnezu na atipičnu duktalnu hiperplaziju (engl. atypical ductal hyperplasia, ADH) i lobularnu intraepitelnu neoplaziju (engl. lobular intraepithelial neoplasia, LIN), karakterizaciju lezija nesigurnog malignog potencijala (B3 lezija), pacijentice koje su prije 30. godine života primile radijacijsku terapiju u području prsnog koša, razlika u veličini tumora za >1 cm temeljem konvencionalnih metoda (MMG-a i UZV-a), porast tumorskih markera u pacijentica koje su preboljele karcinom dojke, a drugi modaliteti oslikavanja su negativni, uključujući i PET/CT, pacijentice kod kojih nakon provedenog neoadjuvantnog liječenja nije nastupio potpuni odgovor na primijenjeno liječenje (MR je indicirano učiniti godinu dana nakon završetka radioterapije), dijagnoza duktalnog in situ (DCIS) ili invazivnog karcinoma kod pacijentica mlađih od 50 godina, bez obzira na veličinu tumora te iscjedak iz bradavice [9].

Iako prema smjernicama EUSOBI-ja iz 2015.g. nejasni nalazi MMG-a i UZV-a više ne spadaju u indikacije za MR dojki, MR pregled se vrlo često radi s ciljem rješavanja nejasnih nalaza (engl. problem solving method), osobito zbog činjenice da MR dojki ima osjetljivost od 99% uz NPV od 100% u evaluaciji nejasnih nalaza, odnosno isključivanju postojanja maligne lezije [57,70]. Hrvatske smjernice za radiološko dijagnosticiranje i praćenje bolesnika oboljelih od raka dojke iz 2022.g. također ne navode nejasne nalaze MMG-a i UZV-a u indikacijama za MR dojki [9].

Svrha preoperativnog MR-a dojki je procjena proširenosti bolesti, odnosno detekcija dodatnih lezija u dojci, osobito kod sumnje na multifokalni (više žarišta tumora unutar jednog kvadranta dojke) ili multizarišni (više žarišta tumora u više kvadranta dojke ili na udaljenosti od više od 4 cm) proces. Meta analiza 50 istraživanja, koju su proveli Plana i sur. je pokazala da je čak 65% MR-om detektiranih dodatnih lezija, a koje nisu bile detektirane MMG-om ili UZV-om, maligno, a kod 20% pacijentica takav je nalaz utjecao na odabir modaliteta daljnjeg liječenja. Ciljani UZV pregled nakon učinjenog MR-a u 57,5% slučajeva omogućava detekciju i biopsiju lezija, osobito onih koje su se na MR-u prezentirale kao mase [71]. U slučajevima kad se lezija ne uspije uočiti ciljanim dodatnim UZV pregledom, potrebno je učiniti biopsiju navođenu MR uređajem. Također, preoperativni MR dojki u 2-4% slučajeva detektira sinkroni maligni proces u drugoj dojci, a najčešće se radi od karcinomima manjih dimenzija (<1 cm) i u 30% slučajeva o DCIS-u [60,72]. Ipak, valja napomenuti da više od 20% dodatnih lezija otkrivenih MR-om predstavlja benigne promjene, što donekle umanjuje specifičnost metode.

Nadalje, MR dojki je najosjetljivija metoda za mjerenje veličine tumora, pri čemu se u čak 75% slučajeva procjena veličine na MR-u podudara (unutar 1 cm razlike) s veličinom tumora na patohistološkom (PH) nalazu nakon operativnog zahvata, što je značajno bolje u usporedbi s procjenom veličine na MMG-u ili UZV-u. Međutim, točnost se smanjuje kod većih karcinoma, kao i kod onih koji se na MR-u prezentiraju kao areali opacifikacije koji ne zadovoljavaju kriterij mase (engl. Non-mass enhancement, NME). Navedeno je osobito važno kod ILC-a koji su na MMG-u i UTZ-u često podcijenjene veličine zbog svog specifičnog rasta poput paukove mreže, što uz činjenicu da su često multifokalni i bilateralni, potkrijepljuje pravilo da se svakoj pacijentici s PH dokazanim ILC-om učini MR dojki. Također, prednost MR-a u procjeni veličine izražena je i kod invazivnih karcinoma s in situ komponentom, ali i kod DCIS-a, osobito lezija visokog stupnja, dok mali DCIS tumori koji se prezentiraju kalcifikacijama na MMG-u, ne moraju biti detektirani MR-om [57,60,73]. Točna preoperativna procjena veličine karcinoma ključna je za odabir adekvatne vrste liječenja. Mogućnost izvođenja poštenog kirurškog zahvata ovisi o odnosu veličine karcinoma i volumena dojke, a veličina karcinoma, između ostalog, igra značajnu ulogu u odluci o primjeni neoadjuvantne terapije, pri čemu se ista preporuča kod onih većih od 2 cm [74]. Zbog bolje procjene veličine karcinoma preoperativni MR dojki smanjuje postotak pozitivnih rubova nakon operativnog zahvata, odnosno smanjuje postotak ponovnih ekscizija i operacija s 13,4% na 8% [73].

MR dojki je najosjetljivija metoda u praćenju učinka, odnosno procjeni odgovora na neoadjuvantno liječenje, kad se izvodi prije, za vrijeme i po završetku sustavnog liječenja. Procjena odgovora vrši se prema standardiziranim kriterijima (engl. Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, RECIST) te se može postići potpuni ili djelomični odgovor, odnosno može se raditi o stabilnoj bolesti ili pak progresiji [75]. Promjene volumena karcinoma statistički su značajnije povezane sa stopom preživljenja bez relapsa bolesti u odnosu na promjene njegovog promjera. Štoviše, upravo je smanjenje volumena pokazalo najveću prediktivnu vrijednost za postizanje potpunog odgovora, već nakon prvog ciklusa neoadjuvantne kemoterapije (NAK) [76,77]. Važnost MR pregleda je i u detekciji mogućeg izostanka odgovora na NAK u ranoj fazi liječenja, što omogućuje pravovremenu promjenu kemoterapijskog režima ili pristupanje operativnom zahvatu. Nadalje, MR pregled omogućuje i praćenje promjena u dinamici preuzimanja i otpuštanja kontrastnog sredstva, pri čemu je rano smanjenje intenziteta opacifikacije lezije važan prediktor odgovora na terapiju [78]. Također, porast signala na ADC mapi pokazao se pouzdanim pokazateljem povoljnog terapijskog odgovora, s osjetljivošću od 88% i specifičnošću od 79% [79]. Specifičnost MR pregleda po završetku neoadjuvantnog liječenja je akvizicija šest uzastopnih dinamičkih T1 mjerenih slika, kako bi se omogućila bolja diferencijacija rezidualnog tumorskog tkiva od fibroze u ležištu tumora i preciznije procijenio morfološki odgovor na primijenjenu terapiju, a sukladno tome i planirao adekvatan operativni zahvat.

U slučaju metastatski promijenjenih limfnih čvorova u pazušnoj jami uz nepoznati primarni tumor, indicirano je učiniti MR dojki, koji u 60% slučajeva detektira primarni tumor, inače nedetektabilan na MMG-u i UZV-u. Na taj način utječe na odabir liječenja, osobito zbog izbjegavanja nepotrebnih opsežnih operativnih zahvata [80].

Kod žena s izrazito gustim žljezdanim parenhimom dojki, koje imaju prosječan rizik za razvoj karcinoma dojke, izostanak dijagnosticiranja klinički značajnih karcinoma MMG-om i DBT-om predstavlja značajan dijagnostički izazov. S obzirom na to da postojeći, isključivo mamografski program probira, ne omogućuje adekvatnu dijagnostičku pouzdanost u ovoj populaciji, EUSOBI preporučuje dodatni probir, po mogućnosti MR-om dojki jer postoje dokazi prve razine koji podržavaju učinkovitost ove metode. Preporučuje se da se dodatni probir MR-om dojki ponudi ženama u dobi od 50 do 70 godina s izuzetno gustim žljezdanim parenhimom, najmanje svake 4 godine, a po mogućnosti svake 2-3 godine. MR pregled se može koristiti kao samostalna metoda probira, bez prethodno učinjene MMG. Preporuča se također da se, u slučajevima kada probir MR-om nije dostupan, kao alternativa učine MMG i UZV, uz adekvatno informiranje pacijentica o različitim razinama dijagnostičke točnosti navedenih metoda.

Iako navodi da MR pregled povećava stopu detekcije karcinoma i kod pacijentica s heterogenim žljezdanim parenhimom dojki, a koje čine oko 40% populacije u programima probira, u usporedbi sa pacijenticama s izrazito gustim žljezdanim parenhimom koje čine tek 8%, EUSOBI trenutno ne preporučuje dodatni probir u ovoj populaciji. Razlog tome je što omjer koristi i rizika još uvijek nije dovoljno jasan te zahtjeva dodatna istraživanja [81].

Indikacija za MR dojki je i praćenje pacijentica s visokim rizikom za razvoj karcinoma dojke (rizik >20%). U opisanu skupinu spadaju nositeljice mutacija (BRCA1, BRCA2, PALPB2, TP52, PTEN, CHECK2, CDH1, ATM i STK11). Većina istraživanja populacije pacijentica visokog rizika za razvoj karcinoma dojke usmjerena je na nositeljice BRCA1/BRCA2 mutacija, kod kojih MR dojki pokazuje osjetljivost za detekciju karcinoma između 75,2% i 100%, a specifičnost između 83% i 98,4% [82]. MR pregled dojki preporuča se i pacijenticama koje su u dobi od 10. do 30. godine bile podvrgnute radioterapiji, najčešće zbog limfoma [57,60].

MR pregled ima niz apsolutnih i relativnih kontraindikacija koje je nužno poznavati. Detaljno ispitivanje anamneze pacijentice i poštivanje sigurnosnih protokola ključni su za smanjenje rizika i osiguravanje sigurnog izvođenja pregleda. Apsolutne kontraindikacije uključuju prisutnost metalnih implantata, poput intrakranijskih aneurizmatičkih kopči, metalnih stranih tijela ili šrapnela, koji u jakom magnetskom polju mogu izazvati ozbiljne komplikacije poput pomicanja ili zagrijavanja metala. Također, pacijentice s ugrađenim elektrostimulatorima srca, srčanim kardioverter-defibrilatorima i starijim modelima neurostimulatora i kohlearnih implantata, kao i implantata u srednjem uhu, ne smiju

biti podvrgnute MR pregledu jer magnetsko polje može uzrokovati nepravilan rad ili pregrijavanje uređaja. Međutim, uređaji novije generacije su MR kompatibilni i dopuštaju oslikavanje pod strogo kontroliranim uvjetima. Iako su moderni ortopedski implantati u većini slučajeva kompatibilni s MR-om, neki stariji ili feromagnetni implantati, osobito oni smješteni blizu vitalnih struktura, mogu uzrokovati značajne artefakte ili, u rijetkim slučajevima, toplinske ozljede. Tetovaže i trajna šminka koje sadrže metalne pigmente mogu se zagrijati tijekom MR pretrage, što može uzrokovati nelagodu, iritaciju ili opekline, stoga pacijentice treba individualno procijeniti prije izvođenja pretrage.

Uz apsolutne kontraindikacije, postoje i relativne kontraindikacije za MR pregled, koje zahtijevaju individualnu procjenu koristi i rizika. Klaustrofobija može onemogućiti izvođenje pretrage jer pacijentice moraju ostati u uskom prostoru tijekom duljeg vremenskog razdoblja. U takvim slučajevima može se razmotriti mogućnost sedacije ili primjene anksiolitika, kao i upotreba alternativne metode oslikavanja dojki. MR pregled se općenito izbjegava tijekom trudnoće, osobito u prvom tromjesečju, budući da dugoročni učinci jakog magnetskog polja na razvoj fetusa nisu u potpunosti poznati. Oprez je potreban i kod dojilja, a pregled se provodi isključivo ako očekivana klinička korist nadmašuje potencijalne rizike, dok se primjena kontrastnog sredstva na bazi gadolinija u pravilu izbjegava, osim u iznimnim situacijama. U pacijentica s teškim oštećenjem bubrežne funkcije (glomerularna filtracija <30 mL/min/1,73 m²), primjena gadolinijskog kontrastnog sredstva je kontraindicirana zbog rizika od razvoja nefrogene sistemske fibroze, rijetkog, ali ozbiljnog stanja [83].

Pacijentice s anamnezom teških alergijskih reakcija na kontrastna sredstva također zahtijevaju pažljivu procjenu rizika i moguću premedikaciju ukoliko je primjena kontrastnog sredstva nužna.

Trajanje MR-a dojki je 20 do 40 minuta, dok se koristeći skraćene protokole snimanja, skraćuje na manje od 10 minuta, bez negativnog utjecaja na dijagnostičku točnost pretrage, čime se pokušava MR pregled učiniti dostupnijim što većem broju pacijentica [63,64]. Prema istraživanju Savaridas i sur., prosječno vrijeme potrebno za analizu slikovnih podataka MR-a dojki iznosi 20,63 min (raspon od 10 min do 45 min) [84].

Prema cjeniku DTP-a u SKZZ-u Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje, koji je na snazi od 1.7.2024.g., cijena MR pregleda iznosi 212,16 eura [20].

Visoka cijena pretrage, ograničena dostupnost uređaja, dugo vrijeme izvođenja pretrage, kao i vrijeme potrebno za očitavanje dobivenih slikovnih podataka, nedostatak educiranog osoblja te prisutnost brojnih kontraindikacija za izvođenje pregleda predstavljaju značajna ograničenja u primjeni ove metode, što je potaknulo istraživanja usmjerena na identifikaciju dodatnih mamografskih tehnika uz primjenu kontrastnog sredstva. Iako primjena jodnog kontrastnog sredstva poboljšava uočljivost hipervaskularnih tumora na MMG-u, preklapanje s gustim žljezdanim tkivom i dalje može otežavati

detekciju manjih, postkontrastno opacificiranih tumorskih lezija. Ovaj dijagnostički izazov rezultirao je razvojem tehnika suptrakcije, odnosno razvojem kontrastne mamografije.

1.5. Kontrastna mamografija

Kontrastna mamografija (engl. Contrast-Enhanced Mammography, CEM) novija je radiološka dijagnostička metoda, koja se kao i MR dojki, temelji na procjeni tumorske angiogeneze te uz detekciju morfoloških promjena, daje informaciju i o funkcionalnim promjenama. Glavna razlika u odnosu na MR dojki je primjena jednog kontrastnog sredstva, koje se intravenski primjenjuje neposredno prije izvođenja pretrage.

Američka agencija za hranu i lijekove (engl. Food and Drug Administration, FDA) odobrila je CEM za komercijalnu upotrebu 2011. godine te se od tada smatra obećavajućom radiološkom metodom.

Iako do sada nisu objavljena multicentrična istraživanja koja definiraju i standardiziraju protokol izvođenja CEM-a, uključujući koncentraciju i dozu kontrastnog sredstva, brzinu ubrizgavanja i vremenski interval između primjene kontrastnog sredstva i akvizicije slikovnih podataka, postoje opće prihvaćene smjernice [85]. Prije započinjanja pretrage uspostavlja se i osigurava i.v. put u kubitalnoj veni dominantne ruke, odnosno ruke koja se nalazi nasuprot operirane dojke, postavljajući i.v. kateter širine 20 G. I.v. put ostaje uspostavljen i osiguran tijekom trajanja pretrage te 15-30 min nakon završetka pretrage, a pacijentice se nadzire čitavo vrijeme kako bi se omogućilo pravovremeno reagiranje u slučaju pojave neželjene reakcije na jedno kontrastno sredstvo.

Intravenski se primjenjuje neionsko, niskoosmolarno jedno kontrastno sredstvo koncentracije 300-370 mgI/ml, u dozi od 1,5 ml/kg tjelesne težine, uz maksimalnu dopuštenu dozu od 150 mL. Preporuča se primjena kontrastnog sredstva putem automatskog injektora brzinom ubrizgavanja 2-3ml/s, nakon čega slijedi ispiranje i.v. puta fiziološkom otopinom, najčešće u dozi od 20 ml, istom brzinom, zbog pojačanja otpuštanja kontrastnog sredstva te točnije raspodjele u tkivu. U ovoj fazi izvođenja CEM-a dojka nije komprimirana.

Akvizicija slikovnih podataka započinje unutar 2 min do 2,5 min nakon i.v. primjene kontrastnog sredstva, odnosno nakon vremena potrebnog da se tkivo dojke opacificira kontrastnim sredstvom [86]. Dojka se pozicionira na mamografski uređaj te se uz kompresiju pomoću kompresijske ploče, izvode standardne mamografske projekcije. Po svakoj akviziciji se dobiju uparene niskoenergetske (engl. low-energy, LE) i visokoenergetske (engl. high-energy, HE) CC i MLO projekcije svake dojke [9]. Iako neke ustanove preferiraju započeti pretragu dojkom u kojoj se nalazi sumnjiva lezija, kako bi se uočila rana opacifikacija i izbjegli lažno negativni nalazi uslijed ranog ispiranja kontrastnog sredstva iz lezije,

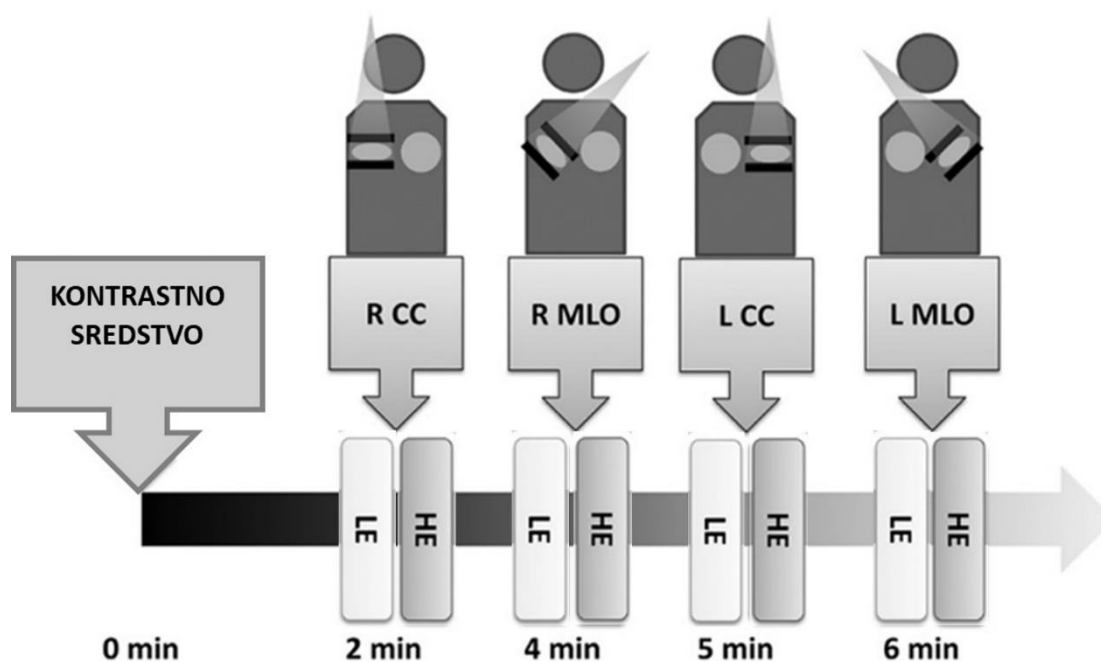
protokol pretrage nije standardiziran. Na temelju stručnog mišljenja i iskustava većine ustanova, optimalni redoslijed akvizicije slikovnih podataka obično slijedi uobičajen postupak kod standardne mamografije. Postupak započinje dojkom u kojoj se nalazi sumnjiva lezija, a zatim slijedi oslikavanje dojke koja ima uredan nalaz. Kako bi se spriječilo prskanje i kontaminacija detektora ili tkiva dojke kontrastnim sredstvom, preporučuje se da medicinsko osoblje nosi zaštitne rukavice tijekom postupka te ih skine između primjene kontrastnog sredstva i pozicioniranja pacijentice. Alternativno, jedan djelatnik može biti zadužen za primjenu kontrastnog sredstva, dok drugi pozicionira pacijenticu za snimanje.

Tijekom izvođenja CEM-a proces akvizicije LE i HE slikovnih podataka odvija se u brzom slijedu, dok dojka ostaje komprimirana. Rendgenski spektar niskoenergetskog zračenja odgovara onome korištenom u digitalnoj mamografiji, pri naponu 23-32 kVp. Kao anodni materijali najčešće se koriste molibden, rodij ili volfram, dok se za filtere primjenjuju molibden, rodij ili srebro [9,86]. Zbog svojih tehničkih karakteristika, LE projekcija može učinkovito zamijeniti MMG, pri čemu se održava podjednaka dijagnostička točnost [87]. HE projekcija koristi viši napon u rasponu od 45 kVp do 49 kVp, slične anodne materijale, a za filtere se primjenjuju titan ili bakar. Ove projekcije nisu namijenjene za dijagnostičke svrhe, već služe u računalnoj obradi slikovnih podataka, čime se generiraju rekombinirane projekcije (engl. recombined images, RC). Rekombinirane projekcije nastaju oduzimanjem niskoenergetskih od visokoenergetskih projekcija, u svrhu poništavanja signala iz pozadinskog tkiva te naglašavanja područja opacifikacije kontrastnim sredstvom.

CEM koristi tehniku dvostruke energije (engl. Dual energy, DE) koja se temelji u razlici atenuacije rendgenskog snopa između tkiva dojke i joda, u cilju boljeg prikaza područja unosa kontrastnog sredstva koja mogu biti povezana s karcinomom dojke. Kada energija fotona dostigne vrijednost koja je dovoljna za izbacivanje elektrona iz K ljuske joda (pri izloženosti visokim energijama), vjerojatnost apsorpcije fotona povećava se pet puta, a zatim opada s daljnjim porastom energije fotona. Ovaj fenomen poznat je kao K-apsorpcijski rub joda (33,2 keV). Prilikom akvizicije pri visokim energijama, većim od energije vezanja K ljuske te korištenjem dobivenih slikovnih podataka za računalnu obradu rekombinirane projekcije, moguće je identificirati područja pojačanog nakupljanja joda, dok se pozadinsko tkivo koje nije nakupilo jod, učinkovito eliminira.

Unutar osam minuta od početka pregleda mogu se učiniti i odgođene CC i MLO projekcije dojke u kojoj se nalazi sumnjiva lezija, a koje služe za procjenu dinamike opacifikacije. Ukupno vrijeme trajanja kompresije dojke tijekom pojedinačnog snimanja ovisi o gustoći žljezdanog tkiva i debljini dojke te može varirati od 2 s do 20 s. Ukupno vrijeme trajanja pretrage iznosi 8-10 min [9,86].

U konačnici, specijalist kliničke radiologije, nakon učinjenog CEM pregleda, analizira sveukupno 8 standardnih projekcija, LE i RC CC i MLO projekcije desne te istovjetne projekcije lijeve dojke.



Slika 1. Postupak izvođenja CEM-a u Centru za prevenciju i dijagnostiku kroničnih nezaraznih bolesti Doma zdravlja Primorsko-goranske županije.

Posljedično većem broju ekspozicija, veći je i AGD. Za MMG iznosi do 3 mGy po projekciji, dok se za CEM procjenjuje da je oko 1,5 puta veći po projekciji, odnosno za 20% do čak 80% veći u odnosu na standardnu MMG te podjednak ili do 48% veći u odnosu na DBT, ovisno o istraživanjima. Gennaro i sur. su objavili istraživanje kojim su dokazali 30% povećanje doze za CEM u odnosu na MMG, uz podjednaku dozu u odnosu na DBT, James i sur. zabilježili su čak 70% veću dozu u odnosu na MMG te oko 33% veću u odnosu na DBT, dok su Fusco i sur. izvijestili o 22-26% manjoj dozi u odnosu na DBT, ovisno o projekciji CEM-a [88-90]. Iako su vrijednosti AGD-a kod CEM-a veće, i dalje su unutar granica prihvatljivosti propisanih Pravilnikom o uvjetima za primjenu izvora ionizirajućeg zračenja u svrhu medicinskog i nemedicinskog ozračenja te stoga ne bi trebale predstavljati prepreku široj primjeni CEM-a [24].

S druge strane, istraživanje Nicosia i sur. u kojem je uspoređena izloženost zračenju prilikom oslikavanja dojki CEM-om i MMG-om s jednom DBT projekcijom kod 56 pacijentica, pokazalo je značajno niži AGD kod CEM-a (4,24 mGy u odnosu na 5,55 mGy), uz podjednaku snagu kompresije dojke [91]. Druga istraživanja su pokušala preciznije odrediti razlike u dozi zračenja s obzirom na gustoću dojki. Primjerice, istraživanje Bicchieri i sur. je analiziralo 173 nalaza CEM-a i pokazalo niže doze zračenja kod pacijentica s gustim žljezdanim parenhimom (medijan vrijednosti AGD-a od 4,2 mGy za guste dojke) u usporedbi s onima koje imaju dojke manje gustoće (medijan vrijednosti AGD-a od 4,7 mGy za

masno infiltrirane dojke, uz $P=0,039$) [92]. Ovo je otkriće osobito važno s obzirom na to da se CEM razmatra kao potencijalna metoda probira pacijentica s gustim tkivom dojki. Također, u tijeku su istraživanja o razvoju tehnika koje bi mogle dodatno smanjiti dozu zračenja CEM-a [93].

Niskoosmolarno jodno kontrastno sredstvo koje se koristi kod CEM-a može izazvati alergijske reakcije, no teške reakcije su iznimno rijetke. Sustavni pregled Zanarda i sur., koji je obuhvatio 14 012 pacijentica koje su podvrgnute CEM-u, zabilježio je nuspojave u svega 30 pacijentica, odnosno u 0,82% ispitanog uzorka, uključujući jednu tešku, koja, međutim, nije bila smrtonosna [94]. Nuspojave nakon primjene gadolinijskog kontrastnog sredstva (engl. Gadolinium-based contrast agent, GBCA) kod MR pregleda su približno sedam puta rjeđe i najčešće blage [95]. Kod pacijentica s anamnezom alergijske reakcije na jodno kontrastno sredstvo, treba razmotriti alternativnu slikovnu metodu, poput MR-a dojki.

Indikacije za CEM prikazane su u Tablici 1 [96].

Tablica 1. Indikacije za CEM.

Indikacija	Kratko obrazloženje
metoda izbora kod postojanja kontraindikacija za MR dojki	kod pacijentica s kontraindikacijama za MR pregled
preoperativna procjena proširenosti karcinoma dojke	procjena veličine tumora, multifokalnosti, multicentričnosti i analiza suprotne dojke prije operativnog zahvata
nejasni nalazi ranije učinjenih dijagnostičkih pretraga, engl. <i>problem-solving</i> metoda	kod nejasnih nalaza na MMG-u i UZV-u
procjena odgovora na neoadjuvantnu kemoterapiju	praćenje učinka neoadjuvatne kemoterapije i procjena rezidualnog tumorskog tkiva prije operativnog zahvata

dodatna dijagnostička pretraga kod pacijentica s gustim žljezdanim parenhimom	kod pacijentica kod kojih MMG ima sniženu osjetljivost zbog gustog žljezdanog parenhima
nepoznato primarno sjelo tumora	metastatski limfni čvor u pazušnoj jami, bez poznatog primarnog sjela tumora
dijagnostička obrada abnormalnosti utvrđenih na probirnoj MMG, engl. <i>screening recalls</i> procjena simptomatskih pacijentica	daljnja evaluacija suspektних nalaza MMG-a u sklopu programa probira
probir visoko rizičnih pacijentica	pacijentice s doživotnim rizikom za razvoj karcinoma dojke jednakim ili većim od 20%
probir pacijentica srednjeg rizika	pacijentice s povećanim rizikom za razvoj karcinoma dojke, no manjim od 20%
pojava iscjetka iz bradavice	dodatna evaluacija kod pojave iscjetka iz bradavice, osobito ako je krvavi i unilateralni
probir nakon poštredne operacije dojke	praćenje pojedinih pacijentica nakon poštrednih operativnih zahvata, zbog ranog otkrivanja lokalnog recidiva
dijagnostička metoda kod poštredne operacije dojke s pozitivnim kirurškim rubom	evaluacija rezidualnog tumorskog tkiva nakon nepotpune kirurške resekcije
probir pacijentica prosječnog rizika	pacijentice bez poznatih čimbenika rizika, ali kod kojih je potrebna dodatna dijagnostička sigurnost

Implementacija CEM-a zahtijeva prilagodbu radnog procesa cijelog tima uključenog u obradu pacijentica s bolestima dojke, što može predstavljati izazov za ustanove s ograničenim kadrovskim i

tehničkim resursima. Kao i kod drugih pretraga koje koriste jedna kontrastna sredstva, prije pregleda je potrebno prikupiti anamnestičke podatke te procijeniti rizik od alergijske reakcije na kontrastno sredstvo i rizik akutne bubrežne ozljede inducirane kontrastnim sredstvom (engl. Contrast-associated acute kidney injury, CAAKI). CAAKI se definira kao smanjenje bubrežne funkcije koje se javlja unutra 48 sati nakon primjene jednog kontrastnog sredstva. U određenim slučajevima može biti potrebno dodatno ispitivanje laboratorijskih parametara bubrežne funkcije, što može dovesti do kašnjenja pretrage. Nužna je i edukacija osoblja kako bi se osiguralo pravilno provođenje postupka, uključujući postavljanje intravenskog puta od strane medicinske sestre ili drugog zdravstvenog djelatnika, primjerice radiološkog tehnologa. Također, liječnik, specijalist kliničke radiologije mora biti prisutan tijekom cijelog postupka kako bi mogao pravovremeno reagirati u slučaju pojave alergijske reakcije na kontrastno sredstvo. Organizacijski zahtjevi, uključujući potrebu za dodatnim osobljem i infrastrukturom, mogu ograničiti primjenu CEM-a u ustanovama s manjim kapacitetima [97].

Prema cjeniku DTP-a u SKZZ-u Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje, koji je primjenjiv od 1.7.2024.g., cijena CEM-a iznosi 189,70 eura [20].

Trenutne prepreke za širu kliničku primjenu CEM-a uključuju rizike povezane s primjenom jednog kontrastnog sredstva, izloženost većoj dozi zračenja, organizacijske i vremenske izazove u svakodnevnom radu, probleme s nadoknadom troškova od strane zdravstvenog osiguranja te potrebu za dodatnim istraživanjima koja bi potvrdila učinkovitost CEM-a u različitim kliničkim indikacijama i rezultirala uspostavom smjernica. Unatoč opisanim ograničenjima, CEM je metoda oslikavanja dojki s velikim potencijalom za široku primjenu, u probiru, dijagnostici i navođenju biopsijskih postupaka kod karcinoma dojke.

1.6. Usporedba magnetske rezonancije dojki i kontrastne mamografije

Metode oslikavanja dojki uz primjenu kontrastnog sredstva postižu najvišu dijagnostičku učinkovitost, neovisno o gustoći žljezdanog parenhima te bi se trebale smatrati neizostavnim dijelom standardnog dijagnostičkog algoritma. Dok su protokoli izvođenja i standardizacija interpretacije nalaza MR pregleda dojki već u potpunosti uspostavljeni, standardizacija za noviju metodu, CEM još je u procesu razvoja. Nadalje, postoji obilje dokaza koji potvrđuju superiornost MR-a dojki u odnosu na ostale modalitete oslikavanja, etabliirajući ovu metodu kao najučinkovitiju u procjeni proširenosti karcinoma dojke, praćenju odgovora na neoadjuvantnu sustavnu terapiju, rješavanju dijagnostičkih dilema, probiru pacijentica s visokim rizikom za razvoj karcinoma dojke, probiru pacijentica s izrazito gustim žljezdanim parenhimom, kao i u evaluaciji implantata. S druge strane, klinički podaci o primjeni CEM-

a u ovim indikacijama zasad su ograničeni ili nepostojeći, iako preliminarni rezultati ukazuju na obećavajući potencijal metode.

