



Biopsija dojke širokom iglom vođena tomosintezom – prikaz metode i vlastitih rezultata

Tomosynthesis guided core biopsy of breast lesions – method review and our results

Kristina Samaržija¹✉, Ines Kolar¹, Zoran Jurjević¹

¹ Odjel za radiologiju, Opća bolnica Karlovac

Deskriptori

TUMORI DOJKE – dijagnostički slikovni prikaz, patologija; BOLESTI DOJKE – dijagnostički slikovni prikaz, patologija; DOJKA – patologija; MAMOGRAFIJA – metode; STEREOTAKSIJSKE TEHNIKE; BIOPSIJA ŠIROKOM IGLOM – instrumenti, metode; TRODIMENZIONALNI SLIKOVNI PRIKAZ; OSJETLJIVOST I SPECIFIČNOST

Descriptors

BREAST NEOPLASMS – diagnostic imaging, pathology; BREAST DISEASES – diagnostic imaging, pathology; BREAST – pathology; BIOPSY, LARGE-CORE NEEDLE – instrumentation, methods; MAMMOGRAPHY – methods; STEREOTAXIC TECHNIQUES; IMAGING, THREE-DIMENSIONAL; SENSITIVITY AND SPECIFICITY

SAŽETAK. Perkutana biopsija širokom iglom minimalno je invazivna metoda koja omogućava preoperativnu histološku dijagnozu promjena u dojci. Kod nepalpabilnih promjena izvodi se pod kontrolom radioloških slikovnih metoda. Neke promjene vidljive tomosintezom nisu uočljive 2D mamografijom i ne mogu se biopirati konvencionalnom stereotaksijskom metodom. Stoga je 2013. godine u kliničku praksu uvedena biopsija vođena tomosintezom. Ta se metoda služi slojevnim snimkama za definiranje dubine promjene, bez potrebe za dodatnim snimanjem i triangulacijom. Postupak se izvodi s manjim brojem ekspozicija i stoga s nižom ukupnom dozom zračenja te kraće od stereotaksijske biopsije. U Općoj bolnici Karlovac metoda se primjenjuje od kraja 2015. godine, otkad je učinjeno 179 zahvata. Ciljanje i uzimanje uzoraka bili su uspješni kod svih promjena, što je potvrđeno kontrolnom tomosintezom ili snimanjem uzoraka pri promjenama s kalcifikatima. Patohistološkom analizom dobiveni su 44 (24,6%) maligna nalaza, 13 (7,3%) benignih promjena nesigurnoga malignog potencijala te 122 (68,2%) benigne promjene. Među malignim nalazima bili su 32 (72,7%) neinvazivna duktalna karcinoma (DCIS) i 12 (27,3%) invazivnih karcinoma. S obzirom na konačnu dijagnozu, nakon kirurškog zahvata imali smo stopu podcijenjenosti DCIS-a od 14,3%, a benignih promjena nesigurnoga malignog potencijala od 25%. Benigne promjene praćene su tijekom razdoblja od 24 mjeseca. U uzorku sa završenim periodom praćenja stopa lažno negativnih nalaza bila je 2,8%, osjetljivost metode 86,4%, specifičnost 100%, pozitivna prediktivna vrijednost 100%, negativna prediktivna vrijednost 70%, a točnost 89,7%. Za vrijeme postupka i nakon njega nismo imali većih komplikacija. Biopsija dojke vođena tomosintezom nije rezervirana samo za promjene vidljive jedino tomosintezom već se može primijeniti i za vođenje biopsija promjena koje su vidljive 2D mamografijom.

SUMMARY. Percutaneous breast core biopsy is a minimally invasive method which allows preoperative histologic diagnosis of breast lesions. If the lesions are nonpalpable, it is performed under imaging guidance. Some lesions detected with digital breast tomosynthesis are occult in 2D mammography and cannot be biopsied in conventional stereotactic mode. Therefore, in 2013 tomosynthesis guided breast biopsy was introduced into clinical practice. It uses tomosynthesis views to define the depth of the lesion, without additional projections and triangulation. The procedure is performed with fewer x-ray exposures and therefore with a lower total radiation dose and overall procedure time comparing with stereotactic biopsy. This method has been used in General Hospital Karlovac since 2015, and during this time 179 procedures were done. Targeting and sampling of the lesions were successful in all cases, as confirmed by the postprocedural tomosynthesis or specimen radiograph for lesions with calcifications. Of the 179 lesions, the histologic diagnoses were malignant in 44 (24.6%) cases, lesions of uncertain malignant potential have been found in 13 (7.3%) cases and benign lesion in 122 (68.2%) cases. Among malignant lesions there were 32 (72.7%) ductal carcinomas in situ (DCIS) and 12 (27.3%) invasive carcinomas. Compared with final diagnosis at surgery, the underestimation rate was 14.3% for DCIS and 25% for lesions of uncertain malignant potential. Benign lesions were followed-up for 24 months. In the sample with the completed period of monitoring, the rate of false negative findings was 2.8%, sensitivity of the method was 86.4%, specificity 100%, positive predictive value 100%, negative predictive value 70%, and accuracy 89.7%. There were no major complications during and after the biopsies. Tomosynthesis guided breast biopsy is not limited only to lesions visible exclusively by this method, but can be used to guide biopsies in patients with lesions visible also in 2D mammography.

Karcinom dojke

Karcinom dojke najčešća je zloćudna bolest žena u Hrvatskoj s 2748 novooboljelih i 1038 umrlih u 2015. g. prema podacima Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo.¹ Stopa incidencije karcinoma dojke u posljednjih

✉ Adresa za dopisivanje:

Dr. Kristina Samaržija, Odjel za radiologiju, Opća bolnica Karlovac, Andrije Štampara 3, 47000 Karlovac, Hrvatska; e-mail: kristinabaskot@yahoo.com

Primljeno 17. prosinca 2018., prihvaćeno 23. rujna 2019.

je 10 godina u stalnom porastu, od 100,1 u 2005. g. do 126,3 u 2015. g., što se pripisuje faktorima rizika koji su vezani uz suvremeni način života.^{1,2} S obzirom na to da se radi o važnom javnozdravstvenom problemu, Vlada Republike Hrvatske 29. je lipnja 2006. g. prihvatila Nacionalni program ranog otkrivanja raka dojke, koji se počeo provoditi krajem iste godine, s dvogodišnjim mamografskim probirom u dobnoj grupi žena od 50 do 69 godina.

Centralnu ulogu u dijagnostici karcinoma dojke imaju slikovne metode kao što su mamografija, ultrazvuk i magnetska rezonancija. Mamografija se i dalje smatra zlatnim standardom, jednostavno se i brzo izvodi te se rabi u preventivnim programima. Metoda je izbora kod simptomatskih žena i onih starijih od 40 godina. Ultrazvuk je metoda izbora u mlađih žena s većom gustoćom žlijezdnog tkiva, kod trudnica i dojilja, a rabi se i kao dodatna metoda pregleda pri svim sumnjivim mamografskim nalazima. Magnetska rezonancija dijagnostička je metoda veće senzitivnosti, ali manje specifičnosti od mamografije. Rabi se u dijagnostici pacijentica s implantatima, kod procjene proširenosti novootkrivenog karcinoma dojke, pri nesuglasju nalaza drugih radioloških metoda te u probiru asimptomatskih pacijentica visokog rizika od karcinoma dojke. Također, upotrebljava se u procjeni učinkovitosti neoadjuvantne kemoterapije te otkrivanju ostatnog tumora kod pacijentica s pozitivnim rubovima nakon tumorektomije.³

Svaki suspektan nalaz nakon primjene slikovnih metoda treba citološki ili histološki evaluirati. Danas se u preoperativnoj dijagnostici rabe minimalno invazivne metode kao što su ciljana citološka punkcija, biopsija širokom iglom i vakuumska biopsija.

