

UNIVERZITET U BEOGRADU

MEDICINSKI FAKULTET

Magdalena R. Radović

**UPOREDNA ANALIZA MAMOGRAFIJE,
ULTRASONOGRAFIJE I ULTRAZVUČNE
ELASTOGRAFIJE U RAZLIKOVANJU
LEZIJA U DOJKAMA**

doktorska disertacija

Beograd, 2016

UNIVERSITY OF BELGRADE
SCHOOL OF MEDICINE

Magdalena R. Radović

**COMPARISON OF MAMMOGRAPHY,
ULTRASONOGRAPHY AND ULTRASOUND
ELASTOGRAPHY IN THE
DIFFERENTIATION OF BREAST LESIONS**

Doctoral Dissertation

Belgrade, 2016

MENTOR:

Prof. dr Đorđije Šaranović, redovni profesor, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

KOMENTOR:

Prof. dr Miroslav Granić, vanredni profesor, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

ČLANOVI KOMISIJE:

1. Prof. dr Ruža Stević, vanredni profesor, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu
2. Prof. dr Nebojša Ivanović, vanredni profesor, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu
3. Prof. dr Dragana Bogdanović Stojanović, vanredni profesor, Medicinski fakultet Univerziteta u Novom Sadu

Zahvaljujem:

Prof.dr Đorđiju Šaranoviću, mentoru, na podršci i savetima tokom izrade ove doktorske disertacije,

Prof.dr Miroslavu Graniću, komentoru, na edukaciji i dugogodišnjoj izvanrednoj saradnji i svesrdnoj pomoći u radu,

Prof.dr Ruži Stević, na sugestijama i praktičnim savetima u izradi ove doktorske teze,

Prof.dr Nebojši Ivanoviću, na sjajnoj saradnji i podršci tokom svakodnevnog stručnog i naučnog rada,

Prof.dr Dragani Bogdanović Stojanović, na profesionalnoj i životnoj inspiraciji, izboru teme, stručnom usmeravanju i pozitivnom stavu koji je obeležio našu saradnju,

Mr sci med. dr Nataši Stanisavljević, hematologu, na izvanredno urađenoj statističkoj obradi ove teze, realizaciji svih mojih ideja i inventivnosti u određivanju novih i dugogodišnjem prijateljstvu koje nas vezuje,

Dr sci. med. Biljani Georgievski Brkić, radiologu, na konkretnoj pomoći pri izradi teze, podršci u svim fazama njene izrade i prijateljstvu svih ovih godina,

Direktorki KBC „Bežanijska kosa“, Ass dr sc med. NS Mariji Zdravković, na razumevanju i pruženim uslovima koji su povećali kvalitet rada i omogućili naučnoistraživački i stručni prosperitet,

Dr Tomislavu Stavriću, radiologu, sa stručnoj i moralnoj podršci u stručnom radu,

Zaposlenima u Dijagnostičkom Imidžing Centru KBC „Bežanijska kosa“ (radiolozima, radiološkim tehničarima, medicinskim sestrama i administratorima) na odličnoj saradnji,

Dragim kolegama, hirurzima i onkolozima i patolozima, profesionalcima i entuzijastima, na trudu i izvanrednoj saradnji i pomoći u realizaciji novih ideja,

Prof.dr Zorici Milošević, radiologu, koja me je uvela u svet dijagnostike dojke, koji me i danas opčinjava,

Svojim prijateljima, na veri i podršci u svim aspektima života,

Voljenim roditeljima, Slavi i Radoslavu Radoviću, na nesebičnom davanju, ljubavi i podršci koju mi pružaju,

Bratu Vladeti Radoviću i njegovoj porodici na beskrajnoj ljubavi,

Porodici Radović, na toplini i ponosu što sam njen deo.

Rad posvećujem mojoj princezi Sofiji...

SAŽETAK

UVOD: U otkrivanju i razlikovanju lezija u dojka se primenjuje klinički pregled, radiološka dijagnostika, uglavnom mamografija i ultrasonografija i patohistološka dijagnostika. Ograničenja palpacije, mamografije i ultrazvuka i potreba da se ne previdi rani karcinom dojke, doveli su do povećanja broja biopsija, koje se najčešće izvode zbog benignih lezija. Stoga je razvijena elastografija, kao nova, komplementarna, neinvazivna tehnika, koja direktno otkriva elastične karakteristike tkiva dojke, koja se razlikuju po tvrdoći, pa invazivni karcinom ima najnižu elastičnost, a potom neinvazivni karcinom, fibrozno tkivo dojke, normalno glandularno tkivo, potom masno tkivo dojke i to ovim redom. Elastografska evaluacija se vrši kvalitativno (Tsukuba elastični skor, TES) i semikvantitativno (odnosom kompresibilnosti masti i lezije, FLR, SR).

CILJ RADA: Cilj istraživanja je bio da se proceni da li elastografijom, kao novom metodom, mogu da se postignu bolji rezultati u detekciji i razlikovanju benignih i malignih lezija, u odnosu na konvencionalni ultrazvuk i mamografiju i da li kombinacija elastografije i ultrazvuka ili elastografije, ultrazvuka i mamografije može da poveća pouzdanost dijagnostike lezija u dojci.

Takođe je cilj bio i da se utvrdi da li postoje neke kliničke osobine bolesnica koji mogu da utiču na ove dijagnostičke testove.

MATERIJAL I METODE: Istraživanje je obavljeno u KBC „Bežanijska kosa“, u Beogradu kao jednogodišnja prospektivna studija preseka. Studija je obuhvatila ukupno 128 lezija kod 122 bolesnice (prosečne starosti 54 godine, raspona 21-84 godine) koje su dijagnostikovane kao benigne ili maligne, mamografijom i ultrazvukom i dalje analizirane elastografijom. Dijagnostički algoritam je uključivao i klinički pregled, kao prvi test. Mamografija i ultrazvuk su analizirani i kodirani po BI RADS klasifikaciji. Elastografija je određena Tsukuba elastičnim skorom (TES), sistemom od 5 kategorija i vrednošću odnosa kompresibilnosti masnog tkiva i lezije (SR, FLR). Dijagnostički rezultati su poređeni sa histopatološkim nalazom, kao standardom. Izračunati su senzitivnost, specifičnost, tačnost, pozitivna i negativna prediktivna vrednost i stepen lažno-pozitivnih i lažno-negativnih nalaza sa svaki modalitet. Primenili smo ROC analizu u proceni uloge elastografije i drugih modaliteta i njihovih kombinacija u dijagnostici lezija u dojka.

REZULTATI: Od 128 lezija, 73 su bile histološki maligne, a 55 su bile benigne. Postojala je statistički značajna razlika u starosti pacijenta ($p=0.002$), menopauznom statusu ($p=0.03$) i BMI ($p=0.009$) između benignih i malignih lezija.

Ultrazvuk je imao senzitivnost 100% i specifičnost 21.8% (PPV 62.9%, NPV 100% , tačnost 66.4%, lažno-pozitivni nalazi 78.2%, lažno-negativni nalazi 0%). Vrednosti za mamografiju su bile 97.3% i 41.9% (PPV 71.7% , NPV 93.1%, tačnost 76.6%, lažno-pozitivni nalazi 50.9%, lažno-negativni nalazi 2.7%). Za palpaciju vrednosti su bile 75% i 33% (PPV 59%, NPV 50% , tačnost 57% , lažno-pozitivni nalazi 67% , lažno-negativni nalazi 25%). Tsukuba elastični skor, TES je imao senzitivnost 95% i specifičnost 61.8% (PPV 76.9%, NPV 91.9%, tačnost 81.3%, lažno-pozitivni nalazi 28.2%, lažno-negativni nalazi 5%) pri graničnoj vrednosti 4. Srednja vrednost odnosa kompresibilnosti (FLR, SR) se značajno razlikovala između benignih i malignih lezija ($p<0.001$). Senzitivnost i specifičnost za FLR je bila 97.3% i 55.6%, a tačnost 78.9%, kada je je primenjena granična vrednost od 4.27. AUC ROC je izračunata za sve imidžing modalitete i iznosila je 0.905 za konvencionalni ultrazvuk 0.866 za TES, 0.849 za mamografiju, i 0.820 za SR. AUC ROC za kombinaciju TES i FLR je iznosila 0.874, za ultrazvuk i TES 0.949, a za kombinaciju mamografije, sonografije i TES 0.957.

ZAKLJUČAK: Kombinacija elastičnog skora, TES i odnosa kompresibilnosti, SR povećava dijagnostički učinak u razlikovanju benignih od malignih lezija, ali je ova kombinacija bila lošija od učinka konvencionalnog ultrazvuka, kao samostalne metode. Kombinacijom sonografije i elastičnog skora se dobijaju bolji rezultati, a najbolji kombinacijom mamografije, ultrazvuka i elastičnog skora, TES. Sonoelastografija se pokazala kao obećavajuća, komplementarna, neinvazivna tehnika u detekciji i evaluaciji lezija u dojci, može da utiče na smanjenje broja nepotrebnih biopsija.

Ključne reči: tumori dojke, mamografija, ultrazvuk dojki, sonoelastografija

Naučna oblast: Radiologija

SUMMARY

INTRODUCTION: Detection and differentiation of breast lesions is performed by clinical examination, imaging methods, preferably mammography and sonography, and pathological diagnostic. Limitations of palpation, mammography and sonography and the great need not to miss a malignant lesion in the early stage of disease lead to increased rate of aggressive biopsy, that are mostly performed for benign diseases. Therefore, elastography developed, as new, complementary, noninvasive method, which directly reveals soft tissue elasticity. Various breast tissues have different elastic stiffness, as invasive carcinoma having the lowest elasticity, followed by noninvasive carcinoma, fibrous tissue in the breast, normal glandular breast tissue, and breast fat tissue in that order. Elasticity assessment consists of qualitative (Tsukuba elasticity score, TES assessment) and semiquantitative evaluation (strain ratio between fat and lesion, FLR, SR).

AIM: The goal of this study was to evaluate whether the method of elastography could improve the detection and differentiation of benign and malignant breast lesions compared with conventional sonography and mammography and whether the combination of elastography and sonography or elastography, sonography and mammography could improve the accuracy of diagnosis of breast lesions. Also, the goal was to determine potential influence of clinical characteristics to diagnostic methods.

MATERIAL AND METHODS: The investigation was performed from February 2015. to April 2016, in Clinical Center „Bezanijska kosa“ in Belgrade as one year prospective study. Study included 128 lesion from 122 consecutive patients (men age, 54 years, range 21-84 years), that were diagnosed as benign or malignant by mammography and sonography and further analyzed with elastography. Diagnostic algorithm also included clinical breast examination, as first test. Mammography and sonography were analyzed and classified according to the BI RADS. Sonoelastography was determined by Tsukuba elasticity score (TES), with 5-point scoring method and calculation of strain ratio, fat to lesion ratio (SR, FLR). The diagnostic results were compared with histopathologic findings, as standard reference. The sensitivity, specificity, accuracy, positive and negative predictive values, and false-positive and –negative rates were calculated for each modality. We performed ROC analysis for assessment of the role of elastography and other modalities and their combination in diagnosis of breast lesions.

RESULTS: Of 128 lesions, 73 were histologically malignant, and 55 were benign. There was a significant difference in the mean age ($p=0.002$), menopausal status ($p= 0.03$) and body mass index ($p=0.009$) between benign and malignant lesions.

Sonography had a sensitivity of 100% and specificity of 21.8% (PPV 62.9% , NPV 100%, accuracy 66.4%, false-positive rate 78.2% , false-negative rate 0%). For mammography, figures were 97.3% and 41.9% (PPV 71.7% , NPV 93.1%, accuracy 76.6%, false-positive rate 50.9% , false-negative rate 2.7%). For palpation, figures were 75% and 33% (PPV: 59% , NPV: 50% , accuracy 57%, false-positive rate 67% , false-negative rate 25%). Tsukuba elasticity score, TES had a sensitivity of 95% and specificity of 61.8% (PPV 76.9% , NPV 91.9%, accuracy 81.3% false-positive rate 28.2% , false-negative rate 5%), using cut-off value 4. There was a significant difference in the mean FLR between benign and malignant breast lesions($p<0.001$). Sensitivity and specificity for FLR was 97.3% and 55.6%, and accuracy 78.9%, when a cut-off point of 4.27 was used. The area under ROC curve was calculated for all imaging modalities and corresponded to 0.905 for conventional ultrasound, 0.866 for TES, 0.849 for mammography, and 0.820 for SR. AUC ROC for combination of TES and FLR was 0.874, for combination of ultrasound and TES was 0.949 and for combination of all three modalities was 0.957.

CONCLUSION: The combined use of elasticity score and strain ratio of sonoelastography increased the diagnostic performance in distinguishing benign from malignant breast masses, but it was inferior to diagnostic performance of B-mode ultrasonography alone. A combination of sonography and TES had better diagnostic performance, but the best results had a combination of mammography, sonography and TES. Sonoelastography has demonstrated to be a promising, complementary, noninvasive technique to detect and evaluate breast lesions, and could potentially reduce the number of unnecessary biopsies.

Key words: breast masses, mammography, breast sonography, sonoelastography

Research area: Radiology

SADRŽAJ

1.	UVOD.....	1
1.1.	Epidemiologija karcinoma dojke.....	1
1.2.	Faktori rizika za karcinom dojke.....	2
1.3.	Patohistološka klasifikacija tumora dojke.....	9
	1.3.1. Klasifikacija benignih lezija u dojkama.....	10
	1.3.2. Klasifikacija karcinoma dojke (sa TNM klasifikacijom)...	11
1.4.	BI RADS klasifikacija.....	17
1.5.	Dijagnostika tumora dojke.....	25
	1.5.1. Klinički pregled.....	25
	1.5.2. Mamografija.....	26
	1.5.3. Ultrazvuk.....	31
	1.5.4. Elastografija.....	34
	1.5.5. Patohistološka dijagnostika tumora dojki.....	45
	1.5.5.1. Biopsija širokom iglom.....	46
2.	CILJEVI ISTRAŽIVANJA.....	54
3.	MATERIJAL I METODE.....	55
4.	REZULTATI.....	60
4.1.	Rezultati dobijeni na celom uzorku.....	60
	4.1.1. Karakteristike ispitivane grupe.....	60
	4.1.2. Klinička prezentacija tumorske promene.....	63
	4.1.3. Mamografska prezentacija tumorske promene.....	64
	4.1.4. Ultrazvučna prezentacija tumorske promene.....	67
	4.1.5. Elastografska prezentacija tumorske promene.....	69
	4.1.6. Patohistološka verifikacija prirode tumorske promene.....	69
4.2.	Rezultati dobijeni u grupi benignih lezija.....	74
	4.2.1. Karakteristike ispitivane grupe sa benignim lezijama.....	74
	4.2.2. Klinička prezentacija benigne promene.....	78
	4.2.3. Ultrazvučna prezentacija benigne promene.....	79
	4.2.4. Elastografska prezentacija benigne promene.....	82
	4.2.5. Komparacija elastografskog Tsukuba score sistema sa ultrazvučnim deskriptorima benignih promena.....	85
	4.2.6. Mamografska prezentacija benignih promena.....	87

4.2.7.	Komparacija elastografskog Tsukuba score sistema sa mamografskim deskriptorima benignih promena.....	89
4.3.	Rezultati dobijeni u grupi malignih lezija.....	91
4.3.1.	Klinička prezentacija malignih lezija.....	94
4.3.2.	Ultrazvučna prezentacija malignih lezija.....	96
4.3.3.	Elastografska prezentacija malignih lezija.....	98
4.3.4.	Komparacija elastografskog Tsukuba score sistema sa ultrazvučnim deskriptorima malignih promena.....	99
4.3.5.	Mamografska prezentacija malignih promena.....	100
4.3.6.	Komparacija elastografskog Tsukuba score sistema sa mamografskim deskriptorima malignih promena.....	103
4.4.	Korelacija rezultata benignih i malignih lezija.....	104
4.4.1.	Opšte osobine grupe (deskriptivni parametri, faktori rizika).....	104
4.4.2.	Klinička prezentacija benignih u odnosu na maligne lezije.....	106
4.4.3.	Ultrazvučna prezentacija benignih u odnosu na maligne lezije.....	108
4.4.4.	Elastografska prezentacija benignih u odnosu na maligne lezije.....	112
4.4.5.	Mamografska prezentacija benignih u odnosu na maligne lezije.....	116
4.4.6.	Kombinacija imidžing metoda u diferencijaciji benignih i malignih lezija.....	119
4.5.	Prikazi slučajeva.....	123
5.	DISKUSIJA.....	129
6.	ZAKLJUČCI.....	142
7.	LITERATURA.....	145
	SPISAK SKRAĆENICA.....	166
	BIOGRAFIJA.....	169
	PRILOZI	

1. UVOD

1.1. EPIDEMIOLOGIJA KARCINOMA DOJKE

Karcinom dojke je globalni socijalno-zdravstveni problem, ne samo zbog činjenice da bolest ima epidemijske razmere, već i zato što njene posledice utiču na sve segmente društva. Karcinom dojke najčešći je maligni tumor u ženskoj populaciji sa 1.7 miliona novodijagnostikovanih slučajeva u svetu tokom 2012. godine, što predstavlja 25 % karcinoma u žena i 12% svih novih karcinoma¹. Utvrđeno je da jedna od 8 žena može oboleti od karcinoma dojke tokom svog života, tj celoživotni rizik je 12, 4%². Najčešći je i uzrok smrti kod žena, tako da je 14-15% smrtnih ishoda od kancera kod žena uzrokovano ovom bolešću sa oko 40% većim mortalitetom u zemljama u razvoju.

U evropskim zemljama stope petogodišnjeg preživljavanja od karcinoma dojke su nešto niže u odnosu na SAD i iznose oko 70-75%.

U SAD i razvijenijim zemljama Evrope stope mortaliteta opadaju uprkos tome što incidenca raste. Smatra se da su opadanju stope mortaliteta najviše doprineli skrining programi mamografije kao i adjuvantna hemoterapija i radioterapija primenjene nakon primarnog hirurškog lečenja³.

Karcinom dojke je najčešći maligni tumor i u Srbiji⁴ sa 26% od svih obolelih i 18.82% svih umrlih žena zbog malignih tumora ima dijagnozu karcinoma dojke⁵. Svake godine se registruje oko 4600 novoobolelih žena, a 1600 umre od karcinoma dojke.

Na osnovu Registra za rak centralne Srbije i Vojvodine, za 2012. godinu, incidenca je 68.3/100.000, a mortalitetna stopa je 22/100.000 stanovnika⁶.

Stope incidence i mortaliteta su u Srbiji u neprekidnom porastu. Standardizovana stopa mortaliteta raka dojke se povećala 2.5 puta od 1970. do 2004. godine.

Karcinom dojke je i jedan od vodećih uzroka prevremene smrti kod žena u Srbiji. Meren godinama izgubljenog života, rak dojke je na trećem mestu kao uzrok smrti u dobi od 45-64 godina, posle cerebrovaskularnih bolesti i ishemijskih bolesti srca.

U Srbiji se karcinom otkriva u odmakloj fazi, od svih novodijagnostikovanih slučajeva, 70% žena ima promenu koja je veća od 20mm, a kod više od polovine žena je došlo do

lokoregionalnog širenja bolesti ili do udaljenih metastaza, što značajno umanjuje njihovu šansu za izlečenjem ⁷.

1.2. FAKTORI RIZIKA ZA KARCINOM DOJKE

Opsežne epidemiološke studije karcinoma dojke definisale su osnovne faktore rizika i njihovu relativnu snagu sa prevashodnim ciljem da se uspostavi funkcionalan režim prevencije i ranog otkrivanja. Međutim, za kliničku praksu je bitna činjenica da preko 70% novobolelih ne spada u grupe sa povišenim rizikom, što znači da bi celokupna ženska populacija trebalo da bude podvrgnuta periodičnim preventivnim pregledima u okviru skrining programa.

Postoje različiti modeli za procenu rizika oboljevanja od karcinoma dojke. Rizik za karcinom dojke za žene starije od 35 godina bez BRCA (1,2), p53, PTEN mutacija, bez porodične anamneze za karcinom dojke, koje nisu imale zračenje toraksa, bez LCIS, treba da se procenjuje modifikovanim Gailovim modelom ⁸. Modifikovan Gailov model je kompjuterski bazirani multivarijantni logistički regresioni model, koji obrađuje sledeće podatke: godine starosti, rasnu pripadnost, godine menarhe, godine prvog porođaja/nerađanje, broj srodnika u prvom kolenu sa karcinomom dojke, broj prethodnih biopsija dojke i histologiju. (www.breastcancerprevention.com). Clausov model može biti od posebne pomoći u određivanju rizika od karcinoma dojke kod žena sa snažnom porodičnom anamnezom za karcinom dojke ili porodičnom anamnezom ovarijalnog kancera ^{9,10}.

Utvrđeno je da celoživotni rizik za oboljevanje od karcinoma dojke za ženu iznosi 12, 4% ^{2,10}. Međutim, ovaj podatak se odnosi na žene koje su na svim nivoima rizika. Verovatnoća oboljevanja za ženu koja nema faktore rizika je moguće znatno niža. Tako je izračunato da je celoživotni rizik oboljevanja u opsegu 4-5% za žene bez pozitivnih poznatih faktora rizika ¹¹. Taj rizik ipak nije nula, zato što su ženskog pola i zato što stare. Takođe, ne postoji faktor ili grupa faktora koji mogu da predvide da žena neće dobiti karcinom dojke.

Prema Američkom udruženju za rak (American Cancer Society, ACS), faktori rizika za nastanak karcinoma dojke se mogu podeliti na: nepromenljive, faktore uzrokovane životnim stilom, nedovoljno proučene faktore i kontraverzne faktore ¹².

1. Nepromenljivi faktori

Pol - Pojedinačni najvažniji faktor rizika za nastanak karcinoma dojke je biti ženskog pola. To je skoro ekskluzivno bolest žena, pošto se manje od 1% karcinoma dojke godišnje otkrije kod muškaraca ¹³.

Starenje - Primarni faktor rizika za karcinom dojke kod većine žena su godine starosti (starenje). Rak dojke je vrlo redak kod žena mlađih od 25 godina (manje od 10 novih slučajeva na 100.000 žena) ¹⁴. Sa godinama raste i verovatnoća da će dijagnostikovana lezija biti karcinom, tako da palpabilna promena kod žene sa 50 godina ima čak 8 puta veću verovatnoću da će biti maligna, nego kod žene sa 35 godina ¹³.

Rasna i etnička pripadnost - U SAD je uočeno da žene bele rase češće oboljevaju od karcinoma dojke u odnosu na afro-amerikanke, koje, s druge strane, imaju veći mortalitet od ove bolesti.

Genetski faktori - Dok se većina karcinoma dojke, 8 od 9 žena, javlja bez pozitivne porodične anamneze (sporadični kancer), manje od 10% svih karcinoma dojke su udruženi sa naslednim genetskim mutacijama (nasledni kancer). Najčešće nasleđene mutacije su BRCA1 i BRCA2 gena, koje se nalaze na hromozomu 17 i 13. Potomstvo nosilaca mutacije u BRCA 1 i 2 genima ima 50% šanse da nasledi mutirani genski alel od jednog roditelja. Kako se kod žena sa BRCA 1 i BRCA 2 mutacijom, može govoriti isključivo o proceni rizika za nastanak karcinoma dojke, jer ne moraju svi nosioci mutacija da obole, životni rizik za nastanak karcinoma dojke iznosi od 50 do 85%. Nasledni karcinom se javlja u mlađem životnom dobu, žene nosioci mutacija imaju rizik od 50% da će dobiti karcinom dojke pre 50-godine života, pa stoga se i skrining ovih žena preporučuje početi 10 godina ranije u odnosu na godine kada je srodniku u prvom kolenu otkriven karcinom dojke ¹³.

Pozitivna porodična anamneza - povećava rizik za karcinom dojke, iako manje od 15% žena obolelih od karcinoma dojke ima pozitivnu porodičnu anamnezu. Ipak, smatra se da žena čija jedna srodnica u prvom kolenu (majka, sestra, ćerka) ima karcinom dojke, udvostručuje, a ako dve srodnice obole, utrostručuje rizik za karcinom dojke. Žena kojoj otac ili brat imaju karcinom dojke, takođe ima povećan rizik za ovu bolest.

Lična anamneza karcinoma dojke - Žena koja u ličnoj anamezi ima karcinom jedne dojke ima 3-4 puta veći rizik da će razviti karcinom u drugoj ili u drugoj regiji iste dojke (ovaj

podatak ne poistovećivati sa pojmom recidiva osnovne bolesti) i povećava se ako je karcinom dijagnostikovao u mlađoj životnoj dobi.

Mamografska gustina dojke - Epidemiologija mamografske gustine, uključujući i uticaj godina, trudnoće, menopauznog statusa, marker je osetljivosti na karcinom dojke. Korelacija mamografske gustine dojki i rizika za karcinom dojke se objašnjava hipotezom koja se bazira na mitogenezi i mutogenezi, odnosno kumulativnom ekspozicijom strome i epitela dojki faktorima rasta i hormonima i njihovim efektom na ćelijsku deobu ¹⁵.

Žene sa bazično „gušćom“ mamografskom strukturom imaju 1.2-2 puta veći rizik da će razviti karcinom dojke u odnosu na žene sa dominantno lipomatoznom građom dojki.

Benigne promene u dojkama - Ova stanja dojke se mogu razviti usled ekscisivnog rasta glandularnog tkiva dojke (proliferativne lezije) ili se sastoji od povećanja fibroznog tkiva, dilataciji duktusa, ili cističnih formacija (neproliferativne lezije). Benigne promene se prema stepenu rizika koji nose, dele na tri grupe: neproliferativne lezije (bez rizika za karcinom dojke), proliferativne lezije bez atipije (povećavaju rizik za 1.5-2 puta za karcinom dojke), proliferativne lezije sa atipijom (atipična duktalna hiperplazija (ADH) i atipična lobularna hiperplazija (ALH))-povećavaju rizik pet puta za karcinom dojke.

Žene sa atipičnom epitelijalnom hiperplazijom imaju povišen rizik od nastanka raka dojke za 4-5 puta u poređenju sa ženama bez proliferativnih promena, a kod žena sa ovim promenama i porodičnom anamnezom za karcinom dojke (prvi stepen srodstva) se ovaj rizik povećava čak 9 puta.

Lobularni karcinom in situ (LCIS) - Lobularni karcinom in situ (LCIS) i atipična lobularna hiperplazija su grupisani pod imenom **lobularna neoplazija (LN)**. Ove patološke proliferacije ćelija u lobulusu reprezentuju prekursore invazivnog karcinoma kao i histološku indicaciju značajno povećanog rizika. Značajnost ovih lezija leži u činjenici da oko 30% žena sa LCIS razvije invazivni karcinom, i da je rizik za posledični karcinom bilateralan i iznosi oko 15% za svaku dojku tokom sledećih 20 godina. Žene sa dijagnostikovanim LCIS imaju povećan rizik da će razviti invazivni karcinom, koji je 9 puta veći u odnosu na većinu žena.

Menstrualni faktori - Žene sa ranom menarhom i kasnom menopauzom imaju veći rizik za karcinom dojke što je posledica produženog izlaganja epitela dojke estrogenu i progesteronu tokom većeg broja ovulatornih ciklusa ¹⁶.

Rana menarha (pre 12 godine vs. posle 14 godine života) udružena je sa povećanim rizikom od karcinoma dojke za 10 do 20% ¹⁷.

Pokazano da rizik od karcinoma dojke raste 3% svake godine u i nakon menopauze ¹⁸. Nasuprot tome, hirurški indukovana menopauza (ovariektomija i histerektomija) pre 35 godine rezultuje smanjenjem rizika od karcinoma dojke ¹⁶. Ove žene imaju za 40% manji rizik od žena sa prirodnom menopauzom ¹⁹. Razlika između efekta prirodne i arteficialne menopauze na rizik od karcinoma dojke se objašnjava činjenicom da ovarijalna funkcija ne prestaje u vreme menopauze kod žena sa intaktnim ovarijumima.

Koštana gustina - Žene sa velikom koštanom gustinom imaju veći rizik od karcinoma dojke. Ova činjenica se objašnjava time što kosti sadrže estrogenske receptore i osetljive su na cirkulišući estrogen zbog čega se koštana gustina smatra surogat markerom za nivo cirkulišućeg estrogena ²⁰.

Telesna visina- Visina je udružena sa povećanim rizikom za karcinom dojke ²¹. Rizik za karcinom dojke raste za 5% za svakih 5cm povećanja u visini u premenopauznih žena i 10% za svakih 5cm u postmenopauznih žena ²¹.

Ekspozicija jonizujućem zračenju - Zračenje grudnog koša devojčica i mlađih žena zbog Hodgkinovog limfoma, zatim nekih nemalignih oboljenja, kao što je uvećanje timusa, mlade žene kojima su često vršene skopije pluća zbog tuberkuloze, imaju povećan rizik za razvoj karcinoma dojke ²². Zračna terapija primenjena u uzrastu mlađem od 45 godina u cilju lečenja karcinoma dojke nosi povećan rizik od nastanka karcinoma suprotne dojke ²³.

2. Faktori uzrokovani životnim stilom

Geografska distribucija i socioekonomski status - Postoji značajna razlika u geografskoj distribuciji incidence i mortaliteta karcinoma dojke. Više od polovine svih obolelih se nalazi u industrijalizovanim zemljama, i to oko 27% u Evropi i 31% u severnoj Americi. U zemljama u razvoju, učestalost karcinoma dojke je niža, sa 18% svih maligniteta kod žena.

Promene u reproduktivnom obrascu žena, često kao rezultat poboljšanih socioekonomskih uslova, uključuju pojavu ranije menarhe i odloženo i redukovano rađanje, pri čemu je svaki prepoznat kao dodatni faktor rizika za karcinom dojke ²⁴. Isto tako, duži životni vek, preciznije definisanje dijagnoza bolesti i pokretanje skrininga, bar u nekim zemljama, osim navedenih, doprinose povećanju incidence karcinoma dojke u zemljama u razvoju ²⁵. Žene

visokog socioekonomskog statusa i iz urbanih zajednica imaju veći rizik od karcinoma dojke od žena sa niskim socioekonomskim statusom i iz ruralnih sredina^{26,27}.

Rađanje – Starost kod prvog porođaja (pre 30. godine) je preventivni faktor u nastanku karcinoma dojke²⁸. Trudnoća u ranijem dobu (manje od 20 godina vs. više od 30 godina) smanjuje rizik od karcinoma dojke za 50% u odnosu na nerotkinje. Takođe, naredne trudnoće redukuju rizik od karcinoma dojke¹⁹.

Multipli konsekutivni porođaji u mlađoj životnoj dobi deluju protektivno na postmenopauzni karcinom dojke²⁹.

Dojenje - Prolongirana laktacija smanjuje rizik od karcinoma dojke³⁰. Objašnjenje za zaštitu laktacijom leži u činjenici da je kumulativni broj ovulatornih menstrualnih ciklusa manji kod žena sa znatnim laktacionim iskustvom, pošto dojenje odlaže ponovno uspostavljanje ovulacije nakon donesene trudnoće. Dojenje je modifikujuće ponašanje, tako da je njegov uticaj na redukciju rizika za karcinom dojke posebno važan, i to naročito među premenopauznim ženama^{16,31}.

Utvrđeno je da su majke koje su dojile ukupno godinu dana imale manji rizik za karcinom dojke u odnosu na one koje nisu dojile, a porodilje koje su dojile ukupno dve godine su imale dvostruku korist u odnosu na one koje su dojile ukupno godinu dana³².

Oralne kontraceptivne pilule (OCP) - Stavovi o vezi između upotrebe OCP i rizika od nastanka karcinoma dojke su i dalje neusaglašeni. Pojedine velike prospektivne studije nisu pokazale da postoji povećan rizik od karcinoma dojke³³, izuzev za žene koje su minimalno 4 godine pre prve trudnoće uzimale OCP³⁴.

Upotreba oralnih kontraceptiva pre 40. godine života rezultuje povećanim rizikom za nastanak karcinoma dojke u odnosu na uzimanje oralnih kontraceptiva u starijoj životnoj dobi³⁵. Ovakvo povećanje rizika i činjenica da se karcinom dojke kod njih dijagnostikuje u ranijem stadijumu može se tumačiti i boljim praćenjem ove populacije žena.

Najnovije studije ukazuju na značajno povećan rizik od karcinoma dojke kod žena koje su koristile i OCP i HST, u odnosu na one koje su bile samo na jednoj vrsti hormonske terapije³⁶.

Hormonska supstitucionna terapija (HST) - Dugotrajna upotreba kombinovane HST povećava rizik za karcinom dojke³⁷, pri čemu taj porast u riziku korelira sa efektom

odlaganja menopauze, ali ako se koristi samo estrogen kao menopauzna hormonska terapija, nije povećan rizik za karcinom dojke, pogotovo ako se koristi kratko vreme³⁸.

Lečenje infertiliteta - Stavovi o povećanju rizika za karcinom dojki lekovima za lečenje neplodnosti su neusaglašeni. Neke studije pokazuju moguću vezu između pojedinih lekova za fertilitet i rizik za karcinom dojke u pojedinim podgrupama³⁹. Tako, dugotrajna upotreba pojedinih lekova, bar 6 uzastopnih ciklusa, povećava relativni rizik do 3.8⁴⁰, a utvrđeno je i da više od 4 ciklusa vantelesne oplodnje kod žena starijih od 40 godina, povećava rizik od karcinoma dojke⁴¹.

Konzumacija alkohola – Postoji povezanost između konzumiranja alkohola i povećanog rizika od karcinoma dojke koji iznosi 1.6% kod žena koje su konzumirale alkohol (premenopauzne i/ili postmenopauzne žene)⁴².

Gojaznost - Velike studije sprovedene u SAD i Evropi pokazuju da gojaznost povećava rizik od nastanka karcinoma dojke kod postmenopauznih žena^{43, 44}. Povećanje telesne težine za svakih 5 kilograma računato od normalne telesne težine povećava rizik za nastanak karcinoma dojke za 8%⁴⁵.

Inverzna asocijacija između BMI (*body mass index*) i premenopauznog karcinoma dojke se objašnjava učestalijim anovulatornim ciklusima kod gojaznih žena⁴⁶, a direktna relacija za postmenopauzni karcinom dojke se pripisuje povećanim nivoom i biodostupnošću cirkulišućih estrogena u gojaznih postmenopauznih žena. Povećanje cirkulišućeg estrogena je rezultat aromatazom posredovanom konverzijom androgena u estrogene u perifernom masnom tkivu i niskog nivoa vezujućeg globulina za polne hormone u gojaznih žena, kao i povećanom ekspresijom aromataze⁴⁷. Gojaznost je udružena i sa povećanim insulinom, i insulinska rezistencija je mogućí faktor veze između gojaznosti i rizika za karcinom dojke.

Moguće objašnjenje zašto gojazne žene nakon menopauze imaju povećan rizik da obole od karcinoma dojke jeste činjenica da imaju visok nivo endogenih estrogena (jer je masno tkivo veliki izvor estrogena)⁴⁸, koji zajedno sa drugim polnim hormonima, povećanim kod postmenopauznih gojaznih žena, deluju tako što povećavaju stvaranje ćelijskih aberacija u dojci.

Fizička aktivnost - Mada ne postoji dokaz da neaktivnost povećava rizik za karcinom dojke, fizička aktivnost ima protektivnu ulogu u odnosu na rizik od karcinoma dojke i kod premenopauznih i kod postmenopauznih žena, što se objašnjava multiplim međusobno

povezanim biološkim mehanizmima koji uključuju gojaznost, polne hormone, insulinsku rezistenciju, adipokine i hroničnu inflamaciju ⁴⁹.

Pušenje - i aktivno i pasivno, povećava rizik od karcinoma dojke, posebno među premenopauznim ženama. Ovaj rizik je povezan sa ranom inicijacijom, dužim trajanjem i/ili većim brojem popušanih cigareta. Ovaj rizik je potenciran kod genetski osetljivijih podgrupa ⁵⁰. Aktivno pušenje povećava rizik od karcinoma dojke kod žena koje su počele da puše pre prvog porođaja i ukazuje da pušenje ima ulogu u inicijaciji karcinoma dojke ⁵¹.

3. Nedovoljno proučeni faktori

U ove faktore spadaju: ishrana i unos vitamina, hemikalije u okruženju, noćni smenski rad, krvna grupa.

4. Odbačeni, kontraverzni faktori

Tu spadaju: upotreba antiperspiranata, redovno nošenje grudnjaka, ugradnja implanta, indukovani abortusi.

1.3. PATOHISTOLOŠKA KLASIFIKACIJA TUMORA DOJKE

Klasifikacija tumora dojke prema Svetskoj zdravstvenoj organizaciji iz 2012.godine, 4.izdanje ⁵², je najnovije izdanje, revidirano 3.izdanje publikovano 2003. ⁵³, obuhvata sve neoplastične i preneoplastične lezije dojki. Publikovano je od strane International Agency for Research on Cancer (IARC)

WHO histological classification of tumours of the breast

Epithelial tumours		Adenomas	
Invasive ductal carcinoma, not otherwise specified	8500/3	Tubular adenoma	8211/0
Mixed type carcinoma		Lactating adenoma	8204/0
Pleomorphic carcinoma	8022/3	Apocrine adenoma	8401/0
Carcinoma with osteoclastic giant cells	8035/3	Pleomorphic adenoma	8940/0
Carcinoma with choriocarcinomatous features		Ductal adenoma	8503/0
Carcinoma with melanotic features			
Invasive lobular carcinoma	8520/3	Myoepithelial lesions	
Tubular carcinoma	8211/3	Myoepitheliosis	
Invasive cribriform carcinoma	8201/3	Adenomyoepithelial adenosis	
Medullary carcinoma	8510/3	Adenomyoepithelioma	8983/0
Mucinous carcinoma and other tumours with abundant mucin		Malignant myoepithelioma	8982/3
Mucinous carcinoma	8480/3		
Cystadenocarcinoma and columnar cell mucinous carcinoma	8490/3	Mesenchymal tumours	
Signet ring cell carcinoma	8490/3	Haemangioma	9120/0
Neuroendocrine tumours		Angiomatosis	
Solid neuroendocrine carcinoma		Haemangiopericytoma	9150/1
Atypical carcinoid tumour	8249/3	Pseudoangiomatous stromal hyperplasia	
Small cell / oat cell carcinoma	8041/3	Myofibroblastoma	8825/0
Large cell neuroendocrine carcinoma	8013/3	Fibromatosis (aggressive)	8821/1
Invasive papillary carcinoma	8503/3	Inflammatory myofibroblastic tumour	8825/1
Invasive micropapillary carcinoma	8507/3	Lipoma	8850/0
Apocrine carcinoma	8401/3	Angiolipoma	8861/0
Metaplastic carcinomas	8575/3	Granular cell tumour	9580/0
Pure epithelial metaplastic carcinomas	8575/3	Neurofibroma	9540/0
Squamous cell carcinoma	8070/3	Schwannoma	9560/0
Adenocarcinoma with spindle cell metaplasia	8572/3	Angiosarcoma	9120/3
Adenosquamous carcinoma	8560/3	Liposarcoma	8850/3
Mucoepidermoid carcinoma	8430/3	Rhabdomyosarcoma	8900/3
Mixed epithelial/mesenchymal metaplastic carcinomas	8575/3	Osteosarcoma	9180/3
Lipid-rich carcinoma	8314/3	Leiomyoma	8890/0
Secretory carcinoma	8502/3	Leiomyosarcoma	8890/3
Oncocytic carcinoma	8290/3		
Adenoid cystic carcinoma	8200/3	Fibroepithelial tumours	
Acinic cell carcinoma	8550/3	Fibroadenoma	9010/0
Glycogen-rich clear cell carcinoma	8315/3	Phyllodes tumour	9020/1
Sebaceous carcinoma	8410/3	Benign	9020/0
Inflammatory carcinoma	8530/3	Borderline	9020/1
Lobular neoplasia		Malignant	9020/3
Lobular carcinoma in situ	8520/2	Periductal stromal sarcoma, low grade	9020/3
Intraductal proliferative lesions		Mammary hamartoma	
Usual ductal hyperplasia			
Flat epithelial atypia		Tumours of the nipple	
Atypical ductal hyperplasia		Nipple adenoma	8506/0
Ductal carcinoma in situ	8500/2	Syringomatous adenoma	8407/0
Microinvasive carcinoma		Paget disease of the nipple	8540/3
Intraductal papillary neoplasms			
Central papilloma	8503/0	Malignant lymphoma	
Peripheral papilloma	8503/0	Diffuse large B-cell lymphoma	9680/3
Atypical papilloma		Burkitt lymphoma	9687/3
Intraductal papillary carcinoma	8503/2	Extranodal marginal-zone B-cell lymphoma of MALT type	9699/3
Intracystic papillary carcinoma	8504/2	Follicular lymphoma	9690/3
Benign epithelial proliferations			
Adenosis including variants		Metastatic tumours	
Sclerosing adenosis			
Apocrine adenosis		Tumours of the male breast	
Blunt duct adenosis		Gynaecomastia	
Microglandular adenosis		Carcinoma	
Adenomyoepithelial adenosis		Invasive	8500/3
Radial scar / complex sclerosing lesion		In situ	8500/2

Slika broj 1. Klasifikacija tumora dojke SZO od 2012. godine, preuzeta sa sajta

<http://www.pathologyoutlines.com/topic/breastmalignantwhoclassification.htm>

Ova klasifikacija obuhvata ne samo invazivne karcinome dojke, već i prekursorne lezije, lezije niskog malignog potencijala, benigne epitelijalne proliferacije, fibroepitelijalne, mioepitelne i mezenhimne tumore, između ostalih⁵⁴.

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

1.3.1. Klasifikacija benignih lezija u dojkama^{55, 56}

Uprkos tome što je veća njihova učestalost, benigne bolesti dojke (Benign Breast Diseases, BBD) su uvek bile manje proučavane u odnosu na karcinom. Klinička učestalost BBD je do 50% , a histološka se uočava i do 90% žena⁵⁷. Učestalost BBD počinje da raste od druge dekade života sa pikom u četvrtoj i petoj deceniji, za razliku od karcinoma čija učestalost počinje da raste posle menopauze⁵⁸. Benigne bolesti dojke su kao i normalno tkivo dojke pod složenom kontrolom hormonskih i lokalnih faktora.

Termin benigne bolesti dojke, BBD podrazumeva veliki broj fiziopatoloških lezija različitog sastava (epitelnog, stromalnog, adipocitnog i vaskularnog). Klasifikacija i analiza BBD je već dugo neusaglašena usled nedostatka jasnog kliničkog i histopatološkog diferenciranja fizioloških i patoloških promena u dojkama, a posebno veze između BBD i razvoja posledičnog karcinoma dojke⁵⁹

Prva reprezentativna klasifikacija, stvorena 1985. godine, je bazirana na radu Duponta i Page^{60, 61}, a usvojena je konsenzusom udruženja američkih patologa. Koncept benignih epitelijalnih proliferativnih bolesti identifikuje histološke karakteristike BBD koje imaju kancerski potencijal. Tako su BBD podeljene na tri grupe, prema stepenu rizika za karcinom dojke: neproliferativne lezije, proliferativne lezije bez atipije i proliferativne lezije sa atipijom.

Osim ove klasifikacije, 1987. godine uvodi se ANDI (Aberrations of Normal Development and Involution) klasifikacija benignih poremećaja dojke⁶², koja omogućava sveukupni prikaz benignih stanja u dojkama obuhvatajući i patogenezu i nivo abnormalnosti. Ova klasifikacija se bazira na činjenici da su dojke pod endokrinom kontrolom i da pokazuju različite

manifestacije u širokom rasponu tokom reproduktivnog života. Ova klasifikacija iako ima niz prednosti, nema značajnu primenu u epidemiološkim studijama.

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

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

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

1.3.2. Klasifikacija karcinoma dojke

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

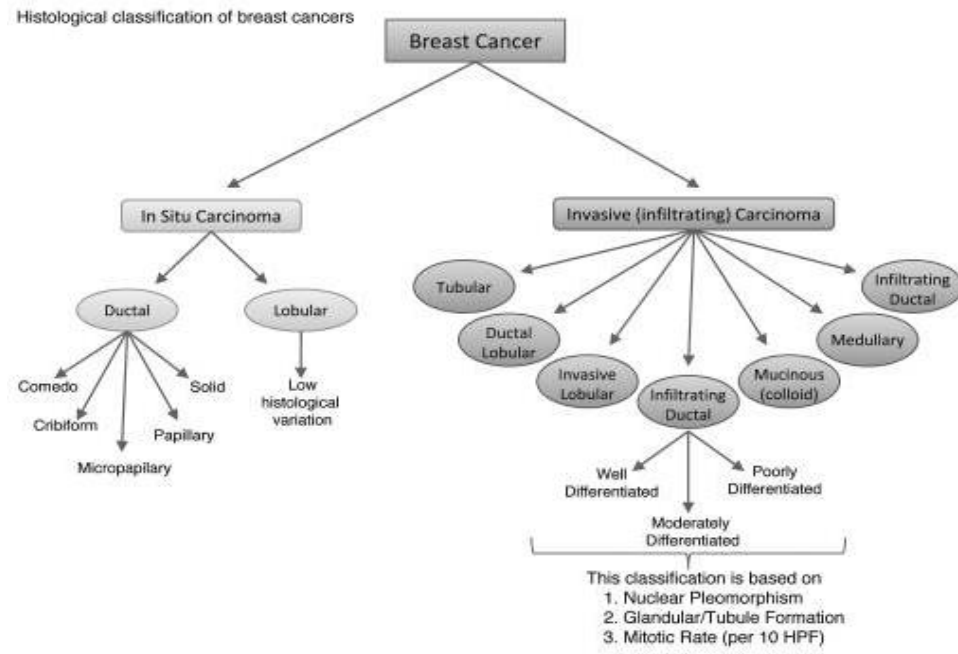
Osnovne kategorije su:

1. Histopatološki tip
2. Gradus tumora
3. Stadijum tumora
4. Receptorski status
5. Ekspresija proteina i gena.

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

1. Histopatologija

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



Slika broj 2. Histološka klasifikacija karcinoma dojke, u zavisnosti od porekla ćelija karcinoma⁶³

2. Histološki gradus karcinoma^{64, 65}

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

3. Procena lokoregionalne proširenosti bolesti (staging) carcinoma dojke i TNM klasifikacija

Internacionalno je prihvaćena TNM klasifikacija prema preporukama Američkog udruženja za rak (American Joint Committee on Cancer-AJCC ^{66, 67}, u kojoj se vrši stejdžing prema tumor, nodus i metastaze(TNM) klasifikaciji, prikazano tabelom broj 1.

Tabela broj 1. cTNM klasifikacija (7.revizija)

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

TNM klasifikacija ne uključuje prognostičke faktore kao što je gradus tumora, stanje estrogenih i progesteronskih receptora i HER2 status. Stoga, kliničar mora proceniti TNM stadijum i druge prognostičke (i prediktivne) indikatore pre odluke o daljoj terapijskoj strategiji.

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

Patološka klasifikacija regionalnih limfnih čvorova zahteva resekciju i pregled bar donjeg sprata aksilarnih limfnih čvorova i obično uključuje 6 (u KBC „Bežanijska kosa“ minimum 10) ili više limfnih čvorova.

Grupisanje karcinoma dojke po stadijumima bolesti ⁶⁷ prikazan je u Tabeli broj 2 .

Tabela 2.: Stadijumi bolesti karcinoma dojke

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

4. Receptorski status:

Ćelije imaju receptore na svojoj površini i u svojoj citoplazmi i nukleusu. Hormoni se vezuju za receptore, što dovodi do promena u ćeliji. Kancerske ćelije mogu imati ili nemati različite tipove receptora, a tri su najvažnija: estrogen receptori (ER), progesteron receptori (PR) i HER2/neu. Ćelije sa ili bez ovih receptora su tzv. ER pozitivne (ER+), ER negativne (ER-), PR pozitivne (PR+), PR negativne (PR-), HER2 pozitivne (HER2+), i HER2 negativne (HER2-). Ćelije bez ovih receptora se zovu "basal-like" ili triple negativne. Određivanje receptorskog statusa se vrši imunohistohemijom (IHH) monoklonskim antitelima.

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

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

HER-2 (human epidermal growth-factor receptor) pripada grupi transmembranskih receptora za faktore rasta. Kodiran je protoonkogenom *cerB-2*, lokalizovanom na 17 hromozomu koji se u literaturi se nalazi pod imenima HER-2/neu, HER-2 onkoprotein, onkogen i protoonkogen⁶⁸. Određivanje ekspresije i amplifikacije HER-2 u karcinomu dojke postalo je neophodan vodič za svakodnevnu kliničku praksu, jer ekspresija HER2/neu korelira sa lošom prognozom i povećanom učestalošću relapsa. Takvi karcinomi su slabo diferentovani, povećane proliferacije i limfoidne invazije. Oko 20-30% karcinoma dojke je HER2-pozitivno⁶⁹.

Osnovne metode za određivanje HER2 statusa su: 1. Imunohistohemijska (IHH), za povećanu membransku ekspresiju i 2. In situ hibridizacija (ISH), korišćenjem imunofluorescencije (FISH) ili hromogena (CISH), kojima se određuje genska amplifikacija. HER2 pozitivnost se razvija u ranom stadijumu kancerogeneze i status Her2 primarnog tumora korelira sa metastatskim žarištima⁷⁰. Imunohistohemija je primarna metoda utvrđivanja HER2 statusa primenom anti-HER2 antitela, kojom se odvajaju jasno pozitivni (skor 3+) od negativnih (skor 0/1+) slučajeva, a i izdvajaju granični (skor 2+) slučajevi koji zahtevaju ispitivanje

genske amplifikacije FISH (fluorescentna in situ hibridizacija) ili CISH (hromogena in situ hibridizacija) tehnikom. Dakle, u praksi to znači da se IHH rezultati iskazuju kao 0, 1+, 2+, ili 3+.

