

# Važnost upotrebe BI-RADS kategorija kod pisanja nalaza slikovne dijagnostike raka dojke

---

Šabarić, Lucija

Master's thesis / Diplomski rad

2024

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Split, School of Medicine / Sveučilište u Splitu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:171:951003>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-17**



Repository / Repozitorij:

[MEFST Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U SPLITU**  
**MEDICINSKI FAKULTET**

**Lucija Šabarić**

**VAŽNOST UPOTREBE BI-RADS KATEGORIJA KOD PISANJA NALAZA**  
**SLIKOVNE DIJAGNOSTIKE RAKA DOJKE**

**Diplomski rad**

**Akademska godina:**

**2023./2024.**

**Mentor:**

**Izv. prof. dr. sc. Tade Tadić, dr. med.**

**Split, srpanj 2024.**

*Veliko hvala mojem mentoru, izv. prof. dr.sc. Tadi Tadiću, dr. med., na nesebičnoj podršci, stručnim savjetima, strpljenju i razumijevanju tijekom cijelog procesa izrade ovog Diplomskog rada. Vaše znanje i ohrabrenje ne samo da su obogatili ovaj rad, već su mi i omogućili da rastem kao osoba i budući stručnjak.*

*Hvala mojim dragim prijateljicama. Zajedno smo prošle kroz sve uspone i padove tijekom studija, podržavajući i bodreći jedna drugu u svakom trenutku. Hvala vam na svim zajedničkim trenucima, smijehu i suzama. Neopisivo sam sretna što vas imam u svom životu i veselim se svemu što nam tek dolazi!*

*Posebno hvala mojoj Tei. Svako predavanje, svaka kava, neprospavane noći i bezbroj nezaboravnih uspomena. Bez tebe ovaj put ne bi bio isti. Od imunologije do zauvijek.*

*Najdublju i najtopliju zahvalu upućujem svojoj mami Andrei, čija bezuvjetna ljubav i podrška tijekom svih ovih godina nisu nikada posustale. Hvala ti što si mi brisala svaku prolivenu suzu, podijelila svaki osmijeh i što si od najranijih dana vjerovala u mene. Bez tebe, tvoje ljubavi i žrtve, ovaj rad ne bi bio moguć. Tvoja vjera u mene uvijek je bila moj najveći izvor snage i inspiracije.*

*Hvala svima koji su na bilo koji način pridonijeli nastanku ovog Diplomskog rada.*

## SADRŽAJ

1. UVOD .....	1
1.1. Anatomija dojke.....	2
1.2. Rak dojke .....	3
1.2.1. Čimbenici rizika.....	4
1.2.1.1. Nepromjenjivi čimbenici rizika .....	5
1.2.1.2. Promjenjivi čimbenici rizika .....	6
1.2.2. Prognostički i prediktivni čimbenici.....	8
1.2.2.1. Prognostički čimbenici .....	8
1.2.2.2. Prediktivni čimbenici.....	9
1.2.3. Simptomi.....	9
1.2.4. Preventivne mjere .....	10
1.2.5. Podjela raka dojke.....	11
1.2.6. Metode otkrivanja raka dojke .....	15
1.2.6.1. Samopregled dojki.....	15
1.2.6.2. Mamografija .....	16
1.2.6.3. Ultrazvuk dojke .....	18
1.2.6.4. Magnetna rezonancija dojke.....	21
1.2.6.5. Biopsija dojke.....	22
1.3. BI-RADS .....	25
1.3.1. Povijest i nastanak BI-RADS sustava.....	25
1.3.2. BI-RADS kategorije .....	26
1.3.3. Specifičnost i važnost BI-RADS 0 kategorije .....	29
1.3.4. BI-RADS deskriptori .....	30

1.3.4.1. Struktura tkiva dojki na mamografiji .....	31
1.3.4.2. Tumorska masa ili sjena?.....	31
1.3.4.3. Asimetrija i arhitektonska distorzija.....	32
1.3.4.4. Kalcifikacije .....	32
2. CILJ ISTRAŽIVANJA .....	34
3. ISPITANICI I METODE .....	36
3.1. Ispitanici .....	37
3.2. Mjesto i vrijeme istraživanja .....	37
3.3. Metode prikupljanja podataka .....	37
3.4. Statistička obrada podataka .....	37
3.5. Etička načela.....	38
3.6. Opis istraživanja .....	38
4. REZULTATI .....	39
5. RASPRAVA.....	45
6. ZAKLJUČCI.....	50
7. POPIS CITIRANE LITERATURE .....	52
8. SAŽETAK.....	57
9. SUMMARY .....	59
10. ŽIVOTOPIS .....	61
11. PRILOG.....	63

## POPIS OZNAKA I KRATICA

**3D** – trodimenzionalno (engl. *three-dimensional*)

**ACR** – Američki koledž radiologije (engl. *American College of Radiology*)

**ACS** – Američko društvo za borbu protiv raka (engl. *American Cancer Society*)

**ATM** – mutirana ataksija telangiektazija gen (engl. *ataxia telangiectasia mutated gene*)

**BI-RADS** – engl. *Breast Imaging Reporting and Data System*

**BRCA1** – engl. *breast cancer gene 1*

**BRCA2** – engl. *breast cancer gene 2*

**CC** – kraniokaudalno

**DCIS** – duktalni karcinom in situ (engl. *ductal carcinoma in situ*)

**FDA** – Američka Agencija za hranu i lijekove (engl. *Food and Drug Administration*)

**FNA** – citološka punkcija ili aspiracijska biopsija tankom iglom (engl. *fine-needle aspiration*)

**HER2** – stanični membranski receptor za humani epidermalni čimbenik rasta (engl. *human epidermal growth factor receptor 2*)

**HNL** – hormonsko nadomjesno liječenje (terapija)

**HZJZ** – Hrvatski zavod za javno zdravstvo

**IBC** – upalni (inflamatorni) rak dojke (engl. *inflammatory breast cancer*)

**IDC** – invazivni duktalni karcinom (engl. *invasive ductal carcinoma*)

**ILC** – invazivni luminalni karcinom (engl. *invasive luminal carcinoma*)

**ITM** – indeks tjelesne mase

**KBC** – Klinički bolnički centar

**Ki-67** – marker proliferacije Kiel 67 (engl. *marker of proliferation Kiel 67*)

**LCIS** – luminalni karcinom in situ (engl. *luminal carcinoma in situ*)

**MLO** – mediolateralno

**MRI** – magnetna rezonancija (engl. *Magnetic Resonance Imaging*)

**NZJZ** – Nastavni zavod za javno zdravstvo

**NPP** – Nacionalni preventivni program

**PALB2** – engl. *Partner And Localizer of BRCA2*

**PTEN** – tumor supresorski gen (engl. *phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome 10*)

**RH** – Republika Hrvatska

**SAD** – Sjedinjene Američke Države

**TP53** – tumor supresorski gen (engl. *Tumor Protein P53*)

**UZV** – ultrazvuk

**VAB** – biopsija potpomognuta vakuumom (engl. *vacuum-assisted biopsy*)

**WHI** – Inicijativa za zdravlje žena (engl. *Women's Health Initiative*)

**WHO** – Svjetska zdravstvena organizacija (engl. *World Health Organization*)

## **1. UVOD**



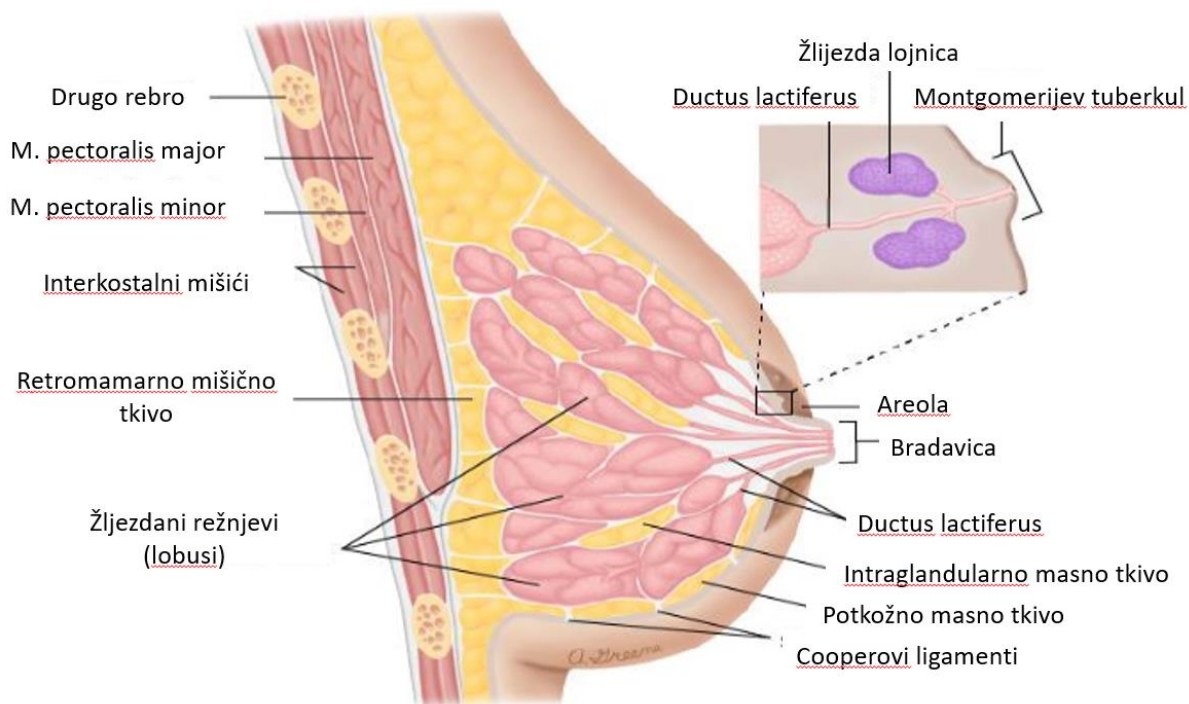
## 1.1. Anatomija dojke

Dojka je parna mliječna žlijezda, a sastoji se od 15-20 žljezdanih režnjeva (lobusa), između kojih se nalazi kolagenozno vezivno, stromalno i masno tkivo, a koji sadrže različit broj duktusa i lobula. Lobul se sastoji od tridesetak završnih ogranaka (duktuli ili acinusi), koji tvore parenhimalni dio lobula. Žljezdani režnjevi pod utjecajem hormona prolaktina proizvode mlijeko. Ovi režnjevi se dijele na režnjiće, međusobno razdvojene vezivnim tkivom, koje je zrnate strukture pa se zbog toga ovi dijelovi dojke mogu napipati kao više ili manje izražene zrnate tvorbe. Svaki žljezdani režanj izliva se u svoj izvodni kanal (lat. *ductus lactiferus*) te se tim kanalićima mlijeko transportira od mliječnih žlijezda do bradavice (mamila). Ampularni dio kanala je proširenje u neposrednoj blizini ispod bradavice (lat. *sinus lactiferus*), koje služi kao rezervoar u kojem se tijekom dojenja nakuplja mlijeko, a nakon tog proširenja kanal se ponovno sužava i otvara na bradavici. Bradavica je okružena areolom, na kojoj se nalazi više manjih kvržica (Montgomerijevi tuberkuli). Montgomerijeve žlijezde (tuberkuli) su lojne žlijezde pridružene izvodnim kanalima mliječnih žlijezdi (1).

Koža dojke je debljine 0,5-2 mm, a površina joj je glatka. Dojka je obavijena fascijom. Površinska pektoralna fascija u kontinuitetu je s površinskom abdominalnom fascijom, a donja strana dojki leži na dubokoj pektoralnoj fasciji. Spoj ovih dviju fascija čine vezivne strukture, koje se nazivaju Cooperovim ligamentima. Oni daju potporu žljezdanom tkivu dojke, koje se nalazi unutar subkutanog masnog tkiva te u koje ulazi mreža krvnih i limfnih žila. Dojka se nalazi iznad velikog prsnog mišića (lat. *m. pectoralis major*) superiorno, prednjeg nazupčanog mišića (lat. *m. serratus anterior*) lateralno te gornjeg kosog mišića (lat. *m. obliquus superior*) inferiorno (1, 2).

Gornje vanjske kvadrante dojke opskrbljuje lateralna torakalna arterija, ogranak aksilarne arterije, a središnje i unutarnje dijelove dojki opskrbljuju perforantni ogranci *arteria mammaria interna*. Lateralne dijelove dojki opskrbljuju ogranci interkostalnih arterija te subkapsularne i dorzalne torakalne arterije. Površinske i duboke vene dojke ulijevaju se u unutarnje totalne vene, aksilarne vene i stražnje interkostalne vene. Upravo tim putevima dolazi do hematogenog metastaziranja karcinoma dojke. Inervaciju dojke osiguravaju vratni splet (lat. *plexus cervicalis*), ručni splet (lat. *plexus brachialis*) i interkostalni živci (1, 2).

Širenje tumora u limfne čvorove ukazuje na razvitak metastatskog potencijala te širenje tumora izvan dojke, odnosno govori o razvitku sistemske bolesti. Primarni put limfne drenaže dojke uključuje limfne žile koje se stapaju u limfne kanale, a zatim prelaze kroz aksilarnu jamu, gdje se nalaze aksilarni limfni čvorovi. Ovi limfni čvorovi imaju ključnu ulogu u filtriranju limfe, uklanjajući patogene mikroorganizme, stanice raka i ostale toksine. Manji dio limfne drenaže otpada na čvorove u sklopu unutarnje mamarne arterije te na čvorove u gornjem abdomenu (1, 2).



**Slika 1.** Anatomija dojke

Preuzeto i prilagođeno prema: Graphic 88523 Version 4.0 © 2021 UpToDate, Inc. [Internet]. [pristupljeno: 16. travnja 2024.]. Dostupno na: <https://www.scribd.com/document/718691812/Common-problems-of-breastfeeding-and-weaning-UpToDate>

## 1.2. Rak dojke

Prema podacima Svjetske zdravstvene organizacije (engl. *World Health Organization*, WHO) rak dojke je najčešći tip raka kod žena, a u 2022. godini zabilježeno je 2,3 milijuna novih slučajeva te 670.000 smrtnih slučajeva (3). Rak dojke pojavljuje se u svim zemljama svijeta kod žena u bilo kojoj dobi nakon puberteta, ali s porastom stopa pojavnosti u kasnijoj

životnoj dobi. U Republici Hrvatskoj (RH) od raka dojke obolijeva četvrtina žena novooboljelih od raka. Prema posljednjim podacima iz 2020. godine iz Registra za rak u RH je zabilježeno 2869 slučajeva raka dojke, što čini stopu incidencije 137,9/100.000. U 2021. godini od ove bolesti preminulo je 711 žena, sa stopom incidencije 35,4/100.000 (4). Zbog navedenog, jasno je zašto je rak dojke ponajveći javnozdravstveni problem te je od iznimne važnosti otkriti rak dojke u što ranijem stadiju, kako bi se moglo krenuti s liječenjem.

Najveći broj slučajeva raka dojke dijagnosticira se kod žena starije životne dobi, s najvećom incidencijom između 65 i 69 godina, a preko 80% novooboljelih starije je od 50 godina. Unatoč ovim činjenicama, od raka dojke mogu oboljeti i žene mlađe životne dobi pa je radi toga od velikog značaja krenuti sa samopregledom dojki od najranije mladosti. Rana detekcija raka dojke preduvjet je za visoku stopu izlječenja. Svrha liječenja određena je stupnjem proširenosti pa tako kod lokaliziranog oblika bolesti cilj je izlječenje, a kod diseminiranog oblika cilj je omogućiti što kvalitetniji i dulji život. Liječenje raka dojke ovisi o brojnim faktorima, a neki od njih su: sam stadij bolesti, brzina rasta tumora, je li tumor hormonski ovisan, a bitno je uzeti u obzir cjelokupno zdravlje bolesnice te njezine preferencije. Terapijski postupak često započinje operacijom uklanjanja samog tumora. Većinom je zbog prirode tumora nužno provesti i druge vrste liječenja uz operaciju, primjerice kemoterapija, radioterapija, hormonska terapija i terapija ciljanim lijekovima (5).

Pravovremenom i preciznom dijagnostikom raka dojke i sve učinkovitijim metodama liječenja moguće je pridonijeti znatnijem produljenju života takvih bolesnica. Stoga je sustavna provedba optimalnog programa skrininga na nacionalnoj razini ključan element u borbi za smanjenje incidencije i smrtnosti raka dojke, a standardiziranje interpretacije slikovnih metoda pregleda, kao i kategoriziranja nalaza velik je iskorak prema boljoj i učinkovitijoj skrbi za bolesnice, o čemu će više riječi biti u daljnjem tekstu.

### **1.2.1. Čimbenici rizika**

Poznati su brojni rizični čimbenici koji utječu u većoj ili manjoj mjeri na obolijevanje od raka dojke. Samo postojanje jednog rizičnog čimbenika ili kombinacije više njih u neke osobe ne znači nužno da će doći do pojave bolesti, a isto tako nepostojanje niti jednog rizičnog čimbenika ne garantira da se bolest neće razviti. Čimbenici rizika mogu se podijeliti na one koji se mogu promijeniti i na one koji se ne mogu promijeniti (6).

### 1.2.1.1. Nepromjenjivi čimbenici rizika

#### Dob

Starija životna dob je najznačajniji čimbenik rizika za nastanak raka dojke. Veoma rijetko pojavljuje se u osoba mlađih od 20 godina, a trenutačno 80% bolesnica s rakom dojke starije je od 50 godina, dok je više od 40% starije od 65 godina. Rizik od razvoja raka dojke povećava se na sljedeći način: rizik od 1,5% u dobi od 40 godina, 3% u dobi od 50 godina i više od 4% u dobi od 70 godina (7).