Pri citološkoj punkciji aspiracijom dobije se malena količina stanica koje se zatim citološkim metodama procjenjuju na malignitet. To je brza i jeftina metoda, ali slabije pouzdana u razlikovanju proliferativnih promjena s atipijom prema malignim promjenama, pogotovo onih niskoga gradusa, te u razlikovanju invazivnoga prema neinvazivnom tumoru. Zbog visoke stope sumnjivih nalaza bez konačne dijagnoze, koji nalažu dodatnu tkivnu dijagnostiku, i lažno negativnih nalaza danas se preporučuje za analizu cističnih promjena i suspektnih aksilarnih limfnih čvorova.⁴⁻⁷

Biopsijom širokom iglom dobivaju se cilindrični blokovi tkiva koji omogućuju procjenu strukture tkiva i odnos između stanica. Ovom metodom postavlja se konačna dijagnoza u većeg broja pacijentica nego aspiracijskom citologijom, može se razlikovati invazivni karcinom od neinvazivnoga i mogu se procijeniti važni farmakoterapijski čimbenici poput statusa steroidnih receptora i statusa Her2, što je osobito važno kod pacijentica u kojih planiramo primijeniti neoadjuvantnu kemoterapiju.⁸⁻¹¹

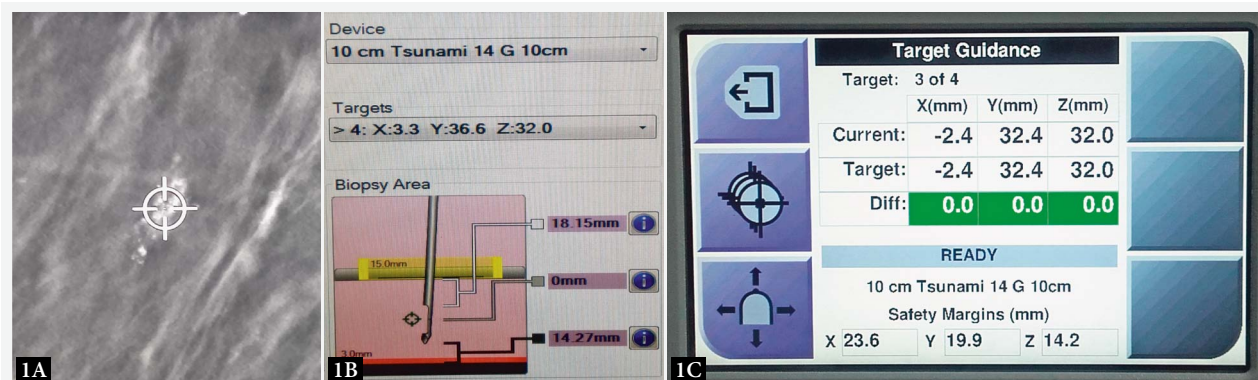
Daljnji napredak u tkivnoj dijagnostici jesu vakuumske biopsije, kod kojih se nakon jednog uvođenja igle uzima veći broj uzoraka u kontinuitetu pa veća količina tkiva uzeta iz promjene rezultira točnijom dijagnozom.¹²

Citološke punkcije i biopsije nepalpabilnih promjena rade se pod kontrolom slikovne metode kojom je promjena najvidljivija. Otvorena kirurška biopsija invazivnija je i skuplja metoda s višom stopom komplikacija, a pri nepalpabilnim promjenama iziskuje prethodnu markaciju vođenu nekom od slikovnih metoda. Zbog točnosti koja je podjednaka onoj pri otvorenoj biopsiji, što je dokazano u velikim studijama, a znatno manje invazivnosti biopsija širokom iglom općeprihvaćena je u preoperativnoj dijagnostici promjena u dojci i bitno je smanjila broj otvorenih biopsija.¹³⁻¹⁶ Uspješno liječenje karcinoma dojke ovisi o postavljanju dijagnoze u ranom stadiju te se primjenom mamografskog probira koji završava preciznom tkivnom dijagnostikom očekuje sniženje stope smrtnih ishoda od ove bolesti.¹⁷

Biopsija dojke vođena tomosintezom

Glavna slabost konvencionalne mamografije jest superpozicija struktura, s obzirom na to da se radi o sumacijskim snimkama, tako da promjena u dojci može biti maskirana normalnim tkivom koje se nalazi iznad ili ispod nje, što je osobit problem u gustim dojčkama. Ovaj nedostatak riješen je uvođenjem tomosinteze koja je modifikacija digitalne mamografije. Digitalna tomosinteza dojke slojevno je snimanje pri kojem se rendgenska cijev giba u luku iznad dojke i čini multiple niskodozne ekspozicije iz različitih kutova. Iz dobivenih podataka rekonstruira se serija tankih usporrednih slojeva cijelim volumenom dojke i tako postiže treća dimenzija – 3D mamografija.^{18,19} Tomosinteza je 2008. godine postala dostupna u Europi i zemljama Europskoga gospodarskog prostora koje priznaju oznaku CE, a u veljači 2011. g. prvi komercijalni uređaj za tomosintezu (Selenia Dimensions 3D, Hologic) odobrila je američka Agencija za hranu i lijekove (engl. *Food and Drug Administration* – FDA).²⁰ Brojne kliničke studije pokazale su da je tomosinteza dojke bolja od 2D mamografije, s višom stopom detekcije karcinoma (čak do 40% kod invazivnog karcinoma) i nižom stopom pozivanja pacijentica na dodatne preglede zbog lažno pozitivnih nalaza.²¹⁻²⁹

Mamografski otkrivene suspektne promjene u dojci koje nisu vidljive ultrazvukom nalažu stereotaksijsku biopsiju. To je etablirana metoda uzimanja uzoraka tkiva pod mamografskom kontrolom. Ključ uspješnog uzimanja uzoraka jest točna lokalizacija promjene u dojci. Na 2D mamografskoj snimci očit je položaj promjene u horizontalnom i vertikalnom smjeru, no potrebno je dobiti informaciju i o njezinoj dubini. Prin-



SLIKA 1. SLOJ TOMOSINTEZE SA OZNAČENOM LEZIJOM (1A). EKRAN ZA CILJANJE S KOORDINATAMA (X, Y I Z) ZA BIOPSIJU. UDALJENOST IZMEĐU VRHA IGLE I POVRŠINE DETEKTORA (14,27 MM) DOZVOLJAVA SIGURNO IZVOĐENJE BIOPSIJE (1B). EKRAN ZA VOĐENJE BIOPSIJE. IGLA OD 14G JE UVEDENA I POZICIJA JE POTVRĐENA (NEMA RAZLIKE IZMEĐU ZADANIH I DOSTIGNUTIH KOORDINATA NITI U JEDNOJ PROJEKCIJI) (1C).