Standardiziran način interpretacije i pisanja nalaza MR-a dojki integriran je u BI-RADS leksikon počevši od njegovog četvrtog izdanja iz 2003.g. [98]. U najnovijem, petom izdanju, iz 2013.g., osim morfološke analize postkontrastno opacificirane mase (s njenim oblikom, rubovima i karakteristikama opacifikacije) ili postkontrastno opacificiranog areala koji ne zadovoljava kriterij mase (engl. Non-mass enhancement, NME), s distribucijom i uzorkom opacifikacije, vjerojatnost malignosti lezije procjenjuje se i analizom kinetičkih krivulja nakupljanja kontrastnog sredstva [99]. DWI sekvenca trenutačno nije integrirana u BI-RADS leksikon, unatoč stavu EUSOBI-ja, a karakteristike lezije na T2 mjeranim slikama su samo dodatne karakteristike u leksikonu [61]. Također, BI-RADS leksikon ne uključuje algoritam odlučivanja koji bi usmjeravao dijagnostički proces. Međutim istraživanja Baltzer i sur. sugeriraju da bi primjena objektivnih algoritama odlučivanja, a koji uključuju morfološke i kinetičke BI-RADS karakteristike, omogućila standariziranu i pouzdanu interpretaciju nalaza MR-a. Stoga su razvili jednostavan i objektivan Kaisеров dijagram, koji u dva do tri jednostavna koraka vodi prema odgovarajućoj kategoriji rizika od malignosti ciljane lezije, koja potom može biti prevedena u objektivnu dijagnozu i preporuku daljnjeg kliničkog postupanja [100].

BI-RADS leksikon je 2022.g. dopunjen dodatkom za CEM koji detaljno opisuje standardiziran način interpretacije i pisanja nalaza. Lezije uočljive na CEM-u dijele se u tri skupine: lezije uočljive isključivo na LE projekcijama (čija se dijagnostička učinkovitost smatra usporedivom s MMG), postkontrastna opacifikacija vidljiva isključivo na RC projekcijama te lezije uočljive na LE projekcijama u kombinaciji s odgovarajućom postkontrastnom opacifikacijom na RC projekcijama. Karakteristike postkontrastne opacifikacije na RC projekcijama su jasno definirane te uključuju: masu (s njezinim oblikom, rubovima i karakteristikama opacifikacije), areal opacifikacije koji ne zadovoljava kriterij mase (engl. Non-mass Enhancement, NME) s distribucijom i uzorkom opacifikacije te asimetriju koja se opacificira (s uzorkom opacifikacije), kao i uočljivost lezije (niska, umjerena ili visoka) [101].

Više recentnih istraživanja procijenilo je dijagnostičke mogućnosti CEM-a u preoperativnoj procjeni proširenosti bolesti. Istraživanje Fallenberg i sur. je analiziralo točnost mjerenja veličine tumora na CEM-u i MR-u, koristeći patohistološku analizu postoperativnog uzorka kao referentni standard. Rezultati su pokazali da je korelacija između veličine lezije izmjerene na CEM-u i patohistološkom uzorku iznosila 0,733 ($P < 0,0001$), značajno više u usporedbi s onom dobivenom za MR, od 0,654 ($P < 0,0001$) [102]. Istraživanje Cheung i sur. je pokazalo vrijednosti koeficijenta korelacije za CEM i MR dojki od 0,77 i 0,84 (svi $P \leq 0,001$), čime su također potvrđene visoke razine podudarnosti između ovih slikovnih metoda i patohistološkog nalaza [103]. Nadalje, Lobbes i sur. su izračunali koeficijent korelacije za CEM od 0,905 ($P < 0,0001$), a za MR od 0,915 ($P < 0,0001$), a potom i utvrdili da MR, za

razliku od CEM-a, pokazuje tendenciju blagog precjenjivanja veličine tumorske lezije (prosječna razlika +2 mm). Osim toga, istražili su i potencijalnu korist dodatnog MR pregleda uz već učinjeni CEM, pri planiranju poštudnog kirurškog zahvata, uzimajući u obzir kirurški siguran rub promjera 1 cm. U provedenoj analizi, u niti jednom od 57 slučajeva, MR pregled nije pružio dodatne relevantne informacije koje bi imale utjecaj na procjenu veličine karcinoma [104]. Stoga, mjerenja veličine karcinoma CEM-om pokazuju visoku korelaciju i podudarnost s konačnim patohistološkim nalazom, uz točnost usporedivu s MR-om dojki.

Što se tiče detekcije dodatnih tumorskih lezija u istoj ili drugoj dojci, Jochelson i sur. su pokazali da, iako je MR-om otkriven veći broj dodatnih malignih lezija u usporedbi s CEM-om (22 u odnosu na 14), broj lažno pozitivnih nalaza bio je znatno veći (13 u odnosu na 2 kod CEM-a) [105]. Slične rezultate pokazalo je i istraživanje Taylor i sur., u kojem CEM-om nije detektirano 5 od 6 dodatnih karcinoma (2 invazivna duktalna karcinoma, 2 DCIS-a te invazivni lobularni karcinom), uslijed superpozicije tkiva i/ili izostanka postkontrastne opacifikacije (4 slučaja) te lokalizacije karcinoma izvan područja obuhvaćenog pregledom (1 slučaj), uz stopu lažno pozitivnih nalaza od 29%. MR pregled je detektirao svih 6 dodatnih karcinoma, ali uz stopu lažno pozitivnih nalaza od čak 49% [106]. Međutim, Fallenberga i sur. nisu uočili nikakvu razliku u osjetljivosti CEM-a i MR-a za detekciju dodatnih tumorskih lezija [102]. Bez obzira na to radi li se o primarnom karcinomu ili dodatnim lezijama, osjetljivost za detekciju karcinoma je usporediva između obje metode. Opisano potvrđuje i meta analiza Xiang i sur. koja je pokazala da je objedinjena osjetljivost metoda jednaka i iznosi 97%, dok je objedinjena specifičnost CEM-a u odnosu na MR značajno bolja te iznosi 66%, u odnosu na 52% [107]. Osjetljivost CEM-a i MR-a za detekciju dodatnih žarišta karcinoma dojke, u istoj ili drugoj dojci, je podjednaka. Ipak, primjenom CEM-a rizik od lažno pozitivnih nalaza u preoperativnoj procjeni proširenosti karcinoma dojke je manji.

Potencijalno ograničenje CEM-a u odnosu na MR dojki jest manji opseg područja prikaza (engl. field of view), što može povećati rizik od propuštanja lezija smještenih prepektoralno, u sasvim medijalnim dijelovima dojke te visoko u aksilarnom nastavku. Ako se tumor nalazi na tim lokacijama, potrebno je razmotriti MR dojki kao precizniju alternativnu pretragu za procjenu proširenosti maligne bolesti [108].

Također, poznato je da invazivni lobularni karcinomi na CEM-u pokazuju vrlo slabu postkontrastnu opacifikaciju, ili ista u potpunosti izostaje, kao i da su teško uočljivi na MMG-u, prvenstveno uslijed specifičnog načina širenja. Zbog ovih razloga, kao i nedostatka pouzdanih istraživanja usporedbe CEM-a i MR-a u ovoj indikaciji, sigurniji dijagnostički pristup kod pacijentica s ILC-om je primjena MR pregleda u svrhu preoperativne procjene proširenosti [69,109,110]. Također, CEM nije prikladan za evaluaciju integriteta silikonskih umetaka u dojnama, kao ni detekciju komplikacija povezanih s

umecima. MR dojki je dijagnostička metoda izbora u ovim indikacijama, uz akviziciju specifičnih sekvenci za evaluaciju umetaka [111].

Status limfnih čvorova u pazušnoj jami jedan je od ključnih prognostičkih čimbenika, pri čemu stopa ukupnog petogodišnjeg preživljenja opada s 98% na 85% u slučaju pojave metastaza. Stoga je precizna procjena aksilarnih limfnih čvorova u trenutku postavljanja dijagnozi od presudne važnosti. Europske smjernice preporučuju UZV za procjenu limfnih čvorova u pazušnim jamama kod svih pacijentica s patohistološki dokazanim karcinomom dojke [112]. Iako MR dojki omogućuje bolju vizualizaciju, uključujući dublje smještene limfne čvorove, njegova učinkovitost ovisi o potpunom prikazu ciljanog područja i odgovarajućem omjeru signala i šuma, što može biti ograničavajući čimbenik u do 40% slučajeva. Trenutačno ne postoje dokazi koji podupiru dodatnu primjenu MR-a dojki u evaluaciji limfnih čvorova u pazušnoj jami, nakon već učinjene ultrazvučne evaluacije [113].

Potencijalni nedostatak CEM-a u usporedbi s MR-om je i mogućnost propuštanja detekcije metastaza u intramamarnim limfnim čvorovima. Oni se ne nalaze u prikazanom području niti jedne od projekcija CEM-a, a UZV-om ih nije moguće evaluirati zbog njihovog položaja iza prsne kosti. Međutim, pitanje rutinske evaluacije i liječenja, pa tako i mogućih posljedica propuštanja detekcije metastatskih intramamarnih limfnih čvorova je kontroverzno. Razlozi prvenstveno uključuju vrlo nisku incidenciju metastaza u spomenutim limfnim čvorovima, osobito bez udruženih metastatskih aksilarnih limfnih čvorova, u ograničenom utjecaju na konačnu prognozu, nekonzistentnom uzorkovanju te vrlo ograničenom značaju pri odabiru adekvatne sustavne terapije ili terapije zračenjem [110]. Procijenjena incidencija izoliranih metastatskih intramamarnih limfnih čvorova detektiranih MR-om, a propuštenih CEM-om i UZV-om, iznosi vrlo niskih 0,2%, prema istraživanju Habraken i sur. [114].

Praćenje odgovora na neoadjuvantnu kemoterapiju ključno je za odlučivanje o daljnjim terapijskim postupcima, osobito u planiranju vrste operativnog zahvata. Za procjenu odgovora na NAK mogu se koristiti MMG i DBT, UZV i MR dojki. Trenutno se MR dojki smatra najtočnijom slikovnom metodom za praćenje odgovora na NAK, s najvišom osjetljivošću za detekciju karcinoma te visokom podudarnošću s patohistološkim nalazom, pri čemu tek rijetko dolazi do precjenjivanja ili podcjenjivanja rezidualnog tumorskog tkiva [60]. Međutim, MR dojki ima određena ograničenja te na njegovu dijagnostičku točnost i specifičnost utječu molekularni i histološki podtipovi tumora, različiti NAK protokoli te obrasci odgovora na terapiju. Iako MR pokazuje visoku osjetljivost za detekciju karcinoma, radiološki potpun odgovor na terapiju nije uvijek u skladu s patohistološkim potpunim odgovorom te se stoga kirurški zahvat još uvijek ne može izbjeći [77].

Nedavna istraživanja upućuju na sličnu učinkovitost CEM-a i MR-a te zaključuju da CEM predstavlja prihvatljivu i obećavajuću alternativu MR-u dojki u praćenju odgovora na NAK, osobito u slučajevima kada je MR kontraindiciran ili nedostupan. Rezultati istraživanja su pokazali visoku korelaciju u

procjeni veličine lezije, pri čemu obje metode imaju tendenciju precjenjivanja veličine, no osjetljivost za detekciju patohistološki potpunog odgovora i rezidualnog tumorskog tkiva je ipak viša kod MR-a dojki (77-100%) u usporedbi s CEM-om (72-81%) [115,116].

Postoji opći konsenzus i empirijski dokazi koji podupiru primjenu MR-a dojki u rješavanju dijagnostičkih nejasnoća, posebice u slučajevima nejasnih ili neusuglašenih nalaza MMG-a i DBT-a te UZV-a. Istraživanja su dokazala da se upotrebom MR-a dojki smanjuje potrebu za dodatnim dijagnostičkim postupcima, uključujući biopsije, osobito u slučajevima ponovnog poziva na dodatnu dijagnostičku obradu nakon programa probira [70,117]. Međutim, zbog visoke osjetljivosti u detekciji lezija, ali i ograničenja u karakterizaciji malih lezija i NME, MR često rezultira biopsijama naknadno patohistološki dokazanih benignih lezija.

Što se tiče CEM-a, postoje dokazi koji potvrđuju njegovu ulogu u rješavanju dijagnostičkih dilema, kao i smanjenje broja biopsija u određenim indikacijama [118,119]. Nadalje, istraživanja su dokazala podjednaku osjetljivost, no višu specifičnost i PPV u usporedbi s MR-om. Mnoge su benigne lezije okarakterizirane sumnjivima zbog postkontrastne opacifikacije na MR-u dojki, dok je CEM omogućio točniju procjenu zbog izostanka postkontrastne opacifikacije, kao i manje izražene pozadinske opacifikacije žljezdanog parenhima koja ograničava interpretaciju [93,120,121]. Nadalje, dodatno se istražuje uloga CEM-a u karakterizaciji lezija koje su mamografski i ultrazvučno klasificirane kao vjerojatno benigne ili s niskom vjerojatnošću malignosti. Egipatska studija koja je analizirala 171 leziju klasificiranu BI-RADS 3 ili 4 kategorijom, pokazala je nešto veću osjetljivost MR-a u odnosu na CEM (100% u odnosu na 94%, $P=0,014$), ali statistički podjednaku ukupnu dijagnostičku točnost (91% za MR i 85% za CEM, $P=0,134$) [122]. Ovi su rezultati potvrđeni i u sličnoj studiji Yüzkan i sur. [123].

Nekoliko nedavnih istraživanja procjenjivalo je učinkovitost CEM-a u karakterizaciji lezija u kontekstu poziva na dodatnu dijagnostičku obradu nakon probirne MMG. Rezultati sugeriraju da bi CEM mogao povećati osjetljivost i specifičnost te smanjiti broj biopsija u usporedbi sa standardnim dijagnostičkim postupcima [118,124]. Međutim, još uvijek nije jasno nadmašuje li CEM MR dojki u ovoj indikaciji. Istraživanje Petrillo i sur. koje je uspoređivalo CEM i MR kod lezija mamografski i ultrazvučno klasificiranih BI-RADS 3, BI-RADS 4 i BI-RADS 5 kategorijama, pokazalo je da je MR postiglo bolju osjetljivost i specifičnost (96% i 88%) u usporedbi sa CEM-om (82% i 80%) [125].

Prema trenutno važećim smjernicama, MR dojki bi trebao biti korišten u programima probira pacijentica s visokim rizikom za razvoj karcinoma dojke (doživotni rizik jednak ili veći od 20%), primjerice kod nositeljica mutacija gena [17,70,82]. Preporučena dob za početak probira MR-om dojki u ovoj skupini pacijentica ovisi o indikacijama rizika i specifičnim smjernicama, no najčešće započinje u dobi od 30

godina. Ove su smjernice temeljene na studijama koje su pokazale da je MR dojki superiornija dijagnostička metoda u odnosu na MMG i DBT te UZV u probiru visoko rizičnih pacijentica [17].

Prva pilot-studija koja je istraživala upotrebu CEM-a u usporedbi s MR-om dojki na 307 pacijentica sa srednjim do visokim rizikom za razvoj karcinoma dojke, pokazala je da su 2 od 3 mamografski nedetektabilne maligne lezije otkrivene CEM-om, dok su sve 3 lezije otkrivene MR-om dojki. Na temelju rezultata ove studije preporučena je upotreba CEM-a kod pacijentica koje ne ispunjavaju kriterije za MR ili u slučaju ograničene dostupnosti MR uređaja [126]. Druga studija o CEM-u pokazala je superiornu dijagnostičku učinkovitost CEM-a u odnosu na MMG kod žena s povećanim rizikom za razvoj karcinoma dojke [127]. S obzirom na izloženost zračenju, ne postoje dokazi koji bi podržali upotrebu CEM-a u probiru pacijentica visokog rizika, posebice jer probir u ovoj skupini započinje u mlađoj dobi [128].

Multicentrična randomizirana studija Bakker i sur. provedena na 40 373 pacijentice s izrazito gustim žljezdanim parenhimom dojki na MMG-u, pokazala je korist dodatnog probira MR-om. Stopa otkrivenih karcinoma MR-om dojki iznosila je 16,5 na 1000 pacijentica s urednim nalazom MMG-a [129]. Posljedično, EUSOBI preporučuje pacijenticama s izrazito gustim žljezdanim parenhimom dojki u dobi od 50 do 70 godina, dodatni probir MR-om dojki svake 2-4 godine [81]. U novije vrijeme preporučeni su skraćeni MR protokoli, koji pokazuju istu dijagnostičku učinkovitost, uz značajno kraće vrijeme trajanja pretrage, kao i vrijeme potrebno za očitavanje nalaza, kako bi se dodatno poboljšala isplativost metode [63,64].

Postoji rastući interes za upotrebu CEM-a kao metode probira kod pacijentica s gustim žljezdanim parenhimom dojki i umjerenim rizikom za razvoj karcinoma dojke. Meta-analiza 15 istraživanja koja su uspoređivala CEM i MR, pokazala je da obje metode imaju veću osjetljivost za detekciju malignih promjena u dojci u odnosu na standardne slikovne pretrage (97% CEM i 96% MR), čime je CEM potvrđen kao alternativa MR-u dojki za dodatni probir pacijentica s gustim žljezdanim parenhimom [130]. Rezultate potvrđuje i istraživanje Rudnicki i sur. koje je pokazalo podjednaku dijagnostičku točnost obje metode u detekciji lezija [131]. Također, American College of Radiology (ACR) preporuča CEM kao alternativu MR-u dojki za probir pacijentica s visokim rizikom za razvoj karcinoma dojke, a koje ne mogu učiniti MR pregled [132]. U tijeku su opsežna klinička ispitivanja koja istražuju moguću neinferiornost CEM-a u usporedbi s MR-om dojki u ovom kontekstu. Očekivani završetak istraživanja predviđa se od sredine 2025. do 2026. godine, uključujući ispitivanja Breast Screening-Risk Adaptive Imaging for Density Trial (BRAID, NCT04097366) i Contrast Enhanced Mammography Screening Trial (CMIST, NCT05625659) [128].

Rastuća prevalencija zahvata augmentacije i rekonstrukcije dojki predstavlja izazov za slikovnu dijagnostiku. Umetci u dojci zahtijevaju individualno prilagođen pristup, koji ne uključuje samo

detekciju karcinoma, već i uočavanje komplikacija povezanih s umetcima. MMG pokazuje manju osjetljivost u ovoj populaciji pacijentica, što se pripisuje prisutnosti umetaka te postoperativnim ožiljnim promjenama pa se MR pregled smatra dijagnostičkom metodom izbora. Opisanom doprinosi i činjenica da je MR dojki najpouzdanija metoda za detekciju rupture umetka [111,133].

Objavljena su i prva istraživanja o primjeni CEM-a u ovoj populaciji pacijentica, mala retrospektivna studija, koja je obuhvatila svega 17 pacijentica s novodijagnosticiranim karcinomom dojke, utvrdila je podudarnost između CEM-a i MR-a u detekciji karcinoma, no MR dojki je detektirao i dodatnu leziju nesigurnog malignog potencijala (ADH). Također, istraživanje je pokazalo da su obje metode podudarne u procjeni veličine tumora [134]. Druga retrospektivna studija, koja je uključila 104 pacijentice i 198 nalaza CEM-a, potvrdila je mogućnost primjene CEM-a u populaciji pacijentica s umetcima u dijagnostičke svrhe i u svrhe probira [135].

Pacijenticama koje su preboljele karcinom dojke preporuča se učiniti MMG jednom godišnje, u svrhu praćenja, a kod pacijentica s gustim žljezdanim parenhimom dojki ili preboljelim ILC-om i UZV pregled, temeljeno na opservacijskim istraživanjima i meta analizama. Međutim, ova populacija pacijentica ima 7 puta veći rizik od recidiva ili pojave novog karcinoma, u istoj ili drugoj dojci, koji je najviši (10,4%) u prvih 5 godina nakon dijagnoze, kao i 4 puta veću stopu intervalnih karcinoma u odnosu na opću populaciju. Dodatne metode oslikavanja dojki mogu značajno povećati smanjenu osjetljivost MMG-a u ovoj populaciji, iako njihova klinička primjena ostaje heterogena. Nedostatak konsenzusa u nacionalnim smjernicama o primjeni MR-a dojki u praćenju pacijentica s osobnom anamnezom karcinoma dojke djelomično proizlazi iz heterogenosti dostupnih dokaza o učinkovitosti i kliničkim ishodima ove metode [136]. Dosadašnja istraživanja koja su procjenjivala dijagnostičku vrijednost MR-a u ovom kontekstu pokazale su varijabilne rezultate, pri čemu su mnoga bila ograničena na pojedinačne akademske institucije, što umanjuje mogućnost generalizacije nalaza na širu populaciju pacijentica. U opservacijskom istraživanju unutar Breast Cancer Surveillance Consortium, koje je uključivalo 13 266 pacijentica s 33 938 MMG-a i 2506 MR-a dojki, utvrđeno je da praćenje MR-om povećava stopu detekcije karcinoma, no bez statistički značajne razlike u osjetljivosti u odnosu na MMG [137]. Suprotno tome, retrospektivna analiza provedena u samo jednoj ustanovi, koja je obuhvatila 607 pacijentica i 932 MR pregleda, pokazala je osjetljivost MR-a od 91,7%, uz detekciju dodatnih 18,1 karcinoma na 1000 žena koje su imale negativne nalaze MMG-a i UZV-a. Također, većina novo dijagnosticiranih karcinoma otkrivena je u populaciji pacijentica mlađih od 50 godina, što ukazuje na moguću veću korist MR-a u ovoj dobnoj skupini [138]. Slični rezultati dobiveni su i u multicentričnom prospektivnom istraživanju provedenom na 754 pacijentice, koje je pokazalo da dodatna primjena MR-a u kombinaciji s MMG-om značajno povećava osjetljivost praćenja i stopu detekcije karcinoma u pacijentica kod kojih je karcinom dijagnosticiran prije pedesete godine života [139]. Ovi podaci ukazuju

na potencijalnu korist praćenja odabranih podskupina pacijentica MR pregledom, ali i na potrebu za daljnjim istraživanjima kako bi se definirale optimalne strategije praćenja ove visokorizične populacije.

Nekoliko istraživanja je analiziralo primjenu CEM-a u praćenju pacijentica nakon kirurškog liječenja karcinoma dojke, s ciljem ranog otkrivanja recidiva i preciznije procjene ožiljnog tkiva. U istraživanju koje je obuhvatilo 1191 pacijenticu, 73 pacijentice su bile pozvane na dodatnu dijagnostičku obradu nakon CEM-a, pri čemu je dijagnosticirano 38 karcinoma (28 invazivnih i 9 DCIS-a), od kojih je 41% detektirano isključivo na RC projekcijama [140]. U istraživanju Gluskin i sur. koje je uspoređivalo CEM i MMG u kontekstu kontrolnih pregleda nakon operativnog zahvata, stopa detekcije karcinoma bila je značajno viša kod CEM-a, s 15,4 otkrivenih karcinoma na 1000 pregleda u usporedbi sa 6,2 na 1000 pregleda kod MMG-a [141]. Ovi rezultati upućuju na potencijalnu prednost primjene CEM-a u ranom otkrivanju recidiva nakon kirurškog liječenja karcinoma dojke.

1.7. Biopsija dojki navođena magnetskom rezonancijom ili kontrastnom mamografijom

Glavni preduvjet za patohistološku evaluaciju morfološki sumnjive lezije dojke je uzorkovanje lezije, odnosno izvođenje biopsije. Biopsije dojki, prema modalitetu kojim navodimo iglu do ciljane tvorbe, dijelimo na UZV-om navođene, mamografski navođene (stereotaksijsko navođenje, navođenje tomosintezom ili kontrastnom mamografijom) te navođene MR-om. Odabir metode biopsije ovisi o vidljivosti ciljane lezije odgovarajućim modalitetom oslikavanja dojki.

MR-om navođena biopsija indicirana je kada se lezija detektirana MR pregledom ne uočava niti jednom drugom slikovnom pretragom [142]. Studije su pokazale visoku tehničku uspješnost MR-om navođene biopsije, s rasponom uspješnosti od 90% do 99%, što potvrđuje njezinu pouzdanost i dijagnostičku preciznost. Također, povezana je s niskom stopom lažno negativnih nalaza, čime se potvrđuje njezina vrijednost. Međutim, široka primjena metode ograničena je visokim troškovima i ograničenom dostupnošću [70,143].

Kao obećavajuća alternativa navodi se biopsija navođena CEM-om, prvenstveno zbog organizacijskih prednosti i manje cijene. Prva studija o CEM-om navođenoj biopsiji pokazala je stopu tehničke uspješnosti od 95,4% u 66 provedenih postupaka, uz nisku stopu komplikacija [144]. Druga, preliminarna studija, koja je uključivala 51 CEM-om navođenu biopsiju, pokazala je stopu nemogućnosti izvođenja biopsije od svega 9,8%, primarno zbog nemogućnosti prikaza lezije, s prosječnim trajanjem biopsije od 16,6 minuta [145]. Prednost CEM-om navođene biopsije leži i u kraćem prosječnom vremenu trajanja postupka, koje iznosi 15 minuta, što je gotovo za trećinu kraće od vremena potrebnog za biopsiju navođenu MR-om [144]. Također, kao i za dijagnostički CEM i MR

pregled, pacijentice navode veću udobnost i bolju podnošljivost CEM-om navođene biopsije [146]. Dodatna ograničenja su slična onima dijagnostičkog CEM-a, a uključuju rizike povezane s reakcijama na jedno kontrastno sredstvo i bubrežnu ozljedu induciranu kontrastnim sredstvom, iako je aposlutni rizik ovih reakcija nizak. Iako ovi rezultati ukazuju na potencijal CEM-om navođene biopsije, potrebna su daljnja istraživanja koja će izravno usporediti dijagnostičku učinkovitost i kliničku izvedivost MR-om navođene i CEM-om navođene biopsije.

1.8. BI-RADS klasifikacija nalaza

U svrhu standardizacije pisanja nalaza i bolje komunikacije i razumijevanja među liječnicima različitih specijalnosti koji se bave bolestima dojke, uveden je BI-RADS sustav klasifikacije (engl. Breast Imaging Reporting and Data System, BI-RADS). Navedeni sustav podrazumijeva standardiziranu, unaprijed određenu terminologiju za evaluaciju lezija u dojci, kao i za pisanje te potom i procjenu napisanog nalaza s preporukom daljnjeg postupanja, po kategorijama.

Osmišljen je i razvijen od strane American College of Radiology (ACR), a koristi se za pisanje nalaza MMG-a i DBT-a, UZV-a, MR-a i CEM-a.

Kategorija BI-RADS 1 podrazumijeva negativan, a kategorija BI-RADS 2 benigni nalaz i stoga daljnje redovne mamografske kontrole. BI-RADS 3 kategorija govori u prilog najvjerojatnije benigne promjene, odnosno postoji manje od 2% vjerojatnosti malignosti stoga se preporuča praćenje u kraćem vremenskom razdoblju, svakih 6 mjeseci kroz razdoblje od 2 godine. Kategorija BI-RADS 4 je sumnjiv nalaz, odnosno podrazumijeva 2-95%-tnu vjerojatnost malignosti, stoga je nužna daljnja dijagnostička obrada, biopsija. Za kategorizaciju nalaza MMG i UTZ-a, propisana je daljnja podjela u tri dodatne kategorije, BI-RADS 4a koja podrazumijeva nisku vjerojatnost malignosti ($>2\%$ - $<10\%$), BI-RADS 4b koja podrazumijeva umjerenu vjerojatnost malignosti ($>10\%$ - $<50\%$) te BI-RADS 4c kategoriju koja podrazumijeva visoku vjerojatnost malignosti ($>50\%$ - $<95\%$). Nadalje, BI-RADS 5 kategorija govori u prilog $>95\%$ -tnoj vjerojatnosti malignosti, stoga je nužna daljnja dijagnostička obrada, odnosno biopsija. BI-RADS 6 kategorija je već patohistološki verificiran karcinom dojke. BI-RADS 0 kategorija pozdrumijeva nepotpun nalaz koji zahtjeva dodatne slikovne preglede i/ili usporedbu s ranijim slikovnim nalazima (Tablica 2) [99].

Tablica 2. BI-RADS kategorije nalaza.

Kategorija	Procjena	Opis
0	Nepotpun nalaz	Potrebni su dodatni slikovni pregledi i/ili usporedba sa prethodnim slikovnim nalazima.
1	Negativan nalaz	Nema komentara. Preporučaju se redovne mamografske kontrole.
2	Benigni nalaz	Opisana lezija je sigurno benigna. Preporučaju se redovne mamografske kontrole.
3	Vjerojatno benigni nalaz	Vrlo velika vjerojatnost benignog nalaza; <2% vjerojatnost malignosti. Preporuča se praćenje u kraćem vremenskom razdoblju (svakih 6 mjeseci kroz razdoblje od 2 godine).
4	4a: niska vjerojatnost malignosti (>2-<10%)	Nalaz je sumnjiv na malignu promjenu; 2-95% vjerojatnost malignosti. Preporuča se biopsija.
	4b: umjerena vjerojatnost malignosti (>10-<50%)	
	4c: visoka vjerojatnost malignosti (>50-<95%)	
5	Vrlo visoka sumnja na malignu promjenu	>95% vjerojatnost malignosti. Preporuča se biopsija.
6	Maligna promjena	Patohistološki dokazana maligna promjena.

BI-RADS sustav propisuje parametre za opis svake lezije ili promjene uočene na radiološkim metodama oslikavanja dojki, koje su detaljno objašnjene u Materijalima i metodama (Tablica 3-6).

1.9. Nedostaci dosadašnjih istraživanja

Iako su recentna istraživanja istaknula dijagnostičke mogućnosti CEM-a, koje su posljednjih godina sve više prepoznate, njegova optimalna primjena u usporedbi s drugim metodama slikovne dijagnostike bolesti dojki ostaje nedovoljno razjašnjena. Opisano naglašava potrebu za daljnjim sustavnim istraživanjima u svrhu preciznog definiranja uloge CEM-a unutar postojećih dijagnostičkih algoritama [96].

Unatoč značajnom napretku u razumijevanju dijagnostičke vrijednosti CEM-a, postoje ključne praznine u postojećim znanstvenim spoznajama. Jedno od ključnih otvorenih pitanja odnosi se na procjenu dijagnostičke točnosti CEM-a u heterogenim populacijskim skupinama. Iako je učinkovitost CEM-a potvrđena u specifičnim kliničkim kohortama, njegova dijagnostička pouzdanost u širem demografskom kontekstu, uključujući različite stupnjeve gustoće dojki, dobne skupine i genetske čimbenike rizika, ostaje nedovoljno istražena. Dodatna istraživanja usmjerena na analizu učinkovitosti CEM-a u ovim podskupinama ključna su za procjenu njegove primjenjivosti u rutinskoj praksi.

Unatoč obećavajućim rezultatima, optimalni klinički scenariji u kojima CEM može učinkovito zamijeniti ili nadopuniti MR dojki, još uvijek nisu jasno definirani. Stoga su nužne direktne komparativne studije koje će detaljno procijeniti dijagnostičku učinkovitost i kliničku vrijednost obje metode u različitim dijagnostičkim okolnostima. Takve analize od ključne su važnosti za precizno određivanje indikacija u kojima CEM može predstavljati superiornu ili ekvivalentnu opciju MR-u, uzimajući u obzir aspekte dijagnostičke točnosti, ekonomske isplativosti, dostupnosti pretrage te prihvatljivosti i tolerancije kod pacijenata.

Drugi ključni nedostatak u postojećoj literaturi odnosi se na ekonomsku isplativost i dostupnost CEM-a. Iako se CEM općenito smatra pristupačnijom i vremenski učinkovitijom metodom u usporedbi s MR-om, sustavne ekonomske analize koje procjenjuju omjer troškova i koristi njegove implementacije u standardne dijagnostičke protokole, kao i protokole probira i dalje su ograničene. Razumijevanje financijskih implikacija šire primjene CEM-a, posebice u zdravstvenim sustavima s ograničenim resursima, ključno je za oblikovanje zdravstvenih politika i alokaciju resursa.

Uz ekonomske aspekte, potrebno je detaljnije istražiti i utjecaj CEM-a na kliničko odlučivanje i strategije upravljanja. Premda istraživanja sugeriraju da CEM može smanjiti broj nepotrebnih biopsija i dodatnih dijagnostičkih postupaka omogućujući jasniju diferencijaciju između benignih i malignih lezija, nužna su daljnja istraživanja u svrhu procjene dugoročnih posljedica. Posebno su važna longitudinalna istraživanja koja analiziraju ključne kliničke ishode, uključujući stopu recidiva, ukupno

i specifično preživljenje te utjecaj na kvalitetu života pacijentica, kako bi se omogućila cjelovita procjena koristi i potencijalnih ograničenja primjene CEM-a u svakodnevnom radu.

