

Povezanost veličine, smještaja i histoloških karakteristika dukalnoga invazivnoga karcinoma s termografskim karakteristikama dojke

Mance, Marko

Doctoral thesis / Disertacija

2021

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

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:886195>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-04-25**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

Marko Mance

**Povezanost veličine, smještaja i
histoloških karakteristika duktalnoga
invazivnoga karcinoma s termografskim
karakteristikama dojke**

DISERTACIJA



Zagreb, 2021.

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Marko Mance

**Povezanost veličine, smještaja i
histoloških karakteristika duktalnoga
invazivnoga karcinoma s termografskim
karakteristikama dojke**

DISERTACIJA

Zagreb, 2021.

Disertacija je izrađena na Zavodu za plastično-rekonstruktivnu kirurgiju i kirurgiju dojke Klinike za kirurgiju, Klinički Bolnički Centar Zagreb, Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu.

Voditelji rada: doc. dr. sc. Krešimir Bulić, dr.med. i prof. dr. sc. Anko Antabak, dr.med.

Zahvaljujem mentorima doc. dr. sc. Krešimir Bulić i prof. dr. sc. Anko Antabak na stručnom vodstvu prilikom ovog istraživanja.

Zahvaljujem komisiji u sastavu doc. dr. sc. Rado Žic, prof. dr. sc. Zdenko Stanec, dr. sc. Zlatko Marušić i prof. dr. sc. Damir Miletić na konstruktivnim savjetima.

Zahvaljujem mojoj porodici i prijateljima na potpori te im posvećujem ovaj rad.

SADRŽAJ

1. UVOD I SVRHA RADA	1
1.1. Anatomija dojke.....	1
1.1.1. Karcinom dojke.....	2
1.1.2. Invazivni karcinom dojke i njegova onkogenetska osnova.....	2
1.1.2.1. Geni povezani s razvojem invazivnog karcinoma dojke.....	4
1.1.2.2. Hormonski receptori u invazivnom karcinomu dojke.....	4
1.1.2.3. Estrogenski receptor (ER).....	4
1.1.2.4. Progesteronski receptor (PR).....	5
1.1.2.5. Humani epidermalni čimbenik rasta 2 (HER2)	5
1.1.2.6. Proliferacijski indeks (Ki67)	6
1.1.3. Podjela karcinoma dojke po učestalosti.....	6
1.1.3.1. Invazivni duktalni karcinom dojke.....	7
1.1.4. Etiologija.....	7
1.1.4.1. Obiteljsko nasljeđe.....	7
1.1.4.2. Reproductivni čimbenici rizika.....	8
1.1.4.3. Osobna anamneza.....	8
1.1.4.3.1. Životne navike.....	8
1.1.4.3.2. Prehrana i pretilost.....	9
1.1.4.3.3. Lijekovi.....	9
1.1.5. Epidemiologija invazivnog duktalnog karcinoma dojke.....	10
1.1.5.1. Svjetska statistika.....	10
1.1.5.2. Statistika za Republiku Hrvatsku.....	11
1.1.6. Dijagnostičke metode i metode probira u pacijenata s karcinomom dojke.....	16
1.1.6.1. Mamografija.....	16
1.1.6.2. Ultrazvuk	17
1.1.6.3. Magnetska rezonanca.....	17

1.1.6.4. Pozitronska emisijska tomografija-kompjuterizirana tomografija.....	17
1.1.6.5. Biopsija dojke.....	18
1.1.7. Histološke karakteristike dojke.....	18
1.1.8. TNM klasifikacija tumora dojke.....	19
1.1.9. Metode ranog otkrivanja karcinoma dojke.....	22
1.2. Termografija.....	24
1.2.1. Povijest termografije.....	24
1.2.2. Teorija toplinskog snimanja.....	26
1.2.2.1. „Pennesovabiotoplinška ‘jednadžba’ za prijenos topline u organskoj tvari.....	28
1.2.2.2. Odnos patologije tkiva i infracrvenog oslikavanja.....	28
1.2.2.3. Angiogeneza.....	29
1.2.3. Prednosti i nedostaci medicinske termografije	30
1.2.4. Uporaba termografije u otkrivanju invazivnog karcinoma dojke.....	31
2. HIPOTEZA.....	33
3. CILJEVI ISTRAŽIVANJA.....	34
4. ISPITANICI I METODE.....	35
4.1. Ispitanici.....	35
4.2. Opis istraživanja.....	36
4.3. Statistička obrada podataka.....	38
5. REZULTATI.....	41
6. RASPRAVA.....	74
7. ZAKLJUČAK.....	84
8. KRATKI SADRŽAJ NA HRVATSKOM JEZIKU.....	85
9. KRATKI SADRŽAJ I NASLOV DOKTORSKOG RADA NA ENGLESKOM JEZIKU.....	87
10. POPIS LITERATURE.....	88
11. KRATKA BIOGRAFIJA.....	110