#### Genetske mutacije

Žene koje imaju naslijeđene genetske promjene (mutacije) određenih gena, kao što su BRCA1 (engl. *breast cancer gene 1*) i BRCA2 (engl. *breast cancer gene 2*), imaju veći rizik od nastanka raka dojke i jajnika. BRCA1 i BRCA2 su tumor supresorski geni koji su dovedeni u izravnu vezu s pojavom nasljednog raka dojke. Cjeloživotni rizik od raka dojke kod žena s mutacijom BRCA1 iznosi približno 65%, odnosno 45% za BRCA2 mutaciju, što je u usporedbi s normalnom populacijom znatno više. Rak dojke u žena koje imaju BRCA1 mutaciju pokazuje agresivnija kliničko-patološka obilježja u odnosu na one s BRCA2 mutacijom. Poznati su i neki drugi geni koji se danas smatraju čimbenicima rizika za nastanak nasljednog raka dojke, a to su primjerice mutirana ataksija telangiektazija gen (engl. *ataxia telangiectasia mutated gene*, ATM), tumor supresorski gen PTEN (engl. *phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome 10*), PALB2 gen (engl. *Partner And Localizer of BRCA2*) i tumor supresorski gen TP53 (engl. *Tumor Protein P53*) (8).

#### Pozitivna obiteljska anamneza

Stopa incidencije raka dojke znatno je veća u svih bolesnica s pozitivnom obiteljskom anamnezom, unatoč dobi. Približno 13-19% žena s dijagnozom raka dojke prijavilo je srodnicu u prvom koljenu koja je pogođena istim stanjem. Osim toga, rizik od raka dojke značajno raste s povećanjem broja oboljelih srodnica u prvom koljenu, a rizik bi mogao biti još veći ukoliko su pogođene rođakinje mlađe od 50 godina. Ova je povezanost potaknuta epigenetskim promjenama, kao i okolišnim čimbenicima koji djeluju kao potencijalni okidači (7).

#### Veličina i gustoća tkiva dojke

Guste dojke imaju više žljezdanog i vezivnog tkiva u odnosu na masno tkivo. Gustoća dojki može se prikazati mamografijom, ali guste dojke također otežavaju tumačenje slike. Na mamografiji guste dojke izgledaju bijelo, kao i tumori, dok masno tkivo izgleda tamno. U

usporedbi sa ženama s malom gustoćom tkiva dojke, žene s gustim tkivom dojke imaju veći rizik od razvoja raka dojke (6).

### **Starija životna dob pri prvom porođaju**

Prva trudnoća povezana je s povećanim kratkoročnim, ali smanjenim dugoročnim rizikom od raka dojke. Žene koje rode svoje prvo dijete u dobi od 35 godina ili mlađe imaju manji rizik nastanka raka dojke. Rizik od raka dojke povećan je 10 godina nakon prvog poroda. Nakon toga, žene koje rađaju imaju manji rizik nastanka raka dojke u odnosu na nerotkinje. Nadalje, žene koje rode prvo dijete u kasnijoj dobi imaju veći rizik nastanka raka dojke u odnosu na žene koje rode prvo dijete u mlađoj dobi. Broj porođaja obrnuto je proporcionalan s pojavom raka dojke, odnosno što je žena imala više porođaja, manja je vjerojatnost nastanka raka dojke (9).

### **Nerotkinje**

Žene koje nisu rađale imaju četiri puta veću učestalost raka dojke u odnosu na žene koje su rađale (6).

### **Rana menarha i kasna menopauza**

Dob u kojoj nastupa menarha i menopauza izravno je povezana s izloženošću djelovanja estrogena. Rana menarha prije 12. godine i početak menopauze nakon 55. godine izlažu žene duljem djelovanju estrogena, povećavajući njihov rizik od nastanka raka dojke. Dakle, što je dulja izloženost djelovanju estrogena kao poznatog karcinogena za rak dojke, veća je vjerojatnost nastanka raka dojke (10).

### **Zračenje**

Rak dojke izazvan ionizirajućim zračenjem, bilo u dijagnostičke ili u terapijske svrhe, strogo je povezan s dobi bolesnice. Žene koje primaju terapiju zračenjem prije 30. godine imaju veći rizik od nastanka raka dojke (7).

#### **1.2.1.2. Promjenjivi čimbenici rizika**

### **Debljina**

Prema epidemiološkim dokazima, pretilost je povezana s većom vjerojatnošću nastanka raka dojke, pogotovo kod žena u postmenopauzi. Patofiziološka podloga u nastanku raka dojke

kod pretilih žena leži u većoj izloženosti estrogenima. Naime, estrogeni u postmenopauzalnom periodu nastaju većinom u masnom tkivu perifernom konverzijom pomoću aromataznog sustava jer jajnici nakon menopauze prestaju s proizvodnjom estrogena. Veći indeks tjelesne mase (ITM), osim s većim rizikom od nastanka raka dojke, povezan je i s agresivnijim biološkim značajkama tumora, uključujući veći postotak metastaza u limfnim čvorovima i veću veličinu samog tumora. Stoga se lošiji klinički ishodi prvenstveno opažaju u žena kojima je  $ITM \geq 25 \text{ kg/m}^2$  (7). Prema istraživanjima, žene kojima je ITM 31,1 ili viši i koje nikada nisu koristile hormonsku nadomjesnu terapiju imaju 2,5 puta veću vjerojatnost da će razviti rak dojke od onih kojima je ITM 22,6 ili niži. Viša razina estrogena može biti rezultat veće količine masnoga tkiva, što povećava rizik od nastanka raka dojke (6).

### **Manjak tjelesne aktivnosti**

Redovita tjelesna aktivnost uvelike pridonosi smanjenju rizika od pojave raka dojke, pogotovo kod žena koje su ušle u menopauzu. Prosječno smanjenje rizika kod žena koje su fizički aktivne iznosi 25% u odnosu na žene s najmanjom fizičkom aktivnosti. Ta povezanost najvidljivija je kod žena koje su tijekom života obavljale neku vrstu rekreacijske aktivnosti te za aktivnost umjerenog do jakog intenziteta koja se izvodi redovito. Vjerojatno je da je tjelesna aktivnost povezana sa smanjenim rizikom od raka dojke putem višestrukih međusobno povezanih bioloških puteva koji bi mogli uključivati pretilost, spolne hormone, inzulinsku rezistenciju, adipokine i kroničnu upalu (11).

### **Konzumacija alkohola**

Konzumacija alkohola povećava rizik od nastanka raka dojke kod žena. Umjereni unos alkohola od jednog do dva pića, što je otprilike 15-20 grama dnevno, povezuje se s 30-50% većim rizikom za pojavnost raka dojke. Rizik je ograničen na umjereni unos i ne ovisi o vremenu uzimanja, većim dozama, niti o vrsti konzumiranog alkohola (12).

### **Hormonska nadomjesna terapija**

Prema studiji Inicijative za zdravlje žena (engl. *Women's Health Initiative*, WHI), sam estrogen povećava rizik od raka dojke za oko 1% godišnje, a kombinirana nadomjesna hormonska terapija (HNL) povećava rizik za oko 8% godišnje. Prije propisivanja HNL-a treba u svakom pojedinom slučaju procijeniti odnos štete i koristi od davanja terapije. Iako HNL smanjuje menopauzalne tegobe i učestalost osteoporoze kod postmenopauzalnih žena, danas se

smatra da rizici povezani s dugotrajnom upotrebom HNL-a nadmašuju prednosti korištenja navedene terapije (6).

### **Žene koje nisu dojile**

Dojenje može smanjiti rizik od pojave raka dojke, osobito ako žena doji dulje od jedne godine, što bi se moglo objasniti činjenicom da većina žena ima manji broj menstrualnih ciklusa dok doje, što rezultira nižim razinama estrogena (13).

## **1.2.2. Prognostički i prediktivni čimbenici**

Prognostički čimbenici raka dojke određuju prognozu za bolesnicu i vjerojatnost izlječenja, odnosno duljinu preživljenja, dok prediktivni čimbenici određuju vjerojatnost odgovora tumora na određenu terapiju (14).

### **1.2.2.1. Prognostički čimbenici**

#### **Veličina tumora**

Veći je tumor povezan s lošijom prognozom.

#### **Dob**

Dob bolesnice manja od 35 godina povezana je s lošijom prognozom.

#### **Zahvaćenost aksilarnih limfnih čvorova tumorom**

Pozitivni limfni čvorovi te veći broj zahvaćenih limfnih čvorova povezani su s lošijom prognozom.

#### **Stupanj zloćudnosti tumora**

Veći je stupanj povezan s lošijom prognozom.

#### **Ki-67 mitotički indeks**

Veći je stupanj povezan s lošijom prognozom.

#### **Status hormonskih receptora**

Negativni hormonski receptori povezani su s lošijom prognozom.

## **HER2 status**

Pozitivan status staničnog membranskog receptora za humani epidermalni čimbenik rasta (engl. *human epidermal growth factor receptor 2, HER2*) (HER2 3+) povezan je s lošijom prognozom.

### **1.2.2.2. Prediktivni čimbenici**

#### **Status hormonskih receptora**

Definira vjerojatnost učinkovitosti hormonske terapije. Negativan nalaz hormonskih receptora definira neučinkovitost hormonske terapije.

## **HER2 status**

Pozitivan status definira vjerojatnost učinkovitosti anti HER2 terapije, kao što su primjerice ciljane terapija lapatinibom koji je usmjeren na unutarstaničnu domenu HER1 i HER2 receptora te imunoterapija trastuzumabom, monoklonalnim protutijelom usmjerenim na izvanstaničnu domenu HER2 receptora (14).

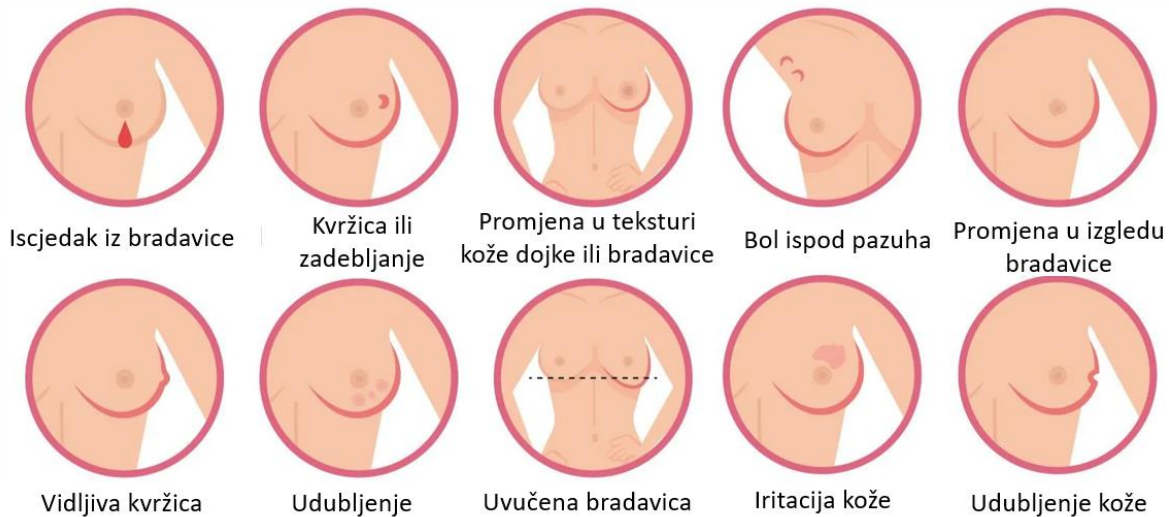
### **1.2.3. Simptomi**

Rak dojke najčešće se prezentira kao bezbolan čvor u dojci, no mogu biti prisutni određeni tipični ili atipični simptomi. Većina simptomatskih žena s rakom dojke imaju relativno kratke intervale za postavljanje dijagnoze te je radi toga od velike važnosti informirati žene o značaju pravodobnog prepoznavanja postojećih simptoma. Atipična prezentacija odnosi se na one simptome koji nisu kvržica u dojci, a takav širok spektar simptoma prisutan je kod otprilike 1 od 6 žena s rakom dojke (15). Žene koje imaju simptome bez kvržica u dojkama obično odgađaju traženje pomoći. Najčešći simptomi i znakovi raka dojke koje žena može sama primijetiti su (Slika 2):

- Smečkasto-krvavi iscjedak iz dojke
- Promjene veličine, oblika ili konture dojke
- Bol u dojkama ili bradavicama
- Zadebljanje ili oticanje dijela dojke
- Promjena u izgledu kože dojke ili bradavice (koža može izgledati udubljeno, naborano, ljuskavo ili upaljeno)
- Upalne promjene (crvena, otečena dojka i koža koja izgleda poput narančine kore)



- Stvrdnuto područje ispod kože poput mramora
- Vidljivi i palpabilni limfni čvorovi u aksilarnoj i supraklavikularnoj regiji
- Edem ruke (znak zahvaćenosti regionalnih limfnih čvorova tumorom)



**Slika 2.** Rani znakovi i simptomi raka dojke

Preuzeto i prilagođeno prema: Breast cancer symptoms [Internet]. Pace Hospital. [pristupljeno: 28. travnja 2024.]. Dostupno na: <https://www.pacehospital.com/breast-cancer-symptoms-causes-risk-factors-and-prevention>

#### 1.2.4. Preventivne mjere

Najbolja terapija raka dojke je prevencija, iako nažalost ne postoji mogućnost potpune prevencije raka dojke. Prevenciju raka dojke možemo podijeliti na primarnu, sekundarnu i tercijarnu (16).

##### **Primarna prevencija**

Primarna prevencija uključuje promicanje zdravlja i smanjenje rizika u općoj populaciji kako se ne bi razvili invazivni karcinomi. Ove primarne preventivne mjere uključuju prestanak pušenja, suzdržavanje od konzumacije alkohola, promjenu stila života i prehrane, održavanje zdrave tjelesne težine, unos vitamina i mikronutrijenata te mnoge druge. Identifikacija genetskog rizika, razumijevanje karcinogeneze, razvoj učinkovitih alata za probir, izbjegavanje čimbenika rizika i učinkovita kemoprevencija mogu dovesti do smanjenog morbiditeta i mortaliteta od karcinoma općenito pa tako i od raka dojke (16).

## **Sekundarna prevencija**

Sekundarna prevencija uključuje prepoznavanje i liječenje premalignih ili subkliničkih vrsta raka. Probir mamografijom tipičan je primjer sekundarne prevencije (16).

## **Tercijarna prevencija**

Tercijarna prevencija definirana je kao kontrola simptoma i rehabilitacija (16).

### **1.2.5. Podjela raka dojke**

Postoji mnogo različitih vrsta raka dojke, a svaki od njih ovisi o mjestu u dojkama gdje počne rasti, o tome koliko je rak narastao ili se proširio te određenim značajkama koje utječu na ponašanje raka. Poznavanje tipa raka dojke koji je dijagnosticiran uvelike olakšava liječniku, ali i samoj bolesnici odabir najbolje mogućnosti liječenja. Podjela raka dojke na temelju proširenosti uključuje neinvazivni (*In situ*) i invazivni tip. Kada se rak dojke naziva *In situ*, to znači da se nije proširio izvan tkiva dojke gdje je započeo. Neinvazivni tipovi raka dojke nazivaju se još i prekancerozama. Kada se rak dojke naziva invazivnim (ili infiltrirajućim), to znači da je probio bazalnu membranu i proširio se u okolno tkivo dojke (17). Rak dojke možemo podijeliti na (18):

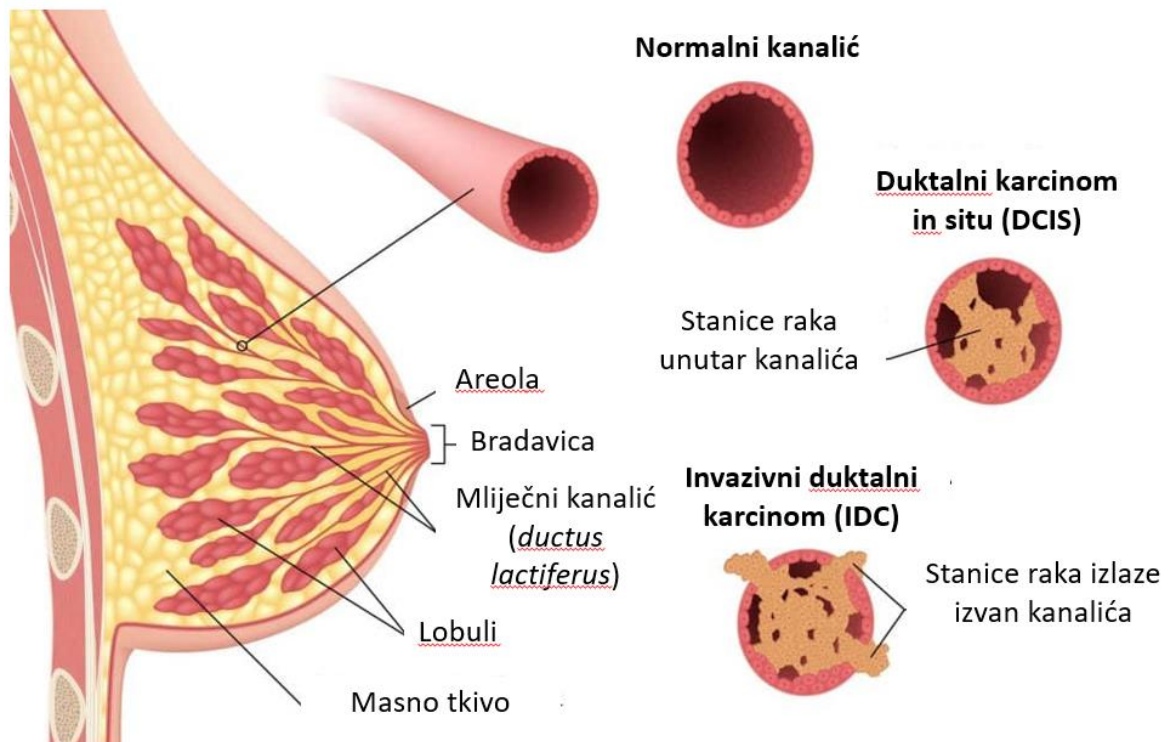
#### **Duktalni karcinom in situ** (lat. *carcinoma ductale in situ*, DCIS)

DCIS je neinvazivan tip raka dojke koji se formira i nalazi samo unutar mliječnih kanalića gdje je započeo i nije se proširio kroz bazalnu membranu u ostatak tkiva dojke. Većinom ne pokazuje znakove niti simptome pa se najčešće otkrije prilikom mamografskog probira (18). DCIS nije opasan po život, ali se smatra prekursorom invazivnog raka dojke te povećava rizik od razvoja invazivnog tipa raka dojke kasnije u životu. Oko 16% svih dijagnoza raka dojke je DCIS (19).