FIGURE 1. TOMOSYNTHESIS SLICE WITH A CURSOR PLACED ON THE LESION (1A). SCREEN FOR TARGETING WITH COORDINATES (X, Y AND Z) FOR BIOPSY. THE DISTANCE BETWEEN THE TIP OF THE NEEDLE AND THE DETECTOR SURFACE (14.27 MM) ALLOWS SAFE PERFORMANCE OF BIOPSY (1B). SCREEN FOR GUIDING A BIOPSY. THE 14G NEEDLE WAS INTRODUCED AND POSITION WAS CONFIRMED (THERE IS NO DIFFERENCE BETWEEN THE SET AND THE REACHED COORDINATES IN ANY OF THE PROJECTIONS) (1C).

cip stereotaksijske biopsije snimanje je dojke u dvije dodatne projekcije, pod kutom od +15 i -15 stupnjeva od središnje linije, a zatim se, nakon obilježavanja promjene na obje snimke, metodom triangulacije izračunava dubina.^{30,31} Tradicionalno se stereotaksijska biopsija izvodila na uređajima namijenjenima samo za tu svrhu, s pacijenticom u položaju pronacije i dojkom provučenom kroz otvor u stolu za biopsije.

Uvođenjem tomosinteze u kliničku praksu i detekcijom promjena koje nisu vidljive 2D mamografijom javila se potreba za biopsijama vođenima tomosintezom. Prva takva biopsija učinjena je u lipnju 2013. godine (UPMC Magee-Womens Hospital, SAD). Za tu se namjenu rabi posebno konstruiran dodatak za biopsije, koji se priključuje na uređaj za tomosintezu i omogućuje konverziju dijagnostičkoga 3D mamografskog uređaja u uređaj za biopsije. Kod biopsija vođenih tomosintezom snimke tomosinteze rabe se za identificiranje promjene, bez potrebe za dodatnim snimanjem dojke iz različitih kutova i triangulacijom.^{32–34} Procedura počinje planiranjem pristupa na promjenu koji ovisi o njezinoj lokalizaciji u dojci. Dojka se fiksira tako da ciljano područje dođe u biopsijski otvor u kompresijskoj ploči. Izvede se inicijalna tomosinteza, a suspektna se promjena obilježi na slojevnoj snimci na kojoj je najbolje vidljiva. Biopsijski softver tada automatski određuje sve tri koordinate, jer je dubina sloja ujedno i dubina promjene. Nakon lokalne anestezije igla se automatizirano uvodi dok se ne dosegnu prethodno izračunane koordinate. Poslije davanja lokalnog anestetika tomosinteza se može ponoviti radi provjere eventualnog dislociranja ciljane promjene. Također, tomosintezom se može provjeriti položaj vrha igle prije i poslije uzimanja uzoraka (slika 1.).

Kod stereotaksijskih biopsija osobit je problem ciljanje promjena bez kalcifikata, kao što su tvorbe i poremećaji strukture, koje često nisu dobro vidljive iz različitih kutova snimanja te ih je teško obilježiti za potrebe triangulacije, što dovodi do ponavljanja snimanja.^{32,33,36} S obzirom na to da su dodatna snimanja kod biopsija vođenih tomosintezom izbjegnuta, trajanje procedure bitno je kraće zbog brže reidentifikacije promjene. Prema literaturi, postupak biopsije dojke vođene tomosintezom prosječno traje otprilike polovicu vremena potrebnoga za stereotaksijsku biopsiju.^{32,33,35} Iako je doza zračenja pri tomosintezi neznatno viša u odnosu prema 2D mamografiji, zbog znatno manjeg broja ekspozicija (neki autori navode smanjenje broja ekspozicija na četvrtinu) prosječna je doza zračenja kod biopsije vođene tomosintezom niža od one pri stereotaksijskoj biopsiji.^{37–40}

Zahvat se izvodi u sjedećem ili ležećem, lijevom odnosno desnome bočnom položaju pacijentice, s pomoću mamografskog stolca opremljenog naslonjačem koji se lako pretvara u ležaj. Izbor položaja ovisi ponajprije o odabranom pristupu na promjenu. Sjedeći položaj obično se rabi za kraniokaudalni pristup, a ležeći položaj za lateromedijalni i mediolateralni pristup. Kaudokranijalni pristup nalaže ležeći položaj pacijentice i položaj uređaja za biopsiju pod kutom od 90°. U novije vrijeme postoje ležajevi za izvođenje biopsije pod kontrolom tomosinteze na kojima bolesnica leži na trbuhu, a zahvat se obavlja „ispod stola“. Njihova glavna prednost u odnosu prema stolcu s naslonjačem jesu udobniji položaj i manja anksioznost, jer pacijentica ne gleda izravno biopsijski postupak i uvođenje igle u dojku, a manja je i mogućnost vazovagalne reakcije. U sjedećem je položaju, osim toga, nešto veća vje-

rojatnost micanja, jer se pacijentica instinktivno povlači prema natrag, unatoč naslonjaču. U bočnome ležećem položaju pristup na promjene u medijalnoj polovici dojke znatno otežava kranijalno položena druga dojka, dok položaj pronacije olakšava pristup takvim promjenama.

Točnost perkutanih biopsija vođenih bilo kojom slikovnom metodom u odnosu prema konačnoj dijagnozi nakon kirurškog zahvata ovisi prije svega o tehničkoj uspješnosti uzimanja uzoraka iz ciljane promjene, ali i o količini tkiva uzetog biopsijom. Prema dostupnoj literaturi, stopa uspješnosti uzimanja uzoraka pod kontrolom tomosinteze bila je 99 do 100%, dok se stopa uspješnosti kod stereotaksijske biopsije kretala u rasponu od 87 do 98%.^{32,33,35,39,41–43} Kao glavni uzrok tehničke neuspješnosti postupka navodi se neadekvatna vizualizacija promjene na stereotaksijskim snimkama.^{41–43} Neovisno o slikovnoj metodi kojom se biopsija vodi, za uzimanje uzoraka mogu se rabiti igle različite širine, u rasponu od 7 do 18 G. Kod biopsije širokom iglom najčešće se rabe igle od 14 G te se dobivaju uzorci s prosječno 30 mg tkiva. Pri vakuumskoj biopsiji uz negativan tlak rabe se igle od 7 do 11 G, s prikupljanjem od 100 do 300 mg tkiva po uzorku. Time se često uklanja cijela promjena pa je nakon završena postupka uzorkovanja potrebno plasirati marker u postbiopsijsku šupljinu, radi potrebe pošteđnoga kirurškog zahvata ili praćenja. Budući da se biopsijama širokom iglom dobiva ograničen volumen tkiva, postoji određen rizik od lažno negativnih nalaza i podcjenjivanja bolesti. Stoga neke vrste benignih promjena nesigurnoga malignog potencijala (atipična duktalna hiperplazija, neinvazivni pleomorfnu lobularni karcinom, benigni filodes tumor) i neinvazivni duktalni karcinom (engl. *ductal carcinoma in situ* – DCIS) trebaju biti kirurški potvrđene prije konačne odluke o strategiji liječenja.^{44–46} Uz postojeće smjernice svaki slučaj treba razmotriti zasebno na sastanku multidisciplinarnog tima, uzimajući u obzir ponajprije radiološki nalaz i njegovo suglasje s patološkim nalazom, ali i želje pacijentice.