POPIS OZNAKA I KRATICA

BRCA1	(engl. <i>Breastcancer gene 1</i>)- Gen karcinoma dojke 1
BRCA2	(engl. <i>Breastcancer gene 2</i>)- Gen karcinoma dojke 2
CE	Oznaka proizvođača da je proizvod sukladan s odgovarajućim smjernicama Europske unije i europskim normama na koje se pozivaju smjernice (fran. <i>ConformitéEuropéenne</i>)
CM	Centimetar
CNB	(engl. <i>Core needlebiopsy</i>)- Biopsija širokom iglom
DNK	Deoksiribonukleinska kiselina
ER	Estrogenski receptor
ER+	Estrogenski receptor pozitivne stanice
FNA	(engl. <i>Fine needleaspiration</i>)- Aspiracija finom iglom
HER2	Receptor ljudskog epidermalnog čimbenika rasta (engl. <i>Human epidermalgrowthfactor receptor</i>)
IR	(engl. <i>Infraredradiation</i>)- Infracrveno zračenje
KBC	Klinički Bolnički Centar
Ki-67	Indeks stanične proliferacije
MM	Milimetar
MMG	Mamografija
MR	Magnetska rezonanca
NO	(engl. <i>Nitricoxide</i>)- Dušikov oksid
NOS	(engl. <i>Nitricoxidesynthase</i>)- Sintetaza dušikovog oksida
°C	Celzijeva temperaturna ljestvica
K	Kelvinova temperaturna ljestvica čija je početna vrijednost apsolutna nula
PET/CT	Pozitronska emisijska tomografija / kompjuterizirana tomografija
PR	Progesteronski receptor
PR+	Progesteronski receptor pozitivne stanice

μM

Mikrometar

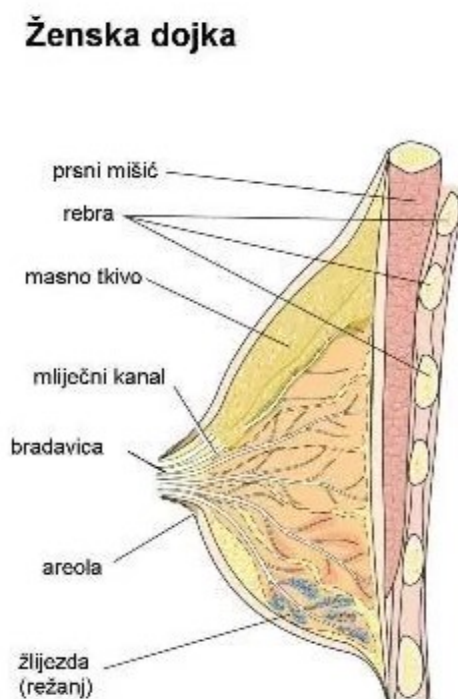
UZV

Ultrazvuk

1. UVOD I SVRHA RADA

1.1 Anatomija dojke

Dojka je parni organ, leži na velikom pektoralnom mišiću s kojim je povezana Cooperovim ligamentima (1). Građena je od žljezdanog tkiva (mliječnih žlijezda uložениh u vezivnu stromu) obloženog masnim tkivom (1). Žljezdano tkivo čini 15-20 režnjeva, a svaki režanj sastavljen je od manjih režnjića na čijem kraju se nalaze mliječne žlijezde. Svaka mliječna žlijezda građena je od 10 do 20 alveotubularnih žlijezda sa zasebnim izvodnim kanalićima koji se svaki posebno otvara na bradavici dojke. Pod utjecajem hormona prolaktina, navedene žlijezde proizvode majčino mlijeko (1- 6).



Slika 1. Anatomija dojke (7)

1.1.1. Karcinom dojke

Karcinom dojke je najčešća maligna bolest u žena i najčešći je uzrok smrtnosti od svih vrsta karcinoma u ženskoj populaciji. U pojedinim razvijenim zemljama (npr. Sjedinjene Američke Države) smrtnost od karcinoma dojke dosegla je drugo mjesto po učestalosti, odmah nakon karcinoma pluća (8).

Karcinom dojke u ranoj fazi uglavnom je asimptomatska bolest. Svaka palpabilna tvorba dojke zahtijeva dijagnostičku obradu. Najčešće se radi o dobroćudnim (cista, fibroadenom, fibroadenoza), a u oko 10 % o zloćudnim bolestima tkiva dojke (9).

Invazivni karcinom dojke ima različite karakteristike i prognostičke osobitosti (markere) kao što su veličina i histološki stupanj tumora, zahvaćenost limfnih čvorova, ekspresija estrogenskih (ER) i progesteronskih receptora (PR), prisutnost receptora ljudskog epidermalnog čimbenika rasta 2 (HER-2) i indeks proliferacije Ki-67 (10).

1.1.2. Invazivni karcinom dojke i njegova onkogenetska osnova

Ljudska dojka složena je žlijezda. Ona prolazi rani razvoj ali i ciklične morfološke promjene ovisno o reproduktivnoj dobi žene. Razvoj tkiva dojke pod kontrolom je endokrinih, parakrinih i velikog broja različitih samoregulirajućih mehanizama (11).

Razvojni ciklus stanice dojke započinje hormonskim djelovanjem na površini stanice putem odgovarajućih receptora. Vežući se na svoje receptore na površini stanice, cirkulirajući hormoni potiču aktivaciju lokalnih čimbenika rasta koji putem svojih receptora aktiviraju unutarstanične signalne putove, ekspresiju citoskeletnih, adhezijskih i izvanstaničnih proteina matriksa kao i proteine uključene u remodeliranje tkiva, staničnog ciklusa i apoptoze(11).