#### **Invazivni duktalni karcinom** (lat. *carcinoma ductale invasivum*, IDC)

Porijeklom iz mliječnih kanala (duktusa) dojke, IDC je daleko najčešći tip raka dojke sa 70-80% žena kojima se svake godine dijagnosticira ovaj oblik. Kod njega su se promijenjene stanice dojke proširile iz mliječnih kanalića kroz bazalnu membranu u okolno tkivo dojke, odakle može nastaviti dalje metastazirati putem krvi ili limfe u druge dijelove tijela. Tipično,

IDC formiraju tvrdu masu ili kvržicu u dojci. Prognoza i liječenje ovise o stadiju/stupnju u kojem je dijagnosticiran, molekularnim karakteristikama tumora te o tome je li se proširio (18, 19).



**Slika 3.** Duktalni karcinom in situ (DCIS) i invazivni duktalni karcinom (IDC)

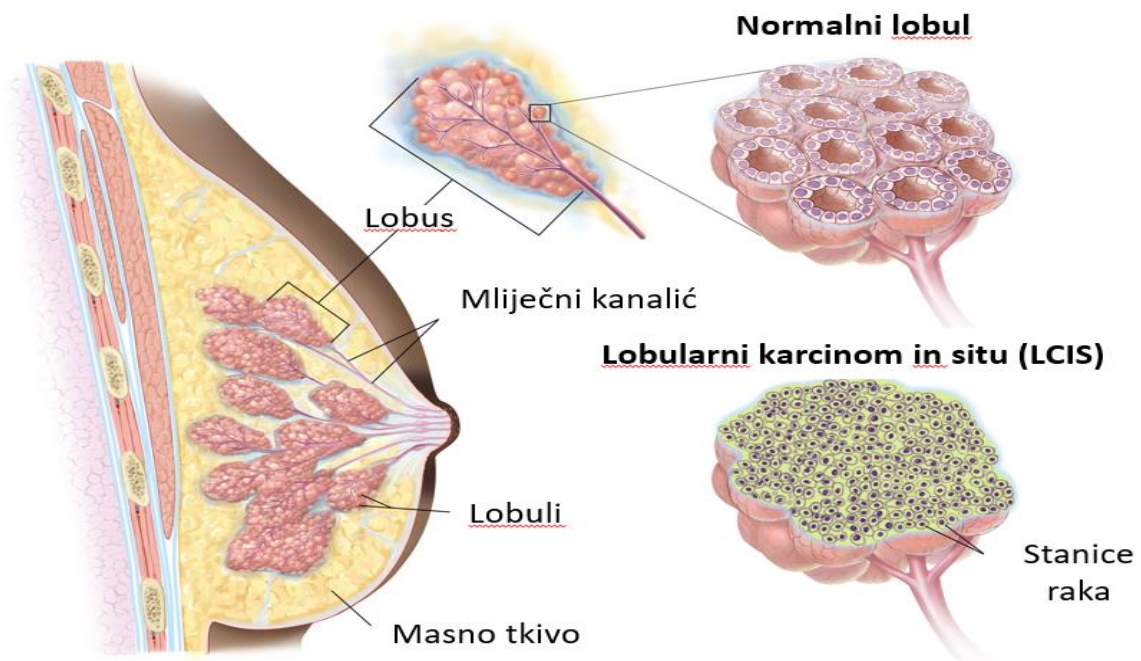
Preuzeto i prilagođeno prema: Breast carcinoma in situ [Internet]. [pristupljeno: 30. travnja 2024.]. Dostupno na: <https://teachmesurgery.com/breast/malignant-disease/breast-carcinoma-in-situ/>

### **Lobularni karcinom in situ** (lat. *carcinoma lobulare in situ*, LCIS)

LCIS je mnogo rjeđi neinvazivan tip raka dojke koji se nije proširio izvan lobula dojke, gdje je započeo (Slika 4). Relativni rizik od progresije u invazivni rak dojke 9 do 10 puta je veći od rizika u općoj populaciji (18). Precizne procjene nisu moguće jer je LCIS asimptomatska lezija, obično se ne vidi tijekom mamografskog pregleda, nego se najčešće otkrije biopsijom dojke. Invazivni rak dojke razvit će se u otprilike 20-25% žena s LCIS-om uz praćenje nakon biopsije (18, 20).

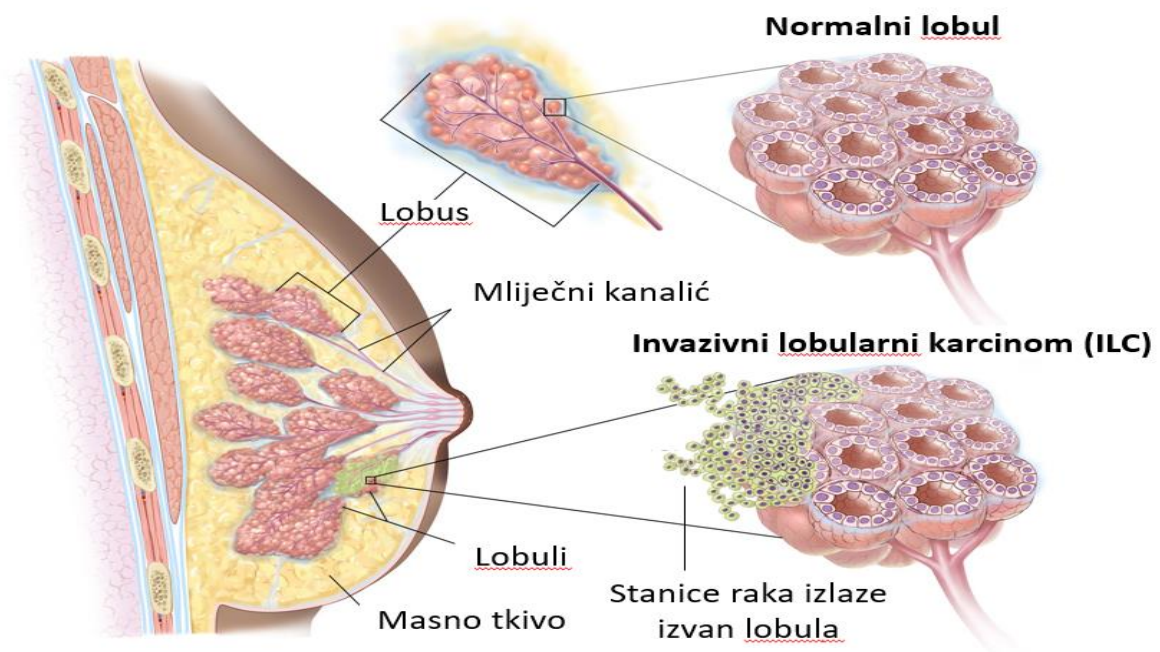
## Invazivni lobularni karcinom (lat. *carcinoma lobulare invasivum*, ILC)

ILC drugi je najčešći tip invazivnog raka dojke i čini do 15% svih slučajeva raka dojke (21). Javlja se u mliječnim žlijezdama (lobulima) dojke, odakle se abnormalne stanice šire u limfne čvorove i druge dijelove tijela (Slika 5). U usporedbi s drugim vrstama invazivnog tipa raka dojke, veća je vjerojatnost da će zahvatiti obje dojke. Otprilike jedna od pet žena s ILC-om moglo bi imati rak obje dojke u trenutku postavljanja dijagnoze (19).



**Slika 4.** Lobularni karcinom in situ (LCIS).

Preuzeto i prilagođeno prema: Lobular carcinoma in situ [Internet]. National Cancer Institute. [pristupljeno: 30. travnja 2024.]. Dostupno na: <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/lobular-carcinoma-in-situ>



**Slika 5.** Invazivni lobularni karcinom (ILC)

Preuzeto i prilagođeno prema: Invasive lobular carcinoma [Internet]. National Cancer Institute. [pristupljeno: 30.travnja 2024.]. Dostupno na: <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/invasive-lobular-carcinoma>

Od ostalih tipova raka dojke prema histološkom tipu možemo izdvojiti (19):

- Upalni/inflamatorni rak dojke (engl. *inflammatory breast cancer*, IBC)
- Pagetova bolest dojke
- Angiosarkom
- Metaplastični karcinom
- Medularni karcinom
- Mucinozni karcinom
- Papilarni karcinom
- Tubularni karcinom
- Adenoid-cistični karcinom
- Mukoepidermoidni karcinom
- Planocelularni karcinom

## **1.2.6. Metode otkrivanja raka dojke**

### **1.2.6.1. Samopregled dojki**

Samopregled dojki je alat za rano otkrivanje raka dojke koji koristi kombinaciju vizualnog i fizičkog pregleda dojki za provjeru postojanja znakova i simptoma raka dojke (22). Svrha samopregleda dojki je upoznati se s načinom na koji dojke izgledaju vizualno te na dodir, što uvelike može pomoći u prepoznavanju bilo kakve promjene ili abnormalnosti na svojim dojkama, poput nove kvržice ili promjena na koži dojke i bradavici. Sve promjene na dojkama otkrivene tijekom samopregleda treba odmah prijaviti svome liječniku. Postoji nekoliko različitih načina za obavljati samopregled dojki kod kuće (23):

#### **1. Ispred ogledala**

Samopregled započinje tako da osoba skine majicu i grudnjak, stane ispred ogledala spuštenih ruku uz tijelo i pažljivo promotri svoje dojke (Slika 6). Traže se bilo kakve promjene u obliku grudi, oticanje grudi, udubljenja na koži, promjene u položaju bradavica ili prisutnost iscjetka iz bradavice bez stimulacije rukom. Zatim treba podignuti ruke visoko iznad glave i tražiti iste znakove. Na kraju je potrebno staviti obje ruke na bokove i čvrsto pritisnuti kako bi se prsni mišići flektirali te se ponovno traže iste promjene. Važno je naglasiti da se obavezno treba pregledati obje dojke.

#### **2. Manualni samopregled dojki u stojećem položaju**

Kao i u prethodnom primjeru potrebno je skinuti majicu i grudnjak. Zapčinje se pregledom lijeve dojke desnom rukom, a zatim obrnuto. Jastučićima svoja tri srednja prsta treba palpirati svaki dio dojke koristeći prvo lagani pritisak, zatim srednji te na kraju čvrsti. Važno je opipati ima li kvržica, zadebljanja na koži i ispod nje ili drugih promjena, pri čemu je najefikasnije koristiti cirkularne kretnje (Slika 6). Svakako treba provjeriti područje oko bradavice te stisnuti bradavicu između palca i kažiprsta kako bi se provjerilo postoji li iscjedak. Iste postupke obavezno je ponoviti na desnoj dojci. Mnoge žene obavljaju samopregled stojeći pod tušem.

#### **3. Manualni samopregled dojki u ležećem položaju**

Kada osoba leži tkivo dojke se ravnomjernije raspoređi, što ga čini pogodnim za opipavanje promjena na dojkama, a pogotovo ako se radi o velikim dojkama. Potrebno je leći na leđa, staviti jastuk ispod desnog ramena te desnu ruku iza glave (Slika 6). Lijevo rukom primjenjuje se ista tehnika kao kod opcije 2., koristeći jastučice srednjih

prstiju za palpaciju svih dijelova dojke i pazuha. Po završetku se prebacuje jastuk na drugu stranu i ponavlja postupak na suprotnoj dojci i pazuhu. Svakako treba provjeriti i ispod areole te stisnuti bradavicu radi provjere postojanja iscjetka.



**Slika 6.** Prikaz položaja žene i postupka prilikom obavljanja samopregleda dojki

Preuzeto i prilagođeno prema: Breast self exam [Internet]. [pristupljeno: 03. svibnja 2024.]. Dostupno na: <https://depositphotos.com/vectors/breast-self-exam.html>

Samopregled dojki je praktična, besplatna metoda koja bi se trebala izvoditi na mjesečnoj bazi, neovisno o dobi žene, a kao dio cjelokupne strategije ranog otkrivanja raka dojke. Iako nijedna pojedinačna metoda ne može rano otkriti sve vrste raka dojke, provođenje samopregleda dojki u kombinaciji s drugim metodama može povećati izgleda za rano otkrivanje (23).

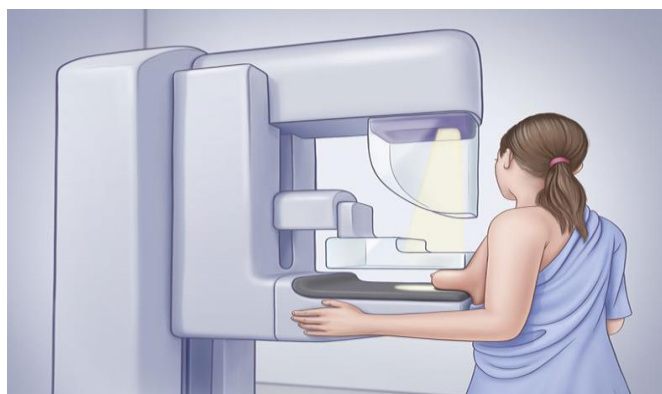
### 1.2.6.2. Mamografija

Mamografija je vrlo specifična, osjetljiva i najčešća radiološka metoda slikovne dijagnostike raka dojke. Izvodi se pomoću rendgenskog aparata – mamografa, čiji se rad temelji na korištenju ionizirajućih, tzv. X zraka. Koristi se za karakteriziranje promjena kod simptomatskih bolesnica (dijagnostička mamografija) i u svrhu probira (engl. *screening*) kod asimptomatskih žena. Rezultati mnogih desetljeća istraživanja jasno pokazuju da kod žena koje redovito rade mamografiju postoji veća vjerojatnost da će rak dojke biti otkriven ranije, manje je vjerojatno da će biti potrebna agresivna terapija poput operacije uklanjanja cijele dojke (mastektomija) i kemoterapije te je veća vjerojatnost da će biti izliječen. Međutim, mamogrami nisu savršeni i moguće je da propuste neke vrste raka dojke. Ukoliko se pronađe nekakva

promjena ili lezija na mamografskom pregledu, bit će potrebne dodatne pretrage poput ponovne mamografije ili ultrazvuka dojke kako bi se utvrdilo radi li se zbilja o raku dojke. Važno je da žene koje idu na mamografiju znaju što mogu očekivati i razumiju prednosti i ograničenja mamografskog pregleda (24).

Prema preporuci Američkog društva za borbu protiv raka (engl. *American Cancer Society*, ACS) prvu mamografiju svaka bi žena trebala učiniti između 40.-44. godine starosti, a žene koje su po nekim kriterijima svrstane u visokorizičnu skupinu, već u 30. godini. Prema istoj preporuci žene u dobi između 45.-54. godine starosti trebale bi ići na mamografiju jednom godišnje, a one starije od 55 godina morale bi napraviti jednu mamografiju u dvije godine ili nastaviti s godišnjim mamografijama. Probir treba nastaviti sve dok je žena dobrog zdravlja i očekuje se da će živjeti još najmanje 10 godina (24).

Kvaliteta snimke u velikoj mjeri ovisi o tehnici i načinu snimanja, stoga je važno da radiološki tehnolog ispravno postavi dojku u aparat te odabere odgovarajuće parametre snimanja. Dojka bolesnice postavlja se na ravnu potpornu ploču i stisne (komprimira) paralelnom pločom, što može biti neugodno za pojedine žene (Slika 7). Kompresija drži dojku na mjestu kako bi se smanjilo zamućenje snimke koje može biti uzrokovano pokretima bolesnice. Također, kompresija ujednačava oblik dojke tako da X zrake mogu putovati kraćim putem do detektora, čime se smanjuje doza zračenja i poboljšava kvaliteta dobivene snimke. Naposljetku, kompresija omogućuje vizualizaciju kompletnog tkiva dojke u jednoj ravnini pa je manje vjerojatno da će male abnormalnosti biti zaklonjene tkivom dojke koje bi ih u suprotnom prekrile (25, 26).

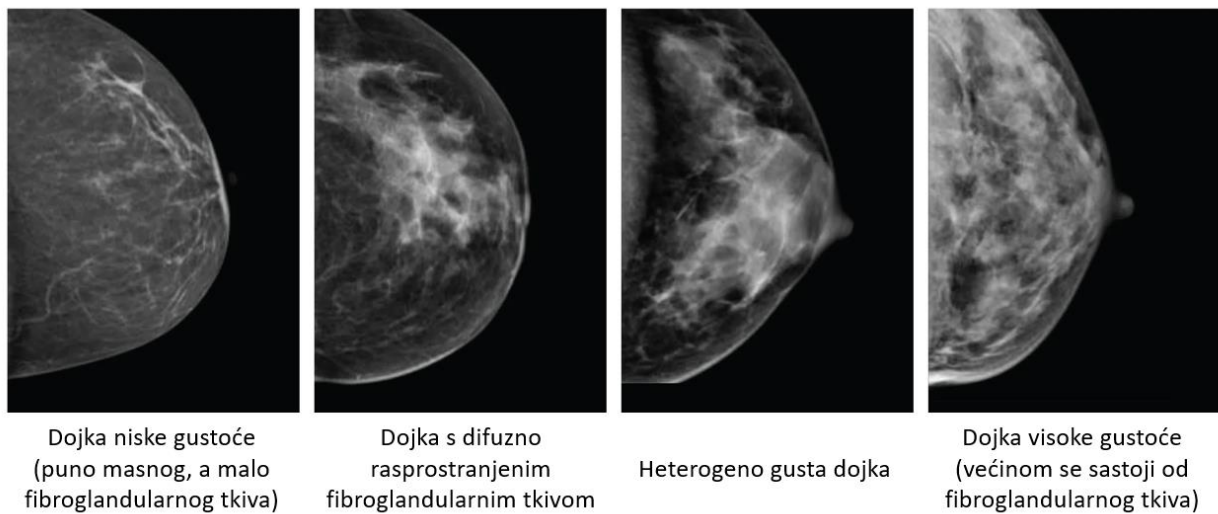


**Slika 7.** Postupak postavljanja dojke u aparat prilikom snimanja mamografije

Preuzeto i prilagođeno prema: Mammogram [Internet]. Cleveland Clinic. [pristupljeno: 06. svibnja 2024]. Dostupno na: <https://my.clevelandclinic.org/health/diagnostics/4877-mammogram>



Rendgenski uređaj proizvodi mali snop X zraka koje prolaze kroz dojku do detektora koji se nalazi na suprotnoj strani. Dobivene snimke zovu se mamogrami, a njih zatim pažljivo mora pregledati i interpretirati iskusan radiolog. Važno je detaljno pregledati područja visoke gustoće ili područja neobične konfiguracije koja izgledaju drugačije od normalnog tkiva dojke (26). Na mamogramu tkiva niske gustoće, poput masnog tkiva, izgledaju tamnije, dok područja gustog tkiva, poput vezivnog ili žljezdanog tkiva i tumora izgledaju bjelije (Slika 8). Snimanje se izvodi u dvije projekcije, kraniokaudalnoj (CC projekcija) i kosoj mediolateralnoj (MLO projekcija) za svaku dojku zasebno, što čini ukupno četiri snimke. Mamografiju se preporučuje napraviti tijekom prvih deset dana menstrualnog ciklusa (25).