Rezultati Opće bolnice Karlovac

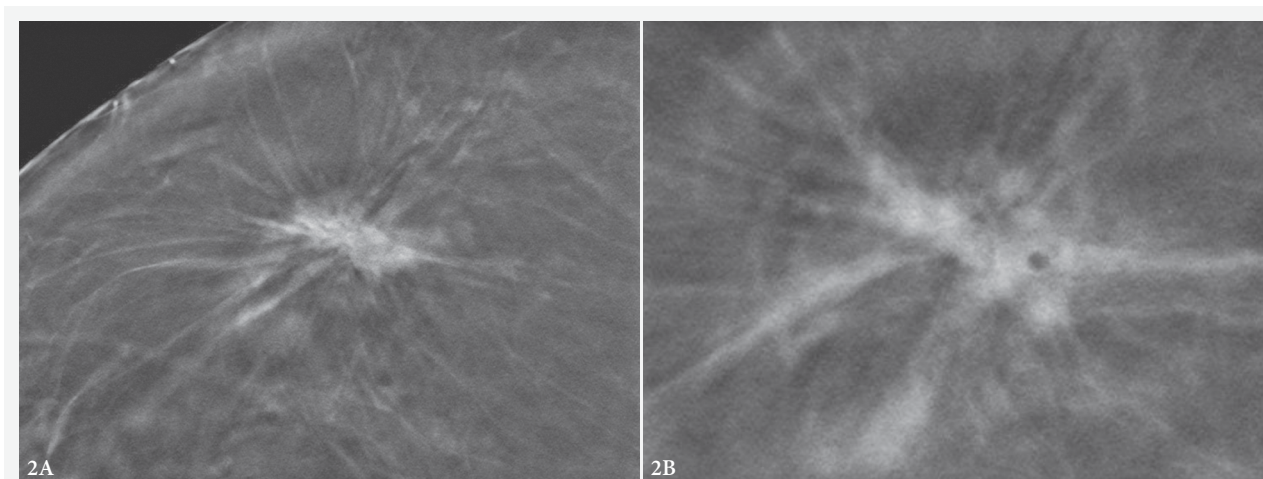
Odjel za radiologiju Opće bolnice Karlovac započeo je s provedbom biopsija dojke vođenih tomosintezom u prosincu 2015. g. nakon što je instaliran uređaj za digitalnu tomosintezu dojke *Selenia Dimensions 3D*, proizvođača Hologic. U tu se svrhu upotrebljava dodatak za biopsije *Affirm® Breast Biopsy System* koji se priključuje na mamografski uređaj, a poslije zahvata uklanja te se uređaj dalje rabi za mamografije. Za uvođenje ove dijagnostičke metode osnovan je tim od 3 radiologa i 3 radiološka tehnologa. S obzirom na to da na Odjelu prethodno nisu izvođene stereotaksijske biopsije te zaposlenici nisu imali iskustva na tom polju

dijagnostike, najprije je provedena edukacija u ustanovi s opremom za tomosintezu i iskustvom u zahvatima na dojci. Nakon provedene edukacije započelo se s izvođenjem biopsija pod kontrolom tomosinteze, koje su u početku rađene pod nadzorom za to obučanih aplikacijskih specijalista tvrtke Hologic.

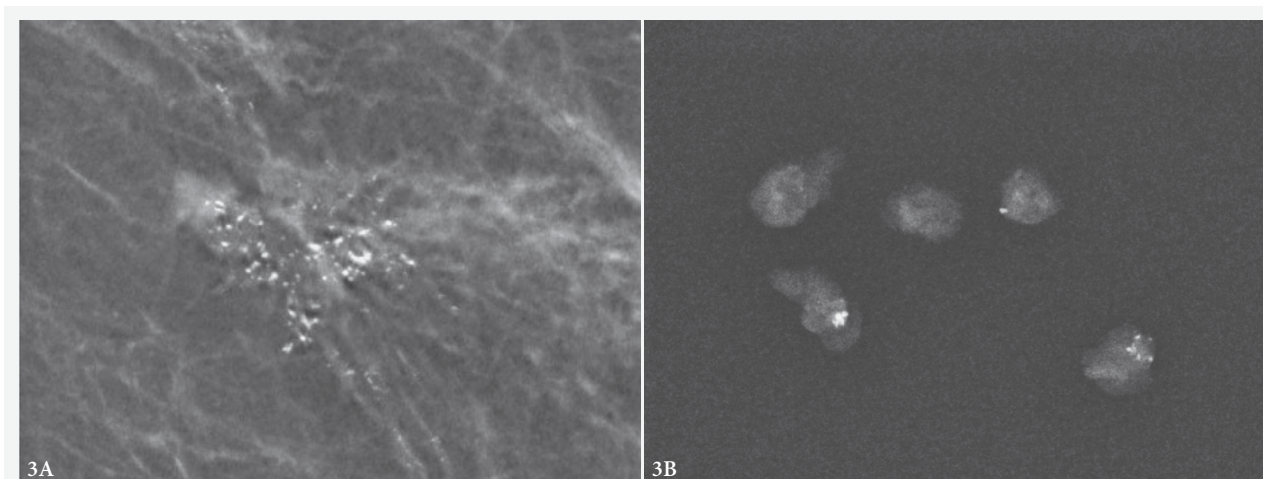
Svakoj pacijentici uzeta je anamneza s naglaskom na koagulopatije, uzimanje antikoagulantne ili antiagregacijske terapije i sklonost alergijama. Ukupno smo imali 4 pacijentice na antiagregacijskoj terapiji, koja se u konzultaciji s njihovim liječnikom nije ukidala. Pacijentice na antikoagulantnoj terapiji nismo imali. Prije zahvata svaka je pacijentica upoznata s razlogom za biopsiju i očekivanim tijekom samog postupka. Sve su obaviještene pacijentice potpisale pristanak na zahvat.

Zahvat se izvodio na mamografskom stolcu, u sjedećem ili bočnome ležećem položaju, ovisno o lokalizaciji suspektne promjene u dojci. Pristup na promjenu biran je tako da igla prolazi najkraći put od kože do promjene. Nakon dezinfekcije kože dana im je lokalna anestezija injiciranjem 10 mL lidokaina supkutano i u dubinu uzduž očekivanog puta biopsijske igle. Za biopsiju je upotrijebljen automatski jednokratni biopsijski sustav s iglom debljine 14 G, duljine 10 cm, duljine žlijeba 2 cm (Tsunami S.r.l, Italija). Za kompresiju dojke tijekom zahvata rabile su se prozirne plastične kompresijske ploče širine otvora za biopsiju 5 × 5 cm. Nakon uzimanja planiranog broja uzoraka izvodila se kontrolna tomosinteza, a pri biopsiji mikrokalciškata snimali su se uzorci dok je dojka još bila pod kompresijom, da bi se mogli uzeti dodatni uzorci ako postupak ne bude tehnički uspješan. Poslije biopsije nije postavljan marker, jer promjene nismo uklanjali u cijelosti, a nijedna bolesnica nije bila predviđena za neoadjuvantnu terapiju, kada je postavljanje markera obvezatno prema Smjernicama za onkoplastično liječenje raka dojke stručnih društava HLZ-a.⁴⁵ Na temelju dobivena rezultata radiolog koji je izvodio biopsiju procijenio bi je li patohistološki nalaz sukladan mamografskom ili postoji nesuglasje te je ovisno o tome donesena odluka o daljnjem postupanju (slika 2., slika 3.).