Zaključno, potrebno je istaknuti kako su postojeći znanstveni dokazi o dijagnostičkoj vrijednosti CEM-a primarno utemeljeni na istraživanjima učinjenim u jednoj ustanovi (engl. single-center study) s ograničenim brojem ispitanica, što predstavlja ograničenje u procjeni primjenjivosti rezultata na opću populaciju. Stoga je rezultate ovih istraživanja potrebno interpretirati uzimajući u obzir navedena metodološka ograničenja. Opisano dodatno naglašava potrebu za provođenjem opsežnijih, multicentričnih prospektivnih studija koje bi omogućile sustavnu evaluaciju kliničke učinkovitosti CEM-a, precizno definirale njegovu ulogu unutar postojećih dijagnostičkih algoritama te osigurale optimalnu implementaciju u svakodnevnu kliničku praksu.

2. CILJ ISTRAŽIVANJA

Cilj istraživanja je procjena učinkovitosti CEM-a u komparaciji s MMG-om i DBT-om u detekciji lezija u dojci.

Postavili smo sljedeće hipoteze:

1. CEM je superiornija metoda oslikavanja dojki u odnosu na MMG i DBT u smislu osjetljivosti i specifičnosti
2. nema značajnijeg odstupanja u vremenu utrošenom za analizu slikovnih podataka CEM-a u odnosu na vrijeme utrošeno za analizu slikovnih podataka MMG-a i DBT-a
3. temeljem nalaza CEM-a očekuje se manji udio nezaključnih nalaza koji zahtijevaju dodatnu obradu, u usporedbi s udjelom nezaključnih nalaza koji su rezultat oslikavanja dojki MMG-om i DBT-om

Svrha istraživanja je dobivenim rezultatima doprinijeti rastućem broju znanstvenih dokaza koji podupiru širu upotrebu CEM-a u svakodnevnom kliničkom radu, uz postavljanje jasnih indikacija, a u svrhu rane detekcije maligne lezije u dojci. Nadalje, evaluirajući utjecaj CEM-a na kliničko postupanje s pacijentima, želimo ukazati na njegov potencijal u poboljšanju standardne kliničke prakse omogućavanjem adekvatne i pravovremene dijagnoze karcinoma dojke.

3. MATERIJALI I METODE

Ispitanici

U istraživanje je retrospektivno uključeno 300 ispitanica koje su učinile MMG i DBT te CEM u Centru za prevenciju i dijagnostiku kroničnih nezaraznih bolesti Doma zdravlja Primorsko-goranske županije, u razdoblju od kolovoza 2021. do veljače 2024.g. U istraživanje su uključene ispitanice starije od 18 godina koje su učinile MMG i DBT te CEM, ispitanice kojima je temeljem nalaza CEM-a preporučena daljnja obrada, mamografski (engl. Vacuum Assisted Breast biopsy, VABB) ili UZV-om navođena biopsija (engl. Core Needle Biopsy, CNB) istu su učinile u Kliničkom bolničkom centru (KBC) Rijeka, a ispitanice s urednim nalazom CEM-a praćene su u razdoblju od godinu dana. Iz istraživanja su isključene ispitanice kod kojih CEM iz tehničkih razloga nije zadovoljavao dijagnostičku interpretaciju (neadekvatno pozicioniranje, ektravazacija kontrasta, neuspjela suptrakcija), kao i ispitanice koje su daljnju obradu nastavile izvan KBC-a Rijeka.

Budući da se radilo o opservacijskom istraživanju u kojem, izvan uobičajenog protokola, nije bilo dodatnih dijagnostičkih ili intervencijskih radioloških postupaka s ispitanicama, istraživanje nije imalo kontrolnu skupinu.

Za ispitanice koje su daljnju obradu učinile u KBC-u Rijeka, iz elektroničkih medicinskih zapisa (Integrirani Bolnički Informacijski Sustav, IBIS) osim demografskih podataka, zabilježili smo podatke o biopsijama ili operacijama dojki koje su uslijedile nakon CEM-a te patohistološki nalaz.

Svaka ispitanica je prije izvođenja CEM-a ispunila i potpisala Upitnik za upućivanje pacijenata na pretrage s jednim kontrastnim sredstvom te suglasnost za izvođenje pretrage.

S obzirom na to da su se u istraživanju retrospektivno koristili podaci već pohranjeni u sustavu za vrednovanje i pohranu podataka (engl. Picture Archiving and Communication System, PACS) Doma zdravlja Primorsko-goranske županije te IBIS-u, kao i činjenice da ovo istraživanje nije imalo nikakav utjecaj na kliničko postupanje s ispitanicama ili predstavljalo rizik za iste, informirani pristanak nije bio potreban.

Metode

MMG i DBT te CEM učinjeni su na digitalnom uređaju Siemens Mammomat Revelation (Siemens Healthineers, Erlangen, Germany). Prije izvođenja CEM-a, ispitanice su detaljno informirane o protokolu same pretrage, kao i o mogućim nuspojavama primjene jednog kontrastnog sredstva. Nakon

potpisivanja upitnika i suglasnosti za izvođenje pretrage, prikupljeni su anamnestički podaci i procijenjeni parametri bubrežne funkcije. Ispitanicama je potom uspostavljen i osiguran i.v. put u kubitalnoj veni, putem kojeg je primijenjeno neionsko, niskoosmolarno jedno kontrastno sredstvo koncentracije 350 mgI/ml (Iomeron 350, Bracco Imaging s.p.a., Milano, Italija) u dozi od 1,5 ml/kg, pomoću automatskog injektora brzinom 2-3 ml/s. Potom je primijenjeno i 20 ml fiziološke otopine istom brzinom. U ovoj fazi izvođenja CEM-a dojka nije bila komprimirana. Uspostavljen i.v. put je bio otvoren čitavo vrijeme trajanja pretrage, a ispitanice se nadziralo tijekom i nakon pretrage kako bi se omogućilo pravovremeno reagiranje u slučaju pojave neželjene reakcije na jedno kontrastno sredstvo. Nakon pauze od dvije minute, dojka se pozicionirala na mamografski uređaj te su se uz kompresiju izvele standardne MMG projekcije. Po akviziciji su se dobile uparene LE i HE CC i MLO projekcije svake dojke. Započinjalo se dojkom u kojoj se nalazila sumnjiva lezija, a potom je slijedilo mamografsko snimanje zdrave dojke. Vrijeme potrebno za izvođenje pretrage bilo je 8-10 min.

RC projekcije nastaju računalnom obradom, oduzimanjem LE od HE projekcija, u svrhu poništavanja signala iz pozadinskog tkiva te naglašavanja područja opacifikacije kontrastnim sredstvom [9]. LE i RC projekcije potom su pohranjene u PACS.

Ponovnu analizu slikovnih podataka ranije učinjenih MMG-a i DBT-a te CEM-a provela su dva specijalista kliničke radiologije, s 14 godina i 5 godina iskustva u dijagnostici bolesti dojke, neovisno, međusobno udaljeni, bez dostupnih anamnestičkih i kliničkih podataka te bez mogućnosti usporedbe s ranijim slikovnim podacima. Analiza je izvršena u dva navrata, s vremenskim odmakom od 3 mjeseca, kako bi se izbjegla pristranost pamćenja. U prvoj fazi analizirani su slikovni podaci MMG-a i DBT-a, a u drugoj fazi, nakon predviđenog vremenskog odmaka, slikovni podaci CEM-a.

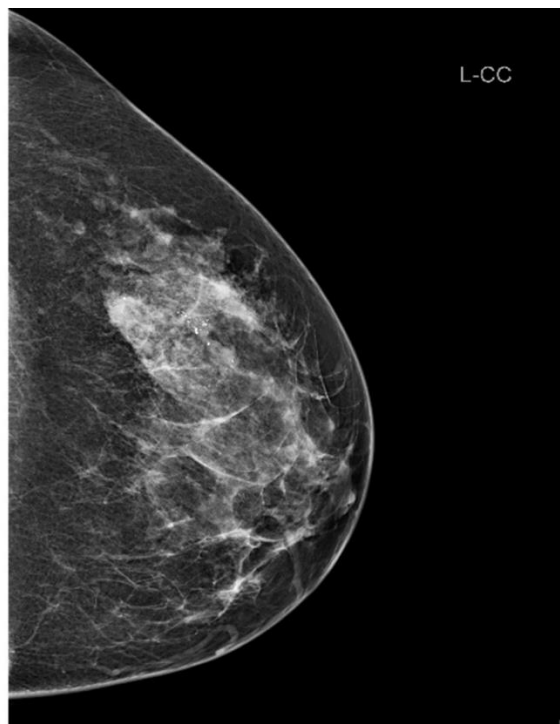
Uniformno je mjereno vrijeme potrebno za analiziranje slikovnih podataka MMG-a i DBT-a te CEM-a, aktiviranjem štoperice prilikom otvaranja pregleda, odnosno deaktiviranjem štoperice po verifikaciji napisanog nalaza.

Slikovni podaci su analizirani na visokorezolucijskim radnim stanicama (Nio Gray 5.8MP, MDNG – 6211, Barco, Kortrijk, Belgium) u Centru za prevenciju kroničnih nezaraznih bolesti Doma zdravlja Primorsko-goranske županije.

Cilj ponovog analiziranja već učinjenih slikovnih pretraga bio je utvrđivanje prisutnosti sumnjive lezije te određivanje morfoloških karakteristika iste prema utvrđenim kriterijima iz BI-RADS leksikona [99,101]. Razmatrala se samo jedna lezija po dojci, a ukoliko je bilo vidljivo više lezija, razmatrala se samo najsumnjivija lezija.



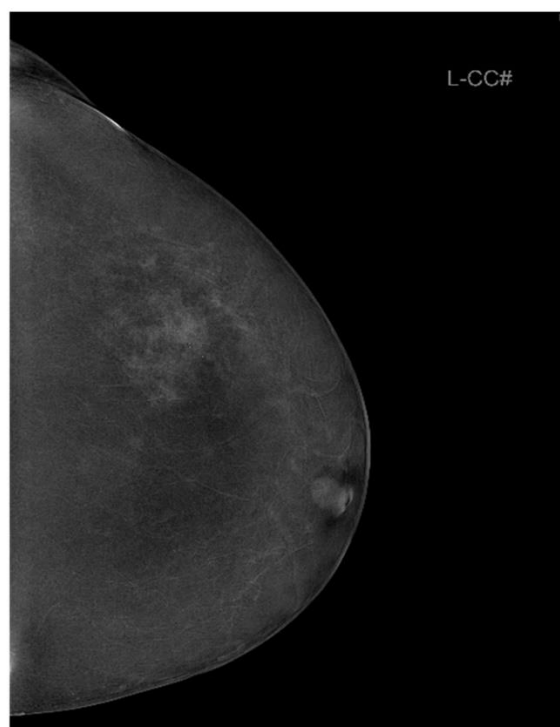
(A)



(B)



(C)



(D)

Slika 2. Primjer slikovnih podataka metoda oslikavanja dojke iz našeg istraživanja. Standardne MMG projekcije (A, B) i RC projekcije CEM-a (C, D) 63-godišnje ispitanice s karcinomom dojke u gornjem vanjskom kvadrantu lijeve dojke.

Za svaku MMG i DBT definirala se gustoća žljezdanog parenhima, dojka u kojoj se lezija nalazi, lokacija lezije (kvadrant dojke te položaj lezije u smjeru kazaljki na satu), vrsta lezije i morfološke karakteristike lezije ovisno o vrsti (po parametrima koje propisuje BI-RADS leksikon za mamografiju), veličina lezije (najveći promjer lezije u milimetrima), dodatni znakovi, BI-RADS kategorija te preporuka daljnjeg postupanja [99] (Tablica 3).

Tablica 3. Parametri analizirani na MMG-u i DBT-u.

Gustoća žljezdanog parenhima	ACR A (dojke su gotovo u potpunosti masno promijenjene)		
	ACR B (raspršena područja žljezdanog tkiva)		
	ACR C (heterogena struktura dojki)		
	ACR D (izrazito gust žljezdani parenhim)		
Lokacija lezije	lateralnost	desna dojka	
		lijeva dojka	
		bilateralno	
	kvadrant dojke i položaj lezije (u smjeru kazaljki na satu)	I. kvadrant	
		II. kvadrant	
		III. kvadrant	
		IV. kvadrant	
	dubina	prednja trećina dojke	
		srednja trećina (središnji dio) dojke	
		stražnja trećina dojke	
	udaljenost od bradavice	u milimetrima	
Vrsta lezije u dojci	Sjena/masa	oblik	ovalan
			okrugao
			nepravilan

		rubovi	oštro ograničeni		
			neoštro ograničeni		
			mikrolobulirani		
			nepravilni		
			spikulirani		
		denzitet	visok		
			jednak okolnom tkivu		
			nizak		
			sadrži mast		
	kalcifikacije	tipično benigne			
		suspektna morfologija			
		distribucija	difuzne		
			regionalne		
			grupirane		
			linearne		
			segmentalne		
		distorzija parenhima			
		asimetrije	asimetrija		
			globalna asimetrija		
			fokalna asimetrija		
	razvijajuća asimetrija				
Intramamarni limfni čvor					
Kožna lezija					

Solitarni prošireni kanalić	
Veličina lezije	najveći promjer u milimetrima
Dodatni znakovi	retrakcija kože
	retrakcija bradavice
	zadebljanje kože
	trabekularno zadebljanje
	aksilarni limfni čvorovi
	distorzija parenhima
	kalciifikati
BI-RADS kategorija	BI-RADS 0
	BI-RADS 1
	BI-RADS 2
	BI-RADS 3
	BI-RADS 4
	BI-RADS 5
	BI-RADS 6
Preporuka	CEM
	UTZ s CNB
	magnifikacija kalcifikacija
	VABB
	redovne kontrole

Za svaku CEM definirala se gustoća žljezdanog parenhima, pozadinska opacifikacija žljezdanog parenhima (engl. Background parenchymal enhancement, BPE) te projekcija na kojoj je uočljiva sumnjiva lezija (Tablica 4). Ovisno o projekciji na kojoj je sumnjiva lezija uočljiva, izvršena je daljnja analiza po parametrima koje propisuje BI-RADS leksikon (Tablica 5 i Tablica 6) [101].

Tablica 4. Parametri analizirani na CEM-u.

Gustoća žljezdanog parenhima	ACR A (dojke su gotovo u potpunosti masno promijenjene)	
	ACR B (raspršena područja žljezdanog tkiva)	
	ACR C (heterogena struktura dojki)	
	ACR D (izrazito gust žljezdani parenhim)	
Pozadinska opacifikacija žljezdanog parenhima (BCE)	razina	minimalna
		blaga
		umjerena
		izražena
	simetrična ili asimetrična	simetrična
		asimetrična
Projekcija na kojoj se lezija uočava	niskoenergetske (LE) projekcije	
	rekombinirane (RC) projekcije	
	niskoenergetske (LE) i rekombinirane (RC) projekcije	

Ukoliko se prilikom analize slikovnih podataka CEM-a sumnjiva lezija uočavala samo na LE projekcijama, analizirana je kao lezije koje su se vidjele na MMG-u i DBT-u, odnosno po parametrima navedenim u Tablici 3.

Ukoliko se sumnjiva lezija uočavala samo na RC projekcijama, osim opisanog u Tablici 3, definirala se nadalje dojka u kojoj se lezija nalazi, lokacija lezije (kvadrant dojke te položaj lezije u smjeru kazaljki na satu), vrsta lezije i morfološke karakteristike lezije ovisno o vrsti (po parametrima koje propisuje BI-RADS leksikon, dodatak o CEM-u), uočljivost lezije, veličina lezije (najveći promjer lezije u milimetrima), dodatni znakovi, BI-RADS kategorija te preporuka daljnjeg postupanja (Tablica 5).

Tablica 5. Parametri analizirani na RC projekcijama.

Lokacija lezije	lateralnost	desna dojka	
		lijeva dojka	
		bilateralno	
	kvadrant dojke i položaj lezije (u smjeru kazaljki na satu)	I. kvadrant	
		II. kvadrant	
		III. kvadrant	
		IV. kvadrant	
	dubina	prednja trećina dojke	
		srednja trećina (središnji dio) dojke	
		stražnja trećina dojke	
	udaljenost od bradavice	u milimetrima	
Vrsta lezije	sjena/masa	oblik	ovalan
			okrugao
			nepravilan
		rubovi	oštro ograničeni
			neoštro ograničeni: - nepravilni - spikulirani
		karakteristike opacifikacije	homogena
			heterogena
			rubna
			difuzna
			više regija

	areal opacifikacije koji ne zadovoljava kriterij mase (engl. Non-mass Enhancement, NME)	distribucija	regionalna
			fokalna
			linearna
			segmentalna
		uzorak opacifikacije	homogen
			heterogen
			grudičast
Uočljivost lezije	asimetrija koja se opacificira	uzorak opacifikacije	homogen
			heterogen
Veličina lezije	niska		
	umjerena		
	visoka		
Dodatni znakovi	retrakcija bradavice		
	zahvaćenost bradavice		
	retrakcija kože		
	zadebljanje kože		
	zahvaćenost kože		
	aksilarni limfni čvorovi		
BI-RADS kategorija	BI-RADS 0		
	BI-RADS 1		
	BI-RADS 2		
	BI-RADS 3		
	BI-RADS 4		
	BI-RADS 5		

	BI-RADS 6
Preporuka	UTZ s CNB
	magnifikacija kalcifikacija
	VABB
	redovne kontrole

Ukoliko se sumnjiva lezija uočavala na LE projekcijama s pridruženom opacifikacijom uočljivom na RC projekcijama, osim opisanog u Tablici 4, definirala se nadalje dojka u kojoj se lezija nalazi, lokacija lezije (kvadrant dojke te položaj lezije u smjeru kazaljki na satu), vrsta lezije i morfološke karakteristike lezije ovisno o vrsti (po parametrima koje propisuje BI-RADS leksikon za mamografiju), uzorak opacifikacije, opseg opacifikacije, uočljivost lezije, veličina lezije (najveći promjer lezije u milimetrima), dodatni znakovi, BI-RADS kategorija te preporuka daljnjeg postupanja (Tablica 6).

Tablica 6. Parametri analizirani na LE i RC projekcijama.

Lokacija lezije	lateralnost	desna dojka	
		lijeva dojka	
		bilateralno	
	kvadrant dojke i položaj lezije (u smjeru kazaljki na satu)	I. kvadrant	
		II. kvadrant	
		III. kvadrant	
		IV. kvadrant	
	dubina	prednja trećina dojke	
		srednja trećina (središnji dio) dojke	
		stražnja trećina dojke	
	udaljenost od bradavice	u milimetrima	
			ovalan

Vrsta lezije u dojci	sjena/masa	oblik	okrugao
			nepravilan
		rubovi	oštro ograničeni
			neoštro ograničeni
			mikrolobulirani
			nepravilni
			spikulirani
		denzitet	visok
			jednak okolnom tkivu
			nizak
			sadrži mast
	kalcifikacije	tipično benigne	
		suspektna morfologija	
		distribucija	difuzne
			regionalne
			grupirane
			linearne
			segmentalne
	distorzija parenhima		
	asimetrije	asimetrija	
		globalna asimetrija	
		fokalna asimetrija	
		razvijajuća asimetrija	

Uzorak opacifikacije	homogen
	heterogen
	rubni
Opseg opacifikacije	lezija se djelomično opacificira
	lezija se u potpunosti opacificira
	opacifikacija se uočava izvan lezije
	lezija se ne opacificira, okolno tkivo se opacificira
Uočljivost lezije	niska
	umjerena
	visoka
Veličina lezije	najveći promjer u milimetrima
Dodatni znakovi	retrakcija bradavice
	zahvaćenost bradavice
	retrakcija kože
	zadebljanje kože
	zahvaćenost kože
	aksilarni limfni čvorovi
BI-RADS kategorija	BI-RADS 0
	BI-RADS 1
	BI-RADS 2
	BI-RADS 3
	BI-RADS 4
	BI-RADS 5
	BI-RADS 6

Preporuka	UTZ s CNB
	magnifikacija kalcifikacija
	VABB
	redovne kontrole

Ispitanice čiji je nalaz CEM-a klasificiran BI-RADS 4 ili BI-RADS 5 kategorijom te kojima je preporučeno patohistološko uzorkovanje tkiva, isto su učinile u KBC-u Rijeka.

Ispitanice s urednim nalazom CEM-a praćene su u razdoblju od godinu dana, kako bi se potvrdili negativni nalazi, odnosno utvrdili mogući lažno negativni nalazi. Ispitanicama je učinjena kontrolna MMG i DBT ili UZV pregled dojki.

Etički aspekti istraživanja

Istraživanjem je osigurano poštivanje bioetičkih standarda, odnosno četiriju temeljnih bioetičkih principa (osobni integritet-autonomnost, pravednost, dobročinstvo i neškodljivost), kao i onih iz njih izvedenih (npr. privatnost, povjerenje i sl.), a u skladu s Nürnberškim kodeksom, najnovijom revizijom Helsinške deklaracije te ostalim mjerodavnim dokumentima. Svi medicinski podaci su prikupljeni u skladu s bioetičkim standardima te je osigurana privatnost (medicinska tajna) ispitanika uključenih u istraživanje i zaštita tajnosti podataka. Istraživanje je odobrilo Etičko povjerenstvo Kliničkog bolničkog centra Rijeka na sjednici održanoj 28.2.2024. godine, Klasa: 003-05/23-01/118, Ur. broj: 2170-29-02/1-23-2 i Etičko povjerenstvo Doma zdravlja Primorsko-goranske županije na sjednici održanoj 21.9.2023. godine, Ur. broj: 01-286/3-1-23.

Statistička obrada podataka

Statistička obrada podataka učinjena je u programu MedCalc verzija 23.1.3 (MedCalc Software, Mariakerke, Belgija). Normalnost distribucije provjerena je Kolmogorov-Smirnovljevim testom. Kategorijski podaci prikazani su apsolutnim i relativnim vrijednostima, dok su numerički podaci predstavljeni medijanom i interkvartilnim rasponom (IKR), što obuhvaća 25. i 75. percentilu. Dob ispitanica prikazana je medijanom i apsolutnim rasponom.

Sukladnost procjene BI-RADS kategorija između dva neovisna istraživača izračunata je korištenjem koeficijenta interklasne korelacije, sustava ocjenjivanja kojeg su razvili Koo i sur., a ocjene su određene na sljedeći način: >0,50 slaba suglasnost; 0,50-0,75 umjerena suglasnost; 0,75-0,90 dobra suglasnost; >0,90 izvrsna suglasnost [147]. Zbog izvrsne korelacije između istraživača, za daljnju analizu korišteni su podaci dobiveni od samo jednog istraživača (Istraživač 1).

Usporedba demografskih i kliničkih karakteristika ispitanica, kao i BI-RADS kategorija za MMG i DBT te CEM, izračunata je korištenjem Hi-kvadrat testa, dok su post-hoc usporedbe proporcija korištene za dodatne analize. Razlike u vremenu potrebnom za analizu slikovnih podataka MMG-a i DBT-a te CEM-a izračunate su Wilcoxonovim testom za zavisne uzorke. Za izračunavanje povezanosti među varijablama korišten je Spearmanov koeficijent korelacije.

ROC-AUC (engl. Receiver Operating Characteristic - Area Under Curve) analiza korištena je za procjenu osjetljivosti i specifičnosti MMG-a i DBT-a te CEM-a. Učinkovitost kriterija procijenjena je izračunom površine ispod ROC krivulje (AUC), a rezultati su prikazani grafički putem ROC krivulje. Kategorije AUC ocjena definirane su na sljedeći način: vrijednost AUC od 0,5 ukazuje na odsutnost diskriminatorne sposobnosti testa, odnosno nemogućnost dijagnosticiranja / razlikovanja pacijenata s i bez bolesti, vrijednosti između 0,7 i 0,8 se smatraju prihvatljivim, između 0,8 i 0,9 izvrsnim, dok vrijednosti AUC > 0,9 ukazuju na izvanrednu diskriminaciju. Izvedena je usporedba ROC krivulja za MMG i DBT u usporedbi sa CEM-om kako bi se utvrdila superiornija dijagnostička metoda u smislu osjetljivosti i specifičnosti. Sve statističke vrijednosti smatrane su značajnim uz P vrijednost <0,05.

4. REZULTATI

Demografske i kliničke karakteristike ispitanica te analiza ispitanih karakteristika slikovnih podataka MMG-a i DBT-a te CEM-a

U istraživanje je uključeno 300 ispitanica koje su u Centru za prevenciju i dijagnostiku kroničnih nezaraznih bolesti Doma zdravlja Primorsko-goranske županije, učinile MMG i DBT te CEM, u razdoblju od kolovoza 2021. do veljače 2024.g. Medijan dobi ispitanica bio je 64 godine, najmlađa ispitanica je imala 37, a najstarija 88 godina.

Tablica 7. Demografske i kliničke karakteristike ispitanica.

N=300	Medijan	Raspon (min-max)	
Dob	64	37-88	
	Broj ispitanica		
	N	%	P
Spol			
žene	300	100%	-
muškarci	0	0	
Povijest ranijih biopsija/operacija dojki			
da	78	26%	<0,001
ne	222	74%	
Preporučena biopsija dojki			
da	98	32,6%	<0,001
ne	202	67,4%	

Karakteristike ponovno analiziranih slikovnih podataka MMG-a i DBT-a prikazane su u Tablicima 8a i 8b, a CEM-a u Tablicama 9a i 9b.

Tablica 8a. Karakteristike analiziranih slikovnih podataka MMG-a i DBT-a.

N=300				
		Broj ispitanica		
		N	%	P
Gustoća žljezdanog parenhima				
ACR A	18	6,0%	<0,001	
ACR B	151	50,3%		
ACR C	104	34,7%		
ACR D	27	9,0%		
N=258				
Lateralnost				
desna dojka	122	47,3%	0,383	
lijeva dojka	136	52,7%		
bilateralno	0	0		
Kvadrant dojke				
I. kvadrant	48	18,6%	<0,001	
II. kvadrant	154	59,7%		
III. kvadrant	39	15,1%		
IV. kvadrant	11	4,3%		
I. i II. kvadrant	1	0,4%		
I. i III. kvadrant	2	0,8%		
II. i IV. kvadrant	1	0,4%		
III. i IV. kvadrant	2	0,8%		
Dubina				
prednja trećina	22	8,5%	<0,001	
prednja i srednja trećina	1	0,4%		
srednja trećina (središnji dio)	135	52,3%		
stražnja trećina	97	37,6%		
prednja, srednja i stražnja trećina	2	0,8%		
srednja i stražnja trećina	1	0,4%		
Vrsta lezije				
sjena/masa	78	30,2%	<0,001	
kalcefikacije	19	7,4%		
distorzija parenhima	118	45,7%		

asimetrije	40	15,5%	
sjena/masa i kalcifikacije	1	0,4%	
distorzija parenhima i kalcifikacije	1	0,4%	
kalcifikacije i asimetrije	1	0,4%	
Sjena / masa N=79			
Oblik			
ovalan	30	38,0%	<0,001
okrugao	3	3,8%	
nepravilan	46	58,2%	
Rubovi			
oštro ograničeni	6	7,6%	<0,001
neoštro ograničeni	22	27,8%	
mikrolobulirani	15	19,0%	
nepravilni	4	5,1%	
spikulirani	32	40,5%	
Denzitet			
visok	33	41,8%	<0,001
jednak okolnom tkivu	43	54,4%	
nizak	2	2,5%	
sadrži mast	1	1,3%	
Kalcifikacije N=21			
tipično benigne	3	14,3%	0,001
suspektna morfologija	18	85,7%	
Distribucija			
difuzne	2	9,5%	0,020
regionalne	1	4,8%	
grupirane	8	38,1%	
linearne	8	38,1%	
segmentalne	2	9,5%	
Distorzija parenhima N=117			
Asimetrije N=41			

asimetrija	27	65,9%	<0,001
globalna asimetrija	3	7,3%	
fokalna asimetrija	11	26,8%	
razvijajuća asimetrija	0	0	
N=300			
Dodatni znakovi			
nema	238	79,3%	<0,001
retrakcija kože	6	2,0%	
retrakcija bradavice	2	0,7%	
zadebljanje kože	11	3,7%	
trabekularno zadebljanje	0	0	
aksilarni limfni čvorovi	0	0	
distorzija parenhima	0	0	
kalcfikati	0	0	
retrakcija i zadebljanje kože	26	8,6%	
retrakcija kože i bradavice	4	1,3%	
retrakcija bradavice i kože, zadebljanje kože	12	3,9%	
retrakcija bradavice i kože, zadebljanje kože, aksilarni limfni čvorovi	1	0,3%	
Ukupno	300	100%	

Tablica 8b. Karakteristike analiziranih slikovnih podataka MMG-a i DBT-a.

	Medijan	IKR	P
Sati (smjer kazaljke na satu)	5	2-10	<0,001
Udaljenost od bradavice u mm	25,81	42-75	0,667
Veličina lezije (sjena/masa) u mm	12	19-17	<0,001
Veličina lezije (kalcfikati) u mm	16,5	9-33	0,033
Veličina lezije (distorzija) u mm	24	18-29,5	<0,001

Analizom zastupljenosti podataka iz Tablice 8a i Tablice 8b vidljivo je da je najčešća gustoća žljezdanog parenhima ACR B, prisutna u 50,3% ispitanica, nakon koje slijedi ACR C u 34,7% ispitanica. Kategorije ACR A (6,0%) i ACR D (9,0%) su znatno rjeđe zastupljene. Promjene su uočene na 258 ponovno analiziranih slikovnih podataka MMG-a i DBT-a, odnosno u čak 86% ispitanica u istraživanju. Analizirajući smještaj uočene promjene, lijeva dojka je neznajčajno češće zahvaćena (52,7%) u odnosu

na desnu dojku (47,3%), dok bilateralni nalazi nisu zabilježeni. Nadalje, lezije su najčešće uočene u II. kvadrantu (u 59,7% ispitanica), a najrjeđe u IV. kvadrantu, kod svega 4,3% ispitanica, odnosno najčešće u srednjoj trećini (središnjem dijelu) (52,3%), a najrjeđe u prednjoj trećini dojke (8,5%). Uspoređujući vrste lezija, distorzija parenhima je dominantan nalaz (45,7%), nakon koje slijede sjena/masa (30,2%) te rjeđe asimetrije (15,5%) i kalcifikacije (7,4%). Medijan veličine distorzije parenhima iznosi 24 mm. Sjene / mase su najčešće nepravilnog oblika (58,2%), spikuliranih rubova (40,5%) i denziteta jednakog okolnom tkivu (54,4%). Kalcifikacije većinom imaju suspektnu morfologiju (85,7%) te su grupirane ili linearne po distribuciji (38,1% svaki). Kada su u pitanju dodatni znakovi, kod većine ispitanica (čak 79,3%) isti nisu zabilježeni. Rjeđi znakovi uključuju retrakciju i zadebljanje kože u 8,6% ispitanica, odnosno udruženo sa retrakcijom bradavice u 3,9% ispitanica.

Rezultati ukazuju na dominantnu zastupljenost ACR B kategorije gustoće žljezdanog parenhima, II. kvadrant i srednju trećinu dojke kao najčešću lokalizaciju te distorziju parenhima kao najčešću vrstu lezije, bez dodatnih znakova malignosti.

Tablica 9a. Karakteristike analiziranih slikovnih podataka CEM-a.