Invazivni karcinom dojke najčešće je posljedica pojačane i nekontrolirane duktalne proliferacije (trajnom stimulacijom karcinogenih čimbenika), a odlikuje se relativno sporijim rastom (12, 13). Općenito je prihvaćeno mišljenje kako taj proces nastaje promjenom

genetskog materijala unutar zdravih stanica dojke i ne može se svesti na jedan određeni etiološki čimbenik. Maligna alteracija rezultat je nakupljanja oštećenja unutar stanice dojke kroz dulji period. Postoje dvije vrste molekularnog oštećenja koje mogu dovesti do toga (13):

1. Mutacije unutar deoksiribonukleinske kiseline (DNK)
2. Indukcija stanične proliferacije

Mutacije unutar DNK događaju se na razini gena odgovornih za stanični rast i proliferaciju, kontroliranu staničnu smrt (apoptozu), diferencijaciju i kromosomsku replikaciju, a dovode do aktivacije ili inaktivacije određenih gena. Dva mehanizma potiču nekontroliranu staničnu proliferaciju (13):

1. Mitogeni mehanizam - direktno potiče staničnu diobu i proliferaciju,
2. Toksični mehanizam - potiče proliferaciju unutar preživjelih stanica u diobi nakon tkivne ozljede.

Ozljeda na molekularnoj razini, koja može dovesti do maligne alteracije zdrave stanice dojke, može biti egzogena (uzrokovana vanjskim čimbenicima) ili endogena (uzrokovana čimbenicima unutar tijela). Vanjskim čimbenicima smatra se izloženost raznim utjecajima iz okoline koji uključuju pušenje i izloženost zračenju tijekom djetinjstva. Oni su uzrok tek manjeg broja invazivnih karcinoma dojke (11).

Najčešći endogeni uzročnik maligne alteracije stanice dojke predstavljaju (naslijeđeni mutirani gena) odgovorni za stanični razvoj. U nosioca ovakvih gena svaka stanica u tijelu sadrži istu genetsku promjenu što predstavlja povećani rizik za razvoj invazivnog karcinoma dojke tijekom života (11). Izloženost djelovanju hormona estrogena (kod promjena u

koncentraciji estrogena u krvi) povećava rizik za razvoj invazivnog karcinoma dojke, (rana menarha, kasna menopauza i nuliparitet), najvjerojatnije proliferativnom aktivacijom estrogenskih receptora na stanicama dojke (11, 12).

1.1.2.1. Geni povezani s razvojem invazivnog karcinoma dojke

Geni povezani s razvojem invazivnog karcinoma dojke, BRCA1 i BRCA2, su tumor supresivni geni (priječe zloćudnu preobrazbu stanice). No mutacijom gena, on gubi zaštitnu funkciju, i raste rizik razvoja invazivnog karcinoma dojke. Pokazalo se kako navedeni geni doprinose razvoju invazivnog karcinoma dojke posebno među ženama europskih zemalja. Mutacije unutar BRCA gena značajno su češće prisutne u žena mlađe dobi i žena s obostranim u usporedbi s bolesnicama s jednostranim invazivnim karcinomom dojke (13, 14).

1.1.2.2. Biomarkeri u invazivnom karcinomu dojke

Na površini svih stanica dojke nalaze se receptori za različite hormone i faktore rasta koji reguliraju rast stanica. U posljednjih nekoliko godina istraživani su brojni biomarkeri kojim bi se moglo pratiti razvoj, prognoza, odnosno ishodi liječenja invazivnog karcinoma dojke. No primjerenu značajnost imaju samo ovi biomarkeri: estrogenski receptor, progesteronski receptor, receptor ljudskog epidermalnog čimbenika rasta i indeks stanične proliferacije (15).

1.1.2.3 Estrogenski receptor (ER)

Otkrićem metode obilježavanja hormona radioizotopnim markerima (1960), postalo je moguće prikazati mjesto vezanja obilježenog hormona za njegov receptor, te je tada prvi puta opisan estrogenski receptor. ER predstavlja nukleinski transkripcijski čimbenik i uključen je u regulaciju stanične proliferacije (16-20). Pomoću

imunohistokemijskih/imunocitokemijskih metoda moguće je prikazati tkivnu raspodjelu ER-a. Navedene se metode temelje na vezanju označenih monoklonskih protutijela na lokuse DNK odgovornih za sintezu estrogenskog receptora. Prema važećim europskim smjernicama za klasifikaciju invazivnog karcinoma dojke, stanice karcinoma dojke koje sadrže preko 1% estrogenskih receptora smatraju se ER pozitivnim (ER+), u suprotnom ER negativnim (ER-) rakom dojke (21). U oko 80% svih invazivnih karcinoma dojki nalaze se ER+ tumorske stanice. Prisutnost ili nedostatak ekspresije ER na stanicama dojke ima veliku prediktivnu vrijednost za ishode liječenja invazivnog karcinoma dojke. Naime, u ER+ karcinomima moguće je onkološko-endokrino liječenje antagonistima estrogenskih receptora i inhibitorima aromataze (22-27). U liječenju invazivnog karcinoma dojke koristi se tamoksifen. On vezanjem za estrogenski receptor blokira vezanje estrogena i smanjuje njegov proliferativni učinak na stanice raka dojke.

1.1.2.4. Progesteronski receptor (PR)

Progesteronski receptor je nuklearni receptor, a njegovu ekspresiju potiče ER aktivacija (28). U tkivu dojke, progesteron potiče razvoj lobula bujanjem brojnih pupoljaka (29). Njegova uloga nije samo u regulaciji transkripcije nego i aktiviranju signalnih transdukcijskih puteva od kojih su mnogi povezani s proliferativnim signalima u tkivu dojke (30, 31). Utvrđeno je da tumori sa slabijom ekspresijom PR imaju veći invazivni potencijal nego oni s većim razinama ekspresije i povezani su s lošijom prognozom preživljenja (32-34).