Od početka prosinca 2015. g. do kraja lipnja 2018. g. obavljeno je 179 biopsija dojke vođenih tomosintezom kod 173 pacijentice (u njih šest bioptirane su po dvije promjene). Prosječna dob bila je 57 godina (raspon od 33 do 85 godina). Od 179 promjena njih 99 (55,3%) bioptirano je u ležećem položaju pacijentice, a 80 (44,7%) u sjedećem položaju. Najčešći pristup na promjenu bio je lateromedijalni (91/179 – 50,8%), zatim kraniokaudalni (80/179 – 44,7%), dok je svakako rjeđi bio mediolateralni pristup (8/179 – 4,5%). Kaudokranijalni pristup nismo imali. Nešto je češće bila bioptirana lijeva dojka (98/179 – 54,7%), a najčešća lokalizacija promjene bila je gornji lateralni kvadrant (98/179 – 54,7%). Među bioptiranim promjenama najveću



SLIKA 2. SPIKULIRANA TVORBA BEZ KALCIFIKATA (LIJEVO). KONTROLNA TOMOSINTEZA – SLOJ S TKIVNIM DEFEKTOM U PODRUČJU LEZIJE (DESNO). HISTOLOŠKA DIJAGNOZA: LOBULARNI KARCINOM IN SITU (OPERATIVNO POTVRĐENO).
 FIGURE 2. UNCALCIFIED MASS WITH SPICULES (LEFT). CONTROL TOMOSYNTHESIS – THE SLICE WITH TISSUE DEFECT IN THE LESION (RIGHT). HISTOLOGIC DIAGNOSIS: LOBULAR CARCINOMA IN SITU (CONFIRMED AT SURGERY).



SLIKA 3. GRUPIRANI FINI PLEOMORFNI KALCIFIKATI (LIJEVO). SNIMKA UZORAKA POTVRĐUJE PRISUTNOST KALCIFIKATA (DESNO). HISTOLOŠKA DIJAGNOZA: DUKTALNI KARCINOM IN SITU (OPERATIVNO POTVRĐENO).
 FIGURE 3. CLUSTER OF FINE PLEOMORPHIC CALCIFICATIONS (LEFT). SPECIMEN RADIOGRAPH CONFIRMS THE PRESENCE OF CALCIFICATIONS (RIGHT). HISTOLOGIC DIAGNOSIS: DUCTAL CARCINOMA IN SITU (CONFIRMED AT SURGERY).

zastupljenost imale su nakupine mikrokalcifikata (133/179 – 74,3%), poremećaji strukture bili su zastupljeni s 13,4% (24/179), a tvorbe s 12,3% (22/179).

Broj uzimanih uzoraka tkiva ovisio je o veličini i vrsti bioptirane promjene. Najčešće je uzimano 5 uzoraka, s rasponom od 3 do 9 uzoraka. U studijama se navode različiti podatci o broju uzoraka po biopsiji, no pri ispitivanju odnosa broja uzoraka i dijagnostičke točnosti našli smo podatke o prosječnoj točnosti od 94 do 97% s pet uzoraka biopsije iglom debljine 14 G.^{47,48} Ciljanje i uzimanje uzoraka bilo je tehnički uspješno kod svih 179 biopsija. Kod jedne promjene, zbog prepektorale lokalizacije, uzorci nisu prikladno uzeti pri prvom pokušaju pa je dojka repositionirana te su uzorci uspješno uzeti u drugom pokušaju. Ni u jed-

nom slučaju nije se odustalo zbog nemogućnosti vizualizacije suspektne promjene.

Postupak je prosječno trajao 15 minuta (vrijeme u kojem je dojka bila pod kompresijom), što je slično podacima iz drugih studija, gdje se navodi prosječno trajanje biopsije pod kontrolom tomosinteze od 12 do 15 minuta.^{32,33,35,39} Od komplikacija imali smo jedan veći hematoma, koji je saniran konzervativno. Infekcija, vazovagalnih reakcija ili alergijskih reakcija nismo imali.

Od 179 bioptiranih promjena patohistološkom analizom dobivena su 44 maligna nalaza (24,6%). Među njima bili su 32 DCIS-a (72,7%) i 12 invazivnih karcinoma (27,3%). Benigne promjene nesigurnoga malignog potencijala bile su zastupljene sa 7,3% (sedam atipičnih duktalnih hiperplazija, četiri intraduktalne

TABLICA 1. PACIJENTICE, POSTUPAK I REZULTATI BIOPSIJE ŠIROKOM IGLOM (BROJ BIOPSIJA = 179)

TABLE 1. PATIENTS, PROCEDURE AND CORE BIOPSY RESULTS (NUMBER OF BIOPSIES 179)

Pacijentice, postupak, rezultati/ <i>Patients, procedure, results</i>	Broj /Number	Postotak /Percentage	Raspon /Range
Prosječna dob pacijentica (godine)/ <i>Average patient age (years)</i>	57		33 – 85
Položaj za biopsiju/ <i>Position for biopsy</i>			
ležeći na boku/ <i>lateral decubitus</i>	99	55,3	
sjedeći/ <i>upright</i>	80	44,7	
Pristup/ <i>Approach</i>			
lateromedijalni/ <i>lateromedial</i>	91	50,8	
kraniokaudalni/ <i>craniocaudal</i>	80	44,7	
mediolateralni/ <i>mediolateral</i>	8	4,5	
Prosječan broj uzoraka/ <i>Average number of samples</i>	5		3 – 9
Prosječno trajanje postupka (minute)/ <i>Mean procedure time (minutes)</i>	15		8 – 30
Vrste promjena/ <i>Type of lesions</i>			
mikrokalcifikati/ <i>microcalcifications</i>	133	74,3	
poremećaji strukture/ <i>architectural distortions</i>	24	13,4	
tvorbe/ <i>masses</i>	22	12,3	
Nalazi biopsija/ <i>Biopsy findings</i>			
benigni/ <i>benign</i>	122	68,2	
benigni nesigurnoga malignog potencijala/ <i>benign of uncertain malignant potential</i>	13	7,3	
neinvazivni duktalni karcinom/DCIS/ <i>noninvasive ductal carcinoma/DCIS</i>	32	17,9	
invazivni karcinom/ <i>invasive carcinoma</i>	12	6,7	

papilomatoze, jedna atipična lobularna hiperplazija i jedan lobularni karcinom *in situ*). Kod 122-je promjene (68,2%) patohistološki je nalaz bio benignan. Među benignim rezultatima biopsije u jedne smo pacijentice imali nesuglasje između patohistološkog i mamografskog nalaza te je preporučena otvorena biopsija uz prethodnu markaciju vođenu tomosintezom. Konačan patohistološki nalaz bio je invazivni duktalni karcinom. Pacijenticama s malignim nalazima i benignim promjenama nesigurnoga malignog potencijala (ukupno 31,8% biopiranih promjena) preporučeno je kirurški tretman. Od njih 57 za 35 smo imali uvid u konačne patohistološke nalaze (bile su podvrgnute kirurškom liječenju u našoj ustanovi). Konačan patohistološki nalaz kod četiri pacijentice bio je u višoj kategoriji nego nalaz biopsije (za dvije atipične duktalne hiperplazije i dva DCIS-a operativni nalaz bio je invazivni duktalni karcinom). Uzevši u obzir sve navedeno, konačan udio malignih nalaza u našem materijalu bio je 26,3%. U drugim studijama našli smo podatke o udjelu malignih nalaza dobivenih biopsijom vođenom mamografski od 21 do 55%.^{10,33,36,49–51} Ovi postotci uvelike ovise o vrsti biopiranih promjena, a u našem materijalu prevladavali su mikrokalcifikati, čak 74%, dok su tvorbe bile zastupljene sa svega 12% (njih smo biopirali uglavnom pod kontrolom ultrazvuka), što objašnjava ovakav rezultat. U jedne pacijentice s izrazito malenom promjenom, čiji je nalaz biopsije bio invazivni duktalni karcinom, kirurškim zahvatom nije nađen malignitet. Ponovnim pregledom uzoraka biopsije potvrđena je dijagnoza invaziv-

nog karcinoma te smo zaključili da je maligni dio promjene potpuno uklonjen biopsijom.

Osnovni podatci o pacijenticama, postupku i rezultatima biopsije navedeni su na tablici 1.