N=300				
		Broj ispitanica		
		N	%	P
Gustoća žljezdanog parenhima				
ACR A		18	6,0%	<0,001
ACR B		149	49,7%	
ACR C		108	36,0%	
ACR D		25	8,3%	
BPE				
Simetrična ili asimetrična				
simetrična		283	94,3%	<0,001
asimetrična		17	5,7%	
Razina				
minimalna		180	60,0%	<0,001
blaga		74	24,7%	
umjerena		36	12,0%	
izražena		10	3,3%	
Projekcija na kojoj se vidi lezija				

N=223			
LE projekcija	121	54,3%	<0,001
RC projekcija	7	3,1%	
LE i RC projekcija	95	42,6%	
N=223			
Lateralnost			
desna dojka	111	49,8%	0,952
lijeva dojka	112	50,2%	
bilateralno	0	0	
Kvadrant dojke			
I. kvadrant	41	18,4%	<0,001
II. kvadrant	134	60,1%	
III. kvadrant	33	14,8%	
IV. kvadrant	9	4,0%	
I. i II. kvadrant	3	1,3%	
I., II. i IV. kvadrant	1	0,4%	
I., III. i IV. kvadrant	1	0,4%	
III. i IV. kvadrant	1	0,4%	
Dubina			
prednja trećina	22	9,9%	<0,001
srednja trećina (središnji dio)	113	50,7%	
stražnja trećina	84	37,7%	
prednja, srednja i stražnja trećina	3	1,3%	
srednja i stražnja trećina	1	0,4%	
LE projekcija			
N=121			
Vrsta lezije			
sjena/masa	18	14,9%	<0,001
kalcifikacije	8	6,6%	
distorzija parenhima	75	62,0%	
asimetrije	20	16,5%	
RC projekcija			
N=7			
Vrsta lezije			
sjena/masa	3	42,9%	0,705

NME	0	0	
asimetrija koja se opacificira	4	57,1%	
Masa N=3			
Oblik			
ovalan	1	33,3%	1,00
okrugao	1	33,3%	
nepravilan	1	33,3%	
Rubovi			
oštro ograničeni	0	0	-
neoštro ograničeni	3	100%	
Karakteristike opacificacije			
homogena	2	66,7%	-
heterogena	1	33,3%	
rubna	0	0	
NME N=0			
Asimetrija koja se opacificira N=4			
Uzorak opacificacije			
homogen	0	0	-
heterogen	4	100%	
Uočljivost lezije N=7			
niska	2	28,6%	0,257
umjerena	5	71,4%	
visoka	0	0	
LE+RC projekcija N=95			
Vrste lezije			
sjena/masa	57	60,0%	<0,001
kalcifikacije	0	0	
distorzija parenhima	16	16,8%	
sjena i kalcifikacije	2	2,1%	
asimetrije	14	14,7%	

kalcifikacije i distorzija parenhima	1	1,1%	
kalcifikacije i asimetrična gustoća	5	5,3%	
Uzorak opacifikacije			
homogen	43	45,7%	<0,001
heterogen	49	51,7%	
rubni	3	3,2%	
Opseg opacifikacije			
lezija se djelomično opacificira	9	9,5%	<0,001
lezija se u potpunosti opacificira	78	82,1%	
opacifikacija se uočava izvan lezije	8	8,4%	
lezija se ne opacificira, okolno tkivo se opacificira	0	0	
Uočljivost lezije			
niska	26	27,7%	<0,001
umjerena	39	41,0%	
visoka	30	31,9%	
N=300			
Dodatni znakovi			
nema	237	79,0%	<0,001
retrakcija bradavice	2	0,7%	
zahvaćenost bradavice	1	0,3%	
retrakcija kože	6	2,0%	
zadebljanje kože	12	4,0%	
retrakcija bradavice i kože	3	1%	
retrakcija bradavice i zadebljanje kože	1	0,3%	
retrakcija bradavice i kože, zadebljanje kože	13	4,3%	
zahvaćenost bradavice i zadebljanje kože	1	0,3%	
retrakcija i zadebljanje kože	22	7,3%	
retrakcija i zahvaćenost bradavice, retrakcija i zadebljanje kože, limfni čvorovi u aksili	2	0,7%	
Ukupno	300	100%	

Tablica 9b. Karakteristike analiziranih slikovnih podataka CEM-a.

	N	Medijan	IKR	P
Sati	262	5	2-10	<0,001
Udaljenost od bradavice	266	58	41-75	0,302
Veličina lezije	107	13	9-24	<0,001

Analizom prikazanih podataka iz Tablice 9a i Tablice 9b vidljivo je da je najčešća gustoća žljezdanog parenhima ACR B, prisutna u 49,7% ispitanica, nakon koje slijedi ACR C u 36,0% ispitanica. Simetrična BCE je dominantna, u čak 94,3% ispitanica, no u više od polovice ispitanica (60%) je minimalne razine. Promjene su uočene na 223 ponovno analiziranih slikovnih podataka CEM-a, odnosno u 74,33% ispitanica u istraživanju, najčešće na LE projekciji (54%) ili na LE i RC projekciji (42,6%). Analizirajući smještaj uočene promjene, lijeva dojka je neznatno češće zahvaćena (50,2%) u odnosu na desnu dojku (49,8%), dok bilateralni nalazi nisu zabilježeni. Nadalje, lezije su najčešće uočene u II. kvadrantu (u 60,1% ispitanica), a najrjeđe u IV. kvadrantu, kod 9,0% ispitanica, odnosno najčešće u srednjoj trećini (središnjem dijelu) dojke (50,7%), a najrjeđe u prednjoj trećini (9,9%).

Analizirajući karakteristike lezija uočenih samo na LE projekciji, vidljivo je da je distorzija parenhima dominantan nalaz (62,0%), nakon koje slijede asimetrije (16,5%) te sjena/masa (14,9%). Medijan veličine distorzije parenhima iznosi 13 mm.

Analizirajući karakteristike lezija uočenih samo na RC projekciji, najčešće se uočava asimetrija koja se opacificira (57,1%) te sjena/masa (42,9%), umjerene uočljivosti (71,4%). Asimetrija koje se opacificira je u 100% slučajeva heterogenog uzorka opacificacije, dok je sjena/masa najčešće neoštro ograničena (100%), homogene opacificacije (66,7%), bez prevladavajućeg oblika.

Analizirajući karakteristike lezija uočenih na LE i RC projekciji, vidljivo je da je sjena/masa najčešća vrsta lezije (60,0%), nakon koje slijede distorzija parenhima (16,8%) i asimetrije (14,7%). Sjena/masa je u 82,1% slučajeva u potpunosti opacificirana, no heterogenog uzorka opacificacije (51,7%) te umjerene uočljivosti (41,0%). Kada su u pitanju dodatni znakovi, kod većine ispitanica (čak 79,%) isti nisu zabilježeni. Nešto češći znakovi uključuju retrakciju i zadebljanje kože u 7,3% ispitanica te udruženo sa retrakcijom bradavice u 4,3% ispitanica.

Rezultati ukazuju na dominantnu zastupljenost ACR B kategorije gustoće žljezdanog parenhima, uz simetričnu i minimalnu BCE te II. kvadrant i srednju trećinu dojke kao najčešću lokalizaciju lezije. Lezije su najčešće uočene na LE projekciji s dominantnim nalazom distorzije parenhima, nakon čega slijedi LE i RC projekcija i sjena/masa kao najčešći nalaz, u oba slučaja bez dodatnih znakova malignosti.

Podudarnost procjene istraživača

Dva istraživača, specijalisti kliničke radiologije s višegodišnjim iskustvom u dijagnosticiranju bolesti dojke, neovisno su analizirali slikovne podatke MMG-a i DBT-a te CEM-a, prema utvrđenim kriterijima BI-RADS leksikona. Kako bismo procijenili pouzdanost i podudarnost procjene između dva neovisna istraživača, izračunali smo koeficijent interklasne korelacije (engl. interclass correlation coefficient, ICC) za obje pretrage, što je prikazano u Tablici 10.

Tablica 10. Prikaz ICC-a procjena Istraživača 1 i Istraživača 2.

Istraživač 1 i 2	ICC	95% CI
BI-RADS kategorije nalaza MMG-a i DBT-a	0,7311	0,6645-0,7845
Preporuke MMG-a i DBT-a	0,5720	0,4660-0,6570
BI-RADS kategorije nalaza CEM-a	0,9759	0,9699-0,9807
Preporuke CEM-a	0,9664	0,9581-0,9731

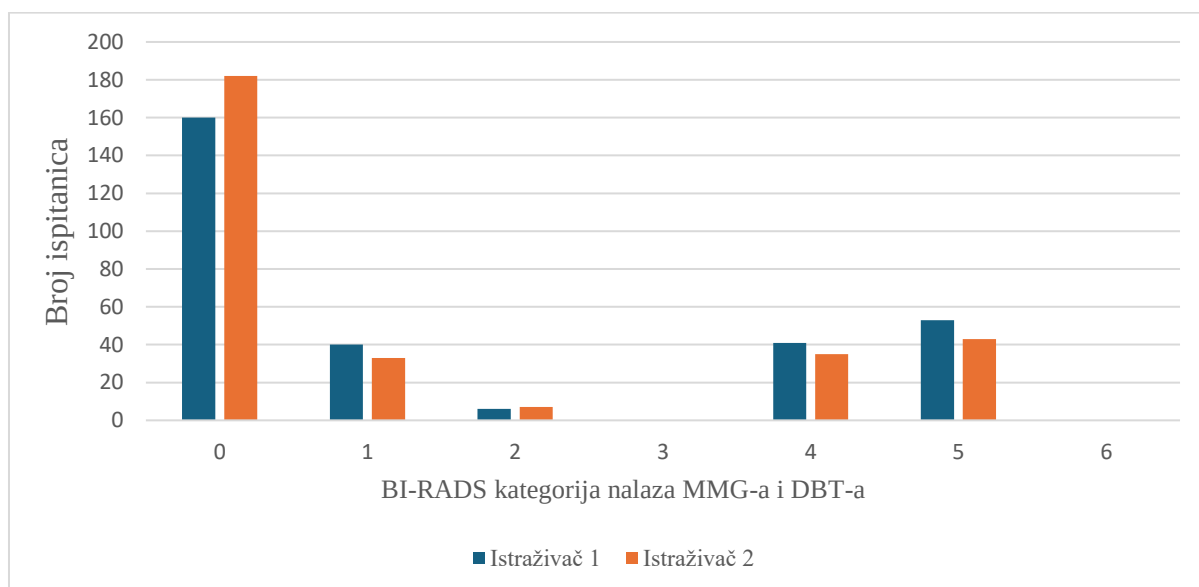
Pouzdanost i podudarnost procjena između Istraživača 1 i Istraživača 2 je umjerena za MMG i DBT ($r=0,73$, $P<0,05$), a izvrsna za CEM ($r=0,98$, $P<0,05$). Kad usporedba između istraživača nije prikazana, za daljnje statističke analize koristili smo isključivo podatke jednog od istraživača (Istraživača 1).

Podudarnost procjene između dva istraživača prikazana je usporedbom učestalosti BI-RADS kategorija nalaza MMG-a i DBT-a, kako je prikazano u Tablici 11. te na Slici 3, dok je usporedba učestalosti BI-RADS kategorija nalaza CEM-a prikazana u Tablici 12 te na Slici 4.

Tablica 11. Prikaz podudarnosti procjena BI-RADS kategorija nalaza MMG-a i DBT-a između Istraživača 1 i Istraživača 2.

Istraživač 2	Istraživač 1							
BI-RADS	0	1	2	3	4	5	6	
0	135	12	2	0	22	11	0	182 (60,7%)

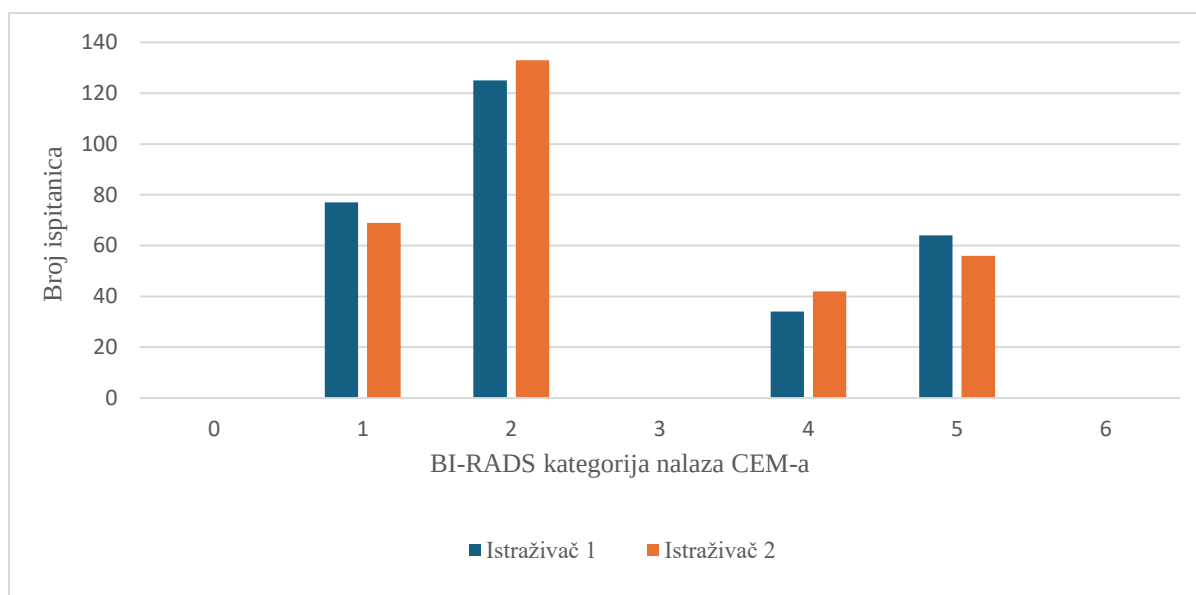
1	5	25	2	0	1	0	0	33 (11,0%)
2	2	3	2	0	0	0	0	7 (2,3%)
3	0	0	0	0	0	0	0	0
4	15	0	0	0	14	6	0	35 (11,7%)
5	3	0	0	0	4	36	0	43 (14,3%)
6	0	0	0	0	0	0	0	0
	160 (53,3%)	40 (13,3%)	6 (2,0%)	0	41 (13,7%)	53 (17,7%)	0	300
Hi-kvadrat	339,61							
P	<0,001							



Slika 3. Grafički prikaz učestalosti BI-RADS kategorija nalaza MMG-a i DBT-a za Istraživača 1 i Istraživača 2.

Tablica 12. Prikaz podudarnosti procjena BI-RADS kategorija nalaza CEM-a između Istraživača 1 i Istraživača 2.

Istraživač 2	Istraživač 1							
BI-RADS	0	1	2	3	4	5	6	
0	0	0	0	0	0	0	0	0
1	0	58	11	0	0	0	0	69 (23,0%)
2	0	18	113	0	2	0	0	133 (44,3%)
3	0	0	0	0	0	0	0	0
4	0	1	1	0	30	10	0	42 (14,0%)
5	0	0	0	0	2	54	0	56 (18,7%)
6	0	0	0	0	0	0	0	0
	0	77 (25,7%)	125 (41,7%)	0	34 (11,3%)	64 (21,3%)	0	300
Hi-kvadrat	579,434							
P	<0,001							



Slika 4. Grafički prikaz učestalosti BI-RADS kategorija nalaza CEM-a za Istraživača 1 i Istraživača 2.

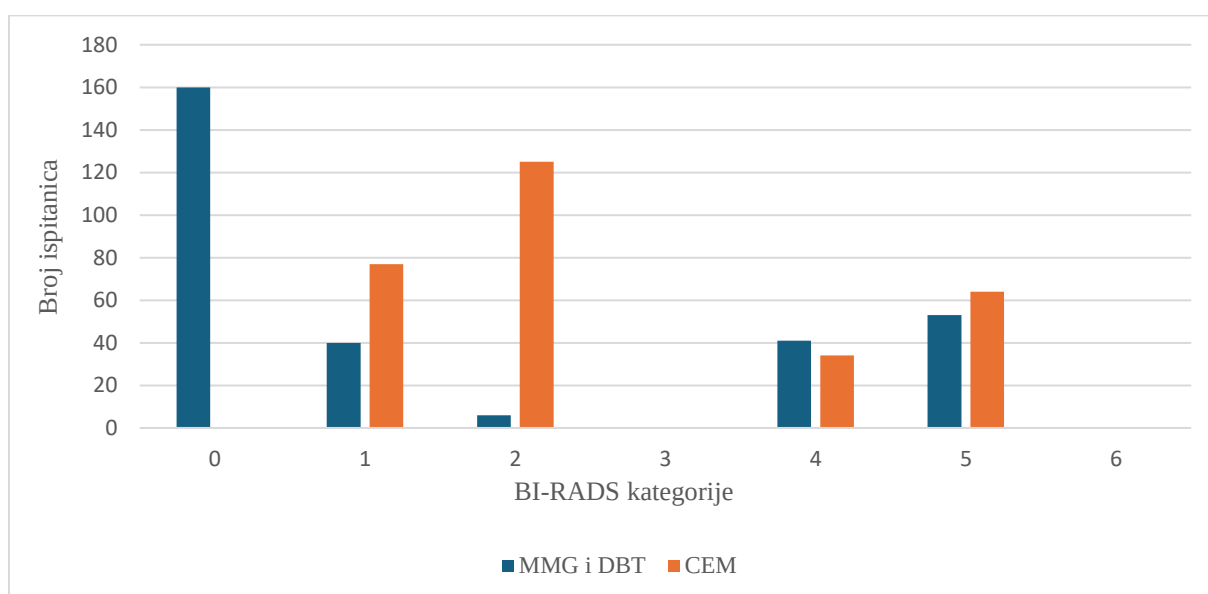
Statistička analiza slikovnih podataka MMG-a i DBT-a te CEM-a

Učestalost BI-RADS kategorija nalaza MMG-a i DBT-a te CEM-a prikazana je u Tablici 13. Iz dobivenih rezultata je vidljivo da je BI-RADS 0 kategorijom klasificiran nalaz MMG-a i DBT-a kod 160 ispitanica, što predstavlja 53,3% uzorka. Niti jedan nalaz CEM-a nije klasificiran BI-RADS 0 kategorijom. Također, BI-RADS 2 kategorijom klasificiran je nalaz MMG-a i DBT-a samo 6 ispitanica (2,0% uzorka) u suprotnosti s nalazom CEM-a čak 125 ispitanica, odnosno 41,7% uzorka. Razlike u učestalosti ostalih BI-RADS kategorija između dvije pretrage nisu bile statistički značajne (svi $P > 0,05$).

Tablica 13. Učestalost i razlike BI-RADS kategorija nalaza MMG-a i DBT-a te CEM-a.

	MMG i DBT	CEM	P
BI-RADS	N (%)	N (%)	
0	160 (53,3)	0	<0,001
1	40 (13,3)	77 (25,7)	0,116
2	6 (2,0)	125 (41,7)	<0,001
3	0	0	-

4	41 (13,7)	34 (11,3)	0,757
5	53 (17,7)	64 (21,3)	0,627
6	0	0	-
Ukupno	300 (100)	300 (100)	



Slika 5. Usporedba učestalosti BI-RADS kategorije nalaza MMG-a i DBT-a te CEM-a.

Slika 5. prikazuje velik broj nalaza MMG-a i DBT-a klasificiranih BI-RADS 0 kategorijom, u suprotnosti s niti jednim nalazom CEM-a. Također, vidljiv je veći broj nalaza CEM-a klasificiranih BI-RADS 1 i BI-RADS 2 kategorijama, u suprotnosti s manjim brojem nalaza MMG-a i DBT-a. Niti jedan nalaz MMG-a i DBT-a te CEM-a nije klasificiran kategorijama BI-RADS 3 i BI-RADS 6.

Vrijeme utrošeno na analizu slikovnih podataka MMG-a i DBT-a te CEM-a

Medijan vremena utrošenog na analizu slikovnih podataka CEM-a je značajno kraći od vremena utrošenog na analizu slikovnih podataka MMG-a i DBT-a ($P < 0,001$), kao što je prikazano u Tablici 14.

Tablica 14. Vrijeme utrošeno na analizu slikovnih podataka MMG-a i DBT-a te CEM-a.

Vrijeme (u sekundama)	MMG i DBT	CEM
Broj ispitanica	300	300
Minimum	51	15
Maksimum	186	183
Medijan	96	65
95% CI za medijan	93 - 99	62 - 70
Z	12,17	
P	<0,001	

Najkraće vrijeme utrošeno na analizu slikovnih podataka MMG-a i DBT-a iznosi 51 sekundu, a najduže 186 sekundi, s medijanom vremena od 96 sekundi, što je statistički značajno duže od vremena utrošenog na analizu slikovnih podataka CEM-a, s najkraćim vremenom od svega 15 sekundi, a najdužim od 183 sekunde te medijanom vremena od 65 sekundi. Vidljivo je također da su maksimalna vremena utrošena na analizu slikovnih podataka podjednaka za obje metode.

Daljnje postupanje s ispitanicama nakon učinjenog CEM-a

Tablica 15. Daljnje postupanje s ispitanicama čiji su nalazi CEM-a klasificirani BI-RADS 4 i BI-RADS 5 kategorijama.

BI-RADS 4 i BI-RADS 5 (N=98)					
	N	%			
Biopsija	90	91,8%	PH	N	%
			invazivni karcinom	62	68,9%
			DCIS	8	8,9%
			B3 lezija	7	7,8%

			benigna promjena	13	14,4%
	N	%	Metoda	N	%
Praćenje	8	7,2%	MMG i DBT	6	75
			UZV	2	25

Devedeset osam nalaza CEM-a (32,6%) klasificirano je BI-RADS 4 i BI-RADS 5 kategorijom te je preporučeno patohistološko uzorkovanje. Devedeset ispitanica (91,8%) je učinilo preporučenu biopsiju. Kod 62 ispitanice (68,9%) PH nalaz je potvrdio invazivni karcinom, kod 8 ispitanica (8,9%) DCIS, dok se kod 7 ispitanica (7,8%) radilo o B3 leziji te u 13 ispitanica (14,4%) o benignoj promjeni.

Osam ispitanica nije učinilo preporučenu biopsiju, već su praćene na način da im se godinu dana nakon učinjenog CEM-a učinila kontrolna MMG i DBT (6 ispitanica, 75%) ili kod dvije ispitanice mlađe od 50 godina UZV pregled (2 ispitanice, 25%). Kontrolni mamografski pregled je kod svih 6 ispitanica klasificiran BI-RADS 2 kategorijom. UZV pregled jedne od ispitanica klasificiran je BI-RADS 4 kategorijom zbog detekcije okrugle, hipoehogene, oštro ograničene tvorbe, morfoloških karakteristika fibroadenoma ili gušće ciste te je preporučeno uzorkovanje. Citološkom punkcijom potvrđeno je da se radi o gušćoj cisti. Kontrolni UZV pregled, obavljen šest mjeseci kasnije, pokazao je nalaz bez promjene. UZV pregled druge ispitanice klasificiran je BI-RADS 3 kategorijom, zbog poznatog fibroadenoma, kojeg pacijentica ultrazvučno kontrolira u drugoj ustanovi unatrag 12 mjeseci.

Patohistološki dokazani benigni nalazi nakon učinjene biopsije te benigni, odnosno uredni nalazi MMG-a i DBT-a te UZV-a kod ispitanica koje nisu učinile preporučenu biopsiju, predstavljaju lažno pozitivne nalaze nakon učinjenog CEM-a (21/98, 21,4%).

Od 90 ispitanica koje su učinile biopsiju, 74 ispitanice (82,2%) su podvrgnute operativnom zahvatu, dok se kod 3 ispitanice (17,8%) s patohistološki dokazanom B3 lezijom, temeljem odluke Multidisciplinarnog tima za dojku, učinila mamografski navođena vakuum asistirana ekscizija (engl. Vacuum-assisted excision, VAE) lezije. Konačni PH nalaz nakon operativnog zahvata potvrdio je dijagnozu karcinoma kod 69 ispitanica (93%), dok kod 5 ispitanica (7%) u konačnom PH nalazu nije bilo malignih elemenata. Od navedenih 5 ispitanica, 4 ispitanice su podvrgnute operativnom zahvatu zbog biopsijom dokazane B3 lezije, dok je peta ispitanica operirana po završetku neoadjuvantnog liječenja trostruko negativnog karcinoma s patohistološki potpunim odgovorom na terapiju.

Kontrolni MMG i DBT ili UZV pregled učinjen u svrhu praćenja preostale 202 ispitanice s nalazom CEM-a klasificiranim BI-RADS 1 i BI-RADS 2 kategorijom, bio je uredan.

Određivanje osjetljivosti i specifičnosti MMG-a i DBT-a te CEM-a

Za određivanje osjetljivosti i specifičnosti MMG-a i DBT-a te CEM-a, kao i za usporedbu ovih dviju metoda oslikavanja dojki, korištena je ROC-AUC analiza.

Kriterijska vrijednost BI-RADS kategorija nalaza CEM-a za predviđanje dijagnoze u usporedbi s PH nalazom operativnog zahvata

Provedenom analizom ROC krivulje osjetljivosti i specifičnosti, odnosno površine ispod ROC krivulje te Youdenovog indeksa (0,8745), utvrđeni su parametri osjetljivosti i specifičnosti BI-RADS kategorija nalaza CEM-a. Također, izračunata je optimalna granična vrijednost za razlikovanje urednih i pozitivnih dijagnoza, koja iznosi >2 . Testiranjem različitih vrijednosti BI-RADS kategorija utvrđeno je da je vrijednost BI-RADS kategorije >2 pokazala visoku osjetljivost (100%) i specifičnost (87,45%) u predviđanju vjerojatnosti pozitivne dijagnoze (Tablica 16). Detekcijska učinkovitost procijenjena površinom ispod ROC krivulje (AUROC) za BI-RADS >2 pokazala je izvanrednu diskriminatornu sposobnost (AUROC=0,974, $P<0,001$) (Slika 6).

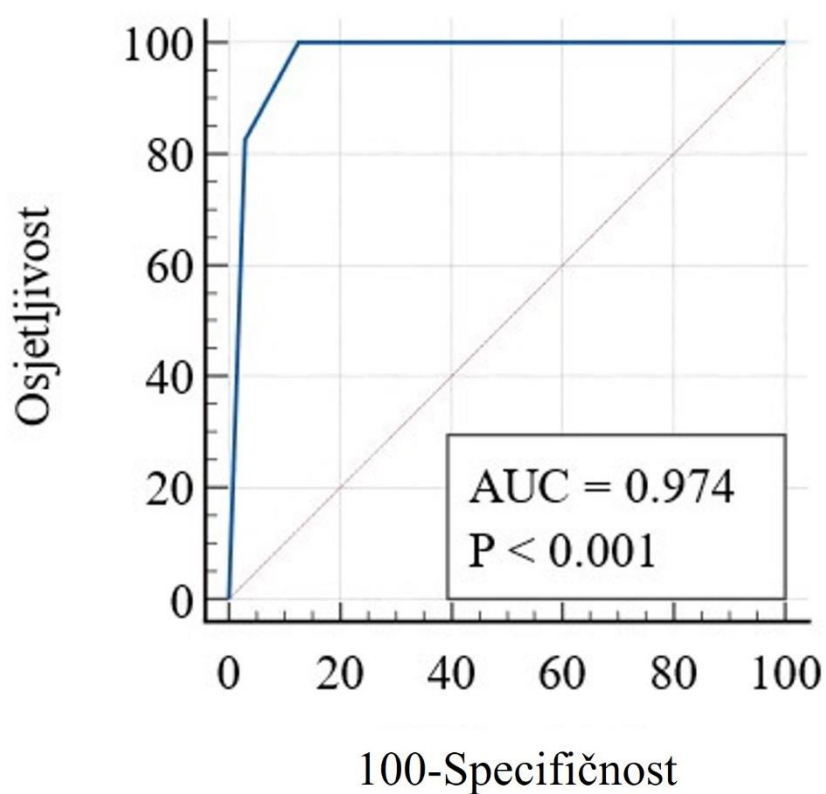
Analiza je provedena na cjelokupnom uzorku ispitanica ($N=300$), odnosno uključujući ispitanice s pozitivnim PH nalazom i ispitanice koje nemaju PH nalaz jer nisu upućene na operativni zahvat te su stoga svrstane u skupinu negativnih, urednih nalaza. Prema konačnoj dijagnozi nakon CEM-a i učinjenog PH-a, pozitivan nalaz zabilježen je kod 69 ispitanica (od ukupno 74 ispitanice kojima je učinjen operativni zahvat), odnosno kod 23% od ukupnog uzorka, dok je negativan (uredan nalaz) utvrđen kod 231 ispitanice (77%).

Učinjena analiza pokazuje da CEM sa 100%-tnom sigurnošću identificira pozitivan nalaz (bolest) te je stoga izuzetno pouzdan za isključivanje bolesti. S druge strane, nešto je manje specifičnosti, što znači da će 87,45% zdravih pacijentica dobiti ispravan, negativan ili uredan nalaz, no 12,55% će dobiti lažno pozitivan nalaz (Tablica 16). Ovi rezultati dokazuju visoku dijagnostičku učinkovitost CEM-a u otkrivanju i pravilnoj klasifikaciji lezija dojke, odnosno u predviđanju ispravne konačne dijagnoze.

Tablica 16. Kriterijske vrijednosti i koordinate za određivanje optimalne vrijednosti BI-RADS kategorija nalaza CEM-a u predviđanju vjerojatnosti dobivanja ispravne dijagnoze u usporedbi s PH nalazom.

Granična vrijednost BI-RADS	Osjetljivost	95% CI	Specifičnost	95% CI	+LR*	-LR**
≥ 1	100,00	94,8-100,00	0,00	0,00-1,6	1,00	
>2	100,00	94,8-100,00	87,45	82,5-91,4	7,97	0,00
>4	82,61	71,6-90,7	96,97	93,9-98,8	27,26	0,18
>5	0,00	0,0-5,2	100,00	98,4-100,00		1,00

* +LR Pozitivan omjer vjerojatnosti; ** -LR Negativan omjer vjerojatnosti



Slika 6. Prikaz AUROC krivulje kod BI-RADS kategorija nalaza CEM-a (N=300) u usporedbi s PH nalazom.

Kriterijska vrijednost BI-RADS kategorija nalaza CEM-a za predviđanje dijagnoze u usporedbi sa praćenjem

Provedenom analizom ROC krivulje osjetljivosti i specifičnosti, odnosno površine ispod ROC krivulje te Youdenovog indeksa (0,9018), utvrđeni su parametri osjetljivosti i specifičnosti BI-RADS kategorija nalaza CEM-a. Izračunata je optimalna granična vrijednost za razlikovanje urednih i pozitivnih dijagnoza, koja iznosi >2 . Testiranjem različitih vrijednosti BI-RADS kategorija utvrđeno je da je vrijednost BI-RADS kategorije >2 pokazala visoku osjetljivost (100%) i specifičnost (90,18%) u predviđanju vjerojatnosti pozitivne dijagnoze (Tablica 17). Detekcijska učinkovitost ROC analize za BI-RADS >2 procijenjena je kao izvanredna, s AUROC=0,984 ($P<0,001$) što pokazuje visoku diskriminatornu sposobnost metode (Slika 7).

Analiza je provedena na ukupno 300 ispitanica, odnosno uključujući 226 ispitanica koje su praćene godinu dana nakon učinjenog CEM-a i 74 ispitanice koje nisu praćene (jer su zbog patološkog nalaza na učinjenom CEM-u bile podvrgnute operativnom zahvatu). Od te 74 ispitanice, 69 ispitanica je imalo pozitivan PH nalaz (93,2%), dok je 5 ispitanica (6,8%) imalo negativan, odnosno uredan PH nalaz. Za potrebe izračuna, uz 74 ispitanice čiji je nalaz CEM-a klasificiran kao pozitivan i podvrgnute su operativnom zahvatu, dodane su još 2 ispitanice čiji je nalaz CEM-a klasificiran kao pozitivan, nisu podvrgnute operativnom zahvatu, no nalaz praćenja je klasificiran kao pozitivan. Dakle, prema konačnoj dijagnozi nakon CEM-a i praćenja, pozitivan nalaz zabilježen je kod 76 ispitanica (25,33%), dok je negativan (uredan nalaz) utvrđen kod 224 ispitanice (74,67%).

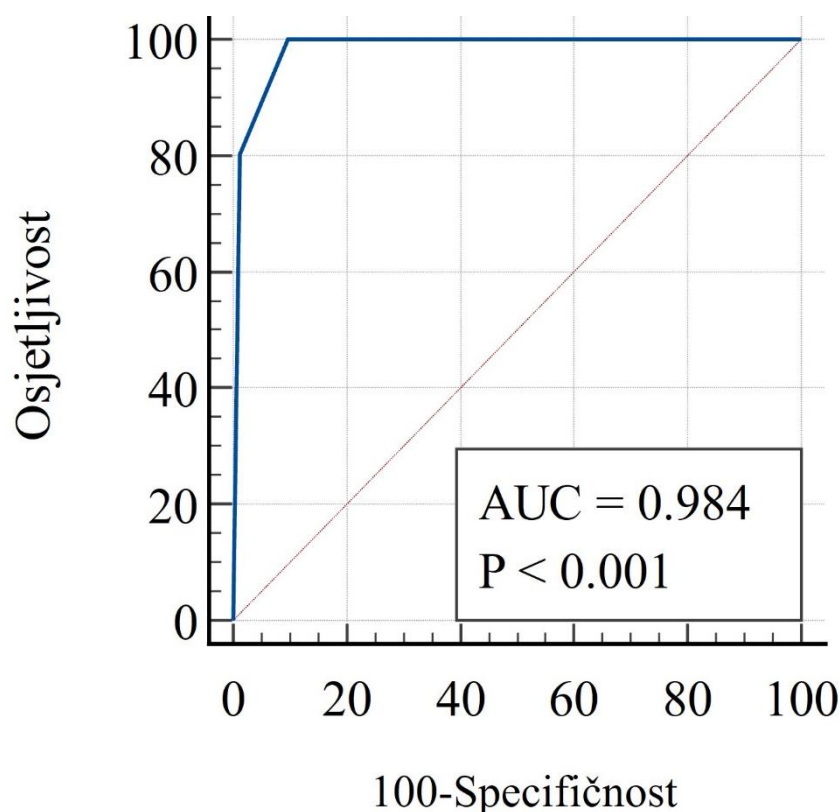
Ovi rezultati ističu dijagnostičku vrijednost BI-RADS kategorije >2 u identifikaciji pozitivnih dijagnoza, s visokim stupnjem osjetljivosti (100%) i specifičnosti (90%) te potvrđuju korisnost upotrebe CEM-a u kliničkoj praksi.