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

5. Prisustvo i odsustvo gena determinisanih DNA klasifikacijom

Tradicionalna DNA klasifikacija se bazira na opštem zapažanju da se ćelije koje se brže dele imaju lošiju prognozu i oslanjaju se na ili prisustvo protein Ki67 ili procenat DNA kancerskih ćelija u S fazi. Ove metode, i scoring sistem koji koristi DNA ploidiiju se ređe koriste sada, kako je njihova prediktivna i prognostička snaga manje suštinska od drugih klasifikacionih šema kao što je TNM stažiranje. Nasuprot ovome, moderne DNA analize su od sve većeg značaja u definisanju biologije karcinoma i izboru terapijske strategije.

Molekularna klasifikacija^{71, 72, 73}

Receptorski status podrazumeva rezultat svakog receptora (ER, PR, HER2), ali novi pristup ih zajedno sa gradusom tumora svrstava u nekoliko konceptualnih molekularnih tipova koji imaju različitu prognozu i različite odgovore na specifičnu terapiju. Ovaj pristup koristi imunohistohemijsku definiciju ER i PR, detekciju pojačane ekspresije i/ili amplifikacije receptora onkogenog humanog epidermalnog faktora rasta HER2 i Ki67 indeksa, kao markera ćelijske proliferacije (granična vrednost Ki-67 je neusaglašena, a zavisi i od laboratorijskih referentnih vrednosti. Iako je većina onkoloških stručnjaka na Panelu u St Galenu, 2013. godine, predložila graničnu vrednost $\geq 20\%$, ipak se u definitivnim zaključcima i praksi kao granična vrednost za Ki-67 navodi $< 14\%$.)⁷³

- “basal-like”: ER-, PR- i Her2-, odnosno triple negativni karcinom (TNBC)
- “luminal A”: ER+, PR+, HER2/neu-, nizak Ki-67
- “luminal B”: ER+, PR+, HER2/neu +, visok Ki-67
- “luminal ER-/AR+”: preklapanje sa apokrinim i tzv. molekularnim apokrinim- nedavno otkriven “androgen responsive” tip koji može odgovoriti na antihormonsku terapiju

- ERBB2/HER2+ (HER2+, non-luminalni tip)- amplifikovan HER2/neu, ER/PR -
- “Normal breast-like”: p53 +
- “Claudin-low”⁷⁴: Pokazuje visoku genomsku nestabilnost, najnediferentovaniji karcinom sa stem-ćelijskim karakteristikama. ER- , Claudin -, često TNBC, niska ekspresija E-cadherina

1.4. Sistem standardizacije radioloških izveštaja - BI RADS

BI RADS je akronim za Breast Imaging Reporting and Data System i predstavlja standard za osiguranje kvaliteta u interpretaciji radioloških izveštaja. Ovaj sistem je rezultat saradnje velikog broja zdravstvenih udruženja, ali je publikovan i zaštićen od strane Američkog Koledža Radiologa (American College of Radiology, ACR)⁷⁵.

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

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

Ovaj Sistem je prvobitno kreiran 1993. godine, u formi BI RADS Atlasa, menjao se tokom vremena, sledeći potrebe radiologa i novine u dijagnostici dojke, a poslednje 5. izdanje Atlasa je publikovano 2013. godine⁷⁶ i sastoji se od tri publikacije:

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

ACR BI RADS sadrži leksikon standardizovane terminologije (deskriptora) za mamografiju, ultrazvuk dojki i MRI, kao i poglavlje o organizaciji izveštaja i poglavlja o daljem postupanju u svakodnevnoj praksi.

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

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

Standardni radiološki izveštaj treba da sadrži sledeće elemente:

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

7. Neočekivan nalaz posebno naznačiti ordinirajućem lekaru i sve što je usmenim putem rečeno pacijentu ili ordinirajućem lekaru dokumentovati u izveštaju

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

Mamografski BI RADS leksikon

1. Mamografska struktura dojki

U BI RADS izdanju od 2003. godine, klasifikacija mamografske strukture dojki je izvršena na osnovu subjektivne procene odnosa glandularnog u odnosu na masno tkivo dojke. Kategorije su bile : ACR kategorija 1 (<25% fibroglandularnog tkiva), kategorija 2 (25-50%), kategorija 3 (50-75%) i kategorija 4 (>75%).

U novom izdanju, od 2013. godine korišćenje procentualnog odnosa se odbacuje jer u individualnim slučajevima je važnije uzeti u obzir verovatnoću da tumorska senka može biti prekrivena fibroglandularnim tkivom, nego procenat gustine dojki kao indikatora rizika za karcinom dojke.

Iz navedenih razloga, u BI RADS izdanju od 2013. godine, mamografska struktura dojki se deli na a, b, c i d kategoriju, na osnovu deskriptivne analize:

a-lipomatozna građa dojki, visoka senzitivnost mamografije

b- prisustvo „razbacanih“ zona fibroglandularnog tkiva

c-heterogena građa dojki, koja može „maskirati“ male tumorske senke

d-ekstremno „denzne“ dojke, što smanjuje senzitivnost mamografije

2. Standardizovana terminologija prilikom opisa mamograma

A. SENKA ili MASA

Termin „masa“ se definiše kao 3D lezija u prostoru koja se vidi u dve različite projekcije. Ukoliko se potencijalna masa vidi samo u jednoj projekciji, zove se „asimetrija“, dok se ne potvrdi njena trodimenzionalnost.

- OBLIK: okrugao/ovalan/iregularan

- MARGINE: oštro ograničena/nejasne (skriveno)/mikrolobulirane/neoštro ograničena/spikulirana
- INTENZITET: masti/nizak/izo, jednak okolnom tkivu/visok

B. NARUŠENA ARHITEKTONIKA

- Termin narušena arhitektonika se definiše kada postoji distorzija normalne arhitekture bez vidljive mase. Uključuje tanke, pravilne linije ili spikulacije koje se radijalno propagiraju od jedne tačke (radijalna orijentacija vezivnih pregrada), fokalnu retrakciju, distorziju ili zaravnjivanje ruba parenhimskog konusa. Diferencijalno dijagnostički dolaze u obzir tkivni ožiljak ili karcinom.
- Narušena arhitektonika se može videti i kao pridruženi nalaz, kada povećava verovatnoću za malignitet

C. ASIMETRIJA

Ovaj nalaz predstavlja unilateralni depozit fibroglandularnog tkiva, koji se ne uklapa u definiciju „mase“.

- Asimetrija je zona fibroglandularnog tkiva vidljiva samo u jednoj projekciji, najpre je posledica sumacionog efekta vezivnih pregrada
- Fokalna asimetrija se vidi u dve projekcije i najpre je stvarni nalaz. neophodno je diferencirati je od mase.
- Globalna asimetrija je asimetrija tkiva koje zauzima bar četvrtinu dojke i najčešće je konstitucionalna varijacija
- „Developing“, de novo asimetrija je nov nalaz, veća i izraženija u odnosu na prethodni pregled

Masa ili Asimetrija (kako ih razlikovati?!)

Svi tipovi asimetrije imaju drugačije margine u odnosu na pravu tumorsku senku i manje su izražene. Asimetrija je slična diskretnoj zoni fibroglandularnog tkiva, osim što je unilateralna, bez simetrije sa drugom dojkom. Asimetrija ima konkavne margine i obično je ispresecana masnim komorama, za razliku od mase koja ima konveksnu granicu prema spoljašnjem tkivu i intenzivnijeg je centra nego periferije

D. Kalcifikati

- MORFOLOGIJA

1. Tipično benigna

- Kožne, vaskularne, grube, velike štapčaste, kružne ili punktiformne (<1mm), prstenaste, distrofične, kalcijumsko mleko i suture

2. Suspektna

- Amorfni (BI RADS 4b)
- Grubi heterogeni (BI RADS 4b)
- Fini pleomorfni (BI RADS 4c)
- Fini linearni ili linearno granajući (BI RADS 4c)

- DISTRIBUCIJA

- Difuzna
- Regionalna (>2cm zauzima)
- Grupisani (donja granica je 5 kalcifikacija na površini od 1cm, a gornja podrazumeva veći broj kalcifikacija unutar povrđine maksimalno do 2cm)
- Linearna
- Segmentna

3. Pridruženi nalaz

- Retrakcija kože, retrakcija bradavice, zadebljanje kože, trabekularno zadebljanje, aksilarna limfadenopatija, narušena arhitektonika, kalcifikati

3. Standardizovana terminologija prilikom lokalizacije uočenih promena na mamografiji

Neophodno je:

- Jasno naznačiti da je mamogram DESNE ili LEVE dojke
 - Promenu locirati prema pripadnosti kvadrantu i/ili podeoku na časovniku
 - Odrediti dubinu promene, na osnovu pripadnosti jednoj od trećina parenhimskog konusa (anteriorna/medijalna/posteriorna)
 - Izmeriti rastojanje promene od mamile
4. Standardizovana terminologija za merenje veličine promena uočenih na mamogramu

- Veličina senke podrazumeva uvek najduži dijametar, a najkraći pod pravim uglom u odnosu na njega
- Spikuliranim senkama ne meriti spikule
- Kod narušene arhitektonike i asimetrije aproksimirati najduži dijametar
- Pri merenju zone distribucije kalcifikata uvek aproksimirati njenu najdužu linearnu dimenziju
- Kod limfonodusa uvek meriti kraću osovinu

Ultrazvučni BI RADS leksikon

1. Ultrazvučna struktura dojki

a-lipomatozna homogena ehotekstura

b-fibroglandularna homogena ehotekstura

c-heterogena ehotekstura

2. Standardizovana terminologija prilikom opisivanja ultrazvučnog nalaza

Većina mamografskih deskriptora je ista i za ultrazvučni pregled, ipak razlike postoje, najpre u opisu tumorskih promena

A. MASA ili TUMORSKA PROMENA

- **OBLIK:** okrugao/ovalan/nepравilan
- **ORIJENTACIJA:** paralelna/vertikalna
- **MARGINE:** oštro ograničena/neoštro ograničena, i to: neoštra/angulirana/mikrolobulirana/spikulirana
- **EHOGENOST:** anehogena/hipoehogena/kompleksna cistična i solidna/izoehogena/hiperehogena/heterogena
- **POSTERIORNI FENOMENI:** nema/pojačanje/slabljenje/kombinovani

B. KALCIFIKATI

Slaba vizualizacija i karakterizacija u odnosu na mamografiju, ali mogu biti vidljivi posebno unutar tumorske promene kao ehogeni fokusi

C. PRIDRUŽENI NALAZI

- Narušena arhitektonika, patologija duktusa, retrakcija i zadebljanje kože, edem, vaskularizovanost, elastičnost

D. SPECIJALNI SLUČAJEVI

- To su slučajevi sa jedinstvenom dijagnozom ili patognomoničnog ultrazvučnog izgleda
- Prosta cista, komplikovana cista, klaster mikrosta, tumor u/na koži, strano telo uključujući implante, intramamarni limfni nodus, aksilarni limfni nodus, vaskularna patologija, postoperativna tečna kolekcija, masna nekroza

3. Standardizovana terminologija prilikom lokalizacije uočenih promena na ultrazvučnom pregledu

- Jasno naznačiti da je ultrazvuk DESNE ili LEVE dojke
- Promenu notirati i prema kvadrantu i prema podeoku na časovniku (navedene podatke dopuniti na slici ultrazvučnim pokazateljima, oznakom za šemi i položajem sonde)
- Izmeriti udaljenost od mamile

4. Standardizovana terminologija za merenje veličine promena uočenih na ultrazvučnom pregledu

- Pri ultrazvučnom pregledu sva merenja se vrše po istim kriterijumima, kao i na mamografiji, uz izuzetak:
- Kod limfonodusa uvek meriti debljinu korteksa

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

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

1.5. DIJAGNOSTIKA TUMORA DOJKE

Dijagnostika lezija dojke podrazumeva postupke koji se sprovode u cilju određivanja vrste i stadijuma bolesti radi primene adekvatne terapije, a to su klinički pregled, imidžing dijagnostika i patohistološka dijagnostika (fine needle aspiration-FNA i core needle biopsy-CNB) - „triple assessment“⁷⁷.

1.5.1. Klinički pregled

Klinički pregled zauzima centralno mesto u dijagnostici tumora dojke, ne samo zbog senzitivnosti i specifičnosti, već i zato što predstavlja osnovni vid komunikacije lekara i pacijenta na osnovu koga se planiraju dalji dijagnostički i terapijski postupci. Klinički pregled podrazumeva dobro uzetu anamnezu i fizikalni pregled (CBE-clinical breast examination).

Anamneza sadašnje bolesti se uzima hronološkim redom, od pojave prvih simptoma i znakova bolesti do pregleda. Ličnom i porodičnom anamnezom utvrđuju se faktori rizika, tako da dobro uzeta anamneza sadrži podatke o godinama starosti, hormonskom statusu, menarhi, broju porođaja, starosti pri prvom porođaju, laktaciji, menopauzi, upotrebi egzogenih hormona, prethodnim benignim bolestima dojke kao i podatke o pozitivnoj porodičnoj anamnezi (posebno 1. stepen srodstva).

Anamnezu prati fizikalni pregled, senzitivnosti od 60-85%, koji se sastoji od inspekcije i palpacije dojki i regionalnih limfnih područja.

Klinička palpacija je najlakši i najzastupljeniji modalitet i ima izvesnu vrednost u ranoj detekciji tumora dojke, ali i manju pouzdanost zbog niske senzitivnosti i ograničene preciznosti usled različitih lokalizacija lezija. Kod pacijentkinja sa denznom dojkom, čak i u slučaju pregleda iskusnih lekara lažno negativni nalaz se javlja kod 50% pacijentkinja⁷⁸.

Pacijentkinja mora biti potpuno svučena do pojasa, bez nakita oko vrata, najpre u stojećem, a potom u ležećem stavu. Inspekcija se obavlja u stojećem stavu, sa rukama spuštenim niz telo, potom sa rukama visoko iznad glave, i na kraju sa rukama na bokovima, sa opuštenom, a potom kontrahovanom pektoralnom miškulaturom. Inspekciji podležu oba inframamarna sulkusa. Inspekcijom se posmatra veličina, oblik i simetričnost dojki, venski crtež na dojnama, kao i eventualna retrakcija kože i/ili mamile. Palpacija se obavlja vrhovima prstiju

obeju šaka, sistematično, pritiskom tkiva dojke ka zidu grudnog koša . Najpre se palpira dojka za koju nisu vezane tegobe, a područje na koje pacijentkinja ukazuje se pregleda na kraju i od izuzetne je važnosti sistematičnost, odnosno imperativ je da se pregleda svaki deo tkiva dojke.

Kombinacija ležećeg i stojećeg stava povećava senzitivnost pregleda jer je tkivo drugačije raspoređeno po zidu grudnog koša. Utvrđuje se lokalizacija, veličina, konzistencija promene (tumora) i njegova pokretljivost i/ili fiksiranost prema podlozi i koži.

Limfna područja od značaja za karcinom dojke su aksila, supraklavikularna jama i limfatici oko *a. mammaria interna*. Prva dva su dostupna fizikalnom pregledu koji se izvodi po istim principima kao pregled dojki – palpacija vrhovima pristiju pritiskom ka podlozi. Inspekcijom se mogu uočiti konglomerati limfnih čvorova u lokalno uznapredovaloj bolesti. Palpacija aksile je specifična utoliko da se sprovodi naizmenično, jednom rukom, dok se drugom pridržava ruka pacijentkinje na strani koja se pregleda, čime se dobija optimalna relaksiranost muskulature ramenog pojasa; ako su pektoralni i deltoidni mišići u tonusu meka tkiva aksile se povlače ka vrhu i bivaju teže dostupna palpaciji. Cilj je da se utvrdi prisustvo i lokalizacija uvećanih limfnih čvorova, njihova konzistencija i prisustvo pojedinačnih ili u konglomeratu slivenih limfnih čvorova.

Radiološka dijagnostika tumora dojke

Radiološke metode dijagnostike oboljenja dojke podrazumevaju vizualizacione (imidžing metode) i interventne radiološke metode obeležavanja ili biopsije nepalpabilne promene.

Vizualizacione metode su: mamografija, ultrazvuk i magnetna rezonancija dojki.

1.5.2. Mamografija

Mamografija je „zlatni standard“ u dijagnostici karcinoma dojke.

Tehničke karakteristike i analogna mamografija

Mamografija je konusna projekcija svih struktura dojke kroz koje X-zraci prolaze u ravni rendgenskog filma. Opšte pravilo u radiologiji je da tako nastala slika pokazuje projekcione fenomene od kojih su najznačajniji efekat sumacije i pokrivanja, koji mogu da simuliraju patološku promenu u dojci ili da je pokrivaju. Da bi se eliminisao uticaj projekcionih

fenomena koji se vide samo na snimku iz jednog pravca, mamografija se radi iz dva pravca, u dve standardne projekcije: mediolateralnoj kosoj (MLO) i kraniokaudalnoj (CC) projekciji. Specifičnost mamografije je da slika nastaje na osnovu kvantitativnog i kvalitativnog odnosa histološki različitih elemenata dojke (epitelne i mioepitelne ćelije, intralobulusno i perilobulusno vezivno tkivo, masno tkivo), koji imaju isti hemijski sastav i gotovo identično apsorbuju X-zrake. Zbog toga se mamografija izvodi »mekozračnom« tehnikom snimanja, sa naponom rendgenske cevi do 35 kV, uz korišćenje namenskih mamografskih aparata (mamografa ili senografa), čime se dobija zadovoljavajući kontrast između histološki različitih a po hemijskom sastavu istovetnih tkiva dojke ⁷⁹.

Prednosti i ograničenja mamografije

Mogućnost da se mamografijom detektuje karcinom dojke zavisi od: tehničkih parametara, adekvatnog pozicioniranja dojke tokom snimanja i iskustva radiologa koji interpretira snimke.

Osnovna prednost mamografije je mogućnost detekcije mikrokalifikacija, koji su često jedini znak in situ karcinoma dojke. Senzitivnost mamografije je limitirana, sa ukupnom senzitivnošću od 85%, koja se smanjuje na 68% kod žena sa denznom dojkom ⁸⁰, a specifičnost oko 90%.

Mamografijom se može detektovati rani karcinom dojke ukoiko se prikazuje u vidu radiološki suspektnih kalifikacija. Mamografija je limitirana u slučaju malih i denznih dojki i u detekciji invazivnog lobularnog karcinoma, intraduktalnog karcinoma bez karakterističnih mikrokalifikacija, multifokalnih karcinoma, difuznog karcinoma i recidiva karcinoma.

Limit ove metode potiče i od prirode same metode, jer zračenje treba svesti na najmanju moguću meru, te je reproducibilnost metode niska.

Osim navedenih ograničenja metode, i broj lažno negativnih nalaza je 4-34% ⁸¹, zatim skrining mamografija je ograničene senzitivnosti u žena sa denznim dojkama, veliki broj lažno pozitivnih nalaza (oko 75% biopsija su benigne, a mamografski suspektne) ^{82,83}. Bol i nelagodnost pri kompresiji, varijabilnost u interpretaciji mamograma.

Konvencionalna mamografija se zasniva na interakciji propuštenog rendgenskog zračenja sa emulzijom radiografskog filma pri čemu se stvara latentna slika, koja hemijskom obradom postaje rendgenski film, mamogram.

Film ima bolju rezoluciju od većine digitalnih sistema, ali je njegova najveća mana ograničena dinamička širina.

U analognoj mamografiji film je medijum za akviziciju, obradu i prikazivanje slike, dok su u digitalnoj mamografiji ti procesi odvojeni.

Digitalna mamografija

Ova vrsta mamografije je odobrena za primenu u kliničkoj praksi 2000. godine. Digitalna mamografija se bazira na primeni digitalnih detektora i računara u procesu akvizicije i prikazivanja mamograma. Rezultat je digitalna slika koja se prikazuje na namenskom monitoru.

Digitalna slika je dvodimenzionalna mreža piksela koja nastaje detekcijom zračenja propuštenog kroz dojku. Veličina slike zavisi od veličine detektora, broja piksela po slici i vrste digitalizacije.

U digitalnoj mamografiji se koriste dva osnovna tipa detektora. Jedan obuhvata detektore na bazi stimulisane fosforescencije, koji se tokom ekspozicije nalaze u kaseti, naziva se kompjuterizovana radiografija (CR), direktna konverzija. Drugi tip detektora je integrisan u mamografsku jedinicu i naziva se digitalna mamografija (DM), indirektna konverzija i sastoji se od niza fotodioda i niza tankih film tranzistora (TFT), koji su deponovani na podlozi od amorfno silicijuma.

Doza zračenja po mamografskoj projekciji u digitalnoj mamografiji je niža za oko 22% od doze zračenja kod analogne mamografije, 1. 86mGy vs. 2. 37mGy⁸⁴.

Prednosti digitalne mamografije u odnosu na analognu mamografiju:

- Povećana dijagnostička preciznost, posebno za glandularne dojke
- Veća senzitivnost za mikrokalifikacije i bolja vizualizacija invazivnih karcinoma u ranoj fazi-CILJ^{85,86}
- Smanjena doza zračenja tokom pregleda
- Mogućnost skladištenja i analiziranja slike na više lokacija i ponovnog analiziranja slika
- Eliminisanje problema sa razvijanjem filma i odlaganjem hemikalija
- Brža interpretacija mamograma

- Manji „recall rate“ u skrining studijama

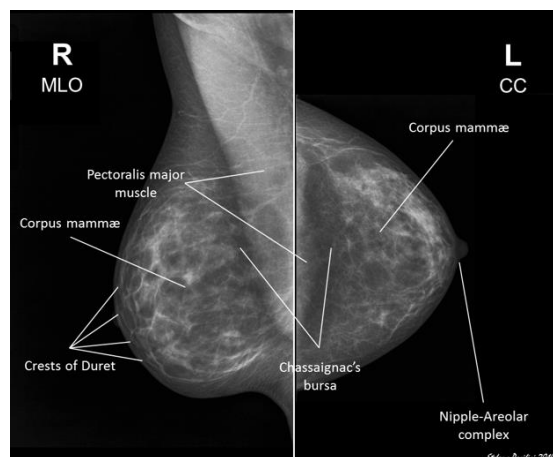
Nedostaci digitalne mamografije u odnosu na analognu mamografiju:

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

Normalna rendgen anatomija dojke

Dojka se sastoji od suđeraste vezivno tkivne podloge ili matriksa, čije su šupljine ispunjene masnim tkivom sa utkanim glandularnim elementima. Ova tkiva imaju različite apsorpcione koeficijente, pa se masno tkivo vidi kao polusvetlina, a vezivno i glandularno tkivo kao senka. S obzirom da u strukturi dojke kvantitativno preovlađuje masno tkivo, potom vezivno, pa glandularno, mamografska građa dojki je određena pre svega odnosom polusvetlina masnog i senki vezivnog tkiva. Osim kvaliteta senke različitih tkiva u dojci i kvantitativne zastupljenosti ovih tkiva, mamografski prikaz dojke određuje i stepen hidratacije tkiva. Voda je integralni element masnog i vezivnog tkiva i daje senku. Povećana hidratacija vezivnog tkiva povećava njegov intenzitet senke, a masno tkivo je svetlije zbog kontrasta u tečnom medijumu. Ukoliko su i vezivno i masno tkivo povećane hidratacije, dojka je guste senke bez moguće mamografske diferencijacije osnovnih strukturnih elemenata.

Na mamografiji se uočavaju sledeće strukture: koža, mamila i retroareolarni prostor, supkutano i retroglandularno masno tkivo, parenhimski konus dojke, krvni sudovi i mišićna podloga dojke (Slika broj 3.)



Slika broj 3. Normalna rendgen anatomija dojke (Radiopaedia.org)

Koža dojke se vidi kao trakasta senka širine 0,5-4 mm. Mamila je centralno ispupčenje na koži dojke. Retroareolarni prostor je zona gde nedostaje masno tkivo, a osnovni sadržaj mogu biti laktiferni duktusi u vidu linearnih senki širine 1-2 mm. Supkutano i retroglandularno masno tkivo čine polusenku koja obavija ceo parenhimski konus dojke, izuzev u predelu mamile i areole. Širina polusenke masnog tkiva zavisi od životnog doba žene i tipa dojke. Supkutano masno tkivo je ispregrađivano na Duret-ove prostore nastavcima Cooper-ovih ligamenata put kože u vidu zakrivljenih linearnih senki. Parenhimski konus je nehomogene strukture, koju čine senke fibroglandularnog tkiva isprekidane zonama nepravilnih ili kružnih polusenki masnog tkiva u varijabilnom odnosu. Krvni sudovi su trakaste senke, vijugavog pravca pružanja. Arterije su uže od vena i vide se pretežno u gornjim kvadrantima. Kao fiziološki nalaz kod starijih osoba nekada sadrže senke kalcifikacija.

Mišićna podloga dojke najpre podrazumeva veliki grudni mišić, koji se najbolje prikazuje u MLO projekciji.

Mamografskom pregledu podležu prvenstveno dojke žena u generativnom periodu i u menopauzi.

Dojka u generativnom periodu kao hormonski zavisani organ podleže cikličnim promenama u toku menstrualnog ciklusa koji utiču na mamografsku strukturu dojki. Naime, usled hormonskog uticaja 3 do 5 dana pre menstruacije, dolazi do edema vezivnog tkiva i maksimalne proliferacije duktusa, koja dovodi sledstveno do povećanja intenziteta senke glandularnog tkiva, smanjenja oštine kontura i uvećanja svih vezivnotkivnih struktura što smanjuje senzitivnost mamografskog pregleda. Postmenstrualno dolazi do povlačenja edema i smanjenja sekretorne aktivnosti dojke. U ovom periodu je ovarijalna aktivnost minimalna, tako da je optimalan period za mamografski pregled od petog do desetog dana menstrualnog ciklusa zbog povećane senzitivnosti mamografskog pregleda, bolje tolerancije kompresije pri pregledu, i radi izbegavanja štetnog dejstva jonizujućeg zračenja na plod kod još neutvrđene trudnoće⁸⁷.

Usled smanjenja hormonske aktivnosti jajnika u menopauzi, dolazi do fiziološke involucije dojki, koja se manifestuje postupnom i progresivnom regresijom duktusa sa predominacijom masnog tkiva. Ove pojave se reflektuju povećanjem transparentije dojke na mamografiji sa malo glandularnih elemenata, što dovodi do toga da je ovakva dojka maksimalne senzitivnosti za patološke promene pri mamografskom pregledu, na čemu se zasniva i skrining u ranoj dijagnostici karcinoma dojke^{87,88}.

Indikacije za mamografiju

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

1.5.3. Ultrazvuk (ehotomografija)

Ehotomografija dojki je komplementarna metoda mamografiji i podrazumeva upotrebu multifrekventne linearne sonde minimalne frekvencije od 7, 5MHz sa opcijom Color Doplera.

Emiter i apsorber ultrazvučnih talasa je sonda u kojoj se stvara talas na osnovu obrnutog piezoelektričnog efekta.

Ultrazvučni pregled se vrši kada je pacijent u ležećem položaju u supinaciji sa rukama podignutim iznad glave, pri čemu se tomogrami cele dojke prave na osnovu arborizacije duktusa, najčešće radijalnom tehnikom od periferije put mamile, pažljivom evaluacijom svih kvadranta, sa obaveznom pregledom regionalnih limfatika, baziranom na anatomskej limfatičnoj drenaži dojke (obe aksilarne, supra i infraklavikularne regije i regija vrata).

Prednosti ultrazvučne dijagnostike

Senzitivnost pregleda je od 68-98%⁸⁹, a specifičnost u diferenciranju promena solidno vs. cistično iznosi preko 98%⁹⁰.

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

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

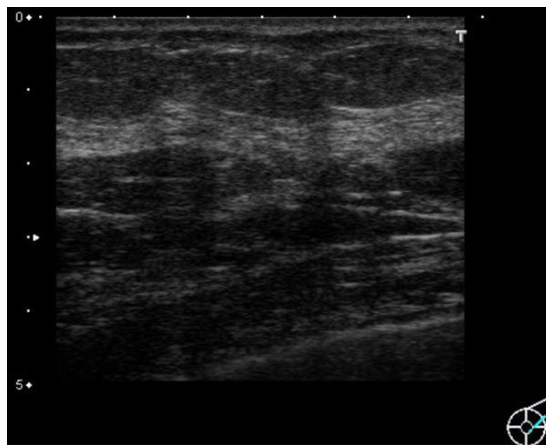
Trend je u usavršavanju softverskih opcija, kao što je ELASTOGRAFIJA, koja ima za cilj da poveća senzitivnost metode i specifičnost u karakterizaciji lezija.

Ograničenja ultrazvuka

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

Normalna ehotomografska struktura dojki

Elementi ehomamografske strukture su: koža, supkutano i retroglandularno masno tkivo, glandularni deo, spoljašnji i duboki list površne fascije, mišićni sloj sa fascijom velikog grudnog mišića (Slika broj 4.)



Slika broj 4. Normalna ehotomografska struktura dojki -
<http://emedicine.medscape.com/article/1948269-overview#a2>

Koža se vidi kao ehogena traka, koja se bolje izdvaja ukoliko se između sonde i kože nalazi provodnik za ultrazvučne talase. Nekada se unutar ehogene trake kože vidi hipoehogeni linearni sloj, dajući dvostruku konturisanost kože, što je normalan nalaz na prelazu epiderma prema površini kože i derma prema potkožnom masnom tkivu a ne patološko zadebljanje kože.

Mamila može da se vizualizuje pri pažljivom pregledu kao homogena, kružna ili ovalna zona diskretno slabijih odjeka od glandularnog dela, koja ivično pokazuje akustične senke. Retroareolarno se vide glavni laktiferni duktusi, u vidu anehogenih tubularnih struktura širine 4-8 mm, koji konvergiraju prema mamili. Mamila se ne prikazuje uvek. Umesto mamile, može da se vidi samo akustična atenuacija, koja je uzrokovana nepotpunim kontaktom između sonde i mamile, kao i značajnom atenuacijom ultrazvučnog snopa u bogatom vezivnom tkivu mamile.

Supkutano masno tkivo je u vidu hipoehogenog sloja, lokalizovanog izmedju kože i spoljašnjeg lista površne fascije, koja se vidi kao hiperehogena linija i to samo ako je ultrazvučni snop orijentisan pod pravim uglom u odnosu na fasciju. Duret-ovi prostori supkutanog sloja su hipoehogeni odeljci ograničeni hiperehogenim nastavcima Cooper-ovih ligamenata. Duboki list površne fascije, kao ehogena linija pokriva dorzalnu površinu glandularnog dela dojke koga odvaja od retromamarnog hipoehogenog masnog tkiva. Glandularni deo dojke pokazuje veću ehogenost u odnosu na supkutano i retromamarno masno tkivo. Lokalizovan je izmedju površnog i dubokog sloja površne fascije. Centralno je kupastog oblika a periferno je zaravnjen. Prednja kontura glandularnog dela je zupčasta usled nastavaka Cooper-ovih ligamenata. Postoje značajne varijacije u izgledu i ehogenosti normalnog glandularnog dela dojke, što zavisi od kvantitativnog i kvalitativnog odnosa pojedinih strukturnih elemenata dojke – epitelnog tkiva i fibroadipozne strome.

Veliki grudni mišić, obložen muskularnom (dubokom) fascijom, pokazuje različit stepen ehogenosti u zavisnosti od životnog doba – ehogeniji je kod starijih i gojaznijih žena, a slabih odjeka kod mlađjih žena. U gornjim kvadrantima debljina pektoralnog mišića je veća od debljine glandularnog tkiva .

*Indikacije za UZ pregled dojki*⁹¹

I. Inicijalna vizualizaciona metoda kod žena <35 godina

II. Dopunska vizualizaciona metoda mamografiji kod žena >35 godina:

1. klinički palpabilne, mamografski okultne lezije
2. diferencijacija mamografski detektovanih senki (solidna/cisticna)
3. procena regionalnih limfatika
4. postterapijsko praćenje
 - a) diferencijacija benignih postterapijskih sekvela od rest/recidiva
 - b) procena odgovora na neoadjuvantnu hemoterapiju
5. Sekretujuća dojka
6. Dojke sa implantom

III. Posttraumatska dojka

IV. Zapaljenjske promene u dojci

V. Muška dojka

VI. Biopsije vođene ultrazvukom

1.5.4. ELASTOGRAFIJA DOJKE

Ograničenja fizikalnog pregleda, mamografije, ultrazvuka i potreba da se ne previdi maligna bolest u ranom stadijumu vode nepotrebnim biopsijama, pa je stepen biopsija karcinoma samo 10 do 30% ⁹². Ovo znači da se 70 do 90% biopsija dojki izvodi zbog benignih promena, što indukuje nepotrebnu nelagodnost i uznemirenost pacijenta i povećanje troškova. Jasno je da postoji velika potreba za razvojem dopunskih pouzdanih metoda, komplementarnih postojećim dijagnostičkim procedurama sa ciljem da se izbegnu nepotrebne biopsije.

Osim morfoloških karakteristika lezije, koje se detektuju ultrazvukom i drugim konvencionalnim radiološkim modalitetima, neophodno je bolje poznavanje elastičnosti mekih tkiva kao dodatne karakteristike i stvaranje sistema za pouzdanu i efikasnu procenu. Elastičnost je jedna od najvažnijih karakteristika živog tkiva. Da bi došlo do elastične deformacije tkiva, neophodna je primena sile. Elastičnost se definiše kao stepen pomeranja tkiva u prostoru kao posledica primene pritiska izvesne jačine.

Ranih 90-tih, Ophir i saradnici ⁹³ su opisali tehniku koja je nazvana elastografija, kao neinvazivni metod koji određuje tkivne mehaničke karakteristike.

Ultrazvučna elastografija, UE (sonoelastografija), “virtuelna palpacija”, “palpatorni imidžing” je neinvazivna tehnika koja se koristi da prikaže relativnu tvrdoću tkiva ili pomeranje (kompresibilnost) kao odgovor na primenjenu silu. Tvrda tkiva se manje deformišu i pokazuju manju kompresibilnost u odnosu na kompatibilno tkivo kao odgovor na istu primenjenu silu.

Krouskop i saradnici ⁹⁴ su prvi put opisali primenu sonoelastografije u imidžingu tkiva 1998. godine. Od tada se UE koristi da evaluira različite vrste tkiva, uključujući dojku, prostatu, jetru, krvne sudove, štitastu žlezdu i mišićnoskeletni sistem.

Cilj elastografije je da proceni tvrdoću tkiva u tri koraka: 1. Ekscitacija, primena pritiska na tkivo (mehanički, vibracioni, smičući)-stress, s ; 2. Akvizicija, beleženje signala indukovane tkivne deformacijom usled pritiska-strain, e ; 3. Analiza, analiza tkivne kompresibilnosti indukovane širenjem, propagacijom pritiska-Elastičnost, E

- Fizički principi elastografije

Pritisak se definiše kao sila po jedinici površine i izražava se kao N/m^2 [Pa].

Pritisak može nastati dvojako:

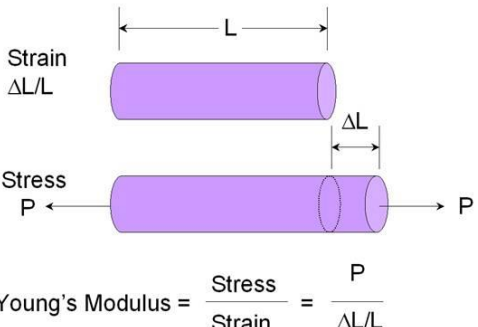
1. Kompresijom-sila koja deluje perpendikularno na površinu i uzrokuje skraćenje objekta
2. Smicanjem, klizanjem-deluje paralelno na površinu i uzrokuje deformaciju.

Postoje dva tipa mehaničkih talasa koja nastaju dejstvom sile na tkivo u funkciji vremena, i to: kompresivni i smičući talasi ⁹⁵.

Tabela broj 4. Razlike između kompresivnih i smičućih talasa

Kompresivni talasi	Smičući talasi
Paralelni	Perpendikularni
Velika brzina (~ 1500m/s)	Mala brzina (~1-50m/s)
Visoka frekvenca	Niska frekvenca (10-2000Hz)
Zavisi od modula elastičnosti	Zavisi od smičućeg modula
Primena u ultrazvučnom imidžingu	Primena u smičućoj elastografiji (SWE)

Osnovni fizički princip na osnovu koga se kvantifikuje tvrdoća tkiva je Youngov modul (E ili Elastičnost), koji predstavlja odnos između uniformne kompresije (stress, s) primenjene na tkivo i rezultujuće indukovane tkivne deformacije (strain, e) ⁹⁶, slika broj 5. Jedinica za elastičnost je Paskal [Pa]

Youngov modul elastičnosti	Hookov zakon (1676.godine)
 <p>Strain $\Delta L/L$</p> <p>Stress P</p> <p>Young's Modulus = $\frac{\text{Stress}}{\text{Strain}} = \frac{P}{\Delta L/L}$</p>	$\sigma = E\epsilon$ <p>$\sigma = \text{stress}$</p> <p>$\epsilon = \text{strain}$</p> <p>$E = \text{Young's Modulus}$</p>

Slika broj 5. Youngov modul elastičnosti/Hookov zakon(preuzeta sa sajta <http://www4.ncsu.edu/>)

U biološkim tkivima,koja su gotovo nekompresibilna, Youngov modul se može aproksimirati kao trostruki smičući modul ($E=3\mu$). Odnos elastičnosti i brzine smičućih talasa se može prikazati i formulom:

$E=3\rho V^2$, gde je ρ -gustina tkiva(konstanta u tkivu i iznosi 1000kg/m^3), a V -brzina smičućih talasa ⁹⁷.

S obzirom da se može izmeriti vrednost brzine smičućih talasa, onda se može odrediti i elastičnost, kao kvantitativna vrednost, tako da se brzina smičućih talasa koristi za kvantitativni prikaz Youngovog modula.

- Tehnika elastografije i interpretacija

U odnosu na tip primenjene sile, elastografija može biti: kvazistatička i dinamička (Tabela broj 5.)

Tabela broj 5. Elastografija u odnosu na vrstu primenjene sile

Vrsta sile	Metod
Kvazistatička	- Kompresiona elastografija
Dinamička	- ARFI (Acoustic Radiation Forced Impulse)Imaging - Tranzitorna elastografija - Smičuća elastografija (“Shear Wave elastography”-SWE)

Dinamičke elastografske tehnike , koje se baziraju na propagaciji smičućih talasa, stvaraju kvantitativnu i visoko rezolutivnu mapu Youngovog modula u poređenju sa kvazistatičkim metodom.

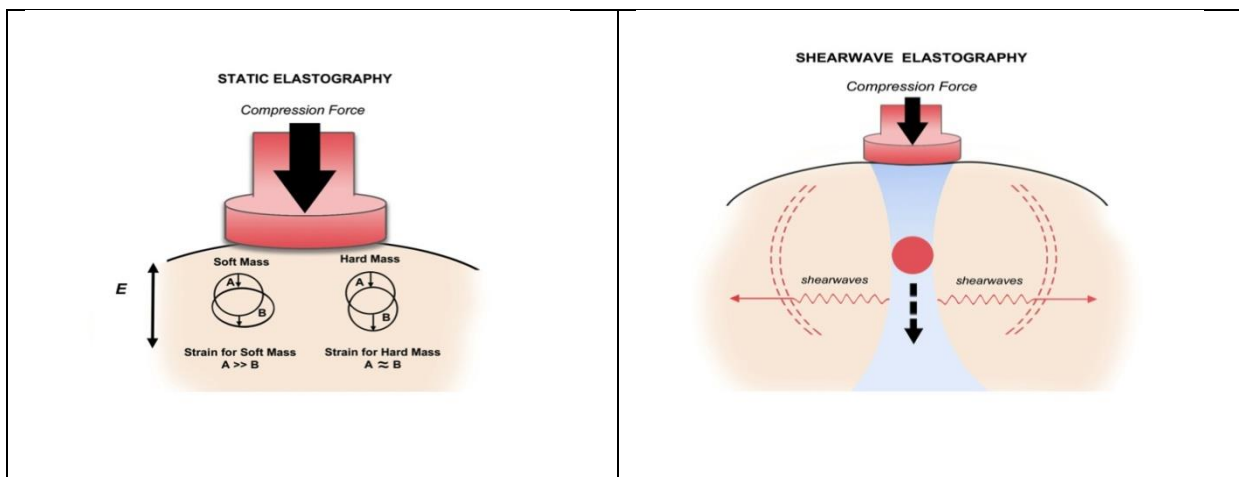
Impuls sile akustične radijacije (Acoustic Radiation Forced Impulse, ARFI) ⁹⁸ se zasniva na primeni usmerenog ultrazvučnog talasa, na regiju od interesa što dovodi do pomeranja tkiva i smicanja. Brzina smičućih talasa se meri u m/s. Omogućava procenu tvrdoće dubokih tkiva koja nisu dostupna spoljašnjoj kompresiji. Prednosti ove metode su što je manje zavisna od radiologa, bolja rezolucija odkompresivne elastografije I bolji kontrast slike, a ograničenja su odsustvo specifične kvantifikacije i zagrevanje transduktora.

Tranzitorna elastografija se bazira na generisanju mehaničkog pulsnoeg talasa na površini kože, koji spoljašnjim vibratorom stvara tranzitorni smičući talas koji se pruža longitudinalno kroz tkivo. Sonda (3-5MHz), koja sadrži vibrator i ultrazvučni transdudktor se pozicionira nasumično na kožu i merenja se vrše na dubini od 25-65mm. Pregled traje 5-10minuta i sastoji se od 10 merenja na istoj poziciji. U regionu od interesa se mere brzina i amplitude smičućeg talasa. Brzina se konvertuje u kPa i prikazuje tvrdoću tkiva. Prednosti su što je laka za primenu, brza, bezbolna, reproducibilna i dobije se kvantifikovana tkivna elastičnost. Ograničava je primena kod gojaznih pacijenata i pacijenata sa ascitom.

Smičuća elastografija (“Shear-wave elastography”, SWE) ⁹⁹., slika br 6. Ova tehnika je bazirana na primeni kompresivne sile, automatskim pulsanim talasima koje stvara ultrazvučna sonda i koji indukuju stvaranje transverzalnih smičućih talasa unutar tkiva. Brzina pružanja ovih talasa se meri ultrazvučnim sistemom i koristeći ekstremno brze ultrazvučne akvizicione sekvence od 5000 frames/s, smičući talasi i dobijeni elastogram se posledično prikazuju u realnom vremenu. SWE omogućava prikaz kvantitativnih rezultata jer se elastičnost tkiva

može meriti u kPa. Smičući talasi se brže pružaju kroz tvrda tkiva, pa će ona imati više vrednosti u kPa, u odnosu na meka tkiva, pa je tako 3kPa vrednost u adipoznom tkivu, glandularnom parenhimu 45kPa, benignim lezijama <80kPa i malignim lezijama >100kPa

Vrednost od više od 80kPa (SWE) ili brzina više od 2m/s (ARFI) se smatra suspektom⁹⁹. Akustična informacija koja se tiče tvrdoće lezije se konvertuje u crno-belu ili kolornu mapu, koja se simultano prikazuje sa slikom konvencionalnog ultrazvuka u B-modu, radi dalje analize. Primena smičućih talasa, ipak zahteva kompleksniji sistem, sposoban da generiše smičuće talase (mehanički vibrator ili ultrazvučni radijacioni pritisak) i da prikaže minimalna pomeranja indukovana smičućim talasom (ultrafast ili stroboskopski ultrazvuk). Prednosti su: prikaz u realnom vremenu kao kod konvencionalnog ultrazvuka, reproducibilnost, kvantitativna procena tvrdoće, kratko vreme pregleda i kratko vreme akvizicije oko 30 ms. Ograničenja: skupa metoda, potreban kompleksan softver.



Slika broj 6. Kompresivna i smičuća elastografija, preuzeta sa sajta

https://iame.com/online/breast_elastography/content.php

Kvazistatička (kompresivna, manuelna, „strain“) elastografija- SE je bazirana na primeni kompresivne sile na dojku i merenju efekta deformacije oblika, pri čemu se dobija vrednost tvrdoće lezije u poređenju sa okolnim tkivom. Blaga manuelna kompresija/dekompresija se vrši konvencionalnom sondom preko kože pacijenta. (Slika broj 6) Pomeranje i generisana kompresibilnost se procenjuje koristeći dvodimenzionalnu korelaciju ultrazvučne slike. Ovom metodom se tvrdoća procenjuje kvalitativno, jer Youngov modul ne može biti izračunat zbog nepoznate vrednosti primenjene sile na medijum u jednačini, pa se Youngov modul onda iskazuje preko Hookovog zakona, koji povezuje pritisak, odnosno silu i kompresibilnost u čisto elastičnom medijumu (Slika broj 5). Praktično, kako je primenjeni

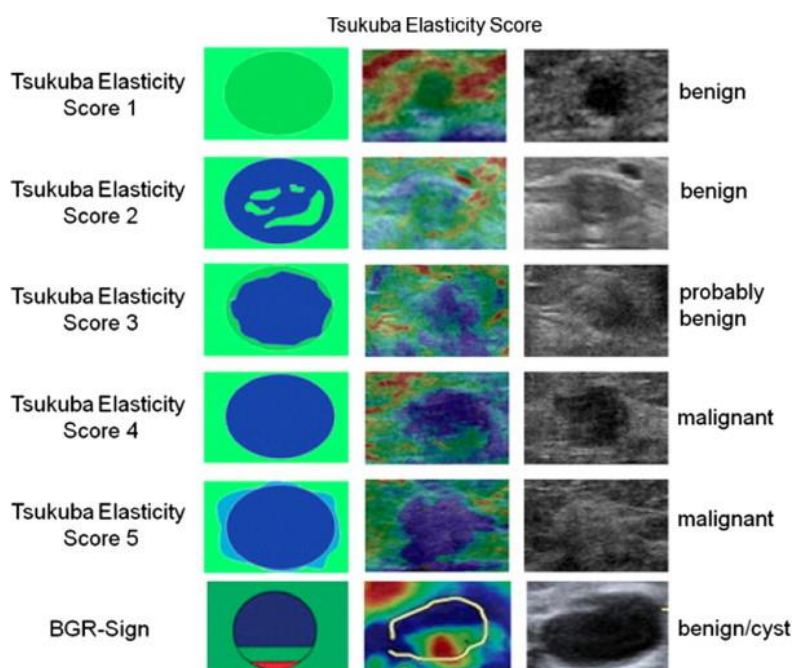
pritisak nepoznat, samo se kompresibilnost prikazuje, a ova mapa kompresibilnosti se zove elastogram. Elastogram se prikazuje simultano sa B-mod slikom na monitoru ultrazvučnog aparata, gde se veličina lezije ili zone na elastogramu porede sa korespondirajućom lezijom na B-mod konvencionalnom ultrazvuku.

Nekoliko komercijalnih implementacija ovog procesa je razvijeno u isto vreme od strane različitih konstruktora, i to:

- Hitachi sa “Real-time tissue elastography”. Bazirana na kvazistatičkom elastografskom modelu, omogućava kvalitativni prikaz tvrdoće tkiva na kolornoj slici simultano sa B-mod slikom na ekranu, kao i semikvantitativnu procenu na osnovu odnosa kompresibilnosti masnog tkiva i lezije (Fat to Lesion Ratio) ¹⁰¹. Ova softverska elastografska aplikacija sadrži i skalu, kojom se kojom se procenjuje kvalitet manuelne kompresije, odnosno pouzdanost dobijenih podataka na ekranu.
- Siemens sa “eSie Touch Elastography Imaging” metodom.

Tokom izrade ovog doktorata rađeno je na Hitachi ultrazvučnom aparatu, pa se detaljan opis procedure i korišćenih principa odnosi na ovaj aparat.