1.1.2.5. Humani epidermalni čimbenik rasta 2 (HER2)

HER2 je bjelančevina koja pripada obitelji tirozinkinaznih receptora epidermalnog čimbenika rasta. HER2 je pojačano izražen u oko 20–30% invazivnih karcinoma dojke i povezan je s agresivnijim tijekom maligne bolesti, većim stopama recidiva bolesti i

povećanom stopom mortaliteta (35). HER2 pozitivni bolesnici često dobro odgovaraju na lijekove s protu-HER2 izraženim djelovanjem kao što su trastuzumab, lapatinib, pertuzumab i trastuzumabemtanzin (36).

1.1.2.6. Proliferacijski indeks – (Ki67)

Ki67 je nuklearni protein izražen u svim stanicama u proliferaciji, stoga se koristi kao marker proliferacije. Ki67 proliferacijski indeks koristan je prognostički čimbenik u invazivnom karcinomu dojke, a vrijednosti iznad 20% povezane su s lošijom prognozom (37, 38). Ostali prognostički čimbenici kao što su visoki stadij, ER negativnost i mlađa životna dob u primarnom invazivnom karcinomu dojke povezani su s visokim Ki67 vrijednostima (39-41). Uz navedeno, karcinomi s višim proliferacijskim indeksom imaju veći stupanj osjetljivosti na neoadjuvantnu kemoterapiju. No zbog razlika među laboratorijima i nedostatka međunarodnog konsenzusa oko granične vrijednosti između niskog i visokog proliferacijskog indeksa, klinička uporaba Ki67 je još uvijek ograničena (42-44). Ki-67 indeks može poslužiti u procjeni prognoze, odgovora na kemoterapiju a predstavlja i dinamični biomarker učinkovitosti liječenja invazivnog karcinoma dojke (45, 46).

1.1.3. Podjela karcinoma dojke po učestalosti (47-49):

1. Invazivni duktalni karcinom dojke (75%)
2. Lobularni invazivni karcinom (manje od 15%)
3. Medularni karcinom (oko 5%)
4. Mucinozni (koloidni) karcinom (manje od 5%)
5. Tubularni karcinom (1-2%)
6. Papilarni karcinom (1-2%)
7. Metaplastični karcinom dojke (manje od 1%)
8. Pagetova bolest (1-4%)

1.1.3.1. Invazivni duktalni karcinom dojke

Invazivni duktalni karcinom dojke najčešći je dijagnosticirani invazivni karcinom dojki u žena i ima tendenciju metastaziranja limfnim putem (50). Prisutan je u 65-80% svih karcinoma dojki (51). Tumor se najčešće otkriva kao palpabilni bezbolni čvor ili prilikom mamografije kod žena u 50-im godinama. Obično su solidni (zbog dezmoplastičnosti) zbog čega su ranije nazivani i sciroznim karcinomima (grč. skirrhos - čvrst). Većinom su zvjezdolika izgleda s nepravilnim rubom. Ponekad su okruglasti pa se doimaju dobro ograničenim (47,48). Od svih invazivnih karcinoma dojke, invazivni duktalni karcinom dojke ima najlošiju prognozu. Međutim, radi se o izrazito heterogenoj skupini tumora unutar koje se nalazi čitav spektar od prognostički povoljnih do izuzetno nepovoljnih karcinoma pa se prognoza procjenjuje individualno (49).

1.1.4. Etiologija

Etiologija invazivnog duktalnog karcinoma dojke je multifaktorijalna i uključuje širok raspon unutarnjih i vanjskih čimbenika (52).

1.1.4.1. Obiteljsko nasljeđe

Pozitivna obiteljska anamneza najznačajniji je rizični čimbenik za razvoj invazivnog karcinoma dojke. Oko 20% invazivnih karcinoma dojke ima pozitivnu obiteljsku anamnezu što je povezano sa specifičnim predisponirajućim genom za ovu bolest (52).Sljedeći obiteljski čimbenici ukazuju na veću vjerojatnost obolijevanja od karcinoma dojke (12, 53, 54):

1. Dva ili više rođaka u prvom koljenu s karcinomom dojke
2. Pojavnost karcinoma dojke u članova obitelji prije 50. godine života

3. Rodbina s karcinomom dojke ili karcinomom jajnika
4. Jedan ili više rođaka s dva karcinoma (karcinom dojke i ovarija ili dva zasebna karcinoma dojke)
5. BRCA 1 i BRCA 2 mutacije
6. Heterozigoti za ataksiju-telangiektaziju
7. Aškenazi Židovi

1.1.4.2 Reproductivni čimbenici rizika

Reproduktivni čimbenici, spolno zdravlje i hormonalne promjene tijekom života žene snažno utječu na rizik od razvoja invazivnog karcinoma dojke (55-58).

Epidemiološke studije pokazale su da dugotrajna izloženost povišenim koncentracijama spolnih hormona, kao što su estrogeni i androgeni, povećava rizik od razvoja invazivnog karcinoma dojke. Dokazano je da inhibitori aromataze i selektivni modulatori estrogenskih receptora imaju protektivni učinak na razvoj recidiva karcinoma u dojci ali i razvoja karcinoma na drugoj dojci (56).

Rana menarha, kasna menopauza, prva trudnoća u dobi iznad 35 godina kao i nuliparitet povezani su s povećanim rizikom od razvoja invazivnog karcinoma dojke dok dojenje smanjuje relativni rizik (59).