Tablica 17. Kriterijske vrijednosti i koordinate za određivanje optimalne vrijednosti BI-RADS kategorije nalaza CEM-a u predviđanju vjerojatnosti dobivanja ispravne dijagnoze u usporedbi sa praćenjem.

Granična vrijednost BI-RADS	Osjetljivost	95% CI	Specifičnost	95% CI	+LR*	-LR**
≥ 1	100,00	95,3-100,00	0,00	0,0-1,6	1,00	
>2	100,00	95,3-100,00	90,18	85,5-93,7	10,18	0,00
>4	80,26	69,5-88,5	98,66	96,1-99,7	59,93	0,20

>5	0,00	0,00-4,7	100,00	98,4-100,0		1,00
----	------	----------	--------	------------	--	------

* +LR Pozitivan omjer vjerojatnosti; **-LR Negativan omjer vjerojatnosti



Slika 7. Prikaz AUROC krivulje kod BI-RADS kategorija nalaza CEM-a (N=300) za ispitanice koje su praćene.

Kriterijska vrijednost BI-RADS kategorija nalaza MMG-a i DBT-a za predviđanje dijagnoze u usporedbi s PH nalazom operativnog zahvata

Provedenom analizom ROC krivulje osjetljivosti i specifičnosti, odnosno površine ispod ROC krivulje te Youdenovog indeksa (0,6659), utvrđeni su parametri osjetljivosti i specifičnosti BI-RADS kategorija nalaza MMG-a i DBT-a. Također, izračunata je optimalna granična vrijednost za razlikovanje urednih i pozitivnih dijagnoza, koja iznosi >2. Testiranjem različitih vrijednosti BI-RADS kategorija utvrđeno je da je vrijednost BI-RADS kategorije >2 pokazala visoku osjetljivost (82,61%) i specifičnost (83,98%) u predviđanju vjerojatnosti pozitivne dijagnoze (Tablica 18). Detekcijska učinkovitost procijenjena površinom ispod ROC krivulje (AUROC) za BI-RADS>2 pokazala je visoku diskriminatornu sposobnost (AUROC=0,845, P<0,001) (Slika 8).

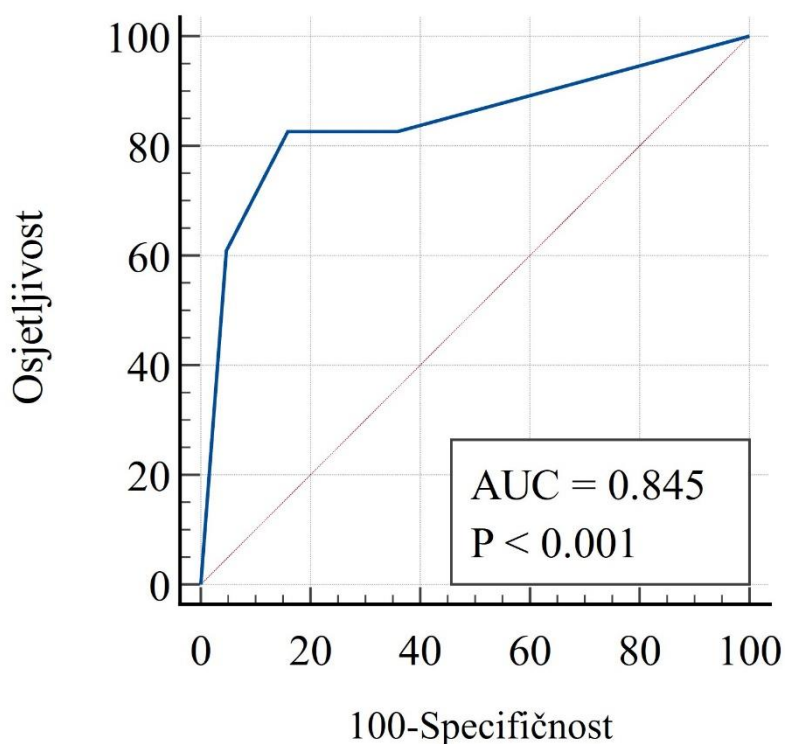
Analiza je provedena na cjelokupnom uzorku ispitanica (N=300), odnosno uključujući ispitanice s pozitivnim PH nalazom i ispitanice koje nemaju PH nalaz jer nisu upućene na operativni zahvat te su stoga svrstane u skupinu negativnih, urednih nalaza. Prema konačnoj dijagnozi nakon CEM-a i učinjenog PH-a, pozitivan nalaz zabilježen je kod 69 ispitanica (od ukupno 74 ispitanice kojima je učinjen operativni zahvat), odnosno kod 23% od ukupnog uzorka, dok je negativan (uredan nalaz) utvrđen kod 231 ispitanice (77%).

Rezultati analize ukazuju na dijagnostičku učinkovitost MMG-a i DBT-a u razlikovanju urednih (negativnih) i pozitivnih dijagnoza temeljem BI-RADS kategorija. Analizom je utvrđeno da metoda pokazuje visoku osjetljivost od 82,61%, što znači da ispravno identificira većinu pacijentica s pozitivnom dijagnozom, dok specifičnost od 83,98% potvrđuje da MMG i DBT pouzdano prepoznaje zdrave osobe kao negativne, smanjujući učestalost lažno pozitivnih nalaza.

Tablica 18. Kriterijske vrijednosti i koordinate za određivanje optimalne vrijednosti BI-RADS kategorija nalaza MMG-a i DBT-a u predviđanju vjerojatnosti dobivanja ispravne dijagnoze u usporedbi s PH nalazom.

Granična vrijednost BI-RADS	Osjetljivost	95% CI	Specifičnost	95% CI	+LR*	-LR**
≥ 0	100,00	94,8 - 100	0,00	0 – 1,6	1,00	
>1	82,61	71,6-90,7	64,07	57,5-70,3	2,30	0,27
>2	82,61	71,6-90,7	83,98	78,6-88,5	5,16	0,21
>4	60,87	48,4-72,4	95,24	91,6-97,6	12,78	0,41
>5	0,00	0,0-5,2	100,00	98,4-100,00		1,00

* +LR Pozitivan omjer vjerojatnosti; **-LR Negativan omjer vjerojatnosti



Slika 8. Prikaz AUROC krivulje kod BI-RADS kategorija nalaza MMG-a i DBT-a (N=300) u usporedbi s PH nalazom.

Kriterijska vrijednost BI-RADS kategorija nalaza MMG-a i DBT-a za predviđanje dijagnoze u usporedbi sa praćenjem

Provedenom analizom ROC krivulje osjetljivosti i specifičnosti, odnosno površine ispod ROC krivulje te Youdenovog indeksa (0,6201), utvrđeni su parametri osjetljivosti i specifičnosti BI-RADS kategorija nalaza MMG-a i DBT-a. Izračunata je optimalna granična vrijednost za razlikovanje urednih i pozitivnih dijagnoza, koja iznosi >2 . Testiranjem različitih vrijednosti BI-RADS kategorija utvrđeno je da je vrijednost BI-RADS kategorije >2 pokazala osjetljivost (77,63%) i specifičnost (84,37%) u predviđanju vjerojatnosti pozitivne dijagnoze (Tablica 19). Detekcijska učinkovitost ROC analize za BI-RADS >2 procijenjena je kao vrlo dobra, s AUROC=0,811 ($P<0,001$) što pokazuje visoku diskriminatornu sposobnost metode (Slika 9).

Analiza je provedena na ukupno 300 ispitanica, odnosno uključujući 226 ispitanica koje su praćene godinu dana nakon učinjenog CEM-a i 74 ispitanice koje nisu praćene (jer su zbog patološkog nalaza na učinjenom CEM-u bile podvrgnute operativnom zahvatu). Od tih 74 ispitanica, njih 69 je imalo pozitivan PH nalaz (93,2%), dok je 5 ispitanica (6,8%) imalo negativan, odnosno uredan PH nalaz. Za

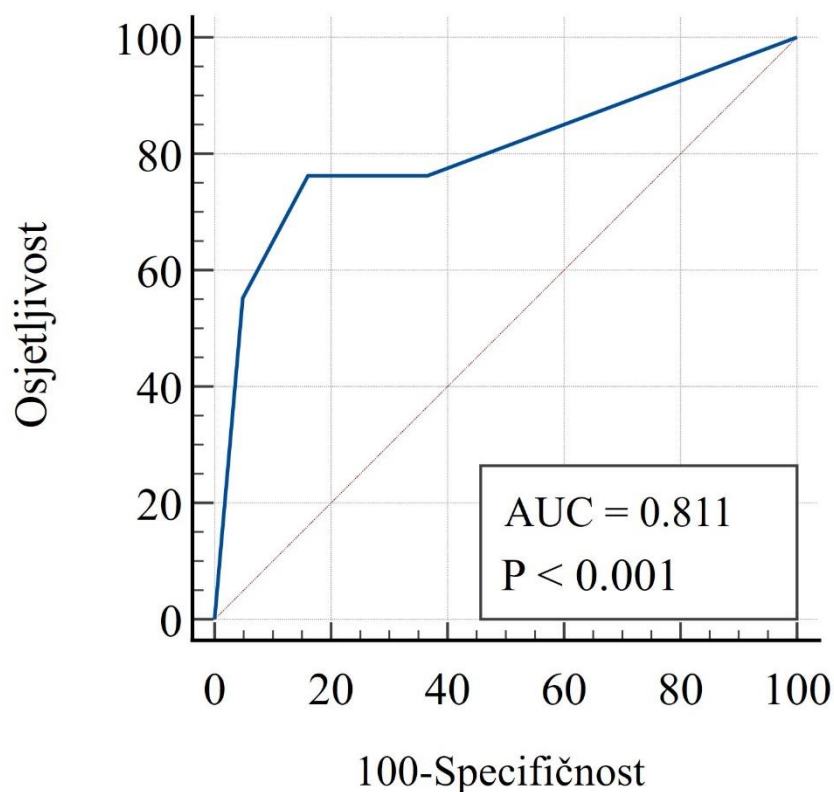
potrebe izračuna, uz 74 ispitanice čiji je nalaz CEM-a klasificiran kao pozitivan i podvrgnute su operativnom zahvatu, dodane su još 2 ispitanice čiji je nalaz CEM-a klasificiran kao pozitivan, nisu podvrgnute operativnom zahvatu, no nalaz praćenja je klasificiran kao pozitivan. Dakle, prema konačnoj dijagnozi nakon CEM-a i praćenja, pozitivan nalaz zabilježen je kod 76 ispitanica (25,33%), dok je negativan (uredan nalaz) utvrđen kod 224 ispitanice (74,67%).

Ovi rezultati ističu dijagnostičku vrijednost BI-RADS kategorije >2 u identifikaciji pozitivnih dijagnoza, s visokim stupnjem osjetljivosti (77,63%) i specifičnosti (84,37%).

Tablica 19. Kriterijske vrijednosti i koordinate za određivanje optimalne vrijednosti BI-RADS kategorije nalaza MMG-a i DBT-a u predviđanju vjerojatnosti dobivanja ispravne dijagnoze u usporedbi sa praćenjem.

Granična vrijednost BI-RADS	Osjetljivost	95% CI	Specifičnost	95% CI	+LR*	-LR**
≥0	100,00	95,3-100,00	0,00	0,0-1,6	1,00	
>1	77,63	66,6-86,4	63,84	57,2-70,1	2,15	0,35
>2	77,63	66,6-86,4	84,37	78,9-88,9	4,97	0,27
>4	55,26	43,4-66,7	95,09	91,4-97,5	11,25	0,47
>5	0,00	0,00-4,7	100,00	98,4-100,0		1,00

* +LR Pozitivan omjer vjerojatnosti; ** -LR Negativan omjer vjerojatnosti



Slika 9. Prikaz AUROC krivulje kod BI-RADS kategorija nalaza MMG-a i DBT-a (N=300) za ispitanice koje su praćene.

Kriterijska vrijednost BI-RADS kategorija nalaza MMG-a i DBT-a za predviđanje dijagnoze u usporedbi s CEM-om

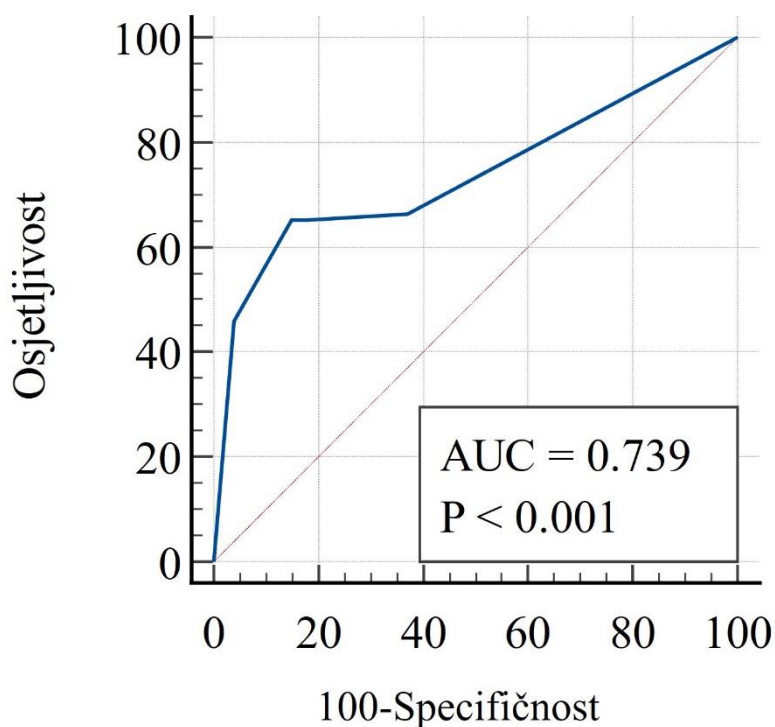
Provedenom analizom ROC krivulje osjetljivosti i specifičnosti te procjenom površine ispod ROC krivulje te Youdenovog indeksa (0,5045) utvrđeno je da BI-RADS kategorija veća od 2 pokazuje visoku dijagnostičku učinkovitost u predviđanju vjerojatnosti oboljenja. Za vrijednost BI-RADS kategorija >2 zabilježena je osjetljivost od 65,31% i specifičnost od 85,15% (Tablica 20), što pokazuje dovoljno dobru sposobnost testa u razlikovanju pozitivnih i negativnih nalaza. Detekcijska vrijednost ROC analize za BI-RADS >2 je dobra, s AUROC=0,739 ($P<0,001$), što potvrđuje pouzdanost testa u kliničkoj primjeni (Slika 10). Analiza je provedena na uzorku od 300 ispitanica, među kojima je pozitivan nalaz zabilježen kod 98 ispitanica (32,67%), dok je negativan, odnosno uredan nalaz, zabilježen kod 202 ispitanice (67,33%).

Rezultati ukazuju na to da BI-RADS kategorija >2 pruža zadovoljavajuću razinu osjetljivosti te visoku specifičnost za predviđanje oboljenja.

Tablica 20. Kriterijske vrijednosti i koordinate za određivanje optimalne vrijednosti BI-RADS kategorije nalaza MMG-a i DBT-a u predviđanju vjerojatnosti dobivanja ispravne dijagnoze u usporedbi sa CEM-om.

Granična vrijednost BI-RADS	Osjetljivost	95% CI	Specifičnost	95% CI	+LR*	-LR**
≥ 0	100,00	96,3-100,0	0,00	0,0-1,8	1,00	
>0	66,33	56,1-75,6	62,87	55,8-69,5	1,79	0,54
>1	65,31	55,0-74,6	82,18	76,2-87,2	3,66	0,42
>2	65,31	55,0-74,6	85,15	79,5-89,8	4,40	0,41
>4	45,92	35,8-56,3	96,04	92,3-98,3	11,59	0,56
>5	0,00	0,0-3,7	100,00	98,2-100,0		1,00

* +LR Pozitivan omjer vjerojatnosti; **-LR Negativan omjer vjerojatnosti



Slika 10. Prikaz AUROC krivulje kod BI-RADS kategorija nalaza MMG-a i DBT-a (N=300) u usporedbi s CEM-om.

Usporedba ROC-AUC krivulja

Uspoređene su ROC krivulje BI-RADS kategorija nalaza MMG-a i DBT-a s ROC krivuljama BI-RADS kategorija nalaza CEM-a za svih 300 ispitanica.

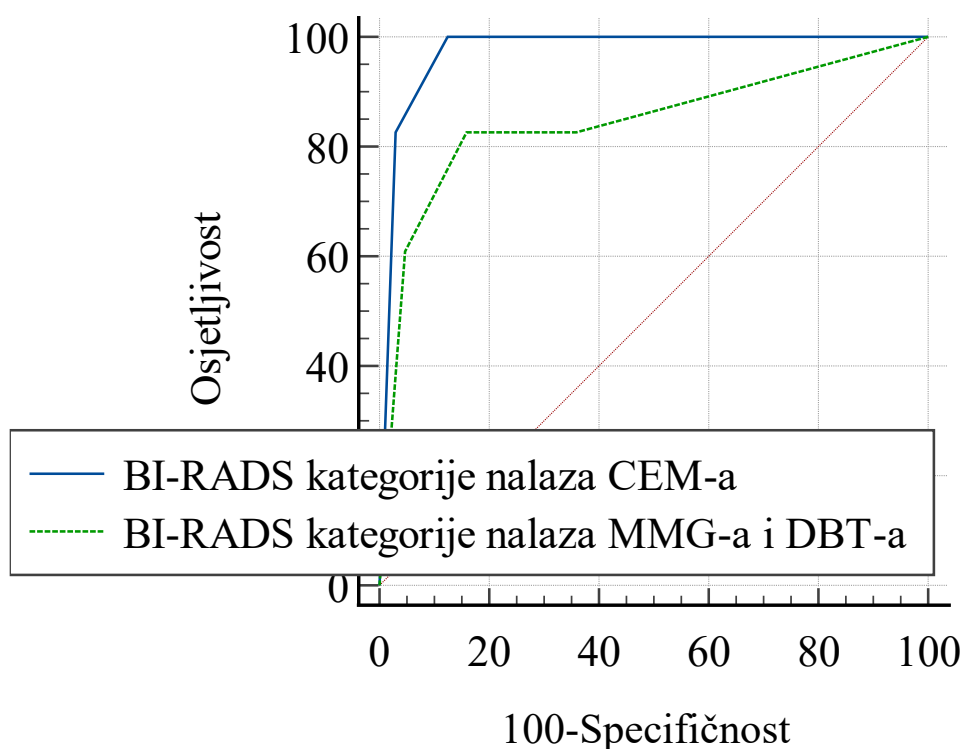
Najprije je provedena komparativna analiza vrijednosti BI-RADS kategorija nalaza MMG-a i DBT-a s vrijednostima BI-RADS kategorija nalaza CEM-a, koristeći PH nalaz kao referentnu vrijednost.

Od ukupno 300 ispitanica, 69 (23%) je imalo pozitivan PH nalaz, odnosno klasificirane su kao bolesne, dok je 231 (77%) ispitanica imala uredan nalaz, odnosno klasificirana je kao zdrava (prikazano u Tablici 21).

Tablica 21. Prikaz usporedbe vrijednosti ROC-AUC krivulja za određivanje optimalne granice BI-RADS kategorije u predviđanju vjerojatnosti postavljanja ispravne dijagnoze temeljem nalaza MMG-a i DBT-a te CEM-a u usporedbi s PH nalazom.

BI-RADS kategorije u odnosu na PH nalaz			
N=300	AUC	Standardna pogreška	95% CI
CEM	0,974	0,007	0,95 – 0,99
MMG i DBT	0,845	0,033	0,79 - 0,88
	Razlika između ROC krivulja		
CEM / MMG i DBT	0,129	0,031	0,068 - 0,190
P	<0,001		

Rezultati potvrđuju postojanje statistički značajne razlike među ROC-AUC krivuljama, pri čemu je ROC-AUC krivulja za CEM osjetljivija i specifičnija u usporedbi s ROC-AUC krivuljom za MMG i DBT u usporedbi s PH nalazom ($P < 0,001$).



Slika 11. Usporedba krivulja BI-RADS kategorija nalaza MMG-a i DBT-a te CEM-a u usporedbi s PH nalazom.

Potom je provedena komparativna analiza vrijednosti BI-RADS kategorija nalaza MMG-a i DBT-a s vrijednostima BI-RADS kategorija nalaza CEM-a, uzimajući u obzir rezultate praćenja.

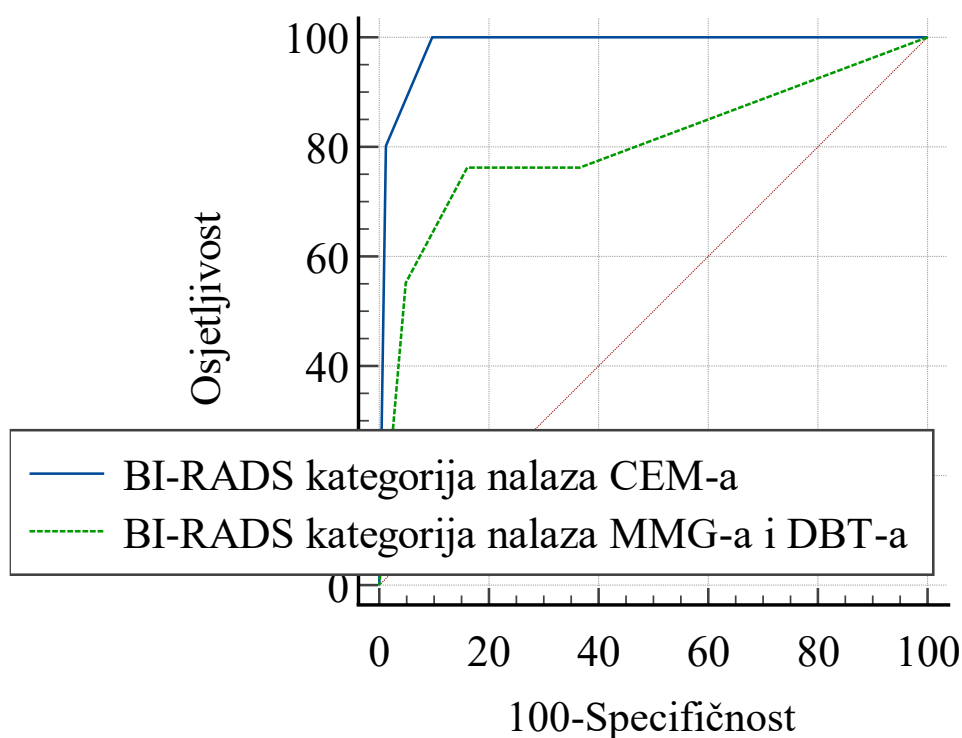
Kao što je već ranije objašnjeno, od ukupno 300 ispitanica, prema konačnoj klasifikaciji nakon CEM-a i praćenja, 76 ispitanica (25,33%) je klasificirano bolesnima, a 224 ispitanice (74,67%) su klasificirane zdravima (prikazano u Tablici 22).

Tablica 22. Prikaz usporedbe vrijednosti ROC-AUC krivulja za određivanje optimalne granice BI-RADS kategorije u predviđanju vjerojatnosti postavljanja ispravne dijagnoze temeljem nalaza MMG-a i DBT-a te CEM-a u usporedbi s rezultatima praćenja.

BI-RADS kategorije u odnosu na praćenje			
N=300	AUC	Standardna pogreška	95% CI
CEM	0,984	0,005	0,96 – 0,99
MMG i DBT	0,803	0,033	0,75 - 0,85

	Razlika između ROC krivulja		
CEM / MMG i DBT	0,181	0,0327	0,117 - 0,245
P	<0,001		

Rezultati potvrđuju postojanje statistički značajne razlike među ROC-AUC krivuljama, pri čemu je ROC-AUC krivulja za CEM osjetljivija i specifičnija u usporedbi s ROC-AUC krivuljom za MMG i DBT u usporedbi s rezultatima praćenja ($P < 0,001$).



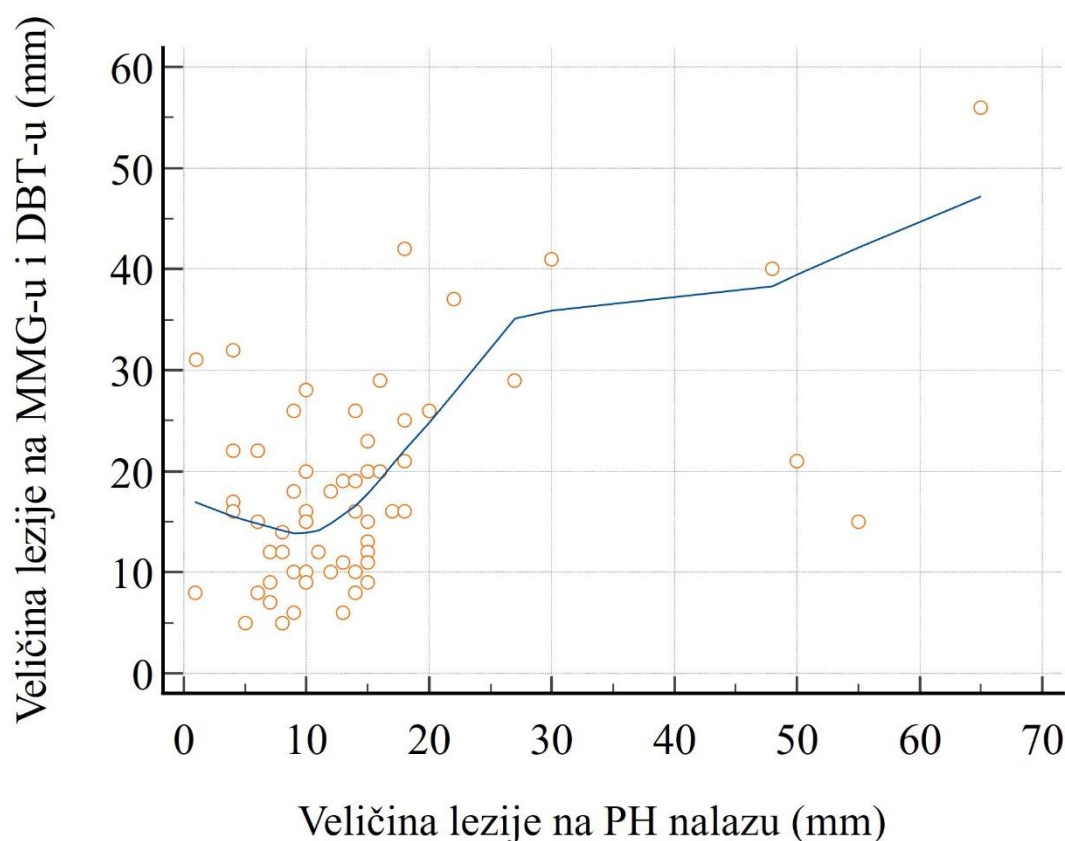
Slika 12. Usporedba krivulja BI-RADS kategorija nalaza MMG-a i DBT-a te CEM-a u usporedbi s rezultatima praćenja.

Usporedba veličine lezije na MMG-u i DBT-u te CEM-u s veličinom lezije na PH nalazu

Analizirana je povezanost između veličine lezije (promjer u milimetrima) izmjerene na MMG-u i DBT-u te veličine lezije utvrđene na PH nalazu nakon operativnog zahvata, izračunom Spearmanovog

koeficijenta korelacije. U analizu nisu uključene ispitanice koje su prije operativnog zahvata bile podvrgnute neoadjuvantnoj terapiji (kemoterapiji ili hormonalnoj terapiji), kao ni ispitanice koje još nisu operirane ili čiji PH nalaz nije sadržavao jasno naznačenu veličinu lezije u milimetrima.

Spearmanov koeficijent korelacije iznosio je $r_s=0,415$ ($P<0,001$; CI 0,18-0,61), što ukazuje na umjerenu i stvarnu korelaciju između veličina izmjerenih na MMG-u i DBT-u te veličina na PH nalazu (Slika 13). Medijan veličina lezija izmjerenih na MMG-u i DBT-u iznosio je 16,0 mm, dok su najmanja i najveća izmjerena lezija bile veličine 5 mm i 56 mm. S druge strane, medijan veličina lezija na PH nalazu iznosio je 13 mm, s najmanjom lezijom veličine 0,9 mm i najvećom veličine 65 mm (Tablica 23).

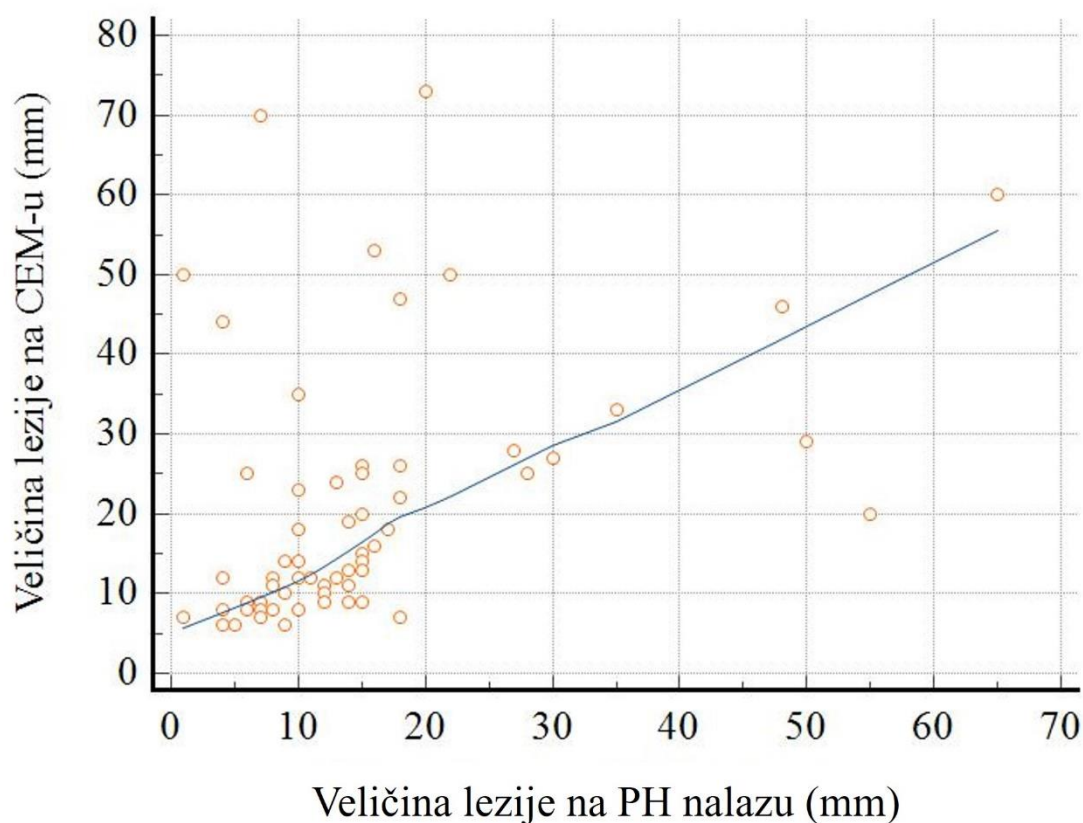


Slika 13. Scatter-plot prikaz povezanosti veličina lezija na MMG-u i DBT-u s veličinom lezije na PH nalazu.

Tablica 23. Vrijednosti veličina lezija izraženih u milimetrima, prikazanim medijanom, IKR i minimalnom i maksimalnom vrijednošću.

	Veličina lezije u milimetrima				
	N	Min	Max	Medijan	IKR
Na MMG-u i DBT-u	60	5	56	16	10,5-22,5
Na PH nalazu	60	0,9	65	13	8-15,5

Zatim je izračunata korelacija/povezanost između veličine lezije izmjerene na CEM-u i veličine lezije na PH nalazu. Spearmanov koeficijent korelacije iznosio je $r_s=0,552$ ($P<0,001$; CI 0,36-0,70), što upućuje na umjerenu, no stvarnu korelaciju/povezanost između ovih varijabli (Slika 14). Medijan veličina lezija izmjerenih na CEM-u iznosio je 14,0 mm, dok su najmanja i najveća lezija bile veličine 6 mm i 73 mm (Tablica 24).