**Slika 8.** Prikaz dojki različite gustoće na mamogramu

Preuzeto i prilagođeno prema: Breast density [Internet]. [pristupljeno 06. svibnja 2024.]. Dostupno na: <https://www.itnonline.com/article/breast-density-explained>

### 1.2.6.3. Ultrazvuk dojke

Ultrazvučni pregled jedna je od najčešćih slikovnih metoda za prikaz dojki. Suvremenim se ultrazvučnim uređajima omogućuje prikaz i razlikovanje struktura u dojci vrlo visokom rezolucijom. Ultrazvuk stvara sliku koristeći zvučne valove visoke frekvencije kako bi prikazao unutarnje strukture dojke. Koristi se kao metoda izbora kod mlađih žena (ispod 40-e godine) i trudnica iz razloga što je kod njih žljezdani parenhim u dojka obilan, odnosno dojke su guste. Kod gustih dojki apsorpcija rendgenskih zraka je visoka te se na mamografiji manje ciste i solidne lezije ne mogu izdiferencirati zbog visoke gustoće okolnog parenhima i

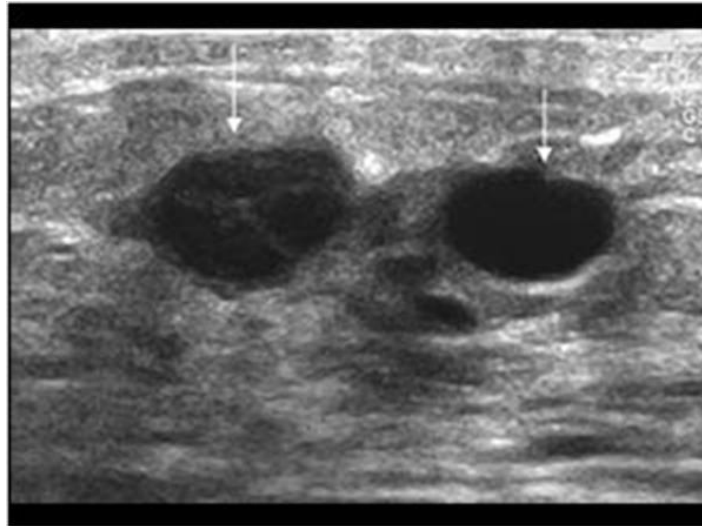
superpozicije sjena pa su u tom slučaju mamogrami manje pouzdani. Kod žena iznad 40 godina ultrazvučni pregled nije dovoljan pa se uz njega primjenjuje mamografija, čime se povećava točnost otkrivanja sumnjivih lezija i potencijalnog tumora. Kada se u dojci uoči lezija, može se punktirati pod ultrazvučnom kontrolom. Ultrazvukom nije moguće pouzdano prikazati mikrokalifikacije, koje spadaju u najranije znakove karcinoma dojke, a jasno se prikažu mamografijom zbog svoje radiografske gustoće (27).

Ultrazvučno snimanje naziva se i sonografija. Koristi malu sondu i gel koji se postavlja izravno na kožu. Zvučni valovi visoke frekvencije putuju od sonde kroz gel u dojku. Sonda prikuplja zvučne valove koji se odbijaju, a računalo koristi te zvučne valove za stvaranje slike (27).

Prednosti ultrazvuka kao dijagnostičke metode su mnogobrojne:

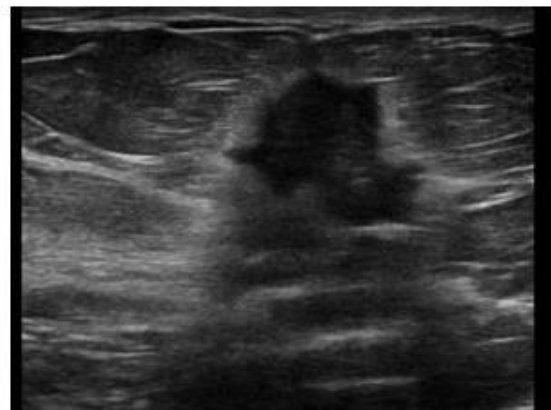
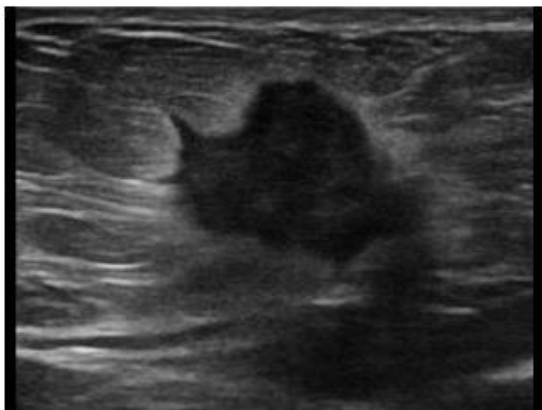
- Većina ultrazvučnih pretraga je neinvazivna;
- Povremeno ultrazvučni pregled može biti privremeno neugodan, ali ne bi trebao biti bolan;
- Ultrazvuk je široko dostupan, jednostavan za korištenje i jeftiniji od većine drugih metoda slikovne dijagnostike;
- Ultrazvučno snimanje je iznimno sigurno, nema izlaganja ionizirajućem zračenju niti ikakvih štetnih djelovanja;
- Pregled ultrazvukom daje jasnu sliku mekih tkiva koja se ne vide dobro na rendgenskim snimkama;
- Ultrazvuk pruža sliku u stvarnom vremenu, što ga čini dobrim alatom za vođenje minimalno invazivnih postupaka poput iglene biopsije i aspiracije tekućine;
- Ultrazvučno snimanje može pomoći u otkrivanju lezija kod žena s gustim dojkama;
- Ultrazvuk može pomoći u otkrivanju i klasificiranju lezije dojke koja se ne može adekvatno protumačiti samo mamografijom;
- Ultrazvuk se može ponavljati koliko je god puta indicirano (27).

Slike 9 i 10 prikazuju primjere ultrazvuka dojke.



**Slika 9.** Ultrazvučni prikaz dvije manje ciste u dojci, od kojih je jedna jednostavna cista, a druga atipična cista.

Preuzeto i prilagođeno prema: Ultrasound cases [Internet]. Gelderse Vallei Hospital. [pristupljeno: 07. svibnja 2024.]. Dostupno na: <https://www.ultrasoundcases.info/march-2010-4580/#gallery-12>



**Slika 10.** Ultrazvučni prikaz invazivnog dukalnog karcinoma dojke (IDC)

Preuzeto i prilagođeno prema: Ultrasound cases. Infiltrating ductal carcinoma [Internet]. Gelderse Vallei Hospital. [pristupljeno: 07. svibnja 2024.]. Dostupno na: <https://www.ultrasoundcases.info/invasive-ductal-carcinoma-6439/>

#### 1.2.6.4. Magnetna rezonancija dojke

Magnetna rezonancija (engl. *Magnetic Resonance Imaging*, MRI) je dijagnostička metoda koja koristi kombinaciju supravodljivog magneta visoke snage magnetnog polja, radiovalova i računala za izradu detaljnih slika unutarnjih struktura dojki. Za MRI dojke žena obično leži licem okrenutim prema dolje s dojka postavljanim kroz otvore na stolu i rukama iznad glave. Stol zatim klizi u dugu usku cijev (Slika 11). MRI koristi jake magnete umjesto zračenja za izradu vrlo detaljnih slika presjeka dojke iz više kutova.



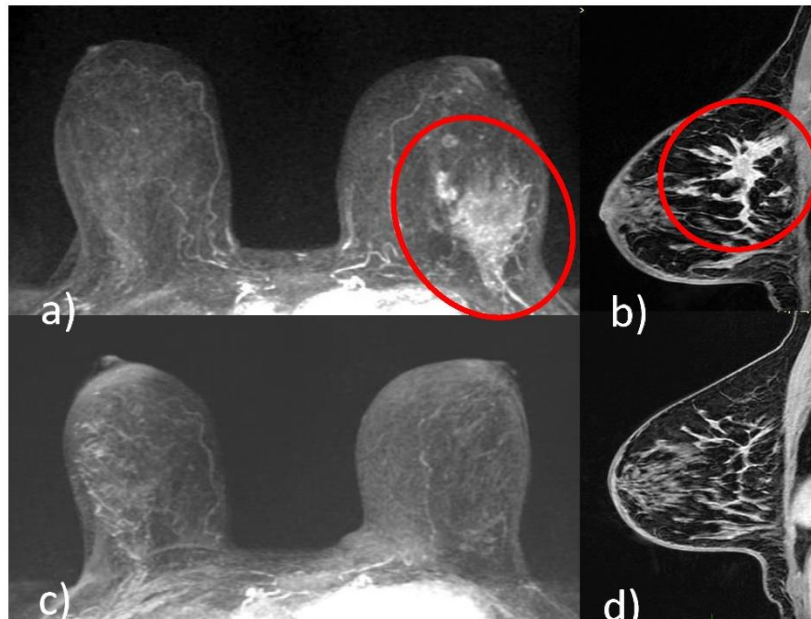
**Slika 11.** Prikaz položaja bolesnice prilikom izvođenja magnetne rezonancije

Preuzeto i prilagođeno prema: Breast MRI. [Internet]. Mayo Clinic. [pristupljeno: 09. svibnja 2024.]. Dostupno na: <https://www.mayoclinic.org/tests-procedures/breast-mri/about/pac-20384809#dialogId38853928>

Za razliku od mamografije i ultrazvuka dojke, MRI dojke zahtijeva ubrizgavanje kontrastnog sredstva (gadolinij) u venu na ruci prije samog postupka, što pomaže u stvaranju jasnijih slika koje lakše očitavaju abnormalnosti (28).

MRI koja se koristi zajedno s mamografijom i ultrazvukom dojke može biti koristan dijagnostički alat. MRI može locirati male lezije dojke koje su ponekad promakle mamografijom. Također može pomoći u otkrivanju raka dojke kod žena s implantatima dojki i mlađih žena s gustim tkivom dojke, u čijim slučajevima mamografija ne bi bila tako korisna. Budući da MRI ne koristi zračenje, može se koristiti za probir žena mlađih od 40 godina te kod žena s visokim rizikom od razvoja raka dojke.

Iako ima jasne prednosti u odnosu na mamografiju, MRI dojke također ima potencijalna ograničenja. Primjerice, MRI je vrlo nespecifična metoda u razlikovanju benignih od malignih lezija u dojkama, što može dovesti do nepotrebnih biopsija dojke. Još jedan nedostatak MRI-a je taj što povijesno gledano nije mogla identificirati kalcifikate ili sitne naslage kalcija, koji bi mogli ukazivati na rak dojke (28).



**Slika 12.** MRI prikaz dojke bolesnice s invazivnim duktalnim karcinomom (IDC)

Preuzeto i prilagođeno prema: Staging breast cancer with MRI [Internet]. Cancers. [pristupljeno: 09. svibnja 2024.]. Dostupno na: <https://www.mdpi.com/2072-6694/14/23/5786>

#### 1.2.6.5. Biopsija dojke

Nakon što se kliničkim pregledom, mamografijom ili ultrazvukom nađe tvorba sumnjiva na maligni tumor, ona se mora potvrditi patohistološki ili citološki. Biopsija dojke jedini je dijagnostički postupak kojim se može utvrditi je li sumnjiva lezija maligna ili benigna, odnosno omogućuje postavljanje konačne dijagnoze karcinoma dojke. Ovaj postupak uključuje uzimanje uzorka tkiva dojke za analizu pomoću igle za biopsiju ili kirurškim zahvatom (29). Postoje mnoge vrste biopsija dojke, a ona najbolja za bolesnicu odabire se na temelju određenih čimbenika, uključujući:

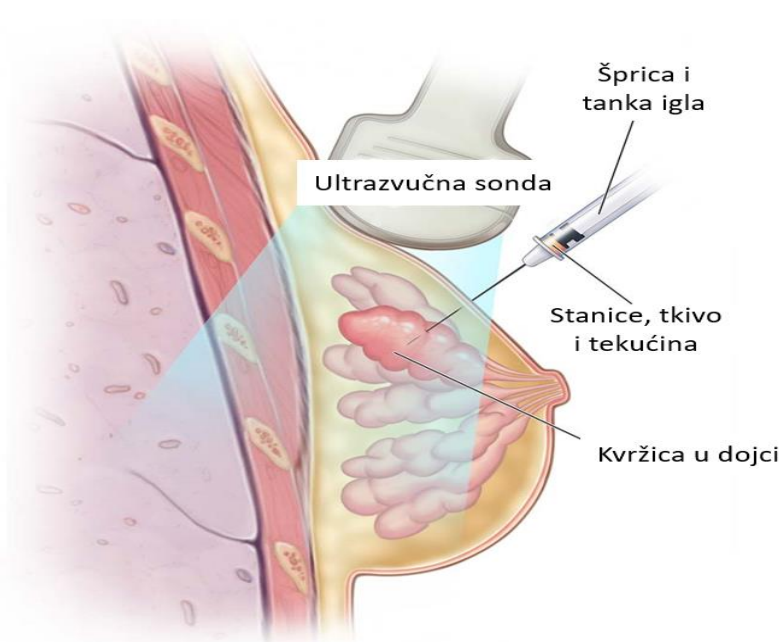
- veličinu sumnjivog područja u dojci;

- lokaciju sumnjivog područja u dojci;
- može li se napipati sumnjiva lezija kliničkim pregledom ili ne;
- radi li se o jednoj ili više promjena;
- opće zdravlje i osobne preferencije bolesnice.

Različite vrste biopsija dojke na temelju načina na koji se uzima uzorak tkiva dojke uključuju (30):

1. **Citološka punkcija ili aspiracijska biopsija tankom iglom** (engl. *Fine-Needle Aspiration*, FNA)

Citološka punkcija je najmanje invazivna vrsta biopsije koja koristi tanku iglu i špricu za uzimanje uzorka tkiva ili tekućine iz sumnjive lezije u dojci. Uzorak se aspirira (izvlači) te odnosi na citološku analizu. Uvođenje igle prati se ultrazvukom (ultrazvučno vođena biopsija) (Slika 13) ili mamografijom. Prednosti citološke punkcije su jednostavno izvođenje, odsutnost ožiljka te kod nekih slučajeva mogućnost postavljanja dijagnoze istoga dana. Ukoliko uzorak dobiven punkcijom nije zadovoljavajući za citološku analizu, potrebno je uzeti veću količinu tkiva biopsijom širokom iglom (30).



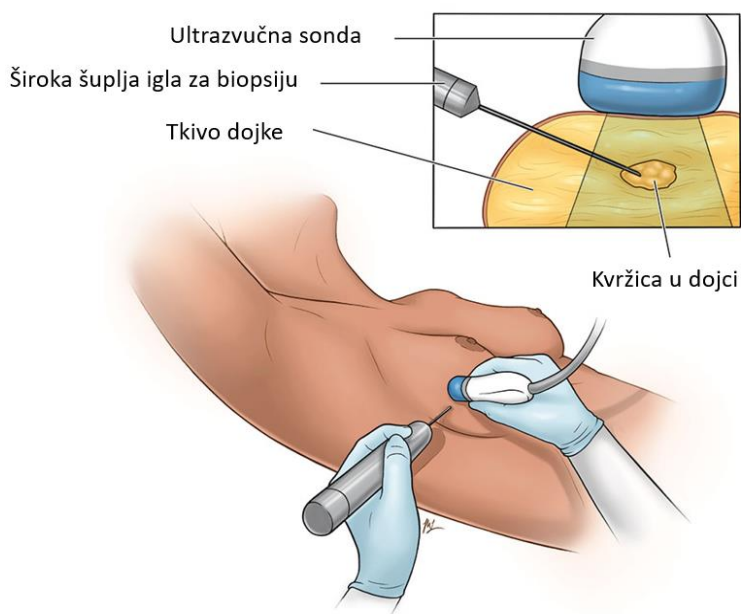
**Slika 13.** Citološka punkcija kvržice u dojci pod kontrolom ultrazvuka

Preuzeto i prilagođeno prema: Fine-needle aspiration (FNA) [Internet]. Cleveland Clinic. [pristupljeno: 11. svibnja 2024.]. Dostupno na: <https://my.clevelandclinic.org/health/diagnostics/17872-fine-needle-aspiration-fna>

## 2. Biopsija širokom iglom ili kor-biopsija (engl. *Core biopsy*)

Dok se za citološku punkciju koristi samo tanka igla, kor-biopsija ponekad zahtijeva mali rez za umetanje biopsijske igle s oprugom. Prilikom postupka koristi se široka šuplja igla kako bi se izvukao cilindričan uzorak tkiva dojke za patohistološku analizu (Slika 14). Kao i citološka punkcija, ova vrsta biopsije izvodi se pod kontrolom ultrazvuka ili mamografije, ali može se koristiti i MRI, no u praksi se to vrlo rijetko radi. Prednost ove metode je u tome što je manje invazivna u odnosu na otvorenu kiruršku biopsiju, ostavlja zanemariv ožiljak, dobiva se dovoljan uzorak materijala za analizu te je oporavak brz. Međutim, ova metoda nosi sa sobom i manje rizike od krvarenja i nastajanja hematoma na mjestu odakle se uzima tkivo, a postoji i mali rizik od infekcije i pneumotoraksa (29, 31).