Elastografski prikaz se dobija na kontinuiranoj 256-kolornoj skali, od crvene (najmekša komponenta, visoka elastičnost), preko zelene (intermedijarna elastičnost) do plave (bez elastičnosti), kao najtvrđe tkivo. Tvrdoća se klasifikuje prema skali koju su predložili Itoh i saradnici ¹⁰¹, a koja se sastoji od 5 komponenti (1-5) sa rastućim rizikom za malignitet. Kategorije ovog scoring sistema (Tsukuba elasticity score-*TES*) su: 1. lezija ravnomerne elastičnosti slične okolnom tkivu, prikazuje se zeleno na elastografiji, 2. nehomogena elastičnost, mozaični obrazac zeleno, plavo i crveno, 3. lezija elastične zelene periferije, a plavog centra, 4. lezija u celini tvrda, bez deformacije, elastografski plava u celini, 5. odsustvo elastičnosti, ne samo u leziji već i u okolnom tkivu, elastografski se prikazuje ekstenzivnija plava zona od lezije. U okviru skora 1, dodaje se i artefakt, elastografski BGR obrazac (blue-green-red), koji odgovara prostoj cisti. Kategorije 1-3 su benigne elastografski, a 4 i 5 predstavljaju maligne lezije. (Slika broj 7)



Slika broj 7. Tsukuba elasticity score (TES) ¹⁰¹,

Ovaj sistem baziran na vizuelnoj i subjektivnoj proceni stepena i distribucije nivoa kompresibilnosti unutar lezije i okolnog tkiva, ima svoje nedostatke zbog interobserver varijabilnosti u akviziciji podataka i interpretaciji. Da bi se ovaj nedostatak prevazišao, korišćen je SR (strain ratio), ili FLR (fat to lesion ratio) kao objektivna i konstantna karakteristika bez obzira na akviziciju podataka ili varijabilnost interpretacije. Ovaj indeks, FLR, se definiše kao odnos stepena kompresibilnosti masnog tkiva i lezije i izračunava se automatski ugrađenim softverskim programom u ultrazvučnoj jedinici. Da bi se utvrdio FLR, region od interesa (ROI) je prvo postavljen tako da uključi areu od supkutanog masnog sloja do površnog dela pektoralnog mišića i sa fokusom na ciljnu leziju. Dalje, ciljna lezija se vertikalno komprimuje vrlo laganim pritiskom sonde da prikaže supkutano masno tkivo kao mešovito crveno i zeleno i mišićni sloj kao plav. Na reprezentativnoj statičkoj slici, utvrđuju se relativne vrednosti kompresibilnosti tumora i masti. Prvi ROI za leziju se ručno određuje i smešta unutar suspektne lezije. Drugi ROI za masno tkivo se smešta u masno tkivo, označeno zelenom bojom jer predstavlja intermedijarnu tvrdoću u izabranoj regiji, na dubinu sličnu ili što bližu dubini lezije, sa maksimalnom razlikom od 5mm. Vrednosti FLR kod tvrdih lezija je veći u odnosu na meke lezije, odnosno benigni tumori pokazuju nižu vrednost FLR, a maligni višu vrednost.

Smatra se da je osnovni cilj elastografije diferencijacija lezija, najpre benignih od malignih, uočenih na ultrazvuku, pa su osnovni elastografski kriterijumi koji se analiziraju: veličina i elastičnost (kvalitativno i semikvantitativno), a takođe i oblik i homogenost ¹⁰².

Veličina lezije na elastografiji može biti značajan pokazatelj malignosti, jer je maligna lezija osim što je iregularnija i heterogenija, ona je na elastografiji veća u odnosu na B-mod sliku na ultrazvuku zbog dezmodoplastične reakcije ¹⁰³, a odnos ≥ 1 ukazuje na malignitet.

Još je prvim studijama utvrđeno da se tkiva unutar dojke razlikuju po elastičnosti, pa invazivni karcinom ima najnižu elastičnost, a potom neinvazivni karcinom, fibrozno tkivo dojke, normalno glandularno tkivo, potom masno tkivo dojke i to ovim redom ⁹⁴.

Granična vrednost između TES 3 i 4 se primenjuje za diferencijaciju benignih od malignih lezija ¹⁰⁴.

TES može da se integriše u već etablirani BI RADS sistem, radi bolje komparabilnosti. TES 1 i 2 korespondiraju sa BI RADS 2, dok su TES 3-5, ekvivalenti BI RADS 3-5 ¹⁰⁵.

Kao drugi elastografski parameter, analizira se semikvantitativni FLR. Problem predstavlja određivanje granične vrednosti FLR za diferencijaciju benignih od malignih lezija, pri kojoj će elastografija imati maksimalnu senzitivnost, specifičnost i tačnost. Prva predložena vrednost FLR je bila 4.3, pri kojoj je specifičnost 88.8%, senzitivnost 89.4%, a tačnost 89% ¹⁰¹. Ova vrednost nije uzeta kao definitivna, već varira od studije do studije, ali ipak u većini studija koje su kasnije evaluirale FLR je dobijena granična vrednost za diferencijaciju benignih od malignih lezija se kreće u rasponu od 2 do 4 ¹⁰⁶. Ako su izmerene vrednosti ispod granične, nalaz se smatra benignim, u suprotnom je nalaz maligni i zahteva histološku verifikaciju. Među pacijentkinjama u Evropi, korišćenjem Hitachi ultrazvučne opreme, granična vrednost FLR je bila 2.455 ¹⁰⁷, a Toshiba ultrazvučne opreme, FLR 2.27 ¹⁰⁸. Kako se granična vrednost FLR može razlikovati i u odnosu na zemlju, na primer u Kini je 3.05 ¹⁰⁹, ne postoji standardizovana vrednost. Razlog može biti i usled različite gustine građe dojki, uslovljene populacionim razlikama.

Ultrazvučni pregled se primenjuje u diferencijaciji benignih od malignih lezija. Koristeći klasifikacioni model baziran na kriterijumima u koje spadaju oblik lezije, orijentacija, margine, ehogenost i posteriorni akustični fenomeni, senzitivnost ultrazvuka je 98%, specifičnost 68%, a negativna prediktivna vrednost 99% ¹¹⁰. Kao dodatak morfološkim

kriterijumima, kompresibilnost lezije tokom pregleda, odnosno elastografija doprinosi povećanju ovih parametara u diferencijaciji lezija ¹¹¹.

Prosečna senzitivnost je 87%, a specifičnost elastografije 80% ¹¹², ali varira u zavisnosti od studije pa može dostići i vrednost senzitivnosti 99%, a specifičnost do 87% ¹¹³. Smatra se da je elastografija visoko senzitivno, pouzdano sredstvo u identifikaciji i proceni solidnih lezija u dojkama, kao i da je specifičnost, pouzdanost i PPV kombinovanjem sonografije i UE veća nego kod same ultrasonografije ¹¹⁴, tako da se kombinovanjem ultrazvuka i elastografije može se postignuti nivo specifičnosti i do 91.5% ¹¹⁵.

Postoji preklapanje u elastičnosti između benignih i malignih lezija u dojkama, jer su neke benigne lezije elastografski lažno pozitivne, a maligne lažno negativne, što limitira primenu elastografije ¹¹⁶.

Karcinomi dojke imaju širok spektar prezentacije na UE, pa je važno je imati u vidu da postoje različite histopatološke forme karcinoma dojke da bi se korektno interpretirali nalazi i izbegli lažno negativni rezultati, koji su uslovljeni histološkim tipom, a ne veličinom lezije i godinama pacijenta. Lezija koja je na elastografiji mekša ima veće šanse da je nediferentovani i visoko gradusni karcinom sa lošom prognozom ¹¹⁷. Invazivni duktalni karcinom niskog ili srednjeg gradusa, obično udruženi sa intenzivnom dezmozoplazijom, na elastografiji su tvrde lezije, dok visokogradusni i nediferentovani karcinomi sa visokim mitotičkim indeksom i prisutnim nekrotičnim zonama su generalno meki i mogu da daju sonoelastografski lažno negativan nalaz ¹¹⁷.

Elastografija može biti dopunsko dijagnostičko sredstvo u predikciji prognostičkih faktora karcinoma, pa tako visoke vrednosti tvrdoće dobijene smičućom elastografijom (SWE) koreliraju (>150kPa, jer je granična vrednost SWE u diferencijaciji benignih od malignih lezija 50kPa) sa lošijim prognostičkim parametrima (veći gradus, veća invazivna komponenta, pozitivni nodusi, tip karcinoma, vaskularna invazija) i ukazuju na agresivniju prirodu karcinoma ¹¹⁸.

Navedena diskrepanca u veličini lezije između B-mod sonografije i UE je jedan od ključnih faktora u diferencijaciji benignih od malignih lezija u velikom broju studija, a ovaj podatak može biti i dijagnostičko sredstvo u predikciji gradusa karcinoma, jer je u nekim studijama pokazano da veći tumori na elastografiji u odnosu na veličinu tumora u B-modu imaju veći gradus u odnosu na tumore nižeg gradusa ¹¹⁹.

UE može povećati i senzitivnost B-mod sonografije u detekciji aksilarnih limfnih nodusa kod karcinoma dojke u sklopu preoperativnog dijagnostičkog stažiranja bolesti ¹²⁰, čak su vršena ispitivanja u smislu da li FLR može biti prediktivni parametar za nodalne aksilarne metastaze kod invazivnih karcinoma dojke ¹²¹.

Ipak, elastografija ima ulogu u identifikaciji lezija niskog i visokog rizika za malignitet među verovatno benignim, BI RADS 3 lezijama, pa u skladu s tim se daju i dalje preporuke o postupanju, biopsija ili radiološke kontrole ¹²². Od posebnog je značaja uloga elastografske evaluacije ultrazvučno graničnih BI RADS 3 (verovatno benignih) i BI RADS 4a (niskog stepena rizika za malignitet) lezija sa ciljem da se smanji procenat nepotrebnih biopsija, a i sa druge strane da se ne previde maligne lezije atipične prezentacije. Veliki broj studija se bavio tim problemom ^{122, 123}, pa primena elastografije u kombinaciji sa B-mod ultrazvučnim nalazom, odnosno korelacija sa BI RADS nalazom, može biti na sledeća 4 načina ¹⁰⁴:

1. Umesto biopsije, radiološko praćenje ¹²⁴. BI-RADS 4a kategorija (promena niskog rizika od maligniteta, potrebna biopsija) tumori koji su elastični mogu da se prevedu u kategoriju 3 (verovatno benignu), redukujući nepotrebne biopsije bez značajnog gubitka senzitivnosti
2. Umesto radiološkog praćenja u kratkim intervalima, rutinsko praćenje ^{123, 124}. BI RADS 3 (verovatno benigna) određuje tumorsku promenu koja je ovalna, oštro ograničena karakteristika fibroadenoma, sa manjim od 2% rizikom od maligniteta, prevodi se u BI-RADS 2 (sigurno benignu). Na skrining ultrazvuku, oko 20% žena sa BI-RADS 3 kategorijom se nepotrebno prati učestalo.
3. Umesto radiološkog praćenja u kratkim intervalima, biopsija ^{125, 126}. Oštro ograničeni karcinomi mogu biti pogrešno klasifikovani kao BI RADS 3 lezija na B modu dovodeći do kašnjenja u dijagnozi. Zbog toga što su ovi karcinomi obično visokog gradusa, preporučuje se da elastografijom detektovana tvrda lezija (elastografskog skora 4 ili 5) prevodi u BI-RADS 4 (detektibilni karcinom u BI RADS 3 leziji)
4. Povećanje dijagnostičke pouzdanosti. Za maligne tumore sa nisko specifičnim nalazom na B modu (BI RADS 4a), ako je lezija tvrda, može povećati rizik za malignitet (BI RADS 4b ili više), mada se terapijski pristup ne menja. Masne komore ili benigne ciste, koje mogu da imitiraju solidne tumore, definišu se elastografijom

zbog izražene visoke elastičnosti, slične supkutanom tkivu ili BGR obrascu na elastografiji.

Osim navedenih indikacija, kao što su: dijagnostikovanje i diferencijacija lezija u dojkama, prognostička evaluacija, elastografija ima ulogu i pri proceni efikasnosti neoadjuvantne hemioterapije, kao i pri ultrazvučno vođenom biopsijom širokom iglom, gde se kod malignih lezija prikazuje veća zona koja se može biopsirati.

Ograničenja metode pre svega se odnose na karakteristike samih lezija ¹⁰⁵, odnosno na lažno pozitivne i lažno negativne nalaze (Tabela broj 6):

Tabela broj 6. Lažno pozitivni i lažno negativni nalazi na elastografiji

Lažno pozitivni nalazi	Lažno negativni nalazi
<ul style="list-style-type: none"> • Celularni fibroadenomi • Hijalinizovani fibroadenomi • “fat”-nekroza • Ožiljci, fibroza • Zračena dojka • Implanti 	<ul style="list-style-type: none"> • Mucinozni karcinomi • Inflamatorni karcinomi • Lezije manje od 5mm • Duboke lezije (>4-5cm) • ACR d građa dojki • Triple negativni karcinom

Osim ovih, postoje ograničenja koja se odnose na samu tehniku i radiologa: odsustvo specifične kvantifikacije, kontrola aplikovane sile (adekvatna kompresija/dekompresija), “intra- i interobsever” varijabilnost u tehnici i interpretaciji podataka, iskustvo radiologa (reproducibilnost), ne postoji konsenzus o najboljoj tehnici i klasifikaciji elastografije, kao i odsustvo standardizacije pojedinih parametara.

Sonoelastografija, ultrazvučna elastografija (UE) je novi skrining modalitet, koji nikada neće zameniti druge radiološke metode, ali je odlična komplementarna metoda sonografiji u detekciji i diferencijaciji lezija u dojci. S obzirom da utvrđuje mehaničke karakteristike tkiva, tj tvrdoću,

razvijena je kao alternativa biopsiji. Sonoelastografske karakteristike tumora dojki su inkorporirane u drugo izdanje Breast Imaging Reporting and Data System (BI-RADS) US leksikona kao pridruženi nalazi ^{76, 127}, i vrlo je važna korelacija sa BI RADS skorom i povećanje njegove pouzdanosti ¹²⁸.

1.5.5. Patohistološka dijagnostika tumora dojke

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

Perkutane procedure vođene imidžing metodama ¹²⁹ (stereotaksične, vođene UZ ili MRI) su postale standard u utvrđivanju patološke dijagnoze kod pacijenata sa palpatornim (simptomatskih) ili radiološki suspektnog patološkog nalaza (skrining, asimptomatskih) ¹³⁰ i postavljanje indikacija i izvođenje procedura je u celini u nadležnosti radiologa.

Radiološke perkutane procedure treba da se sprovode isključivo ako postoje indikacije na osnovu kliničkog (nepalpabilna promena) i radiološkog nalaza (BI RADS 3-5), uz precizno postavljanje indikacija za određeni vid interventne procedure.

Perkutane procedure vođene imidžing metodama su:

- Biopsija nepalpabilne promene
- Obeležavanje nepalpabilne promene

Rutinske metode perkutane biopsije dojke su:

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

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

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

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

FNAB/FNAC (Fine-needle Aspiration Biopsy/Cytology) podrazumeva metodu kojom se finom iglom od 21 ili 23 G aspirira sadržaj tumora u špric uz citološku analizu puktata. Ovom metodom se diferentuju solidne od cističnih lezija, a pri punktiranju solidnih lezija potrebna je i veština radiologa radi dobijanja adekvatnog broja ćelija za analizu i veština citopatologa, koji će analizirati punktata. Metoda je izbora i kod aksilarne limfadenopatije. Prednost FNAB je u tome što je jeftina, skoro bezbolna metoda, visoke senzitivnosti, ima nisku incidencu lažno pozitivnih nalaza, ne zahteva visoko sofisticiranu opremu i izvodi se u ambulantnim uslovima, pri čemu se rezultat dobija odmah. Mana ove metode je što zahteva iskusnog citopatologa i što se ne može diferentovati invazivni od *in situ* karcinoma. Dobijanje suspektih, atipičnih ili malignih ćelija nalaže dalju proveru, odnosno određenu hiruršku intervenciju⁷⁷.

1.5.5.1. Biopsija širokom iglom, CNB (Core-needle biopsy)

Od 10% žena u USA koje se posle skrining mamografije pozovu radi dodatnog imidžinga, njih 8-10% će imati nalaz koji će zahtevati CNB. Na ovaj način se dijagnostikuje 4 karcinoma dojke od 1000 žena posle skrining mamografije¹³¹.

Sada je ultrazvukom vođena CNB, koju je prvi opisao Parker 1990.¹³², postala metoda izbora u odnosu na ostale metode perkutane biopsije, za sve lezije viđene ultrazvukom sa senzitivnošću metode od oko 97.5% i sa pouzdanošću identifikacije benignih i malignih lezija u više od 90% slučajeva.

Dva su glavna cilja tehnike perkutane biopsije: 1. Postizanje maksimalne pouzdanosti i 2. Dobiti što više informacija o tumoru (za maligni- tip, gradus, invazija, hormonski receptori, HER2neu). CNB izveštaj invazivnog karcinoma treba da sadrži bar sledeće podatke- histološki tip, gradus, prisustvo limfovaskularne invazije. Predmet je debate pouzdanost procene prediktivnih faktora ER, PR i HER2 u uzorku dobijenom CNB, u odnosu na ekscizionu uzorak. Postoji stepen korelacije od 95.8% za ER i 90.3% za PR između CNB i ekscizionog uzorka¹³³. Ovo poklapanje je niže za HER2, i iznosi 86.6%.

Doslovno se iz svake lezije jasno viđene ultrazvukom može dobiti uzorak procedurom pod kontrolom ultrazvuka¹³⁴. Većina hirurških biopsija ranije vršenih zbog suspektnog

radiološkog nalaza, sada su ustupile mesto CNB. Posledično, broj hirurških procedura je drastično smanjen ekstenzivnom praksom UZ CNB i drugim perkutanim metodama.

Prednosti metode:

- Procedura ne podrazumeva nejonizujuće zračenje
- Potpuna kontrola pozicije igle u realnom vremenu (za razliku od stereotaksične i MR vođenih tehnika)
- Ultrazvučna oprema je jeftinija i dostupnija u svakom trenutku (za razliku od stereotaksičnih i MR jedinica)
- I teško dostupne zone, kao što su aksila i zona areole, su ovom procedurom obuhvaćene.
- Multiple lezije (unilateralne ili bilateralne) se mogu bioptirati pri istom pregledu i brže u odnosu na druge tehnike
- Dojka nije komprimovana
- Veći komfor za pacijenta i radiologa
- Lokalna anestezija i hematoma ne prikrivaju lezije
- Isplativa tehnika („cost-effective“): Liberman i saradnici ¹³⁵ su utvrdili da UZ CNB smanjuje troškove dijagnoze za 56%

Ograničenja metode:

- Otežana biopsija za lezije koje se ne vide ultrazvukom (npr. mikrokalifikacije) mada se ovo prevazilazi uređajima visoke rezolucije.
- Potrebno je veliko iskustvo radiologa u pojedinim slučajevima (duboke lezije, implantati, aksilarne lezije, etc)

Indikacije:

- Sve lezije kodirane kao BI RADS 4 i 5, koje se vizualizuju ultrazvukom ¹³⁴.

- Pojedine BI RADS 2 i 3 lezije, u specifičnim okolnostima: genetski ili porodični rizik, medicinske ili socijalne okolnosti koje onemogućavaju follow up, trudnoća, ekstremna anksioznost i zabrinutost i naravno, odluka pacijenta.
- Klinički pozitivni nalaz K3-K5, pri BI RADS 1 i 2 imidžing metodama
- Iako biopsiju palpabilnih lezija već duže vreme izvode hirurzi, pouzdanost rezultata je povećana biopsijom pod kontrolom ultrazvuka ¹³⁶.

Relativne kontraindikacije:

- Izvođenje ove procedure je otežano u slučajevima teških psihijatrijskih poremećaja, a kontraindikovano je u nekim teškim hematološkim oboljenjima. Ipak, ne postoji statistički značajna razlika u pojavi hematoma kod pacijenata na dnevnoj antikoagulantnoj terapiji, u odnosu na one koji je ne uzimaju ¹³⁷, stoga nije neophodno prekidati tu terapiju da bi se procedura izvela.
- Biopsija lezija u velim dojčkama, smeštenih veoma duboko uz pektoralni mišić je relativno kontraindikovana, s obzirom da je samo radiolozi eksperti mogu izvesti.
- Relativna je kontraindikacija i biopsija lezija kod pacijentkinja sa silikonskim implantima.

Tehnika procedure: nakon primene lokalne anestezije, kroz mali rez na koži, plasiranjem igle od 8 do 18 G (najčešće su u upotrebi igle od 14G), povezanom sa mehaničkim pištoljem za biopsiju, dobijaju odgovarajući uzorci suspektnog tkiva dojke. Za analizu je potrebno minimum 3 kvalitetna uzorka. Ukoliko su kalcifikacije indikacija za proceduru, potrebna je i specimen mamografija.

U proceni rezultata biopsije, koristi se patološka klasifikacija (B1-B5) ¹³⁸:

- B1 (normalno tkivo): Normalno tkivo dojke ili druga normalna tkiva, uključujući i masno tkivo, može da uključi mikrokalcifikacije udružene sa atrofičnom ili normalnom TDLU.
- B2 (benigna lezija): Fibroadenom, masna nekroza, duktektazija.

- B3 (lezije nesigurnog malignog potencijala, “border”-granične lezije): ADH, LN, fibroepitelijalne lezije celularne strome i filodni tumor, papilarne lezije i radialni ožiljak
- B4 (suspektne lezije): definitivna maligna dijagnoza (DCIS ili invazivni karcinom) nije moguća usled artefakata, loše fiksacije ili ukoliko se radi o malom fokusu nedovoljne dijagnostičke vrednosti ćelija.
- B5 (maligne lezije): neosporna maligna dijagnoza (DCIS i invazivni karcinom)

Stav o tretmanu B3 lezija je još uvek neusaglašen. Većina lezija podleže hirurškoj eksciziji, mada su i u opticaju alternativne opcije kao što je VAB sa ekscizijom i praćenje.

Radiološko-patološka korelacija

Uprkos izvođenju optimizovanih biopsija, mogu se javiti lažno-negativni rezultati, a da bi se oni izbegli, ključna je radiološko-histološka korelacija. Postoji 5 situacija ¹³⁹ ovog koreliranja:

- Usaglašeni nalaz maligniteta: lezija koja je radiološki suspektna, tj BI RADS 4 ili 5 je histološki dijagnostikovana kao maligna posle CNB (B4 ili B5). Potreban je adekvatan terapijski tretman
- Neusaglašeni nalaz maligniteta: Radiološki benigna lezija (BI RADS 2 ili 3) je histološki dijagnostikovana kao maligna posle CNB (B4 ili B5). Potreban je adekvatan terapijski tretman
- Usaglašeni benigni nalaz: radiološki nalaz je benigni ili nisko-srednje suspektan (BI RADS 2, 3, 4a, 4b), i histološki je benigna lezija (B1 ili B2). Treba da se utvrdi radiološko-patološka korelacija i predloži praćenje da bi se izbegli lažno-negativni rezultati. Neke od ovih lezija treba ekscidirati hirurški ili perkutano ukoliko je pacijent izrazito zabrinut, odluči da to učini ili lekar tako smatra.
- Neusaglašeni benigni nalaz: radiološki maligna lezija (BI RADS 4c ili 5) je patološki benigna posle biopsije. U ovom slučaju, i radiološki i patološki nalaz zahtevaju reviziju, i s obzirom da je imperativ postaviti dijagnozu, treba, ili izvršiti rebiopsiju ili hiruršku eksciziju.
- „borderline“ nalazi: ADH, LN, radialni ožiljak, papilarna lezija i filodni tumor se klasifikuju kao B3 patološki rezultati predstavljaju indicaciju za hiruršku eksciziju

cele lezije. U slučajevima ADH ili radijalnog ožiljka sa atipijom, hirurška biopsija je najbolja opcija, jer je moguće naći histološke karakteristike DCIS i čak i invazivnog karcinoma u okolnom tkivu.

Lažno negativna dijagnoza-uzroci:

- Tehnički-greška uzorkovanja: neadekvatan cilj ili loša obrada tkiva
- Imidžing-histološka neusaglašenost: propust u proceni ili propust u reagovanju
- Neadekvatno radiološko praćenje

Nakon dobijenih postbiopsijskih nalaza, na osnovu utvrđenih indikacija, kod 10% lezija je ponovljena biopsija, od kojih je 17% lezija bilo maligno¹⁴⁰. Većina karcinoma koji nisu inicijalno dijagnostikovani su ponovo bioptirani posle nove evaluacije. Radiološko-patološka korelacija je ključ u dijagnostici ovih „missed“ karcinoma.

Indikacije za ponovljenu biopsiju ili ekscizionu biopsiju:

- B3 lezije¹⁴¹, sa nepoznatim malignim potencijalom-ADH, papilarne lezije, radijalni ožiljak, filodni tumori- patolog preporuči ekscizionu biopsiju
- Imidžing-histološka neusaglašenost- radiolog indikuje ekscizionu biopsiju
- Tehnički faktori-nedovoljan broj uzoraka, usled greške u ciljanju lezije ili loše tkivne obrade-radiolog preporuči ekscizionu biopsiju

Zaključci¹⁴²:

- Cilj je postizanje 100% senzitivnosti i to na sledeći način, svi rezultati CNB moraju se korelirati sa prebiopsijskim radiološkim nalazom u cilju utvrđivanja usaglašenosti, bez ponovljenih biopsija.
- ADH detektovana CNB indikuje hiruršku eksciziju.
- Indikovana hirurška konsultacija u slučajevima LN detektovane CNB.
- Savetuje se ekscizija filodnih tumora ili celularnih fibroepitelijalnih lezija detektovanih CNB.
- Atipična hiperplazija i LCIS zahtevaju diskusiju sa pacijentkinjama o primeni strategija redukcije rizika kao delu kompletnog terapijskog tretmana.

Praćenje u slučaju usaglašene benigne dijagnoze:

- Specifična benigna lezija, npr fibroadenom; godišnji pregled
- Nespecifična benigna lezija, npr FCC-na 6 meseci, a potom godišnje

Dalje postupanje, delimično navedeno u prethodnom tekstu, prikazano je u celini u tabeli na slici broj 8.

Breast lesion	Management	Surveillance
Atypical ductal hyperplasia	Surgical consultation with excision	CBE every 6-12 mo; annual mammogram
Lobular neoplasia, ALH/LCIS	Surgical consultation	CBE every 6-12 mo; annual mammogram
Flat epithelial atypia	Surgical consultation	CBE every 6-12 mo; annual mammogram
Papillomas	Surgical consultation for lesions with atypia, size >10 mm, multiple or peripheral	CBE every 12 mo; annual mammogram
Radial scar/complex sclerosing lesion	<10 mm: observation if adequately sampled >10 mm: surgical consultation	If excised, annual CBE and mammogram
Fibroadenoma	Surgical consultation if atypical features or enlarging	Annual CBE and mammogram
Complex fibroadenoma	Observation	Annual CBE and mammogram
Sclerosing adenosis	Observation	Annual CBE and mammogram
Fat necrosis	Observation	Annual CBE and mammogram
Columnar cell hyperplasia	Observation	Annual CBE and annual mammogram
Phyllodes tumor	Surgical consultation	CBE every 12 mo Annual mammogram
Desmoid tumor/mammary fibromatosis	Surgical consultation	CBE every 12 mo Annual mammogram
PASH	Surgical consultation if large or symptomatic	Annual CBE and mammogram
Apocrine metaplasia	Surgical consultation if atypia present or discordant	Annual CBE and mammogram if excised

ALH = atypical lobular hyperplasia; CBE = clinical breast examination; LCIS = lobular carcinoma in situ; PASH = pseudoangiomatous stromal hyperplasia.

Slika broj 8 Preporuke Mayo klinike iz 2014. godine ¹⁴²

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

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

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

Kontrolna mamografija i/ili UZ pregled dojki se sprovodi posle 14 dana i godinu dana od intervencije, a dalji režim kontrola zavisi od inicijalnog patohistološkog nalaza i sprovedenog lečenja. Procedura je vrlo pouzdana, a mana je što je skupa.

Metode perkutanog obeležavanja nepalpabilnih promena vrše se pod kontrolom sledećih metoda: mamografije (stereotaksično obeležavanje), ultrazvuka, magnetne rezonance.

Prema materijalu koji se koristi za obeležavanje, tehnike su:

- Obeležavanje žicom (WGL, wire guided localization) –najzastupljenija metoda lokalizacije nepalpabilnih lezija. Omogućava izuzetnu preciznost, ali mane su joj što je metoda nekomforna za pacijentkinju, mogućnost migracije žice i teže tehničko izvođenje u denznoj dojci
- Obeležavanje 99mTc-nanokolidom, Radio Occult lesion Localization(ROLL), pri čemu se upotrebom gama sonde dobija lokalizacija:
a) primarne lezije u dojci; b) sentinel limfnog čvora
- Obeležavanje Black carbon-om, Tattooing Localization, obično vođena ultrazvukom.

Perkutane imidžingom vođene bipsije dojki su pouzdana alternativna hirurškoj biopsiji, u slučaju benignog nalaza, u slučaju adekvatne radiološko-patološke korelacije i ukoliko nema “borderline” rezultata, u cilju postavljanja definitivne patohistološke dijagnoze ¹⁴³.

Dalji rad podrazumeva optimizaciju kriterijuma za selekciju pacijenata, razvoj i definisanje uloge novih tehnologija u proceni tkiva, rafinirati protokole za procedure posle perkutane biopsije, da se proceni dugoročni ishod, a sve u cilju da više žena ima korist od ovog minimalno invazivnog pristupa u dijagnostikovanju ¹⁴⁴.

Hirurška (otvorena) biopsija

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

Iako su otvorene hirurške biopsije prisutne u svakodnevnom radu, one moraju predstavljati samo 5-10% rutinske prakse u dijagnostici i terapiji karcinoma dojke, a sve ostalo su minimalno invazivne biopsije dojki (MIBB- minimal invasive breast biopsy)(Preporuke na osnovu Konsenzusa iz 2009. I NCCN)¹⁴⁵

Operativni tretman

Kod većine pacijentkinja hirurško lečenje je prvi modalitet lečenja, kada se nakon biopsije (radiološke ili hirurške), otklanja tumor u celini i aksilarni limfni nodusi.

Operacije mogu biti poštudne (lumpektomija i delimična ili segmentna mastektomija) i radikalne (simpleks ili radikalna)

Tokom operacije, a po određenim indikacijama ⁶⁷, se vrši biopsija sentinel ili stražarskog limfnog nodusa, kao prvog nodusa koji prima limfnu drenažu iz tumora. Neposredno pre operacije se u okolinu tumora ubrizga radioaktivni materijal i/ili boja, metilensko plavo koja se drenira do limfnog nodusa. U slučaju negativnog nalaza biopsije stražarskog nodusa, koja se vrši tokom operacije, nije neophodna disekcija aksilarne regije, u protivnom, vrši se disekcija aksile sa najmanje 6 izdvojenih nodusa (u KBC“Bežanijska kosa“, standard je minimalno 10 limfnih nodusa).

2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA

1. Komparacija radiološkog nalaza (mamografija, ultrazvuk, elastografija) u odnosu na kliničke osobine bolesnica (reproduktivni parametri i klinička svojstva promene u dojci i nodalni status) i patohistološki nalaz (veličina tumora, metastaze u limfnim nodusima)
2. Utvrditi senzitivnost, specifičnost, pozitivnu i negativnu prediktivnu vrednost svake pojedinačne metode (mamografija, ultrasonografija, elastografija) u otkrivanju promena u dojci u komparaciji sa patohistološkim nalazom ili dijagnostičkom punkcijom.

3. MATERIJAL I METODE

Studija prospektivnog tipa je obuhvatila 125 bolesnica sa 128 lezija u dojci koje su upućene radiologu u KBC „Bežanijska kosa“, u periodu od aprila 2015. do aprila 2016. godine, radi sprovođenja dijagnostičkih radioloških metoda, nakon kojih su vršene perkutane radiološke procedure i operativne intervencije u cilju postavljanja definitivne patohistološke dijagnoze, a radi sprovođenja adekvatnog terapijskog tretmana.

Klinički pregled dojki^{146, 147}

Klinički pregled dojki je obavljao onkolog, po svim principima koji se odnose na anamnezu, inspekciju, palpaciju i ispitivanje sekrecije na eksprimaciju. Radiolog je po doktrini matične ustanove i u skladu sa prihvaćenim opštim stavovima takodje vršio i ciljani klinički pregled dojki kod simptomatskih pacijentkinja, prilikom izvodjenja mamografije, radi izbora odgovarajuće tehnike snimanja,

Upitnik

Originalni upitnik koji je posebno osmišljen povodom ove studije primenjivan je za celu grupu.

Opšta grupa pitanja je uključivala: generalije (životna dob, zanimanje, mesto rođenja i stanovanja), podatke vezane za reproduktivnu funkciju (menarha, godina i tip nastanka menopauze, regularnost menstrualnih ciklusa, broj porođaja i uzrast pri prvom porođaju, dojenje sa dužinom dojenja i komplikacijama, prekidi trudnoće stariji od 3 meseca, primena preparata polnih steroida), antropometrijske podatke (telesna visina i težina), porodičnu anamnezu za tumore dojke i jajnika, podatke o prethodnim biopsijama i operacijama zbog promena u dojkama, prethodne mamografske i sonografske preglede dojki, hronična oboljenja u anamnezi i razlog javljanja na pregled dojki. Pitanja iz upitnika korišćena za ovaj rad su navedena kao obeležja ispitivanja u delu o statističkoj obradi podataka.

Klasifikacija kategorija telesne konstitucije je vršena na osnovu indeksa telesne mase BMI (body mass index) ($BMI = \text{telesna masa [kg]} / \text{visina [m]}^2$), u skladu sa prihvaćenim svetskim standardima¹⁴⁸. Kategorije su: nedovoljna uhranjenost (<20), normalna uhranjenost (20-24.9), prekomerna uhranjenost (25-29.9) i gojaznost (>30).

Kompletna radiološka (mamografska i ultrazvučna) karakterizacija promena i definitivna kategorizacija je vršena na osnovu poslednjih preporuka Američkog koledža radiologa, 5. izdanja BI RADS leksikona iz 2013. godine ⁷⁶.

Mamografija

Mamografija je u svih ispitanica bila inicijalna vizualizaciona metoda. Izvođena na digitalnom mamografskom aparatu „Planmed“ i analognom mamografskom aparatu „Lorad M-IV“, sa automatskim određivanjem doza, uz izuzetak malih dojki kada je doza manuelno regulisana. U slučaju analognog mamografskog aparata korišćeni su standardni jednoslojni mamografski filmovi formata 18 x 24 cm i 24x30cm i kalcijum-volframatske folije, koji su potom analizirani na negatoskopu za mamografske filmove. Kod mamografija na digitalnom mamografskom aparatu „Planmed“ su dobijene digitalne slike na monitoru, koje su potom analizirane na licenciranoj radnoj stanici. Snimanje obe dojke je vršeno iz dva pravca, kao MLO i CC projekcija, uz dopunske snimke u slučaju da patološka promena nije u celini obuhvaćena standardnim projekcijama.

Mamografije su morale da prikažu optimalni volumen korpusa dojke. Postavljeni su sledeći kriterijumi: u MLO projekciji senka velikog grudnog mišića doseže do visine bradavice ili polovine korpusa dojke; u MLO projekciji linija koja pod pravim uglom vodi od bradavice do prednje konture senke velikog grudnog mišića je najviše do 1 cm duža od linije u CC projekciji koja je upravno postavljena od bradavice do ivice velikog grudnog mišića ili filma. Patološke promene na mamografiji su klasifikovane po navedenoj doktrini ⁷⁶, pri čemu je zabeleženo prisustvo sledećih deskriptora:

- prisustvo tumorske senke (oblik, ograničenost, intenzitet, veličina),
- postojanje asimetrije,
- poremećaja arhitektonike,
- prisustvo kalcifikacija (u/van senke, morfologija, distribucija),
- reakcija okolnog tkiva i
- postojanje pridruženih nalaza

Definitivni mamografski nalazi su klasifikovani na osnovu ACR BI-RADS kategorizacije, od BI RADS 1-5⁷⁶. Izvršena je i podela na benigne i maligne mamografske kategorije, pri

čemu je granična vrednost između 3 i 4, tako da su benigne mamografije bile BI RADS 1-3, a maligne BI RADS 4 i 5.

Mamografska struktura dojki klasifikovana je prema ACR BI-RADS preporukama u četiri grupe – od ACR a do ACR d, na osnovu subjektivne procene odnosa glandularnog prema masnom tkivu dojke ⁷⁶.

Ultrazvučni pregled dojki

Ehotomografija dojki je vršena svim pacijentkinjama na ultrazvučnom aparatu Hitachi HI VISION Avius, linearnom sondom od 10 MHz.

Ultrazvučni izveštaj sadrži standardizovane deskriptore, pa su opisivane:

- tumorska promena (veličina, oblik, margine, orijentacija, ehogenost, posteriorni akustični fenomeni),
- kalcifikacije,
- pridruženi nalazi i
- specijalni slučajevi.

Ultrazvučni izveštaj se klasifikuje prema BI-RADS kriterijumima za svaku leziju (BI RADS 1-5), po BI RADS ultrazvučnom leksikonu ⁷⁶. Izvršena je i podela na benigne i maligne ultrazvučne kategorije, pri čemu je granična vrednost između 3 i 4, tako da su benigne sonografije bile BI RADS 1-3, a maligne BI RADS 4 i 5.

Ultrazvučna struktura dojki klasifikovana je prema ACR BI-RADS preporukama u tri grupe – od ACR a do ACR c ⁷⁶.

Ultrazvučna elastografija dojki

Ovaj pregled je vršen na Hitachi HI VISION Avius, koji u okviru softverskog programa poseduje instaliran program za kompresionu elastografiju u realnom vremenu. Elastografija je urađena svakoj pacijentkinji neposredno po izvršenom ultrazvučnom pregleda dojki, a potom formiran izveštaj koji je podrazumevao kvalitativnu evaluaciju (Skor prema Tsukuba score sistemu, označen po anglosaksonskoj literaturi kao Tsukuba elasticity score (TES) od 1 do 5), sa graničnom vrednošću 4 za diferencijaciju lezija i semikvantitativne (automatsko izračunavanje FLR, ili SR, kao odnosa kompresibilnosti masnog tkiva i lezije)¹⁰¹.

Patohistološki nalaz

Patohistološki izveštaj formiran na osnovu biopsije i/ili operativnog nalaza. U slučaju pacijentkinja kojima nije rađena operacija, nalaz dobijen biopsijom se smatrao definitivnim.

Perkutane radiološke procedure su rađene pod kontrolom ultrazvuka, i to biopsija širokom iglom („core needle biopsy“-CNB) ili aspiracija tankom iglom („fine needle aspiration“-FNA). Obe navedene procedure su radiološke, dijagnostičko-terapijske i predstavljaju deo obaveznog prekonzilijarnog algoritma u svetu, deo su preporuka Nacionalnog vodiča dobre kliničke prakse za dijagnostiku i terapiju karcinoma dojke Ministarstva zdravlja Republike Srbije ¹²⁹, a u KBC“Bežanijska kosa“ su deo svakodnevnog kliničkog rada.

Nakon prethodno potpisanog informisanog pristanka, rađena je biopsija širokom iglom, Bard Magnum pištoljem za biopsiju, iglama za biopsiju od 14 i 16G, sa uzimanjem 3-5 uzoraka iz lezije i stavljanjem u formalin. Uzorci su nakon analize organoleptičkih svojstava, ukoliko su adekvatnog kvaliteta, poslani na patohistološku analizu uz komentar patologu. Makroskopska evaluacija uzoraka je vrlo važna, jer daje informacije o kvalitetu: boja, konzistencija i stepen uranjanja cilindra u formaldehid su koristan kriterijum za njihovu dijagnostičku podobnost. Celi, beli ili braon uzorci koji brzo tonu su reprezentativniji od fragmentovanih, flotirajućih, žutih, koji sadrže masno tkivo ¹⁴⁹. Ovo je prvi indeks korelacije, nije konkluzivan, ali je orijentativan.

Patohistološki izveštaj je podrazumevao tip lezije (benigno/maligno), i podvrstu nalaza po Klasifikaciji tumora dojke SZO⁵² i Klasifikaciji benignih lezija po Dupontu⁶⁰. Daljom evaluacijom, na osnovu usaglašenosti imidžing i patohistološkog nalaza, sa preporukom radiologa o daljem postupanju se pacijent upućivao Konzilijumu za dojku, radi definitivne odluke.

Ukoliko je pacijentkinji, nakon radiološke obrade, vršena odmah otvorena biopsija, a potom i odgovarajući hirurški zahvat, najčešće u istom aktu, dobijeni definitivni patohistološki nalaz se uključuje u Konzilijarnu proceduru radi odluke o daljem tretmanu.

Statistička obrada

Podaci su obrađeni u statističkom programu SPSS, verzija 18. U statističkoj analizi su bile korišćene metode deskriptivne statistike, a potom i testiranje normalnosti raspodele Kolmogorov-Smirnov-im testom svih ispitivanih kontinuiranih varijabli. Ukoliko je pretpostavka o normalnosti raspodele dobijenih vrednosti ispitivanih kontinuiranih varijabli bila zadovoljena, za statističku analizu podataka koristili su se parametarski testovi (Student-ov t test za parne uzorke i nevezane uzorke, analiza varijanse različitih grupa i analiza varijanse ponovljenih merenja sa naknadnim merenjima primenom Tukey HSD testa uz

Bonferoni-jevu korekciju alfa greške, kombinovana analiza varijanse). Kontinuirane varijable su predstavljene kao srednja vrednost \pm standardna devijacija. Ukoliko nije bila zadovoljena pretpostavka o normalnosti raspodele dobijenih vrednosti ispitivanih kontinuiranih varijabli, za statističku analizu podataka koristio se neparametarski testovi (Wilcoxon-ov test, Mann-Whitney U test, Kruskal-Wallis-ov test i Fridman-ov test sa naknadnim merenjima). Testiranje značajnosti razlika između ispitivanih parametara vršeno je Hi-kvadrat testom. Korelacije su ispitivane Pearsonovim i Spearmanovim testovima korelacije. Za utvrđivanje prognostičkog značaja, varijable koje su se pokazale značajnim, testirane su zatim putem univarijantne, a potom i multivarijantne regresione analize (logističke i linearne). Za definisanje graničnih vrednosti koji diferenciraju dijagnostički i prognostički značaj pojedinih zavisnih varijabli koristila se ROC (receiver operating characteristic) analiza krive, uz određivanje graničnih («cut-off») tačaka koje su definisane najvećim vrednostima senzitivnosti i specifičnosti. Za definisanje senzitivnosti, specifičnosti, pozitivne i negativne prediktivne vrednosti i dijagnostičke tačnosti koristile su se standardne formule.

U grupi je bilo ukupno 125 bolesnica, dok su kod njih tri nađene po dve lezije (ukupno 128 tumorskih promena). Kako su kod bolesnica kod kojih su nađene po dve lezije, one po tipu bile iste prirode, ali različitih kliničkih i radioloških karakteristika, u statističkoj analizi su posmatrane kao pojedinačne promene.

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

4. REZULTATI

4.1. Rezultati dobijeni na celom uzorku

4.1.1. Karakteristike ispitivane grupe

Ova prospektivna studija preseka je obuhvatila 125 osoba ženskog pola sa 128 lezija sa definitivno postavljenom patohistološkom dijagnozom. Reč je o ženama koje su upućene radiologu na dodatna dijagnostička ispitivanja u KBC „ Bežanijska kosa“, u periodu od februara 2015. godine do aprila 2016. godine, od strane ginekologa ili lekara opšte prakse iz primarne zdravstvene zaštite.

U vreme postavljanja dijagnoze, u našoj ispitivanoj grupi od 125 bolesnica, najmlađa pacijentkinja je imala 21, a najstarija 84 godine. Prosečna starost u vreme postavljanja dijagnoze je iznosila 54 godine ($\bar{X}=54,79 \pm 14,71$ god) . Medijana je 57 godina (tabela 1.)

Tabela 1. Deskriptivni parametri

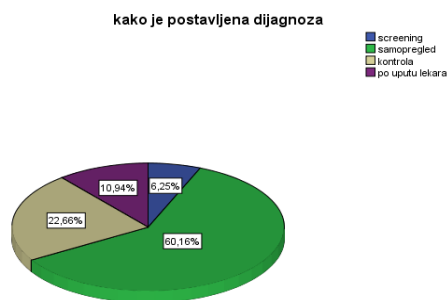
	Minimum	Maksimum	Medijana	\bar{X}	SD
Uzrast	21	84	57	54.79	14.71

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

Prema menopauznom statusu, 41.4% bolesnica su bile premenopauzne, dok su 58.6% bile postmenopauzne.

Bolesnice kojima je postavljena dijagnoza tumorske promene dolazile su u tercijarnu zdravstvenu ustanovu upućene od strane lekara iz primarne zdravstvene zaštite iz skrining programa, nakon što su opipale čvorić u dojci samopregledom, onima koje su došle na kontrolni pregled kao i ženama koje su dolazile na pregled upućene od lekara pod sumnjom na promenu u dojci. Najviše je bilo bolesnica koje su samopregledom opipale promenu u dojci 77 (60.2%), zatim onih koje su došle na kontrolni pregled 29 (22.7%), koje su došle po uputu lekara –14 (10.9%) i iz skrining programa 8 (6.3%), što je prikazano na Grafikonu broj 1.

Grafikon broj 1 . Način postavljanja dijagnoze



- Faktori rizika

Ispitivani su sledeći faktori rizika za celu grupu pacijentkinja: rana menarha, kasna menopauza, starost pri prvom porođaju, nedojenje, lična i porodična pozitivna anamneza na karcinom dojke, mastitis, upotreba hormonske terapije, nerađanje dece, pušenje cigareta i gojaznost.

Bolesnice su prema godinama menarhe svrstane u tri grupe: pre i tokom 12 godina – 32 (25%) , one koje su imale 13 godina – 39 (30.5%) i one sa menarhom tokom i posle 14 godina –57 (44.5%) . U celoj grupi bolesnica rizikom za nastanak dojke je smatrana menarha sa 12 godina i manje.

Prema godinama menopauze su svrstane u četiri grupe: mlađe od 45 godina – 10 (7.8%), one koje su imale 46-53 godine – 45(35.2%), starije od 54 godine –20 (7.8%) i žena koje nisu bile u menopauzi bilo je 53(41.4%). Rizikom za nastanak karcinoma dojke je smatrana menopauza sa 54 godine i više.

U posmatranoj grupi bolesnica, ukupno 105 (82%) je ostvarilo trudnoću i porođaj, a 23 (18%) nisu rađale. U grupi žena sa porođajem, 25 (19.5%) je imalo jedan porođaj, 63 (49.2%) bolesnica je imalo dva porođaja i 14 (10.9%) je imalo tri porođaja, četiri 2(1.6%), a pet porođaja je imala jedna(0.8%) pacijentkinja .

Bolesnice su prema starosti pri prvom porođaju svrstane u grupu mlađih od 30 godina – 67.97%, od 30-35 godina – 11.72%, one koje su bile starije od 35 godina – 3.13%, i nerotkinje – (11.19%). Faktor rizika za nastanak karcinoma dojke je smatran prvi porođaj posle 30. godine života i nerađanje.

Rizik za nastanak tumora dojke je smatrano da postoji kod bolesnica koje nisu dojile – 49 (38.3%) i one koje su dojile kraće od 12 meseci – 48 (37.5%).

Rizik za nastanak tumora dojke je smatran da postoji kod bolesnica koje su bile na hormonskoj terapiji duže od 6 meseci, i ovaj podatak je zabeležen kod 9 (7.0%) bolesnica.

Pozitivna porodična anamneza za hormon zavisne tumore zabeležena je kod 38 (29.7%) bolesnica. Tumor dojke u porodici je zabeležen kod 30 (23.4%) bolesnica, a od toga kod 15 (11.7%) u prvom kolenu i kod 21 (16.4%) u drugom kolenu srodnosti.

Pozitivna lična anamneza za bilo koji karcinom je nađena kod 17 (13.3%) bolesnica. Takođe, kod 16 (12.5%) bolesnica je prethodno rađena operacije dojke pri čemu je nalaz kod 8 (6.3%) bio benigno a kod 10 (7.8%) maligno. Pozitivna lična anamneza na karcinom ovarijuma je zabeležena kod jedne (0.8%) bolesnice, a za karcinom debelog creva kod 12 (9.4%) pacijentkinja.

Faktorom rizika je smatrano pušenje cigareta, a u našoj grupi je pušača bilo 44 (34.4%).

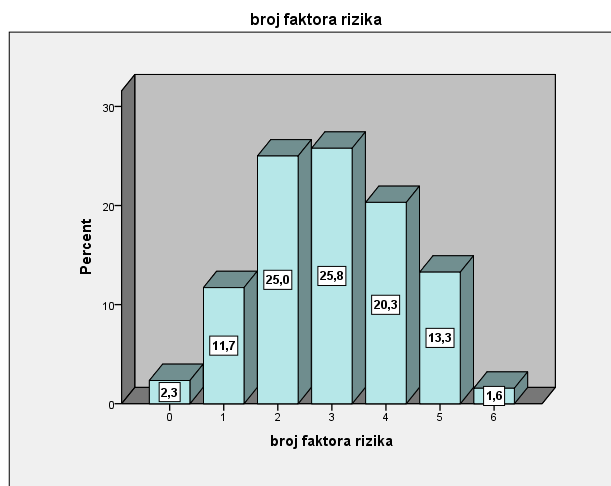
Gojaznost se smatra faktorom rizika, 68 (53.1%) je bilo gojaznih žena u našoj grupi.

Pridruženi komorbiditet je zabeležen kod 58 (45.31%) bolesnica, sa najvećom učestalošću kardioloških oboljenja u celoj grupi.

Neke od navedenih faktora rizika imalo je 123 (96.1%) pacijentkinja.

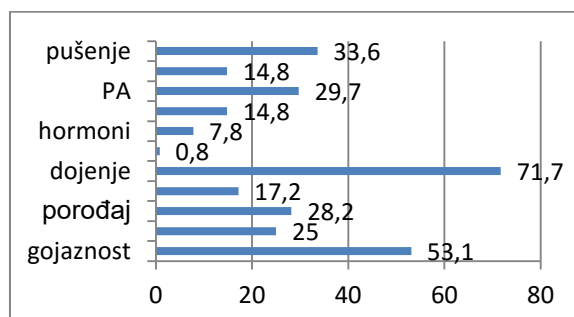
Pokazano je da samo 5 (3.9%)pacijentkinja nije imalo faktore rizika u anamnestičkim podacima, a 2 (1,6%) bolesnice su imale istovremeno šest praćenih faktora rizika (Grafikon 2).