Slika 14. Scatter-plot prikaz povezanosti veličina lezija na CEM-u s veličinom lezije na PH nalazu.

Tablica 24. Vrijednosti veličina lezija izraženih u milimetrima, prikazanim medijanom, IKR i minimalnom i maksimalnom vrijednošću.

	Veličina lezije u milimetrima				
	N	Min	Max	Medijan	IKR
Na CEM-u	65	6	73	14	9-25,25
Na PH nalazu	65	0,9	65	13	8-16

Rezultati pokazuju da su veličine lezija izmjerene na MMG-u i DBT-u te CEM-u u prosjeku veće u odnosu na veličine lezija na PH nalazu nakon operativnog zahvata. Opisano ukazuje na prisutnost precjenjivanja veličine lezije (engl. overestimation) tijekom mjerenja na slikovnim dijagnostičkim metodama. Međutim, distribucije veličina su međusobno usporedive, osobito u području vrijednosti medijana veličina izmjerenih na CEM-u. Štoviše, jača korelacija između veličine lezije izmjerene na CEM-u i PH nalazu, u usporedbi s korelacijom za MMG i DBT, sugerira da CEM pruža točniju procjenu stvarne veličine lezije.

5. RASPRAVA

Cilj istraživanja bio je procijeniti učinkovitost kontrastne mamografije, kao jedne od suvremenijih metoda oslikavanja dojki, u usporedbi s mamografijom i tomosintezom kao temeljnom radiološkom metodom u dijagnostici bolesti dojki. U tu svrhu, u istraživanje je uključeno 300 ispitanica koje su učinile obje dijagnostičke metode, a dobivene slikovne podatke su ponovno analizirala dva istraživača s višegodišnjim iskustvom u dijagnostici bolesti dojki, bez dostupnih anamnestičkih i kliničkih podataka te bez mogućnosti usporedbe s ranijim pregledima.

Pretpostavljeno je da se temeljem nalaza CEM-a očekuje manji udio nezaključnih nalaza koji zahtijevaju dodatnu obradu, u usporedbi s udjelom nezaključnih nalaza koji su rezultat oslikavanja dojki MMG-om i DBT-om.

Rezultati našeg istraživanja ukazuju na značajnu razliku u broju MMG i DBT nalaza klasificiranih BI-RADS 0 kategorijom, pri čemu je 53,3% nalaza pripadalo Istraživaču 1, odnosno čak 60,7% nalaza Istraživaču 2, u usporedbi s ni jednim nalazom CEM-a kod oba istraživača. Ovi rezultati su u skladu s prethodnim istraživanjima i potvrđuju vrijednost CEM-a kao jednostavne i učinkovite dijagnostičke metode koja kliničkim radiolozima pruža veću sigurnost prilikom interpretacije slikovnih podataka, bez negativnog utjecaja na dijagnostičku točnost. Nadalje, manji broj nalaza klasificiranih BI-RADS 0 kategorijom rezultira manjim brojem dodatnih dijagnostičkih ili intervencijskih postupaka te manjim brojem kontrolnih pregleda, značajno pojednostavljuje i ubrzava dijagnostički proces, posljedično smanjuje anksioznost i zabrinutost pacijentica, kao i troškove zdravstvene zaštite. Statistički značajna razlika je vidljiva i u broju nalaza klasificiranih BI-RADS 2 kategorijom, 2% nalaza MMG-a i DBT-a te 41,7% nalaza CEM-a kod Istraživača 1, odnosno 2,3% i 44,3% kod Istraživača 2, a pridodamo li tome i nalaze klasificirane BI-RADS 1 kategorijom, dolazimo do podatka da je 15,3% nalaza MMG-a i DBT-a klasificirano kao uredno (negativno ili benigno), u usporedbi sa čak 67,4% nalaza CEM-a, što dodatno potvrđuje učinkovitost CEM-a, osobito u diferencijaciji benignih i malignih lezija.

Rezultati našeg istraživanja, koji pokazuju umjerenu razinu suglasnosti između različitih istraživača prilikom analize slikovnih podataka MMG-a i DBT-a, u usporedbi s izvrsnom razinom suglasnosti pri analizi slikovnih podataka CEM-a, dodatno ističu visoku pouzdanost i reproducibilnost CEM-a. Ovi rezultati ukazuju na to da je CEM objektivnija i konzistentnija metoda, koja pruža jasne i nedvosmislene dijagnostičke informacije te smanjuje rizik od subjektivnih interpretacija.

Vrlo sličan postotak nalaza klasificiranih BI-RADS 4 i BI-RADS 5 kategorijom, 31,4% nalaza MMG-a i DBT-a u usporedbi s 32,6% nalaza CEM-a, ukazuje na usporedivost obje metode u detekciji lezija koje zahtijevaju patohistološku evaluaciju, no CEM pokazuje veću preciznost u razlikovanju benignih od malignih promjena, odnosno rezultira manjim brojem lažno pozitivnih nalaza.

Prethodna istraživanja su pokazala da CEM poboljšava dijagnostičku točnost kako iskusnih, tako i manje iskusnih kliničkih radiologa, čak i osoba bez ikakvog radiološkog iskustva, kao i da je krivulja učenja za CEM značajno kraća u odnosu na onu za MMG i DBT. U istraživanju koje su proveli Lalji i sur. sedam specijalista kliničke radiologije, od kojih četvero s višegodišnjim iskustvom u analizi CEM-a, a troje bez iskustva te tri specijalizanta, analiziralo je 199 CEM pregleda pacijentica koje su pozvane na CEM zbog nejasnog nalaza na MMG-u u sklopu programa probira. Pokazali su da su parametri dijagnostičke učinkovitosti CEM-a u usporedbi s MMG-om značajno bolji, osobito specifičnost (69,7%) i NPV (98,2%), neovisno o razini iskustva istraživača [108]. Ovakve rezultate podržava i druga studija u kojoj su učenici (raspon 10-14 godina), bez ikakvog prethodnog radiološkog iskustva, analizirali slikovne podatke MMG-a i CEM-a te postigli osjetljivost od 29,2% odnosno 82,6%, dok su iskusni specijalisti kliničke radiologije analizirajući iste slikovne podatke MMG-a postigli osjetljivost od 75,7% [148]. Ovi rezultati dodatno naglašavaju brzinu učenja i jednostavnost interpretacije CEM-a, kao značajnu prednost prilikom odlučivanja o uvođenju nove dijagnostičke metode u svakodnevnu kliničku praksu.

U okviru provedenog istraživanja, analizirano je i vrijeme potrebno za analizu slikovnih podataka MMG-a i DBT-a te CEM-a. Najkraće zabilježeno vrijeme potrebno za analizu slikovnih podataka MMG-a i DBT-a iznosilo je 51 sekundu, najduže 186 sekundi, s medijanom od 96 sekundi po pregledu, što je statistički značajno duže u usporedbi s vremenom potrebnim za analizu slikovnih podataka CEM-a, kod kojeg je najkraće vrijeme iznosilo 15 sekundi, a najdulje 183 sekunde, uz medijan od 65 sekundi po pregledu. Dobiveni rezultati ukazuju na činjenicu da interpretacija slikovnih podataka CEM-a zahtijeva manje vremena, odnosno medijan vremena potrebnog za analizu CEM-a je 31 s kraći u usporedbi s MMG-om i DBT-om. Pod pretpostavkom da medijan vremena potrebnog za analizu odražava tipične slučajeve, specijalist kliničke radiologije teoretski može analizirati 38 MMG-a i DBT-a u 60 min, u odnosu na 55 CEM-a. Uzimajući u obzir osmosatni radni dan, to bi odgovaralo obradi slikovnih podataka 440 pregleda CEM-a u odnosu na 304 MMG-a i DBT-a. Međutim, u stvarnim radnim uvjetima različiti čimbenici kao što su kompleksnost nalaza, varijabilnost u složenosti analiziranih slučajeva, potreba za dodatnim kliničkim podacima, usporedba s ranijim slikovnim podacima, administrativni razlozi te učestalost prekida tijekom radnog vremena, utjecat će na vrijeme potrebno za analizu slikovnih podataka te posljedično na stvarni broj napisanih nalaza u radnom danu. Ipak, dobiveni rezultati jasno ukazuju na potencijal CEM-a u poboljšanju učinkovitosti kliničkog rada, s posljedično obradom većeg broja pacijentica u kraćem vremenskom razdoblju, kao i potencijalnim skraćivanjem vremena potrebnog do postavljanja konačne dijagnoze i odabira terapijskog plana. Međutim, gotovo jednaka najduža vremena potrebna za analizu slikovnih podataka obje metode ukazuju na činjenicu da se u najzahtjevnijim slučajevima, kada je potrebna detaljna analiza, vrijeme interpretacije gotovo izjednačava. CEM zahtijeva istovremenu interpretaciju LE i RC projekcija, dok MMG i DBT podrazumijevaju pregled više slojeva na svim projekcijama, što može značajno produžiti vrijeme

potrebno za analizu složenijih slučajeva. Slična najduža vremena potrebna za analizu slikovnih podataka dodatno naglašavaju potrebu za visokom dijagnostičkom sigurnošću prilikom analize složenih slučajeva, koji zahtijevaju temeljitu evaluaciju od strane iskusnih specijalista kliničke radiologije. Izvrsna razina suglasnosti između ispitivača pri interpretaciji nalaza CEM-a (ICC: 0,9759) u našem istraživanju upućuje na to da, unatoč duljem vremenu potrebnom za analizu slikovnih podataka, CEM je dijagnostički pouzdana i precizna metoda koja daje jasne i nedvosmislene dijagnostičke informacije.

Uobičajeno, vrijeme potrebno za analizu slikovnih podataka MMG-a i DBT-a procijenjeno je na 66-180 s, iako složeniji slučajevi, stanja nakon operacije i zračenja mogu zahtijevati dulje vrijeme analize. Heindel i sur. su u multicentričnoj studiji TOSYMA zabilježili medijan vremena potrebnog za analizu S-MMG-a i DBT-a od 109,0 s (raspon: 71,4-172,8 s) [52], Hofvind i sur. prosječno vrijeme analiziranja slikovnih podataka S-MMG-a i DBT-a od 66 s [53], a Skaane i sur. u DBT studiji prosječno vrijeme analize od 91 s za MMG i DBT [49]. Bernardi i sur. su analizirali vrijeme potrebno za analizu slikovnih podataka MMG-a i DBT-a u programu probira i zaključili da prosječno vrijeme iznosi 77 s [149], dok su Dang i sur. procijenili prosječno vrijeme interpretacije MMG-a i DBT-a na $2,8 \pm 0,9$ min (raspon 1,5-4,2 min) [150], a Partridge i sur. na $2,09 \pm 0,64$ min [51]. Patel i sur. su opisali značajno kraće vrijeme potrebno za analizu slikovnih podataka CEM-a, između 1 i 2 min [151]. Van Geel i sur. su usporedili dva protokola analiziranja slikovnih podataka CEM-a, konvencionalni protokol koji nalaže analizu LE pa RC projekcije i obrnuti protokol koji predlaže analizu RC te potom LE projekcije. Rezultati pokazuju da je vrijeme interpretacije bilo 31% kraće prilikom korištenja obrnutog protokola (6,3 s za RC projekciju te 7,3 s za LE projekciju) u odnosu na konvencionalni (5,8 s za RC te 14 s za LE projekciju) te da su sumnjive promjene brže detektirane na RC projekcijama, bez ikakvog utjecaja na dijagnostičku učinkovitost CEM-a [152]. S druge strane, istraživanje Savaridas i sur. je pokazalo da je prosječno vrijeme za analizu CEM-a iznosilo 3,65 min (raspon od 0,75 min do 10 min), pri čemu su analizu provodili istraživači s različitim stupnjem iskustva [84]. Duže prosječno vrijeme analize u ovom istraživanju može se objasniti činjenicom da su svi CEM pregledi učinjeni u svrhu preoperativne procjene proširenosti novodijagnosticiranih karcinoma dojke, dok je većina prethodnih istraživanja uključivala i uredne nalaze.

S druge strane, vrijeme potrebno za analizu slikovnih podataka MR-a dojki je značajno duže te može trajati između 1 min i 7 min, uz varijacije ovisno o složenosti nalaza, tako da u slučaju preoperativnih pregleda procjena morfoloških i kinetičkih karakteristika samo jedne lezije može trajati i do 15 minuta. Čak i u slučaju skraćenog protokola MR-a dojki, s obzirom na broj mjerenih slika i sekvenci koje MR pregled uključuje, za pretpostaviti je da je kraće vrijeme potrebno za analizu CEM-a. U istom istraživanju Savaridas i sur. navode da je prosječno vrijeme potrebno za analizu slikovnih podataka MR-a dojki iznosilo 20,63 min, s rasponom od 10 min do 45 min [84].

Vrijeme potrebno za analizu slikovnih podataka je različito u spomenutim istraživanjima, prvenstveno odražavajući razlike u protokolima istraživanja i metodološkim pristupima mjerenju vremena potrebnog za analizu. Ipak, svi dostupni podaci potvrđuju činjenicu da analiza slikovnih podataka MMG-a i DBT-a zahtijeva više vremena u usporedbi s CEM-om, prvenstveno zbog činjenice da postkontrastna opacifikacija lezija na RC projekcijama u sklopu CEM-a, čini lezije jasnije uočljivima, potencijalno umanjujući potrebu analiziranja više slojeva, kao što je slučaj na DBT-u. Duže vrijeme potrebno za analizu slikovnih podataka može značajno narušiti radni tijek, rezultirati prekomjernim opterećenjem liječnika, i povećanim rizikom od kognitivnog zamora, odnosno u konačnici može negativno utjecati na učinkovitost i kvalitetu nalaza.

Relativnim nedostatkom CEM-a može se smatrati duže vrijeme potrebno za pripremu i izvođenje same pretrage, prvenstveno zbog potrebe za i.v. primjenom kontrastnog sredstva, većim brojem ekspozicija i opservacijom pacijentica nakon završetka pretrage. Priprema za CEM uključuje informiranje pacijentice o samom pregledu i protokolu izvođenja, informiranje o mogućim nuspojavama jednog kontrastnog sredstva, dobivanje usmene potvrde o razumijevanju rečenog, potpisivanje Upitnika za upućivanje pacijenata na pretrage s jednim kontrastnim sredstvom te suglasnosti za izvođenje pretrage, procjenu bubrežne funkcije, otvaranje i osiguravanje i.v. puta te primjenu jednog kontrastnog sredstva. Prosječno vrijeme potrebno za sve gore navedene korake je 15-20 min, dok pozicioniranje pacijentice i oslikavanje traju u prosjeku 8-10 min [9,86,151]. S druge strane, MMG i DBT zahtijevaju minimalnu pripremu. Budući da primjena kontrastnog sredstva nije potrebna, vrijeme pripreme je znatno kraće, fokusirano na informiranje pacijentice o samoj pretrazi. Protokol izvođenja pretrage uključuje pozicioniranje pacijentice i slojevito oslikavanje dojke. Svaka akvizicija je brza, prosječnog trajanja 4-15 s, no ukupno vrijeme je nešto duže zbog potrebe za višestrukim oslikavanjem (prosječno 3-5 min). Kada se uzme u obzir vrijeme pripreme, pozicioniranje pacijentice i samo oslikavanje, CEM sveukupno traje znatno duže (oko 20-30 min) u usporedbi s MMG-om i DBT-om (oko 10-15 min). Međutim, unatoč dužem vremenu potrebnom za izvođenje same pretrage, CEM nudi značajne prednosti u pogledu dijagnostičke točnosti, osjetljivosti i specifičnosti. Dijagnostička točnost CEM-a i smanjena potreba za dodatnim dijagnostičkim postupcima mogu nadoknaditi opisani relativni nedostatak pretrage. Također, adekvatan raspored naručivanja pacijentica, kao i učinkovito upravljanje svakodnevnim radnim zadacima, osiguravaju maksimalno iskorištavanje potencijalnih dijagnostičkih prednosti CEM-a, bez značajnijeg ometanja radnog procesa.

Pretpostavljeno je zatim da je CEM superiornija metoda oslikavanja dojki u odnosu na MMG i DBT u smislu osjetljivosti i specifičnosti, temeljeno na rezultatima ranijih istraživanja.

Zbog adekvatnijeg izračuna parametara dijagnostičke vrijednosti, osjetljivost i specifičnost obje pretrage računati su u usporedbi s PH nalazom kao trenutno važećim zlatnim standardom dokazivanja malignosti lezije te u usporedbi s praćenjem. Svrha praćenja kontrolnim MMG-om i DBT-om ili UZV pregledom

godinu dana od urednog nalaza CEM-a, bila je potvrditi stvarno negativne nalaze, odnosno utvrditi postojanje lažno negativnih nalaza. U oba slučaja CEM je pokazao osjetljivost od 100% (AUROC=0,974, $P<0,001$ te AUROC=0,984, $P<0,001$), dok je u usporedbi s PH nalazom specifičnost iznosila 87,45% (AUROC=0,974, $P<0,001$), a u usporedbi sa praćenjem 90,18% (AUROC=0,984, $P<0,001$). MMG i DBT je pokazao znatno nižu osjetljivost, od 82,61% u usporedbi s PH nalazom te 77,63% u usporedbi sa praćenjem, no uz vrlo sličnu specifičnost od 83,98% (AUROC=0,845, $P<0,001$) i 84,37% (AUROC=0,811, $P<0,001$). U konačnici, u usporedbi s CEM-om, MMG i DBT je pokazao osjetljivost od 65,31% i specifičnost od 85,15% (AUROC=0,739, $P<0,001$). Ovi rezultati upućuju na to da CEM znatno poboljšava osjetljivost MMG-a i DBT-a, bez negativnog utjecaja na specifičnost.

Rezultati usporedbe osjetljivosti i specifičnosti metoda analizom pomoću ROC krivulje pokazali su da je CEM znatno osjetljiviji, no podjednake specifičnosti kao MMG i DBT u usporedbi s PH nalazom i rezultatima praćenja ($P<0,001$), čime je dokazana vrijednost CEM-a u detekciji karcinoma, odnosno veća dijagnostička točnost CEM-a u detekciji malignih lezija.

Podaci iz dostupne literature ukazuju na raspon osjetljivosti CEM-a između 63,5% i 100%. Luszczynska i sur. su usporedili dijagnostičku učinkovitost MMG-a, CEM-a i UZV-a u istraživanju koje je obuhvatilo 116 pacijentica s 137 lezija dojki te su pokazali da je CEM imao 100%-tnu osjetljivost, što je za 10% više u odnosu na MMG ($P<0,004$) i za 8% više u odnosu na UZV ($P<0,01$) te 78%-tnu točnost, također veću u usporedbi s MMG-om (69%, $P<0,04$) i UZV-om (70%, $P=0,03$), dok je stopa lažno pozitivnih nalaza bila podjednaka za sva tri modaliteta [153]. Tri studije programa probira provedene na 507 ispitanica, pokazale su da se osjetljivost CEM-a kreće u rasponu od 93% do 100%, dok se specifičnost procjenjuje između 63% i 88% [108,154,155]. Rezultati našeg istraživanja u skladu su i s prospektivnom studijom Sudhir i sur. koji su uspoređivali CEM, MMG i DBT kod 130 simptomatskih pacijentica s 166 lezija dojki. Studija je pokazala veću osjetljivost CEM-a u detekciji karcinoma u gustim dojkama (97%) u usporedbi s MMG-om (76%) i DBT-om (83%) te podjednaku specifičnost s DBT-om (81% prema 84%), što upućuje na mogućnost korištenja CEM-a kao samostalne dijagnostičke metode (engl. stand alone imaging modality) kod simptomatskih pacijentica, osobito onih s gustim žljezdanim parenhimom dojki. Također, CEM je detektirao više lezija manjih od 1 cm koje nisu detektirane MMG-om i DBT-om, a posljedično i više multifokalnih ili multicentričnih malignih procesa, kao i lezija u suprotnoj dojci, čime značajno utječe na daljnje planiranje liječenja [124]. Girometti i sur. istraživali su dijagnostičku učinkovitost CEM-a u usporedbi s MMG-om i DBT-om u preoperativnoj procjeni proširenosti malignog procesa kod 78 pacijentica sa 100 lezija. Pokazali su da je CEM imao značajno veću stopu detekcije malignih lezija u odnosu na ostale metode, osobito u gustom žljezdanom parenhimu. Iako je stopa detekcije malignih lezija CEM-om bila veća kod liječnika istraživača s manjom razinom iskustva, rezultati su pokazali da je stopa detekcije dodatnih malignih lezija bila veća kod svih istraživača, neovisno o razini iskustva. Rezultati studije sugeriraju da upotreba CEM-a u preoperativnoj procjeni

proširenosti karcinoma dojke pruža količinu informacija ekvivalentnu onoj koju pruža MR, uz bolju procjenu proširenosti bolesti u usporedbi s MMG-om i DBT-om [156].

S druge strane, RACER studija, prva multicentrična, randomizirana, kontrolirana klinička studija je pokazala podjednaku osjetljivost i specifičnost MMG-a i DBT-a te CEM-a u sklopu dodatne dijagnostičke obrade nakon programa probira, 98,0% (95% CI; 92,9-99,7) i 75,6% (95% CI; 72,5-76,6) za CEM te 97,7% (95% CI; 91,8-99,6) i 75,4% (95% CI; 72,5-76,4) za MMG i DBT. Međutim, primjena CEM-a u istraživanoj populaciji pokazala se učinkovitijom, budući da je zahtijevala manji broj dodatnih dijagnostičkih pretraga, uključujući slikovne metode i biopsije te je omogućila detekciju većeg broja okultnih lezija u usporedbi s kontrolnom skupinom. U čak 27,7% ispitanica bilo je moguće postaviti konačnu dijagnozu CEM-om, bez potrebe za daljnjim dijagnostičkim postupcima, dok je isti ishod postignut u svega 1,1% kod MMG-a i DBT-a [157].

Također, CEM omogućava precizniju procjenu veličine tumorske lezije u usporedbi s MMG-om i DBT-om. Iako rezultati našeg istraživanja ukazuju na tendenciju precjenjivanja veličine lezije navedenim dijagnostičkim metodama, utvrđena je snažna korelacija između veličine lezije izmjerene na CEM-u i PH nalazu, u odnosu na korelaciju s MMG-om i DBT-om. Lorek i sur. su utvrdili da niti jedna od analiziranih dijagnostičkih metoda ne omogućava precizno određivanje stvarne veličine tumora. Prosječno odstupanje u odnosu na mjere iz PH nalaza kretalo se od 0,56 mm za MMG i DBT do 5,19 mm za CEM. Usporedba srednjih vrijednosti i medijana odstupanja ukazala je na sustavno precjenjivanje veličine lezije, pri čemu je stupanj precjenjivanja bio značajno izraženiji CEM-om [158]. S druge strane, prema istraživanju Luczyńska i sur. veličine lezija izmjerene CEM-om i MMG-om bile su međusobno usporedive, ali su u prosjeku precijenjene u odnosu na PH nalaz za 2,29 mm kod CEM-a i 2,38 mm kod MMG-a [159]. Slično, Patel i sur. su dokazali da kod ispitanica s biopsijom dokazanim malignim lezijama postoji dobra korelacija između mjerenja veličine tumora na CEM-u i PH nalazu, pri čemu je razlika u veličini bila manja od 3 mm [160]. Kao jedno od mogućih objašnjenja spominje se činjenica da MMG i DBT te CEM zahtijevaju kompresiju tkiva dojke, što može doprinijeti precjenjivanju veličine lezije. Također, nakupljanje jodnog kontrastnog sredstva unutar neovaskularne mreže koju stvara karcinom dojke može potencijalno povećati radiografsku gustoću i uzrokovati prodiranje kontrastnog sredstva u okolna tkiva, posljedično poboljšavajući vidljivost lezije i potencijalno dovodeći do precjenjivanja njezine veličine. Odabir između poštenog kirurškog zahvata i mastektomije u najvećoj mjeri ovisi o veličini tumora te postojanju dodatnih malignih lezija u istoj ili drugoj dojci, a precizno planiranje kirurškog zahvata ključno je za optimizaciju terapijskog ishoda i izravno doprinosi smanjenju broja lokalnih recidiva. Osim MR-a dojki, CEM se smatra najpouzdanijom slikovnom metodom za procjenu veličine tumorske lezije.

Dostupni podaci upućuju na to da je CEM superiorniji u odnosu na MMG i DBT i u rješavanju dijagnostičkih dvojbi, odnosno nejasnih nalaza, osobito kod poziva na dodatnu dijagnostičku obradu

nakon programa probira. Studija Cozzi i sur., koja je obuhvatila 207 pacijentica pozvanih na dodatnu obradu nakon mamografskog probira, analizirala je dijagnostičku učinkovitost CEM-a. Rezultati su pokazali da je CEM postigao osjetljivost od 94% i specifičnost od 66% za detekciju malignih lezija, uz istovremeno smanjenje stope biopsija za 16% u odnosu na MMG, pokazujući potencijal da postane jedina metoda (eng. one stop shop) za evaluaciju ponovnih poziva nakon probira [118]. Istraživanje koje su proveli Lobbes i sur. dodatno potvrđuje spomenutu tezu te su rezultati pokazali da se CEM-om povećao PPV na 76,2% (+36,5%) i NPV na 100% (+2,9%) u usporedbi s MMG-om. Navedeno sugerira da negativan nalaz CEM-a može isključiti malignitet te smanjiti potrebu za kratkoročnim praćenjem pacijentica [154]. Nadalje, istraživanje Zuley i sur. pokazalo je da CEM značajno smanjuje stopu lažno pozitivnih nalaza, s 0,47 kod MMG-a i DBT-a ($P=0,017$) te 0,61 kod dodatnog UZV-a ($P=0,001$) na 0,39 ($P=0,001$) i povećava stopu stvarno pozitivnih nalaza s 0,74 kod MMG-a i DBT-a ($P=0,019$) te 0,89 kod dodatnog UZV-a ($P=0,78$) na 0,90 za mekotkivne lezije BI-RADS 4 kategorije. Čak i uz nadopunu UZV pregledom, stopa stvarno pozitivnih nalaza MMG-a i DBT-a nije postigla vrijednost one CEM-a, dok se stopa lažno pozitivnih nalaza značajno povećala. Ovi rezultati upućuju na to da je CEM vjerojatno precizniji u detekciji malignih lezija u odnosu na kombinaciju MMG-a, DBT-a i UZV-a. Također, pokazali su da je za očekivanu stopu karcinoma od 10%, NPV CEM-a iznosio čak 98,3% (95% CI: 96-100%) [161]. Štoviše, izvođenje dodatnog UZV pregleda nakon negativnog CEM nalaza je upitne vrijednosti, budući da povećava rizik od lažno pozitivnih nalaza, bez povećanja stope detekcije karcinoma.

Pacijentice s lažno pozitivnim nalazom mamografije učinjene u sklopu programu probira pokazuju veću sklonost razvoju anksioznosti te doživljavaju smanjenje kvalitete života, pri čemu ovi negativni učinci mogu potrajati dulje od godinu dana [162,163]. Još je jedna od ključnih posljedica lažno pozitivnih nalaza i smanjena sklonost ponovnom sudjelovanju u programu probira, zbog negativnog iskustva povezanog s prethodnim. Teoretski, ovakav obrazac ponašanja može rezultirati odgođenom dijagnozom karcinoma dojke i posljedično lošijom prognozom [164]. Istraživanja provedena u Nizozemskoj [165], Ujedinjenom kraljevstvu [166] i Kanadi [167] potvrđuju da je stopa odaziva na buduće cikluse programa probira značajno niža među pacijenticama koje su prethodno imale lažno pozitivan nalaz. Navedeno je osobito važno kad se uzme u obzir činjenica da je istraživanje programa probira u Nizozemskoj, koja ima vrlo nisku stopu ponovnih poziva na dodatnu obradu (tek 2,4%), pokazalo da je čak 71% pacijentica koje su pozvane na dodatnu dijagnostičku obradu nakon programa probira, imalo lažno pozitivan nalaz [157].

U našem istraživanju CEM-om je detektirano 21,4% lažno pozitivnih nalaza, što je u skladu s ranijim istraživanjima. Badr i sur. su detektirali postkontrastnu opacifikaciju na RC projekcijama kod 33% od 27 patohistološki potvrđenih benignih lezija [168]. U istraživanju koje su proveli Luczyńska i sur., CEM-om je identificirano 35 lažno pozitivnih lezija (20%), u usporedbi s 50 lažno pozitivnih lezija

(29%) detektiranih MMG-om i DBT-om [169]. Lalji i sur. su u istraživanju poziva na dodatnu dijagnostičku obradu u sklopu nizozemskog programa probira, pokazali prosječno 21% lažno pozitivnih nalaza CEM-a (41 nalaz, raspon 19-58) za istraživače s različitim stupnjevima iskustva, pri čemu je prosjek za one s višegodišnjim iskustvom iznosio 15,6% (31 nalaz). Pritom su najčešći uzroci bili fibroadenomi i ciste [108]. S druge strane, istraživanja Jochelson i sur. te Lobbes i sur. pokazuju znatno nižu stopu lažno pozitivnih nalaza, dva lažno pozitivna nalaza u skupini od 52 ispitanice [170] te 5 u skupini od 113 ispitanica [154], odnosno stopu lažno pozitivnih nalaza od svega 4%.

Podaci iz prethodno navedenih istraživanja u skladu su s našim opažanjima, pri čemu se najveći udio lažno pozitivnih nalaza odnosi na fibroadenome i druge benigne lezije dojke. Iako ovi nalazi dovode do nepotrebnog uzorkovanja tkiva, njihova učestalost je relativno niska te ne nadmašuje veću dijagnostičku točnost CEM-a u detekciji karcinoma u usporedbi s MMG-om i DBT-om.

U našem istraživanju nismo pronašli lažno negativne nalaze CEM-a. Thibault i sur. su zabilježili 6 lažno negativnih nalaza među 54 ispitanice s 82 maligne lezije, uključujući invazivne duktalne karcinome izvan područja zahvaćenog skeniranjem, uzrokovane suboptimalnim pozicioniranjem ispitanica te lobularne karcinome čiji je medijan promjera iznosio manje od 1 cm [171]. Fallenberg i sur. identificirali su propuštene karcinome kod više istraživača, pri čemu je samo jedan karcinom interpretiran kao BI-RADS 2 ili 3 kod svih istraživača [172]. Lalji i sur. su izvijestili o 10 lažno negativnih nalaza među ukupno 199 ispitanica, uključujući invazivne duktalne karcinome gradusa 2 te mucinozni karcinom gradusa 1. Ove pogreške uočene su podjednako kod istraživača s različitim razinama iskustva, ukazujući na određena ograničenja metode, posebno u detekciji lezija kod kojih je postkontrastna opacifikacija suptilna ili u potpunosti izostaje [108]. Ovi rezultati naglašavaju važnost evaluacije RC projekcije kao dopune, a ne kao zamjene za standardni mamografski prikaz, s ciljem smanjenja rizika od pogrešne dijagnoze.

Naše istraživanje ima određena metodološka ograničenja. Prvo, riječ je o istraživanju provedenom u samo jednoj ustanovi (engl. single-center study), što može ograničiti generalizaciju rezultata. Specifična populacija ispitanica/pacijentica i klinički protokoli primijenjeni u našem istraživanju možda nisu u potpunosti reprezentativni za širu populaciju, što može utjecati na primjenjivost rezultata. Drugo, retrospektivni dizajn istraživanja neminovno uključuje metodološke nedostatke poput selekcijske pristranosti i ograničene mogućnosti kontrole svih ometajućih varijabli. Stoga su nužne prospektivne studije kako bi se rezultati potvrdili u standardiziranim i kontroliranim uvjetima. Treće, iako je u istraživanju CEM uspoređen s MMG-om i DBT-om, nije provedena izravna usporedba s MR-om, koji se trenutno smatra zlatnim standardom u slikovnoj dijagnostici karcinoma dojke. Uključivanje MR-a omogućilo bi sveobuhvatniju procjenu dijagnostičke učinkovitosti CEM-a u odnosu na najosjetljiviju dostupnu dijagnostičku metodu. Buduća istraživanja trebala bi se usmjeriti na uvođenje CEM-a u

standardne protokole programa probira, provođenje opsežnih komparativnih studija s MR-om dojki, analizu dugoročnih ishoda liječenja pacijentica te razvoj naprednih tehnoloških rješenja u obradi slikovnih podataka. Osim toga, primjena umjetne inteligencije u automatiziranoj analizi mogla bi dodatno optimizirati interpretaciju slikovnih podataka i smanjiti vrijeme potrebno za očitavanje nalaza. Nadalje, istraživanja usmjerena na pacijente (engl. patient-centred research), u kojima su potrebe, iskustva i preferencije pacijenta fokus istraživačkog procesa, ključna su za razumijevanje stvarne kliničke vrijednosti CEM-a te njegovog potencijala za unapređenje dijagnostičkog procesa i personalizacije terapijskih strategija kod karcinoma dojke.