Igla za biopsiju može se pričvrstiti na alat s oprugom koji brzo pomiče iglu u tkivo i iz njega ili se može pričvrstiti na uređaj za usisavanje koji pomaže u uvlačenju tkiva dojke u iglu, poznato kao biopsija potpomognuta vakuumom (engl. *vacuum-assisted biopsy*, VAB). Ovom se metodom uklanja više tkiva nego regularnom kor-biopsijom (31).



**Slika 14.** Kor-biopsija kvržice u dojci pod kontrolom ultrazvuka

Preuzeto i prilagođeno prema: Breast biopsy [Internet]. Cleveland Clinic. [pristupljeno: 12. svibnja 2024.]. Dostupno na: <https://my.clevelandclinic.org/health/diagnostics/24204-breast-biopsy-overview>

### 3. Otvorena (kirurška) biopsija

Kirurška biopsija provodi se u slučaju kada su rezultati iglene biopsije nejasni, a pritom se otklanja cijela kvržica u dojci ili njen dio. Dva su tipa kirurške biopsije: **incizijska biopsija**, kojom se uklanja samo dio kvržice u dojci ili abnormalnog područja radi postavljanja dijagnoze i **ekscizijska biopsija (lumpektomija)**, kojom se uklanja cijela kvržica u dojci koja bi mogla biti rak dojke, zajedno s rubom okolnog zdravog tkiva dojke (32).

## 1.3. BI-RADS

### 1.3.1. Povijest i nastanak BI-RADS sustava

Kako se povećavala upotreba mamografije 1980-ih godina, postajala je sve očitija značajna varijabilnost u praksi, kvaliteti i dozama zračenja, što je izazvalo zabrinutost unutar medicinske zajednice. Također su se pojavile kritike u vezi s često nejasnom i dvosmislenom prirodom mamografskih nalaza, što su primijetile organizacije poput Američkog medicinskog udruženja (engl. *American Medical Association*). Kao odgovor na ove probleme, Američki koledž radiologije (engl. *American College of Radiology*, ACR), formirao je odbor radiologa, medicinskih fizičara i predstavnika američke Uprave za hranu i lijekove (engl. *Food and Drug Administration*, FDA), kako bi uspostavio volonterski program akreditacije mamografije 1986. godine. Ova je inicijativa imala za cilj standardizirati izvođenje mamografije i očitavanje mamografskih nalaza, bolje monitoriranje rada mamografske jedinice i poboljšanje kvalitete medicinske skrbi za bolesnice, što je dovelo do stvaranja BI-RADS sustava (engl. *Breast Imaging Reporting and Data System*).

Razvoj BI-RADS-a uključivao je brojne ugledne državne i medicinske institucije u SAD-u, uključujući Nacionalni institut za rak (engl. *National Cancer Institute*), Centar za kontrolu i prevenciju bolesti (engl. *Centers for Disease Control and Prevention*), Američko kirurško društvo (engl. *American College of Surgeons*), Udrugu američkih patologa (engl. *College of American Pathologists*) i drugih. Ova široka uključenost različitih organizacija pomogla je osigurati konsenzus i olakšala je usvajanje smjernica.

Početna verzija BI-RADS-a uključivala je preporuke za provođenje mamografskih snimanja, strukturu mamografskih nalaza, kategorije konačne procjene s preporukama upravljanja i mamografski leksikon. Ovaj sustav standardizirao je praksu izvođenja



mamografije, omogućujući precizniju i lakšu komunikaciju između radiologa, liječnika i same bolesnice. Primjerice, preporučeno je razlikovanje mamografije u svrhu probira (*screening*), koja se može provoditi bez prisutnosti liječnika i dijagnostičke mamografije, koja zahtjeva izravni nadzor radi prilagodbe pregleda pojedinoj bolesnici.

Ova inicijativa ne samo da je poboljšala dijagnostičke rezultate, već je i znatno doprinijela razvoju računalnih programa za analizu mamografskih snimaka, što je dodatno unaprijedilo procjenu rizika i sposobnosti otkrivanja raka dojke (33).

Atlas ACR BI-RADS standardizirani je način interpretiranja slikovnih metoda pregleda koje se primjenjuju u dijagnostici bolesti dojke. Posljednje američko izdanje atlasa prošireno je te uključuje, uz mamografiju, način interpretacije ultrazvučnih i MRI pregleda dojki.

Sustav BI- RADS obavezno se koristi u Sjevernoj Americi, sve više u Europi, a u RH od 2006. godine, kada je počeo nacionalni program mamografskog probira (*screeninga*). Vlada Republike Hrvatske 26. lipnja 2006. godine usvojila je Nacionalni program ranog otkrivanja raka dojke – „MAMMA“ (34). Uvođenje BI-RADS sustava u radiološku praksu u Hrvatskoj uvelike je pridonijelo poboljšanju i standardizaciji radiološke dijagnostike bolesti dojke, što je olakšalo posao radiolozima, kirurzima, citolozima, patolozima, onkolozima, kao i ostalim liječnicima koji su uključeni u dijagnostiku i liječenje bolesti dojki, što naposljetku osigurava dobrobit za bolesnice.

### 1.3.2. BI-RADS kategorije

BI-RADS sustav klasificira nalaze u sedam glavnih kategorija, označenih brojevima od 0 do 6. Svaka kategorija ima specifičan značaj i preporuke za daljnje postupanje (35, 36).

- **BI-RADS 0:** Neodređen nalaz

Potrebna je dodatna evaluacija i/ili usporedba sa starim nalazima kako bi se ustanovila priroda promjene i donio konačni zaključak. Kategorija 0 obično se upotrebljava pri mamografskom probiru (engl. *screening*), a ponekad se može iskoristiti nakon dijagnostičke mamografske obradbe. Preporuke za dodatna snimanja mogu uključivati magnifikacijske snimke, snimke s kompresijom, specijalne mamografske projekcije ili pregled ultrazvukom.

Potrebno je napraviti usporedbu s prethodnim mamografskim snimkama kada god je moguće, a radiolog sam procjenjuje koliko je ta usporedba nužna. Usporedba je manje

važna u slučajevima negativnog ili jasno benignog nalaza. Kategorija 0 može se upotrijebiti jedino ako u trenutku očitavanja nalaza prethodne mamografske snimke nisu dostupne, a ta je usporedba ključna za procjenu aktualnih mamografskih snimaka.

Kategorija 0 jedina je kategorija kod koje definitivna mamografska evaluacija nije moguća.

- **BI-RADS 1:** Negativan nalaz

U ovoj kategoriji nema znakova raka dojke i nisu vidljive nikakve patološke promjene koje bi bilo potrebno komentirati u nalazu. Dojke su simetrične, bez vidljivih masa, distorzija ili suspektnih mikrokalifikacija.

- **BI-RADS 2:** Benigni nalaz

Ova kategorija označava „uredan“ nalaz, no prisutne su vidljive promjere jasno benignog karaktera. Primjeri tipičnih benignih promjena između ostalog uključuju jednostavne ciste, fibroadenome, heterogene hamartome, multiple sekretorne kalifikacije ili formacije koje sadrže mast (lipomi, fibroadenolipomi, uljne ciste i galaktokele). Također, u ovu se skupinu mogu svrstati i vaskularne kalifikacije, intramamarni limfni čvorovi, implantati ili poremećaji arhitektonike koji su jasno povezani s prethodnim kirurškim zahvatom, dokle god opisana promjena sa sigurnošću ne nosi maligni potencijal.

Kategorije BI-RADS 1 i 2 obje isključuju mamografski suspektanu malignu bolest, s time da bi se kategorija 2 trebala koristiti u slučajevima kada se u nalazu opisuje jedna ili više benignih promjena na mamografiji.

- **BI-RADS 3:** Vjerojatno benigni nalaz

Ova kategorija označava lezije koje imaju vrlo nizak rizik od maligniteta (manje od 2%). Tijekom razdoblja do sljedećeg kontrolnog pregleda ne očekuje se promjena u veličini ili karakteristikama lezije, no preferencija je radiologa utvrditi stabilnost lezije. U ovu kategoriju najčešće spadaju definirane nekalificirane tvorbe.

Ne preporučuje se upotreba kategorije 3 kod praćenja palpabilnih lezija, kao niti lezija koje pokazuju tendenciju rasta u usporedbi s prethodnim mamografskim pregledima. U tim je slučajevima indicirano učiniti biopsiju.

Preporučuje se kratkoročno praćenje, obično svakih šest mjeseci tijekom dvije godine, kako bi se sa sigurnošću potvrdilo da se radi o stabilnoj, benignoj leziji.

- **BI-RADS 4:** Suspektni nalaz

Ova kategorija uključuje lezije sa širokim rasponom rizika za malignitet (2-95%). U odnosu na BI-RADS 3 kategoriju, lezije koje spadaju u kategoriju 4 odlikuju se većim malignim potencijalom pa se radi toga preporučuje biopsija kako bi se dobila definitivna dijagnoza. Najčešće se radi o djelomično definiranim tvorbama, nespecifičnim solidnim tvorbama s neizraženim marginama i o novim, nespecifičnim, nepravilnim, solitarnim tvorbama.

BI-RADS 4 kategorija podijeljena je u tri podkategorije: **4A** (nizak rizik), **4B** (umjeren rizik) i **4C** (visok rizik). Ovakva precizna podjela na temelju kvantifikacije rizika za malignu bolest omogućuje i olakšava zajedničku odluku liječnika i bolesnice o daljnjim postupcima.

- **BI-RADS 5:** Visoko suspektna maligna promjena

Lezije koje spadaju u ovu kategoriju imaju preko 95% šanse da se radi o malignoj promjeni. Obično se radi o spikuliranim, nepravilnim tvorbama velike gustoće, često povezanih s pleomorfnim kalcifikacijama, koje su gotovo sigurno maligniteti.

Potrebni su hitna biopsija i daljnje liječenje, a kao alternativa biopsiji moguće je izvesti kirurški zahvat.

- **BI-RADS 6:** Poznat malignitet

Ova kategorija koristi se za bolesnice s prethodno potvrđenim rakom dojke, dokazanim patohistološkom analizom. Svrha je pomoći u praćenju odgovora na terapiju i planiranju daljnjeg liječenja.

BI-RADS klasifikacija prikazana je u Tablici 1.

**Tablica 1.** BI-RADS klasifikacija

BI-RADS	Nalazi	Daljnja procedura
0	<b>Neodređen nalaz</b>	Potrebne su dodatne pretrage kako bi se ustanovila priroda promjene
1	<b>Negativan</b> (uredan)	Rutinski probir
2	<b>Benigni</b>	Rutinski probir
3	<b>Vjerojatno benigni</b> (rizik od maligniteta je manji od 2%)	Potrebna UZV ili kontrolno mamografsko snimanje i pregled unutar 6 mjeseci
4	<b>Suspektni</b> (rizik od maligniteta je 2-95%)	Odmah potrebna daljnja citološka ili patohistološka obrada kako bi se dokazala priroda prikazane promjene
5	<b>Vrlo suspektna</b> (rizik od maligniteta je veći od 95%)	Hitna biopsija ili odmah uputiti kirurgu
6	<b>Poznati malignitet</b>	Kirurški zahvat

Prilagođeno prema: BI-RADS classification in mammography [Internet]. Hzzjz.hr [pristupljeno: 19. svibnja 2024.]. Dostupno na: [https://croscreening.hzzjz.hr/wp-content/uploads/sites/4/BI-RADS-CLASSIFICATION-IN-MAMMOGRAPHY\\_prijevod.pdf](https://croscreening.hzzjz.hr/wp-content/uploads/sites/4/BI-RADS-CLASSIFICATION-IN-MAMMOGRAPHY_prijevod.pdf)

### 1.3.3. Specifičnost i važnost BI-RADS 0 kategorije

Kako je ranije navedeno, BI-RADS 0 kategorija označuje „nedovršen pregled“ i ima ključnu ulogu u procesu dijagnostike. BI-RADS 0 kazuje da su potrebni dodatni pregledi kako bi se donijela konačna dijagnoza. To može uključivati dodatne mamografske slike, ultrazvuk, MRI ili prethodne mamograme radi usporedbe. Ova kategorija je značajna jer omogućuje ranim fazama dijagnostike da budu precizne i temeljite. Ako su na početnim mamografijama pronađene nejasne ili sumnjive promjene, BI-RADS 0 osigurava da se ti nalazi dodatno istraže prije donošenja konačnog zaključka (37).

Pravovremeno i temeljito praćenje kroz dodatne preglede omogućava rano otkrivanje raka dojke, što može dodatno povećati šanse za uspješno liječenje. Također, smanjuje rizik od lažno negativnih ili lažno pozitivnih rezultata, osiguravajući da bolesnice dobiju točnu i pravovremenu dijagnozu. BI-RADS 0 važan je jer osigurava dodatnu dijagnostičku obradu kada je to potrebno, čime doprinosi poboljšanju kvalitete skrbi o bolesnicama i povećava

vjerojatnost ranog otkrivanja raka dojke. Ova kategorija naglašava potrebu za pažljivim i detaljnim pregledom, što je ključno za učinkovitu medicinsku praksu.

Iako BI-RADS 0 ima važnu ulogu u osiguravanju dodatnih dijagnostičkih pregleda, postoje i negativne strane koje mogu utjecati na bolesnice i medicinski tim. Neke od njih uključuju:

- **Stres i anksioznost.** Kategorija BI-RADS 0 može izazvati značajan stres i anksioznost kod bolesnice. Neizvjesnost oko konačne dijagnoze i potreba za dodatnim pregledima mogu izazvati zabrinutost i strah od mogućeg raka dojke.
- **Produženi dijagnostički proces.** Oznaka BI-RADS 0 znači da dijagnostički proces nije završen, što može produljiti vrijeme do konačne dijagnoze. Bolesnice mogu morati čekati na dodatne preglede, što može značajno odgoditi početak potrebnog liječenja.
- **Financijski troškovi.** Dodatni pregledi mogu značiti veće financijske troškove za bolesnice i ustanovu u kojoj se obavlja pregled. Ovisno o zdravstvenom osiguranju, ti troškovi mogu biti značajni i predstavljati financijski teret.
- **Rizik od prekomjernih pregleda.** U nekim slučajevima, dodatni pregledi mogu dovesti do prekomjernog medicinskog pregleda, što može uključivati nepotrebne biopsije ili druge invazivne postupke, a to može povećati rizik od komplikacija i dodatnih troškova.
- **Ograničena dostupnost resursa.** Dodatni pregledi mogu opteretiti dijagnostičke kapacitete zdravstvenih ustanova, što može dovesti do duljeg čekanja na preglede za sve bolesnike. To može utjecati na dostupnost resursa i učinkovitost zdravstvenog sustava.

Iako BI-RADS 0 kategorija ima važnu ulogu u osiguravanju precizne dijagnoze, također nosi sa sobom potencijalne negativne aspekte koji mogu utjecati na bolesnice i zdravstveni sustav. Balansiranje korisnosti i rizika u dodjeljivanju BI-RADS 0 kategorije ključno je za optimalnu skrb o bolesnicama (38).

#### 1.3.4. BI-RADS deskriptori

Deskriptori korišteni u BI-RADS sustavu od suštinske su važnosti za analizu mamografskih i ultrazvučnih slika, s tim da ultrazvučni BI-RADS leksikon u odnosu na mamografski ima i neke specifične deskriptore. Deskriptori uključuju karakteristike mase (oblika, rubova, gustoće), kalcifikacija (tipa, distribucije), asimetrije i arhitektonskih distorzija (39).

#### 1.3.4.1. Struktura tkiva dojki na mamografiji

Prema BI-RADS standardizaciji iz 2003. godine, klasifikacija gustoće tkiva dojke bila je zasnovana na subjektivnoj procjeni između žljezdanog (glandularnog) i masnog tkiva same dojke. Razlikovale su se četiri kategorije: **ACR 1** (manje od 25% fibroglandularnog tkiva), **ACR 2** (između 25 i 50%), **ACR 3** (između 50 i 75%) i **ACR 4** (sa više od 75% fibroglandularnog tkiva).

U novijem izdanju iz 2013. godine odstupilo se od korištenja kategorija s postotcima zbog realizacije da je u pojedinačnim slučajevima značajnije razmotriti mogućnost da tumor može ostati neprimjetan zbog prisustva fibroglandularnog tkiva, umjesto da se gustoća dojki koristi kao primarni pokazatelj raka dojke (40).

Zbog navedenih promjena, u BI-RADS izdanju iz 2013. godine, struktura tkiva dojki na mamografiji je klasificirana u nove četiri kategorije, od a do d, zasnovane na detaljnoj deskriptivnoj analizi (40):

- **A** – dojke s lipomatoznim tkivom, gdje mamografija pokazuje visoku osjetljivost;
- **B** – prisutna su „raspršena“ područja fibroglandularnog tkiva;
- **C** – dojke s heterogenom strukturom, koja može „skrivati“ sitne tumorske formacije (sjene);
- **D** – izrazito „guste“, odnosno denzne dojke koje umanjuju efikasnost mamografije u detekciji raka dojke.

#### 1.3.4.2. Tumorska masa ili sjena?

Pojam „masa“ označava se kao trodimenzionalna (3D) lezija u prostoru, vidljiva u dvije različite projekcije. Ukoliko se takva masa vidi samo u jednoj projekciji smatra se „asimetrijom“ dok se ne potvrdi njena trodimenzionalnost (40).

- **Oblik:** ovalan (može uključivati 2 ili 3 režnja), okrugao ili nepravilan
- **Rubovi:** oštro ograničeni, zatamnjeni, mikrolobulirani, nejasni, neoštro ograničeni, spikulirani
- **Gustoća:** visoka, jednaka, niska ili sa sadržajem masti.