Grafikon 2 . Broj faktora rizika



Učestalost najčešćih faktora rizika u celoj grupi prikazana je na Grafikonu 3 .

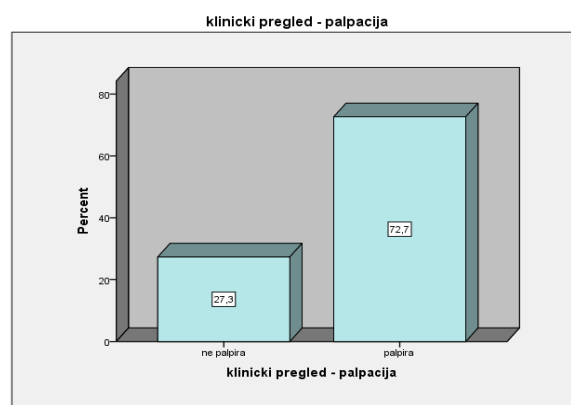
Grafikon 3. Učestalost faktora rizika u celoj grupi



4.1.2. Klinička prezentacija tumorske promene

Prvi pregled kod svih bolesnica je palpatorni nalaz na dojčkama. Tumorska promena se palpivala kod 93 (72.7%) bolesnica, a nije kod 35 (27.3%) bolesnica (Grafikon 4.)

Grafikon 4. Klinički pregled/palpatorni nalaz



Veličina tumora palpatornim pregledom se kretala od 0-6cm, sa medijanom od 17.5mm, tj prosečnom veličinom promene od 16.78 ± 13.8 mm.

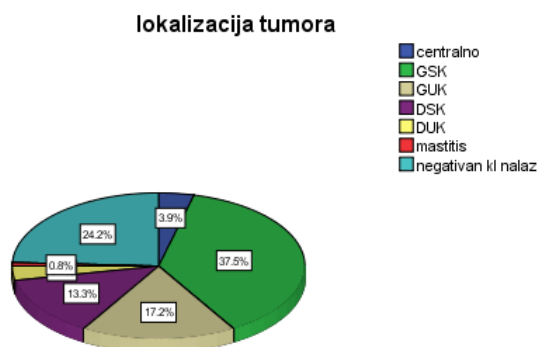
Tumorska promena je nađena u desnoj dojci kod 81 (63.3%) bolesnica, u levoj kod 47(36.7%), a obostrana .

Lokalizacija promene (Grafikon 5.) je bila najčešće u gornjem spoljnom kvadrantu kod 48(37.5%), gornjem unutrašnjem kvadrantu kod 22 (17.2%) bolesnica, donji spoljašnji kvadrant 17 (13.3%), dok su ostale lokalizacije bile znatno ređe i to: centralna kod 5 (3.9%),

donji unutrašnji kvadrant kod 4(3.1%) i u obliku lokalno uznapredovalog karcinoma kod 1 (0.8%).

Negativan klinički nalaz je postojao kod 31 pacijentkinje (24.2%)

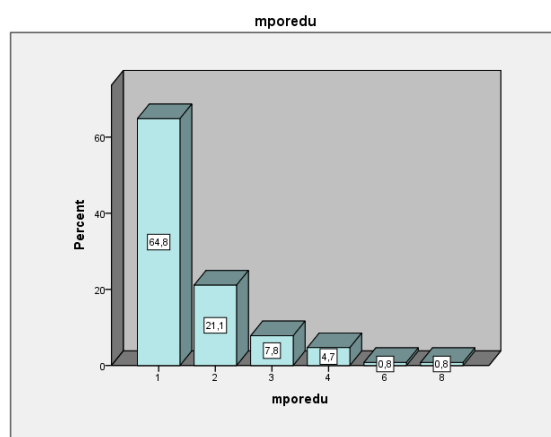
Grafikon 5. Lokalizacija tumora



4.1.3. Mamografska prezentacija tumorske promene

Mamografija je rađena kod svih pacijentkinja. Pošto su neke bolesnice dolazile na zakazane kontrole tumor je mogao da se nađe na inicijalnom pregledu, na drugom ili na trećem pregledu. Kod 83 (64.8%) pacijentkinje je tumor utvrđen na inicijalnoj mamografiji, a kod redovno kontrolisanih, zbog *de novo* nalaza na mamografiji, na drugoj kod 27 (21.1%) pacijentkinja i trećoj mamografiji (7.8% slučajeva), pa i na šestoj i osmoj kod po jedne pacijentkinje, tj 0.8% slučajeva, što je prikazano na Grafikonu broj 6.

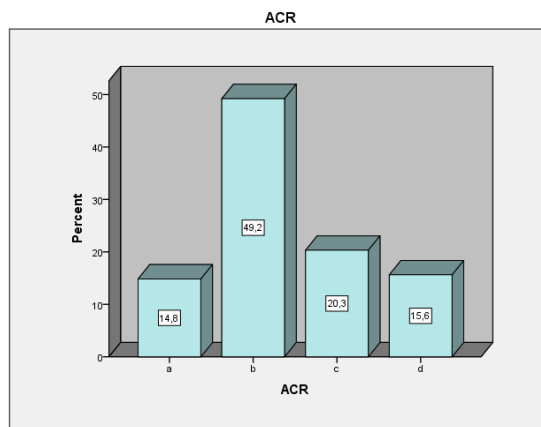
Grafikon 6. Redni broj mamografije u vreme dijagnostikovanja



Učestalost gustine dojki na mamografiji u celoj grupi, prema ACR klasifikaciji su prikazane na Grafikonu broj 7 . Najveću učestalost ima ACR b građa dojki i viđa se kod 63(49.2%)

pacijentkinje, zatim ACR c kod 26 (20.3%), ACR d 20 (15.6%) i najniža učestalost je ACR a kod 19 (14.8%) bolesnica.

Grafikon 7. Mamografska distribucija gustine dojki



Mamografski nalaz je bio negativan kod 15 (11.7%) pacijentkinja, a pozitivan kod 113 (88.3%) pacijentkinja.

Od svih 113 mamografija pozitivnog mamografskog nalaza, na 78 (60.9%) je uočena tumorska senka, a 35 (27.3%) su imale druge mamografske znake patološkog procesa po BI RADS nomenklaturi.

Tumorska senka je analizirana po obliku, marginama i intenzitetu, pa je utvrđeno da je u našoj celoj grupi kod 58 (63.7%) bila iregularna, što je bio najčešći nalaz, potom ovalna na 17 (18.7%) i svega 2.3% kružna.

Kada govorimo o marginama, 34 (37.4%) je imalo stelatnu senku, 18 (19.8%) mikrolobuliranu, oštro ograničena je bila kod 12 (13.2%) sa najmanjom učestalošću neoštrog kontura kod 8 (8.8%) i „maskiranih“ kontura senke kod 6 (6.6%) pacijentkinja.

Intenzitet tumorske senke je bio visok kod 42 (46.2%) bolesnica, senka intenziteta okolnog tkiva se uočila kod 22 (24.2%), niskog intenziteta kod 11 (12.1%), a sa sadržajem masti 3 (3.3%).

U našoj grupi pacijentkinja, učestalost asimetrije na mamografiji je 31. 25% sa najvećom učestalošću fokalne asimetrije na 22 (17.2%) mamografija, a regionalne na 17 (13.3%) mamografija.

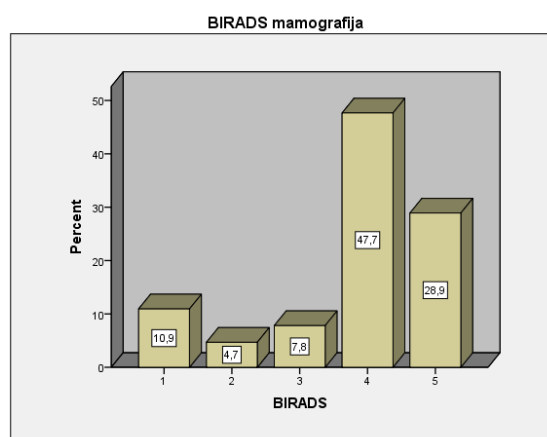
Mikrokalcifikacije su u celoj grupi bile prisutne u 28 slučajeva (21.9%), od čega je maligne morfologije bilo na 24 (18.75%) mamografije sa najvećom učestalošću finih pleomorfnih i finih linearnih/granajućih mikrokalcifikacija. Opisane mikrokalcifikacije su najčešće bile grupisane.

Tabela 2. Učestalost ostalih mamografskih deskriptora u celoj grupi, od 128 lezija.

	N	Učestalost
Narušena arhitektonika	30	23.4%
Proširena senka duktusa	10	7.8%
Retrahovana/zadebljala koža	23	18%
Retrahovana mamila	7	5.5%
Uvećani ln na mamografiji	8	6.3%
Pojava novih tumorskih senki	35	27.3%

Distribucija mamografskih nalaza na osnovu BI RADS kodiranja je prikazana na Grafikonu 8, pa najveću učestalost ima BI RADS 4, sa 61(47.7%) mamografija i BI RADS 5 37(28.9%), potom BI RADS 1 kod 14 (10.9%), BI RADS 3, 10 (7.8%) najmanju BI RADS 2, na 6 (4.7%) mamografija.

Grafikon 8. Učestalost prema BI RADS klasifikaciji na mamografiji



Veličina promene na mamografiji u celoj grupi je iznosila od 0-100mm ($X_{sr}=25.41 \pm 16.406$ mm) sa medijanom 20.00mm.

4.1.4 Ultrazvučna prezentacija tumorske promene

Za svaku leziju, u našoj grupi od 128, je urađen ultrazvučni pregled.

Utvrđena je učestalost ultrazvučnih deskriptora u celoj grupi, po BI RADS nomenklaturi.

Analizom distribucije po obliku, najviše je bilo iregularnih lezija, 91 (71.1%), potom ovalne u 30 (23.4%) slučajeva i 7 (5.5%) ovalne promene.

Orijentacija: paralelnu orijentaciju je imalo 42 (32.8%) lezija, a vertikalnih 86 (67.2%).

Ivice: oštru je imalo 23 (18%) lezija, a neoštru 105 (82%), od kojih je najveća učestalost bila u grupi mikrolobuliranih od 33 (31.4%), spikuliranih 32 (25%), neooštre 29 (27.6%) i angulirane od 11 (10.5%).

Ehogenost lezije: najviše je bilo hipoehogenih lezija, i to 74 (59.2%), heterogenih 44 (35.2%), a najmanje izo-, anehogenih, hiperehogenih i komplikovanih cističnih promena.

Posteriorni fenomeni: najviše je lezija pokazalo posteriorno slabljenje, 52 (41.3%), naizmenične posterione fenomene kod 49 (38.9%), a pojačanje je postojalo kod 19 (15.1%) i 6 (4.8%) lezija je bilo bez posteriornih fenomena.

U našoj grupi je kalcifikacije se nisu videle kod 107 (83.6%) nalaza, a bile su prisutne na 21 nalazu, od čega je najveća učestalost bila u tumoru 18 (14.1%), a van tumora i intraduktalno je bilo u 2, odnosno 1 slučaju.

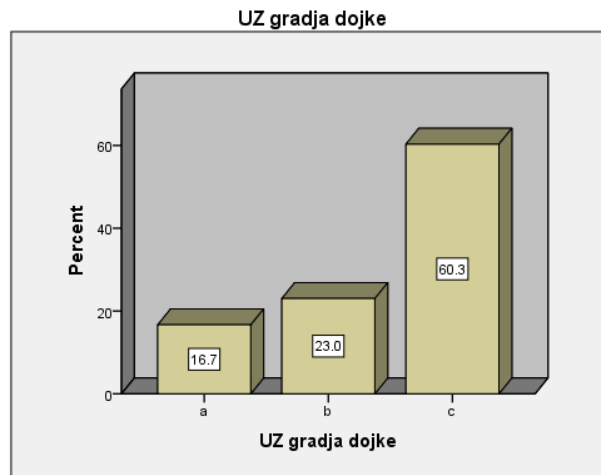
Tabela 3 . Učestalost ostalih ultrazvučnih deskriptora/128 lezija.

	N	Učestalost
Narušena arhitektonika	33	25.8%
Promene duktusa	23	18%
Promene kože	31	24.2%
Perifokalni edem	60	46.9%

Analizom vaskularizovanosti lezija, većina je imala internu vaskularizaciju, 82 (64.1%) a kod 26 (20.3%) je bila odsutna, a rubna kod 20 (15.6%).

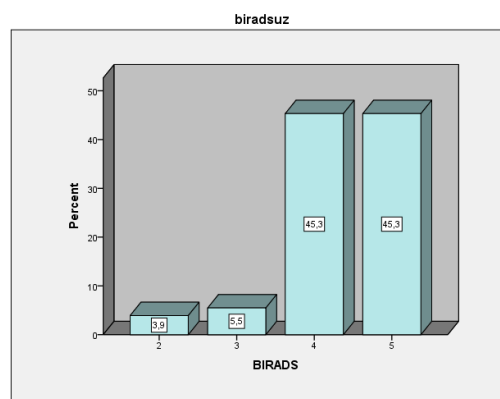
Učestalost gustine dojki na ultrazvučnom pregledu u celoj grupi, prema ACR klasifikaciji su prikazane na grafikonu 9. Najveću učestalost ima ACR c građa dojki i viđa se kod 78(60.9%) pacijentkinja, zatim ACR b kod 29 (22.7%), ACR a 21 (16.4%).

Grafikon 9. Ultrazvučna distribucija građe dojki u celoj grupi



Ultrazvučni nalaz je u najvećem procentu bio BI RADS 4 i 5 kategorije, i to po 58 (45.3%), a kategorije BI RADS 2 i 3 su bile zastupljene sa 5 (3.9%) i 7 (5.5%), što je prikazano na grafikonu 10.

Grafikon 10 . Učestalost prema BI RADS klasifikaciji na ultrazvuku



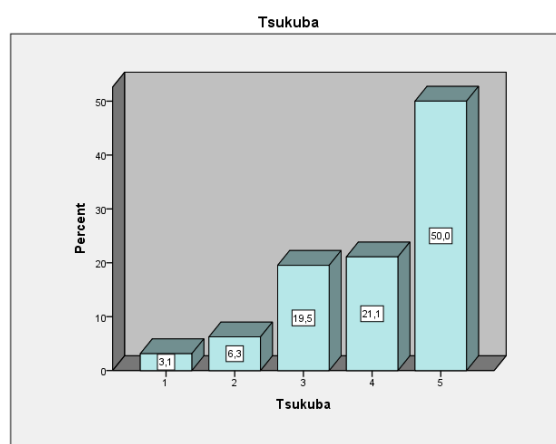
Veličina promene na ultrazvuku u celoj grupi je iznosila od 3-60mm (Xsr-16 ± 10.46mm) sa medijanom 16mm.

4.1.5. Elastografska prezentacija tumorske promene

Svakoj pacijentkinji je u istom aktu, urađena elastografska karakterizacija sonografski naznačenih tumorskih lezija.

U našoj grupi je najveća učestalost bila TES 5, 64 (50%), a TES 4 je bilo 27 (21.1%), TES 3, 25 (19.5%), a najmanje je bilo TES 2, 8 (6.3%) i 1, 4 (3.1%), što je prikazano na Grafikonu 11

Grafikon 11. Distribucija TES u ispitivanoj grupi



Elastografskim pregledom je analiziran i Fat-Lesion Ratio (FLR), koji je u našoj grupi iznosio od 0-100 (Xsr-17.97± 22.46mm) sa medijanom 8.8.

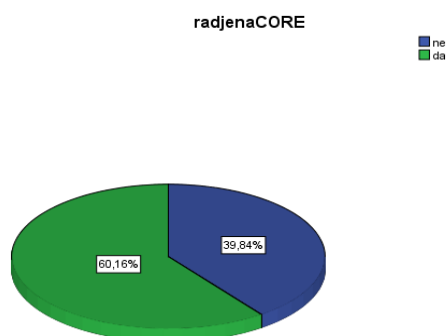
Analizom dubine, verifikovane lezije nalaze se na dubini od 5-30mm(Xsr-13.00± 5.08mm) sa medijanom 13.00.

4.1.6. Patohistološka verifikacija prirode tumorske promene

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

Kod 77(60.2%) pacijentkinja je urađena biopsija širokom iglom, dok kod 51(39,8%) nije rađena biopsija, što je prikazano na Grafikonu 12.

Grafikon 12. Učestalost biopsija u celoj grupi



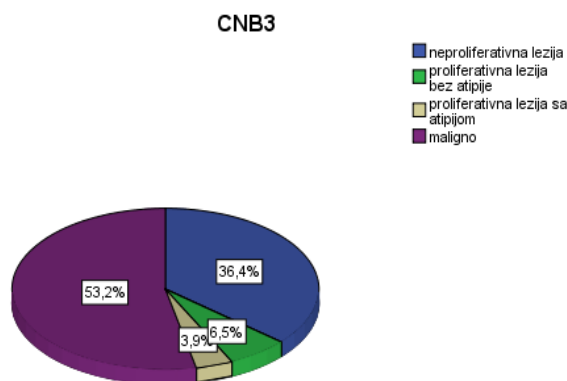
Veličina promena na UZ pregledu, kod kojih je rađena CNB je iznosila od 4mm do 55mm. Srednja vrednost veličine bioptirane lezije je palpatorno iznosila 17.66 ± 14.95 mm, mamografski 27.24 ± 17.5 mm, a ultrazvučno 17.66 ± 14.92 mm. Razlika u veličini bioptirane lezije, klinički, mamografski i ultrazvučno nije bila statistički značajna, i ne može se smatrati i nije bila ekskluzioni/inkluzioni kriterijum za postavljanje indikacije izvođenja procedure. U grupi od bioptiranih 77 lezija, najviše je bilo malignih 41 (53.2%), benignih 33 (42.9%), a atipičnih lezija 3 (3.9%), prikazano Tabelom 4.

Tabela 4. Distribucija patohistološkog nalaza dobijenog biopsijom

PH nalaz (CNB)	Broj	Učestalost (%)
Benign	33	42.9
Maligno	41	53.2
Atipija	3	3.9
	77	100%

S obzirom da su benigne lezije podeljene na tri podgrupe, u grupi benignih lezija najveću učestalost su imale neproliferativne lezije od 28 (36.4%), a najnižu proliferativne lezije bez atipije 5 (6.5%) i PD sa atipijom 3 (3.9%), a ostalo su bile maligne lezije u broju 41 (53.2%). Ova distribucija je prikazana na Grafikonu 13.

Grafikon 13. Distribucija patohistoloških rezultata dobijenih biopsijom



U Tabeli broj 5. prikazana je distribucija pojedinačnih patohistoloških nalaza dobijenih biopsijom, pa najveću učestalost u grupi malignih lezija je imao invazivni duktalni karcinom sa 31 (40.3%), i lobularni 5 (6.5%), a u grupi benignih lezija adenoza 9 (11.7%), fibrocistična bolest 6 (7.8%) i hiperplazija 5 (6.5%) i fibroadenom 5 (6.5%).

Tabela broj 5. Učestalost patohistoloških nalaza dobijenih biopsijom u celoj grupi

PH nalaz	N	Učestalost(%)
adenoza	9	11.7
FCC	6	7.8
papilom	1	1.3
hiperplazija	5	6.5
Periduktalna fibroza	4	5.2
hronicna inflamacija	2	2,6
epitelne kalcifikacije	1	1,3
FA	5	6,5
ADH	2	2,6
ALH	1	1,3
DCIS	1	1,3
ductale	31	40,3

lobulare	5	6,5
tubulare	1	1,3
mucinosum	2	2,6
apocrinis	1	1,3
Ukupno	77	100,0

Kod 38 (49.4%) pacientkinje nakon CNB rađena je odgovarajuća operacija sa postavljanjem PH dijagnoze, prikazano Tabelom broj 6.

Tabela broj 6. Učestalost hirurških intervencija posle urađene biopsije

				Biopsija širokom iglom		
				ne	da	Ukupno
Operacija NE/DA	Nije operisana	N	0	38	38	
		%	0%	49.4%	29.7%	
	Jeste operisana	N	51	39	90	
		%	100%	50.6%	70.3%	
			51	77	128	
		100%				

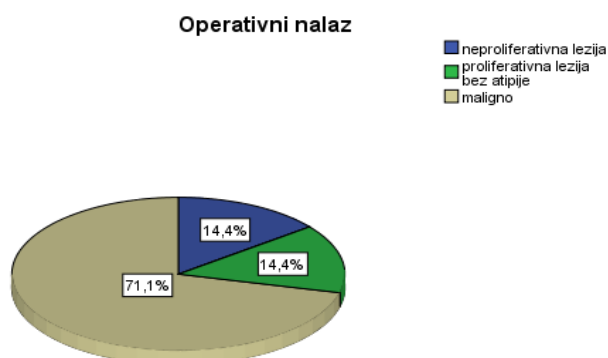
Veličina operisanih lezija u celoj grupi je iznosila 4-55mm, srednja vrednost 18.44 ± 9.84 mm, sa medijanom od 17mm.

U celoj grupi je operisano ukupno 90 (70.3%) pacientkinja, odnosno nije operisano 38 (29.7%).

U grupi operisanih, benignih lezija je bilo 26 (28.9%), a malignih lezija 64 (71.1%).

Distribucija postoperativnih patohistoloških nalaza po grupama je prikazana na Grafikonu 14, gde je najveća učestalost malignih lezija 64 (71.1%), a u grupi benignih lezija podjednaka učestalost neproliferativnih i proliferativnih lezija bez atipije, sa 13 (14.4%).

Grafikon 14. Distribucija grupa postoperativnih patohistoloških nalaza



U Tabeli broj 7 prikazana je distribucija pojedinačnih patohistoloških nalaza dobijenih hirurškom intervencijom, najveću učestalost u grupi malignih lezija je imao invazivni duktalni karcinom sa 44 (48.9%), i lobularni 12 (13.3%), a u grupi benignih lezija fibroadenom 13 (14.4%).

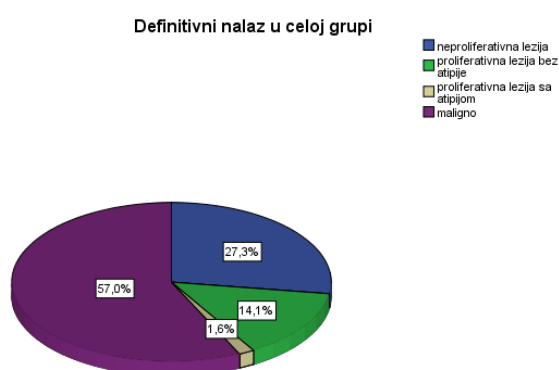
Tabela broj 7. Učestalost svih postoperativnih patohistoloških rezultata

PH nalaz	broj	Učestalost(%)
Adenoza	4	4,4
FCC	2	2,2
Papilom	4	4,4
Lipom	1	1,1
liponekroza	2	2,2
FA	13	14,4
DCIS	1	1,1
Ductale	44	48,9
Lobulare	12	13,3
Tubular	2	2,2
mucinosum	4	4,4
apocrinis	1	1,1
Ukupno	90	100,0

Definitivni patohistološki nalaz u celoj grupi, maligno vs. benigno je iznosio: malignih lezija 73 (57%), a benignih 55 (43%).

Distribucija definitivnog patohistološkog nalaza i po podgrupama u okviru grupe benignih promena je prikazana na Grafikonu 15, sa najvećom učestalošću malignih 73 (57%), neproliferativnih lezija 35 (27.3%), proliferativnih lezija bez atipije 18 (14.1%) i proliferativne sa atipijom kod 2 (1.6%)

Grafikon 15. Distribucija definitivnog PH nalaza u celoj grupi



4.2. Rezultati dobijeni u grupi benignih lezija

4.2.1. Karakteristike ispitivane grupe sa benignim lezijama

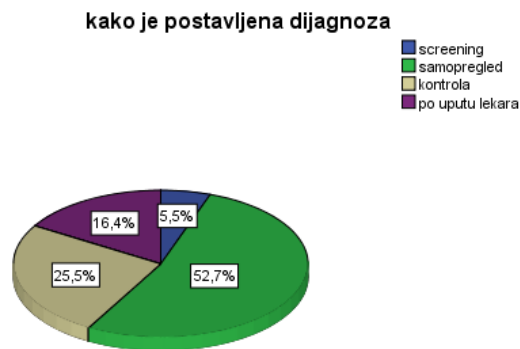
U grupi histološki potvrđenih 55 benignih promena bilo je ukupno bilo je 51 bolesnica, najmlađa pacijentkinja je imala 21, a najstarija 80 godina. Prosečna starost u vreme postavljanja dijagnoze je iznosila 50 godina ($\bar{X}=50.18 \pm 14.9$ god). Medijana je 47 godina (tabela 8.)

Tabela 8. Deskriptivni parametri u grupi sa benignom promenom

	Minimum	Maksimum	Medijana	\bar{X}	SD
Uzrast	21	80	47	50.18	14.9

Od 55 bolesnica kojima je postavljena dijagnoza benigne promene, najviše je bilo bolesnica koje su samopregledom opipale promenu u dojci 29 (52.7%), zatim onih koje su došle na kontrolni pregled 14 (25.5%), koje su došle po uputu lekara –9 (16.4%) i iz skringing programa 3 (5.5%). Grafikon 16.

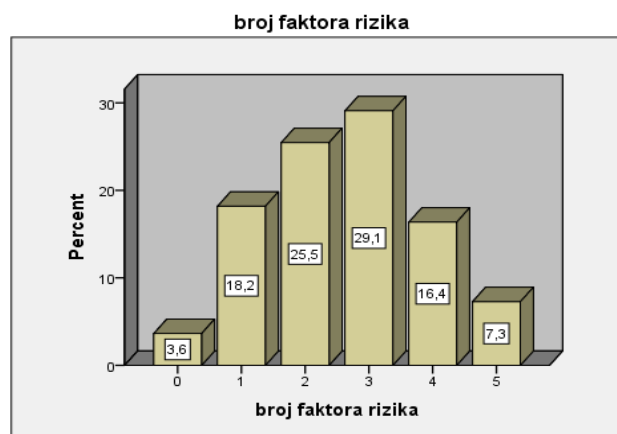
Grafikon 16 . Način postavljanja dijagnoze u grupi benignih lezija



U grupi pacijentkinja sa benignom lezijom, ispitivani su poznati faktori rizika: rana menarha, kasna menopauza, starost pri prvom porođaju, nedojenje, lična i porodična pozitivna anamneza na karcinom dojke, mastitis, upotreba hormonske terapije, nerađanje dece, pušenje cigareta i gojaznost. Utvrđeno je da samo 2 (3.6%)pacijentkinje nisu imale faktore rizika u anamnestičkim podacima, a 52 (94.5%) je neki od navedenih faktore rizika.

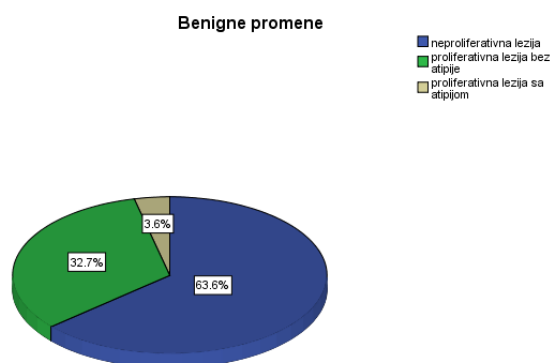
Na Grafikonu 17 je prikazana distribucija po broju faktora rizika, pa je 16 (29.1%)pacijentkinja imalo tri, 14 (25.5%) je imalo dva faktora rizika, a ukupno 5 je imalo 4 (7.3%) pacijentkinje.

Grafikon 17. Broj faktora rizika u grupi benignih lezija



Kod pacijenata sa definitivnom dijagnozom benigne promene ukupno je bilo pacijenata sa neproliferativnom lezijom 35 (63.6%), sa proliferativnom lezijom bez atipije 18 (32.7%) i 2 (3.6%) sa proliferativnom lezijom sa atipijom.

Grafikon 18. Učestalost vrste benigne lezije



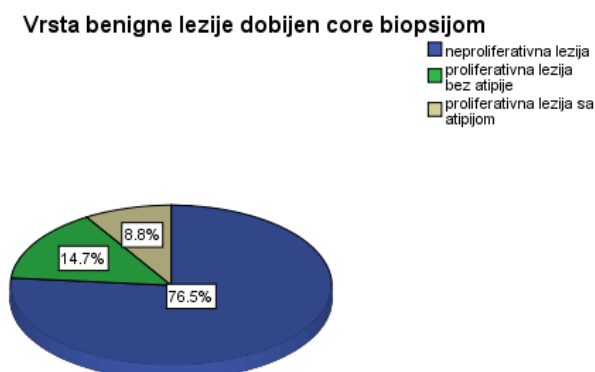
Od 55 pacijenata biopsija je rađena kod 34 (61.8%) pacijenata. Radi definitivne dijagnoze, njih 5 od 34 tj. 14.7% je upućeno na hiruršku eksciziju.

Hirurška ekscizija je rađena kod ukupno 26 bolesnika (i to 21 bez i 5 sa prethodnom biopsijom).

Kod 5 bolesnika upućenih na operaciju jedan nalaz je bio ADH, a biopsijom je dobijen nalaz da je reč o FA; kod 2 bolesnice sa nalazom liponekroze na CNB, PH nalaz je potvrdio da je reč o FCC i adenozi; i kod dva nalaza CNB adenoze, PH je potvrdio da je reč o FCC i adenozi.

U grupi benignih lezija kod kojih je nalaz dobijen biopsijom, 26 (76.5%) je bilo neproliferativnih lezija, 5 (14.7%) je bilo proliferativnih lezija bez atipije, a 3 (8.8%) je bilo proliferativnih lezija sa atipijom.

Grafikon 19 . Distribucija benignih lezija po grupama



U Tabeli broj 9, prikazana je distribucija pojedinačnih benignih patohistoloških nalaza dobijenih CNB, pa najveću učestalost je imala adenoza 8 (23.5%), fibrocistična bolest 6 (17.6%) i hiperplazija 5 (14.7%) i fibroadenom 5 (14.7%).

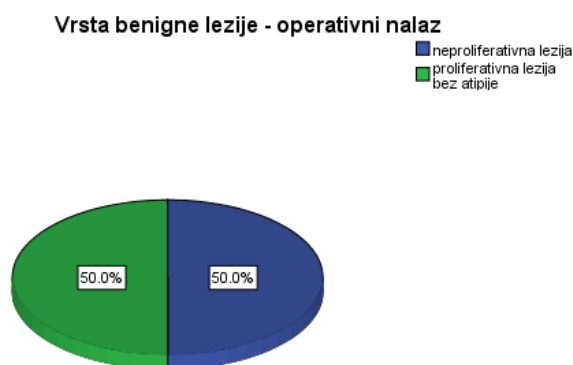
Tabela 9. Distribucija benignih entiteta dobijenih biopsijom

PH nalaz	broj	Učestalost(%)
adenoza	8	23,5
FCC	6	17,6
papilom	1	2,9
hiperplazija	5	14,7
periduktalna fibroza	4	11,8
hronicna inflamacija	1	2,9
epitelne kalcifikacije	1	2,9
FA	5	14,7
ADH	2	5,9
ALH	1	2,9
Total	34	100,0

Hirurška ekscizija je rađena kod ukupno 26 (47.3%) bolesnica, a nije operisano 29 (52.7%) pacijentkinja sa potvrđenim benignim nalazom.

U grupi od 26 operisanih pacijentkinja sa potvrđenom benignom prirodom lezije, neproliferativnih lezija i proliferativnih lezija bez atipije je bilo po 13 (50%) pacijentkinja (Grafikon 20).

Grafikon broj 20.



U Tabeli broj prikazana je distribucija pojedinačnih benignih patohistoloških nalaza dobijenih operativno, pa je najviše operacija urađeno zbog fibroadenoma u 13 (50%) slučajeva.

Tabela broj 10. Distribucija postoperativnih benignih patohistoloških entiteta

PH nalaz	broj	Učestalost(%)
adenoza	4	15,4
FCC	2	7,7
papilom	4	15,4
lipom	1	3,8
liponekroza	2	7,7
FA	13	50,0
Total	26	100,0

4.2.2. Klinička prezentacija benigne promene

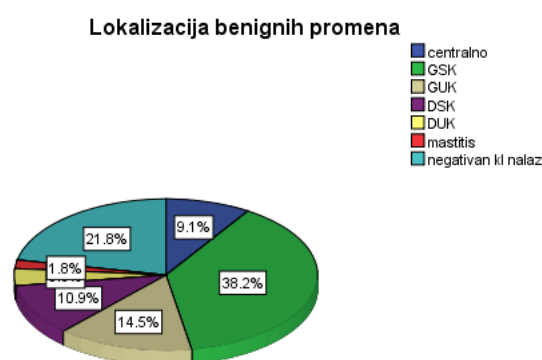
U grupi benignih lezija, palpatorni nalaz je bio pozitivan kod 37 (67.3%) slučajeva, a negativan kod 18 (32.7%) pacijentkinja.

Veličina benignih tumora palpatornim nalazom se kretala od 0-50mm, sa medijanom od 15 mm, tj prosečnom veličinom promene od 15.00 ± 11.4 mm. Najviše je bilo benignih lezija u grupi palpatorne veličine od 15mm (23.6%) i 20 mm (21.8%), $p=0.002$.

Benigna tumorska promena je lokalizovana u desnoj dojci kod 35 (63.3%) bolesnica, a u levoj kod 20(36.4%).

Lokalizacija benigne promene (Grafikon 21) je bila najčešće u gornjem spoljnom kvadrantu kod 21(38.2%), gornjem unutrašnjem kvadrantu kod 8 (14.5%) bolesnica, donji spoljašnji kvadrant 6 (10.9%), centralno kod 5 (3.9%), a ređe u donjem unutrašnjem kvadrantu 2 (3.6%), u obliku lokalno uznapredovalog karcinoma kod 1 (0.8%). Negativan klinički nalaz kod 12 pacijentkinja (21.8%)

Grafikon 21. Lokalizacija benignih tumora



4.2.3. Ultrazvučna prezentacija benigne promene

Ultrazvučni pregled sa elastografijom je rađen kod svih pacijentkinja sa benignim lezijama. Veličina benignih tumora na ultrazvuku je iznosila od 4-50mm, sa medijanom od 14 mm, tj prosečnom veličinom promene od 17.3±9.5mm.

Postojala je statistički značajna razlika u odnosu na građu dojke, po BI RADS klasifikaciji kod svih potvrđenih benignih promena ($p < 0.001$).

Tabela 11. Ultrazvučna građa dojki kod benignih lezija

UZ građa dojke	Broj bolesnica	Učestalost (%)	P
A	8	15.1	<0.001
B	17	32.1	
C	30	52.8	
	55	100.0	

Nije bilo statistički značajne razlike po grupama benignih promena (neproliferativna lezija, proliferativna lezija bez i sa atipijom) u odnosu na ultrazvučnu građu dojke ($p=0.091$).

U odnosu na oblik lezije na ultrazvuku (ovalni/kružni/iregularni) u grupi benignih lezija je postojala statistički značajna razlika ($p<0.001$), tabela 12.

Tabela broj 12. Oblik lezije kod benignih promena

Oblik lezije (UZ)	Broj bolesnica	Učestalost (%)	P
ovalni	28	50.9	<0.001
kružni	4	7.3	
iregularni	23	41.8	
	55	100.0	

Nije bilo statistički značajne razlike po grupama benignih promena (neproliferativna lezija, proliferativna lezija bez i sa atipijom) u odnosu na ultrazvučni oblik lezije u dojki ($p=0.135$).

Postojala je statistički značajna razlika u odnosu na orijentisanost benignih lezija na ultrazvuku ($p=0.007$) kao i po grupama benignih promena (neproliferativna lezija, proliferativna lezija bez i sa atipijom) ($p=0.015$), na Tabeli 13.

Tabela 13. Orijetisanost benignih lezija na ultrazvuku

		Neproliferativna lezija	Proliferativna lezija bez atipije	Proliferativna lezija sa atipijom	
Orijentacija	vertikalna	13	2	2	17
	paralelna	22	16	0	38
Ukupno		35	18	2	55

U odnosu na margine lezije na ultrazvuku nije bilo statistički značajne razlike u odnosu u grupi benignih lezija ($p=0.178$), kao ni po grupama benignih promena (neproliferativna lezija, proliferativna lezija bez i sa atipijom) u odnosu na ivice ($p=0.477$).

Postojala je statistički značajna razlika u odnosu na tip lezije neoštarih kontura u grupi benignih promena sa najvećom zastupljenošću mikrobuliranih 19 (34.5%) i neoštiro ograničenih 11 (20%), pored oštiro ograničenih kod 22 (40%) ($p < 0.001$). Najmanja je bila učestalost anguliranih 2 (3.6%) i spikuliranih 1 (1.8%) lezija.

Nije bilo statistički značajne razlike po grupama benignih promena (neproliferativna lezija, proliferativna lezija bez i sa atipijom) u odnosu na tip lezije neoštarih kontura ($p = 0.087$).

Postojala je statistički značajna razlika u ehogenosti u grupi benignih lezija ($p < 0.001$), sa najvećom zastupljenošću hipoehogenih lezija 29 (52.7%) i heterogenih 18 (32.7%).

Nije bilo statistički značajne razlike po grupama benignih promena (neproliferativna lezija, proliferativna lezija bez i sa atipijom) u odnosu na ehogenost ($p = 0.510$).

Postojala je statistički značajna razlika u posteriornim fenomenima u grupi benignih lezija ($p = 0.001$), sa najvećom učestalošću lezija sa posteriornim pojačanjem kod 18 (32.7%) i naizmeničnim kod 23 (41.8%).

Nije bilo statistički značajne razlike po grupama benignih promena (neproliferativna lezija, proliferativna lezija bez i sa atipijom) u odnosu na posteriorne fenomene lezija ($p = 0.435$).

Postojala je statistički značajna razlika u pojavi kalcifikacija u grupi benignih lezija ($p < 0.001$), jer nisu detektovane u 51 slučaju (92.7%).

Nije bilo statistički značajne razlike po grupama benignih promena (neproliferativna lezija, proliferativna lezija bez i sa atipijom) u odnosu na prisustvo kalcifikacija ($p = 0.830$).

Postojala je statistički značajna razlika u pojavi narušene arhitektonike u grupi benignih lezija ($p < 0.001$), jer nisu detektovane u 50 slučajeva (90.9%).

Nije bilo statistički značajne razlike po grupama benignih promena (neproliferativna lezija, proliferativna lezija bez i sa atipijom) u odnosu na prisustvo narušene arhitektonike ($p = 0.208$).

Postojala je statistički značajna razlika u duktalnoj patologiji u grupi benignih lezija ($p < 0.001$), jer ih nije bilo u 44 slučajeva (80%).

Nije bilo statistički značajne razlike po grupama benignih promena (neproliferativna lezija, proliferativna lezija bez i sa atipijom) u odnosu na promene u duktusima ($p = 0.349$).

Postojala je statistički značajna razlika u promenama na koži u grupi benignih lezija ($p < 0.001$), jer ih nije bilo u 50 slučajeva (90.9%).

Nije bilo statistički značajne razlike po grupama benignih promena (neproliferativna lezija, proliferativna lezija bez i sa atipijom) u odnosu na promene na koži ($p = 0.703$).

Prisustvo perifokalnog edema u grupi benignih lezija je pokazalo statističku značajnost ($p < 0.001$), sa odsustvom u 49 (89.1%) slučajeva.

Nije bilo statistički značajne razlike po grupama benignih promena (neproliferativna lezija, proliferativna lezija bez i sa atipijom) u odnosu na edem ($p = 0.158$).

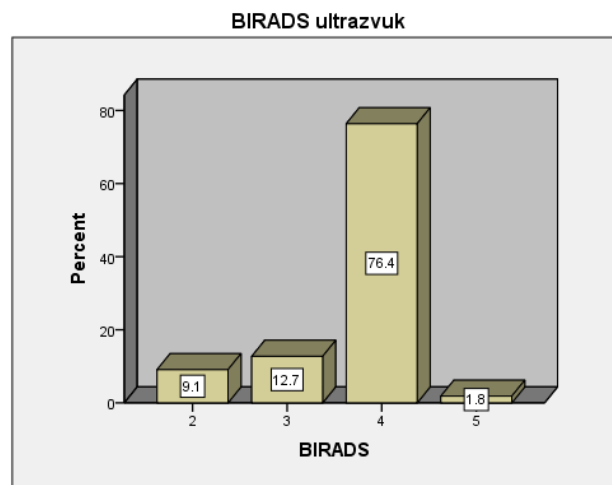
Nije bilo statistički značajne razlike u odnosu na vaskularizovanost benignih lezija ($p = 0.410$), kao ni po grupama benignih promena u odnosu na isti deskriptor ($p = 0.242$)

Postojala je statistički značajna razlika u sonografskoj vizualizaciji limfnih nodusa u grupi benignih lezija ($p < 0.001$), jer ih nije bilo u 53 slučajeva (96.4%)

Nije bilo statistički značajne razlike po grupama benignih promena (neproliferativna lezija, proliferativna lezija bez i sa atipijom) sonografskoj vizualizaciji limfnih nodusa ($p = 0.553$).

Postojala je statistički značajna razlika u odnosu na BI RADS klasifikaciju u grupi benignih promena ($p < 0.001$), sa najvećom distribucijom u grupi BI RADS 4 lezija od 42 (76.4%), što je prikazano Grafikonom broj 22

Grafikon 22. Ultrazvučna BI RADS klasifikacija benignih lezija



Nije bilo statistički značajne razlike po grupama benignih promena (neproliferativna lezija, proliferativna lezija bez i sa atipijom) u odnosu na BI RADS podgrupe ($p = 0.375$).

4.2.4. Elastografska prezentacija benignih promena

Srednja vrednost Tsukuba skora elastičnosti (TES) za grupu benignih promena iznosio je 3.25 ± 1.09 , sa medijanom vrednosti 3.

Distribucija Tsukuba skora u celoj grupi je bila heterogena ($p < 0.001$). Najviše je bilo bolesnica koje su imale TES 3 (41.8%).

Tabela 14. TES u grupi benignih lezija

Tsukuba score	Broj bolesnica	Učestalost (%)	P
1	4	7.3	<0.001
2	7	12.7	
3	23	41.8	
4	13	23.6	
5	8	14.5	
	55	100.0	

Postojala je statistički značajna razlika po grupama benignih promena (neproliferativne, proliferativne lezije bez i sa atipijom) u odnosu na Tsukuba score (p=0.012).

Tabela broj 15. TES u odnosu na grupe benignih lezija

Benigne lezije (N)	Tsukuba score					ukupno	p
	1	2	3	4	5		
Neproliferativne lezije	4	2	16	5	8	35	0.012
Proliferativne lezije bez atipije	0	5	7	6	0	18	
Proliferativne lezije sa atipijom	0	0	0	2	0	2	
	4	7	23	13	8	55	

TES prema grupama benignih lezija je pokazao da proliferativne promene sa atipijom uvek imaju skor 4, dok neproliferativne lezije i proliferativne lezije bez atipije imaju medijanu TES 3, s tim da proliferativne promene bez atipije uvek imaju TES veći od 3, a neproliferativne lezije manji od 3 što je prikazano na Grafikonu br 23 i Tabeli br 16.

Grafikon 23. TES u odnosu na vrste benignih lezija

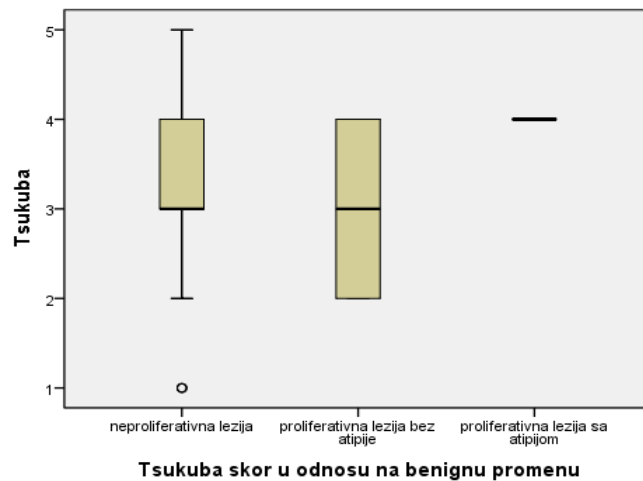


Tabela broj 16. TES u odnosu na vrste benignih promena

	Xsr	SD	min	Max	medijana
Neproliferativna lezija	3.25	1.09	1	5	3
Proliferativna lezija bez atipije	3.06	0.80	2	4	3
Proliferativna lezija sa atipijom	4		4	4	4

Postojala je statistički značajna razlika TES u odnosu na BI RADS klasifikaciju benignih lezija ($p < 0.001$), što je prikazano Tabelom broj 17.

Tabela broj 17.

	Tsukuba score						P
UZ BI RADS	1	2	3	4	5	total	<0.001
2	3	1	0	1	0	5	
3	1	2	4	0	0	7	
4	0	4	19	12	7	42	
5	0	0	0	0	1	1	
	4	7	23	13	8	55	

4.2.5. Komparacija elastografskog Tsukuba score sistema sa ultrazvučnim deskriptorima benignih promena

Analizom Tsukuba score sistema u odnosu na ultrazvučne karakteristike benignih lezija, utvrdili smo sledeće:

- Postoji statistički značajna razlika u odnosu na oblik benigne lezije na ultrazvuku ($p=0.016$) sa najvećom učestalošću ovalnih promena koje sui male TES 3
- U odnosu na ultrazvučnu orijentaciju benigne lezije, pokazana je statistički značajna razlika ($p=0.001$) sa najvećom učestalošću paralelnih lezija TES 3
- U odnosu na margine benigne lezije na ultrazvuku (oštro/neoštro), postoji statistički značajna razlika u odnosu na elastografski Tsukuba score ($p=0.001$), pa je obe vrste lezija najviše bilo sa TES 3.
- Ipak, nije bilo statistički značajne razlike u odnosu na podvrste neoštrih margina na ultrazvuku u odnosu na Tsukuba score ($p=0.562$)
- U odnosu na ehogenost benignih lezija, postojala je statistički značajna razlika po Tsukuba score sistemu ($p<0.001$) sa najvećom učestalosti hipoehogenih lezija TES 3.
- Nije postojala statistički značajna razlika posteriornih karakteristika benignih lezija u odnosu na elastografske karakteristike ($p=0.279$), kao ni prisustva kalcifikacija u odnosu na elastografski sistem ($p=0.685$), niti narušene arhitektonike ($p=0.048$), promena duktusa ($p=0.730$), kože ($p=0.048$), perifokalnog edema ($p=0.479$) i vaskularizovanosti ($p=0.481$)

U grupi benignih lezija, vrednost Fat-Lesion Ratio (FLR) je iznosila od 0-90, srednja vrednost 9 ($\bar{X}=9.14 \pm 17.04$) sa medijanom od 3.7.

Nije bilo statistički značajne razlike po grupama benignih promena (neproliferativna lezija, proliferativna lezija bez i sa atipijom) u odnosu na FLR ($p=0.176$)

Medijana FLR za neproliferativne lezije i proliferativne sa atipijom iznosi oko 5, s tim da je to dobar pokazatelj samo kod proliferativnih lezija sa atipijom, pošto kod neproliferativnih lezija postoji veliki raspon vrednosti FLR, mada se najveći broj promena grupiše oko medijane FLR 5. Prikazano Grafikonom broj 24 i Tabelom broj 18

Grafikon 24. Distribucija FLR u odnosu na tip benigne promene

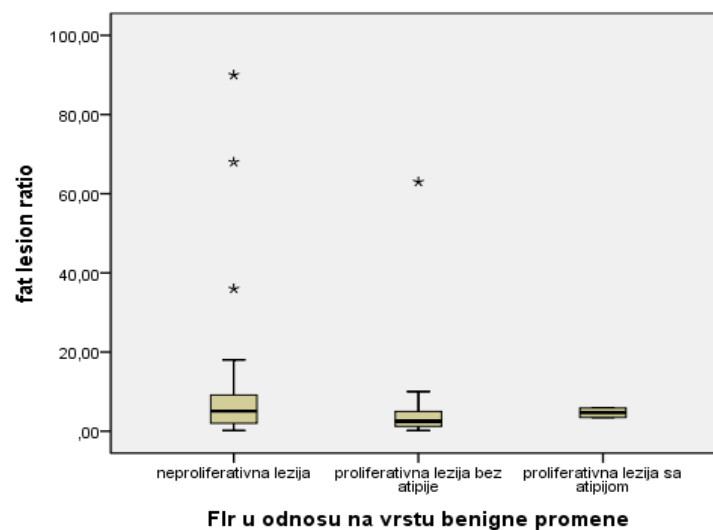


Tabela broj 18. FLR u odnosu na tip benign promene

	Xsr	SD	min	Max	medijana
Neproliferativna lezija	10.8	18.8	0.2	90.0	5.08
Proliferativna lezija bez atipije	6.6	14.4	0.2	63	2.52
Proliferativna lezija sa atipijom	4.7	1.7	3.5	5.9	4.69

- Postoji statistički značajna razlika između FLR i BIRADS UZ kategorije ($p=0.016$).
- Postoji statistički značajna razlika između FLR i Tsukuba score ($p<0.001$).