6. ZAKLJUČCI

Na temelju provedenog istraživanja i analize rezultata, donose se sljedeći zaključci:

CEM pokazuje superiornu dijagnostičku točnost u odnosu na MMG i DBT, s osjetljivošću od 100% i specifičnošću između 87,45% i 90,18%. Ovi rezultati potvrđuju značajnu vrijednost CEM-a u detekciji malignih lezija dojke, osiguravajući visoku razinu dijagnostičke pouzdanosti. CEM znatno poboljšava osjetljivost MMG-a i DBT-a, bez negativnog utjecaja na specifičnost.

Analiza slikovnih podataka CEM-a zahtijeva značajno kraće vrijeme u usporedbi s MMG-om i DBT-om, što omogućuje veću dijagnostičku učinkovitost. Medijan vremena potrebnog za analizu CEM-a bio je 65 sekundi, dok je za MMG i DBT bio značajno duži, čak 96 sekundi. Ova razlika ukazuje na potencijal CEM-a za optimizaciju radnog tijeka, smanjenje opterećenja, rizika od kognitivnog zamora i profesionalnog sagorijevanja kliničkih radiologa te u konačnici pozitivan utjecaj na učinkovitost i kvalitetu dijagnostičkog procesa, uz kraće vrijeme potrebno do donošenja konačne dijagnoze.

CEM značajno smanjuje broj nalaza koji nisu zaključni, odnosno nalaza klasificiranih BI-RADS 0 kategorijom, čime se smanjuje potreba za dodatnim dijagnostičkim postupcima i intervencijama. Naime, čak 53,3% nalaza MMG-a i DBT-a bilo je klasificirano BI-RADS 0 kategorijom, dok ni jedan nalaz CEM-u nije bio u toj kategoriji. Ovaj rezultat pokazuje veću podudarnost CEM-a u interpretaciji nalaza, što omogućava brže i efikasnije donošenje odluka u svakodnevnoj kliničkoj praksi.

CEM značajno povećava broj nalaza klasificiranih BI-RADS 1 i 2 kategorijom, što ukazuje na bolju diferencijaciju benignih i malignih promjena. Udio nalaza klasificiranih BI-RADS 1 i 2 kategorijom kod CEM-a je iznosio 67,4%, u usporedbi s tek 15,3% kod MMG-a i DBT-a.

Pouzdanost i podudarnost interpretacije nalaza između ispitivača značajno je viša kod CEM-a u odnosu na MMG i DBT, što ukazuje na veću reproducibilnost metode. Koeficijent interklasne korelacije kod CEM-a iznosio je 0,9759, što upućuje na izvrsnu podudarnost između ispitivača, u usporedbi s tek umjerenom podudarnošću kod MMG-a i DBT-a (0,7311). Ovaj rezultat pokazuje veću konzistentnost u interpretaciji nalaza CEM-a, neovisno o razini iskustva.

CEM omogućava precizniju procjenu veličine lezije u odnosu na MMG i DBT, s jačom korelacijom između veličine izmjerene na CEM-u i konačnom PH nalazu. Spearmanov koeficijent korelacije između veličina lezija izmjerenih na CEM-u i PH nalazu iznosio je 0,552, dok je za MMG i DBT bio 0,415. Ovaj rezultat ukazuje na veću točnost CEM-a u procjeni stvarne veličine lezije, što može imati značajne kliničke implikacije u planiranju terapijskih postupaka.

CEM smanjuje broj lažno negativnih i lažno pozitivnih nalaza, čime dodatno poboljšava ukupnu dijagnostičku točnost. Udio lažno pozitivnih nalaza kod CEM-a iznosio je 21,4%, dok lažno negativnih

nalaza nije uočeno. Ovi rezultati potvrđuju da CEM ima višu dijagnostičku pouzdanost u usporedbi s MMG-om i DBT-om, smanjujući rizik od nepotrebnih intervencijskih postupaka.

Primjena CEM-a može poboljšati učinkovitost svakodnevnog kliničkog rada i omogućiti obradu većeg broja pacijentica u kraćem vremenskom razdoblju. S obzirom na kraće vrijeme potrebno za analizu slikovnih podataka, kao i manju potrebu za dodatnim dijagnostičkim postupcima, CEM omogućava brže donošenje odluka o daljnjem postupanju i optimalnije korištenje zdravstvenih resursa.

Analiza ROC-AUC krivulja potvrđuje superiornu dijagnostičku točnost CEM-a u usporedbi s MMG-om i DBT-om. Vrijednosti AUC za CEM iznosile su između 0,974 i 0,984, dok su za MMG i DBT bile znatno niže, u rasponu od 0,811-0,845. Ovi rezultati nedvosmisleno potvrđuju da CEM predstavlja dijagnostički pouzdaniju i klinički korisniju metodu oslikavanja dojki u usporedbi s konvencionalnim mamografskim tehnikama.

Zaključno, rezultati istraživanja nedvojbeno ukazuju na značajnu prednost CEM-a nad MMG-om i DBT-om u smislu dijagnostičke točnosti, brzine i učinkovitosti analize slikovnih podataka, smanjenja broja nezaključnih nalaza te optimizacije kliničkog rada. S obzirom na dokazane superiorne karakteristike, CEM predstavlja vrijedan alat u suvremenoj dijagnostici bolesti dojki te može značajno unaprijediti postojeće dijagnostičke algoritme i kliničke smjernice.

7. LITERATURA

- [1] Bray F, Laversanne M, Sung H i sur. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2024 May 1;74(3):229–63.
- [2] Siegel RL, Miller KD, Wagle NS, Jemal A. Cancer statistics, 2023. *CA Cancer J Clin.* 2023 Jan;73(1):17–48.
- [3] Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Registar za rak Republike Hrvatske: Incidencija raka u Hrvatskoj 2020. godine. [Internet] 2022 [cited 2025 Jan 22];bilten br.45. Available from: <https://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2022/11/Bilten-Incidencija-raka-u-Hrvatskoj-2020.-godine.pdf>.
- [4] Guo F, Kuo YF, Shih YCT, Giordano SH, Berenson AB. Trends in breast cancer mortality by stage at diagnosis among young women in the United States. *Cancer.* 2018 Sep 1;124(17):3500–9.
- [5] Xu S, Murtagh S, Han Y, Wan F, Toriola AT. Breast Cancer Incidence Among US Women Aged 20 to 49 Years by Race, Stage, and Hormone Receptor Status. *JAMA Netw Open.* 2024 Jan 26;7(1):1–13.
- [6] Giaquinto AN, Sung H, Newman LA i sur. Breast cancer statistics 2024. *CA Cancer J Clin.* 2024;74(6):477–95.
- [7] Tabar L, Chen THH, Yen AMF i sur. Effect of Mammography Screening on Mortality by Histological Grade. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol.* 2018 Feb;27(2):154–7.
- [8] Janković S, Tadić T, Tomić S, Amy D, Teboul M. Mamografija i ultrazvuk dojke. Split: Jedinica za znanstveni rad Kliničke bolnice; 2004. str. 15-26.
- [9] Prutki M, Petrovečki M, Valković Zujčić P i sur. Smjernice za radiološko dijagnosticiranje i praćenje bolesnica oboljelih od raka dojke. *Liječnički Vjesn.* 2022 Feb 8;144(1–2):1–14.
- [10] Oeffinger KC, Fontham ETH, Etzioni R i sur. Breast Cancer Screening for Women at Average Risk: 2015 Guideline Update From the American Cancer Society. *JAMA.* 2015 Oct 20;314(15):1599–614.
- [11] Broeders M, Moss S, Nyström L i sur. The impact of mammographic screening on breast cancer mortality in Europe: a review of observational studies. *J Med Screen.* 2012;19 Suppl 1:14–25.
- [12] Coldman A, Phillips N, Wilson C i sur. Pan-Canadian study of mammography screening and mortality from breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2014 Nov;106(11):dju261.
- [13] Nickson C, Mason KE, English DR, Kavanagh AM. Mammographic screening and breast cancer mortality: a case-control study and meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol.* 2012 Sep;21(9):1479–88.

- [14] Niell BL, Freer PE, Weinfurter RJ, Arleo EK, Drukteinis JS. Screening for Breast Cancer. *Radiol Clin North Am.* 2017 Nov;55(6):1145–62.
- [15] Løberg M, Lousdal ML, Bretthauer M, Kalager M. Benefits and harms of mammography screening. *Breast Cancer Res BCR.* 2015 May 1;17(1):63.
- [16] van der Waal D, Ripping TM, Verbeek ALM, Broeders MJM. Breast cancer screening effect across breast density strata: A case-control study. *Int J Cancer.* 2017 Jan 1;140(1):41–9.
- [17] Sardanelli F, Aase HS, Álvarez M i sur. Position paper on screening for breast cancer by the European Society of Breast Imaging (EUSOBI) and 30 national breast radiology bodies from Austria, Belgium, Bosnia and Herzegovina, Bulgaria, Croatia, Czech Republic, Denmark, Estonia, Finland, France, Germany, Greece, Hungary, Iceland, Ireland, Italy, Israel, Lithuania, Moldova, The Netherlands, Norway, Poland, Portugal, Romania, Serbia, Slovakia, Spain, Sweden, Switzerland and Turkey. *Eur Radiol.* 2017 Jul;27(7):2737–43.
- [18] Wang AT, Vachon CM, Brandt KR, Ghosh K. Breast density and breast cancer risk: a practical review. *Mayo Clin Proc.* 2014 Apr;89(4):548–57.
- [19] Mann RM, Athanasiou A, Baltzer PAT i sur. Breast cancer screening in women with extremely dense breasts recommendations of the European Society of Breast Imaging (EUSOBI). *Eur Radiol.* 2022 Jun 1;32(6):4036–45.
- [20] Hrvatski zavod za zdravstveno osiguranje. Šifarnici HZZO-a, DTP postupci u SKZZ primjena od 01.05.2024. [Internet] [cited 2025 Jan 31]. Available from: [https://hzzo.hr/sites/default/files/inline-files/DTPpostupciuSKZZ primjena%20od%201.5.2024 0.xlsx](https://hzzo.hr/sites/default/files/inline-files/DTPpostupciuSKZZ%20primjena%20od%201.5.2024%200.xlsx).
- [21] Vedantham S, Karellas A, Vijayaraghavan GR, Kopans DB. Digital Breast Tomosynthesis: State of the Art. *Radiology.* 2015 Dec;277(3):663–84.
- [22] Chong A, Weinstein SP, McDonald ES, Conant EF. Digital Breast Tomosynthesis: Concepts and Clinical Practice. *Radiology.* 2019 Jul;292(1):1–14.
- [23] Žužić S, Valković Z, Milić D, Tkalić L, Diklić A, Šegota D. Usporedba doznih parametara digitalne sintetske mamografije s tomosintezom i standardne mamografije. *Med Flum.* 2019 Dec 1;55(4):361–9.
- [24] Državni zavod za radiološku i nuklearnu sigurnost. Pravilnik o uvjetima za primjenu izvora ionizirajućeg zračenja u svrhu medicinskog i nemedicinskog ozračenja. *Nar Novine.* 2018 Sep 5;(42):41.
- [25] Hofvind S, Hovda T, Holen ÅS i sur. Digital Breast Tomosynthesis and Synthetic 2D Mammography versus Digital Mammography: Evaluation in a Population-based Screening Program. *Radiology.* 2018 Jun;287(3):787–94.

- [26] Ambinder EB, Harvey SC, Panigrahi B, Li X, Woods RW. Synthesized Mammography: The New Standard of Care When Screening for Breast Cancer with Digital Breast Tomosynthesis? *Acad Radiol*. 2018 Aug;25(8):973–6.
- [27] Ratanaprasatporn L, Chikarmane SA, Giess CS. Strengths and Weaknesses of Synthetic Mammography in Screening. *Radiogr Rev Publ Radiol Soc N Am Inc*. 2017;37(7):1913–27.
- [28] Alabousi M, Wadera A, Kashif Al-Ghita M i sur. Performance of Digital Breast Tomosynthesis, Synthetic Mammography, and Digital Mammography in Breast Cancer Screening: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JNCI J Natl Cancer Inst*. 2020 Dec 29;113(6):680–90.
- [29] Marinovich ML, Hunter KE, Macaskill P, Houssami N. Breast Cancer Screening Using Tomosynthesis or Mammography: A Meta-analysis of Cancer Detection and Recall. *J Natl Cancer Inst*. 2018 Sep 1;110(9):942–9.
- [30] Yun SJ, Ryu CW, Rhee SJ, Ryu JK, Oh JY. Benefit of adding digital breast tomosynthesis to digital mammography for breast cancer screening focused on cancer characteristics: a meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat*. 2017 Aug;164(3):557–69.
- [31] Zeng B, Yu K, Gao L, Zeng X, Zhou Q. Breast cancer screening using synthesized two-dimensional mammography: A systematic review and meta-analysis. *Breast Edinb Scotl*. 2021 Oct;59:270–8.
- [32] Alabousi M, Zha N, Salameh JP i sur. Digital breast tomosynthesis for breast cancer detection: a diagnostic test accuracy systematic review and meta-analysis. *Eur Radiol*. 2020 Apr;30(4):2058–71.
- [33] Li T, Houssami N, Noguchi N, Zeng A, Marinovich ML. Differential detection by breast density for digital breast tomosynthesis versus digital mammography population screening: a systematic review and meta-analysis. *Br J Cancer*. 2022 Jul 1;127(1):116–25.
- [34] Houssami N, Hunter K. The epidemiology, radiology and biological characteristics of interval breast cancers in population mammography screening. *NPJ Breast Cancer*. 2017;3:12.
- [35] Phi XA, Tagliafico A, Houssami N, Greuter MJW, de Bock GH. Digital breast tomosynthesis for breast cancer screening and diagnosis in women with dense breasts - a systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer*. 2018 Apr 3;18(1):380.
- [36] Østerås BH, Martinsen ACT, Gullien R, Skaane P. Digital Mammography versus Breast Tomosynthesis: Impact of Breast Density on Diagnostic Performance in Population-based Screening. *Radiology*. 2019 Oct;293(1):60–8.
- [37] Ciatto S, Houssami N, Bernardi D i sur. Integration of 3D digital mammography with tomosynthesis for population breast-cancer screening (STORM): a prospective comparison study. *Lancet Oncol*. 2013 Jun 1;14(7):583–9.

- [38] Pattacini P, Nitrosi A, Giorgi Rossi P i sur. Digital Mammography versus Digital Mammography Plus Tomosynthesis for Breast Cancer Screening: The Reggio Emilia Tomosynthesis Randomized Trial. *Radiology*. 2018 Aug;288(2):375–85.
- [39] Conant EF, Beaber EF, Sprague BL i sur. Breast cancer screening using tomosynthesis in combination with digital mammography compared to digital mammography alone: a cohort study within the PROSPR consortium. *Breast Cancer Res Treat*. 2016 Feb;156(1):109–16.
- [40] Patel BK, Covington M, Pizzitola VJ i sur. Initial Experience of Tomosynthesis-Guided Vacuum-Assisted Biopsies of Tomosynthesis-Detected (2D Mammography and Ultrasound Occult) Architectural Distortions. *AJR Am J Roentgenol*. 2018 Jun;210(6):1395–400.
- [41] Alshafeiy TI, Nguyen JV, Rochman CM, Nicholson BT, Patrie JT, Harvey JA. Outcome of Architectural Distortion Detected Only at Breast Tomosynthesis versus 2D Mammography. *Radiology*. 2018 Jul;288(1):38–46.
- [42] Lourenco AP, Barry-Brooks M, Baird GL, Tuttle A, Mainiero MB. Changes in recall type and patient treatment following implementation of screening digital breast tomosynthesis. *Radiology*. 2015 Feb;274(2):337–42.
- [43] Choi JS, Han BK, Ko EY, Kim GR, Ko ES, Park KW. Comparison of synthetic and digital mammography with digital breast tomosynthesis or alone for the detection and classification of microcalcifications. *Eur Radiol*. 2019 Jan;29(1):319–29.
- [44] Lai YC, Ray KM, Lee AY i sur. Microcalcifications Detected at Screening Mammography: Synthetic Mammography and Digital Breast Tomosynthesis versus Digital Mammography. *Radiology*. 2018 Dec;289(3):630–8.
- [45] Nakashima K, Uematsu T, Itoh T i sur. Comparison of visibility of circumscribed masses on Digital Breast Tomosynthesis (DBT) and 2D mammography: are circumscribed masses better visualized and assured of being benign on DBT? *Eur Radiol*. 2017 Feb;27(2):570–7.
- [46] Brandt KR, Craig DA, Hoskins TL i sur. Can digital breast tomosynthesis replace conventional diagnostic mammography views for screening recalls without calcifications? A comparison study in a simulated clinical setting. *Am J Roentgenol*. 2013 Feb;200(2):291–8.
- [47] Raghu M, Durand MA, Andrejeva L i sur. Tomosynthesis in the Diagnostic Setting: Changing Rates of BI-RADS Final Assessment over Time. *Radiology*. 2016 Oct;281(1):54–61.
- [48] Caumo F, Romanucci G, Hunter K i sur. Comparison of breast cancers detected in the Verona screening program following transition to digital breast tomosynthesis screening with cancers detected at digital mammography screening. *Breast Cancer Res Treat*. 2018 Jul;170(2):391–7.
- [49] Skaane P, Sebuødegård S, Bandos AI i sur. Performance of breast cancer screening using digital breast tomosynthesis: results from the prospective population-based Oslo Tomosynthesis Screening Trial. *Breast Cancer Res Treat*. 2018 Jun;169(3):489–96.

- [50] Mann RM, Athanasiou A, Baltzer PAT i sur. Breast cancer screening in women with extremely dense breasts recommendations of the European Society of Breast Imaging (EUSOBI). *Eur Radiol*. 2022 Jun 1;32(6):4036–45.
- [51] Partridge GJW, Darker I, James JJ i sur. How long does it take to read a mammogram? Investigating the reading time of digital breast tomosynthesis and digital mammography. *Eur J Radiol* [Internet]. 2024 Aug 1 [cited 2025 Jan 31];177. Available from: [https://www.ejradiology.com/article/S0720-048X\(24\)00251-1/fulltext](https://www.ejradiology.com/article/S0720-048X(24)00251-1/fulltext).
- [52] Heindel W, Weigel S, Gerß J i sur. Digital breast tomosynthesis plus synthesised mammography versus digital screening mammography for the detection of invasive breast cancer (TOSYMA): a multicentre, open-label, randomised, controlled, superiority trial. *Lancet Oncol*. 2022 May;23(5):601–11.
- [53] Hofvind S, Holen ÅS, Aase HS i sur. Two-view digital breast tomosynthesis versus digital mammography in a population-based breast cancer screening programme (To-Be): a randomised, controlled trial. *Lancet Oncol*. 2019 Jun;20(6):795–805.
- [54] Dang PA, Freer PE, Humphrey KL, Halpern EF, Rafferty EA. Addition of tomosynthesis to conventional digital mammography: effect on image interpretation time of screening examinations. *Radiology*. 2014 Jan;270(1):49–56.
- [55] Chen Y, Sudin ES, Partridge GJ i sur. Measuring reader fatigue in the interpretation of screening digital breast tomosynthesis (DBT). *Br J Radiol*. 2023 Mar;96(1143):20220629.
- [56] Partridge GJW, Taib AG, Phillips P i sur. Take a break: should breaks be enforced during digital breast tomosynthesis reading sessions? *Eur Radiol*. 2024 Feb;34(2):1388–98.
- [57] Schoub PK. Understanding indications and defining guidelines for breast magnetic resonance imaging. *SA J Radiol*. 2018 Oct 30;22(2):1353.
- [58] 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.
- [59] Fallenberg EM. Implementing the advantages of contrast-enhanced mammography and contrast-enhanced breast MRI in breast cancer staging. *Eur Radiol*. 2025;35(1):160–2.
- [60] Mann RM, Cho N, Moy L. Breast MRI: State of the Art. *Radiology*. 2019 Sep;292(3):520–36.
- [61] Baltzer P, Mann RM, Iima M i sur. Diffusion-weighted imaging of the breast—a consensus and mission statement from the EUSOBI International Breast Diffusion-Weighted Imaging working group. *Eur Radiol*. 2020 Mar;30(3):1436–50.
- [62] Mann RM, Vreemann S. MRI Protocols for Breast Cancer Screening. In: Sardanelli F, Podo F, editors. *Breast MRI for High-risk Screening* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2020 [cited 2025 Feb 1]. p. 43–61. Available from: http://link.springer.com/10.1007/978-3-030-41207-4_4.

- [63] Kuhl CK, Schrading S, Strobel K, Schild HH, Hilgers RD, Bieling HB. Abbreviated breast magnetic resonance imaging (MRI): first postcontrast subtracted images and maximum-intensity projection-a novel approach to breast cancer screening with MRI. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2014 Aug 1;32(22):2304–10.
- [64] Leithner D, Moy L, Morris EA, Marino MA, Helbich TH, Pinker K. Abbreviated MRI of the Breast: Does It Provide Value? *J Magn Reson Imaging JMRI*. 2019 Jun;49(7):e85–100.
- [65] Kuhl CK, Mielcareck P, Klaschik S i sur. Dynamic breast MR imaging: are signal intensity time course data useful for differential diagnosis of enhancing lesions? *Radiology*. 1999 Apr;211(1):101–10.
- [66] Kuhl CK. Dynamic Breast Magnetic Resonance Imaging. In: Morris EA, Liberman L. *Breast MRI* [Internet]. New York, NY: Springer; 2005 [cited 2025 Feb 1]. p. 79–139. Available from: https://doi.org/10.1007/0-387-27595-9_7.
- [67] Kuhl CK, Bieling HB, Gieseke J i sur. Healthy premenopausal breast parenchyma in dynamic contrast-enhanced MR imaging of the breast: normal contrast medium enhancement and cyclical-phase dependency. *Radiology*. 1997 Apr;203(1):137–44.
- [68] Carriero A, Ambrossini R, Mattei PA, Angelucci D, Bonomo L. Magnetic resonance of the breast: correlation between enhancement patterns and microvessel density in malignant tumors. *J Exp Clin Cancer Res CR*. 2002 Sep;21(3 Suppl):83–7.
- [69] van Nijnatten TJ, Jochelson MS, Pinker K i sur. Differences in degree of lesion enhancement on CEM between ILC and IDC. *BJR Open*. 2019 Mar 11;1(1):20180046.
- [70] Clauser P, Mann R, Athanasiou A i sur. A survey by the European Society of Breast Imaging on the utilisation of breast MRI in clinical practice. *Eur Radiol*. 2018 May 1;28(5):1909–18.
- [71] Plana MN, Carreira C, Muriel A i sur. Magnetic resonance imaging in the preoperative assessment of patients with primary breast cancer: systematic review of diagnostic accuracy and meta-analysis. *Eur Radiol*. 2012 Jan;22(1):26–38.
- [72] Debruhl ND, Lee SJ, Mahoney MC i sur. MRI Evaluation of the Contralateral Breast in Women with Recently Diagnosed Breast Cancer: 2-Year Follow-up. *J Breast Imaging*. 2020 Feb;2(1):50–5.
- [73] Eisen A, Fletcher GG, Fienberg S i sur. Breast Magnetic Resonance Imaging for Preoperative Evaluation of Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Can Assoc Radiol J*. 2024 Feb 1;75(1):118–35.
- [74] Gampenrieder SP, Rinnerthaler G, Greil R. Neoadjuvant chemotherapy and targeted therapy in breast cancer: past, present, and future. *J Oncol*. 2013;2013:732047.
- [75] Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J i sur. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer Oxf Engl 1990*. 2009 Jan;45(2):228–47.

- [76] Hylton NM, Gatsonis CA, Rosen MA i sur. Neoadjuvant Chemotherapy for Breast Cancer: Functional Tumor Volume by MR Imaging Predicts Recurrence-free Survival-Results from the ACRIN 6657/CALGB 150007 I-SPY 1 TRIAL. *Radiology*. 2016 Apr;279(1):44–55.
- [77] Panico C, Ferrara F, Woitek R i sur. Staging Breast Cancer with MRI, the T. A Key Role in the Neoadjuvant Setting. *Cancers*. 2022 Nov 24;14(23):5786.
- [78] Dogan BE, Yuan Q, Bassett R i sur. Comparing the Performances of Magnetic Resonance Imaging Size vs Pharmacokinetic Parameters to Predict Response to Neoadjuvant Chemotherapy and Survival in Patients With Breast Cancer. *Curr Probl Diagn Radiol*. 2019;48(3):235–40.
- [79] Chu W, Jin W, Liu D i sur. Diffusion-weighted imaging in identifying breast cancer pathological response to neoadjuvant chemotherapy: A meta-analysis. *Oncotarget*. 2017 Dec 11;9(6):7088–100.
- [80] McCartan DP, Zabor EC, Morrow M, Van Zee KJ, El-Tamer MB. Oncologic Outcomes After Treatment for MRI Occult Breast Cancer (pT0N+). *Ann Surg Oncol*. 2017 Oct;24(11):3141–7.
- [81] Mann RM, Athanasiou A, Baltzer PAT i sur. Breast cancer screening in women with extremely dense breasts recommendations of the European Society of Breast Imaging (EUSOBI). *Eur Radiol*. 2022 Jun 1;32(6):4036–45.
- [82] Monticciolo DL, Newell MS, Moy L, Niell B, Monsees B, Sickles EA. Breast Cancer Screening in Women at Higher-Than-Average Risk: Recommendations From the ACR. *J Am Coll Radiol JACR*. 2018 Mar;15(3 Pt A):408–14.
- [83] Mann RM, Balleyguier C, Baltzer PA i sur. Breast MRI: EUSOBI recommendations for women’s information. *Eur Radiol*. 2015 Dec 1;25(12):3669–78.
- [84] Savaridas SL, Jin H. Costing analysis to introduce a contrast-enhanced mammography service to replace an existing breast MRI service for local staging of breast cancer. *Clin Radiol*. 2023 May;78(5):340–6.
- [85] Zanardo M, Cozzi A, Trimboli RM i sur. Technique, protocols and adverse reactions for contrast-enhanced spectral mammography (CESM): a systematic review. *Insights Imaging*. 2019 Aug 2;10(1):76.
- [86] Jochelson MS, Lobbes MBI. Contrast-enhanced Mammography: State of the Art. *Radiology*. 2021 Apr;299(1):36–48.
- [87] Lalji UC, Jeukens CRLPN, Houben I i sur. Evaluation of low-energy contrast-enhanced spectral mammography images by comparing them to full-field digital mammography using EUREF image quality criteria. *Eur Radiol*. 2015;25(10):2813–20.
- [88] Gennaro G, Cozzi A, Schiaffino S, Sardanelli F, Caumo F. Radiation Dose of Contrast-Enhanced Mammography: A Two-Center Prospective Comparison. *Cancers*. 2022 Mar 31;14(7):1774.

- [89] James JR, Pavlicek W, Hanson JA, Boltz TF, Patel BK. Breast Radiation Dose With CESM Compared With 2D FFDM and 3D Tomosynthesis Mammography. *Am J Roentgenol*. 2017 Feb;208(2):362–72.
- [90] Fusco R, Raiano N, Raiano C i sur. Evaluation of average glandular dose and investigation of the relationship with compressed breast thickness in dual energy contrast enhanced digital mammography and digital breast tomosynthesis. *Eur J Radiol*. 2020 May;126:108912.
- [91] Nicosia L, Bozzini AC, Pesapane F i sur. Breast Digital Tomosynthesis versus Contrast-Enhanced Mammography: Comparison of Diagnostic Application and Radiation Dose in a Screening Setting. *Cancers*. 2023 Apr 22;15(9):2413.
- [92] Bicchierai G, Busoni S, Tortoli P i sur. Single Center Evaluation of Comparative Breast Radiation dose of Contrast Enhanced Digital Mammography (CEDM), Digital Mammography (DM) and Digital Breast Tomosynthesis (DBT). *Acad Radiol*. 2022 Sep;29(9):1342–9.
- [93] Clauser P, Baltzer PAT, Kapetas P i sur. Low-Dose, Contrast-Enhanced Mammography Compared to Contrast-Enhanced Breast MRI: A Feasibility Study. *J Magn Reson Imaging JMRI*. 2020 Aug;52(2):589–95.
- [94] Zanardo M, Cozzi A, Trimboli RM i sur. Technique, protocols and adverse reactions for contrast-enhanced spectral mammography (CESM): a systematic review. *Insights Imaging*. 2019 Aug 2;10(1):76.
- [95] Dillman JR, Ellis JH, Cohan RH, Strouse PJ, Jan SC. Frequency and severity of acute allergic-like reactions to gadolinium-containing i.v. contrast media in children and adults. *AJR Am J Roentgenol*. 2007 Dec;189(6):1533–8.
- [96] Schiaffino S, Cozzi A, Clauser P i sur. Current use and future perspectives of contrast-enhanced mammography (CEM): a survey by the European Society of Breast Imaging (EUSOBI). *Eur Radiol*. 2024 Aug 1;34(8):5439–50.
- [97] van Nijnatten TJA, Lobbes MBI, Cozzi A, Patel BK, Zuley ML, Jochelson MS. Barriers to Implementation of Contrast-Enhanced Mammography in Clinical Practice: AJR Expert Panel Narrative Review. *Am J Roentgenol*. 2023 Jul;221(1):3–6.
- [98] American College of Radiology. Breast imaging reporting and data system, breast imaging atlas. 4th ed. Reston, VA: American College of Radiology; 2003.
- [99] American College of Radiology. Breast Imaging Reporting and Data System (BI-RADS®). 5th ed. Reston, VA: American College of Radiology; 2013.
- [100] Baltzer PAT, Krug KB, Dietzel M. Evidence-Based and Structured Diagnosis in Breast MRI using the Kaiser Score. *ROFO Fortschr Geb Rontgenstr Nuklearned*. 2022 Nov;194(11):1216–28.
- [101] Lee CH, Phillips J, Sung JS, Lewin JM, Newell MS. Contrast enhanced mammography (CEM). A supplement to ACR BI-RADS Mammography 2013. Reston, VA: American College of

- Radiology [Internet] 2022 [cited 2025 Feb 1]. Available from: https://www.acr.org/-/media/ACR/Files/RADS/BI-RADS/BIRADS_CEM_2022.pdf.
- [102] Fallenberg EM, Dromain C, Diekmann F i sur. Contrast-enhanced spectral mammography versus MRI: Initial results in the detection of breast cancer and assessment of tumour size. *Eur Radiol*. 2014 Jan;24(1):256–64.
 - [103] Cheung YC, Juan YH, Lo YF, Lin YC, Yeh CH, Ueng SH. Preoperative assessment of contrast-enhanced spectral mammography of diagnosed breast cancers after sonographic biopsy: Correlation to contrast-enhanced magnetic resonance imaging and 5-year postoperative follow-up. *Medicine (Baltimore)*. 2020 Jan;99(5):e19024.
 - [104] Lobbes MBI, Lalji UC, Nelemans PJ i sur. The quality of tumor size assessment by contrast-enhanced spectral mammography and the benefit of additional breast MRI. *J Cancer*. 2015;6(2):144–50.
 - [105] Jochelson MS, Dershaw DD, Sung JS i sur. Bilateral contrast-enhanced dual-energy digital mammography: feasibility and comparison with conventional digital mammography and MR imaging in women with known breast carcinoma. *Radiology*. 2013 Mar;266(3):743–51.
 - [106] 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.
 - [107] 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.
 - [108] Lalji UC, Houben IPL, Prevos R i sur. 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):4371–9.
 - [109] Costantini M, Montella RA, Fadda MP i sur. Diagnostic challenge of invasive lobular carcinoma of the breast: What is the news? Breast magnetic resonance imaging and emerging role of contrast-enhanced spectral mammography. *J Pers Med*. 2022 May 25;12(6):867.
 - [110] Lobbes MBI, Heuts EM, Moossdorff 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 [Internet]*. 2021 Sep 1 [cited 2025 Feb 10];142. Available from: [https://www.ejradiology.com/article/S0720-048X\(21\)00364-8/fulltext](https://www.ejradiology.com/article/S0720-048X(21)00364-8/fulltext).
 - [111] Noreña-Rengifo BD, Sanín-Ramírez MP, Adrada BE i sur. MRI for Evaluation of Complications of Breast Augmentation. *Radiogr Rev Publ Radiol Soc N Am Inc*. 2022;42(4):929–46.
 - [112] Cardoso F, Kyriakides S, Ohno S i sur. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2019 Aug 1;30(8):1194–220.