Prema navedenim podatcima, među benignim promjenama nesigurnoga malignog potencijala bilo je 25% podcijenjenih (za dvije od osam operiranih promjena konačna dijagnoza bila je invazivni karcinom). Stopa podcijenjenosti DCIS-a iznosila je 14,3% (kod dvije od 14 operiranih prisutna je bila invazivna komponenta). Kod svih benignih nalaza preporučeno je praćenje s kontrolnom tomosintezom nakon 6, 12 i 24 mjeseca.⁴⁶ Za promjene biopirane do kraja travnja 2017. g. istekao je period praćenja (71 benigna promjena od ukupno 108 biopsija u tom razdoblju). Za to vrijeme jedna od promjena imala je znakove progresije pa je ponovo učinjena biopsija koja je pokazala invazivni karcinom. Većina ostalih benignih promjena bila je stacionarna, a nekoliko ih je nestalo. Prema tome, ukupno smo imali dva lažno negativna nalaza (dva od 71 benignog nalaza biopsije na kraju su bila invazivni karcinomi), što iznosi 2,8% od ukupnog broja benignih nalaza u završenom periodu praćenja. U tom su razdoblju, od ukupno 29 promjena operiranih u našoj ustanovi za koje smo imali dostupne patohistološke nalaze, 22-je imale konačan maligni patohistološki nalaz, a biopsijom je dijagnosticirano njih 19 (za dva benigna nalaza biopsije i jednu promjenu nesigurnoga malignog potencijala konačna je dijagnoza bila invazivni karcinom). Sve maligne promjene dobivene biopsijom i operirane u našoj ustanovi tijekom tog

TABLICA 2. POKAZATELJI POUZDANOSTI METODE

TABLE 2. INDICATORS OF THE RELIABILITY OF THE METHOD

Stopa lažno negativnog nalaza /False negative rate	Stopa podcjenjivanja promjena nesigurnoga malignog potencijala /Underestimation rate for lesions of uncertain malignant potential	Stopa podcjenjivanja DCIS-a /Underestimation rate for DCIS		
2,8%	25%			14,3%
osjetljivost/sensitivity	specifičnost/specificity	PPV	NPV	točnost/accuracy
86,4%	100%	100%	70%	89,7%

razdoblja potvrđene su i operativno. Stoga na uzorku operiranih pacijentica s nama poznatim konačnim patohistološkim nalazima u periodu završenog praćenja možemo utvrditi da je osjetljivost metode u dijagnostici malignih promjena bila 86,4%, specifičnost 100%, pozitivna prediktivna vrijednost (PPV) 100%, negativna prediktivna vrijednost (NPV) 70%, a točnost 89,7% (tablica 2.).

Rasprava

Biopsija dojke vođena tomosintezom relativno je kratko u kliničkoj primjeni i još ne postoji velik broj studija koje uspoređuju rezultate njezina provođenja s rezultatima stereotaksijske biopsije, pogotovo ne na velikim uzorcima. U objavljenim radovima ističe se prednost ove metode u odnosu prema konvencionalnoj stereotaksijskoj biopsiji. Neki autori navode problem biopsije finih kalcifikata, koji mogu biti teško vidljivi na slojevnoj snimci, što može dovesti do potrebe konverzije u stereotaksijski postupak.^{34,52} Drugi opisuju jednak klinički učinak obiju metoda u biopsiji mikrokalcifikata.³⁵ Mi smo sve promjene u postupku biopsije identificirali tomosintezom, bez uporabe 2D mamografije, premda uređaj ima mogućnost obaju načina rada.

Većina se autora pri postupku biopsije dojke vođene tomosintezom služila vakuumskom tehnikom uzimanja uzoraka. S obzirom na vjerojatnost potpunog uklanjanja promjene ovom metodom, rutinska je praksa postavljanje markera na mjestu biopsije.⁵³ Prema smjernicama NCCN-a (engl. *National Comprehensive Cancer Network*) iz 2018. godine, marker se postavlja da bi se mogao identificirati položaj promjene kad je potpuno uklonjena i kad nestane za vrijeme neoadjuvantne terapije.⁴⁶ Badan i suradnici ističu da se prisutnost ostatne promjene nakon biopsije može iskoristiti kao prirodni marker za kasniji kirurški zahvat ili praćenje.⁵⁴ Mi smo biopsije izvodili s pomoću igle debljine 14 G, promjene nismo uklanjali u cijelosti te nismo postavljali marker. Na kontrolnoj tomosintezi, pri biopsijama promjena bez kalcifikata, na slojevnim smo snimkama uvijek identificirali postbiopsijsku šupljinu, što smo iskoristili kao potvrdu ispravno uzetih uzoraka. Shin i suradnici također ističu prednost prikaza biopsijske šupljine u bioptiranoj promjeni kao potvrde uspješno uzetih uzoraka, osobito pri migraciji klipa.³⁴

U Općoj bolnici Karlovac tijekom razdoblja od 31 mjeseca obavljeno je 179 biopsija dojke vođenih tomosintezom. To je znatno više od preporučenog minimuma od 25 biopsija na godinu, a prema smjernicama koje propisuje Europsko društvo za slikovnu dijagnostiku dojke (engl. *European Society of Breast Imaging – EUSOBI*), radi postizanja zadovoljavajućeg stupnja kompetencije.⁵⁵ Prosječno trajanje postupka bilo je kao i u drugim studijama. Nijedanput nismo odustali od biopsije zbog nemogućnosti vizualizacije suspektne promjene, što je iskustvo i drugih autora kod primjene ove metode.

Prema vrsti, tri četvrtine bioptiranih promjena u našem materijalu bile su nakupine mikrokalcifikata. U literaturi se navodi porast udjela nekalcificiranih promjena kod biopsije vođene tomosintezom, jer se one lakše ciljaju ovom metodom nego stereotaksijskom biopsijom.^{32,39} Viala i suradnici imali su udio promjena bez kalcifikata od čak 48%.³⁷ Mi smo većinu ovih promjena ipak bioptirali pod ultrazvučnim vođenjem.

Stope lažno negativnih nalaza i podcjenjivanja promjena u dojci pri biopsijama vođenima mamografski vrlo su različite u literaturi. Niže su za vakuumsku biopsiju, kod koje se uzima veća količina tkiva iz suspektne promjene pa je samim time manja vjerojatnost da maligni dio promjene ne bude uzorkovan. No i za tu biopsiju postoje velika odstupanja od studije do studije, dijelom stoga što se rabe različite debljine igala pa su podatci teško usporedivi. Za stope lažno negativnih nalaza našli smo podatke u literaturi od 0,45 do 8,9%.^{49,50,51,56} Stope podcjenjivanja kreću se od 13 do 50% za benigne promjene nesigurnoga malignog potencijala te od 4 do 28% za DCIS.^{10,49,51,54,57–61} Mi smo biopsije izvodili s pomoću široke igle debljine 14 G jer ne raspolažemo opremom za vakuumsku biopsiju, koja je znatno skuplja. S našom stopom lažno negativnih nalaza od 2,8%, stopom podcjenjivanja benignih promjena nesigurnoga malignog potencijala od 25% i stopom podcjenjivanja DCIS-a od 14,3% kretali smo se u okviru referiranih vrijednosti drugih autora. Iako primjena vakuumske biopsije i upotreba debljih igala povećavaju dijagnostičku točnost biopsije, ne mogu potpuno ukloniti rizik od nedijagnosticiranja ili podcjenjivanja maligne bolesti.⁶¹

Zaključak

Biopsija dojke vođena tomosintezom metoda je koja omogućava tkivnu dijagnostiku promjena vidljivih to-

mosintezom, a koje nisu vidljive na 2D mamografskim snimkama. S pomoću te metode uspješno se uzimaju uzorci i iz promjena koje ne sadržavaju kalcifikate te su posebno zahtjevne za uzorkovanje stereotaksijskim načinom. S obzirom na to da se tomosintezom dobiva izravna informacija o dubini promjene, bez potrebe za dodatnim snimanjem i triangulacijom, izvodi se s manjim brojem ekspozicija od onih pri stereotaksijskoj biopsiji. Reidentificiranje i ciljanje promjene brži su, a ukupno trajanje postupka kraće od stereotaksijskoga. Problem mogu biti nakupine amorfnih kalcifikata koji su teže vidljivi tomosintezom. Zbog jednostavnosti i lakoće izvođenja tomosinteza se može primijeniti i za vođenje biopsija onih promjena koje se vide 2D mamografijom.