Dubina benignih lezija je iznosila od 5-30mm, sa srednjom vrednošću 12.6 ± 5.25 mm, medijanom 10mm.

Nije bilo statistički značajne razlike po grupama benignih promena (neproliferativna lezija, proliferativna lezija bez i sa atipijom) u odnosu na dubinu lezije ($p=0.681$).

Nije bilo statistički značajne razlike između dubine benigne lezije i Tsukuba score klasifikacije ($p=0.216$) i vrednosti FLR ($p=0.148$).

4.2.6. Mamografska prezentacija benignih promena

Mamografija je rađena kod svih bolesnica sa benignom promenom.

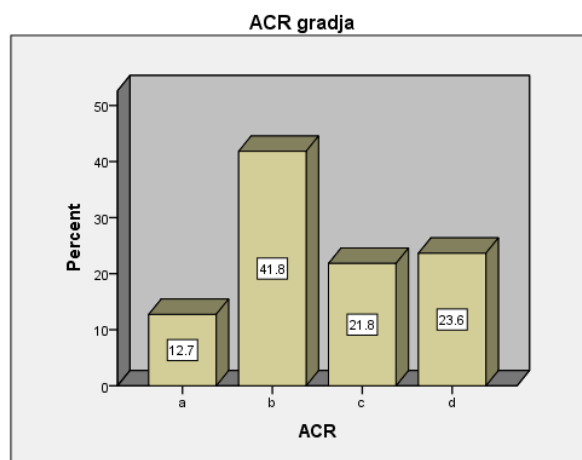
Veličina promene na mamografiji je iznosila 5-60mm, sa srednjom vrednošću 24.15 ± 15 mm, medijanom 20mm.

Pošto su neke bolesnice dolazile na zakazane kontrole tumor je mogao da se nađe na inicijalnom, drugom ili na trećem pregledu. Kod 33 (60.0%) pacijentkinje je benigni tumor utvrđen na inicijalnoj mamografiji, a kod redovno kontrolisanih, zbog *de novo* nalaza na mamografiji, na drugoj kod 15 (27.3%) pacijentkinja i trećoj mamografiji 3(5.5%) i četvrtoj 4 (7.3%) slučajeva sa statističkom značajnošću ($p < 0.001$).

Nije postojala statistička značajnost po grupama benignih promena u odnosu na mamografiju po redu u vreme dijagnostikovanja ($p=0.115$)

Učestalost gustine dojki na mamografiji u grupi sa benignim lezijama ($p=0.001$), je prikazana na grafikonu broj 25 . Najveću učestalost ima ACR b građa dojki i viđa se kod 23(41.8%) pacijentkinje, zatim ACR d kod 13 (23.6%), ACR c 12 (21.8%) i najniža učestalost je ACR a kod 7 (12.7%) bolesnica.

Grafikon broj 25. Mamografska distribucija gustine dojki u grupi benignih lezija



Mamografski nalaz je bio negativan kod 13 (23.6%) pacijentkinja, a pozitivan kod 42 (76.4%) pacijentkinja sa statistički značajnom razlikom ($p < 0.001$)

Od pozitivnih mamografija, na 26 (47.3%) je viđena tumorska senka, ($p = 0.004$), a 16 (29.1%) su imale druge mamografske znake patološkog procesa po BI RADS nomenklaturi.

Tumorska senka je analizirana po obliku, marginama i intenzitetu, pa je utvrđeno da je mamografska prezentacija po obliku bila statistički značajna ($p = 0.004$) kod benignih tumora, pri čemu je najčešći nalaz bila ovalna tumorska senka, na 15 (38.5%) mamografija, potom iregularna na 9 (23.1%) i svega 3.6% kružna.

Kada govorimo o marginama, postojala je statistički značajna razlika ($p = 0.026$) na mamografijama benignih lezija, sa najvećom učestalošću oštro ograničene tumorske senke kod 12 (30.8%), potom lezije "maskiranih" kontura kod 6 (15.4%) mamografija, mikrolobuliranih na 5 (12.8%), a stelatna senka samo kod jedne pacijentkinje (2.5%) mamografija.

Intenzitet tumorske senke ($p = 0.060$) u grupi benignih lezija je kod 13 (33.3%) bio intenziteta senke okolnog tkiva, niskog intenziteta kod 7 (18.0%), a najniže učestalosti je bila visokog intenziteta i sa sadržajem masti kod 3 (7.7%)

U našoj grupi pacijentkinja sa benignim nalazom, na mamografiji je pojava asimetrije bila statistički značajna ($p < 0.001$), i viđena je na 16 (29.1%) mamografija, od čega je najveća učestalost bila fokalne 9 (16.4%), regionalne kod 6 (10.9%) mamografija, a globalna samo na jednoj (1.8%) mamografiji.

Mikrokalcifikacije su u grupi benignih lezija bile prisutne u samo kod 5 pacijentkinja (9.1%) sa statističkom značajnošću ($p < 0.001$), od kojih su benigne morfologije bile na tri, a kod dve grube heterogene i fine pleomorfne mikrokalcifikacije ($p = 0.001$).

Prikaz narušene arhitektonike na mamografiji kod benignih lezija je bio statistički značajan ($p = 0.002$) sa prisustvom na 4 (7.3%) mamografije.

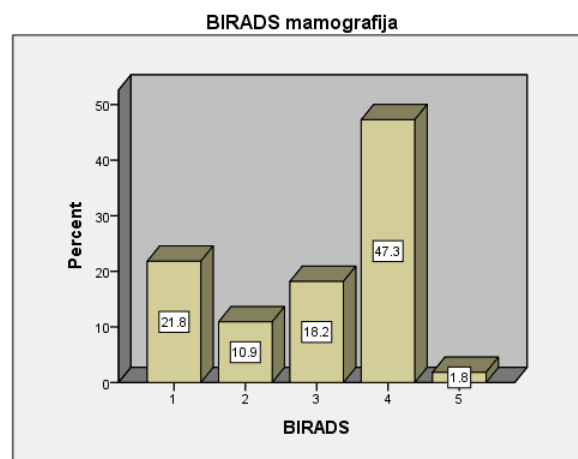
Statistički značajna ($p < 0.001$) je bila pojava sledećih mamografskih deskriptora u grupi benignih lezija (55): narušena arhitektonika na 4 (7.3%) mamografije, proširena senka duktusa na 4 (7.3%), retrahovana/zadebljala koža 3 (5.5%), retrahovana mamila 2 (3.6%), uvećane lgl na mamografiji kod 2 (3.6%)

Nijedan od ovih ispitivanih mamografskih parametara u grupi benignih lezija nije pokazao statistički značajnu razliku po grupama benignih promena (neproliferativne lezije, proliferativne lezije bez atipije i proliferativne lezije sa atipijom)

Učestalost po BI RADS klasifikaciji u grupi benignih lezija je statistički značajna ($p < 0.001$) i prikazana je na grafikonu br 26, dok nema statističke značajnosti po grupama benignih promena ($p = 0.115$)

Najveću učestalost imaju BI RADS 4, sa 26(47.3%) mamografija i BI RADS 1, 12(21.8%), potom BI RADS 3 kod 10 (18.2%), i najmanju BI RADS 5, na jednoj (1.8%) mamografiji.

Grafikon 26. Učestalost prema BI RADS klasifikaciji na mamografiji u grupi benignih lezija



Postoji statistički značajna razlika u lokalizaciji benign lezije na mamografiji ($P = 0.001$) sa najvećom učestalošću u GSK od 23 (41.8%), u GUK 8 (14.5%) i negativnom mamografijom u 13 slučajeva. U odnosu na grupe benignih lezija, bez statističke značajnosti po lokalizaciji na mamografiji ($p = 0.72$)

4.2.7. Komparacija elastografskog Tsukuba score sistema sa mamografskim deskriptorima benignih promena

- Postoji statistički značajna razlika ($p = 0.047$) u prisustvu tumorske senke na mamografiji prema Tsukuba score sistemu sa najviše tumorskih senki, koje su elastografski kvalifikovane kao TES 3.
- Tip senke na mamografiji je pokazao statistički značajnu razliku u odnosu na elastografski sistem ($p = 0.013$) sa najvećom učestalošću ovalnih senki elastografski benignih karakteristika.

- Postojala je statistički značajna razlika margina senke na mamografiji ($p=0.001$), sa najvećom učestalošću oštro ograničenih karakteristika TES 3.
- Nije bilo statistički značajne razlike u intenzitetu senke na mamografiji ($p=0.354$).
- Nije bilo statistički značajne razlike u prisustvu i tipu asimetrije na mamografiji ($p=0.196$), i pojavi proširene senke duktusa ($p=0.073$), i retrahovane mamile ($p=0.060$)
- Postojala je statistički značajna razlika u pojavi kalcifikacija na mamografiji u odnosu na elastografski sistem ($p=0.033$), najveće učestalosti TES 3.
- Bez statistički značajne razlike po tipu kalcifikacija (za benigne, $p=0.539$, a maligne, $p=0.171$) i distribuciji ($p=0.301$)
- Postojala je statistički značajna razlika u pojavi narušene arhitektonike ($p=0.021$), retrahovane i/ili zadebljale kože na mamografiji ($p=0.011$) i uvećanih limfnih nodusa na mamografiji ($p=0.051$) u odnosu na elastografske karakteristike
- Nije bilo statistički značajne razlike mamografske lokalizacije tumora u odnosu na elastografske kvalitativne karakteristike ($p=0.233$)
- Nije bilo statistički značajne razlike u odnosu na mamografsku građu dojki ($p=0.473$)
- Postojala je visoko statistički značajna razlika BI RADS kategorija u grupi benignih lezija u odnosu na elastografske karakteristike ($p<0.001$) sa najvećom zastupljenošću BI RADS 3 i 4 lezija koje imaju TES 3, što je prikazano na tabeli br 19.

Tabela broj 19. Tsukuba skor u odnosu na BI RADS kategorije benignih lezija

BI RADS	Tsukuba score					total	p
	1	2	3	4	5		
1	0	5	5	0	2	12	<0.001
2	3	1	0	2	0	6	
3	1	0	8	1	0	10	
4	0	1	10	10	5	26	
5	0	0	0	0	1	1	
Total	4	7	23	13	8	55	

4.3. Rezultati dobijeni u grupi malignih lezija

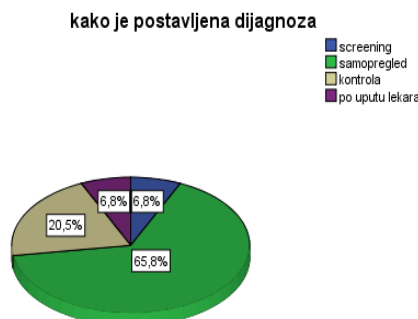
U grupi histološki potvrđene 73 maligne promene, najmlađa pacijentkinja je imala 24, a najstarija 84 godine. Prosečna starost u vreme postavljanja dijagnoze je iznosila 58 godina ($\bar{X}=58.3 \pm 13.7$ god) . Medijana je 62 godine (Tabela broj 20 .)

Tabela broj 20 . Deskriptivni parametri u grupi sa malignom promenom

	Minimum	Maksimum	Medijana	\bar{X}	SD
Uzrast	24	84	62	58.3	13.7

Od 73 bolesnice kojima je postavljena dijagnoza maligne promene, najviše je bilo bolesnica koje su samopregledom opipale promenu u dojci 48 (65.8%), zatim onih koje su došle na kontrolni pregled 15 (20.5%), koje su došle po uputu lekara i iz skrining programa – po 5 (6.8%)-grafikon broj 27.

Grafikon broj 27. Način postavljanja dijagnoze malignih lezija

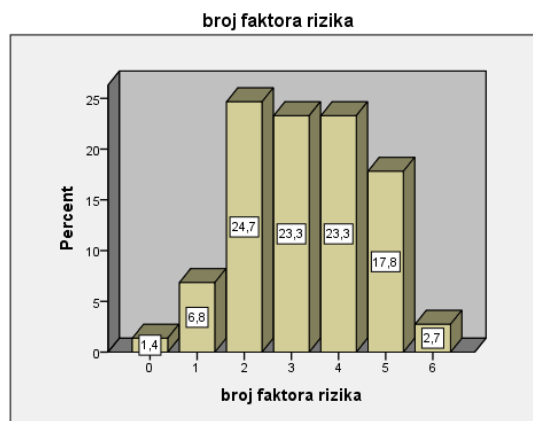


U grupi pacijentkinja sa malignom lezijom, ispitivani su poznati faktori rizika: rana menarha, kasna menopauza, starost pri prvom porođaju, nedojenje, lična i porodična pozitivna anamneza na karcinom dojke, mastitis, upotreba hormonske terapije, nerađanje dece, pušenje cigareta i gojaznost. Utvrđeno je da samo 1 (1.4%)pacijentkinja nije imale faktore rizika u anamnestičkim podacima, a 72 (98.6%) su imale neki od navedenih faktore rizika.

Na Grafikonu broj 28 je prikazana distribucija po broju faktora rizika, pa je dva faktora rizika imao najveći broj pacijentkinja u ovoj grupi, 18 (24.7%), a tri i četiri po 17 (23.3%)

pacijentkinja, 13 (17.8%) je imalo pet faktora rizika, a ukupno 6 je imalo 2 (2.7%) pacijentkinje.

Grafikon bro 28. Broj faktora rizika u grupi malignih lezija



U grupi od 73 definitivno potvrđene maligne lezije, biopsija širokom iglom je rađena u 43 (58.9%) slučajeva, a nije rađena kod 30(41.1%) slučajeva.

Biopsijom širokom iglom je dobijen maligni nalaz kod 41 (95.3%) lezije, a dve (4.7%) su biopsijom benigne, i to neproliferativne lezije (adenozna i hronična inflamacija).

U Tabeli br 21. je prikazana distribucija svih entiteta dobijenih biopsijom, sa najvećom učestalošću invazivnog dukalnog karcinoma od 31 (72.1%) i invazivnog lobularnog karcinoma 5 (11.6%).

Tabela broj 21. Distribucija patohistoloških nalaza pro biopsiam u grupi malignih lezija

PH nalaz	broj	Učestalost(%)
adenozna	1	2,3
hronicna inflamacija	1	2,3
DCIS	1	2,3
ductale	31	72,1
lobulare	5	11,6
tubulare	1	2,3
mucinosum	2	4,7
apocrinis	1	2,3
Total	43	100,0

Hirurška ekscizija je urađena kod 64(87.7%), a nije operisano 9 (12.3%) pacijentkinja do momenta zaključivanja rezultata ove teze, uglavnom iz ličnih razloga (izbor druge ustanove, odbijanje operacije, odlaganje operacije, i drugo), a i medicinskih (indikacija za neoadjuvantnu hemoterapiju, stanje pacijenta, komorbiditet) pa su patološki maligni rezultati dobijeni biopsijom kod ovih devet pacijentkinja smatrani definitivnim.

Prikaz distribucije definitivnih patohistoloških nalaza u grupi od 64 pacijentkinje u Tabeli broj 22 , gde je najveća učestalost invazivnog dukalnog karcinoma u broju od 44 (68.8%), invazivnog lobularnog karcinoma od 12 (18.8%) i mucinoznog karcinoma 4 (6.3%)

Tabela broj 22. Distribucija definitivnih malignih patohistoloških entiteta, operativno

PH nalaz	broj	Učestalost(%)	%
DCIS	1	1,6	1,4
ductale	44	68,8	60,3
lobulare	12	18,8	16,4
tubulare	2	3,1	2,7
mucinosum	4	6,3	5,5
apocrinis	1	1,6	1,4
Total	64	100,0	87,7
Biopsijom maligno	9		12,3
ukupno	73		100,0

Kod dve bolesnice benigna dijagnoza sa biopsije je nakon operacije preinačena u malignu i to:

1. Adenoza-biopsijom, a operacijom-invazivni lobularni karcinom. U ličnoj anamnezi: urađena poštedna operacija zbog karcinoma dojke pre 3 godine. Klinički nalaz negativan. MR pregledom dojki-sumnja na recidiv. Negativna mamografija. Rađen “second look” ultrazvuk, UZ 25mm, na dubini 10mm, ali je TES bio 5. Biopsijom dobijen rezultat adenoza, ali je zbog neusaglašenog nalaza upućena na operaciju-invazivni lobularni karcinom (definitivni PH nalaz)

2. Hronična inflamacija-biopsijom, a operacijom- invazivni duktalni karcinom. Neusaglašen nalaz-imidžingom maligno, a biopsijom-benigno, palpabilna od 15m, na UZ takođe 14mm, na dubini 10mm, ali je TES bio 5.

Kod 61 bolesnice sa malignom lezijom rađena je disekcija aksile i uzorak slat na patohistološku obradu. Ukupan broj limfnih žlezda iz pazuha koji je slat na patologiju je iznosio od 1-33 sa medijanom od 8 limfnih žlezda, tj. prosečno pri operaciji od 8.82 ± 7.8 . Pozitivne limfne žlezde nisu nađene kod 23 (37.7%) bolesnica. Broj pozitivnih limfnih žlezda se kretao do 11.

4.3.1. Klinička prezentacija malignih lezija

Prvi pregled kod svih bolesnica je palpatorni nalaz na dojčkama. Maligna promena se palpirala kod 55 (75.3%) bolesnica, a nije kod ukupno 18 (24.7%) bolesnica sa statistički značajnom razlikom ($p < 0.001$). Veličina malignih tumora palpatornim nalazom se kretala od 0-6 cm, sa medijanom od 2cm, tj prosečnom veličinom promene od 1.96 ± 1.5 cm. ($p = 0.064$)

Na Tabeli broj 23 je prikazana klinička klasifikacija veličine tumora.

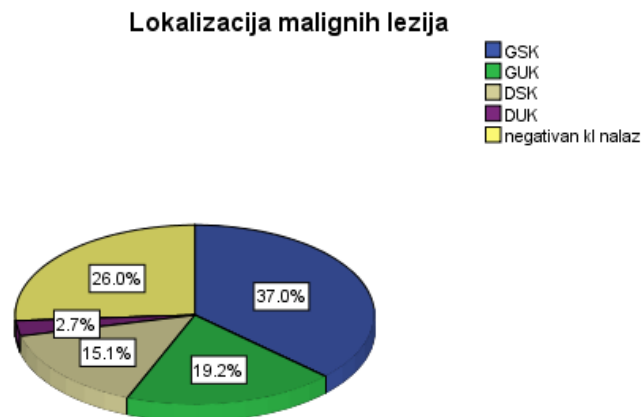
Tabela broj 23. Klinička klasifikacija veličine tumora (TNM)

cTu	Broj bolesnica	Procenat bolesnica
T0	1	1,4
T1	40	54,8
T2	28	38,4
T3	2	2,7
T4	2	2,7
Total	73	100,0

Maligna promena je nađena u levoj dojci kod 27 (37.0%) bolesnica, u desnoj kod 46 (63.0%), sa statistički značajnom ovom razlikom ($p < 0.001$).

Lokalizacija maligne promene (Grafikon 29) sa statistički značajnom distribucijom ($p < 0.001$) je bila najčešće u gornjem spoljnom kvadrantu kod 27 (37.0%), gornjem unutrašnjem kvadrantu kod 14 (19.2%) bolesnica, donjem spoljašnjem kvadrantu kod 11 (15.1%), donjem unutrašnjem kvadrantu 2 (2.7%) .

Grafikon broj 29. Lokalizacija malignih tumora



Status regionalnih limfnih nodusa je bio negativan kod 50 (68.5%) pacijentkinja.

Klinički određen status limfnih nodusa (cTNM) je prikazan u Tabeli broj 24 .

Tabela broj 24. Klinički status limfnih nodusa

cLn	Broj bolesnica	Procenat bolesnica
N0	50	68,5
N1	21	28,8
N2	2	2,7
Total	73	100,0

Postoji statistički značajna razlika u kliničkom stadijumu limfnih nodusa, pošto je najveći broj pacijentkinja imao klinički stadijum N0.

Metastaze nisu nađene (M0) kod 71 (97.3%) bolesnica, a M1 kod dve (2.7%), u pluća i mozak.

4.3.2. Ultrazvučna prezentacija malignih lezija

Ultrazvučni pregled sa elastografijom je rađen kod svih pacijentkinja sa malignim lezijama. Veličina malignih tumora na ultrazvuku ($p=0.091$) je iznosila od 3-60mm, sa medijanom od 17mm, tj prosečnom veličinom promene od 18.6 ± 11.14 mm.

Postojala je statistički značajna razlika u odnosu na građu dojke, po BI RADS klasifikaciji kod svih potvrđenih malignih promena ($p<0.001$), sa najvećom učestalošću sonografski heterogene građe, ACR c.

Tabela broj 25. Ultrazvučna građa dojki kod malignih lezija

UZ građa dojke	Broj bolesnica	Učestalost (%)	P
A	13	17,8	<0.001
B	12	16,4	
C	48	65,8	
	73	100,0	

U odnosu na oblik lezije na ultrazvuku (ovalni/kružni/iregularni) u grupi malignih lezija je postojala statistički značajna razlika ($p<0.001$)

Tabela broj 26. Oblik lezije na ultrazvuku kod malignih lezija

Oblik lezije	Broj bolesnica	Učestalost (%)	P
ovalni	2	2,7	<0.001
kružni	3	4,1	
iregularni	68	93,2	
	73	100,0	

Postojala je statistički značajna razlika u odnosu na orijentisanost malignih lezija na ultrazvuku ($p<0.001$)

Tabela broj 27. Ultrazvučna orijentisanost malignih lezija

Orijentisanost	Broj bolesnica	Učestalost (%)	P
vertikalna	69	94,5	<0.001
paralelna	4	5,5	
	73	100,0	

Postojala je statistički značajna razlika u odnosu na margine lezije na ultrazvuku u grupi malignih lezija ($p < 0.001$), tabela broj 28.

Tabela broj 28. Učestalost oštro/neoštro ograničenih malignih lezija

Margine	Broj bolesnica	Učestalost (%)	P
oštra	1	1,4	<0.001
neoštra	72	98,6	
	73	100,0	

Postojala je statistički značajna razlika ($p = 0.001$) u odnosu na tip lezije neoštrih kontura u grupi malignih promena sa najvećom zastupljenošću spikuliranih 31 (43.1%) i neoštro ograničenih 18 (25%), mikrolobuliranih 14 (19.4%), anguliranih 9 (12.5%).

Postojala je statistički značajna razlika u ehogenosti u grupi malignih lezija ($p < 0.001$), sa najvećom zastupljenošću hipoehogenih lezija 45 (62.5%) i heterogenih 26 (36.1%).

Postojala je statistički značajna razlika u posteriornim fenomenima u grupi malignih lezija ($p < 0.001$), sa najvećom učestalošću lezija sa posteriornim slabljenjem kod 45 (62.5%) i naizmeničnim kod 26 (36.1%).

Postojala je statistički značajna razlika u pojavi kalcifikacija u grupi malignih lezija ($p < 0.001$), sa najvećom učestalošću intratumorske lokalizacije kod 16 (21.9%), od 17 detektovanih.

Postojala je statistički značajna razlika u pojavi narušene arhitektonike u grupi malignih lezija ($p = 0.061$), sa učestalošću od 28 (38.4%) u grupi malignih lezija, a nije je bilo kod 45 (61.6%)

Postojala je statistički značajna razlika u duktalnoj patologiji u grupi malignih lezija ($p < 0.001$), sa prisustvom kod 13 slučajeva (17.8%), a nije je bilo kod 60 pacijentkinja (82.2%)

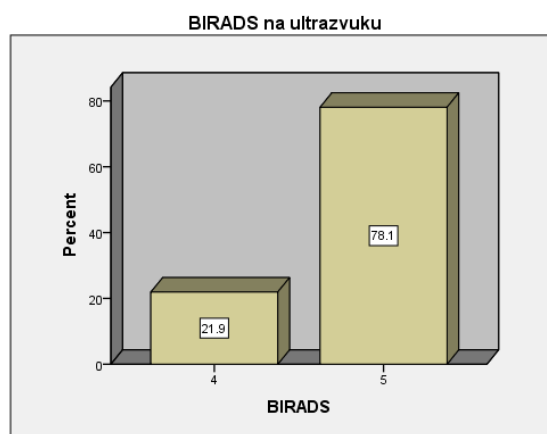
Postojala je statistički značajna razlika u promenama kože u grupi malignih lezija ($p < 0.001$), sa učestalošću od 27 (37%), a nije bilo promena kože kod 46 (63%) slučajeva.

Prisustvo perifokalnog edema u grupi malignih lezija je pokazalo statističku značajnost ($p < 0.001$), sa učestalošću od 54 (74%) lezija

Postojala je statistički značajna razlika u odnosu na vaskularizovanost malignih lezija ($p < 0.001$), sa pojavom interne vaskularizacije kod 68 (93.2%) lezija i rubne kod 1 (1.4%), a odsutne kod svega 4 (5.5%). Postojala je statistički značajna razlika u sonografskoj vizualizaciji limfnih nodusa u grupi malignih lezija ($p = 0.001$), sa učestalošću kod 22 (30.1%) pacijentkinje, a nisu se detektovali kod 51 (69.9%).

Postojala je statistički značajna razlika u odnosu na BI RADS klasifikaciju u grupi malignih promena ($p < 0.001$), sa najvećom distribucijom u grupi BI RADS 5 lezija od 57 (78.1%), i BI RADS 4 kod 16 (21.9%), Grafikon broj 30.

Grafikon broj 30. Distribucija malignih lezija po BI RADS klasifikaciji



4.3.3. Elastografska prezentacija malignih lezija

Srednja vrednost TES za grupu malignih promena iznosila je 4.71 ± 0.6 , sa medijanom 5.

Distribucija TES u celoj grupi je bila heterogena ($p < 0.001$). Najviše je bilo bolesnica TES 5, 56 (76.7%) i TES 4, 14 (19.2%).

Tabela broj 29. Tsukuba elastični skor (TES) u grupi malignih lezija

TES	Broj bolesnica	Učestalost (%)	P
2	1	1,4	<0.001
3	2	2,7	
4	14	19,2	
5	56	76,7	
Ukupno	73	100,0	

4.3.4. Komparacija elastografskog Tsukuba score sistema sa ultrazvučnim deskriptorima malignih promena

Analizom Tsukuba score sistema u odnosu na ultrazvučne karakteristike malignih lezija, utvrdili smo sledeće:

- Nije bilo statistički značajne razlike u ultrazvučnoj građi dojke u odnosu na Tsukuba skor sistem ($p=0.850$)
- Postoji statistički značajna razlika u odnosu na oblik maligne lezije na ultrazvuku ($p<0.001$) sa najvećom učestalošću iregularnih promena TES 5 (55) i TES 4 (12 lezija)
- U odnosu na ultrazvučnu orijentaciju maligne lezije, pokazana je statistički značajna razlika ($p<0.001$) sa najvećom učestalošću vertikalno orijentisanih TES 5 (54) i 4 (14).
- U odnosu na margine maligne lezije na ultrazvuku (oštro/neoštro), ne postoji statistički značajna razlika u odnosu na TES ($p=0.959$), ali je postojala statistički značajna razlika u odnosu na lezije različitih manifestacija neoštrih margina na ultrazvuku u odnosu na elastografsku klasifikaciju ($p=0.002$), sa najvećom zastupljenošću svih oblika u grupi skor 5
- U odnosu na ehogenost malignih lezija, nije postojala je statistički značajna razlika po Tsukuba score sistemu ($p=0.644$)

- Postojala je statistički značajna razlika posteriornih karakteristika malignih lezija u odnosu na elastografske karakteristike ($p < 0.001$), sa najvećom zastupljenošću lezija sa posteriornom atenuacijom i naizmeničnim posteriornim fenomenima, i to grupi 4 i 5
- Postojala statistički značajna razlika vaskularizovanosti u odnosu na Tsukuba skor ($p < 0.001$), sa najvećom učestalošću lezija hipervaskularizacije, gotovo u celini TES 4 i 5.
- Nije postojala statistički značajna razlika prisustva kalcifikacija u odnosu na Tsukuba score ($p = 0.959$), niti narušene arhitektonike ($p = 0.309$), promena duktusa ($p = 0.979$), kože ($p = 0.867$) i perifokalnog edema ($p = 0.366$)
- Postojala je statistički značajna razlika BI RADS klasifikovanih malignih lezija na ultrazvuku u odnosu na elastografski sistem ($p = 0.018$), sa najvećom učestalošću BI RADS 5 lezija, koje su bile TES 5.
- Postoji statistički značajna razlika u distribuciji malignih lezija po dubini ($p < 0.001$) sa najviše lezija na 10mm, 23 (31.5%), 15mm, 15 (20.5%) i 20mm, 16 (21.9%), ali bez statistički značajne razlike u odnosu na elastografski sistem ($p = 0.691$)

U grupi malignih lezija, vrednost Fat-Lesion ratio (FLR) je bila statistički značajna ($p = 0.013$) i iznosila od 0-100, srednja vrednost 24.5 ($\bar{X} = 24.5 \pm 23.8$) sa medijanom 16.

Postojala je statistički značajna razlika između distribucije FLR u odnosu na kategorije elastografskog sistema ($p = 0.031$)

4.3.5. Mamografska prezentacija malignih promena

Mamografija je rađena kod svih bolesnica sa malignom promenom.

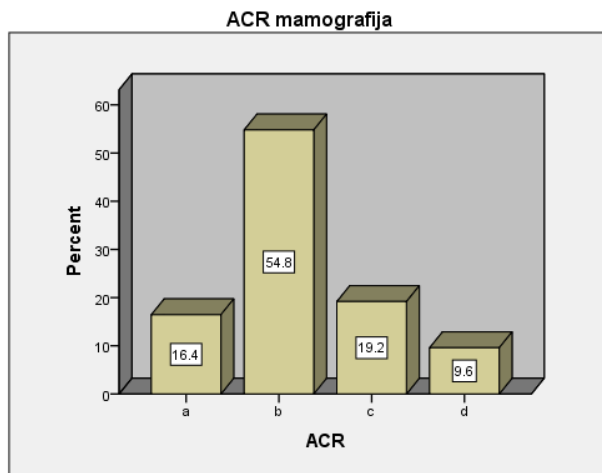
Veličina maligne promene na mamografiji je iznosila 5-100mm, sa srednjom vrednošću 26.14 ± 17.2 mm, medijanom 20mm.

S obzirom da su pojedine bolesnice dolazile na zakazane kontrole, tumor je mogao da se nađe na inicijalnom, drugom, trećem,... pregledu. Kod 50 (68.5%) pacijentkinje je maligni tumor utvrđen na inicijalnoj mamografiji, a kod redovno kontrolisanih, zbog *de novo* nalaza na mamografiji, na drugoj kod 12 (16.4%) pacijentkinja i trećoj mamografiji 7 (9.6%), četvrtoj 2 (2.7%) slučaja i na šestoj i osmoj kod po jedne (1.4%) pacijentkinje.

Učestalost gustine dojki na mamografiji u grupi sa malignim lezijama ($p < 0.001$), prema ACR klasifikaciji su prikazane na grafikonu broj 31. Najveću učestalost ima ACR b građa dojki,

kod 40(54.8%) pacijentkinje, zatim ACR c kod 14 (19.2%), ACR a, 12 (16.4%) i najniža učestalost je ACR d, kod 7 (9.6%) bolesnica

Grafikon broj 31. Mamografska distribucija gustine dojki



Mamografski nalaz je bio negativan kod 2 (2.7%) pacijentkinje sa malignom lezijom, a pozitivan kod 71 (97.3%) pacijentkinja sa statistički značajnom razlikom ($p < 0.001$).

Od svih mamografija pacijentkinja sa malignom lezijom, 52 (71.2%) imalo tumorsku senku, ($p < 0.001$), a 19 (26.0%) su imale druge mamografske znake patološkog procesa po BI RADS nomenklaturi.

Tumorska senka je analizirana po obliku, marginama i intenzitetu, pa je utvrđeno da je mamografska prezentacija po obliku bila statistički značajna ($p < 0.001$) kod malignih tumora, pri čemu je najčešći nalaz bila iregularna tumorska senka, na 49 (67.1%)mamografija.

Kada govorimo o marginama, postojala je statistički značajna razlika ($p < 0.001$) na mamografijama malignih lezija, sa najvećom učestalošću stelatne tumorske senke kod 33 (62.3%), mikrolobulirane na 13 (24.5%) , neoštro ograničena na 6 (11.3) mamografija.

Postojala je statistički značajna razlika u intenzitet tumorske senke ($p < 0.001$) u grupi malignih lezija je kod 39 (72.2%) bio visokog intenziteta, intenziteta okolnog tkiva kod 9 (16.7%), niskog intenziteta na 4 (7.4%)mamografije.

U našoj grupi pacijentkinja sa malignim nalazom, na mamografiji je pojava asimetrije bila statistički značajna ($p < 0.001$), i viđena je na 24 (32.9%) mamografije, od čega je najveća učestalost bila fokalne 13(17.8%) , regionalne kod 11 (15.1%) mamografija.

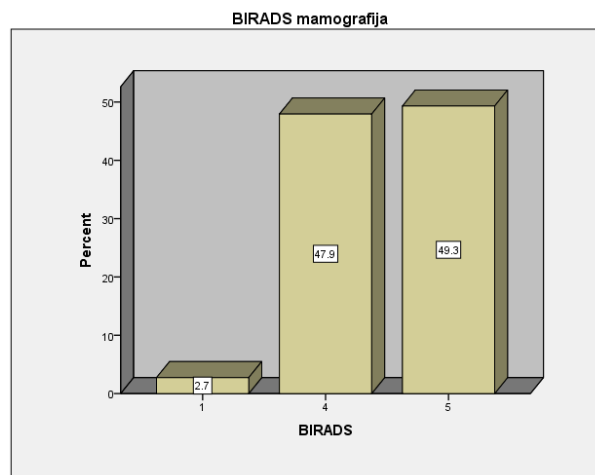
Mikrokalcifikacije su u grupi malignih lezija bile prisutne kod 23 pacijentkinje (31.5%) sa statističkom značajnošću ($p < 0.001$), i sa statistički značajnom razlikom u grupi kalcifikacija maligne morfologije ($p < 0.001$), sa najvećom učestalošću finih pleomorfnih mikrokalcifikacija, kod 15 (65.2%), a po distribuciji ($p = 0.001$), najčešće grupisane kod 12 (52.2%) i segmentne kod 6 (26.1%) i bez statistički značajne razlike u grupi mamografski benignih kalcifikacija ($p = 0.779$).

Prikaz narušene arhitektonike na mamografiji kod malignih lezija je bio statistički značajan ($p < 0.001$) sa prisustvom na 26 (35.6%) mamografija, a nije je bilo na 45 (61.6%).

Statistički značajna ($p < 0.001$) je bila pojava sledećih mamografskih deskriptora u grupi malignih lezija : proširena senka duktusa na 6 (8.2%), retrahovana/zadebljala koža 20 (27.4%), retrahovana mamila 5 (6.8%), uvećane lgl na mamografiji kod 6 (8.2%) i pojava novih tumorskih senki na 23 (31.5%) mamografije

Učestalost po BI RADS klasifikaciji u grupi malignih lezija. je statistički značajna ($p < 0.001$) i prikazana je na grafikonu br. 32., gde se uočava da najveću učestalost ima BI RADS 5, sa 36(49.3%) mamografija i BI RADS 4, 35(47.9%), a najmanju BI RADS 1 na 2 (2.7%) mamografije.

Grafikon broj 32. Učestalost prema BI RADS klasifikaciji na mamografiji



Lokalizacija maligne lezije na mamografiji pokazuje statistički značajnu razliku ($p = 0.001$) sa najvećom učestalošću u GSK od 38 (52.1%), u GUK 19(26.0%), DSK u 11 (15.1%), DUK 3 (4.1%) i negativnom mamografijom u 2 (2.7%) slučajeva.

4.3.6. *Komparacija elastografskog Tsukuba score sistema sa mamografskim deskriptorima malignih promena*

- Postoji statistički značajna razlika ($p=0.001$) u prisustvu tumorske senke na mamografiji u odnosu na elastografski sistem sa najvećom učestalošću tumorskih senki, sa TES 4 i 5.
- Tip senke na mamografiji je pokazao statistički značajnu razliku u odnosu na elastografski sistem ($P<0.001$) sa najviše iregularnih senki elastografski malignih karakteristika.
- Postojala je statistički značajna razlika tipa margina ($p<0.001$), u odnosu na elastografski sistem, sa najvećom učestalošću stelnih senki, TES 5.
- Intenzitet senke na mamografiji je pokazao statistički značajnu razliku ($p<0.001$) sa najvećom učestalošću senki visokog intenziteta, elastografski malignih karakteristika
- Postojala je statistički značajna razlika u prisustvu i tipu asimetrije na mamografiji ($p=0.003$), sa najvećom učestalošću fokalne asimetrije u grupi malignih elastografskih lezija.
- Postojala je statistički značajna razlika u prisustvu kalcifikacija ($p=0.001$) sa najviše sa TES 5
- Bez statistički značajne razlike za benigne kalcifikacije, $p= 0.135$, sa statistički značajnom razlikom za maligne kalcifikacije, $p=0.001$) sa najviše finih pleomorfnih u grupi 5 i za distribuciju ($p=0.005$) sa najviše grupisanih u skor 5.
- Postojala je statistički značajna razlika u prisustvu narušene arhitektonike ($p=0.003$), proširene senke duktusa ($p=0.007$), retrahovane i/ili zadebljale kože na mamografiji ($p=0.005$), retrahovane mamile ($p=0.008$), uvećanih limfnih nodusa na mamografiji ($p=0.002$)
- Nije bilo statistički značajne razlike mamografske lokalizacije tumora u odnosu na elastografske kvalitativne karakteristike ($p=0.954$)
- Nije bilo statistički značajne razlike u odnosu na mamografsku građu dojki ($p=0.348$)
- Postojala je statistički značajna razlika BI RADS kategorija u grupi malignih lezija u odnosu na skor sistem ($p=0.003$), Tabela broj 30.

Tabela broj 30. Tsukuba skor u odnosu na BI RADS kategorije malignih lezija

BI RADS	Tsukuba score					
	2	3	4	5	Total	p
1	0	1	0	1	2	0.003
4	0	1	5	29	35	
5	1	0	9	26	36	
total	1	2	14	56	73	

Nije bilo statistički značajne razlike ($p=0.879$), Tsukuba skor sistema u odnosu na rednu mamografiju u vreme dijagnostikovanja maligne lezije

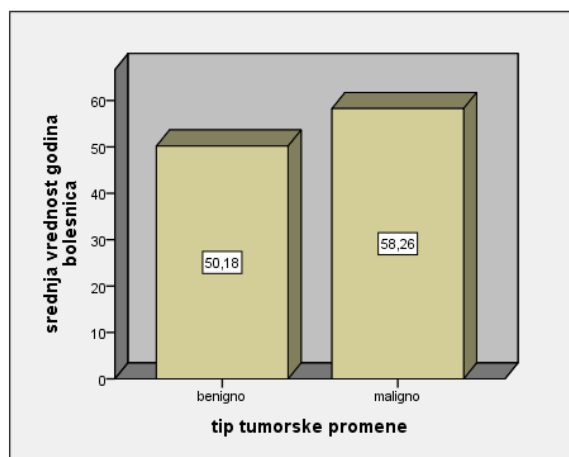
Postojala je statistički značajna razlika ($p=0.001$) u pozitivnosti mamografije u odnosu na skor sistem, pa je najviše bilo pozitivnih mamografija TES 4.

4.4. Korelacije rezultata benignih i malignih lezija

4.4.1. Opšte osobine grupe (deskriptivni parametri, faktori rizika)

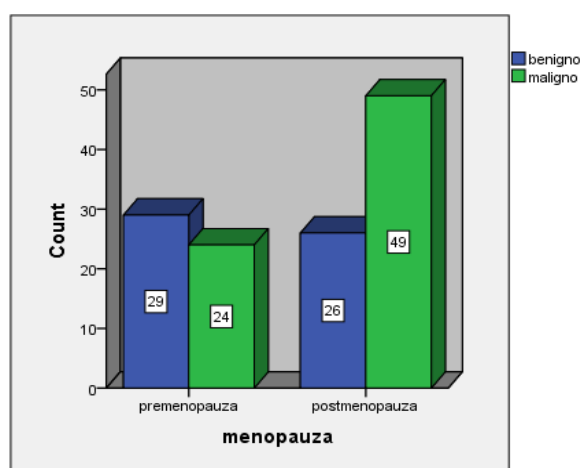
Postojala je statistički značajna razlika u starosti bolesnica sa benignom u odnosu na starost bolesnica sa malignom promenom ($p=0.002$), pri čemu je srednja vrednost godina u grupi benignih lezija iznosila 50.18, a u grupi malignih 58.26 godina, što je prikazano na Grafikonu 33.

Grafikon broj 33. Starost u odnosu na tip lezije



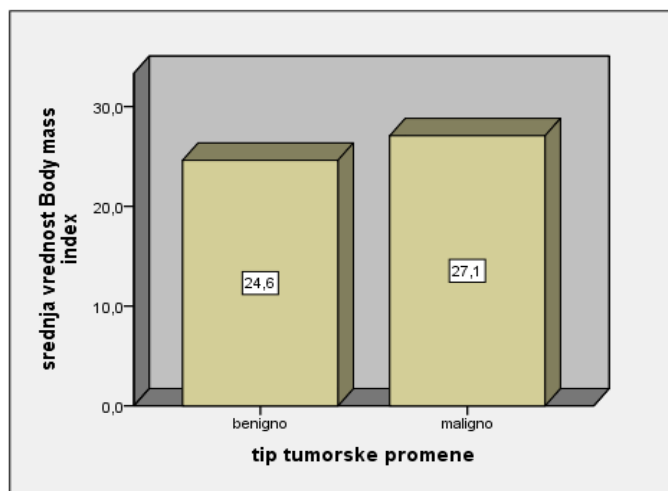
Pacijentkinje statistički značajno razlikovale po menopauznom statusu ($p=0.030$), sa učestalošću benignih lezija od 29 (52.7%) u grupi premenopauznih, a 26 (47.3%) u grupi postmenopauznih pacijentkinja. Malignih lezija je bilo najviše kod postmenopauznih pacijentkinja, i to 49 (67.1%), a kod premenopauznih 32.9%, što je prikazano na Grafikonu broj 34.

Grafikon broj 34. Menopauzni status u odnosu na tip lezije



Bolesnice su se statistički značajno razlikovale i po BMI ($p=0.009$) sa srednjom vrednošću od 27.1 u grupi pacijentkinja sa malignom lezijom, a 24.6 sa benignom lezijom. Grafikon broj 35.

Grafikon broj 35. BMI u odnosu na benigne i maligne lezije

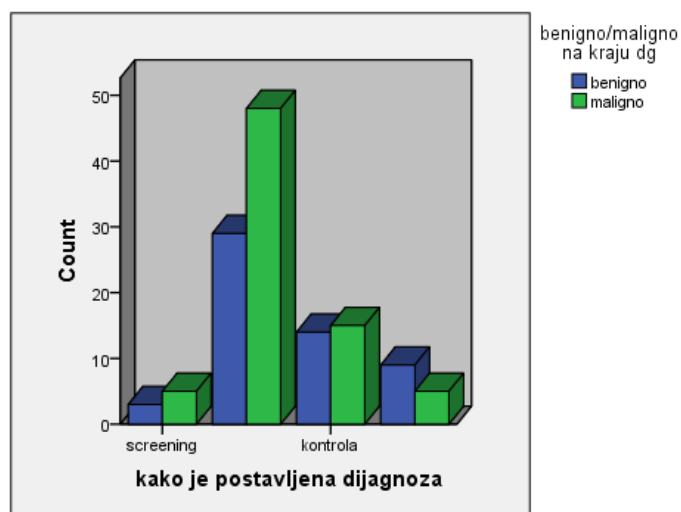


Poznati ispitivani faktori rizika (rana menarha, kasna menopauza, starost pri prvom porođaju, nedojenje, lična i porodična pozitivna anamneza na karcinom dojke, mastitis, upotreba hormonske terapije, nerađanje dece, pušenje cigareta i gojaznost) bili su prisutni i kod bolesnica sa benignom i malignom promenom bez statističke značajnosti u njihovom prisustvu i broju ($p>0.05$).

Od svih posmatranih parametara jedini statistički značajan faktor rizika za malignu promenu bila je gojaznost ($p=0.032$).

Nije bilo statistički značajne razlike u načinu postavljanju dijagnoze ($p=0.271$), prikazano na Grafikonu broj 36.

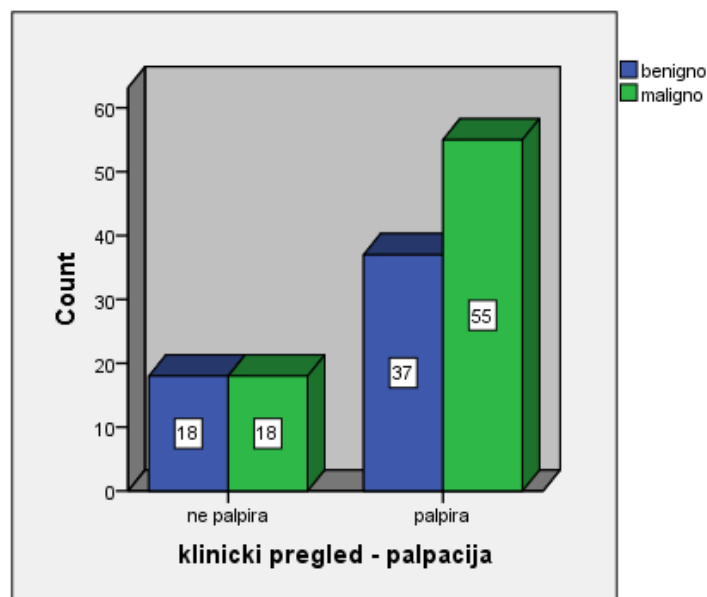
Grafikon broj 36. Način postavljanja dijagnoze kod benignih i malignih lezija



4.4.2. Klinička prezentacija benignih u odnosu na maligne lezije

Nije postojala statistički značajna razlika u palpatornom nalazu benignih u odnosu na maligne promene (p=0.328), što je prikazano na Grafikonu broj 37

Grafikon broj 37. Palpatorni nalaz benignih u odnosu na maligne lezije



Senzitivnost palpacije kao metode iznosi 75%, dok je specifičnost 33%. Lažno negativnih nalaza ima 25%, lažno pozitivnih 67%. Pozitivna prediktivna vrednost iznosi 59%, a negativna prediktivna vrednost 50%. Tačnost metode iznosi 57%.

Postojala je statistički značajna razlika u veličini benignih u odnosu na maligne promene samo palpatornom metodom, dok se ultrazvučno i mamografski merena veličina se nije razlikovala.

Tabela broj 31. Veličina benignih u odnosu na maligne lezije

	Benigno vs maligno	Broj	\bar{X}	SD	P
Veličina palpacijom	benigno	55	13.05	11.362	0.007
	maligno	73	19.59	14.808	

4.4.3. Ultrazvučna prezentacija benignih u odnosu na maligne lezije

Nije bilo statistički značajne razlike u ultrazvučnoj građi dojke benignih u odnosu na maligne lezije ($p=0.12$).

Postojala je statistički značajna razlika oblika benignih u odnosu na maligne lezije na ultrazvučnom pregledu ($p<0.001$), prikazano na Tabeli broj 32.

Tabela broj 32. Oblik benignih u odnosu na maligne lezije

Oblik lezije	benigno	maligno		P
ovalni	28	2	30	<0.001.
kružni	4	3	7	
iregularni	23	68	91	
	55	73	128	

Postojala je statistički značajna razlika orijentisanosti benignih lezija u odnosu na maligne lezije na ultrazvučnom pregledu ($p<0.001$), što je prikazano Tabelom broj 33.

Tabela broj 33. Orijetisanost benignih u odnosu na maligne lezije

orijentisanost	benigno	maligno		P
vertikalna	17	69	86	<0.001.
paralelna	38	4	42	
	55	73	128	

Postojala je statistički značajna razlika po izgledu margina benignih lezija u odnosu na maligne lezije na ultrazvučnom pregledu ($p<0.001$), prikazano na Tabeli broj 34.

Tabela broj 34. Margine benignih u odnosu na maligne lezije

marginata	benigno	maligno	Ukupno	P
Oštra	22	1	23	<0.001.
Neoštra	33	72	105	
	55	73	128	

U grupi lezija neoštirih ivica na ultrazvuku, podvrste su pokazivale statistički značajnu razliku benignih u odnosu na maligne lezije ($p < 0.001$), na Tabeli broj 35.

Tabela broj 35. Distribucija neoštirih margina kod benignih i malignih lezija

	benigno	maligno		P
neoštra	11	18	29	<0.001.
angulirana	2	9	11	
mikrolobulirana	19	14	33	
spikulirana	1	31	32	
	33	72	105	

Lezije nisu pokazivale statistički značajnu razliku u ehogenosti u odnosu na tip lezije ($p = 0.1$) Postojala je statistički značajna razlika u ultrazvučnom prikazu posteriornih fenomena benignih u odnosu na maligne lezije ($p < 0.001$), prikazano Tabelom broj 36

Tabela broj 36. Distribucija posteriornih akustičnih fenomena u odnosu na tip lezije

Posteriorni fenomeni	benigno	maligno	Ukupno	P
nema	6	0	6	<0.001
pojaćanje	18	1	19	
slabljenje	7	45	52	
naizmenićni	23	26	49	
	54	72	126	

Postojala je statistički značajna razlika u sonografski detektovanim kalcifikacijama kod benignih u odnosu na maligne lezije ($p=0.008$), što je prikazano Tabelom broj 37.