### 1.3.4.3. Asimetrija i arhitektonska distorzija

Asimetrije i arhitektonske distorzije u dojci također imaju važnu ulogu u BI-RADS sustavu. Svi tipovi asimetrije imaju drugačije rubove u odnosu na pravu tumorsku sjenu i manje su izraženi. Asimetrija je slična diskretnoj zoni fibroglandularnog tkiva, osim što je unilateralna i nije simetrična s drugom dojkom. Ima konkavne rubove i obično je ispresijecana masnim stranicama, za razliku od mase koja ima konveksne rubove prema vanjskom tkivu te intenzivniji centar od periferije. Asimetrija može biti indikator prisutnosti mase ili patološkog procesa koji zahtijeva daljnju evaluaciju.

Arhitektonske distorzije, koje se manifestiraju kao nepravilnosti u normalnoj strukturi dojke bez prisutnosti jasne mase, mogu biti rani znakovi maligniteta te iz tog razloga zahtijevaju pažljivu procjenu (40).

### 1.3.4.4. Kalcifikacije

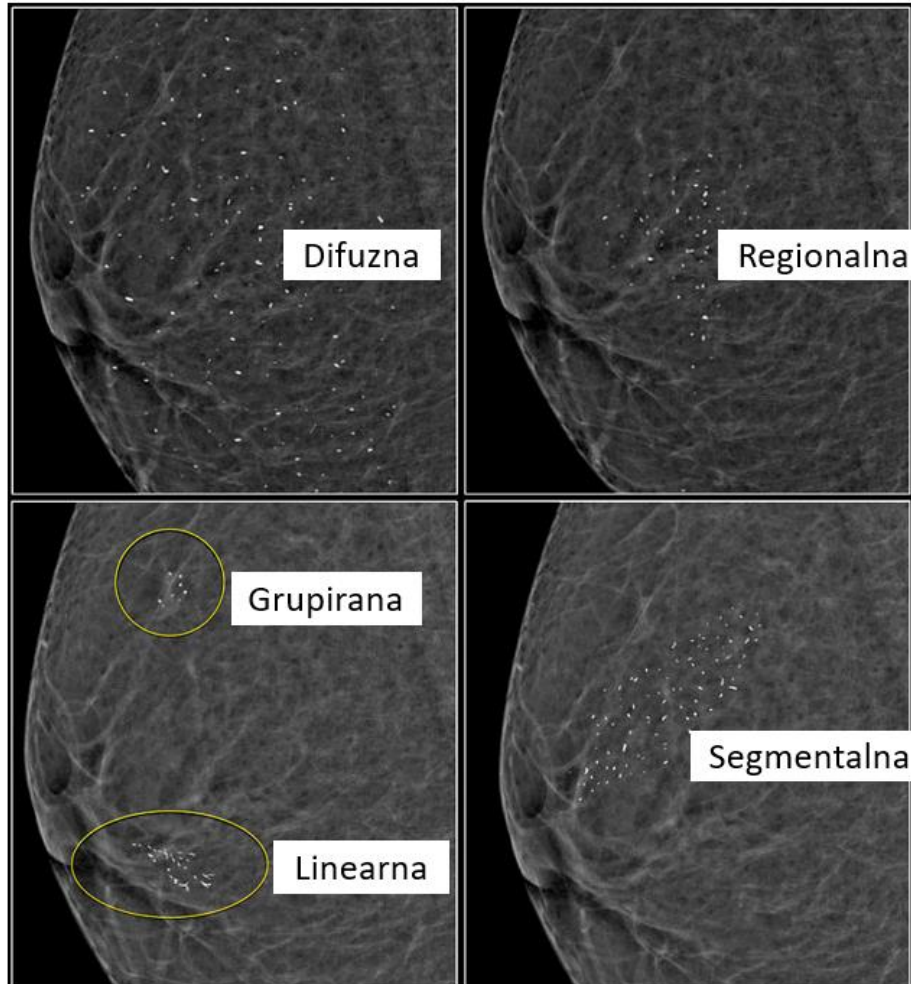
Kalcifikacije u dojci mogu biti benigne ili maligne. BI-RADS sustav ove dvije vrste razlikuje na temelju njihovih morfoloških karakteristika. Benigne kalcifikacije obično su velike, grube i raspoređene difuzno, dok su maligne kalcifikacije sitne, heterogene i često grupirane. Tipični primjeri benignih kalcifikacija su kožne, vaskularne, velike štapičaste, okrugle ili točkaste (manje od 1 mm), rubne, distrofične, kalcijevo mlijeko i kalcifikacije šavova.

Suspektna morfologija uključuje amorfnu (BI-RADS 4B), grubo heterogenu (BI-RADS 4B), fine pleomorfne (BI-RADS 4C) i fino linearne ili fino linearno granajuće (BI-RADS 4C). Precizna procjena ovih karakteristika ključna je za ispravno postavljanje dijagnoze i određivanje daljnjeg postupka (40).

Distribucija (raspored) kalcifikacija jednako je važna kao i morfologija. Ovi deskriptori raspoređeni su prema riziku od maligniteta (Slika 15):

- **Difuzna:** nasumično raspoređeni po dojci;
- **Regionalna:** zauzima veliki dio tkiva dojke (više od 2 cm);
- **Grupirana (klaster):** nekoliko kalcifikacija koje zauzimaju mali dio tkiva dojke (minimalno 5 kalcifikacija na površini od 1 cm ili više kalcifikacija unutar površine od maksimalno 2 cm);

- **Linearna:** kalcifikacije raspoređene u liniji, što sugerira na naslage u duktusu;
- **Segmentalna:** ukazuje na naslage kalcifikacija u duktusu ili duktusima i njihovim ograncima



**Slika 15.** Distribucija kalcifikacija na mamografiji

Preuzeto i prilagođeno prema: BI-RADS for mammography and ultrasound 2013 [Internet]. Radiology Assistant. [pristupljeno: 13. lipnja 2024.]. Dostupno na: <https://radiologyassistant.nl/breast/bi-rads/bi-rads-for-mammography-and-ultrasound-2013>



## **2. CILJ ISTRAŽIVANJA**

Cilj ovog istraživanja je ukazati na važnost standardizacije pisanja nalaza kod slikovne dijagnostike raka dojke, koristeći BI-RADS kategorije.

**Hipoteza:** Od 2006. godine u RH počinje Nacionalni program ranog otkrivanja raka dojke – „MAMMA“. U Kliničkom bolničkom centru (KBC) Split – Firule radi šest radiologa podijeljenih u tri tima. Za pretpostaviti je da se oni ne razlikuju značajno po BI-RADS kategorijama, kako je zabilježeno u svijetu (41).

### **3. ISPITANICI I METODE**

### **3.1. Ispitanici**

U istraživanju je sudjelovalo ukupno 7104 žena iz Splitsko-dalmatinske županije, koje su bile dio sedmog ciklusa provedbe Nacionalnog programa probira (NPP) za rano otkrivanje raka dojke, u dobi od 49 do 69 godina, kojima je upućen poziv na mamografiju, a na koji su se odazvale. Sedmi ciklus provodio se u periodu od 2. ožujka 2021. do 21. ožujka 2023.

#### ***Kriteriji uključenja:***

Žene u dobi od 49 do 69 godina, koje su pozvane na mamografiju u sklopu NPP-a u navedenom periodu.

#### ***Kriteriji isključenja:***

1. Žene mlađe od 49 i starije od 69 godina.
2. Žene u dobi od 49 do 69 godina, kojima je upućen poziv na mamografiju, ali u periodu izvan okvira sedmog ciklusa provedbe NPP-a.

### **3.2. Mjesto i vrijeme istraživanja**

Istraživanje je provedeno u Službi za epidemiologiju Nastavnog zavoda za javno zdravstvo (NZJZ) Splitsko-dalmatinske županije tijekom svibnja i lipnja 2024. godine.

### **3.3. Metode prikupljanja podataka**

Podaci žena uzeti su iz baze podataka koja se nalazi u sustavu Službe za epidemiologiju NZJZ-a Splitsko-dalmatinske županije.

### **3.4. Statistička obrada podataka**

Prikupljeni podaci uneseni su u programske pakete *Microsoft Office* za obradu teksta te *Microsoft Excel* za izradu prikaza tablica.

Statistička analiza podataka obavljena je u računalnom programu MedCalc® Statistical Software version 22.023 (MedCalc Software Ltd, Ostend, Belgium; <https://www.medcalc.org>; 2024).

U ovom istraživanju promatrane su samo kategorijske varijable (Tim i BI-RADS oboje spadaju pod kategorije), koje su izražene apsolutnim brojevima i postocima. Usporedba navedenih kategorijskih varijabli provedena je Hi-kvadrat testom. Razina statističke značajnosti postavljena je na  $P < 0,05$ .

### **3.5. Etička načela**

Istraživanje je provedeno nakon odobrenja Etičkog povjerenstva NZJZ-a Splitsko-dalmatinske županije na sjednici održanoj dana 27.05.2024. Klasa: 007-05/24-02/001. UR Broj: 2181-103-01-24-19 (Prilog 1).

Istraživanje je provedeno u skladu sa svim primjenjivim smjernicama, čiji je cilj osigurati pravilno provođenje i sigurnost osoba koje su sudjelovale u istraživanju, uključujući osnove dobre kliničke prakse, Helsinšku deklaraciju, Zakon o zdravstvenoj zaštiti (NN 100/18, 125/19, 147/20, 119/22, 156/22 i 33/23) i Zakon o zaštiti prava bolesnika (NN 169/04, 37/08).

### **3.6. Opis istraživanja**

Istraživanje se temelji na metodi ranog dijagnosticiranja raka dojke mamografijom u sklopu Nacionalnog programa ranog otkrivanja raka dojke – „MAMMA“ i pisanja nalaza koristeći BI-RADS kategorije. Uspoređivala su se tri tima specijalista radiologije s KBC-a Split - Firule tijekom sedmog ciklusa provedbe navedenog programa probira po svrstavanju žena u BI-RADS kategorije na temelju mamografskih nalaza. Svaka žena svrstana je u jednu od ukupno šest BI-RADS kategorija (BI-RADS 0 – BI-RADS 5).

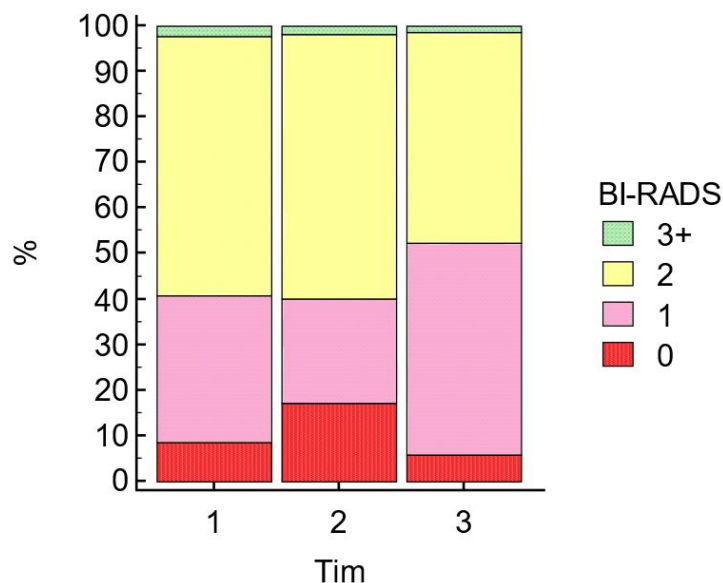
## **4. REZULTATI**

U istraživanju je sudjelovalo ukupno 7104 žena koje su se odazvale na mamografski pregled u sklopu Nacionalnog programa za rano otkrivanje raka dojke. Tih 7104 žena nasumično je podjednako podijeljeno na tri tima specijalista radiologa koji su pisali nalaze u KBC-u Split – Firule te ženama dodijelili jednu od šest BI-RADS kategorija (BI-RADS 0 do BI-RADS 5) na temelju odrađene mamografije. Timu 1 pripalo je 2302 žena (32,4%), Timu 2 2388 žena (33,6%), a Timu 3 2414 žena (34%) (Tablica 2).

**Tablica 2.** Podjela žena prema BI-RADS kategorijama

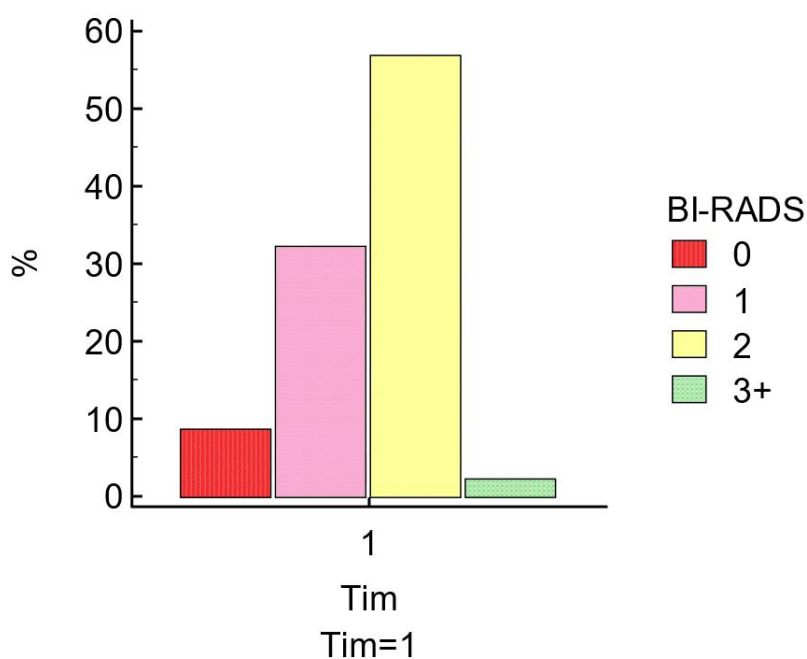
<b>BI-RADS</b>	<b>Tim 1</b>	<b>Tim 2</b>	<b>Tim 3</b>	<b>Ukupan broj žena</b>
<b>0</b>	200	414	144	758 (10,7%)
<b>1</b>	742	547	1122	2411 (33,9%)
<b>2</b>	1308	1383	1114	3805 (53,6%)
<b>3</b>	46	23	19	88 (1,2%)
<b>4</b>	3	15	13	31 (0,4%)
<b>5</b>	3	6	2	11 (0,2%)
<b>UKUPNO</b>	2302 (32,4%)	2388 (33,6%)	2414 (34%)	7104

Broj žena s BI-RADS 3 (1,2%), BI-RADS 4 (0,4%) i BI-RADS 5 kategorijom (0,2%), puno je manji u odnosu na ostale BI-RADS kategorije te čini ukupno 1,8% u odnosu na BI-RADS 0, 1 i 2 kategorije. Radi sistematičnosti i lakšeg uočavanja kategorija na slikama, odnosno grafičkim prikazima, u ostatku rada BI-RADS kategorije 3, 4 i 5 sumirat će se kao BI-RADS 3+ kategorija (Slika 16).



**Slika 16.** Grafički prikaz podjele prema sumiranim BI-RADS kategorijama po timovima

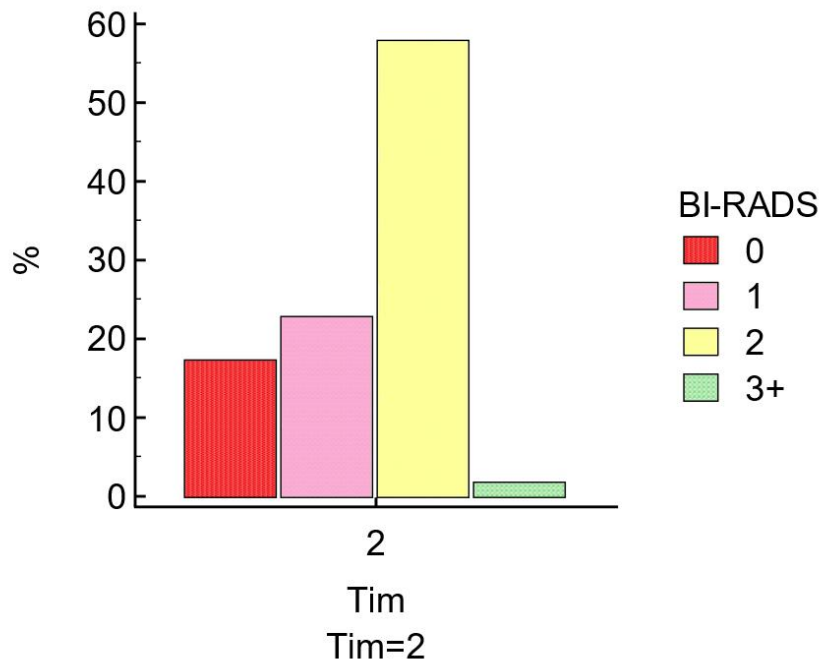
Promatrajući svaki tim zasebno, konačno možemo odrediti postoji li razlika između timova. Slika 17 prikazuje Tim 1, koji je ukupno imao 2302 žene (32,4% od ukupnog broja žena). Od toga je kategorija BI-RADS 0 dodijeljena 200 žena (8,7%), BI-RADS 1 742 žene (32,2%), BI-RADS 2 1308 žena (56,8%) i kategorija BI-RADS 3+ 52 žene (2,3%).