LITERATURA

1. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Registar za rak Republike Hrvatske. Incidencija raka u Hrvatskoj 2015. Bilten br. 40. Zagreb; 2018.
2. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Registar za rak Republike Hrvatske. Incidencija raka u Hrvatskoj 2005. Bilten br. 28. Zagreb; 2007.
3. Shah R, Rosso K, Nathanson SD. Pathogenesis, prevention, diagnosis and treatment of breast cancer. *World J Clin Oncol* 2014;5(3):283–98.
4. Preece PE, Hunter SM, Duguid HL, Wood RA. Cytodiagnosis and other methods of biopsy in the modern management of breast cancer. *Semin Surg Oncol* 1989;5(2):69–81.
5. Willems SM, van Deurzen CH, van Diest PJ. Diagnosis of breast lesions: fine-needle aspiration cytology or core needle biopsy? A review. *J Clin Pathol* 2012;65(4):287–92.
6. Lukaszewicz E, Ziemiecka A, Jakubowski W, Vojinovic J, Bogucevska M, Dobruch-Sobczak K. Fine-needle versus core-needle biopsy – which one to choose in preoperative assessment of focal lesions in the breasts? Literature review. *J Ultrason* 2017;17(71):267–74.
7. Layfield LJ, Dodd LG. Cytologically low grade malignancies: an important interpretative pitfall responsible for false negative diagnoses in fine-needle aspiration of the breast. *Diagn Cytopathol* 1996;15(3):250–9.
8. Parker SH, Burbank F, Jackman RJ i sur. Percutaneous large-core breast biopsy: a multi-institutional study. *Radiology* 1994;193(2):359–64.
9. Britton P. Fine needle aspiration or core biopsy. *The Breast* 1999;8:1–4.
10. Verkooijen HM. Diagnostic accuracy of stereotactic large-core needle biopsy for nonpalpable breast disease: results of a multicenter prospective study with 95% surgical confirmation. *Int J Cancer* 2002;99:853–9.
11. Pijnappel RM, van den Donk M, Holland R i sur. Diagnostic accuracy for different strategies of image-guided breast intervention in cases of nonpalpable breast lesions. *Br J Cancer* 2004;90(3):595–600.
12. Park HL, Kim LS. The Current Role of Vacuum Assisted Breast Biopsy System in Breast Disease. *J Breast Cancer* 2011; 14(1):1–7.
13. Frazee RC, Roberts JW, Symmonds RE i sur. Open vs stereotactic breast biopsy. *Am J Surg* 1996;172:491–3.
14. White RR, Halperin TJ, Olson JA Jr, Soo MS, Bentley RC, Seigler HF. Impact of core-needle breast biopsy on the surgical management of mammographic abnormalities. *Ann Surg* 2001;233(6):769–77.
15. Dahabreh IJ, Wieland LS, Adam GP i sur. Core Needle and Open Surgical Biopsy for Diagnosis of Breast Lesions: An Update to the 2009 Report. Comparative Effectiveness Reviews br. 139. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2014. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK246878/>. Pristup: 10. 5. 2019.
16. Bruening W, Fontanarosa J, Tipton K, Treadwell JR, Launderers J, Schoelles K. Systematic review: comparative effectiveness of core-needle and open surgical biopsy to diagnose breast lesions. *Ann Intern Med* 2010;152(4):238–46.
17. Berry DA, Cronin KA, Plevritis SK i sur. Effect of screening and adjuvant therapy on mortality from breast cancer. *N Engl J Med* 2005;353:1784–92.
18. Helvie MA. Digital Mammography Imaging: Breast Tomosynthesis and Advanced Applications. *Radiol Clin North Am* 2010;48(5):917–29.
19. Destonius S, Morgan R, Arieno A. Digital Breast Tomosynthesis: Principles and Practice. *Curr Radiol Rep* 2016;4:15.
20. US Food and Drug Administration. Selenia Dimensions 3D System–P080003. Premarket Approval (PMA). Dostupno na: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfpma/pma.cfm?id=P080003>. Pristupljeno: 10. 5. 2019.
21. Svahn TM, Chakraborty DP, Ikeda D i sur. Breast tomosynthesis and digital mammography: a comparison of diagnostic accuracy. *Br J Radiol* 2012;85(1019):e1074–82.
22. Houssami N, Skaane P. Overview of the evidence on digital breast tomosynthesis in breast cancer detection. *Breast* 2013; 22(2):101–8.
23. Rose SL, Tidwell AL, Bujnoch LJ, Kushwaha AC, Nordmann AS, Sexton R. Implementation of breast tomosynthesis in a routine screening practice: an observation study. *AJR Am J Roentgenol* 2013;200(6):1401–8.
24. Skaane P, Bandos AI, Gullien R i sur. Comparison of digital mammography alone and digital mammography plus tomosynthesis in a population-based screening program. *Radiology* 2013;267(1):47–55.
25. Rafferty EA, Park JM, Philpotts LE i sur. Assessing radiologist performance using combined digital mammography and breast tomosynthesis compared with digital mammography alone: results of a multicenter, multireader trial. *Radiology* 2013;266(1):104–13.
26. Caumo F, Bernardi D, Ciatto S i sur. Incremental effect from integrating 3D-mammography (tomosynthesis) with 2D-mammography: increased breast cancer detection evident for screening centres in a population-based trial. *Breast* 2014; 23(1):76–80.
27. Gilbert FJ, Tucker L, Gillan MGC, Willsher P, Cooke J, Duncan KA. Accuracy of digital breast tomosynthesis for depicting breast cancer subgroups in a UK Retrospective Study (TOMMY Trial). *Radiology* 2015;277(3):697–706.
28. Lång K, Andersson I, Rosso A, Tingberg A, Timberg P, Zackrisson S. Performance of one-view breast tomosynthesis as a stand-alone breast cancer screening modality: results from the Malmo breast tomosynthesis screening trial, a population-based study. *Eur Radiol* 2016;26(1):184–90.
29. Skaane P, Sebuodegard S, Bandos AI i sur. Performance of breast cancer screening using digital breast tomosynthesis: results from the prospective population-based Oslo Tomosynthesis Screening Trial. *Breast Cancer Res Treat* 2018;169(3):489–96.
30. Dershaw DD, Liberman L. Stereotactic breast biopsy: indications and results. *Oncology* 1998;12(6):907–16.