Tabela broj 37. Distribucija kalcifikacija u odnosu na tip lezije

kalcifikacije	benigno	maligno		P
nema	51	56	107	0.008
U tumoru	2	16	18	
Van tumora	2	0	2	
intraduktalne	0	1	1	
	55	73	128	

Prisustvo/odsustvo narušene arhitektonike je pokazvalo statistički značajnu razliku u odnosu na tip lezije ($p<0.001$), što je prikazano Tabelom broj 38.

Tabela broj 38. Prisustvo narušene arhitektonike kod benignih i malignih lezija

Narušena arhitektonika	benigno	maligno		P
nema	50	45	95	<0.001
ima	5	28	33	
	55	73	128	

Sonografski znaci promena u duktusima nisu pokazali statistički značajnu razliku u odnosu na definitivni patohistološki nalaz ($p=0.609$)

Postojala je statistički značajna razlika u sonografski detektovanim promenama kože u odnosu na tip lezije ($p=0.001$), na tabeli broj 39.

Tabela broj 39. Promene kože na ultrazvuku u odnosu na tip lezije

Promene kože	benigno	maligno	Ukupno	P
nema	50	46	96	0.001.
ima	5	27	32	
	55	73	128	

Postojala je statistički značajna razlika u pojavi perifokalnog edema na ultrazvuku u odnosu na tip lezije ($p < 0.001$), na Tabeli broj 40.

Tabela broj 40. Distribucija perifokalnog edema u odnosu na tip lezije

edem	benigno	maligno	Ukupno	P
nema	49	19	68	<0.001
ima	6	54	60	
	55	73	128	

Postojala je statistički značajna razlika u pojavi i tipu vaskularizovanosti na ultrazvuku u odnosu na tip lezije ($p < 0.001$), na tabeli broj 41.

Tabela broj 41. Vaskularizovanost lezija u odnosu na tip lezije

vaskularizovanost	benigno	maligno		P
odsutna	22	2	26	<0.001
interna	14	68	82	
rubna	19	1	20	
	55	73	128	

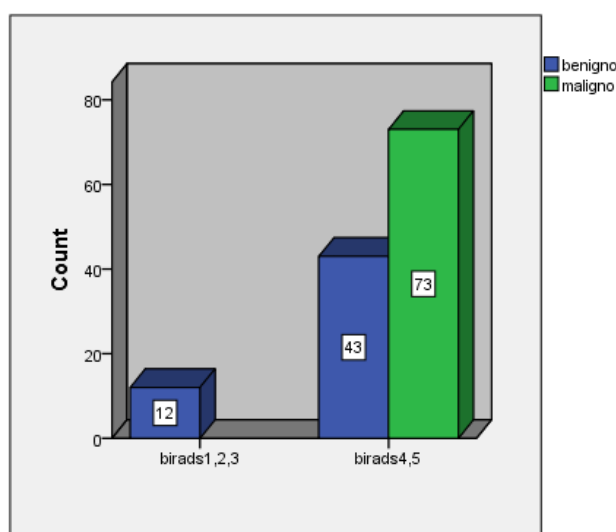
Postojala je statistički značajna razlika u sonografskoj vizualizaciji limfnih nodusa u odnosu na tip lezije ($p < 0.001$), na Tabeli broj 42.

Tabela broj 42. Distribucija limfnih nodusa u odnosu na tip lezije

Ln	benigno	maligno	Ukupno	P
nema	53	51	104	<0.001
Ima	2	22	24	
	55	73	128	

Sonografska BI RADS klasifikacija je pokazala statistički značajnu razliku benignih u odnosu na maligne lezije ($p < 0.001$), prikazano na Grafikonu broj 38

Grafikon broj 38. BI RADS klasifikacija u odnosu na tip lezije

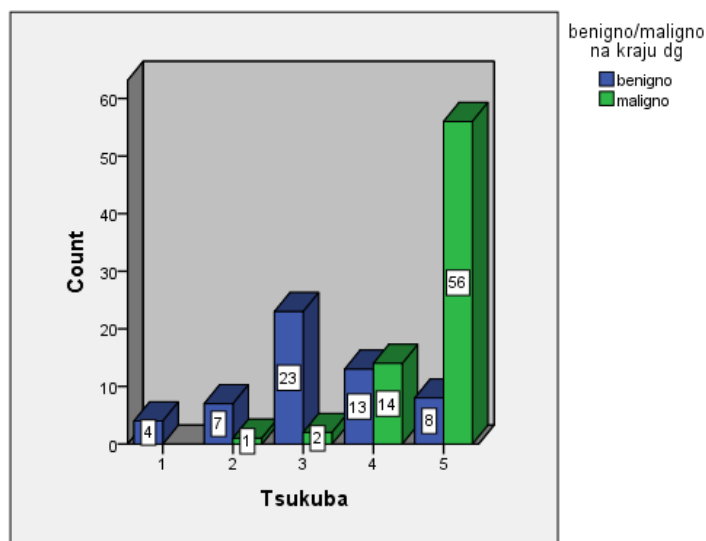


Senzitivnost ultrazvuka kao metode iznosi 100% dok je specifičnost 21.8%. Lažno negativnih nalaza ima 0%, lažno pozitivnih 78.2%. Pozitivna prediktivna vrednost iznosi 62.9%, a negativna prediktivna vrednost 100%. Tačnost metode iznosi 66.4%.

4.4.4. Elastografska prezentacija benignih u odnosu na maligne lezije

Postojala je visoko statistički značajna razlika TES-a benignih u odnosu na maligne ($p < 0.001$), na Grafikonu broj 39.

Grafikon broj 39. Distribucija vrednosti TES u odnosu na tip lezije



Postojala je visoko statistički značajna razlika benignog TES u odnosu na maligni TES, između benignih i malignih lezija ($p < 0.001$), što je prikazano u Tabeli broj 43.

Tabela broj 43. TES u odnosu na tip lezije

		benigno	Maligno	ukupno
TES benigni/maligni	TES 1, 2, 3	34	3	37
	TES 4, 5	21	70	91
		55	73	128

ROC kriva Tsukuba elastografskog skora pokazuje sledeće osobine: AUC 0.866, $p < 0.001$, 95% CI 0.797-0.934, što je prikazano na Grafikonu

Senzitivnost Tsukuba elastografskog skora pri graničnoj vrednosti manje od 4 iznosi 95%, dok je specifičnost 61.8%. Lažno negativnih nalaza ima 5%, lažno pozitivnih 28.2%. Pozitivna prediktivna vrednost iznosi 76.9%, a negativna prediktivna vrednost 91.9%. Tačnost metode iznosi 81.3%. (Grafikon broj 40 i Tabela broj 44)

Senzitivnost Tsukuba elastografskog skora pri graničnoj vrednosti 5 se smanjuje i iznosi 76.7%, čime se povećava procenat lažno negativnih nalaza na 23.3%. Na ovu vrednost specifičnost raste na 85.4%, i lažno pozitivni procenat nalaza pada na 14.6%. Pozitivna prediktivna vrednost iznosi 87.5%, a negativna prediktivna vrednost na 73.4%. Tačnost metode iznosi 80.5%.

Stoga se iz rezultata ove serije bolesnika, kao i izgleda ROC krive, može zaključiti da bi idealni Tsukuba elastografski skor za razlikovanje benignih od malignih promena bio nešto veći od 4. Međutim, s obzirom da se TES određuje kao ceo broj, granična vrednost treba da bude 4 i da se uz ovaj kvalitativni parametar koristi dodatna metoda.

Grafikon broj 40. ROC analiza TES

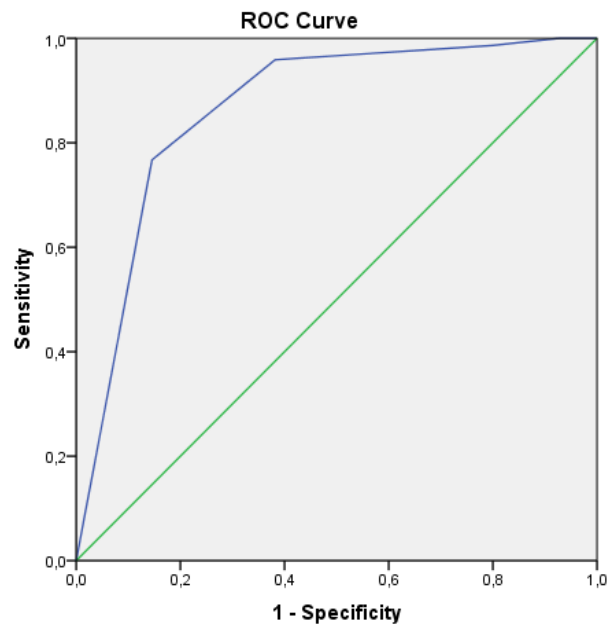
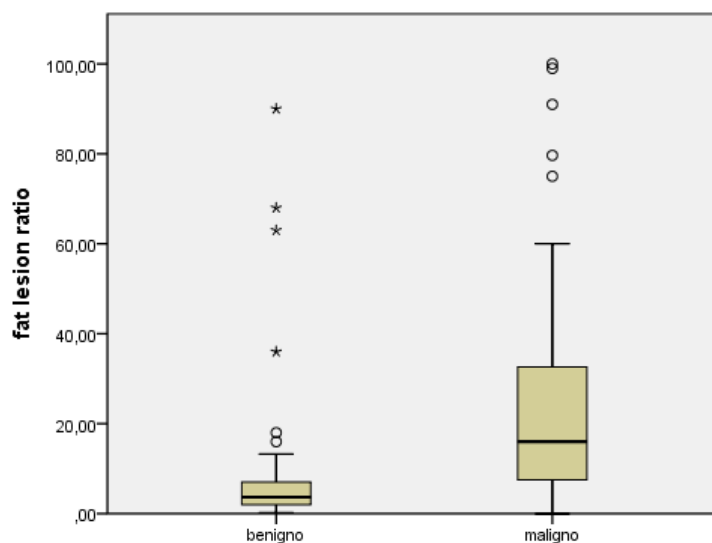


Tabela broj 44. Senzitivnost i specifičnost elastografije pri određenim vrednostima TES

TES	senzitivnost	1-specifičnost
,00	1,000	1,000
1,50	1,000	,927
2,50	,986	,800
3,50	,959	,382
4,50	,767	,145
6,00	,000	,000

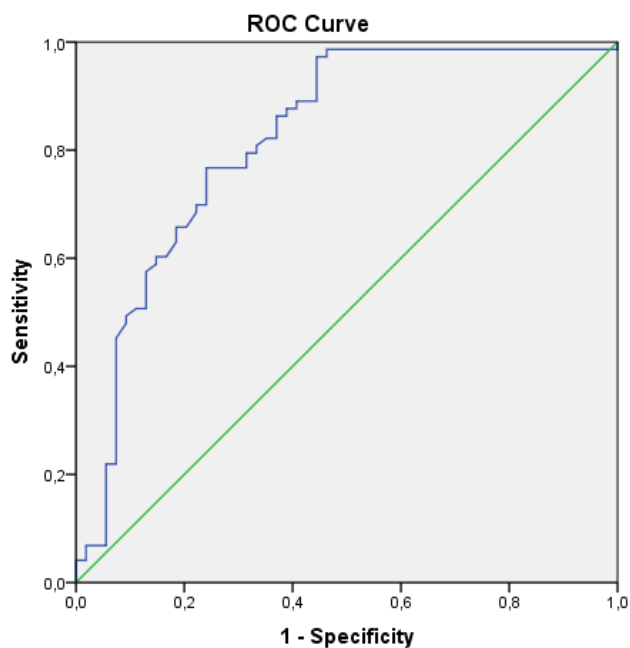
Postoji statistički značajna razlika u FLR između benigne i maligne promene ($p < 0.001$), što je prikazano na Grafikonu broj 41.

Grafikon broj 41. Distribucija FLR vrednosti benignih i malignih lezija



ROC kriva za FLR malignih lezija ima AUC 0.820, $p < 0.001$, 95%CI 0.742-0.898. Najbolja granična vrednost je na tački FLR 4.27, gde je senzitivnost 97.3%, a specifičnost 55.6%; lažno negativnih nalaza 2.7%, lažno pozitivnih 44.7%, pozitivna prediktivna vrednost 74.7%, negativna prediktivna vrednost 93.8%. Tačnost metode iznosi 78.9%. (Grafikon broj 42)

Grafikon broj 42. ROC analiza FLR vrednosti



4.4.5. Mamografska prezentacija benignih u odnosu na maligne lezije

Nije postojala statistički značajna razlika vrste lezije u odnosu na mamografiju po redu kojom je dijagnostikovana lezija ($p=0.340$)

Postojala je statistički značajna razlika u mamografskom nalazu (pozitivan/negativan) u odnosu na tip lezije ($p<0.001$), prikazano na Tabeli broj 45.

Tabela broj 45. Mamografski nalaz (pozitivan/negativan) kod benignih i malignih lezija

Mamografski nalaz	benigno	maligno		p
negativan	13	2	15	<0.001.
pozitivan	42	71	113	
	55	73	128	

Postojala je statistički značajna razlika u prisustvu tumorske senke u odnosu na tip lezije ($p=0.001$), prikazano Tabelom broj 46.

Tabela broj 46. Prisustvo tumorske senke u odnosu na tip lezije

Tumorska senka	benigno	maligno	
Ima	26	52	113
Nema	16	19	35
Negativna mamografija	13	2	15
	55	73	128

Postojala je statistički značajna razlika po obliku tumorske senke u odnosu na tip lezije ($p=0.001$), što je prikazano Tabelom broj 47.

Tabela broj 47. Oblik tumorske senke na mamografiji u odnosu na tip lezije

Oblik tumorske senke	benigno	maligno		p
Ovalna	15	2	17	0.001
Kružna	2	1	3	
Iregularna	9	49	58	
Negativna mamografija	13	2	15	
	49	54	103	

Postojala je visoko statistički značajna razlika margina tumorske senke u odnosu na tip lezije ($p < 0.001$), prikazano tabelom broj 48.

Tabela broj 48. Margine senki na mamografiji u odnosu na tip lezije

Margine	benigno	maligno		p
Oštra	15	2	17	<0.001
U sumaciji	2	1	3	
Mikrolobulirana	9	49	58	
Neoštra	2	6	8	
Spikulirana	1	33	34	
Negativna mamografija	13	2	15	

Postojala je visoko statistički značajna razlika intenziteta senke na mamografiji u odnosu na vrstu lezije ($p < 0.001$), jer je najveća učestalost senki visokog intenziteta bila u grupi malignih lezija, a senki intenziteta okolnog parenhima i nižeg u grupi benignih lezija.

Prisustvo asimetrije na mamografiji, kao i tipa je pokazalo statistički značajnu razliku benignih u odnosu na maligne lezije ($p = 0.005$), sa najvećom učestalošću fokalne i regionalne asimetrije u grupi malignih lezija.

Postojala je visoko statistički značajna razlika prisustva mikrokalcifikacija na mamografiji, morfološkog tipa malignih calcifikacija u odnosu na tip lezije ($p < 0.001$), i distribucije malignih calcifikacija ($p < 0.001$), najvećom učestalošću grupisanih i segmentnih finih pleomorfni mikrokalcifikacija u grupi malignih lezija, ali bez značajnosti prisustva benignih calcifikacija u odnosu na tip lezije (0.103)

Postojala je visoko statistički značajna razlika ($p < 0.001$) prisustva narušene arhitektonike i retrahovane/zadebljale kože na mamografiji u odnosu na tip lezije.

Nije bilo statistički značajne razlike u lokalizaciji benignih u odnosu na maligne lezije ($p = 0.068$).

Mamografska građa dojki ne pokazuje statistički značajnu razliku u odnosu na tip lezije ($p = 0.143$)

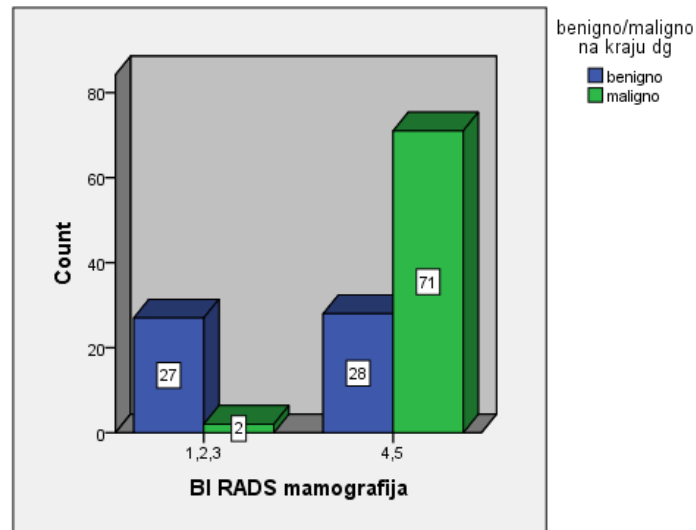
Mamografska BI RADS klasifikacija dojki pokazuje statistički značajnu razliku ($p < 0.001$) benignih u odnosu na maligne lezije, što je prikazano Tabelom broj 49.

Tabela broj 49. Mamografska BI RADS klasifikacija u odnosu na tip lezije

BI RADS klasifikacija		benigno	maligno	ukupno	$p < 0.001$
	1	12	2	14	
		21.8%	2.7%	10.9%	
	2	6	0	6	
		10.9%	0.0%	4.7%	
	3	10	0	10	
		18.2%	0.0%	7.8%	
	4	26	35	61	
		47.3%	47.9%	47.7%	
	5	1	36	37	
1.8%		49.3%	28.9%		
	55	73	128		
	100,0%	100,0%	100,0%		

Postoji visoko statistički značajna razlika BI RADS mamografskih grupa (benigne-BI RADS 1,2,3 i maligne-BI RADS 4, 5) benignih u odnosu na maligne lezije($p<0.001$), što je prikazano Grafikonom broj 43.

Grafikon broj 43. BI RADS mamografske grupe u odnosu na tip lezije



Senzitivnost mamografije u razlikovanju benignih od malignih tumora iznosi 97.3% dok je specifičnost 41.9%. Lažno negativnih nalaza ima 2.7%, lažno pozitivnih 50.9%. Pozitivna prediktivna vrednost iznosi 71.7%, a negativna prediktivna vrednost 93.1%. Tačnost metode iznosi 76.6%.

4.4.6. *Kombinacija imidžing metoda u diferencijaciji benignih i malignih lezija*

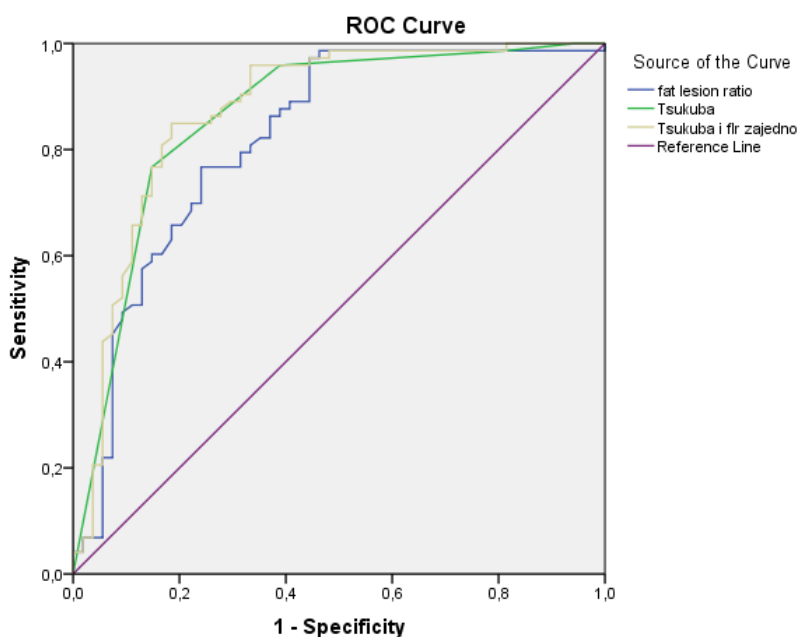
Na Tabeli broj 50. je prikazana komparacija senzitivnosti, specifičnosti, lažno negativnih (LN) i lažno pozitivnih nalaza (LP), pozitivnih (PPV) i negativnih (NPV) prediktivnih vrednosti i tačnosti za palpatorni pregled, ultrazvuk, Tsukuba elastografski skor, FLR i mamografiju u diferencijaciji benignih od malignih lezija

Tabela broj 50. Zbirna tabela

	Senzitivnost	Specifičnost	LN	LP	PPV	NPV	tačnost
Palpacija	75%	33%	25%	67%	59%	50%	57%
Ultrazvuk	100%	21.8%	0%	78.2%	62.9%	100%	66.4%
TES	95%	61.8%	5%	28.2%	76.9%	91.9%	81.3%
FLR	63%	81.5%	34.3%	18.5%	82.8%	63.8%	56.2%
Mamografija	97.3%	41.9%	2.7%	50.9%	71.7%	93.1%	76.7%

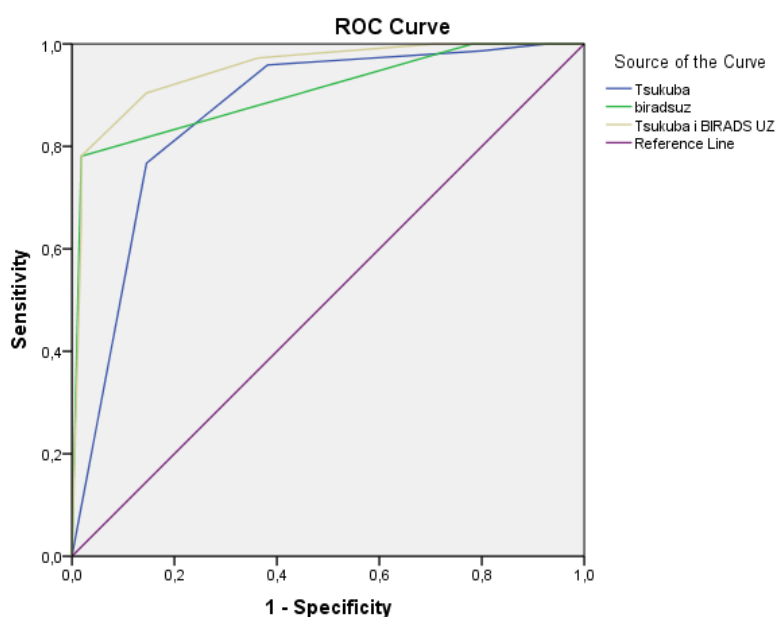
Na Grafikonu broj 44 su prikazane ROC krive za TES i za FLR, kao i kombinacija ove dva elastografska parametra u diferencijaciji lezija. Površina ispod krive (AUC) za kombinaciju oba elastografska parametra (TES i FLR vrednosti) je 0.874 ± 0.034 , što je bilo veće od AUC za FLR (0.820 ± 0.040) i diskretno veće od AUC za TES (0.863 ± 0.035). Tako da kombinacija obe elastografske evaluacije je nešto bolja u senzitivnosti i specifičnosti u diferencijaciji benignih od malignih lezija u odnosu na pojedinačne, ali je razlika neznatna, pa je dovoljno koristiti i samo TES.

Grafikon broj 44. ROC analiza elastografskih kvalitativnih (TES) i semikvantitativnih (FLR) parametara



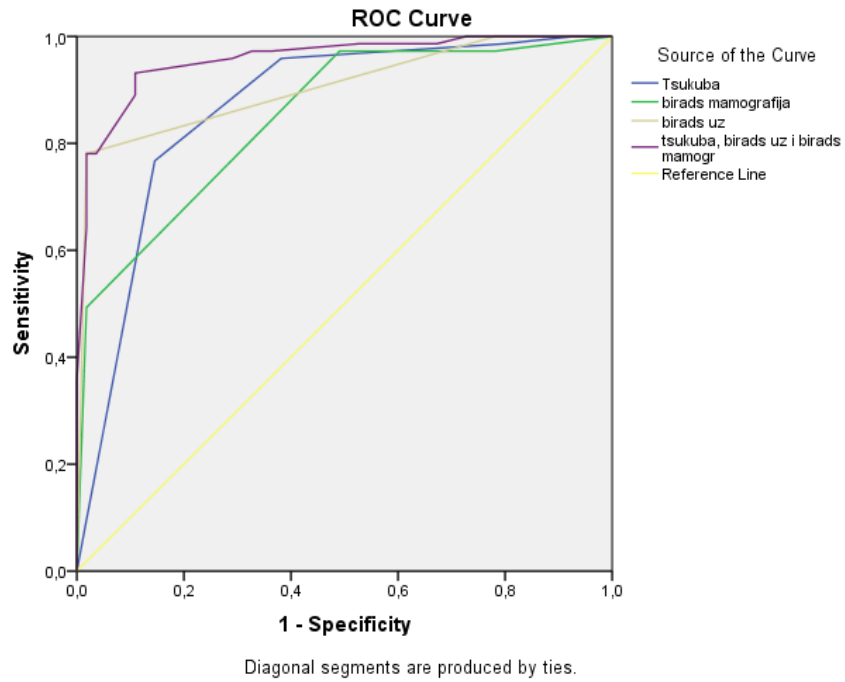
Na grafikonu broj 45 su prikazane ROC krive za ultrazvuk i TES, kao i kombinacija obe ove metode u diferencijaciji benignih i malignih lezija. Površina ispod krive (AUC) za kombinaciju ultrazvuka i Tsukuba elastičnog skora je iznosila 0.949 ± 0.019 , što je bilo veće od AUC za TES (0.866 ± 0.035) i ultrazvuk (0.905 ± 0.027). Kombinacija ultrazvuka i TES je imala visoku statističku značajnost u odnosu na ove metode, pojedinačno primenjivane ($p<0.001$).

Grafikon broj 45. ROC analiza elastografije i ultrazvuka



Na grafikonu broj 46 su prikazane ROC krive za mamografiju, ultrazvuk i TES, kao i kombinacija sve tri metode u diferencijaciji benignih i malignih lezija. Površina ispod krive (AUC) za kombinaciju sve tri metode je iznosila 0.957 ± 0.017 , što je bilo znatno veće od AUC za mamografiju (0.849 ± 0.033), TES (0.866 ± 0.035) i ultrazvuk (0.905 ± 0.027). Kombinacija mamografije, ultrazvuka i TES je imala visoku statističku značajnost u odnosu na ove metode, pojedinačno primenjivane ($p<0.001$).

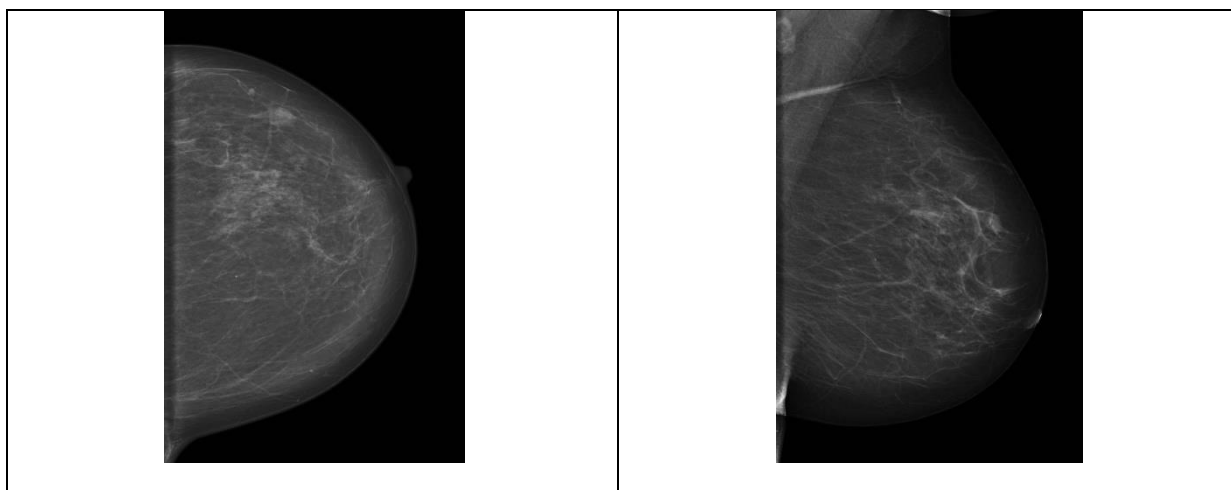
Grafikon broj 46. ROC analiza mamografije, ultrazvuka i elastografije



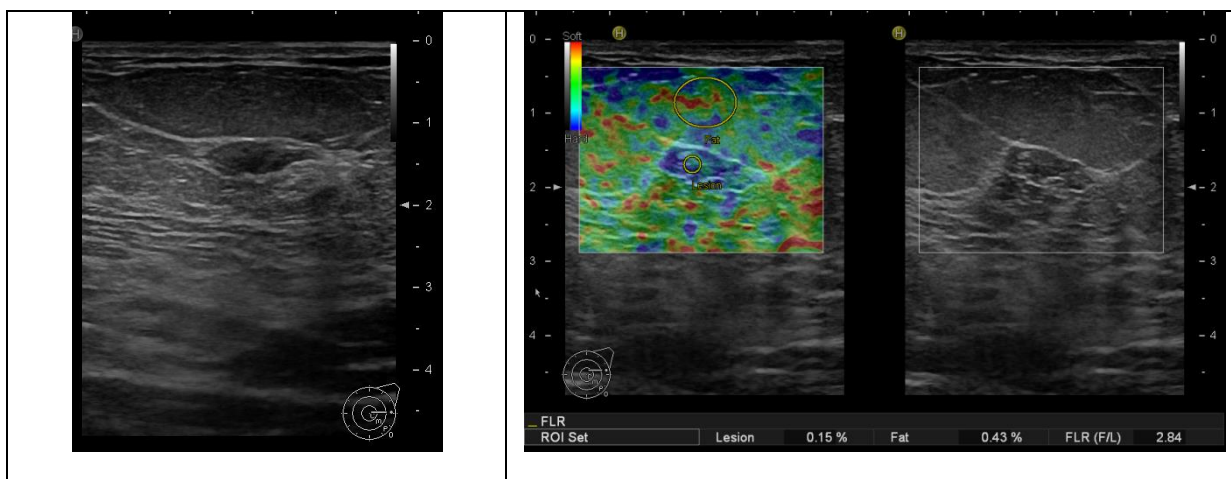
4.5. PRIKAZI SLUČAJEVA

1. Pacijentkinja M.I., 65 godina, bez tegoba, uputio ginekolog na inicijalnu mamografiju. Postmenopauzna, rađala, nije dojila. Gojazna, nepušač, nije uzimala hormonsku terapiju. U ličnoj anamnezi navodi karcinom uterusa (u remisiji je, na redovnim kontrolama) i operaciju fibroadenoma pre više godina. Negativna porodična anamneza za hormon-zavisne karcinome. Klinički pregled negativan.

Urađena je mamografija (slika 9): Građa ACR b. U levoj dojci, u GSK, u srednjem delu parenhimskog konusa, vidi se iregularna, slabointenzivna tumorska senka, delom spikuliranih kontura. Radiološki suspektne kalcifikacije se ne vide. BI RADS LD4.



Slika 9. Mamografija leve dojke u CC i MLO projekciji (pacijentkinja M.I.)

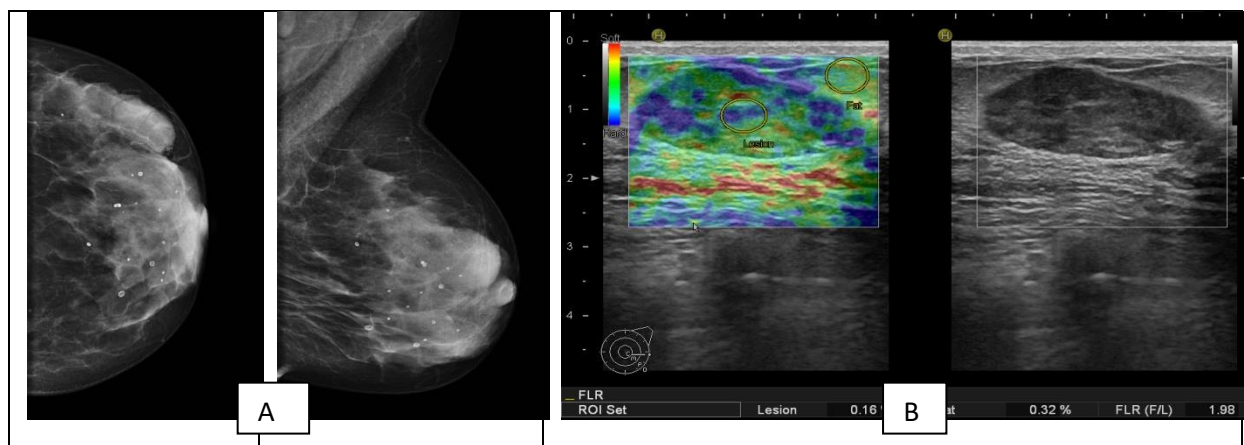


Slika 10. B-mod ultrazvuk i elastografija (TES i FLR) (pacijentkinja M.I.)

Na osnovu mamografskog nalaza, indikovano je ciljani ultrazvučni pregled leve dojke (slika 10A) i elastografija sa prikazom oba parametra (TES i FLR) (slika 10B). Mamografski naznačena lezija se na ultrazvuku vidi kao ovalna, delom mikrolobulirane konture, hipoehogena tumorska promena, sa naizmeničnim posteriornim fenomenima, paralelne orijentacije, avaskularna - BI RADS LD4. Elastografske karakteristike lezije su benigne: TES 3, FLR 2.84.

Potom je urađena biopsija pod kontrolom ultrazvuka. Rezultat biopsije: benigna neoplazija, fibroadenom. S obzirom da se radi o specifičnoj benignoj leziji, indikovana je radiološka kontrola.

2. Pacijentkinja J.S., starosti 48 godina, premenopauzna. Rađala. Faktori rizika: nedojenje. Sama napipala promenu u levoj dojci 3 meseca pre dolaska i ima utisak da raste.



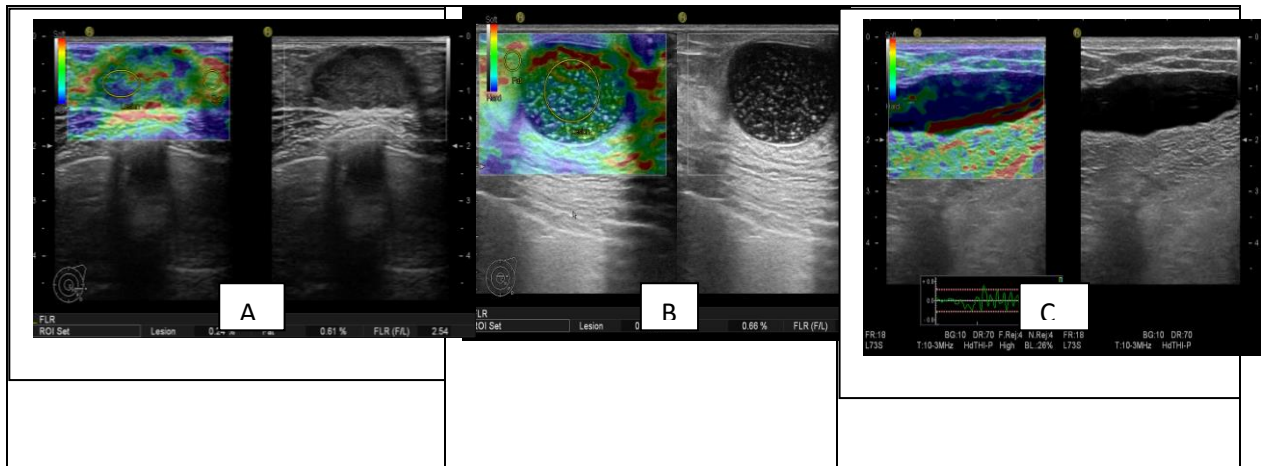
Slika 11. Pacijentkinja J.S. A. Mamografija leve dojke (CC i MLO projekcija) i B. elastografija sa ultrazvukom

Mamografija (slika 11A): Inicijalna. Dojke građe ACR c. U levoj dojci, na spoju SK, vidi se ovalna, oštro ograničena tumorska senka, intenziteta okolnog parenhima. Suspektne kalcifikacije se ne vide. BI RADS LD4

Ultrazvuk (Slika 11B): Na mamografski naznačenoj lokalizaciji palpabilne lezije, vidi se ovalna, oštro ograničena tumorska promena, nehomogena, dominantno hipoehogena, paralelne orijentacije sa posteriornim pojačanjem odjeka. Lezija je vaskularizovana. BI RADS LD4

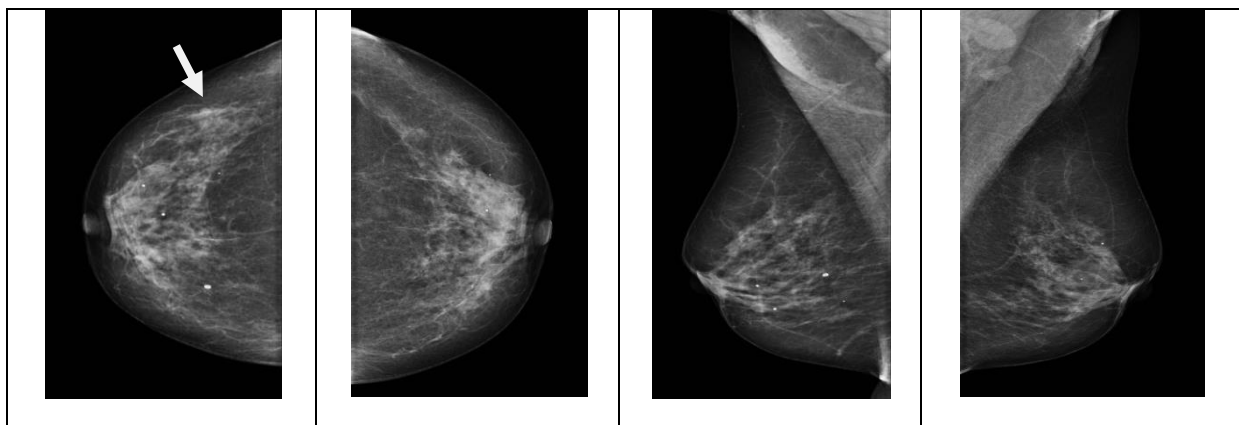
Elastografija (11B): TES 3, FLR 1.98-benigne karakteristike.

Urađena je biopsija pod kontrolom ultrazvuka i patohistološki nalaz- benigna lezija (fibrocistična displazija). S obzirom da se radi o nespecifičnoj benignoj leziji indicovana je kontrola za 6 meseci.



Slika 12. Prikaz pojedinih benignih lezija (ultrazvuk i elastografija): A. Fibroadenom. B. Inflamirana cista. C. Cista netenziona

3. Pacijentkinja Z.A., u dobi od 63 godine, postmenopauzna, bez tegoba, redovno se kontroliše. Rađala, nije dojila, normalnog indeksa telesne mase, u ličnoj anamnezi daje podatak o reumatoidnom artritisu. Pozitivna porodična anamneza za karcinom dojke (majka i tetka po majci). Nije uzimala hormonsku terapiju, nepušač.

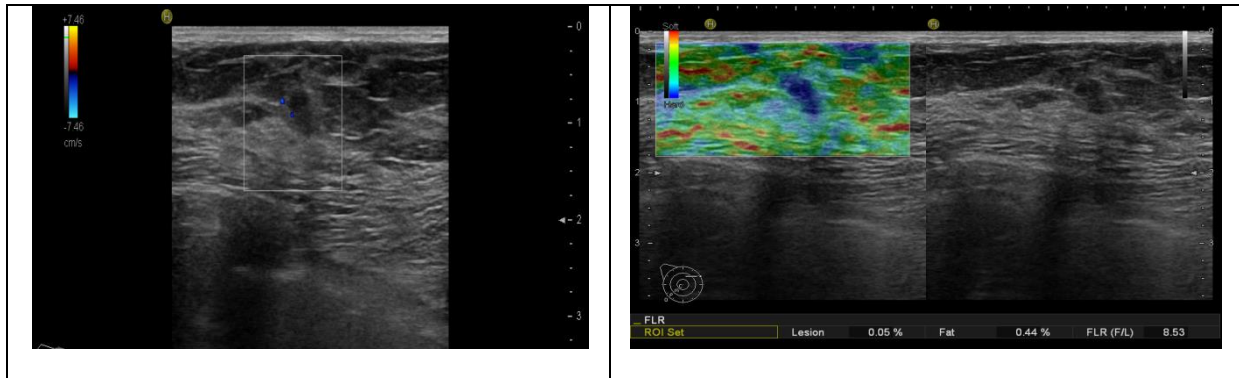


Slika 13. Pacijentkinja Z.A. Mamografija desne dojke, CC, MLO.

Mamografija (slika 13) Građa ACR b. III mamografija, prethodna pre 2 godine. U GSK DD vidi se nepravilna, fokalna asimetrija, novoformirana u odnosu na prethodnu mamografiju (označena strelicom). Suspektne kalcifikacije se ne vide. BI RADS DD4.

Indikovano je ciljani ultrazvučni pregled (slika 14).

Na mamografski naznačenoj lokalizaciji u GSK DD vidi se iregularna, neoštre konture, vertikalno orijentisana, hipoehogena lezija sa perifokalnim edemom, vaskularizovana sa posteriornim slabljenjem odjeka. BI RADS DD 4. Elastografske karakteristike su maligne: TES 5, FLR 8.53.



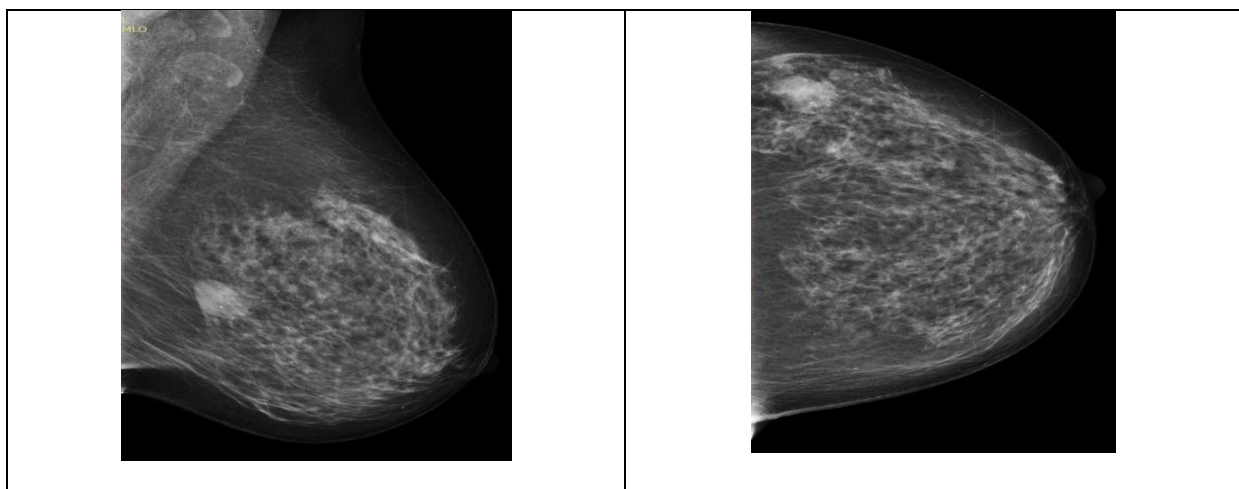
Slika 14. B-mod ultrazvuk, Doppler ultrazvuk i elastografija (TES i FLR), Z.A.

Klinički nalaz je negativan.

Pacijentkinji je urađena biopsija pod kontrolom ultrazvuka sa rezultatom Ca mucinosum. Zbog usaglašenog radiološko-patološkog nalaza maligniteta, pacijentkinji je indicovano odgovarajuće operativno lečenje.

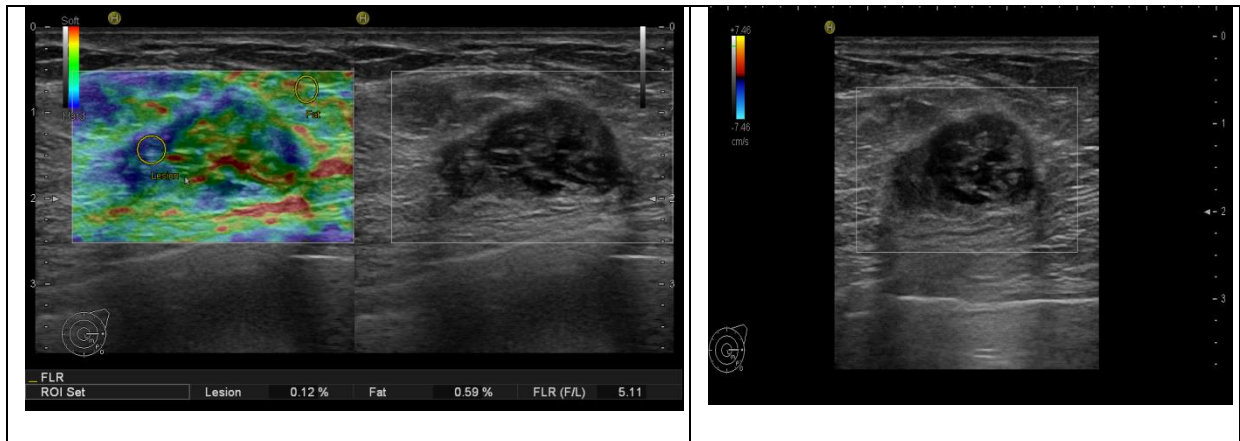
Operativni nalaz: Ca mucinosum GII, negativnog aksilarnog statusa (rađena SLNB).

4. Pacijentkinja Z.G., 64 godine, postmenopauzna. Faktori rizika: gojaznost, kasni prvi porođaj, nedojenje, kasna menopauza. Ima hipotireozu. Palpabilni tumor u levoj dojci (samopregled).



Slika 15. Mamografija leve dojke, MLO i CC projekcija, pacijentkinja Z.G.

Mamografija (slika 15). Građa ACR b. Na spoju SK leve dojke, u posteriornoj trećini parenhinskog konusa, vidi se iregularna, nešto ograničena tumorska senka, intenziteta okolnog parenhima. Suspektne kalcifikacije se ne vide. BI RADS LD4

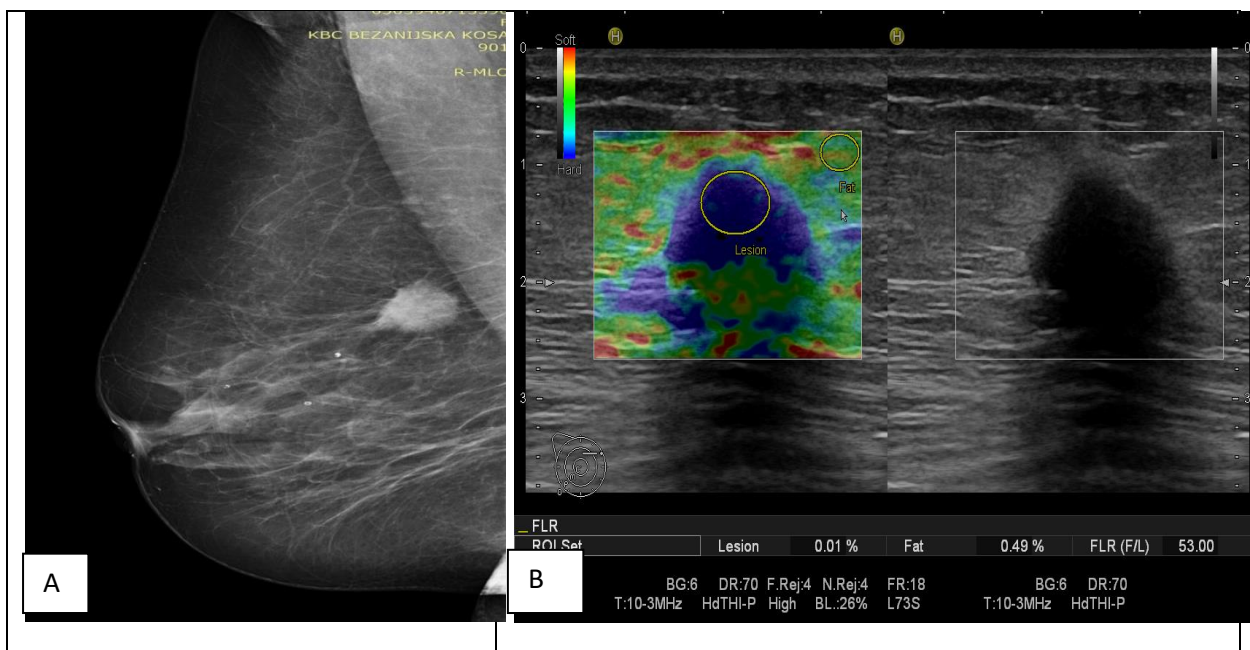


Slika 16. Ultrazvuk i elastografija (Z.G.)

Na mamografski naznačenoj lokalizaciji palpabilne promene, vidi se ovalna, neoštro ograničena tumorska promena, paralelne orijentacije, heterogena sa posteriornim pojačanjem odjeka i rubnim slabljenjem, bez vidljive vaskularizacije. BI RADS LD4. Elastografske karakteristike- TES 3, FLR 5.11. (slika 16)

Indikovano je operativno lečenje. Definitivni patohistološki nalaz-Ca mucinosum GII.