**Slika 17.** Grafički prikaz BI-RADS kategorija koje je Tim 1 dodijelio svojim bolesnicama

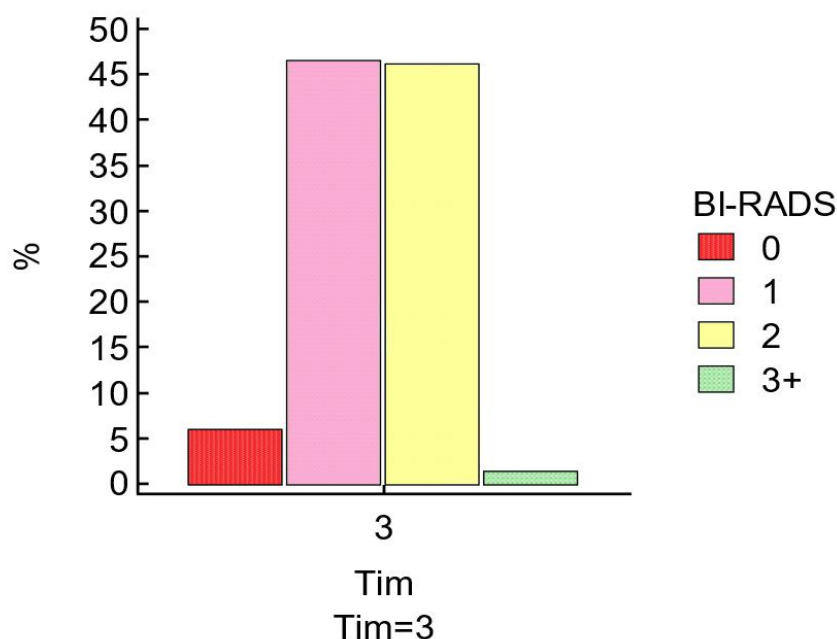


Na Slici 18 prikazan je Tim 2 s ukupno 2388 žena (33,6% od ukupnog broja žena u svim timovima). Tim 2 dodijelio je kategoriju BI-RADS 0 414 žena (17,3%), što je duplo više u odnosu na Tim 1. Kategoriju BI-RADS 1 dodijelio je 547 žena (22,9%), BI-RADS 2 1383 žene (57,9%) i kategoriju BI-RADS 3+ 44 žene (1,8%).



**Slika 18.** Grafički prikaz BI-RADS kategorija koje je Tim 2 dodijelio svojim bolesnicama

Tim 3 imao je ukupno 2414 žena (34% od ukupnog broja žena u svim timovima), pri čemu je BI-RADS 0 kategoriju dodijelio 144 žene (6%), BI-RADS 1 1122 žene (46,5%), BI-RADS 2 1114 žena (46,1%) i BI-RADS 3+ 34 žene (1,4%) (Slika 19).



**Slika 19.** Grafički prikaz BI-RADS kategorija koje je Tim 3 dodijelio svojim bolesnicama

Na Slici 16 prikazani su timovi po BI-RADS kategorijama koje su dodijelili ženama. Koristeći Hi-kvadrat statistički test, dokazat će se postoji li značajna razlika među timovima po BI-RADS kategorijama (Tablica 3).

**Tablica 3.** Statistička razlika među timovima po BI-RADS kategorijama

<b>Hi-kvadrat*</b>	399,938
<b>DF</b>	6
<b>Razina značajnosti</b>	$P < 0,001$
<b>Koeficijent kontingencije</b>	0,231

Svi podaci su prikazani kao apsolutna vrijednost.

\*Hi-kvadrat test

Iz Tablice 3 vidljivo je da postoji statistički značajna razlika među timovima na Hi-kvadrat testu. Nažalost, nema testa koji će reći je li ta razlika prevelika jer je to subjektivna procjena. Test je dokazao da razlike ima i da je veća od one koja bi se slučajno zamijetila (uz  $P < 0,001$ ).

Ako se fokusiramo samo na BI-RADS 0 kao kategoriju s najvećim opterećenjem, s obzirom da ona znači dodatne preglede poput dodatnog UZV-a, MRI-a ili dodatne mamografije, možemo preoblikovati pitanje da vidimo je li BI-RADS 0 različit naspram svih ostalih kategorija.

Tablica 4 prikazuje BI-RADS 0 kategoriju u odnosu na ostale kategorije po timovima (sumirano kao kategorija 1+). Tim 1 imao je 200 BI-RADS 0 (8,7% od ukupnog broja žena u Timu 1), Tim 2 414 BI-RADS 0 (17,3% od ukupnog broja žena u Timu 2), a Tim 3 144 BI-RADS 0 (6% od ukupnog broja žena u Timu 3). Prosjek BI-RADS 0 u odnosu na ostale kategorije za sva tri tima iznosi 10,7%.

**Tablica 4.** Usporedba BI-RADS 0 u odnosu na ostale BI-RADS kategorije po timovima

<b>BI-RADS</b>	<b>Tim 1</b>	<b>Tim 2</b>	<b>Tim 3</b>
<b>0</b>	200	414	144
<b>ostali 1+</b>	2102	1974	2270

Iz ovih podataka proizlazi da je najveća razlika, ako gledamo samo BI-RADS 0 kategoriju, između Tima 2 (17,3% dodijeljenih BI-RADS 0) i Tima 3 (6%). Koristeći ponovno Hi-kvadrat test, utvrdit će se je li ta razlika među timovima statistički značajna (Tablica 5).

**Tablica 5.** Statistička razlika među timovima po BI-RADS 0 kategoriji

<b>Hi-kvadrat*</b>	176,897
<b>DF</b>	2
<b>Razina značajnosti</b>	$P < 0,001$
<b>Koeficijent kontingencije</b>	0,156

Svi podaci su prikazani kao apsolutna vrijednost.

\*Hi-kvadrat test

Sa Slike 16 te iz Tablice 4 vidljivo je da Tim 2 ima „višak“ BI-RADS 0 kategorije u odnosu na ostale timove. Hi-kvadrat testom (Tablica 5) dokazano je da je razina značajnosti manja od 0,05 ( $P < 0,001$ ), iz čega možemo zaključiti da postoji značajno odstupanje BI-RADS 0 kategorije naspram svih ostalih kategorija između tri tima.

O tome radi li se o višku BI-RADS 0 kategorije kod Tima 2 ili je kod drugih timova manjak iste kategorije, još uvijek ne možemo govoriti jer nemamo podatak o tome jesu li te žene kojima je dodijeljena BI-RADS 0 kategorija uistinu bolesne ili ne. Upravo će to biti predmet planiranog daljnjeg istraživanja.

## **5. RASPRAVA**

Prema podacima Svjetske zdravstvene organizacije (WHO), svake godine dijagnosticira se više od dva milijuna novih slučajeva raka dojke širom svijeta, što čini oko 24,5% svih novih slučajeva raka među ženama (3). Ključnu ulogu u smanjenju mortaliteta, poboljšanju prognoze i povećanju šansi za uspješno liječenje ima upravo rana detekcija raka dojke. Među raznim metodama ranog otkrivanja, mamografski pregled ističe se kao zlatni standard za žene starije od 40 godina (24). Statistički podaci pokazuju da se rizik od razvoja raka dojke znatno povećava s dobi. Najveći broj slučajeva raka dojke dijagnosticira se kod žena starije životne dobi, s najvećom incidencijom između 65 i 69 godina, a preko 80% novooboljelih starije je od 50 godina (4). S druge strane, kod mlađih žena, mamografija nije toliko učinkovita metoda u ranom otkrivanju raka dojke zbog veće gustoće dojki i niže incidencije bolesti. S godinama se gustoća dojki smanjuje, što omogućava jasniju vizualizaciju i lakšu detekciju abnormalnosti. Stoga je od iznimne važnosti promovirati svijest o značaju redovitih mamografskih pregleda, kako bi se smanjila smrtnost od raka dojke u žena u dobi iznad 40 godina. Mlađe žene također mogu oboljeti od raka dojke pa je i kod mlađih žena s pozitivnom obiteljskom anamnezom ili nekim drugim čimbenicima rizika ključno ranije započeti s nekom vrstom pregleda.

Upravo iz navedenih razloga u RH od 2006. godine počinje Nacionalni program ranog otkrivanja raka dojke – „MAMMA“. Obuhvaćene su žene u dobi između 49 i 69 godina, kada je rizik od oboljenja najveći. Do sada je provedeno sedam ciklusa pozivanja žena na mamografski probir, a trenutno je u tijeku osmi ciklus, koji je započeo u ožujku 2023. Uvođenje mamografskog probira rezultiralo je povećanjem broja slučajeva raka dojke otkrivenih u ranom, lokaliziranom stadiju, dok je broj dijagnoza u fazama s regionalnim i udaljenim metastazama smanjen (4). Ovo je jedan od ključnih faktora koji doprinose smanjenju mortaliteta od raka dojke u RH, uz sve napredniju dijagnostiku i poboljšane metode liječenja.

Zbog velike potrebe za standardizacijom izvještavanja i interpretacije mamografskih pregleda te drugih metoda slikovne dijagnostike dojki, uključujući ultrazvuk i MRI, Američki koledž radiologije (ACR) osnovao je BI-RADS sustav. Glavni razlog osnivanja BI-RADS sustava bio je smanjenje varijabilnosti u interpretaciji nalaza između radiologa, što je često znalo dovoditi do konfuzije i nekonzistentnosti u dijagnostičkim postupcima i preporukama za provođenje daljnjih koraka. BI-RADS sustav kategorizira mamografske nalaze prema specifičnim kriterijima, od urednih nalaza do onih koji su vrlo suspektni za malignitet, pružajući jasne smjernice za daljnje procedure. Na taj način pomaže se u osiguravanju točne i dosljedne dijagnoze, što je neophodno za rano otkrivanje raka dojke i pravovremeni početak liječenja. Već se od samih početaka nakon uvođenja BI-RADS sustava u praksu uvidjela potreba za

usklađivanjem dodjeljivanja BI-RADS kategorija među radiolozima te BI-RADS smjernica i preporuka. Tako su Lehman i suradnici u SAD-u proveli istraživanje, čiji je cilj bio provjeriti podudarnost kategorija procjene samih radiologa i preporuka po BI-RADS smjernicama. Njihova studija obuhvatila je interpretacije 82620 uzastopnih mamograma od strane 18 radiologa prilikom probira u razdoblju od 1995. do 1998. godine. Analizirani su ukupni obrasci nepodudarnosti te su napravljene usporedbe nepodudarnosti po kategoriji procjene samih radiologa, dobi bolesnica, gustoći dojki i godini pregleda. Ukupna nepodudarnost između BI-RADS procjena radiologa i preporuka od strane ACR-a bila je niska (3%). Mamogrami iz 1998. imali su gotovo dvostruko manju nepodudarnost u procjenama i preporukama u usporedbi s onima iz 1995. godine. Iz toga se zaključilo da je postignuto poboljšanje u točnoj primjeni BI-RADS sustava u praksi od njegovog uvođenja. Međutim, zaključili su da varijacije u usklađivanju BI-RADS procjena i preporuka i dalje postoje te da je potreban nastavak edukacije radiologa i bolji način pojašnjavanja BI-RADS podjele (42).

U ovom radu proveli smo istraživanje u kojemu je sudjelovalo ukupno 7104 žena iz Splitsko-dalmatinske županije, koje su bile dio sedmog ciklusa provedbe Nacionalnog programa probira za rano otkrivanje raka dojke, u dobi od 49 do 69 godina. Ženama je upućen poziv na mamografiju, na koji su se odazvale. Sedmi ciklus provodio se u periodu od 2. ožujka 2021. do 21. ožujka 2023. Uspoređivali smo tri para radiologa, odnosno sveukupno šest radiologa podijeljenih u tri tima u KBC-u Split – Firule, kojima je nasumično dodijeljen podjednak broj žena za procjenu BI-RADS kategorije. Fokusirali smo se na BI-RADS 0 kategoriju, kao kategoriju s najvećim opterećenjem, s obzirom da ona znači dodatne preglede poput dodatnog UZV-a, MRI-a ili dodatne mamografije. Iako kategorija BI-RADS 0 ima ključnu ulogu u osiguravanju dodatnih dijagnostičkih pregleda, postoje i negativne strane koje mogu znatno utjecati na same bolesnice i medicinski tim. Primjerice, ova kategorija može izazvati značajan stres i anksioznost kod bolesnica zbog neizvjesnosti oko konačne dijagnoze i potrebe za dodatnim pregledima. Moguće je i da bolesnice moraju čekati na dodatne preglede, produžavajući time dijagnostički proces i odgađajući početak potrebnog liječenja. Osim toga, dodatni pregledi mogu uzrokovati veće financijske troškove. U nekim slučajevima postoji mogućnost prekomjernih medicinskih pregleda, što uključuje nepotrebne biopsije ili druge invazivne postupke, povećavajući rizik od komplikacija i dodatnih troškova. Također, dodatni pregledi mogu opteretiti dijagnostičke kapacitete zdravstvenih ustanova, produžujući time vrijeme čekanja na preglede svim bolesnicima. Unatoč važnosti BI-RADS 0 kategorije za

preciznu dijagnozu, potrebno je balansirati njenu korisnost i rizike kako bi se osigurala optimalna skrb o bolesnicama (38).

Statističkom analizom u ovom istraživanju dokazano je da postoji značajno odstupanje BI-RADS 0 kategorije naspram svih ostalih kategorija između tri tima ( $P < 0,001$ ). Gledajući samo BI-RADS 0 kategoriju, najveće odstupanje bilo je između Tima 2, sa 414 BI-RADS 0 (17,3% od ukupnog broja žena u Timu 2) i Tima 3, sa 144 BI-RADS 0 (6% od ukupnog broja žena u Timu 3), što je duplo veća razlika u broju žena. S obzirom na ovoliku razliku među timovima, za pretpostaviti je da netko griješi. Međutim, još uvijek ne možemo govoriti o tome radi li se o „višku“ BI-RADS 0 kategorije kod Tima 2 ili „manjku“ kod drugih timova jer nemamo podatak o tome jesu li te žene kojima je dodijeljena BI-RADS 0 kategorija uistinu bolesne ili ne.

Za daljnje postupanje i daljnju stratifikaciju potrebno je pogledati dobnu raspodjelu žena iz razloga što kod mlađih žena, a pogotovo onih mlađih od 50 godina ili onih s pozitivnom obiteljskom anamnezom, mamografija ima svoja ograničenja (43). Ta ograničenja za navedenu populaciju žena uključuju smanjenu osjetljivost i specifičnost, što rezultira većim brojem lažno negativnih i lažno pozitivnih rezultata, a to može dovesti do lažnog osjećaja mira ili, u drugoj krajnosti, nepotrebnih dodatnih pregleda povezanih s tjeskobom i negativnim psihološkim posljedicama na bolesnicu (43, 45). Istraživanje Christiansena i suradnika iz 2000. godine, procijenilo je tijekom devetogodišnjeg razdoblja praćenja godišnjih mamografija da je šansa za lažno pozitivan nalaz u žena u dobi od 40-69 godina 43%, a taj se broj može povećati i na 98% za one koje imaju opterećujuću obiteljsku anamnezu, zajedno s drugim čimbenicima rizika, poput upotrebe estrogena (44). Redovita mamografija također nosi kumulativni rizik od zračenja. Doza zračenja i dob prilikom izlaganja zračenju dvije su najvažnije odrednice ovog rizika, stoga je rizik teoretski veći za mlađe žene (43).

Osim nedostatka informacije o dobnoj raspodjeli, dodatno ograničenje ovog istraživanja je i nedostatak daljnjeg praćenja bolesnica kojima je dodijeljena BI-RADS 0 kategorija. Dokazana razlika između timova u ovom istraživanju ukazuje na potrebu dodatne dubinske analize, sortiranja i praćenja žena kroz dulji vremenski period od najmanje četiri godine, kako bismo vidjeli što se s njima dalje dogodilo. Trebalo bi pratiti jesu li im inicijalni ultrazvuci bili uredni, jesu li dolazile na mamografiju nakon godinu dana ili dvije godine te, u konačnici, je li kod žena koje su pripale Timu 2 bio detektiran veći broj karcinoma ili ne. Ukoliko se uspostavi da je kod svih timova bio otkriven jednak broj karcinoma, to bi značilo da stavljanje u BI-RADS 0 kategoriju kada to nije potrebno i kada bi se mogla dodijeliti neka druga BI-RADS kategorija

u suštini označava opterećenje sustava te bi se to trebalo promijeniti. S druge strane, ukoliko se dokaže da je kod žena koje su pripale Timu 2 pronađen veći broj karcinoma u odnosu na ostale timove, dalo bi se zaključiti da su ostali timovi moguće propustili potencijalne tumore. O tome koji je tim „u krivu“ još uvijek ne možemo govoriti, sve dok se ne provede dodatno istraživanje, koje je u planu.

S obzirom na trenutnu značajnu razliku među timovima, vidljivo je da bi se ta razlika trebala smanjiti na podnošljivi postotak odstupanja. Postizanje standardizacije pisanja nalaza u mamografiji može biti izazovno, posebno kada postoji značajna varijabilnost u interpretaciji nalaza među radiolozima. Neke od metoda i strategija koje bi se mogle koristiti da se smanji ta razlika i postigne veća konzistentnost uključuju dodatnu edukaciju radiologa u vidu organizacije redovitih seminara i radionica, kako bi se osigurala dosljedna interpretacija i razumijevanje BI-RADS kategorija. Također, radiolozi bi se trebali više međusobno savjetovati, pogotovo kad se radi o težim ili nejasnim slučajevima, a mogli bi se sastajati u većim grupama kako bi se o tim slučajevima kolektivno raspravilo. Još jedna od mogućih strategija je formiranje sustava mentorstva, u kojem bi iskusniji radiolozi nadzirali i savjetovali manje iskusne kolege. S napretkom tehnologije, moguće rješenje je i implementacija softverskih programa koji bi omogućili radiolozima da dobiju povratnu informaciju o svojoj točnosti i dosljednosti u pisanju i interpretaciji nalaza. Sve veće korištenje umjetne inteligencije u različitim aspektima svakodnevnog života, moglo bi se primijeniti i za automatsku interpretaciju nalaza i pomoć radiolozima u kategorizaciji prema BI-RADS sustavu. Međutim, najbitnije od svega je promicanje otvorene komunikacije među radiolozima te podrška od strane kolega. Implementacija ovih metoda mogla bi pomoći u smanjenju varijabilnosti kod pisanja mamografskih nalaza i standardizaciji pisanja nalaza koristeći BI-RADS kategorije. Ključno je kontinuirano obrazovanje, suradnja s kolegama i korištenje tehnologije kao podrške.