1.1.4.3. Osobne karakteristike

1.1.4.3.1. Životne navike

Pušenje cigareta, izloženost cigaretnom dimu tijekom djetinjstva kao i suživot s pušačem direktno je povezano s povećanim rizikom od razvoja invazivnog karcinoma dojke (60-62). Više znanstvenih istraživanja pokazala su odnos između unešene količine alkohola s

povećanjem rizika od razvoja invazivnog karcinoma dojke (57, 58). U usporedbi sa ženama koje nisu konzumirale alkohol, relativni rizik za razvoj invazivnog karcinoma dojke porastao je za 32% (95% CI 1,19-1,45) u žena koje su konzumirale 35-44 g alkohola dnevno (oko 3-4 nežestokih pića dnevno) a za 46% (95% CI 1,33-1,61) kada bi konzumacija iznosila preko 45 g alkohola dnevno (otprilike više od 4 nežestoka pića dnevno). Ukupni relativni rizik povećava se za 7% za svakih dodatno unesenih 10 grama alkohola dnevno (57). U bolesnica s manjim unosom alkohola, ispod $\leq 12,5$ g dnevno (≤ 1 nežestoko piće dnevno), rizik od invazivnog karcinoma dojke povećan je za 5% u usporedbi s onima koji alkohol ne konzumiraju (95% CI 1.02-1.08) (58).

1.1.4.3.2. Prehrana i pretilost

Smatra se da određene prehrambene navike doprinose neoplastičnoj transformaciji žljezdanih stanica dojke. Pretilost, konzumiranje prerađene hrane bogate masnoćama, pojačivačima okusa i konzervansima povećavaju rizik za razvoj invazivnog karcinoma dojke (53), osobito u postmenopauzalnih žena, i bez prekomjerne ekspresije estrogenskih, progesteronskih ili HER2 receptora (63).

Utvrđeno je da redovita tjelesna aktivnost, s učestalošću od 3-5 puta tjedno smanjuje rizik od razvoj invazivnog karcinoma dojke za 20-40%. Navedeno se temelji na boljem imunološkom sustavu, poboljšanju opće tjelesne sposobnosti kao i kvalitete života. Također, bolesnici koji su redovito tjelesno aktivni imaju bolje prehrambene navike u usporedbi s onima koji se ne bave tjelesnom aktivnošću (64).

1.1.4.3.3. Lijekovi

Korištenje oralne hormonske terapije tijekom menopauze povezano je s povećanim rizikom od razvoja invazivnog karcinoma dojke. Postoji pozitivna korelacija između

povećanja rizika i trajanja hormonske terapije; 15% u slučaju 5 godina i 34% u slučaju 10 godina (55). Rizik pojave invazivnog karcinoma dojke dodatno je povećan u slučaju uporabe dvokomponentne oralne hormonske terapije u menopauzi koja sadrži estrogen i progesteron (65).

Većina studija utvrdile su povezanost karcinoma dojke s uzimanjem oralnih kontraceptiva. Žene koje uzimaju oralne kontraceptive imaju 25% povećan rizik od pojave karcinoma dojke. Rizik se smanjuje prestankom uzimanja tih lijekova, a nakon 10 godina je jednak kao u osoba koje nisu uzimale oralne kontraceptive (66).

1.1.5 Epidemiologija invazivnog duktalnog karcinoma dojke

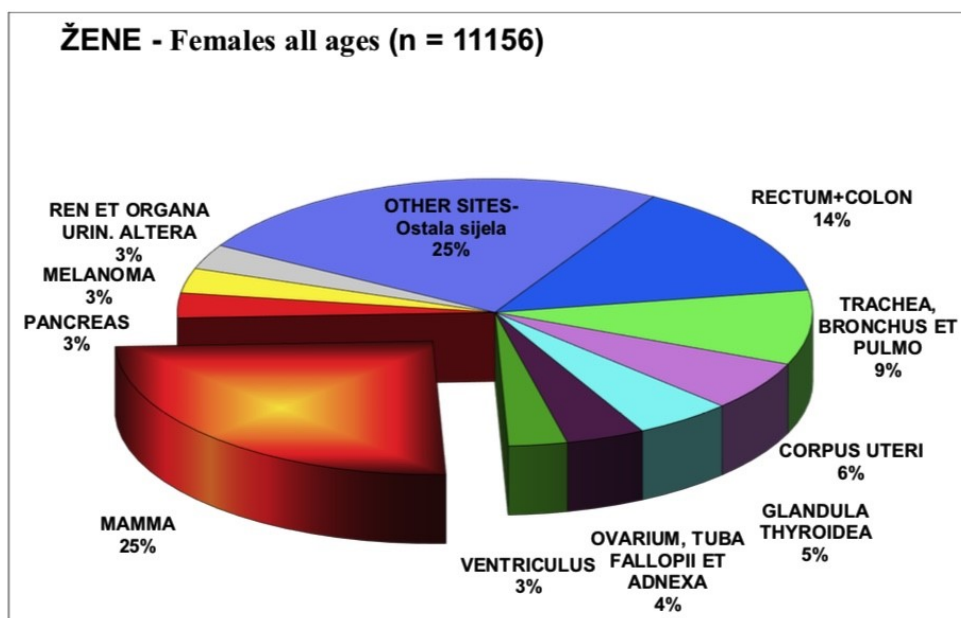
1.1.5.1 Svjetska statistika

Invazivni rak dojke je najčešći zloćudni tumor u žena širom svijeta i čini 25% svih vrsta malignoma (8, 13, 22, 23). Tijekom proteklih 30 godina, učestalost ove bolesti više se nego udvostručila širom svijeta (67). Ima visoku stopu incidencije u svim zemljama i kreće se od 19,4 na 100 000 ljudi u Istočnoj Africi do 89,7 na 100 000 u zapadnoj Europi (68).