5. Pacijentkinja R.B., u dobi od 69 godina, postmenopauzna, rađala, dojila. Promenu u GUK desne dojke sama napipala. Faktori rizika: gojaznost, pušač. Leči se od hipertenzije.



Slika 17. (R.B). A. Mamografija desne dojke, MLO. B. ultrazvuk sa elastografijom.

Mamografija (slika 17A): Inicijalna. ACR a. U GUK DD, prepektoralno, vidi se iregularna, stelatna senka, intenzivna. Suspektne kalcifikacije se ne vide. BI RADS DD5

Ultrazvuk (slika 17B): Na klinički i mamografski naznačenoj lokalizaciji vidi se iregularna, spikulirana, vertikalno orijentisana promena, hipoehogena sa posteriornim slabljenjem odjeka i prisutnom neovaskularizacijom. BI RADS DD5

Elastografija (slika 17B): Lezija je malignih karakteristika: TES 5, FLR 53.0

Urađena biopsija pod kontrolom ultrazvuka i dobijen patohistološki nalaz: Invazivni duktalni karcinom GII.

Indikovano operativno lečenje čiji je definitivni nalaz odgovarao onom dobijenom biopsijom.

5. DISKUSIJA

Poseban pristup zdravlju žena se odnosi na prevenciju, dijagnostiku i lečenje oboljenja koja su vezana isključivo za ženski pol, imaju veću prevalencu kod žena ili se drugačije ispoljavaju u odnosu na muški pol. S obzirom da su maligni tumori dojke najčešći tumori kod žena (20% svih dijagnostikovanih neoplazmi) ali i najčešći uzrok smrtnog ishoda žena (mortalitet iznosi oko 17%), postoji veliki interes za otkrivanje i lečenje tumora u najranijem stadijumu bolesti, kad je verovatnoća izlečenja velika.

Sve vizualizacione i interventne radiološke metode za krajnji cilj imaju otkrivanje malignih tumora dojke, ali s druge strane, s obzirom na veću učestalost benignih lezija dojke, važno je i postavljanje dijagnoze BBD bez primene hirurških procedura, jer većina benignih lezija nije udružena sa povećanim rizikom za karcinom dojke. Dakle, od značaja je i za patologe, radiologe, onkologe da prepoznaju i benigne lezije, da ih razlikuju od in situ i invazivnih karcinoma dojke, i da procene rizik za karcinom dojke kako bi se odredio adekvatan terapijski pristup.

Ipak, bez obzira na dostupne dijagnostičke modalitete, definitivna dijagnoza svake lezije se postavlja patohistološkim/citološkim nalazom, kao zlatnim standardom. Cilj je primeniti neinvazivnu dijagnostiku, koja će biti pouzdano oruđe u smanjenju broja nepotrebnih biopsija. Ovaj rad je doprinos ovom naporu, i ima za cilj da utvrdi da li elastografija kao neinvazivni dijagnostički modalitet, sama ili u kombinaciji sa kliničkim pregledom, mamografijom i ultrazvukom, može doprineti u detekciji i razlikovanju benignih od malignih lezija.

U našoj studiji uzrasni podaci su nespecifični i odgovaraju podacima većine studija, a broj pacijentkinja je bio nešto veći u odnosu na studije Gheonea i saradnika¹⁵⁰ sa 59 lezija, Itoh i saradnika¹⁰¹, gde je analizirano 111 lezija, i studiju Ebner i saradnika¹¹⁵ sa 110, i slični studiji Duma MM i saradnika¹²⁸ sa 129 lezija. Ostale studije su uglavnom bile multicentrične i sa većim brojem pacijenata.

Veća učestalost malignih u odnosu na benigne lezije koja ne odgovara stvarnoj epidemiološkoj distribuciji, ovde se pripisuje selekcionisanoj grupi pacijentkinja.

U evaluaciji svih lezija je primenjivan "triple assessment" ili "triple test", kao kombinacija tri testa, i to kliničkog pregleda (clinical breast examination, CBE), radiološke dijagnostike i patološke dijagnostike sa visokom senzitivnošću i specifičnošću. Ovaj test se smatra pozitivnim ako je bar jedna od ove tri komponente pozitivna, a negativnim samo ako su sve komponente negativne za malignitet ¹⁵¹.

Postoji predloženi scoring sistem, koji se nije primenjivao u ovoj studiji, tzv modifikovani triple test scoring sistem (MTTS) ^{152, 153}, po kome se svaki od testova skoruje sa 1-3 poena, za CBE i imidžing test, kao nizak, umeren i visoko suspektan, a za biopsiju kao benigna, atipična, maligna lezija. Potom se poeni sabiraju i u zavisnosti od vrednosti, određuje se dalji tetman, tako da lezija sa ≤ 4 poena je benigna, sa 100% dijagnostičke pouzdanosti, sa 5 zahteva biopsiju, ukoliko je rađena FNAB, a ukoliko nije, dalje postupanje je kao za ≥ 6 poena gde je indikovana definitivna terapija.

U cilju definitivne evaluacije, kao treći test u "triple assessment" većina autora preporučuje biopsiju ^{154, 155}. Naime, Willems i saradnici ¹⁵⁶ su pokazali da biopsija širokom iglom (CNB) ima veću senzitivnost od aspiracione biopsije (FNAB), i to 99% naspram 60-74% i veću specifičnost (86-100% sa CNB prema 48-100% sa FNAB). Druga prednost CNB u odnosu na FNAB je i mogućnost da se odredi imunohistohemijski i molekularni profil uzoraka karcinoma, što je od velike važnosti zbog primene neoadjuvantne terapije. Inicijalno je FNAB jeftinija od CNB, ali kako je manje pouzdana, stvarni troškovi su u krajnjem zbiru veći ¹⁵⁷.

Od svih lezija, u našoj studiji, biopsija širokom iglom je urađena kod njih 77 (60.2%), što se približava svetskim standardima, po kojima se svim lezijama prekonzilijarno utvrđuje patohistološka dijagnoza nekom od perkutanih procedura ⁹². Najmanja bioptirana promena je bila 4mm, a najveća 55mm sa senzitivnošću od 100% i visokom pouzdanošću identifikacije benignih i malignih lezija u više od 90% slučajeva, što korelira sa rezultatima iz literature, po kojima je i od posebnog značaja iskustvo radiologa, i radiološko-patološka korelacija u okviru triple testa kojom se usaglašavaju svi podaci u cilju postavljanja dijagnoze ^{132, 158}.

Kako se samo jednoj od deset žena sa palpabilnim tumorom ili patološkom mamografijom utvrdi da se radi o karcinomu dojke ¹⁵⁹, biopsijom sa utvrđivanjem patohistološke dijagnoze u što kraćem vremenskom roku se postiže redukcija uznemirenosti pacijenta, koji je pod stresom u iščekivanju rezultata. Ovo smanjenje anksioznosti koje je značajno i očekivano kod pacijentkinja sa benignim rezultatom, se utvrđuje odgovarajućim testovima i ispitivano je u

pojedininim studijama koje zagovaraju postupak kojim će se od prve posete radiologu, a već u roku od 24 sata dobiti definitivnu dijagnozu¹⁶⁰.

Naši podaci koreliraju sa podacima o epidemiološkoj distribuciji histoloških tipova karcinoma i podtipova benignih lezija^{61, 161}.

Biopriranim lezijama je operativni tretman je indikovani zbog neusaglašenog radiološko-patološkog nalaza ili atipične lezije, ili radi definitivnog operativnog tretmana kod malignih lezija.

U svetu je preporuka od strane svih referentnih profesionalnih udruženja da ekscizionai biopsija predstavlja samo 5-10% slučajeva u dijagnostičkoj patohistološkoj evaluaciji¹⁴⁵, što i jeste cilj radi smanjenja troškova i racionalizacije svih resursa.

U grupi operisanih pacijentkinja sa malignom bolešću, najveću učestalost je imao invazivni duktalni karcinom, što je odgovaralo epidemiološkoj distribuciji ovih tipova karcinoma u svim studijama^{161, 162, 163} a u grupi benignih lezija najviše operacija je urađeno zbog fibroadenoma, koji kao BI RADS 4a/b lezija najčešće podleže eksploraciji, po doktrini predloženoj većinom studija¹⁴².

Hirurška ekscizija je rađena kod ukupno 26 bolesnica sa BBD (i to 21 bez i 5 sa prethodnom biopsijom).

Indikacije za operaciju posle biopsije su bile, u jednom slučaju zbog ADH, a u 4 usled neusaglašenog radiološko-patološkog nalaza, na osnovu zvaničnih preporuka¹⁴². Kod svih 5 bolesnica definitivni postoperativni nalaz je bio benigni i dalje su upućene na redovne kontrole.

U grupi definitivno potvrđenih maligne lezije, u slučaju dve lezije kod kojih je biopsijom dobijen benigni nalaz (adenozai i hronična inflamacija), zbog neusaglašenog radiološko-patološkog nalaza, upućene su na operativni treman sa malignim definitivnim rezultatom. Dakle, ovde se radilo o 2 lažno negativna nalaza, ali adekvatnom analizom u sklopu "triple testa" postavljena je dijagnoza, što svakako apostrofira značaj ovakvih algoritama u kliničkoj praksi u slopu multidisciplinarnih timova.

Termin „BBD“ podrazumeva heterogenu grupu stanja, koja su u rasponu od normalnih do fizioloških poremećaja, pa sve do ozbiljnih bolesti i mogu prezentovati različitim simptomima ili se mogu detektovati incidentalnim mikroskopskim nalazom¹⁶⁴. Ova stanja se klinički javljaju kod 50%, a histološki se otkriju i kod do 90% žena^{164, 165}. U pojedinim

studijama, učestalost BBD je bila 61.7%¹⁶⁶, ali se oko 30% njih zbog izraženih tegoba ili klinički palpabilnog nalaza javi lekaru¹⁶⁷, što je u korelaciji sa našim podacima.

Incidenca benignih bolesti dojke počinje da raste tokom druge decenije života i dostiže pik u četrdesetoj i pedesetoj dekadi.^{58, 168, 169}. Ovi podaci su u korelaciji sa podacima iz naše studije. Kako žena stari, tako raste rizik za karcinom dojke. Oko 66% svih invazivnih karcinoma dojke se dijagnostikuje kod žena starijih od 55 godina, dok je oko 12% mlađih od 45 godina¹⁷⁰.

Incidenca karcinoma dojke počinje postepeno da raste posle 35.-te da bi se oko 50.-te pojavio mali plato (Clemmesen's hook). Incidenca zatim i dalje nastavlja da raste, sa manjim nagibom krive, do 75-80 godina, a tek potom se beleži njen pad. Verovatnoća da će žena oboleti od invazivnog karcinoma dojke u narednih 10 godina iznosi 0.4% za žene od 30-39 godina, 1.5% za žene od 40-49 godina, 2.8% za žene od 50-59 godina i 3.6% za žene od 60-69 godina¹⁷¹.

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

U većini studija je pokazano da samo 23% žena mlađih od 50 godina ima karcinom dojke⁶⁶. Menopauza ne uzrokuje karcinom, ali se rizik za razvoj karcinoma dojke povećava sa godinama žene¹⁷². Takođe je pokazano da rizik od karcinoma dojke raste 3% svake godine u i nakon menopauze¹⁸.

I podaci iz naše studije potkrepljuju ove podatke, jer je utvrđeno da je najviše malignih lezija bilo kod postmenopauznih pacijentkinja, a benignih kod premenopauznih pacijentkinja. Studije su pokazale da je veći rizik za karcinom dojke kod postmenopauznih žena, pogotovo onih sa visokim BMI, u odnosu na one koje imaju normalnu težinu^{2, 173}.

BMI utiče na rizik za karcinom dojke različito kod pre i postmenopauznih žena^{174, 175, 176}. Naime, utvrđeno je da je gojaznost (merena kao body mass index, BMI) i/ili dobijanje na težini posle menopauze udruženo sa većim rizikom za karcinom dojke. Nasuprot ovome, gojaznost kod premenopauznih žena smanjuje ovaj rizik. Razlog za ovu korelaciju nije objašnjen¹⁷⁷.

Od svih ispitivanih faktora rizika, utvrdili smo da je najznačajniji faktor rizika za malignitet gojaznost, jer su pacijentkinje sa malignom lezijom bile u grupi gojaznih, a sa benignom u grupi normalnog BMI, što je koreliralo sa navedenim podacima^{177, 175, 176}.

Benigna lezija je najčešće lokalizovana u desnoj dojci, što je koreliralo sa pojedinim podacima iz literature¹⁷⁸, po kojima je i fibroadenom najčešća benigna palpabilna lezija i javlja se u oko 42.1% slučajeva, kao i u našim podacima.

U grupi benignih lezija, najviše je bilo neproliferativnih, što je u skladu sa većinom studija, gde su rezultat biopsije bile neproliferativne lezije do 70%⁶¹.

Više od milion biopsija dojke koje se urade u SAD na godišnjem nivou su benigne¹⁷⁹. Na osnovu histološkog nalaza, moguće je stratifikovati pacijentkinje sa benignim nalazom biopsije po grupama sa značajno različitim rizikom za karcinom dojke^{60,61}. Atipična hiperplazija je benigna lezija visokog rizika za karcinom dojke i javlja se u oko 10% benignih biopsijskih nalaza¹⁸⁰.

Karcinom dojke se najčešće javlja u gornjem spoljašnjem kvadrantu (50-58%) u najvećem broju populacija^{181, 182, 183, 184}. Postoje studije koje pokazuju da se učestalost karcinoma u GSK povećava tokom vremena, a sa podatkom da tumor u GSK ima bolju prognozu, ovi podaci mogu ukazivati na trend ka smanjenju stope mortaliteta od karcinoma dojke¹⁸⁵.

Po Tabaru, u GSK se javlja 61, 2% karcinoma dojke, u GUK 17%, DUK 11%, DSK 9,6%, a u cetralnom kvadrantu 1,1% (rezultati iz Falun Central Hospital)¹⁸⁶.

Veća učestalost karcinoma dojke u GSK je najpre refleksija većeg procenta žlezdanog tkiva u ovoj regiji¹⁸⁷, nasuprot sve brojnijim ispitivanjima u posledičnoj povezanosti povećanog korišćenja antiperspiranata, što se objašnjava time što mogu da sadrže supstance kojim oštećuju DNA i one koje imitiraju dejstvo estrogena, što je potkrepljeno disproporcionalnim porastom incidence karcinoma u GSK, kao i da učestalo korišćenje ove kozmetike i depilacije, dovodi do pomeranja incidence karcinoma dojke ka mlađem životnom dobu¹⁸⁷.

Najveća studija je sprovedena u Americi 2014. godine, bazirana na podacima od 1973.-2010. godine iz SEER (Surveillance, Epidemiology End Results) programa¹⁸⁸ gde je utvrđeno da je karcinom dojke češći u levoj dojci, sa odnosom 1.041 i u GSK, preciznije, oko 40% tumora je imalo preklapanje i nije naznačena precizna lokalizacija, 33% je bilo zastupljeno u GSK,

9% u GUK, 5% DUK i 6% u DSK, a za 8% lokalizacija je bila areola, bradavica i aksilarni produžetak ¹⁸⁹.

U našoj studiji distribucija po kvadrantima je korelirala sa navedenim literaturnim podacima s obzirom da nije zapažena specifičnost distribucije u odnosu na tip karcinoma dojke.

U najvećem broju studija, karcinom dojke je češće lokalizovan u levoj dojci, sa odnosom od 1.04-1.26 ¹⁹⁰, bez uspeha u racionalizaciji objašnjenja ove pojave, ali nisu sve studije pokazale ovaj odnos ¹⁹¹, pa ni naša, u kojoj je veća učestalost karcinoma bila u desnoj dojci. Uprkos organizovanom skriningu karcinoma dojke u SAD, čak 43% karcinoma se prezentuju simptomatski ili kao palpabilni tumor ¹⁸⁸, stoga ne čudi podatak da se i u našoj studiji većina pacijentkinja javila lekaru kada je samopregledom napipala tumorsku promenu. Taj podatak za celu grupu i benignih i malignih lezija iznosi 60.2% i ukazuje na još uvek nisku zdravstvenu kulturu naših žena. Osim toga, najveći broj pacijentkinja sa malignom bolešću je imao je imao tumor veličine T1 i T2 po TNM klasifikaciji, više od 90%, što govori u prilog prethodno navedenoj tezi.

Klinički pregled iskusnog onkologa zauzima važno mesto u dijagnostici tumora dojke ¹⁹². Kao inicijalni u sklopu "triple assessment" dijagnostičke evaluacije i kao skrining pregled. U pojedinim studijama, klinički pregled ima senzitivnost od 22-54% u detekciji karcinoma dojke ¹⁹³, a kod palpabilnih lezija čak oko 94%, a specifičnost oko 88%. Pouzdanost kliničkog pregleda palpabilnih lezija iznosi i do 91%. S obzirom na podatak da se oko 3 do 45% karcinoma dojke previdi mamografijom a pregledom se detektuje, jasno je da ova rezidualna dijagnostička vrednost favorizuje nastavak primene kliničkog pregleda u skriningu, a obavezno u dijagnostičkoj evaluaciji ¹⁹⁴.

Senzitivnost CBE je u pojedinim studijama 75%, specifičnost 83.3%, PPV je 75% a tačnost 80% ¹⁹⁵. U većini studija senzitivnost iznosi 80-90%, a specifičnost 60-70% ¹⁹⁶. Bolji rezultati se uglavnom pripisuju tome što je većina pacijenata u pojedinim studijama imala tumor veći od 2cm, u zavisnosti od socioekonomskog statusa zemlje u kojoj se studija vršila.

Ovi podaci se odnose na studije sa palpabilnim tumorima, za razliku od naše koja je obuhvatala i palpabilne i nepalpabilne lezije, pa u analizi rezultata naše studije treba uzeti i tu činjenicu u obzir, s obzirom na nižu specifičnost CBE u našim podacima.

Postojala je statistički značajna razlika u veličini benignih u odnosu na maligne promene samo palpatornom metodom, dok se ultrazvučno i mamografski merena veličina se nije

razlikovala, što se objašnjava postojanjem dezmozoplastične reakcije tkiva kod karcinoma dojke, kojom karcinom imponuje klinički veći.

Mamografija je zlatni standard u ranoj detekciji karcinoma dojke sa senzitivnošću od 60-90% i specifičnošću od 93%¹⁹⁷. U slučaju palpabilnih tumora, senzitivnost je 94.9%, specifičnost 90%, PPV 86%, a tačnost 92%^{198,199,200}.

Mamografske karakteristike koje ukazuju na malignitet su stelatna senka (PPV 81%) i iregularna tumorska senka (PPV 73%), dok su tumorske senke kružne ili ovalne, oštro ograničene, nižeg intenziteta senke ili koje sadrže transparentne zone porekla masti najverovatnije benigne (NPV 95%)^{76, 201, 202}.

Analizom naših podataka, utvrđeno je da je negativna mamografija češće bila zastupljena kod benignih promena. Ovaj podatak se može posmatrati u svetlu dobne distribucije u odnosu na lezije, jer su benigne lezije češće kod mlađih žena sa denznim dojkama, pa je onda i mamografija smanjene senzitivnosti, dok je karcinom dojke češći u starijih pacijentkinja sa involutivnom građom dojki, sa adekvatnom senzitivnošću u detekciji patološkog supstrata na mamografiji.

Svi mamografski deskriptori su analizirani u odnosu na tip lezije, pa su prediktori maligne lezije bili senka iregularne forme, mikrolobuliranih ili spikuliranih kontura, intenzivna, potom fokalna ili regionalna asimetrija, pleomorfne mikrokalifikacije grupisane ili segmentne distribucije i narušena arhitektonika, dok su prediktori benigne lezije bili ovalna ili kružna tumorska senka, oštro ograničena, slabijeg intenziteta senke, što je odgovaralo podacima iz literature⁵⁶.

Postoji visoko statistički značajna razlika BI RADS klasifikacije benignih u odnosu na maligne lezije, pri čemu je granična vrednost bila između 3 i 4, pa su benigne kategorije bile BI RADS 1,2,3, a maligne BI RADS 4, 5 ($p < 0.001$), ali u našoj studiji urađena podkategorizacija na BI RADS 4a, 4b i 4c, jer lezija BI RADS 4 kategorije zahteva biopsiju, nezavisno od rizika za malignitet. Ovi podaci su odgovarali literaturnim sa standardizovanim adekvatnim koreliranjem BI RADS kategorije i patohistološkog nalaza^{203, 204}.

U našoj studiji senzitivnost mamografije u razlikovanju benignih od malignih tumora je veća, ali specifičnost i tačnost niža u odnosu na podatke iz studija, zbog navedenih ograničenja.

Ultrazvuk je komplementarni dijagnostički modalitet, koji se primenjuje u skriningu pacijentkinja sa žlezdanom građom dojki^{205, 206}, ima relativno visoki stepen lažno pozitivnih nalaza²⁰⁷.

Sonografske karakteristike koje su prediktori maligniteta su lezije sa spikuliranim marginama (PPV 86%), iregularni oblik (PPV 62%), vertikalna orijentacija (PPV 69%), dok su lezije sa tankom ehogenom kasulom (NPV 95%), oštro ograničene (NPV 90%) i paralelne orijentacije (NPV 78%) najverovatnije benigne ^{110, 208, 209}.

Po Stavrosu ¹¹⁰, postoji 9 osnovnih kriterijuma za malignu promenu na ultrazvučnom nalazu: spikulirana, mikrolobulirana ili angulirana kontura, lezija viša nego šira, duktalna distribucija, granajući tip lezije, hipohogena lezija, akustična senka i kalcifikacije. Odsustvo kriterijuma za maligne tumore po Stavrosu i prisustvo jednog od sledeća tri: homogena ehogenost lezije, ovalna lezija ili makrolobulirana sa tankim ehogenim haloom, ukazuju na benignu leziju.

U našem radu su analizirani svi ultrazvučni deskriptori i BI RADS kategorije u odnosu na benigne i maligne lezije, na osnovu postojećih postulata, pa je iregularna lezija, vertikalne orijentacije, neoštre, najčešće spikulirane konture sa posteriornim slabljenjem ili naizmeničnim posteriornim fenomenima bila najverovatnije maligna. Na malignitet su ukazivali i prisustvo narušene arhitektonike i perifokalnog edema, kao i interne vaskularizacije. Tip lezije na osnovu ove naše studije se nije mogao proceniti na osnovu ehogenosti promene. Benigne lezije, sa druge strane su bile ovalne ili kružne, oštro ograničene i paralelne orijentacije.

U analizi BI RADS kategorija u odnosu na tip lezije kao granična vrednost je određena vrednost između 3 i 4, pa su benigne bile kategorije BI RADS 1, 2 i 3, a maligne BI RADS 4 i 5. Postojala je razlika ($p < 0.001$) između BI RADS kategorija u odnosu na tip lezije, pa su maligne lezije isključivo bile BI RADS 4 i 5 kategorije.

U našoj studiji je senzitivnost ultrazvuka kao metode je veća, ali specifičnost niža u odnosu na studije Thomasa i saradnika ²¹⁰, gde B-mod ultrazvuk je pokazao senzitivnost od 91.8%, a specifičnost od 78%, i Itoha i saradnika, gde je ultrazvučna senzitivnost je bila 71.2%, specifičnost 96.6%.

Elastografija značajno poboljšava evaluaciju i detekciju fokalnih lezija u slučaju lipomatoznih dojki. Kako je ultrazvuk u lipomatoznim dojkama ograničene senzitivnosti, specifičnost se povećava od 69 na 80% sa primenom elastografije, kako je pokazano u studiji Thomasa i saradnika ²¹⁰. Ovi rezultati su potvrđeni i multicentričnom studijom od 779 žena ²¹¹. Razlog povećane specifičnosti leži u boljoj vizualizaciji fokalnih lezija i njenih margina u okruženju masnog tkiva pošto se elastografijom mogu prikazati i minimalne razlike u ehogenosti između tumora i mast i dodatni kriterijumi za malignitet, kao što je spikuliranost se mogu detektovati elastografijom ¹⁰⁵.

Elastografska evaluacija lezija podrazumeva kvalitativnu i semikvantitativnu evaluaciju lezija. Kvalitativna evaluacija predstavlja subjektivnu procenu elastičnog skora lezije. Osnovni scoring sistem je Tsukuba skor sistem (Tsukuba elasticity score, TES), koji se primenjuje u najvećem broju studija, a koristili smo ga i mi u našem istraživanju. Ovaj sistem se sastoji od 5 kategorija sa rastućim rizikom za malignitet ¹⁰¹.

Osim ove klasifikacije elastičnosti, postoji i druga koju su predložili italijanski autori, Rizzatto i saradnici ²¹², kojom se obuhvataju i cistične i solidne lezije. Ovaj sistem se takođe sastoji od 5 kategorija, a to su: 1-obrazac plavo-zeleno-crveno, BGR, tipičan za cistu; skor 2-dominantno elastična lezija; skor 3- dominantno elastična lezija, ali sa pojedinim tvrdim zonama; skor 4-veći deo lezije nije elastičan, ne deformiše se; skor 5-neelastična lezija okružena tvrdom zonom, koja se prikazuje kao plavi rub oko lezije.

Oba ova sistema ne uključuju u analizu volumen dojke, dubinu i dijametar lezije. Postoje faktori koji mogu uticati na kvalitet pregleda i diferencijaciju benignih od malignih lezija, a to su: veličina lezije, dubina lezije, debljina dojke na mestu gde se nalazi lezija, pa tako je elastografija najpouzdanija u evaluaciji manjih, superficijalnih lezija u žena sa manjim dojkama. Faktori koji ne utiču na kvalitet elastografskog pregleda su godine, BMI, gustina dojke i udaljenost od bradavice ²¹³. Rezultati naše studije su pokazali statistički značajnu razliku u distribuciji malignih lezija po dubini, ali bez statistički značajne razlike u odnosu na TES, pri čemu je najmanja dubina iznosila 5 mm, što je odgovaralo preporukama po kojima se elastografija ne preporučuje kod lezija na dubini manjoj od 4mm ²¹⁴.

Od značaja je i korelacija TES i ultrazvučne BI RADS kategorije u proceni lezija u dojkama, radi procene rizika za malignitet i odluke o daljem tretmanu ¹²⁸.

U našoj studiji je analiziran TES prema grupama benignih lezija i pokazano je da proliferativne promene sa atipijom uvek imaju skor 4, dok neproliferativne lezije i proliferativne lezije bez atipije imaju medijanu TES 3, s tim da proliferativne promene bez atipije uvek imaju TES veći od 3, a neproliferativne lezije manji od 3. Ovaj podatak, koji nije dobijen, niti ispitivan u drugim studijama, ukazuje da elastografijom kao komplementarnom metodom mogu da se diferencijuju grupe benignih lezija sa odgovarajućim rizikom za malignitet i da se na osnovu toga odredi odgovarajući terapijski tretman.

Podaci o srednjoj vrednosti Tsukuba skora elastičnosti (TES) za grupu benignih i malignih lezija u ispitivanoj grupi su bile nešto više nego u drugim studijama, jer je u studiji Pardal i

saradnici²¹⁵, TES iznosio 2.17 ± 0.408 za benigne lezije, a 3.33 ± 1.033 za maligne lezije, dok su Itoh i saradnici¹⁰¹ i Lee i saradnici²¹⁶ imali slične rezultate, sa vrednošću TES za benigne 1.72 ± 0.78 . a 3.02 ± 1.33 za maligne lezije, a i primenom T-testa, $p < 0.001$, takođe potvrđuje statistički značajnu razliku između srednjih vrednosti za maligne i benigne lezije, kako je utvrđeno i našom studijom.

Postojala je visoko statistički značajna razlika benignog TES u odnosu na maligni TES, između benignih i malignih lezija ($p < 0.001$), pri čemu je granična vrednost bila između 3 i 4, tako da je benigni TES podrazumevao TES 1, 2 i 3, a maligni TES 4 i 5. Ova granična vrednost za diferencijaciju benignih od malignih lezija je predložena i drugim studijama¹⁰⁴, mada je u studiji Yi i saradnika²¹⁷, kao granična vrednost primenjena vrednost između TES 1 i 2 ili 2 i 3 u cilju boljeg dijagnostičkog kvaliteta, sa nižom “interobserver” varijabilnošću.

ROC kriva predstavlja moćno oruđe u kvantifikaciji validnosti imidžing metoda.

ROC kriva Tsukuba elastografskog skora pokazuje vrednost površine ispod krive (AUC) od 0.866, sa sličnim vrednostima u drugim studijama, Pardal i saradnika²¹⁵ od 0.806, Schaefera i saradnika²¹⁸ od 0.844, Lee i saradnika²¹⁶ od 0.784, Stachs i saradnika²¹⁹ od 0.869, i mnogim drugim.

Vrednost senzitivnosti i specifičnosti TES su bili u opsegu vrednosti dobijenih u većini studija, po kojima je senzitivnost iznosila od 96.7% do 100%, a specifičnost od 66.7% do 95.4%²²⁰, a u prvim studijama Itoh i saradnika¹⁰¹, primenom granične vrednosti između 3 i 4, kao u našoj studiji, elastografija je imala senzitivnost 86.5%, specifičnost 89.8% i tačnost 88.3%. Novijim radom Faruka i saradnika¹¹², koji su analizirali rezultate iz 26 studija, nezavisno od tipa primenjene elastografije (i kompresivna i smičuća), srednja vrednost senzitivnosti elastografije je bila niža u odnosu na naše rezultate i iznosila je 87%, a specifičnost je bila veća, i to 80%, prema 61.8% u našoj studiji.

U svetlu visoke senzitivnosti elastografije, varijabilnost u rezultatima između centara i radiologa otkriva da postoje individualne razlike u tehnici pregleda, što ukazuje da je neophodna standardizacija. Da bi se eliminisale “interobserver” varijabilnosti između iskusnog i neiskusnog radiologa, proučavan je dijagnostički potencijal kompjuterske kvantifikacije, poređenjem vrednosti kompresibilnosti i kvalitativnog skor sistema po Itohu i saradnicima¹⁰¹, sa uvođenjem indeksa elastičnosti (“strain index”, SI; “strain ratio”, SR), ili “Fat - lesion ratio”, FLR (odnos kompresibilnosti masnog tkiva i lezije).

Iako je postojala statistički značajna razlika, ipak su srednje vrednosti FLR za benigne i maligne lezije veće nego u drugim studijama, što se objašnjava opservacijom iz rada Itoha i saradnika ¹⁰¹ da je veličina lezije proporcionalna vrednosti tvrdoće, pa ako je veća lezija-veća vrednost tvrdoće, FLR i obratno, jer je ispitivao lezije manje od 3cm, a u našem radu veličina lezije nije bila inkluzioni/ekskluzioni faktor, pa je maksimalna veličina lezije u našem radu bila 60mm. U radu Ebnera i saradnika ¹¹⁵, FLR kod benignih lezija je iznosio 5, a kod malignih lezija 16, a Stachs i saradnici ²¹⁹ su prikazali znatno niže podatke, jer je FLR za maligne lezije je bio 3, a za benigne 1.91.

Granična vrednost FLR za maligne lezije od 4.27 u našoj studiji odgovara vrednosti koju su preporučili Itoh i saradnici ¹⁰¹, od 4.2. U drugim studijama vrednosti su bile uglavnom niže od one dobijene u našoj, tako da su Cho i saradnici ²²¹ su prikazali vrednost od 3.9, Ebner i saradnici ¹¹⁵ od 3.8, Balleyguier i saradnici ²²² između 3 i 4 sa napomenom da FLR zavisi i od proizvođača elastografske jedinice ²²³.

Studijom ²²⁴ koja je analizirala FLR u 9 studija sa preko 2000 lezija i sa procenom dijagnostičkog kvaliteta ovog parametra, vrednost FLR je iznosila od 0.5 do 4.4 sa nižom senzitivnošću u odnosu na našu studiju, 88% vs 97.3%, ali većom specifičnošću 83% vs 55.6% i ocenom dobre dijagnostičke validnosti u diferencijaciji benignih od malignih lezija. Sličan odnos je bio is a studijom Ebnera i saradnika ¹¹⁵, koja je na nivou granične vrednosti FLR od 3.8 imala senzitivnost od 93.5% i specifičnost od 75.9%. Rezultati Stachsa i saradnika ²¹⁹ za FLR pokazuju površinu ispod ROC krive od 0.832, a senzitivnost, specifičnost, PPV i NPV za FLR su bile 90.7%, 58.2%, 70.3% i 85.1% kada je primenjena znatno niža granična vrednost od 2.0.

Analizirani su semikvantitativni i kvalitativni elastografski parametri, odnosno ROC krive za TES i za FLR, kao i kombinacija ove dva elastografska parametra u diferencijaciji lezija i dobijene vrednosti su u rangu dobrog dijagnostičkog učinka. Tako da kombinacija obe elastografske evaluacije je nešto bolja u senzitivnosti i specifičnosti u diferencijaciji benignih od malignih lezija u odnosu na pojedinačne, ali je razlika neznatna, pa je dovoljno koristiti i samo TES, što je odgovaralo zaključku drugih studija ^{225, 226, 227}, po kojima semikvantitativna evaluacija ne povećava pouzdanost TES.

Kombinacija ultrazvuka i TES je pokazala veću pouzdanost u diferencijaciji lezija, nego pojedinačni modaliteti.

Moguće je primetiti da su vrednosti dobijene B-mod ultrazvukom i elastografijom slične, jer su obe metode sličnih dijagnostičkih mogućnosti. U našoj studiji je konvencionalni ultrazvuk

bio metod sa većom površinom ispod krive u odnosu na elastografiju (0.905 vs 0.866) , što je koreliralo sa rezultatima studije Pardal i saradnika ²¹⁵(0.847 vs 0.806.), ali se razlikuju od studije Lee i saradnika²¹⁶, gde je površina ispod krive za ultrazvuk niža u odnosu na elastografiju (0.616 vs. 0.784) , i studije Schaefera i saradnika ²¹⁸ sa AUC za ultrazvuk od 0.820 vs 0.844 za elastografiju.

Analizom kombinacije tri modaliteta u diferencijaciji benignih i malignih lezija, ROC krive za mamografiju, ultrazvuk i TES je utvrđeno da se najbolji dijagnostički učinak postiže kombinacijom sve tri metode. Neveliki broj studija je ispitivao sve navedene metode, a pojedine su imale mali broj učesnika ²¹⁵. Ono što je od značaja je da je definitivni zaključak naše i ostalih studija isti, a to je da je elastografija moćno komplementarno dijagnostičko oruđe u diferencijaciji lezija u dojtkama.

Elastografija sa oba svoja parametra pokazuje veću specifičnost i nižu senzitivnost u odnosu na mamografiju i ultrazvuk, a najveću površinu ispod ROC krive ima ultrazvuk, i gotovo svi podaci koreliraju studijom Pardal i saradnika ²¹⁵, osim manje specifičnosti ultrazvuka i elastografije, a veće senzitivnosti elastografije u našoj studiji, isti NPV od 100% za ultrazvuk.

Najveću PPV ima FLR od 82.8%, za razliku od studije Thomasa i saradnika ²²⁸ gde je najveću PPV imala mamografija od 89% . Podaci studije Lee i saradnika ²¹⁶, koreliraju sa našom studijom pošto najveću senzitivnost ima konvencionalni ultrazvuk od 95.8%, kao u našoj studiji (100%), a najveću specifičnost ima elastografija od 45.7%, a kod nas 81.5%. Samo se NPV razlikuje, jer je najveća vrednost za elastografiju od 97.6%, u odnosu na ultrazvuk u ovoj studiji od 100%. U studiji Mansour i saradnika ²²³, uočava se potpuna neusaglašenost sa ovim podacima, jer je najveća specifičnost 86.2% i najviši PPV 81.4% dobijen B-mod ultrazvukom i najveća senzitivnost 92.3% i najviši NPV 93.4% sonoelastografijom.

U studiji Zhi i saradnika ¹¹⁴, izvršena je komparacija elastografije, ultrazvuka i mamografije u diferencijaciji benignih od malignih lezija, ali je razmatran samo TES u okviru elastografske evaluacije, pa je u ovoj studiji elastografija imala najveću specifičnost od 95.7% i najnižu stopu lažno pozitivnih nalaza od 4.3%, a u našoj studiji ovi podaci koreliraju sa podacima za FLR koja ima najveću specifičnost od 81.5% i najnižu stopu lažno pozitivnih nalaza u odnosu na ostale metode. Dijagnostička tačnost je bila najveća za elastografiju 88.2%, kao i u našoj studiji sa 81.3%, i veća od vrednosti za ultrazvuk, ali PPV je bila najveća za elastografiju 87.1%, a u našoj studiji za drugu elastografsku komponentu FLR, i to 82.8%. U našoj studiji,

mamografija ima veću dijagnostičku tačnost od ultrazvuka 76.7% vs 66.4%. Negativna prediktivna vrednost i lažno negativni nalazi su slični za ultrazvuk, TES i mamografiju.

Ono što našu studiju razlikuje od drugih sličnih i što utiče na različitost rezultata je inkorporacija demografskih i reproduktivnih parametara, kao i analiza kliničkog nalaza i oba elastografska parametra u kombinaciji sa ostalim testovima u okviru "triple testa". Studijom su obuhvaćene i palpabilne i nepalpabilne lezije kao i lezije širokog opsega u veličini. S obzirom na specifičnu indikaciju za biopsiju, nije vršena podela BI RADS 4 kategorije na podgrupe, što utiče na vrednosti specifičnosti navedenih modaliteta.

Elastografija je relativno nova metoda sa raznovrsnim opcijama za ispitivanje njenih dijagnostičkih kvaliteta, ali pre svega se moraju učiniti napori na standardizaciji elastografskih nalaza i korelaciji sa postojećim klasifikacijama (BI RADS klasifikacija) i implementaciji u dijagnostičke testove (TTS). Dalja ispitivanja će se bazirati na analizi elastografskih mogućnosti u diferencijaciji podgrupa karcinoma dojke (predikcija gradusa, receptorskog statusa, nodalnog statusa), radi procene agresivnosti karcinoma i sledstvenog tretmana.

6.ZAKLJUČCI

1. Karcinom dojke je bolest postmenopauzних žena, starije životne dobi, dok se benigne bolesti dojke javljaju kod mlađih, premenopauzних žena.
2. Gojaznost je najznačajniji faktor rizika kod pacijentkinja sa malignim lezijama.
3. Žene u Srbiji se retko kontrolišu i najčešće se javljaju lekaru kada same napipaju tumorsku promenu u dojci.
4. Palpacija je senzitivna metoda, nedovoljne specifičnosti. Ipak, maligne lezije su palpatorno većih dimenzija zbog dezomplazične reakcije. Ovaj efekat reakcije tkiva kod malignih lezija se mamografijom i ultrazvukom eliminiše, pa se ne razlikuju po veličini ovim metodama, a ni u odnosu na patohistološke dimenzije tumora.
5. Benigne lezije su najčešće ultrazvučno kodirane kao BI RADS 3 i 4, a elastografski benignih karakteristika, TES 3. Međutim, elastografijom se mogu izdvojiti benigne lezije povećanog rizika za malignitet, pa je elastografski skor viši kod benignih proliferativnih lezija sa atipijom u odnosu na neproliferativne lezije.
6. Maligne lezije su mamografski i ultrazvučno kodirane kao BI RADS 4 i 5, i bile su malignog elastografskog skora 5.
7. Češća je negativna mamografija kod benignih nego kod malignih lezija, što je delimično uslovljeno bazičnom građom dojki koja je gušća kod mlađih žena kod kojih su benigne lezije veće učestalosti.
8. Analizom svih deskriptora na mamografiji mogu se razlikovati benigne od malignih lezija. Mamografija kao metoda ima senzitivnost 97.3% dok je specifičnost 41.9%. Lažno negativnih nalaza ima 2.7%, lažno pozitivnih 50.9%. Pozitivna prediktivna vrednost iznosi 71.7%, a negativna prediktivna vrednost 93.1%. Tačnost metode iznosi 76.6%.
9. Analizom svih deskriptora ultrazvučnog pregleda, mogu se razlikovati benigne od malignih lezija. Senzitivnost je 100%, specifičnost 21.8%. Lažno negativnih nalaza ima 0%, lažno pozitivnih 78.2%. Pozitivna prediktivna vrednost iznosi 62.9%, a negativna prediktivna vrednost 100%. Tačnost metode iznosi 66.4%.

Da bi se povećala specifičnost ultrazvuka, potrebno je lezije kategorije BI RADS 4 (indikovana biopsija), svrstati po grupama BI RADS 4a, 4b, 4c, u zavisnosti od stepena rizika za malignitet.

10. Elastografski su benigne lezije bile nižeg Tsukuba elastografskog skora (TES) u odnosu na maligne lezije, pa je TES za benigne lezije je iznosio 3.25, medijana 3, a za maligne TES 4.71, medijana 5.
11. Za graničnu vrednost Tsukuba elastografskog skora (TES) za razlikovanje benignih od malignih lezija je određena vrednosti TES 4, kada je senzitivnost 95%, dok je specifičnost 61.8%. Lažno negativnih nalaza ima 5%, lažno pozitivnih 28.2%. Pozitivna prediktivna vrednost iznosi 76.9%, a negativna prediktivna vrednost 91.9%. Tačnost metode iznosi 81.3%.
12. Srednja vrednost odnosa kompresibilnosti masnog tkiva i lezije (FLR) je bila niža kod benignih lezija i iznosila je 9, a kod malignih lezija 24.
13. Određena granična vrednost FLR za razlikovanje benignih od malignih lezija je 4.27, pri kojoj je senzitivnost 97.3%, a specifičnost 55.6%; lažno negativnih nalaza 2.7%, lažno pozitivnih 44.7%, pozitivna prediktivna vrednost 74.7%, negativna prediktivna vrednost 93.8%. Tačnost metode iznosi 78.9%.
14. Kombinovanjem TES i FLR, odnosno kvalitativnog i semikvantitativnog elastografskog parametra u diferencijaciji lezija, postiže se nešto veća pouzdanost u diferencijaciji benignih od malignih.
15. Kombinovanjem ultrazvučnog pregleda i elastografskog skora (TES), znatno se povećava pouzdanost u diferencijaciji lezija
16. Kombinovanjem sva tri radiološka modaliteta, mamografije, ultrazvuka, elastografije se postižu najbolji rezultati u diferencijaciji lezija.
17. Biopsija širokom iglom je senzitivna i visoko specifična metoda u patohistološkoj dijagnostici. Imperativ je postizanje adekvatne radiološko-patološka korelacije i pravilna selekcija grupa za operativno lečenje i dalje radiološko praćenje.
18. Biopsija pod kontrolom ultrazvuka je integralni deo radiološke dijagnostike i kao takav treba da postane deo kliničke prakse, u skladu sa svetskim algoritmima u dijagnostici bolesti dojke, u cilju smanjenja broja hirurških intervencija, sledstvenog smanjenja troškova i eliminacije uznemirenosti pacijenta zbog neizvesnog nalaza.
19. Elastografija nikada neće zameniti druge metode, ali je odlična komplementarna metoda kojom se povećava specifičnost u diferencijaciji lezija sa ciljem redukovanja nepotrebnih biopsija.
20. Cilj je optimizacija tehnike elastografskog pregleda, postizanje usaglašenosti oko graničnih vrednosti, kodiranja. Dalja ispitivanja elastografije se zasnivaju na analizi njenih prediktivnih karakteristika (histološki tip, gradus, imunohistohemijski status),

procena efekata neoadjuvantne hemioterapije, detekcija i diferencijacija malignih nodusa, analiza uticaja dubine lezije i drugih karakteristika na elastografske parametre lezije.

8. LITERATURA

1. <http://globocan.iarc.fr/>
2. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, et al (eds). SEER Cancer Statistics Review, 1975-2009 (Vintage 2009 Populations), National Cancer Institute. Bethesda, MD, http://seer.cancer.gov/csr/1975_2009_pops09/, based on November 2011 SEER data submission, posted to the SEER web site, April 2012.
3. Pekmezović T. Epidemiologija raka dojke. Republička stručna komisija za izradu i implementaciju vodiča dobre kliničke prakse Ministarstvo zdravlja Republike Srbije. Nacionalni vodič dobre kliničke prakse za dijagnostikovanje i lečenje raka dojke, 2012.
4. <http://www.skriningsrbija.rs/srl/skrining-raka-dojke/>
5. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, Rosso S, Coebergh JWW, Comber H, Forman D, Bray F. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer*. 2013 Apr;49(6):1374-403.
6. Registar za rak centralne Srbije. Incidencija i mortalitet od raka u centralnoj Srbiji 2012. Institut za zaštitu zdravlja Srbije. Beograd [Internet]. 2014. Available from: <http://www.batut.org.rs>.
7. <http://www.zdravlje.gov.rs/downloads/2013/Septembar/Avgust2013UredbaRanoOtkrivanjeKarcinomaDojke.pdf>.
8. Gail MH, Costantino JP. Validating and improving models for projecting the absolute risk of breast cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2001 Mar 7;93(5):334-5.
9. Claus EB, Risch N, Thompson WD. Autosomal dominant inheritance of early-onset breast cancer. Implications for risk prediction. *Cancer*. 1994 Feb 1;73(3):643-51.
10. NCCN (National Comprehensive Cancer Network) Clinical Practice Guidelines in Oncology. Breast Cancer Risk Reduction [Internet]. 2009. Available from: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp.
11. Gail MH, Brinton LA, Byar DP. Projecting individualized probabilities of developing breast cancer for white females who are being examined annually. *J Natl Cancer Inst*. 1989;8:1879-86.

12. <http://www.cancer.org/cancer/breastcancer/detailedguide/breast-cancer-risk-factors>.
13. Kopans DB. Epidemiology, Etiology, Risk Factors and Survival from Breast Cancer. In: Breast Imaging. Philadelphia-New York: Lippincott – Raven; 2007. p. 78-120.
14. Hulka BS, Moorman PG. Breast cancer: hormones and other risk factors. *Maturitas* 2008;61(1):203-13.
15. Boyd NF, Martin LJ, Yaffe MJ, Minkin S. Mammographic density and breast cancer risk: current understanding and future prospects. *Breast Cancer Res.* 2011;13(6):223.
16. Zografos GC, Panou M, Panou N. Common risk factors of breast and ovarian cancer: recent review. *Int J Gynecol Cancer* 2004;14:721-40.
17. Berkey CS, Frazier AL, Gardner JD, Colditz GA. Adolescence and breast carcinoma risk. *Cancer* 1999;85:2400-9.
18. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52,705 women with breast cancer and 108,411 women without breast cancer. *Lancet* 1997 Oct 11;350(9084):1047-59.
19. McPherson K, Steel CM, Dixon JM. Breast cancer—epidemiology, risk factors, and genetics. In: *ABC of breast diseases*. 3rd ed. Oxford: Blackwell Publishing Ltd; 2006. p. 24-30.
20. Qu X, Zhang X, Qin A, Liu G, Zhai Z, Hao Y, et al. Bone mineral density and risk of breast cancer in postmenopausal women. *Breast Cancer Res Treat.* 2013 Feb; 138(1):261-71.
21. Green J, Cairns BJ, Casabonne D, Wright FL, Reeves G, Beral V. Height and cancer incidence in the Million Women Study: prospective cohort, and meta-analysis of prospective studies of height and total cancer risk. Million Women Study collaborators. *Lancet Oncol.* 2011;12(8):785.
22. Henderson TO, Amsterdam A, Bhatia S, Hudson MM, Meadows AT, Neglia JP, et al. Systematic review: surveillance for breast cancer in women treated with chest radiation for childhood, adolescent, or young adult cancer. *Ann Intern Med.* 2010;152(7):444.
23. Carmichael A, Sami AS, Dixon JM. Breast cancer risk among the survivors of atomic bomb and patients exposed to therapeutic ionising radiation. *EJSO.* 2003;29:475-9.

24. Kelsey JL, Gammon MD, John EM. Reproductive factors and breast cancer. *Epidemiologic Reviews* 1993;15(1):36–47.
25. Formenti SC, Arslan AA, Love SM. Global breast cancer: the lessons to bring home. *Int J Breast Cancer* 2011 Dec 5.
26. Robert SA, Strombom I, Trentham-Dietz A. Socioeconomic risk factors for breast cancer: distinguishing individual- and community-level effects. *Epidemiology* 2004;15:442-50.
27. Pruitt SL, Shim MJ, Mullen PD, Vernon SW, Amick BC. 3rd Association of area socioeconomic status and breast, cervical, and colorectal cancer screening: a systematic review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2009 Oct;18(10):2579-99.
28. Pathak DR, Osuch JR, He J. Breast carcinoma etiology: current knowledge and new insights into the effects of reproductive and hormonal risk factors in black and white populations. *Cancer* 2000;88:1230-8.
29. Kauppila A, Kyyronen P, Lehtinen M, Pukkala E. Dual effect of short interval between first and second birth on ductal breast cancer risk in Finland. *Cancer Causes Control* 2012;23(1):187–93.
30. Helewa M, Levesque P, Provencher D, et al. Breast cancer, pregnancy, and breastfeeding, *J Obstet Gynaecol Can.* 2002;24:164-80.
31. Parker L. Breast feeding and cancer prevention. *Eur J Cancer* 2001;37:155-8.
32. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and breastfeeding: collaborative reanalysis of individual data from 47 epidemiological studies in 30 countries, including 50302 women with breast cancer and 96973 women without the disease. *Lancet* 2002; 360:187-95.
33. Marchbanks P, McDonald J, Wilson H, et al. Oral contraceptives and the risk of breast cancer. *N Engl J Med.* 2002;346:2025-32.
34. Romieu I, Berlin JA, Colditz G. Oral contraceptives and breast cancer: review and meta-analysis. *Cancer* 1990;66:2253-63.
35. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data on 53 297 women with breast cancer and 100 239 women without breast cancer from 54 epidemiological studies. *Lancet* 1996;347:1713-27.