- [113] van Nijnatten TJA, Ploumen EH, Schipper RJ i sur. Routine use of standard breast MRI compared to axillary ultrasound for differentiating between no, limited and advanced axillary nodal disease in newly diagnosed breast cancer patients. *Eur J Radiol.* 2016 Dec;85(12):2288–94.
- [114] Habraken V, van Nijnatten TJA, de Munck L i sur. Does the TNM classification of solitary internal mammary lymph node metastases in breast cancer still apply? *Breast Cancer Res Treat.* 2017;161(3):483–9.
- [115] Hogan MP, Horvat JV, Ross DS i sur. Contrast-enhanced mammography in the assessment of residual disease after neoadjuvant treatment. *Breast Cancer Res Treat.* 2023 Apr;198(2):349–59.
- [116] Bernardi D, Vatteroni G, Acquaviva A i sur. Contrast-Enhanced Mammography Versus MRI in the Evaluation of Neoadjuvant Therapy Response in Patients With Breast Cancer: A Prospective Study. *AJR Am J Roentgenol.* 2022 Dec;219(6):884–94.
- [117] Müller-Schimpfle M, Bader W, Baltzer P i sur. Consensus Meeting of Breast Imaging: BI-RADS® and Beyond. *Breast Care.* 2019 Oct;14(5):308–14.
- [118] Cozzi A, Schiaffino S, Fanizza M i sur. Contrast-enhanced mammography for the assessment of screening recalls: a two-centre study. *Eur Radiol.* 2022 Nov;32(11):7388–99.
- [119] Siminiak N, Pasiuk-Czepczyńska A, Godlewska A i sur. Are contrast enhanced mammography and digital breast tomosynthesis equally effective in diagnosing patients recalled from breast cancer screening? *Front Oncol.* 2022;12:941312.
- [120] Li L, Roth R, Germaine P i sur. Contrast-enhanced spectral mammography (CESM) versus breast magnetic resonance imaging (MRI): A retrospective comparison in 66 breast lesions. *Diagn Interv Imaging.* 2017 Feb 1;98(2):113–23.
- [121] Migliaro G, Bicchierai G, Valente P i sur. Contrast Enhanced Mammography (CEM) Enhancing Asymmetry: Single-Center First Case Analysis. *Diagn Basel Switz.* 2023 Mar 7;13(6):1011.
- [122] Kamal RM, Hanafy MM, Mansour SM, Hassan M, Gomaa MM. Can contrast-enhanced mammography replace dynamic contrast-enhanced MRI in the assessment of sonomammographic indeterminate breast lesions? *Egypt J Radiol Nucl Med.* 2020 Apr 24;51(1):66.
- [123] 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):448–54.
- [124] Sudhir R, Sannapareddy K, Potlapalli A, Krishnamurthy PB, Buddha S, Koppula V. Diagnostic accuracy of contrast-enhanced digital mammography in breast cancer detection in comparison to tomosynthesis, synthetic 2D mammography and tomosynthesis combined with ultrasound in women with dense breast. *Br J Radiol.* 2021 Feb 1;94(1118):20201046.

- [125] Petrillo A, Fusco R, Vallone P i sur. Digital breast tomosynthesis and contrast-enhanced dual-energy digital mammography alone and in combination compared to 2D digital synthesized mammography and MR imaging in breast cancer detection and classification. *Breast J.* 2020 May;26(5):860–72.
- [126] Jochelson MS, Pinker K, Dershaw DD i sur. Comparison of screening CEDM and MRI for women at increased risk for breast cancer: A pilot study. *Eur J Radiol.* 2017 Dec;97:37–43.
- [127] Sung JS, Lebron L, Keating D i sur. Performance of Dual-Energy Contrast-enhanced Digital Mammography for Screening Women at Increased Risk of Breast Cancer. *Radiology.* 2019 Oct;293(1):81–8.
- [128] van Nijnatten TJA, Morscheid S, Baltzer PAT i sur. Contrast-enhanced breast imaging: Current status and future challenges. *Eur J Radiol* [Internet]. 2024 Feb 1 [cited 2025 Feb 9];171. Available from: [https://www.ejradiology.com/article/S0720-048X\(24\)00028-7/fulltext](https://www.ejradiology.com/article/S0720-048X(24)00028-7/fulltext).
- [129] Bakker MF, de Lange SV, Pijnappel RM i sur. Supplemental MRI Screening for Women with Extremely Dense Breast Tissue. *N Engl J Med.* 2019 Nov 28;381(22):2091–102.
- [130] Gelardi F, Ragaini EM, Sollini M, Bernardi D, Chiti A. Contrast-Enhanced Mammography versus Breast Magnetic Resonance Imaging: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Diagn Basel Switz.* 2022 Aug 4;12(8):1890.
- [131] Rudnicki W, Piegza T, Rozum-Liszewska N i sur. The effectiveness of contrast-enhanced spectral mammography and magnetic resonance imaging in dense breasts. *Pol J Radiol.* 2021;86:e159–64.
- [132] Monticciolo DL, Newell MS, Moy L, Lee CS, Destounis SV. Breast Cancer Screening for Women at Higher-Than-Average Risk: Updated Recommendations From the ACR. *J Am Coll Radiol.* 2023 Sep 1;20(9):902–14.
- [133] Giess CS, Chikarmane SA, Sippo DA, Birdwell RL. Breast MR Imaging for Equivocal Mammographic Findings: Help or Hindrance? *Radiogr Rev Publ Radiol Soc N Am Inc.* 2016;36(4):943–56.
- [134] Carnahan MB, Pockaj B, Pizzitola V i sur. Contrast-Enhanced Mammography for Newly Diagnosed Breast Cancer in Women With Breast Augmentation: Preliminary Findings. *AJR Am J Roentgenol.* 2021 Oct;217(4):855–6.
- [135] Hogan MP, Amir T, Mango VL, Morris EA, Jochelson MS. Feasibility of contrast-enhanced mammography in women with breast implants. *Clin Imaging.* 2023 Jan;93:31–3.
- [136] Lawson MB, Herschorn SD, Sprague BL i sur. Imaging Surveillance Options for Individuals With a Personal History of Breast Cancer: AJR Expert Panel Narrative Review. *Am J Roentgenol.* 2022 Dec;219(6):854–68.

- [137] Wernli KJ, Ichikawa L, Kerlikowske K i sur. Surveillance Breast MRI and Mammography: Comparison in Women with a Personal History of Breast Cancer. *Radiology*. 2019 Aug;292(2):311–8.
- [138] Gweon HM, Cho N, Han W i sur. Breast MR imaging screening in women with a history of breast conservation therapy. *Radiology*. 2014 Aug;272(2):366–73.
- [139] Cho N, Han W, Han BK i sur. Breast Cancer Screening With Mammography Plus Ultrasonography or Magnetic Resonance Imaging in Women 50 Years or Younger at Diagnosis and Treated With Breast Conservation Therapy. *JAMA Oncol*. 2017 Nov 1;3(11):1495–502.
- [140] Elder K, Matheson J, Nickson C i sur. Contrast enhanced mammography in breast cancer surveillance. *Breast Cancer Res Treat*. 2023 Jun;199(2):221–30.
- [141] Gluskin J, Rossi Saccarelli C, Avendano D i sur. Contrast-Enhanced Mammography for Screening Women after Breast Conserving Surgery. *Cancers*. 2020 Nov 24;12(12):3495.
- [142] Bick U, Trimboli RM, Athanasiou A i sur. Image-guided breast biopsy and localisation: recommendations for information to women and referring physicians by the European Society of Breast Imaging. *Insights Imaging*. 2020 Feb 5;11(1):12.
- [143] Lambert J, Steelandt T, Heywang-Köbrunner SH i sur. Long-term MRI-guided vacuum-assisted breast biopsy results of 600 single-center procedures. *Eur Radiol*. 2021 Jul;31(7):4886–97.
- [144] Alcantara R, Posso M, Pitarch M i sur. Contrast-enhanced mammography-guided biopsy: technical feasibility and first outcomes. *Eur Radiol*. 2023 Jan;33(1):417–28.
- [145] Kornecki A, Bhaduri M, Khan N i sur. Contrast-Enhanced Mammography-Guided Breast Biopsy: Single-Center Experience. *AJR Am J Roentgenol*. 2023 Jun;220(6):826–7.
- [146] Hobbs MM, Taylor DB, Buzynski S, Peake RE. Contrast-enhanced spectral mammography (CESM) and contrast enhanced MRI (CEMRI): Patient preferences and tolerance. *J Med Imaging Radiat Oncol*. 2015 Jun;59(3):300–5.
- [147] Koo TK, Li MY. A Guideline of Selecting and Reporting Intraclass Correlation Coefficients for Reliability Research. *J Chiropr Med*. 2016 Jun;15(2):155–63.
- [148] van Nijnatten TJA, Smidt ML, Goorts B i sur. Can high school students help to improve breast radiologists in detecting missed breast cancer lesions on full-field digital mammography? *J Cancer*. 2019 Jan 1;10(3):765–71.
- [149] Bernardi D, Ciatto S, Pellegrini M i sur. Application of breast tomosynthesis in screening: incremental effect on mammography acquisition and reading time. *Br J Radiol*. 2012 Dec;85(1020):e1174–8.
- [150] Dang PA, Freer PE, Humphrey KL, Halpern EF, Rafferty EA. Addition of Tomosynthesis to Conventional Digital Mammography: Effect on Image Interpretation Time of Screening Examinations. *Radiology [Internet]*. 2014 Jan 1 [cited 2025 Feb 2]; Available from: <https://pubs.rsna.org/doi/10.1148/radiol.13130765>.

- [151] Patel BK, Gray RJ, Pockaj BA. Potential Cost Savings of Contrast-Enhanced Digital Mammography. *Am J Roentgenol*. 2017 Jun;208(6):W231–7.
- [152] van Geel K, Kok EM, Krol JP i sur. Reversal of the hanging protocol of Contrast Enhanced Mammography leads to similar diagnostic performance yet decreased reading times. *Eur J Radiol*. 2019 Aug 1;117:62–8.
- [153] Luczyńska E, Heinze S, Adamczyk A, Rys J, Mitus JW, Hendrick E. Comparison of the Mammography, Contrast-Enhanced Spectral Mammography and Ultrasonography in a Group of 116 patients. *Anticancer Res*. 2016 Aug;36(8):4359–66.
- [154] Lobbes MBI, Lalji U, Houwers J i sur. Contrast-enhanced spectral mammography in patients referred from the breast cancer screening programme. *Eur Radiol*. 2014 Jul 1;24(7):1668–76.
- [155] Tardivel AM, Balleyguier C, Dunant A i sur. Added Value of Contrast-Enhanced Spectral Mammography in Postscreening Assessment. *Breast J*. 2016 Sep 1;22(5):520–8.
- [156] Girometti R, Linda A, Conte P i sur. Multireader comparison of contrast-enhanced mammography versus the combination of digital mammography and digital breast tomosynthesis in the preoperative assessment of breast cancer. *Radiol Med (Torino)*. 2021 Nov;126(11):1407–14.
- [157] Neeter LMFH, Nelemans PJ, Raat HPJ i sur. Contrast-enhanced mammography versus conventional imaging in women recalled from breast cancer screening (RACER trial): a multicentre, open-label, randomised controlled clinical trial. *Lancet Reg Health – Eur* [Internet]. 2024 Sep 1 [cited 2025 Feb 9];44. Available from: [https://www.thelancet.com/journals/lanep/article/PIIS2666-7762\(24\)00154-6/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanep/article/PIIS2666-7762(24)00154-6/fulltext).
- [158] Lorek A, Steinhof-Radwańska K, Barczyk-Gutkowska A i sur. Retrospective Comparison of Contrast-Enhanced Spectral Mammography with Digital Mammography in Assessing Tumor Size in 668 Cases of Breast Cancer. *Med Sci Monit*. 2020 Sep 30;26:e926977.
- [159] Łuczyńska E, Niemiec J, Hendrick E i sur. Degree of Enhancement on Contrast Enhanced Spectral Mammography (CESM) and Lesion Type on Mammography (MG): Comparison Based on Histological Results. *Med Sci Monit Int Med J Exp Clin Res*. 2016 Oct 21;22:3886–93.
- [160] Patel BK, Garza SA, Eversman S, Lopez-Alvarez Y, Kosiorek H, Pockaj BA. Assessing tumor extent on contrast-enhanced spectral mammography versus full-field digital mammography and ultrasound. *Clin Imaging*. 2017;46:78–84.
- [161] Zuley ML, Bandos AI, Abrams GS i sur. Contrast Enhanced Digital Mammography (CEDM) Helps to Safely Reduce Benign Breast Biopsies for Low to Moderately Suspicious Soft Tissue Lesions. *Acad Radiol*. 2020 Jul;27(7):969–76.
- [162] Bond M, Pavey T, Welch K i sur. Systematic review of the psychological consequences of false-positive screening mammograms. *Health Technol Assess*. 2013;17(13):71-76.

- [163] Brodersen J, Siersma VD. Long-term psychosocial consequences of false-positive screening mammography. *Ann Fam Med*. 2013;11(2):106–15.
- [164] Voogd AC, Molnar Z, Nederend J, Schipper RJ, Strobbe LJA, Duijm LEM. Predictors of re-attendance at biennial screening mammography following a false positive referral: A study among women in the south of the Netherlands. *The Breast* [Internet]. 2024 Apr 1 [cited 2025 Feb 9];74. Available from: [https://www.thebreastonline.com/article/S0960-9776\(24\)00033-X/fulltext](https://www.thebreastonline.com/article/S0960-9776(24)00033-X/fulltext).
- [165] Klompenhouwer EG, Duijm LEM, Voogd AC i sur. Re-attendance at biennial screening mammography following a repeated false positive recall. *Breast Cancer Res Treat*. 2014 Jun;145(2):429–37.
- [166] Bond M, Pavey T, Welch K i sur. Psychological consequences of false-positive screening mammograms in the UK. *Evid Based Med*. 2013 Apr;18(2):54–61.
- [167] Shen Y, Winget M, Yuan Y. The impact of false positive breast cancer screening mammograms on screening retention: A retrospective population cohort study in Alberta, Canada. *Can J Public Health Rev Can Santé Publique*. 2017 Sep;108(5–6):e539–45.
- [168] Badr S, Laurent N, Régis C, Boulanger L, Lemaille S, Poncelet E. Dual-energy contrast-enhanced digital mammography in routine clinical practice in 2013. *Diagn Interv Imaging*. 2014 Mar;95(3):245–58.
- [169] Łuczyńska E, Heinze-Paluchowska S, Hendrick E i sur. Comparison between Breast MRI and Contrast-Enhanced Spectral Mammography. *Med Sci Monit Int Med J Exp Clin Res*. 2015 May 12;21:1358–67.
- [170] Jochelson MS, Dershaw DD, Sung JS i sur. Bilateral contrast-enhanced dual-energy digital mammography: feasibility and comparison with conventional digital mammography and MR imaging in women with known breast carcinoma. *Radiology*. 2013 Mar;266(3):743–51.
- [171] Thibault F, Balleyguier C, Tardivon A, Dromain C. Contrast enhanced spectral mammography: better than MRI? *Eur J Radiol*. 2012 Sep;81:S162–4.
- [172] Fallenberg EM, Dromain C, Diekmann F i sur. 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.

ILUSTRACIJE

Popis slika

Slika 1. Postupak izvođenja CEM-a u Centru za prevenciju i dijagnostiku kroničnih nezaraznih bolesti Doma zdravlja Primorsko-goranske županije.

Slika 2. Primjer slikovnih podataka metoda oslikavanja dojki iz našeg istraživanja. Standardne MMG projekcije (A, B) i RC projekcije CEM-a (C, D) 63-godišnje ispitanice s karcinomom dojke u gornjem vanjskom kvadrantu lijeve dojke.

Slika 3. Grafički prikaz učestalosti BI-RADS kategorija nalaza MMG-a i DBT-a za Istraživača 1 i Istraživača 2.

Slika 4. Grafički prikaz učestalosti BI-RADS kategorija nalaza CEM-a za Istraživača 1 i Istraživača 2.

Slika 5. Usporedba učestalosti BI-RADS kategorije nalaza MMG-a i DBT-a te CEM-a.

Slika 6. Prikaz AUROC krivulje kod BI-RADS kategorija nalaza CEM-a (N=300) u usporedbi s PH nalazom.

Slika 7. Prikaz AUROC krivulje kod BI-RADS kategorija nalaza CEM-a (N=300) za ispitanice koje su praćene.

Slika 8. Prikaz AUROC krivulje kod BI-RADS kategorija nalaza MMG-a i DBT-a (N=300) u usporedbi s PH nalazom.

Slika 9. Prikaz AUROC krivulje kod BI-RADS kategorija nalaza MMG-a i DBT-a (N=300) za ispitanice koje su praćene.

Slika 10. Prikaz AUROC krivulje kod BI-RADS kategorija nalaza MMG-a i DBT-a (N=300) u usporedbi s CEM-om.

Slika 11. Usporedba krivulja BI-RADS kategorija nalaza MMG-a i DBT-a te CEM-a u usporedbi s PH nalazom.

Slika 12. Usporedba krivulja BI-RADS kategorija nalaza MMG-a i DBT-a te CEM-a u usporedbi s rezultatima praćenja.

Slika 13. Scatter-plot prikaz povezanosti veličina lezija na MMG-u i DBT-u s veličinom lezije na PH nalazu.

Slika 14. Scatter-plot prikaz povezanosti veličina lezija na CEM-u s veličinom lezije na PH nalazu.

Popis tablica

Tablica 1. Indikacije za CEM.

Tablica 2. BI-RADS kategorije nalaza.

Tablica 3. Parametri analizirani na MMG-u i DBT-u.

Tablica 4. Parametri analizirani na CEM-u.

Tablica 5. Parametri analizirani na RC projekcijama.

Tablica 6. Parametri analizirani na LE i RC projekcijama.

Tablica 7. Demografske i kliničke karakteristike ispitanica.

Tablica 8a. Karakteristike analiziranih slikovnih podataka MMG-a i DBT-a.

Tablica 8b. Karakteristike analiziranih slikovnih podataka MMG-a i DBT-a.

Tablica 9a. Karakteristike analiziranih slikovnih podataka CEM-a.

Tablica 9b. Karakteristike analiziranih slikovnih podataka CEM-a.

Tablica 10. Prikaz koeficijenta interklasne korelacije (ICC) između procjena Istraživača 1 i Istraživača 2.

Tablica 11. Prikaz podudarnosti procjena BI-RADS kategorija nalaza MMG-a i DBT-a između Istraživača 1 i Istraživača 2.

Tablica 12. Prikaz podudarnosti procjena BI-RADS kategorija nalaza CEM-a između Istraživača 1 i Istraživača 2.

Tablica 13. Učestalost i razlike BI-RADS kategorija nalaza MMG-a i DBT-a te CEM-a.

Tablica 14. Vrijeme utrošeno na analizu slikovnih podataka MMG-a i DBT-a te CEM-a.

Tablica 15. Daljnje postupanje s ispitanicima čiji su nalazi CEM-a klasificirani BI-RADS 4 i BI-RADS 5 kategorijama.

Tablica 16. Kriterijske vrijednosti i koordinate za određivanje optimalne vrijednosti BI-RADS kategorija nalaza CEM-a u predviđanju vjerojatnosti dobivanja ispravne dijagnoze u usporedbi s PH nalazom.

Tablica 17. Kriterijske vrijednosti i koordinate za određivanje optimalne vrijednosti BI-RADS kategorije nalaza CEM-a u predviđanju vjerojatnosti dobivanja ispravne dijagnoze u usporedbi sa praćenjem.

Tablica 18. Kriterijske vrijednosti i koordinate za određivanje optimalne vrijednosti BI-RADS kategorija nalaza MMG-a i DBT-a u predviđanju vjerojatnosti dobivanja ispravne dijagnoze u usporedbi s PH nalazom.

Tablica 19. Kriterijske vrijednosti i koordinate za određivanje optimalne vrijednosti BI-RADS kategorije nalaza MMG-a i DBT-a u predviđanju vjerojatnosti dobivanja ispravne dijagnoze u usporedbi sa praćenjem.

Tablica 20. Kriterijske vrijednosti i koordinate za određivanje optimalne vrijednosti BI-RADS kategorije nalaza MMG-a i DBT-a u predviđanju vjerojatnosti dobivanja ispravne dijagnoze u usporedbi sa CEM-om.

Tablica 21. Prikaz usporedbe vrijednosti ROC-AUC krivulja za određivanje optimalne granice BI-RADS kategorije u predviđanju vjerojatnosti postavljanja ispravne dijagnoze temeljem nalaza MMG-a i DBT-a te CEM-a u usporedbi s PH nalazom.

Tablica 22. Prikaz usporedbe vrijednosti ROC-AUC krivulja za određivanje optimalne granice BI-RADS kategorije u predviđanju vjerojatnosti postavljanja ispravne dijagnoze temeljem nalaza MMG-a i DBT-a te CEM-a u usporedbi s rezultatima praćenja.

Tablica 23. Vrijednosti veličina lezija izraženih u milimetrima, prikazanim medijanom, IKR i minimalnom i maksimalnom vrijednošću.

Tablica 24. Vrijednosti veličina lezija izraženih u milimetrima, prikazanim medijanom, IKR i minimalnom i maksimalnom vrijednošću.

POPIS POKRATA

ACR - American College of Radiology

ADC - Apparent diffusion coefficient

ADH - atipična duktalna hiperplazija (engl. atypical ductal hyperplasia, ADH)

AGD - srednja žljezdana doza (engl. Average glandular dose)

BI-RADS - Breast Imaging Reporting and Data System

BCE - pozadinska opacifikacija parenhima (engl. Background parenchymal enhancement)

CAAKI - akutna bubrežna ozljeda inducirana kontrastnim sredstvom (engl. Contrast-associated acute kidney injury)

CC - kraniokaudalna (engl. Cranio-caudal) projekcija

CNB - biopsija širokom iglom (engl. Core Needle Biopsy)

DBT - digitalna tomosinteza dojki (eng. Digital Breast Tomosynthesis)

DCIS - duktalni in situ karcinom

DE - dvostruka energija (engl. Dual energy)

DQE - kvantna učinkovitost detekcije (engl. Detective quantum efficiency)

DTP - dijagnostičko-terapijski postupak

DWI - diffusion-weighted imaging

EUSOBI - Europsko društvo za slikovnu dijagnostiku dojke (engl. European Society of Breast Imaging)

FDA - Američka agencija za hranu i lijekove (engl. Food and Drug Administration)

G - gauge

GBCA - gadolinijско kontrastno sredstvo (engl. Gadolinium-based contrast agent)

HE - visokoenergetske (engl. High-energy) projekcije

HZZO - Hrvatski zavod za zdravstveno osiguranje

IBIS - Integrirani bolnički informacijski sustav

ICC - koeficijent interklasne korelacije (engl. Interclass correlation coefficient)

ICL - invazivni lobularni karcinom

I.v. - intravenski

KBC - Klinički bolnički centar

keV - kiloelektronvolt

Ki-67 - biljeg proliferacije stanica

kPa - kilopascal

kVp - vršna vrijednost napona (engl. kilovolt peak)

LIN - lobularna intraepitelna neoplazija (engl. lobular intraepithelial neoplasia)

mAs - miliampersekunda

mgI/m - miligram joda po metru

mGy - miligrej

min - minuta

MIP - maximum intensity projection

ML - postranična mediolateralna projekcija

MLO - medio-lateralna kosa projekcija

ml/kg - mililitar po kilogramu

ml/s - mililitar u sekundi

mm - milimetar

MMG - mamografija

MR - magnetska rezonancija

NME - areal opacifikacije koji ne zadovoljava kriterij mase (engl. Non-mass enhancement)

LE - niskoenergetske (engl. Low-energy) projekcije

LM - postranična lateralno-medijalna projekcija

PACS - Picture Archiving and Communication System

P - vjerojatnost (eng. Probability)

PET/CT - pozitronska emisijska tomografija/kompjutorizirana tomografija

PH - patohistološki nalaz

PPV - pozitivna prediktivna vrijednost (engl. Positive predictive value)

RC - rekombinirane (engl. Recombined) projekcije

RCT - randomizirana kontrolirana studija (engl. randomized controlled trial)

RECIST - engl. Response Evaluation Criteria in Solid Tumors

ROC-AUC - engl. Receiver Operating Characteristic - Area Under Curve analiza

S-MMG - sintetska mamografija (engl. Synthetic Mammography)

SKZZ - specijalističko-konzilijarna zdravstvena zaštita

STIR - Short inversion time inversion recovery

TIRM - Turbo inversion recovery magnitude

UZV - ultrazvuk

VABB - vakuum asistirana biopsija dojki (engl. Vacuum-assisted breast biopsy)

VAE - vakuum asistirana ekscizija dojke (engl. Vacuum-assisted excision)

VEGF - vaskularni endotelni faktor rasta (engl. vascular endothelial growth factor)

XCCL - pretjerana lateralna projekcija

XCCM - pretjerana medijalna projekcija

ŽIVOTOPIS

Nina Bartolović je rođena 7.4.1989. godine u Rijeci. Po završetku gimnazijskog obrazovanja u Gimnaziji Eugena Kumičića u Opatiji, 2007. godine upisuje Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci na kojem diplomira 2013. godine. Tijekom studija obavlja dužnosti demonstratora na Zavodu za anatomiju i Zavodu za fiziologiju i patofiziologiju, a pod mentorstvom prof. dr. sc. Gordane Župan, kao član organizacijskog odbora, sudjeluje u organizaciji prvog i drugog Studentskog kongresa neuroznanosti s međunarodnim sudjelovanjem, NeuRI 2011. i 2012. godine. U Kliničkom bolničkom centru Rijeka obavlja pripravnički staž doktora medicine u razdoblju od 2013. do 2014. godine, nakon čega polaže državni ispit. U razdoblju od 2014. do 2016. godine radi kao liječnik u ordinaciji obiteljske medicine u Mošćeničkoj Drugi te liječnik u Timu 1 Zavoda za hitnu medicinu Primorsko-goranske županije. 2016. godine započinje specijalizaciju iz kliničke radiologije u Kliničkom bolničkom centru Rijeka, a 2023. godine i užu specijalizaciju iz ultrazvuka. Specijalistički ispit polaže 2022. godine, od kad je i naslovni asistent na Katedri za radiologiju Medicinskog fakulteta i Katedri za radiologiju Fakulteta dentalne medicine Sveučilišta u Rijeci. Dobitnica je Državne stipendije za vrijeme trajanja studija te gradske stipendije grada Opatije za izvrsnost tijekom srednjoškolskog i visokoškolskog obrazovanja.

Tijekom studija, kao jedna od predstavnica CroMSIC-a (engl. Croatian Medical Students' Associations) sudjeluje na kongresu Svjetske udruge studenata medicine (engl. International Federation of Medical Students' Associations, IFMSA) 2013. godine u Washingtonu (SAD), a 2010. godine posjećuje Medicinski fakultet u Ivano-Frankivsku (Ukrajina), kao član projekta bilateralne razmjene medicinskih fakulteta. Također, u sklopu programa profesionalnih razmjena studenata, 2011. godine boravi na Klinici za kardiologiju Kliničkog bolničkog centra Cerrahpasa Tip Fakultesi Hastanesi u Istanbulu (Turska), 2012. godine na Klinici za ortopediju Kliničkog bolničkog centra Sv. Ćiril i Metod u Skopju (Sjeverna Makedonija) te 2013. godine na Klinici za kirurgiju Kliničkog bolničkog centra Sirijaj Hospital u Bangkoku (Tajland).

Aktivno sudjeluje na brojnim nacionalnim i međunarodnim kongresima i stručnim skupovima od kojih su istaknuta pozvana predavanja na Kongresu suvremenog oslikavanja dojki „Be Here“ 2024. godine, Kongresu Hrvatskog društva radiologa s međunarodnim sudjelovanjem 2023. i 2018. godine, 4., 5. i 6. Školi mamografskog pozicioniranja „Pravila mamografskog pozicioniranja i interpretacije mamografskog nalaza“ 2024., 2023. i 2022. godine te 4. Školi intervencijske radiologije 2019. godine. Autorica je poster prezentacija na EUSOBI Annual Scientific Meeting 2024. i 2023. godine te European Congress of Radiology 2023. i 2022. godine.

Suradnica je na više projekata i kliničkih ispitivanja, od kojih se ističu UNIRI-INOVA 3-23-4 projekt Validacija kontrastne mamografije kao metode oslikavanja dojki u odnosu na standardnu mamografiju i tomosintezu, IAEA TCEU Regional project RER9157 – Study on Scoring diagnostic image quality in

consideration of dose in CT te Tailored Axillary Surgery with or without axillary lymph node dissection followed by radiotherapy in patients with clinically node-positive breast cancer (TAXIS).

Dobitnica je stipendije Europskog udruženja za oslikavanje dojki (EUSOBI) za tromjesečnu edukaciju u Policlinico Umberto I u Rimu (Italija), pod mentorstvom prof. dr. sc. Federice Pediconi, za 2025. godinu.

Članica je nacionalnih i međunarodnih stručnih društava: Hrvatskog društva radiologa (HDR), Europskog društva radiologa (engl. European Society of Radiology, ESR), Europskog društva za oslikavanje dojki (engl. European Society of Breast Imaging, EUSOBI).

Autorica je i koautorica sljedećih publikacija:

1. Šegota Ritoša D, Zahtila M, Valković Zujic P, Karić M, **Bartolović N**, Božanić A, Jurković S. Dose indicators for full-field mammography and digital breast tomosynthesis at CHC Rijeka. *Medicina Fluminensis* ID 261_24 (prihvaćen 16.9.2024., bit će objavljen 1.6.2025.g.)
2. Šegota Ritoša D, Dodig D, Kovačić S, **Bartolović N**, Brumini I, Valković Zujic P, Jurković S, Miletić D. The Impact of Weighting Factors on Dual-Energy Computed Tomography Image Quality in Non-Contrast Head Examinations: Phantom and Patient Study. *Diagnostics* 2025;15:180.
3. Žuža I, Nadarević T, Jakljević T, **Bartolović N**, Kovačić S. The Effect of Severe Coronary Calcification on Diagnostic Performance of Computed Tomography-Derived Fractional Flow Reserve Analyses in People with Coronary Artery Disease. *Diagnostics* 2024;14:1738.
4. **Bartolović N**, Car Peterko A, Avirović M, Šegota Ritoša D, Grgurević Dujmić E, Valković Zujic P. Validation of Contrast-Enhanced Mammography as Breast Imaging Modality Compared to Standard Mammography and Digital Breast Tomosynthesis. *Diagnostics* 2024;14:1575.
5. Brumini I, Dodig D, Žuža I, Višković K, Mehmedović A, **Bartolović N**, Šušak H, Cekinović Grbeša Đ, Miletić D. Validation of Diagnostic Accuracy and Disease Severity Correlation of Chest Computed Tomography Severity Scores in Patients with COVID-19 Pneumonia. *Diagnostics* 2024;14:148.
6. **Bartolović N**, Valković Zujic P, Božanić A. Can MRI detect PD-L1 expression as accurately as a pathohistological specimen? ECR 2023. Scientific Exhibit [Internet]. 2023 [pristupljeno 19.1.2025];C-18022. DOI: 10.26044/ecr2023/C-18022. Available from: <https://dx.doi.org/10.26044/ecr2023/C-18022>.

7. **Bartolović N**, Kukuljan M. Imaging of hypersensitivity pneumonitis - pearls and pitfalls. ECR 2022. Scientific Exhibit [Internet]. 2022 [pristupljeno 19.1.2025.];C-15574. DOI: 10.26044/ecr2022/C-15574. Available from: <https://dx.doi.org/10.26044/ecr2022/C-15574>.
8. Dodig D, Matana Kaštelan Z, **Bartolović N**, Jurković S, Miletić D, Rumboldt Z. Virtual monoenergetic dual-energy CT reconstructions at 80 keV are optimal non-contrast CT technique for early stroke detection. *Neuroradiol J* 2022;35:337-345.