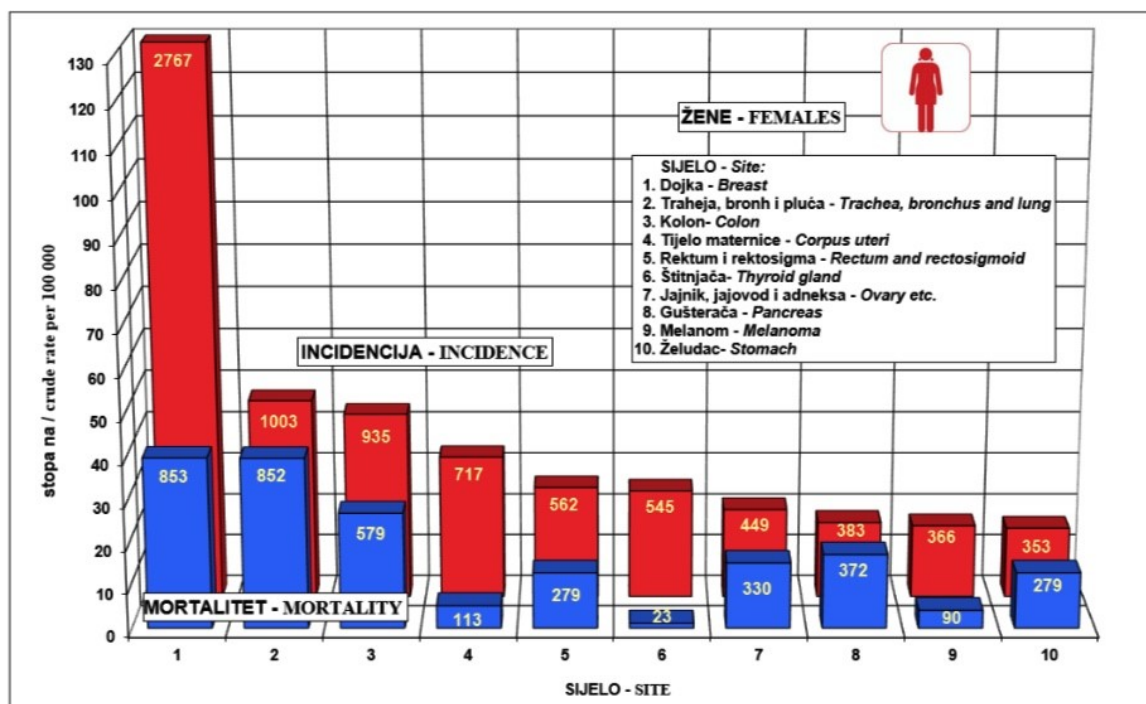
Procjena je kako se godišnje dijagnosticira oko 1.700.000 novih slučajeva invazivnog karcinoma dojke dok mortalitet iznosi 550.000 (69). Veliki je raspon u stopi preživljenja od invazivnog karcinoma dojke među zemljama, i kreće se od preko 80% u Sjevernoj Americi, Švedskoj i Japanu do oko 60% u zemljama srednjeg dohotka i ispod 40% u zemljama s niskim dohotkom po stanovniku. Niska stopa preživljenja obično se javlja u manje razvijenim zemljama. To se može objasniti nedostatkom i slabijom dostupnošću programa ranog otkrivanja što rezultira visokim udjelom žena koje se javljaju već u uznapredovanim stadijima bolesti, kao i nedostatkom adekvatnih dijagnostičkih i terapijskih mogućnosti (68).

1.1.5.2 Statistika za Republiku Hrvatsku

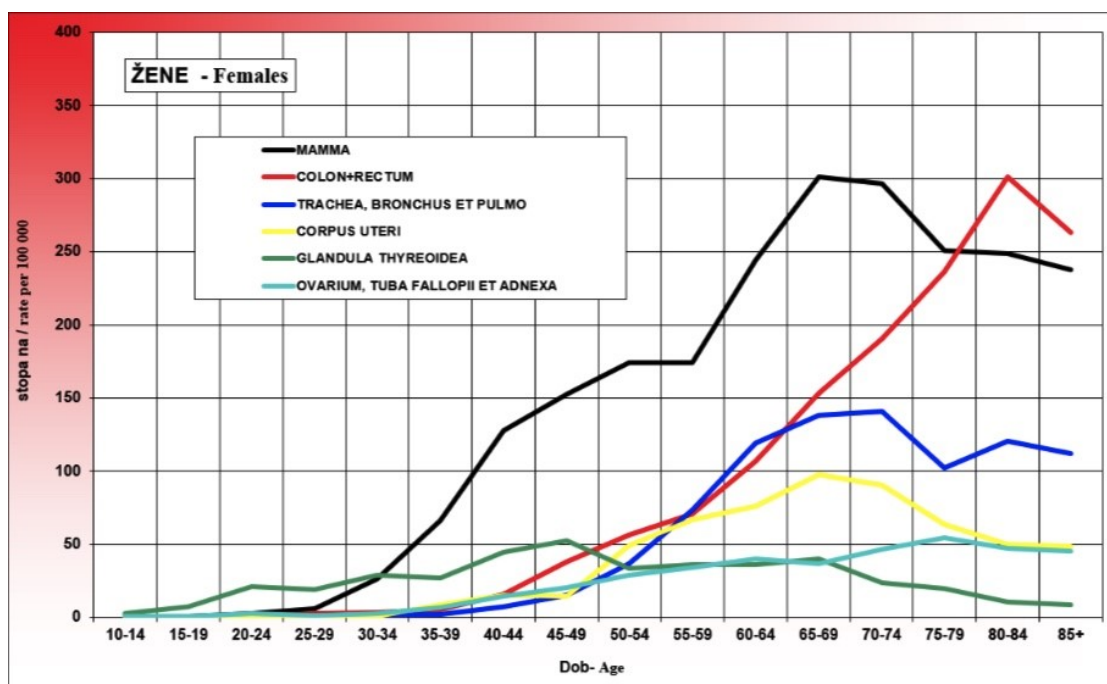
U Hrvatskoj svake godine od raka dojke oboli oko 2500, a umre prosječno 1000 žena (70). Prema statistici Svjetske zdravstvene organizacije Hrvatska spada među zemlje Europe, ali i svijeta s visokom stopom mortaliteta od invazivnog karcinoma dojke (71, 72, 73) (Grafikon 1-5).