36. Thorbjarnardottir T, Olafsdottir EJ, Valdimarsdottir UA, Olafsson O, Tryggvadottir L. Oral contraceptives, hormone replacement therapy and breast cancer risk: A cohort study of 16 928 women 48 years and older. *Acta Oncol.* 2014 Jan 24; 53(6): 752-8.
37. Chen C, Weiss N, Newcomb P, et al. Hormone replacement therapy in relation to breast cancer. *J Am Med Assoc.* 2002;287:734-41.
38. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288:321-3.
39. Riskin-Mashiah S. Infertility, fertility treatment and breast cancer risk. *Hebrew* 2013 Oct;152(10):600-4.
40. Burkman RT, Tang MT, Malone KE, Marchbanks PA, McDonald JA, et al. Infertility drugs and the risk of breast cancer: findings from the National Institute of Child Health and Human Development Women's Contraceptive and Reproductive Experiences Study. *Fertil Steril.* 2003 Apr;79(4):844-51.
41. Pappo I, Lerner-Geva L, Halevy A, Olmer L, Friedler S, et al. The possible association between IVF and breast cancer incidence. *Ann Surg Oncol.* 2008 Apr;15(4):1048-55.
42. Singletary KW, Gapstur SM. Alcohol and breast cancer: review of epidemiologic and experimental evidence and potential mechanisms. *JAMA* 2001;286:2143-51.
43. Ahn J, Schatzkin A, Lacey JV Jr, Albanes D, Ballard-Barbash R, Adams KF, et al. Adiposity, adult weight change, and postmenopausal breast cancer risk. *Arch Intern Med.* 2007;167(19):2091.
44. La Vecchia C, Giordano SH, Hortobagyi GN, Chabner B. Overweight, obesity, diabetes, and risk of breast cancer: interlocking pieces of the puzzle. *Oncologist* 2011;16(6):726-9.
45. Treinham-Dietz A, Newcomb PA, Egan KM, et al. Weight change and risk of postmenopausal breast cancer (United States). *Cancer Causes Control.* 2000;11:533-42.

46. La Vecchia C, Decarli A, di Pietro S, et al. Menstrual cycle patterns and the risk of breast disease. *Eur J Cancer Clin Oncol.*1985;21:417–22.
47. Brown KA, Simpson ER. Obesity and breast cancer: Progress to understanding the relationship. *Cancer Res.* 2010;70:4–7.
48. McTiernan A, Rajan KB, Tworoger SS, et al. Adiposity and Sex Hormones in Postmenopausal Breast Cancer Survivors. *J Clin Oncol.*2003;21:1961-6.
49. Lynch BM, Neilson HK, Friedenreich CM. Physical activity and breast cancer prevention. *Recent Results. Cancer Res.* 2011;186:13-42.
50. Cui Y, Miller AB, Rohan TE. Cigarette smoking and breast cancer risk: update of a prospective cohort study. *Breast Cancer Res Treat.* 2006;100(3):293.
51. Gaudet MM, Gapstur SM, Sun J, Diver WR, Hannan LM, Thun MJ. Active smoking and breast cancer risk: original cohort data and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst.* 2013 Apr;105(8):515-25.
52. Lakhani S, Ellis I, Schnitt S, et al. *WHO Classification of Tumours of the Breast.* 4th. Lyon: IARC Press; 2012.
53. Tavassoli FA, Devilee P, editors. *Pathology and Genetics of Tumours of the Breast and Female Genital Organs.* Lyon: IARC Press; 2003.
54. Sinn HP, Kreipe H. A Brief Overview of the WHO Classification of Breast Tumors. *Breast Care* 2013 May;8(2):149-54.
55. Courtillot C, Plu-Bureau G, Binart N, Balleyguier C, Sigal-Zafrani B, Goffin V, Kuttann F, Kelly PA, Touraine PJ. Benign breast diseases. *Journal of mammary gland biology and neoplasia* 2005 Oct;10(4):325-5.
56. Masciadri N , Ferranti C. Benign breast lesions: Ultrasound. *Journal of ultrasound* 2011 June; 14(2): 55–65.
57. Rosai J, ed. Chapter 20. Breast. In: *Rosai and Ackerman’s Surgical Pathology.* Ninth Edition. Philadelphia: Mosby; 2004. p. 1763–876.
58. Guray M, Sahin AA. Benign breast diseases: classification, diagnosis, and management. *Oncologist.* 2006 May;11(5):435-49.

59. Plu-Bureau G, Lê MG, Thalabard JC, Sitruk-Ware R, Mauvais-Jarvis P. Percutaneous progesterone use and risk of breast cancer: results from a French cohort study of premenopausal women with benign breast disease. *Cancer Detect Prev.* 1999;23(4):290-6.
60. Dupont WD, Page DL. Risk factors for breast cancer in women with proliferative breast disease. *N Engl J Med.* 1985 Jan 17;312(3):146-51.
61. Hartmann LC, Sellers TA, Frost MH, et al. Benign breast disease and the risk of breast cancer. *N Engl J Med.* 2005;353(3):229-37.
62. Hughes LE, Mansel RE, Webster DJ. Aberrations of normal development and involution (ANDI): a new perspective on pathogenesis and nomenclature of benign breast disorders. *Lancet* 1987 Dec 5;2(8571):1316-9.
63. Malhotra. G. K., Zhao. X., Band. H., Band. V. Histological, molecular and functional subtypes of breast cancers. *Cancer Biology & Therapy* 2010;10:995-60.
64. Elston CW, Ellis IO. Pathologic prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grades in breast cancer. Experience from a large study with long-term follow-up. *Histopathology* 1991;19:403-10.
65. Fabbri A, Carcangiu ML, Carbone A. Chapter Breast Cancer. *Histological Classification of Breast Cancer.* Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 2008. p. 3-14.
66. Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al. Breast. In: eds.: *AJCC Cancer Staging Manual.* 7th ed. New York, NY: Springer; 2010. p. 347-76.
67. Markovic I. Republička stručna komisija za izradu i implementaciju vodiča dobre kliničke prakse Ministarstvo zdravlja Republike Srbije. Nacionalni vodič dobre kliničke prakse za dijagnostikovanje i lečenje karcinoma dojke. [Internet].2012.Available from: <http://www.zdravlje.gov.rs/downloads/2013/April/Vodic%20za%20dijagnostikovanje%20i%20lecenje%20raka%20dojke.pdf>
68. Hudis CA. Trastuzumab- Mechanism of Action and Use in Clinical Practice. *N Engl J Med.* 2007;357:39-51.

69. Engel RH, Kaklamani VG. HER2-Positive Breast Cancer. *Drugs* 2007. 67(9): 1239-41.
70. Lewis F, Jackson P, Lane S, Coast G, Hanby AM. Testing for HER2 in breast cancer. *Histopathology* 2004;45 :207-17.
71. Prat A, Perou, CM. Deconstructing the molecular portraits of breast cancer. *Molecular Oncology* 2011;5(1):5-23.
72. Schmitt SJ. Classification and prognosis of invasive breast cancer: from morphology to molecular taxonomy. *Modern Pathology* 2010;23:60-4.
73. Goldhirsch A, Winer EP, Coates AS, Gelber RD, Piccart-Gebhart M, Thürlimann B, Senn HJ; Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen. International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013. Panel members. *Ann Oncol.* 2013 Sep;24(9):2206-23.
74. Sabatier R, et al. Claudin-low breast cancers: clinical, pathological, molecular and prognostic characterization. *Molecular Cancer* 2014;13(1):228.
75. <http://www.acr.org/>
76. D'Orsi CJ, Sickles EA, Mendelson EB, Morris EA et al. ACR BI-RADS® Atlas, breast imaging reporting and data system. Reston, VA: American College of Radiology; 2013.
77. Dixon JM, Thomas J. Symptoms, assessment, and guidelines for referral. In: ABC of Breast Diseases. Dixon JM. 3rd ed. Oxford: Blackwell publishing; 2006. p.1-8.
78. Liu ZH. Clinical meaning of breast cancer early detection. *Contemp Med.* 2011; 33:154–5.
79. Milošević Z. Mamografske tehnike pregleda. U: Goldner B, Milosevic Z, Jovanovic T. Mamografija u dijagnostici oboljenja dojke. Beograd: Velarta; 2001. p. 50-70.
80. Rosenberg RD, Hunt WC, Williamson MR, et al. Effects of age, breast density, ethnicity, and estrogen replacement therapy on screening mammographic sensitivity and cancer stage at diagnosis: review of 183,134 screening mammograms in Albuquerque, New Mexico. *Radiology* 1998;209:511–8.
81. Nelson HD, O'Meara ES, Kerlikowske K, Balch S, Miglioretti D. Factors Associated With Rates of False-Positive and False-Negative Results From Digital

Mammography Screening: An Analysis of Registry Data. *Ann Intern Med.* 2016 Feb 16;164(4):226-35.

82. Kumar AS, Bhatia V, Henderson IC. Overdiagnosis and overtreatment of breast cancer: rates of ductal carcinoma in situ: a US perspective. *Breast Cancer Res.* 2005;7(6):271-5.
83. Bolejko A, Hagell P, Wann-Hansson C, Zackrisson S. Prevalence, Long-term Development, and Predictors of Psychosocial Consequences of False-Positive Mammography among Women Attending Population-Based Screening. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2015 Sep;24(9):1388-97.
84. Hendrick RE, Pisano ED, Averbukh A, Moran C, Berns EA, Yaffe MJ, Herman B, Acharyya S, Gatsonis C. Comparison of acquisition parameters and breast dose in digital mammography and screen-film mammography in the American College of Radiology Imaging Network digital mammographic imaging screening trial. *AJR Am J Roentgenol.* 2010 Feb;194(2):362-9.
85. Warren LM, Given-Wilson RM, Wallis MG, Cooke J, Halling-Brown MD, Mackenzie A, Chakraborty DP, Bosmans H, Dance DR, Young KC. The effect of image processing on the detection of cancers in digital mammography. *AJR Am J Roentgenol.* 2014 Aug;203(2):387-93.
86. Skaane P. Studies comparing screen-film mammography and full-field digital mammography in breast cancer screening: updated review. *Acta Radiol.* 2009 Jan;50(1):3-14.
87. Goldner B. Normalna rendgen anatomija dojke. U: Goldner B, Milosevic Z, Jovanovic T. Mamografija u dijagnostici oboljenja dojke. Beograd: Velarta; 2001.s.72-94.
88. Milošević, Z. Kliničke, mamografske i ultrazvučne karakteristike promena u dojnama žena sa diabetes mellitusom.[doktorska disertacija].Beograd: Medicinski fakultet; 2002.
89. Berg WA, Gutierrez L, NessAiver MS, Carter WB, Bhargavan M, Lewis RS, et al. Diagnostic accuracy of mammography, clinical examination, US, and MR imaging in preoperative assessment of breast cancer. *Radiology* 2004;233(3):830–49.

90. Kolb TM, Lichy J, Newhouse JH. Comparison of the performance of screening mammography, physical examination, and breast US and evaluation of factors that influence them: an analysis of 27,825 patient evaluations. *Radiology* 2002 Oct; 225(1):165-75.
91. Goldner B, Dodić M, Mijović Z, Stević R. Klinički i ultrazvučni pregled dojke. U: *Klinički ultrazvuk u bolestima dojke*. Goldner B. Medicinski fakultet Beograd; 1998. s. 39-58.
92. Chiou SY, Chou YH, Chiou HJ, et al. Sonographic features of nonpalpable breast cancer: a study based on ultrasound-guided wire-localized surgical biopsies. *Ultrasound Med Biol*. 2006;32:1299–306.
93. Ophir J, Cespedes I, Ponnekanti H, Yazdi Y, Li X. Elastography: a quantitative method for imaging the elasticity of biological tissues. *Ultrason Imaging* 1991;13:111–34.
94. Krouskop TA, Wheeler TM, Kallel F, Garra BS, Hall T. Elastic moduli of breast and prostate tissues under compression. *Ultrason Imaging* 1998 Oct;20(4):260-74.
95. Gennisson JL, Deffieux T, Fink M, Tanter M. Ultrasound elastography: Principles and techniques. *Diagnostic and Interventional Imaging* 2013;94:487-95.
96. Garra BS. Imaging and estimation of tissue elasticity by ultrasound. *Ultrasound quarterly* 2007 Dec;23(4):255-68.
97. Athanasiou A, Tardivon A, Tanter M, Sigal-Zafrani B, Bercoff J, Deffieux T, Gennisson JL, Fink M, Neuschwander S. Breast lesions: Quantitative elastography with supersonic shear imaging--preliminary results. *Radiology* 2010 Jul;256(1):297-303.
98. Nightingale K, Palmeri M, Nightingale R. On the feasibility of remote palpation using acoustic radiation force. *J Acoust Soc Am*. 2001;110(1):625-34.
99. Balleyguiera C, et al. Breast elastography: The technical process and its Applications. *Diagnostic and Interventional Imaging* 2013;94:503-13.
100. Tanter M, Bercoff J, Athanasiou A, Deffieux T, Gennisson JL, Montaldo G, et al. Quantitative assessment of breast lesion viscoelasticity: initial clinical results using supersonic shear imaging. *Ultrasound Med Biol*. 2008;34:1373-86.

101. Itoh A, Ueno E, Tohno E, et al. Breast disease: clinical application of US elastography for diagnosis. *Radiology* 2006;239:341-50.
102. Hooley RJ, Scoutt LM, Philpotts LE. Breast ultrasonography: state of the art. *Radiology* 2013 Sep;268(3):642-59.
103. Berg WA, Cosgrove DO, Doré CJ, et al. Shear-wave elastography improves the specificity of breast US: the BE1 multinational study of 939 masses. *Radiology* 2012;262(2):435-49.
104. Lee SH, Chang JM, Cho N, Koo HR, Yi A, et al; Korean Breast Elastography Study Group. Practice guideline for the performance of breast ultrasound elastography. *Ultrasonography* 2014 Jan; 33(1):3-10.
105. Fischer T et al. Characterization of Focal Breast Lesions by Means of Elastography. *Fortschr Röntgenstr.* 2013;185:816–23.
106. Cho N, Moon WK, Kim HY, Chang JM, Park SH, Lyou CY. Sonoelastographic strain index for differentiation of benign and malignant nonpalpable breast masses. *Ultrasound Med.* 2010 Jan;29(1):1-7.
107. Thomas A, Degenhardt F, Farrokh A et al. Significant differentiation of focal breast lesions: calculation of strain ratio in breast sonoelastography. *Acad Radiol* 2010; 17:558–63.
108. Fischer T, Peisker U, Fiedor S et al. Significant differentiation of focal breast lesions: raw data-based calculation of strain ratio. *Ultraschall in Med.* 2012;33:372-79.
109. Zhi H, Xiao XY, Yang HY et al. Ultrasonic elastography in breast cancer diagnosis: stain ratio vs. 5-point scale. *Acad Radiol.* 2010;17:1227- 33.
110. Stavros AT, Thickman D, Rapp CL, Dennis MA, Parker SH, Sisney GA. Solid breast nodules: use of sonography to distinguish between benign and malignant lesions. *Radiology* 1995;196:123-34.
111. Shin HJ, Kim HH, Kim SM, Kim DB, Lee YR, Kim MJ, et al. Pure and mixed tubular carcinoma of the breast: mammographic and sonographic differential features. *Korean J Radiol.* 2007;8:103-10.

112. Faruk T, Islam MK, Arefin S, Haq MZ. The Journey of Elastography: Background, Current Status, and Future Possibilities in Breast Cancer Diagnosis. *Clin Breast Cancer* 2015 Oct;15(5):313-24.
113. Barr RG, Destounis S, Lackey LB II, Svensson WE, Balleyguier C, Smith C. Evaluation of breast lesions using sonographic elasticity imaging: a multicenter trial. *J Ultrasound Med.* 2012;31:281-7.
114. Zhi H, Ou B, Luo BM, Feng X, Wen YL, Yang HY. Comparison of ultrasound elastography, mammography, and sonography in the diagnosis of solid breast lesions. *J Ultrasound Med.* 2007 Jun; 26(6):807-15.
115. Ebner L, Bonel HM, Huber A, Ross S, Christe A. Diagnostic Performance and Additional Value of Elastasonography in Focal Breast Lesions: Statistical Correlation between Size-Dependant Strain Index Measurements, Multimodality-BI-RADS Score, and Histopathology in a Clinical Routine Setting. *ISRN Radiol.* 2014 Mar 9; 2014.
116. Gong X, Xu Q, Xu Z, Xiong P, Yan W, Chen Y. Real-time elastography for the differentiation of benign and malignant breast lesions: a meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat.* 2011;130:11–8.
117. Fleury ED, Assunção-Queiros MDCA, et al. Breast carcinomas: variations in sonoelastographic appearance. *Breast Cancer: targets and therapy* 2014;6:135-43.
118. Evans A, Whelehan P, Thomson K, McLean D, Brauer K, Purdie C, Baker L, Jordan L, Rauchhaus P, Thompson A. Invasive breast cancer: relationship between shear-wave elastographic findings and histologic prognostic factors. *Radiology* 2012 Jun;263(3):673-7.
119. Grajo JR, Barr RGJ. Strain elastography for prediction of breast cancer tumor grades. *Ultrasound Med.* 2014 Jan; 33(1):129-34.
120. Choi JJ, Kang BJ, Kim SH, Lee JH, et al. Role of sonographic elastography in the differential diagnosis of axillary lymph nodes in breast cancer. *Journal of Ultrasound in Medicine* 2011 Apr; 30(4):429-36.

121. Kim JY, Shin JK, Lee SH. The Breast Tumor Strain Ratio Is a Predictive Parameter for Axillary Lymph Node Metastasis in Patients With Invasive Breast Cancer. *AJR Am J Roentgenol.* 2015 Dec;205(6):630-8.
122. Wojcinski S, Boehme E, Farrokh A, Soergel P, Degenhardt F, Hillemanns PBMC Ultrasound real-time elastography can predict malignancy in BI-RADS®-US 3 lesions. *Cancer* 2013 Mar 27;13:159.
123. Cho N, Lim J, Moon WK. Usefulness of ultrasound elastography in reducing the number of Breast Imaging Reporting and Data System category 3 lesions on ultrasonography. *Ultrasonography* 2014 Apr; 33(2):98-104.
124. Barr RG, Zhang Z, Cormack JB, Mendelson EB, Berg WA. Probably benign lesions at screening breast US in a population with elevated risk: prevalence and rate of malignancy in the ACRIN 6666 trial. *Radiology* 2013;269:701-12.
125. Bae MS, Han W, Koo HR, Cho N, Chang JM, Yi A, et al. Characteristics of breast cancers detected by ultrasound screening in women with negative mammograms. *Cancer Sci.*2011;102:1862-7.
126. Chang JM, Park IA, Lee SH, Kim WH, Bae MS, Koo HR, et al. Stiffness of tumours measured by shear-wave elastography correlated with subtypes of breast cancer. *Eur Radiol.* 2013;23:2450-8.
127. Harvey J. Breast US: What's new in BI-RADS 2012. In: The 44th Annual Congress of Korean Society of Ultrasound in Medicine. Seoul, Korea. Seoul: Korean Society of Ultrasound in Medicine; 2013. p.138.
128. Duma MM, Chiorean AR, Chiorean M, Bolboaca SD, Florea M, Feier DS, Rusu GM, Sfrangeu SA. Breast Diagnosis: Concordance Analysis Between the BI-RADS Classification and Tsukuba Sonoelastography Score. *Clujul Med.* 2014;87(4):250-7.
129. Milošević Z, Bogdanovic D. Imidžing dojke i perkutane interventne procedure. Republička stručna komisija za izradu i implementaciju vodiča dobre kliničke prakse Ministarstvo zdravlja Republike Srbije. Nacionalni vodič dobre kliničke prakse za dijagnostikovanje i lečenje karcinoma dojke.

[Internet].2012.Available from:
<http://www.zdravlje.gov.rs/downloads/2013/April/Vodic%20za%20dijagnostikovanje%20i%20lečenje%20raka%20dojke.pdf>.

130. Bruening W, Fontanarosa J, Tipton K, Treadwell JR, Launder J, Schoelles K. Systematic review: comparative effectiveness of core-needle and open surgical biopsy to diagnose breast lesions. *Ann Intern Med.* 2010;152(4):238-46.
131. Morton MJ, Whaley DH, Brandt KR, Amrami KK. Screening mammograms: interpretation with computer-aided detection prospective evaluation. *Radiology* 2006;239(2):375-83.
132. Parker SH, Burbank JRJ, et al. Percutaneous large-core breast biopsy: a multi-institutional study. *Radiology* 1994;193:359–64.
133. Wood B, Junckerstorff R, Sterrett G, et al. A comparison of immunohistochemical staining of oestrogen receptor, progesterone receptor and HER-2 in breast core biopsies and subsequent excisions. *Pathology* 2007;39:391-95.
134. Schueller G, Schueller-Weidekamm C, Helbich TH. Accuracy of ultrasound-guided, large-core needle breast biopsy. *Eur Radiol.* 2008;18:1761–73.
135. Liberman L, Feng TL, Dershaw DD, Morris EA, Abramson AF. US-guided core breast biopsy: use and cost-effectiveness. *Radiology* 1998;208:717–23.
136. Liberman L, Ernberg LA, Heerdt A, Zakowski MF, Morris EA, La Trenta LR, Abramson AF, Dershaw DD. Palpable breast masses: is there a role for percutaneous imaging-guided core biopsy? *AJR Am J Roentgenol.* 2000;175:779–87.
137. Somerville P, Seifert PJ, Destounis SV, Murphy PF, Young W. Anticoagulation and bleeding risk after core needle biopsy. *AJR Am J Roentgenol.* 2008;191:1194–7.
138. NHSBSP Guidelines for non-operative diagnostic procedures and reporting in breast cancer screening Publication No. 50; June 2001.
139. Parikh J, Tickman R. Image-guided tissue sampling: where radiology meets pathology. *Breast J.* 2005;11:403–9.
140. Youk JH, Kim EK, Kim MJ, Lee JY, Oh KK. Missed breast cancers at US-guided core needle biopsy: how to reduce them. *Radiographics* 2007; 27:79–94.
141. Bilous M. Breast core needle biopsy: issues and controversies. *Mod Pathol.* 2010 May;23(2):36-45.

142. Neal L, Sandhu NP, Hieken TJ, Glazebrook KN, Mac Bride MB, Dilaveri CA, Wahner-Roedler DL, Ghosh K, Visscher DW. Diagnosis and management of benign, atypical, and indeterminate breast lesions detected on core needle biopsy. *Mayo Clin Proc.* 2014 Apr;89(4):536-47.
143. Apesteguía L, Pina LJ. Insights. Ultrasound-guided core-needle biopsy of breast lesions *Imaging* 2011 Aug;2(4):493-500.
144. Liberman L. Clinical management issues in percutaneous core breast biopsy. *Radiol Clin North Am.* 2000 Jul;38(4):791-807.
145. Bevers TB, Anderson BO, Bonaccio E, et al. NCCN clinical practice guidelines in oncology: breastcancer screening and diagnosis. *J Natl Compr Canc Netw.* 2009 Nov; 7(10):1060–96.
146. Kinne DW, Kopans DB. Physical examination and mammography in the diagnosis of breast disease. In: *Breast diseases.* Pennsylvania: JB Lippincott; 1987. p. 54-73.
147. Lamarque JL. Clinical examination. In: *An Atlas and Text of The Breast Clinical Radiodiagnosis.* 2nd ed. London: Wolfe Medical Publications Ltd; 1984. p. 204-10.
148. National Institutes of Health. Clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults: the evidence report. *Obes Res.* 1998;6 (2):51-209.
149. Fishman JE, Milikowski C, Ramsinghani R, Velasquez MV, Aviram G. US-guided core-needle biopsy of the breast: how many specimens are necessary? *Radiology* 2003;226:779–82.
150. Gheonea IA , Stoica Z, Bondari S. Differential diagnosis of breast lesions using ultrasound elastography. *The Indian Journal of Radiology & Imaging* 2011;21(4):301–5.
151. Jan M, Mattoo JA, Salroo NA, Ahangar S. Triple assessment in the diagnosis of breast cancer in Kashmir. *Indian J Surg.* 2010 Apr;72(2):97-103.
152. Wai CJ, Al-Mubarak G, Homer MJ, Goldkamp A, Samenfeld-Specht M, Lee Y, Logvinenko T, Rothschild JG, Graham RA . A modified triple test for palpable breast masses: the value of ultrasound and core needle biopsy. *Ann Surg Oncol.* 2013 Mar;20(3):850-5.

153. Morris KT, Vetto JT, Petty JK, Lum SS, Schmidt WA, Toth-Fejel S, Pommier RF. A new score for the evaluation of palpable breast masses in women under age 40. *Am J Surg*. 2002 Oct;184(4):346-7.
154. Hukkinen K, Kivisaari L, Heikkila PS, Von Smitten K, Leidenius M. Unsuccessful preoperative biopsies, fine needle aspiration cytology or core needle biopsy, lead to increased costs in the diagnostic workup in breast cancer. *Acta Oncol* 2008;47:1037-45.
155. Clarke D, Sudhakaran N, Gateley CA. Replace fine needle aspiration cytology with automated core biopsy in the triple assessment of breast cancer. *Ann R Coll Surg Engl*. 2001;83:110-2.
156. Willems SM, van Deurzen CH, van Diest PJ. Diagnosis of breast lesions: fine-needle aspiration cytology or core needle biopsy? A review. *J Clin Pathol* 2012;65:287-92.
157. Pagni P, Spunticchia F, Barberi S, Caprio G, Paglicci C. Use of Core Needle Biopsy rather than Fine-Needle Aspiration Cytology in the Diagnostic Approach of Breast Cancer. *Case Reports in Oncology* 2014;7(2):452-8.
158. Ciatto S, Houssami N, Ambrogetti D, Bianchi S, Bonardi R, Brancato B, Catarzi S, Risso GG. Accuracy and underestimation of malignancy of breast core needle biopsy: the Florence experience of over 4000 consecutive biopsies. *Breast Cancer Res Treat*. 2007 Mar;101(3):291-7.
159. Kerlikowske K, Smith-Bindman R, Ljung BM, Grady D. Evaluation of abnormal mammography results and palpable breast abnormalities. *Ann Intern Med*. 2003;139:274-84.
160. Barentsz MW, Wessels H, van Diest PJ, et al. Same-Day Diagnosis Based on Histology for Women Suspected of Breast Cancer: High Diagnostic Accuracy and Favorable Impact on the Patient. Coppola D, ed. *PLoS ONE* 2014;9(7):e103-5.
161. Lee JH, et al. Clinicopathological features of infiltrating lobular carcinomas comparing with infiltrating ductal carcinomas: a case control study *World Journal of Surgical Oncology* 2010; 8:34.

162. Pestalozzi BC, Zahrieh D, Mallon E, Gusterson BA, Price KN, Gelber RD, et al. Distinct clinical and prognostic features of infiltrating lobular carcinoma of the breast: combined results of 15 International Breast Cancer Study Group clinical trials. *J Clin Oncol*. 2008; 26:3006-14.
163. Lester SC, Cotran RS: The breast. In *Robbins Pathologic Basis of Disease* 6th edition. Edited by: Cotran RS, Kumar V, Collins T. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 1999. p.1093-119.
164. Santen RJ, Mansel R. Benign Breast Disorders. *N Engl J Med*. 2005; 353: 275-85
165. Rosai J, ed. Chapter 20. Breast. In: *Rosai and Ackerman's Surgical Pathology*, Ninth Edition. Philadelphia: Mosby,;2004. p. 1763–876.
166. Sayami P, Singh BM, Singh Y, et al. Retrospective analysis of breast cancer cases and surgical treatment in a period of 10 years. *JNMA* 2001;40:112-9.
167. Yadava SS, Bishwas NC, Kidwai M. Pattern of breast diseases in breast lump. *JNGMC*. 2003;3: 49-51.
168. Sainsbury RC. Breast. In: *Normal WS, Balstrude C K, P. Ronan O'Connel, eds. Baily and Love's Short Practice of Surgery*. 25th ed. London: Edward Aranold Ltd; 2008. p. 827-35.
169. Karki, O, Kunwar, D, De A. Benign Breast Diseases: Profile at a Teaching Hospital. *American Journal of Public Health Research* 2015; 3(4A): 83-6.
170. American Cancer Society (ACS). (2014, Jan. - Last revised). Breast cancer: detailed guide. Accessed Jul. 2, 2014, from <http://www.cancer.org/cancer/breastcancer/detailedguide> .
171. Advisory Committee on Cancer Prevention. Recommendation on cancer screening in the European Union. *Eur J Cancer*. 2000;36:1473-78.
172. Surakasula A, Nagarjunapu GC, Raghavaiah KV. A comparative study of pre- and post-menopausal breast cancer: Risk factors, presentation, characteristics and management. *Journal of Research in Pharmacy Practice* 2014;3(1):12-8.
173. Neuhouser ML, Aragaki AK1, Prentice RL, Manson JE, Chlebowski R, Carty CL, et al. Overweight, Obesity, and Postmenopausal Invasive Breast Cancer Risk: A Secondary Analysis of the Women's Health Initiative Randomized Clinical Trials. *JAMA Oncol*. 2015 Aug;1(5):611-21.

174. Nelson HD, Zakher B, Cantor A, et al. Risk factors for breast cancer for women aged 40 to 49 years: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2012;156(9):635-48.
175. Reeves GK, Pirie K, Beral V, Green J, Spencer E, Bull D. Cancer incidence and mortality in relation to body mass index in the Million Women Study: cohort study. *BMJ.* 2007; 335(7630):1134.
176. Trentham-Dietz A, Sprague BL, Hampton JM, et al. Modification of breast cancer risk according to age and menopausal status: A combined analysis of five population-based case-control studies. *Breast cancer research and treatment.* 2014;145(1):165-75.
177. Chen WY. Factors that modify breast cancer risk in women. Accessed Jul. 3, 2014, from <http://www.uptodate.com/contents/factors-that-modify-breast-cancer-risk-in-women>
178. Kumar M, Ray K, Harode S, Wagh DD. The pattern of benign breast disease in rural hospital in India. *East Central African J Surg.* 2010;15:59-64.
179. Gutwein LG, Ang DN, Liu H, et al. Utilization of minimally invasive breast biopsy for the evaluation of suspicious breast lesions. *Am J Surg.* 2011;202:127-32.
180. Simpson JF. Update on atypical epithelial hyperplasia and ductal carcinoma in situ. *Pathology* 2009;41:36-9.
181. Sohn VY, Arthurs ZM, Sebesta JA, Brown TA. Primary tumor location impacts breast cancer survival. *Am J Surg.* 2008;195(5):641-4.
182. Wu S, Zhou J, Ren Y, Sun J, Li F, et al. Tumor location is a prognostic factor for survival of Chinese women with T1-2N0M0 breast cancer. *Int J Surg.* 2014;12(5):394-8.
183. Darbre PD. Recorded quadrant incidence of female breast cancer in Great Britain suggests a disproportionate increase in the upper outer quadrant of the breast. *Anticancer Res.* 2005;25(3c):2543-50.
184. Rummel S, Hueman MT, Costantino N, Shriver CD, Ellsworth RE. Tumour location within the breast: Does tumour site have prognostic ability? *Ecancermedicalscience* 2015;9:552.

185. Aljarrah A, Miller W. Trends in the distribution of breast cancer over time in the southeast of Scotland and review of the literature. *Ecancermedicalscience* 2014;8:427.
186. Tabar L, Tot T. Breast Cancer - The Art and Science of Early Detection with Mammography: Perception, Interpretation, Histopathologic Correlation. New York: Thieme; 2011. p. 67-96.
187. Lee AH. Why is carcinoma of the breast more frequent in the upper outer quadrant? A case series based on needle core biopsy diagnoses. *Breast* 2005 Apr;14(2):151-2.
188. Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program (www.seer.cancer.gov) Research Data (1973–2010), National Cancer Institute, DCCPS, Surveillance Research Program, Surveillance Systems Branch, released April 2013, based on the November 2012 submission.
189. Sughrue T, Brody JP. Breast Tumor Laterality in the United States Depends Upon the Country of Birth, but Not Race. *PLoS ONE* 2014. 9(8): e103313.
190. Hennessey S, Huszti E, Gunasekura A, Salleh A, Martin L, Minkin S, Chavez S, Boyd NF. Bilateral symmetry of breast tissue composition by magnetic resonance in young women and adults- *Cancer Causes Control*. 2014 Apr;25(4):491-7.
191. Senie RT, Saftlas AF, Brinton LA, Hoover RN. Is breast size a predictor of breast cancer risk or the laterality of the tumor? *Cancer Causes Control*. 1993;4:203–8.
192. Laufer S, Cohen ER, Maag AL, Kwan C, Vanveen B, Pugh CM. Multimodality approach to classifying hand utilization for the clinical breast examination. *Stud Health Technol Inform*. 2014;196:238-44.
193. Fenton JJ, Barton MB, Geiger AM, Herrinton LJ, Rolnick SJ, et al. Screening clinical breast examination: how often does it miss lethal breast cancer?. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 2005; (35):67-71.
194. Ravi C, Rodrigues G. Accuracy of Clinical Examination of Breast Lumps in Detecting Malignancy: A Retrospective Study. *Indian Journal of Surgical Oncology*. 2012;3(2):154-7.
195. Kharkwal S, Sameer, Mukherjee A. Triple Test in Carcinoma Breast. *Journal of Clinical and Diagnostic Research. JCDR*. 2014;8(10):NC09-NC11.
196. Martelli G, Pilotti S, Coopmans de Yoldi G, Viganotti G, Fariselli G, Lepera P, Moglia D. Diagnostic efficacy of physical examination, mammography, fine needle

aspiration cytology (triple-test) in solid breast lumps: an analysis of 1708 consecutive cases. *Tumori* 1990 Oct 31; 76(5):476-9.

197. Carney PA, Miglioretti DL, Yankaskas BC, et al. Individual and combined effects of age, breast density, and hormone replacement therapy use on the accuracy of screening mam mography. *Ann Intern Med.* 2003;138:168–75.
198. Mahsud ZS, Gul S. Diagnostic accuracy of mammography in clinically palpable breast lump. *Pak J Radiol.* 2003;14(2):5–8.
199. Butler JA, Vargas HI, Worthen N, Wilson SE. Accuracy of combined clinical-mammographic-cytologic diagnosis of dominant breast masses. A prospective study. *Arch Surg.* 1990;125(7):893–95.
200. Morris KT, Pommeir RF, Morris A, Peagle G. Usefulness of the triple test score for palpable breast masses. *Arch Surg.* 2001;136(9):1008-13.
201. Liberman L, Abramson AF, Squires FB, et al. The breast imaging reporting and data system: positive predictive value of mammographic features and final assessment categories. *AJR Am J Roentgenol.*1998;171:35-40.
202. D’Orsi CJ, Kopans DB. Mammographic feature analysis. *Semin Roentgenol.* 1993;28:204–30.
203. Orel SG, Kay N, Reynolds C, Sullivan DC. BI-RADS categorization as a predictor of malignancy. *Radiology* 1999 Jun;211(3):845-50.
204. Masroor I. Prediction of benignity or malignancy of a lesion using BI-RADS. *J Coll Physicians Surg Pak.* 2005 Nov;15(11):686-8.
205. Hooley RJ, Greenberg KL, Stackhouse RM, et al. Screening US in patients with mammographically dense breasts: initial experience with Connecticut Public Act 09-41. *Radiology* 2012;265:59-69.
206. Samardar, EP. Shaw de Paredes M, Grimes M, Wilson JD. Focal asymmetric densities seen at mammography: US and pathologic correlation. *Radiographics* 2002; 22(1):19-33.
207. Corsetti V, Houssami N, Ferrari A, et al. Breast screening with ultrasound in women with mammography-negative dense breasts: evidence on incremental cancer detection and false positives, and associated cost. *Eur J Cancer.* 2008;44:539-44.

208. Lazarus E, Mainiero MB, Schepps B, et al. BI-RADS lexicon for US and mammography: interobserver variability and positive predictive value. *Radiology* 2006; 239:385-91.
209. Hong AS, Rosen EL, Soo MS, Baker JA. BI-RADS for sonography: positive and negative predictive values of sonographic features. *AJR Am J Roentgenol.* 2005;184:1260–5.
210. Thomas A, Fischer T, Frey H, et al. Real-time elastography—an advanced method of ultrasound: first results in 108 patients with breast lesions *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 2006;28(3): 335–40.
211. Wojcinski S, Farrokh A, Weber S et al. Multicenter study of ultrasound real-time tissue elastography in 779 cases for the assessment of breast lesions: improved diagnostic performance by combining the BIRADS ®-US classification system with sonoelastography. *Ultraschall in Med.* 2010; 31: 484–91.
212. Rizzatto G, Aiani L, Baldassarre S, Bulzacki A, Della Sala S, Locatelli M, et al. Characterization of breast lesions with realtime sonoelastography: results from the Italian multicenter clinical trial. Abstract-RSNA; 2006. Chicago, USA.
213. Chang JM, Moon WK, Cho N, Kim SJ. Breast mass evaluation: factors influencing the quality of US elastography. *Radiology* 2011 Apr;259(1):59-64.
214. Carlsen JF, Ewertsen C, Lönn L, Nielsen MB. Strain Elastography Ultrasound: An Overview with Emphasis on Breast Cancer Diagnosis. *Diagnostics.* 2013 Feb 25;3(1):117-25.
215. Pardal RC, Abrantes AFL, Ribeiro LPV, Almeida RPP, Azevedo KB, et al. Screening of breast lesions: a comparative study between mammography, B-mode ultrasonography, sonoelastography and Histological results. *Radiologia Brasileira* 2013; 46(4):214-20.
216. Lee JH, Kim SH, Kang BJ, et al. Role and clinical usefulness of elastography in small breast masses. *Acad Radiol.* 2011;18:74–80.
217. Yi A, Cho N, Chang JM, Koo HR, La Yun B, Moon WK. Sonoelastography for 1,786 non-palpable breast masses: diagnostic value in the decision to biopsy. *Eur Radiol.* 2012;22:1033-40.

218. Schaefer FK, Heer I, Schaefer PJ, et al. Breast ultrasound elastography – results of 193 breast lesions in a prospective study with histopathologic correlation. *Eur J Radiol.* 2011;77: 450–6.
219. Stachs A, Hartmann S, Stubert J, Dieterich M, Martin A, Kundt G, Reimer T, Gerber B. Differentiating between malignant and benign breast masses: factors limiting sonoelastographic strain ratio. *Ultraschall Med.* 2013 Apr;34(2):131-6.
220. Goddi A, Bonardi M, Alessi S. Breast elastography: A literature review. *J Ultrasound.* 2012 Sep;15(3):192-8.
221. Cho N, Moon WK, Park JS, Cha JH, Jang M, Seong MH. Nonpalpable breast masses: evaluation by US elastography. *Korean Journal of Radiology* 2008;9 (2):111–8.
222. Balleyguier C, Canale S, Hassen WB et al. Breast elasticity: principles, technique, results: an update and overview of commercially available software. *European Journal of Radiology* 2013; 82:427-34.
223. Mansour SM, Omar S. Elastography ultrasound and questionable breast lesions: does it count. *European Journal of Radiology* 2012;81:3234-44.
224. Sadigh, G, Carlos R., Neal C, Dwamena, B. Accuracy of quantitative ultrasound elastography for differentiation of malignant and benign breast abnormalities: A meta-analysis. *Breast Cancer Res. Treat.* 2012;134:923-31.
225. Chung SY, Moon WK, Choi JW, Cho N, Jang M, Kim KG. Differentiation of benign from malignant nonpalpable breast masses: a comparison of computer-assisted quantification and visual assessment of lesion stiffness with the use of sonographic elastography. *Acta Radiol.* 2010 Feb; 51(1):9-14
226. Yerli H, Yilmaz T, Kaskati T, Gulay H. Qualitative and semiquantitative evaluations of solid breast lesions by sonoelastography. *J Ultrasound Med.* 2011 Feb; 30(2):179-86.
227. Kumm TR, Szabunio MM. Elastography for the characterization of breast lesions: initial clinical experience. *Cancer Control.* 2010 Jul; 17(3):156-61.
228. Thomas A, Kümmel S, Fritzsche F, et al. Realtime sonoelastography performed in addition to B-mode ultrasound and mammography: improved differentiation of breast lesions? *Acad Radiol.* 2006;13:1496–504

SPISAK SKRAĆENICA

LCIS- lobularni karcinom in situ

ACS- American Cancer Society (Američko Udruženje za Rak)

ADH- atipična duktalna hiperplazija

ALH- atipična lobularna hiperplazija

LN- lobularna neoplazija

OCP- oralne kontraceptivne pilule

HST- hormonska supstituciona terapija

BMI- Body Mass Index

IARC- Međunarodno udruženje za istraživanje kancera (International Agency for Research on Cancer)

WHO s. SZO-World Health Organization s. Svetska zdravstvena organizacija

HER2- Humani epidermalni faktor rasta (human epidermal growth-factor receptor)

BBD-Benigne bolesti dojke (benign breast diseases)

ANDI - Aberrations of Normal Development and Involution

TNM- Tumor, Nodus, Metastaza

AJCC- Američkog udruženje za rak (American Joint Committee on Cancer)

ER- Estrogeni receptori

PR- Progesteronski receptori

IHH- Imunihistohemija

ISH- In situ hibridizacija

CISH-Hromogena in situ hibridizacija

FISH-Fluorescentna in situ hibridizacija

BI RADS- Breast Imaging Reporting and Data System

ACR- Američki Koledž Radiologa (American College of Radiology)

CBE- clinical breast examination

UZ- ultrazvuk

MRI- magnetna rezonanca

FNA- aspiracija tankom iglom (fine needle aspiration)

CNB- biopsija širokom iglom (core needle biopsy)

MLO- mediolateralna

CC- kraniokaudalna

CR- komputerizovana radiografija

DM- digitalna mamografija

UE- ultrazvučna elastografija

SWE- smičuća elastografija (Shear wave elastography)

ARFI- Acoustic Radiation Forced Impulse

SE- kompresivna, kvazistatička elastografija (Strain elastography)

TES- Tsukuba elastični skor (Tsukuba elasticity score)

FLR, SR, SI- odnos kompresibilnosti masnog tkiva i lezije (fat to lesion ratio, strain ratio, strain index)

VAB-vakuum asistirana biopsija (vacuum assisted biopsy)

DCIS- duktalni karcinom in situ

WGL- wire guided localization

ROLL- radio occult lesion localisation

MIBB- minimal invasive breast biopsy

PPV - pozitivna prediktivna vrednost

NPV – negativna prediktivna vrednost

ROC- Receiver Operating Characteristic Curve

AUC- površina ispod krive (area under curve)

BIOGRAFIJA

Dr mr sci Magdalena R. Radović rođena je 29. aprila 1973. godine u Kragujevcu. Završila je Prvu kragujevačku gimnaziju 1992. godine kao nosilac Vukove diplome. Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu završila je 1999. godine sa prosečnom ocenom 9,06 (devet i nula šest). Bila je stipendista Vlade Republike Srbije. Specijalistički ispit iz radiologije položila je 2005. godine sa odličnim uspehom. Usmeni magistarski ispit je položila 2006. godine sa ocenom 10 (deset). Magistarsku tezu pod naslovom: “Varijacije i mogući prediktori mamografskog ispoljavanja invazivnog lobularnog karcinoma dojke”, pod mentorstvom prof.dr Đorđija Šaranovića, odbranila je 2014. godine na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu.

Od 1999. godine zaposlena je u KBC “Bežanijska kosa” gde je obavila obavezni lekarski staž, a zatim od 2001. godine na odeljenju Dijagnostičkog Imidžing Centra iste Ustanove, gde se prevashodno bavi dijagnostikom bolesti dojki.

Završila je obuku za mamografski skrining (kontinuirana medicinska edukacija-KME Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu), 2006. godine u Institutu za onkologiju i radiologiju pod pokroviteljstvom Ambasade Republike Francuske, kao i edukativni kurs Imidžing dojke i interventne procedure u Novom Sadu, u maju 2015. godine (KME Medicinskog fakulteta Univerziteta u Novom Sadu).

Kao stipendista projekta francuske vlade, boravila je tokom 2007. godine u Bolnici Tenon, u Parizu, Odeljenje radiologije (Prof. Dr C.Marsault) radi edukacije iz dijagnostike dojke i interventnih procedura u toj oblasti.

Završila je Seminar u okviru Međunarodne škole za ultrazvuk dojki (IBUS) u Italiji, Ferara, 2007. godine i u Atini, 2016. godine iz oblasti interventnih tehnika i ultrazvučne dijagnostike dojke.

Pohađala je Kurs iz duktalne ehosonografije i elastografije dojki u Aix En Provence, Francuska, 2015. godine (Mentor dr Dominique Amy i prof.dr Jean-Marie Bourgeois, Direktor CFFE (Centre Francophone de Formation en Echographie))

Član je strukovnih organizacija: Radiološke sekcije Srpskog lekarskog društva i Evropskog udruženja radiologa.

Oblast posebnog interesovanja je dijagnostika dojke.

Prilog 1.

Izjava o autorstvu

Potpisani Magdalena R. Radović

broj upisa _____

Izjavljujem

da je doktorska disertacija pod naslovom

Uporedna analiza mamografije, ultrasonografije i ultrazvučne elastografije u razlikovanju lezija u dojkama

- rezultat sopstvenog istraživačkog rada,
- da predložena disertacija u celini ni u delovima nije bila predložena za dobijanje bilo koje diplome prema studijskim programima drugih visokoškolskih ustanova,
- da su rezultati korektno navedeni i
- da nisam kršio/la autorska prava i koristio intelektualnu svojinu drugih lica.

Potpis doktoranda

U Beogradu, 05.07. 2016. godine



Prilog 2.

Izjava o istovetnosti štampane i elektronske verzije doktorskog rada

Ime i prezime autora Magdalena R. Radović

Broj upisa _____

Studijski program _____

Naslov rada **Uporedna analiza mamografije, ultrasonografije i ultrazvučne elastografije u razlikovanju lezija u dojkama**

Mentor Prof. dr Đorđije Šaranović, redovni profesor, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

Komentor Prof. dr Miroslav Granić, vanredni profesor, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

Potpisani Magdalena R. Radović

izjavljujem da je štampana verzija mog doktorskog rada istovetna elektronskoj verziji koju sam predao/la za objavljivanje na portalu **Digitalnog repozitorijuma Univerziteta u Beogradu**.

Dozvoljavam da se objave moji lični podaci vezani za dobijanje akademskog zvanja doktora nauka, kao što su ime i prezime, godina i mesto rođenja i datum odbrane rada.

Ovi lični podaci mogu se objaviti na mrežnim stranicama digitalne biblioteke, u elektronskom katalogu i u publikacijama Univerziteta u Beogradu.

Potpis doktoranda

U Beogradu, 05. 07. 2016. godine



Prilog 3.

Izjava o korišćenju

Ovlašćujem Univerzitetsku biblioteku „Svetozar Marković“ da u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Beogradu unese moju doktorsku disertaciju pod naslovom:

Uporedna analiza mamografije, ultrasonografije i ultrazvučne elastografije u razlikovanju lezija u dojčkama

koja je moje autorsko delo.

Disertaciju sa svim prilogima predao/la sam u elektronskom formatu pogodnom za trajno arhiviranje.

Moju doktorsku disertaciju pohranjenu u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Beogradu mogu da koriste svi koji poštuju odredbe sadržane u odabranom tipu licence Kreativne zajednice (Creative Commons) za koju sam se odlučio/la.

1. Autorstvo
2. Autorstvo - nekomercijalno
3. Autorstvo – nekomercijalno – bez prerade
4. Autorstvo – nekomercijalno – deliti pod istim uslovima
5. Autorstvo – bez prerade
6. Autorstvo – deliti pod istim uslovima

(Molimo da zaokružite samo jednu od šest ponuđenih licenci, kratak opis licenci dat je na poleđini lista).

Potpis doktoranda

U Beogradu, 05. 07. 2016. godine



1. Autorstvo - Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, i prerade, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence, čak i u komercijalne svrhe. Ovo je najslobodnija od svih licenci.
2. Autorstvo – nekomercijalno. Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, i prerade, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence. Ova licenca ne dozvoljava komercijalnu upotrebu dela.
3. Autorstvo - nekomercijalno – bez prerade. Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, bez promena, preoblikovanja ili upotrebe dela u svom delu, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence. Ova licenca ne dozvoljava komercijalnu upotrebu dela. U odnosu na sve ostale licence, ovom licencom se ograničava najveći obim prava korišćenja dela.
4. Autorstvo - nekomercijalno – deliti pod istim uslovima. Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, i prerade, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence i ako se prerada distribuira pod istom ili sličnom licencom. Ova licenca ne dozvoljava komercijalnu upotrebu dela i prerada.
5. Autorstvo – bez prerade. Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, bez promena, preoblikovanja ili upotrebe dela u svom delu, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence. Ova licenca dozvoljava komercijalnu upotrebu dela.
6. Autorstvo - deliti pod istim uslovima. Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, i prerade, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence i ako se prerada distribuira pod istom ili sličnom licencom. Ova licenca dozvoljava komercijalnu upotrebu dela i prerada. Slična je softverskim licencama, odnosno licencama otvorenog koda.