## **6. ZAKLJUČCI**

1. Provedeno istraživanje uključivalo je tri tima radiologa koji se statistički značajno razlikuju po BI-RADS kategorijama ( $P < 0,001$ ).
2. Između tri tima postoji značajno odstupanje u učestalosti BI-RADS 0 kategorije u usporedbi s ostalim kategorijama ( $P < 0,001$ ), posebno između Tima 2 (17,3% BI-RADS 0) i Tima 3 (6% BI-RADS 0).
3. Utvrđena razlika među timovima ukazuje na nužnost provođenja dodatnih analiza i dugoročnog praćenja žena kojima je dodijeljena BI-RADS 0 kategorija. Preporučuje se praćenje tijekom minimalno četiri godine kako bi se pratio ishod dodatnih pregleda i točno utvrdilo imaju li te žene karcinom ili ne. Time bi se moglo ustanoviti je li kod žena koje su pripale Timu 2 dijagnosticiran veći broj karcinoma ili je broj karcinoma u sva tri tima podjednak, čime bi se opteretio zdravstveni sustav.
4. Potrebno je standardizirati proces pisanja nalaza i smanjiti varijabilnosti u interpretaciji mamografskih nalaza koristeći BI-RADS kategorije. To bi se moglo postići dodatnom edukacijom radiologa kroz seminare i radionice, međusobnim savjetovanjem i kolektivnim raspravama te formiranjem sustava mentorstva. Također, korištenje naprednih softverskih programa i umjetne inteligencije može pomoći u postizanju dosljednosti u interpretaciji.

## **7. POPIS CITIRANE LITERATURE**

1. Khan YS, Fakoya AO, Sajjad H. Anatomy, Thorax, Mammary Gland. 2023. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024.
2. Jesinger RA. Breast anatomy for the interventionalist. *Tech Vasc Interv Radiol.* 2014;17:3-9.
3. Breast cancer [Internet]. [pristupljeno 18. travnja 2024.]. Dostupno na: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/breast-cancer>
4. Odjel za programe probira raka dojke [Internet]. [pristupljeno 18. travnja 2024.] Dostupno na: <https://www.hzjz.hr/sluzba-epidemiologija-prevencija-nezaraznih-bolesti/odjel-za-programe-probira-raka-dojke/>
5. Breast cancer treatment [Internet]. [pristupljeno 20. travnja 2024.]. Dostupno na: <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/breast-cancer/diagnosis-treatment/drc-20352475>
6. Obeagu EI, Obeagu GU. Breast cancer: a review of risk factors and diagnosis. *Medicine (Baltimore).* 2024;103:e36905.
7. Łukasiewicz S, Czezelewski M, Forma A, Baj J, Sitarz R, Stanisławek A. Breast cancer-epidemiology, risk factors, classification, prognostic markers, and current treatment strategies-an updated review. *Cancers.* 2021;13:4287.
8. Lee A, Moon BI, Kim TH. *BRCA1/BRCA2* pathogenic variant breast cancer: treatment and prevention strategies. *Ann Lab Med.* 2020;40:114-121.
9. Breast cancer risk factors [Internet]. [pristupljeno 25. travnja 2024.]. Dostupno na: <https://www.komen.org/breast-cancer/risk-factor/age-at-first-childbirth/>
10. Breast cancer facts & figures 2019-2020. Atlanta: American Cancer Society; 2019.
11. Lynch BM, Neilson HK, Friedenreich CM. Physical activity and breast cancer prevention. *Recent Results Cancer Res.* 2011;186:13-42.
12. Terry MB, Zhang FF, Kabat G, Britton JA, Teitelbaum SL, Neugut AI, i sur. Lifetime alcohol intake and breast cancer risk. *Ann Epidemiol.* 2006;16:230–40.
13. Breast cancer risk factors [Internet]. [pristupljeno 26. travnja 2024.]. Dostupno na: <https://www.breastcancer.org/risk/risk-factors/breastfeeding-history>
14. Cianfrocca M, Goldstein LJ. Prognostic and predictive factors in early-stage breast cancer. *Oncologist.* 2004;9:606-16.
15. Koo MM, von Wagner C, Abel GA, McPhail S, Rubin GP, Lyratzopoulos G. Typical and atypical presenting symptoms of breast cancer and their associations with diagnostic intervals: Evidence from a national audit of cancer diagnosis. *Cancer Epidemiol.* 2017;48:140-146.

16. Al-Amri AM. Prevention of breast cancer. *J Family Community Med.* 2005;12(2):71-4.
17. Bergholtz H, Lien TG, Swanson DM, Frigessi A, Daidone MG, Tost J i sur. Contrasting DCIS and invasive breast cancer by subtype suggests basal-like DCIS as distinct lesions. *NPJ Breast Cancer.* 2020;6:26
18. Rak dojke [Internet]. Zavod za javno zdravstvo Dubrovačko-neretvanske županije. [pristupljeno 29. travnja 2024.]. Dostupno na: <https://www.zzjzdnz.hr/zdravlje/prevencija-raka/rak-dojke>
19. Types of breast cancer [Internet]. [pristupljeno 30. travnja 2024.]. Dostupno na: [https://www.breastcancer.org/types?gad\\_source=1&gclid=CjwKCAjwupGyBhBBEiwA0UcqaOSR54LaTIBFNNnHsGKezt0hGv\\_OwsxEjwQ3EcaGGJd0fCGloxGxkRoC7eAQAvD\\_BwE](https://www.breastcancer.org/types?gad_source=1&gclid=CjwKCAjwupGyBhBBEiwA0UcqaOSR54LaTIBFNNnHsGKezt0hGv_OwsxEjwQ3EcaGGJd0fCGloxGxkRoC7eAQAvD_BwE).
20. Wen HY, Brogi E. Lobular carcinoma in situ. *Surg Pathol Clin.* 2018;11:123-45.
21. McCart Reed AE, Kalinowski L, Simpson PT, Lakhani SR. Invasive lobular carcinoma of the breast: the increasing importance of this special subtype. *Breast Cancer Res.* 2021;23:6.
22. Pippin MM, Boyd R. Breast self-examination. 2023. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024.
23. Breast self exam [Internet]. Cleveland Clinic. [pristupljeno 03. svibnja 2024.]. Dostupno na: <https://my.clevelandclinic.org/health/diagnostics/3990-breast-self-exam>
24. Recommendations for the early detection of breast cancer [Internet]. American Cancer Society. [pristupljeno 05. svibnja 2024.]. Dostupno na: <https://www.cancer.org/cancer/types/breast-cancer/screening-tests-and-early-detection/american-cancer-society-recommendations-for-the-early-detection-of-breast-cancer.html>
25. Mamografija [Internet]. Zavod za javno zdravstvo Dubrovačko-neretvanske županije. [pristupljeno 05. svibnja 2024.]. Dostupno na: <https://www.zzjzdnz.hr/zdravlje/prevencija-raka/mamografija>
26. Mammography [Internet]. National Institute of Biomedical Imaging and Bioengineering. [pristupljeno 06. svibnja 2024.]. Dostupno na: <https://www.nibib.nih.gov/science-education/science-topics/mammography>
27. Guo R, Lu G, Qin B, Fei B. Ultrasound imaging technologies for breast cancer detection and management: a review. *Ultrasound Med Biol.* 2018;44:37-70.

28. Breast magnetic resonance imaging [Internet]. Johns Hopkins Medicine. [pristupljeno 09. svibnja 2024.]. Dostupno na: <https://www.hopkinsmedicine.org/health/treatment-tests-and-therapies/breast-mri>
29. Breast biopsy [Internet]. Cleveland Clinic. [pristupljeno 11. svibnja 2024.]. Dostupno na: <https://my.clevelandclinic.org/health/diagnostics/24204-breast-biopsy-overview>
30. Fine-needle aspiration (FNA) [Internet]. Cleveland Clinic. [pristupljeno 11. svibnja 2024.]. Dostupno na: <https://my.clevelandclinic.org/health/diagnostics/17872-fine-needle-aspiration-fna>
31. Maio F, Tari DU, Granata V, Fusco R, Grassi R, Petrillo A i sur. Breast cancer screening during COVID-19 emergency: patients and department management in a local experience. *J Pers Med.* 2021;11:380.
32. Dahabreh IJ, Wieland LS, Adam GP, Halladay C, Lau J, Trikalinos TA. Core needle and open surgical biopsy for diagnosis of breast lesions: an update to the 2009 report [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2014. Report No.: 14-EHC040-EF.
33. Burnside ES, Sickles EA, Bassett LW, Rubin DL, Lee CH, Ikeda DM i sur. The ACR BI-RADS experience: learning from history. *J Am Coll Radiol.* 2009;6:851-60.
34. Nacionalni program ranog otkrivanja raka dojke [Internet]. Zavod za javno zdravstvo Dubrovačko-neretvanske županije. [pristupljeno 14. svibnja 2024.]. Dostupno na: <https://www.zzjzdnz.hr/projekti/nacionalni-program-ranog-otkrivanja-raka-dojke>
35. Magny SJ, Shikhman R, Keppke AL. Breast imaging reporting and data system. 2023. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024.
36. Barazi H, Gunduru M. Mammography BI RADS grading. 2023. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024.
37. Platt S, Montgomery GH, Schnur JB, Margolies L. BI-RADS-0 screening mammography: risk factors that prevent or delay follow-up time to diagnostic evaluation. *J Am Coll Radiol.* 2022;19:1262-8.
38. BI-RADS 0 [Internet]. Diagnostic Imaging. [pristupljeno 11. lipnja 2024.]. Dostupno na: <https://www.diagnosticimaging.com/view/confused-about-bi-rads-0-here-are-guidelines-help-you-along>
39. Spak DA, Plaxco JS, Santiago L, Dryden MJ, Dogan BE. BI-RADS® fifth edition: A summary of changes. *Diagn Interv Imaging.* 2017;98:179-90.

40. BI-RADS for mammography and ultrasound 2013 [Internet]. Radiology Assistant. [pristupljeno 13. lipnja 2024.]. Dostupno na: <https://radiologyassistant.nl/breast/bi-rads/bi-rads-for-mammography-and-ultrasound-2013>
41. Redondo A, Comas M, Macià F, Ferrer F, Murta-Nascimento C, Maristany MT i sur. Inter- and intraradiologist variability in the BI-RADS assessment and breast density categories for screening mammograms. *Br J Radiol.* 2012;85:1465-70.
42. Lehman C, Holt S, Peacock S, White E, Urban N. Use of the American College of Radiology BI-RADS guidelines by community radiologists: concordance of assessments and recommendations assigned to screening mammograms. *AJR Am J Roentgenol.* 2002;179:15-20.
43. Lucassen A, Watson E, Eccles D. Evidence based case report: Advice about mammography for a young woman with a family history of breast cancer. *BMJ.* 2001;322:1040-2.
44. Christiansen CL, Wang F, Barton MB, Kreuter W, Elmore JG, Gelfand AE i sur. Predicting the cumulative risk of false-positive mammograms. *J Natl Cancer Inst.* 2000;92:1657-66.
45. Brett J, Austoker J, Ong G. Do women who undergo further investigation for breast screening suffer adverse psychological consequences? A multi-centre follow-up study comparing different breast screening result groups five months after their last breast screening appointment. *J Public Health Med.* 1998;20:396-403.

## **8. SAŽETAK**



**Cilj istraživanja:** Rana detekcija raka dojke ima ključnu ulogu u smanjenju mortaliteta, poboljšanju prognoze i povećanju šansi za uspješno liječenje. Od 2006. godine u Republici Hrvatskoj počinje Nacionalni program ranog otkrivanja raka dojke – „MAMMA“. Cilj ovog istraživanja je ukazati na važnost standardizacije pisanja nalaza kod slikovne dijagnostike raka dojke, koristeći BI-RADS kategorije.

**Ispitanici i metode:** U istraživanju je sudjelovalo ukupno 7104 žena iz Splitsko-dalmatinske županije, u dobi od 49 do 69 godina, koje su bile dio sedmog ciklusa Nacionalnog programa probira za rano otkrivanje raka dojke. Ženama je upućen poziv na mamografiju, na koji su se odazvale. Sedmi ciklus provodio se u periodu od 2. ožujka 2021. do 21. ožujka 2023. Podatci žena prikupljeni su iz baze podataka Službe za epidemiologiju NZJZ-a Splitsko-dalmatinske županije. U istraživanju su se uspoređivala tri tima radiologa s KBC-a Split – Firule, koji su tijekom sedmog ciklusa svrstali žene u BI-RADS kategorije na temelju mamografskih nalaza. Svaka žena svrstana je u jednu od ukupno šest BI-RADS kategorija (BI-RADS 0 – BI-RADS 5).

**Rezultati:** Svaki od tri tima radiologa nasumično je dobio podjednak broj žena za procjenu BI-RADS kategorije. Timu 1 dodijeljeno je 2302 žene (32,4%), Timu 2 2388 žena (33,6%), a Timu 3 2414 žena (34%). Utvrđeno je da postoji značajna razlika među timovima u distribuciji BI-RADS kategorija ( $P < 0,001$ ). Posebna pažnja posvećena je BI-RADS 0 kategoriji, zbog njezinog opterećenja koje zahtijeva dodatne preglede kao što su ultrazvuk, MRI ili dodatna mamografija. Tim 1 imao je 200 žena s BI-RADS 0 (8,7%), Tim 2 imao je 414 žena s BI-RADS 0 (17,3%), a Tim 3 imao je 144 žene s BI-RADS 0 (6%). Dokazano je značajno odstupanje učestalosti BI-RADS 0 kategorije u usporedbi s ostalim kategorijama između tri tima ( $P < 0,001$ ).

**Zaključci:** Provedeno istraživanje pokazalo je značajne razlike među timovima radiologa u dodjeli BI-RADS kategorija, s posebnim odstupanjem u učestalosti BI-RADS 0 kategorije između Tima 2 (17,3%) i Tima 3 (6%). Dobiveni rezultati ukazuju na potrebu za dodatnim analizama i dugoročnim praćenjem žena s BI-RADS 0 kategorijom, kako bi se točno utvrdilo imaju li karcinom te procijenio utjecaj na zdravstveni sustav. Također je potrebno standardizirati proces pisanja nalaza i smanjiti varijabilnosti u interpretaciji mamografskih nalaza koristeći BI-RADS kategorije. To bi se moglo postići dodatnom edukacijom radiologa, međusobnim savjetovanjem, sustavom mentorstva te korištenjem naprednih softverskih programa i umjetne inteligencije.

## **9. SUMMARY**

**Diploma thesis title:** The Importance of Using BI-RADS Categories in Writing Imaging Diagnostic Reports for Breast Cancer

**Objectives:** Early detection of breast cancer plays a crucial role in reducing mortality, improving prognosis, and increasing the chances of successful treatment. Since 2006, the Republic of Croatia has implemented the National Program for Early Detection of Breast Cancer – “MAMMA.” This study aims to highlight the importance of standardizing the reporting of imaging findings in breast cancer diagnostics by utilizing BI-RADS categories.

**Subjects and methods:** The study involved 7,104 women aged 49 to 69 from Split-Dalmatia County, who participated in the seventh cycle of the National Breast Cancer Screening Program. This cycle took place from March 2, 2021, to March 21, 2023. Data were collected from the Epidemiology Service of the Split-Dalmatia County Public Health Institute. Three teams of radiologists from the University Hospital of Split – Firule classified the mammographic findings of these patients into one of six BI-RADS categories (BI-RADS 0 to BI-RADS 5).

**Results:** Each of the three radiologist teams randomly received a roughly equal number of women for BI-RADS category assessment. Team 1 assessed 2,302 patients (32.4%), Team 2 assessed 2,388 patients (33.6%), and Team 3 assessed 2,414 patients (34%). Significant differences were found among the teams in the distribution of BI-RADS categories ( $P < 0.001$ ). Special attention was given to the BI-RADS 0 category, due to its burden requiring additional examinations such as ultrasound, MRI, or additional mammography. Team 1 had 200 patients with BI-RADS 0 (8.7%), Team 2 had 414 patients with BI-RADS 0 (17.3%), and Team 3 had 144 patients with BI-RADS 0 (6%). A significant discrepancy in the frequency of BI-RADS 0 category was demonstrated compared to other categories between the three teams ( $P < 0.001$ ).

**Conclusions:** The conducted study showed significant differences among radiologist teams in the assignment of BI-RADS categories, with a particular discrepancy in the frequency of the BI-RADS 0 category between Team 2 (17.3%) and Team 3 (6%). The obtained results indicate the need for additional analyses and long-term follow-up of women with BI-RADS 0 category to accurately determine the presence of carcinoma and assess the impact on the healthcare system. Furthermore, it is necessary to standardize the reporting process and reduce variability in the interpretation of mammographic findings using BI-RADS categories. This could be achieved through additional radiologist education, inter-consultation, mentoring systems, and the use of advanced software programs and artificial intelligence.

## **10. ŽIVOTOPIS**

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

## **11. PRILOG**

## Prilog 1. Odobrenje Etičkog povjerenstva NZJZ-a Splitsko-dalmatinske županije



NZJZ Splitsko-Dalmatinske županije

Split, 29.5.2024.

Klasa: 007-05/24-02/001

URBroj: 2181-103-01-24-19

Temeljem zahtjeva Lucije Šabarić za provedbu istraživanja u svrhu izrade diplomskog rada „Važnost upotrebe BI-RADS kategorija kod pisanja nalaza slikovne dijagnostike raka dojke“.

Etičko povjerenstvo je na svojoj 26. sjednici održanoj dana 27.05.2024 .godine donijelo sljedeću:

### ODLUKU

1. Predložena zamolba za odobrenjem istraživanja u provedbi projekta „Važnost upotrebe BI-RADS kategorija kod pisanja nalaza slikovne dijagnostike raka dojke“ u skladu je sa svim primjenjivim smjernicama čiji je cilj osigurati pravilno provođenje i sigurnost osoba koje su sudjelovale u navedenim istraživanjima, uključujući osnove dobre kliničke prakse, Helsinšku deklaraciju, Zakon o zdravstvenoj zaštiti ( NN 100/18, 125/19, 147/20, 119/22, 156/22 i 33/23) i Zakon o zaštiti prava pacijenata ( NN 169/04, 37/08).

2. Predloženo istraživanje iz toč. I. ove Odluke, a na temelju dostupnih podataka u potpunosti je prikladno s obzirom na etičke standarde propisane za predviđena istraživanja.

Predložena Zamolba jednoglasno je usvojena od strane svih članova Etičkog povjerenstva.

Predsjednica Etičkog povjerenstva  
Doc. prim. dr. Diana Novaković, dr. med.  
specijalist epidemiolog