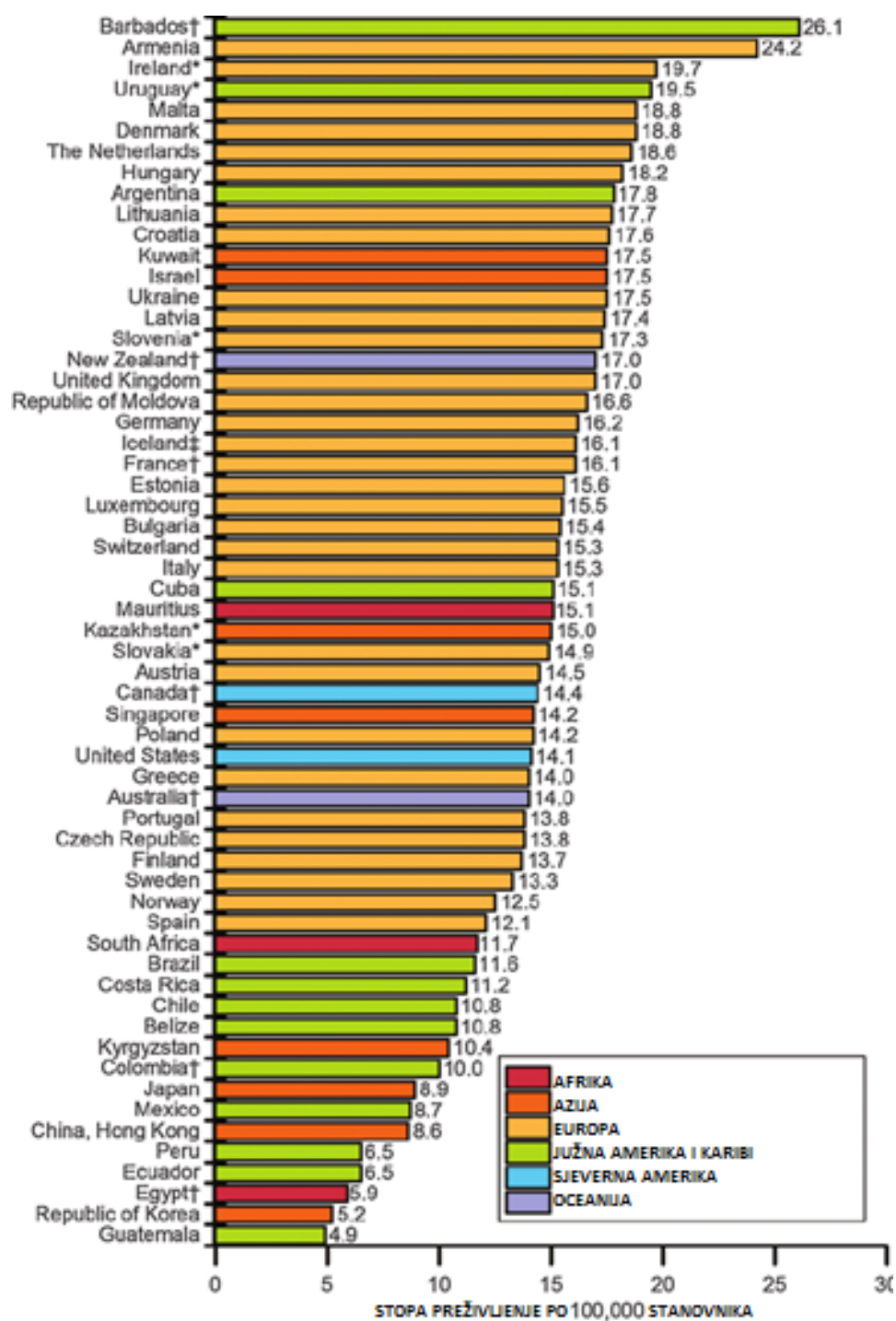
Grafikon 1. Najčešća sijela karcinoma u žena u Hrvatskoj u 2017. godini (70).