31. Huang ML, Adrada BE, Candelaria R, Thames D, Dawson D, Yang WT. Stereotactic Breast Biopsy: Pitfalls and Pearls. *Tech Vasc Interv Radiol* 2014;17(1):32–9.
32. Schrading S, Distelmaier M, Dirrichs T i sur. Digital breast tomosynthesis-guided vacuum-assisted breast biopsy: initial experiences and comparison with prone stereotactic vacuum-assisted biopsy. *Radiology* 2015;274(3):654–62.
33. Ariaratnam NS, Little ST, Whitley MA, Ferguson K. Digital breast Tomosynthesis vacuum assisted biopsy for Tomosynthesis-detected Sonographically occult lesions. *Clin Imaging* 2018;47:4–8.
34. Shin K, Teichgraber D, Martaindale S, Whitman G. Tomosynthesis-Guided Core Biopsy of the Breast: Why and How to Use it. *J Clin Imaging Sci* 2018;8:28.
35. Waldherr C, Berclaz G, Altermatt HJ i sur. Tomosynthesis-guided vacuum-assisted breast biopsy: A feasibility study. *Eur Radiol* 2016;26:1582–9.
36. Patel BK, Covington M, Pizzitola VJ i sur. Initial Experience of Tomosynthesis-Guided Vacuum-Assisted Biopsies of Tomosynthesis-Detected (2D Mammography and Ultrasound Occult) Architectural Distortions. *AJR Am J Roentgenol* 2018;210(6):1395–400.
37. Viala J, Gignier P, Perret B i sur. Stereotactic vacuum-assisted biopsies on a digital breast 3D-tomosynthesis system. *Breast J* 2013;19(1):4–9.
38. Jonna AR, Sam KQ, Huynh PT. Stereotactic breast biopsies: An update in the era of digital tomosynthesis. *Appl Radiol* 2018;47(9):17–20.
39. Bahl M, Maunglay M, D'Alessandro HA, Lehman CD. Comparison of Upright Digital Breast Tomosynthesis-guided versus Prone Stereotactic Vacuum-assisted Breast Biopsy. *Radiology* 2019;290(2):298–304.
40. Grimm L. Clinical Benefits of Tomosynthesis Guided Breast Biopsy. Hologic. Dostupno na: https://www.hologic.com/sites/default/files/Grimm_WhitePaper_2018_Clinical%20Benefits%20of%20Tomosynthesis%20Guided%20Breast%20Biopsy.pdf. Pristupljeno: 10. 5. 2019.
41. Brennan SB, D'Alessio D, Liberman L, Giri D, Brogi E, Morris EA. Cancelled stereotactic biopsy of calcifications not seen using the stereotactic technique: do we still need to biopsy? *Eur Radiol* 2014;24(4):907–12.
42. Jackman RJ, Marzoni FA Jr. Stereotactic histologic biopsy with patients prone: technical feasibility in 98% of mammographically detected lesions. *AJR Am J Roentgenol* 2003;180(3):785–94.
43. Verkooyen HM, Peeters PH, Borel Rinkes IH i sur. Risk factors for cancellation of stereotactic large core needle biopsy on a prone biopsy table. *Br J Radiol* 2001;74(887):1007–12.
44. Rageth CJ, O'Flynn EAM, Comstock C i sur. First International Consensus Conference on lesions of uncertain malignant potential in the breast (B3 lesions). *Breast Cancer Res Treat* 2016;159(2):203–13.
45. Hrvatsko senološko društvo HLZ-a, Hrvatsko društvo radiologa HLZ-a, Hrvatsko društvo za kliničku citologiju HLZ-a, Hrvatsko društvo za plastičnu, rekonstrukcijsku i estetsku kirurgiju HLZ-a, Hrvatsko društvo za onkologiju i radioterapiju HLZ-a, Hrvatsko društvo za internističku onkologiju HLZ-a, Hrvatsko društvo za patologiju i sudsku medicinu HLZ-a. Smjernice za onkoplastično liječenje raka dojke stručnih društava HLZ-a. Zagreb: HLZ; 2018.
46. Bevers TB, Helvie M, Bonaccio E i sur. Breast Cancer Screening and Diagnosis. 3. verzija. 2018, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2018;16(11):1362–89.
47. Liberman L, Dershaw DD, Rosen PP; Abramson AF, Deutch BM, Hann LE. Stereotactic 14-gauge breast biopsy: how many core biopsy specimens are needed? *Radiology* 1994;192(3):793–5.
48. Brenner RJ, Fajardo L, Fisher PR i sur. Percutaneous core biopsy of the breast: Effect of operator experience and number of samples on diagnostic accuracy. *AJR Am J Roentgenol* 1996;166:341–6.
49. Jackman RJ, Marzoni FA, Rosenberg JJ. False-Negative Diagnoses at Stereotactic Vacuum-Assisted Needle Breast Biopsy: Long-Term Follow-Up of 1,280 Lesions and Review of the Literature. *AJR Am J Roentgenol* 2009;192:341–51.
50. Jackman RJ, Nowels KW, Rodriguez-Soto J, Marzoni FA Jr, Finkelstein SI, Shepard MJ. Stereotactic, automated, large-core needle biopsy of nonpalpable breast lesions: false-negative and histologic underestimation rates after long-term follow-up. *Radiology* 1999;210(3):799–805.
51. Bae S, Yoon JH, Moon HJ, Kim MJ, Kim EK. Breast Microcalcifications: Diagnostic Outcomes According to Image-Guided Biopsy Method. *Korean J Radiol* 2015;16(5):996–1005.
52. Horvat JV, Keating DM, Rodrigues-Duarte H, Morris EA, Mango VL. Calcifications at Digital Breast Tomosynthesis: Imaging Features and Biopsy Techniques. *Radiographics* 2019;39(2):307–18.
53. Ames V, Britton P. Stereotactically guided breast biopsy: a review. *Insights Imaging* 2011;2(2):171–6.
54. Badan GM, Roveda JD, Piato S i sur. Diagnostic underestimation of atypical ductal hyperplasia and ductal carcinoma in situ at percutaneous core needle and vacuum-assisted biopsies of the breast in a Brazilian reference institution. *Radiol Bras* 2016;49(1):6–11.
55. Wallis M, Tardivon A, Helbich T, Schreer I. Guidelines from the European Society of Breast Imaging for diagnostic interventional breast procedures. *Eur Radiol* 2007;17(2):581–8.
56. Dillon MF, Hill AD, Quinn CM, O'Doherty A, McDermott EW, O'Higgins N. The accuracy of ultrasound, stereotactic, and clinical core biopsies in the diagnosis of breast cancer with an analysis of false-negative cases. *Ann Surg* 2005;242(5):701–7.
57. Jackman RJ, Burbank F, Parker SH i sur. Stereotactic breast biopsy of nonpalpable lesions: determinants of ductal carcinoma in situ underestimation rates. *Radiology* 2001;218(2):497–502.
58. Plantade R, Hammou JC, Fighiera M, Aubanel D, Scotto A, Gueret S. Underestimation of breast carcinoma with 11-gauge stereotactically guided directional vacuum-assisted biopsy. *J Radiol* 2004;85(4 Pt 1):391–401.
59. Burak WE, Owens KE, Tighe MB i sur. Vacuum-assisted stereotactic breast biopsy: histologic underestimation of malignant lesions. *Arch Surg* 2000;135(6):700–3.
60. Darling MLR, Smith DN, Lester SC i sur. Atypical ductal hyperplasia and ductal carcinoma in situ as revealed by large-core needle breast biopsy: results of surgical excision. *AJR Am J Roentgenol* 2000;175:1341–6.
61. Sohn V, Arthurs Z, Herbert G i sur. Atypical ductal hyperplasia: improved accuracy with the 11-gauge vacuum-assisted versus the 14-gauge core biopsy needle. *Ann Surg Oncol* 2007;14(9):2497–501.