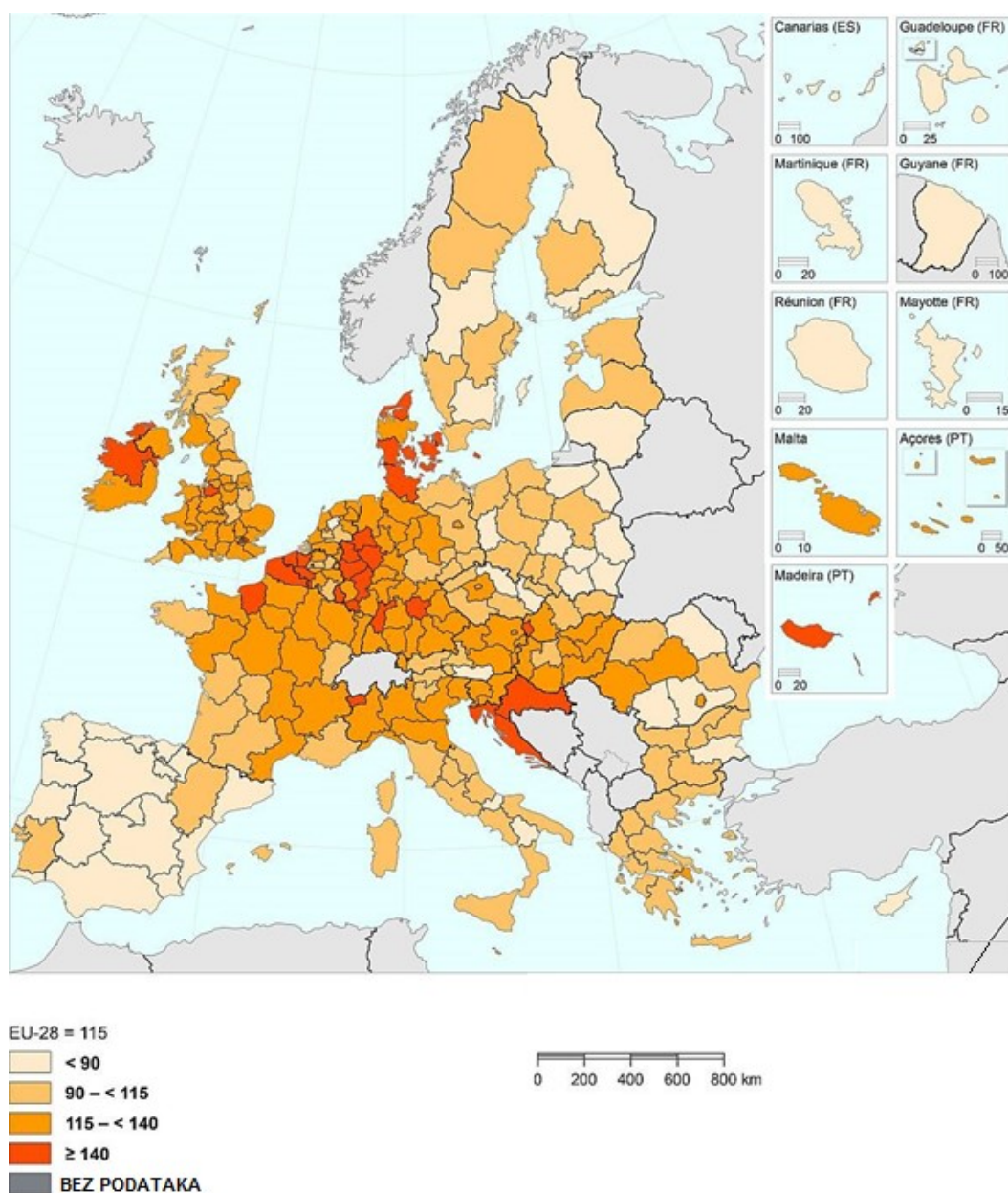
Grafikon 2. Najčešća sija raka u Hrvatskoj u 2017. godini prema spolu (70).



Grafikon 3. Incidencija najčešćih sijela raka u Hrvatskoj prema spolu, u period od 1990. do 2017. godine prema dobno standardiziranim stopama (standardno Europsko stanovništvo) (70).



Grafikon 4. Stopa smrtnosti od karcinoma dojke prema dobi žena odabranih svijetskih registara, 2008-2017. (70).



Grafikon 5. Smrtnost od karcinoma u žena starijih od 65 godina na 100 000 žena za 2014. godinu (4).

1.1.6 Dijagnostičke metode i metode probira u pacijenata s karcinomom dojke

U zemljama s nacionalnim programom probira za karcinom dojke, smanjena je stopa smrtnosti (74). Iako je ovo otkriće ohrabrujuće, osjetljivost i specifičnost istraživanja i dijagnostičkih metoda variraju između institucija i zemalja. Tako osjetljivost ultrazvučnog pregleda iznosi od 82-95% a specifičnost 66-84%. Za mamografiju osjetljivost se kreće u rasponu od 66-95%, za specifičnost 89-98%, a za magnetsku rezonancu 81-89% i 68-90% (75, 76).

1.1.6.1. Mamografija

Rano otkrivanje i dijagnosticiranje karcinoma dojke u nižim stadijima i rano liječenje, povezano je s višim stopama preživljavanja. Mamografija je najvažnija metoda za otkrivanje i dijagnosticiranje invazivnog karcinoma dojke (77).

Probirnom periodičnom mamografijom se mogu otkriti karcinomi malih dimenzija prije nego se mogu otkriti kliničkim pregledom dojki i samopalpacijom. Općenito, mamografija se obavlja svakih 1, 2 ili 3 godine u dobi od 40-50. godine života a sve do oko 70-75. godine života, ovisno o nacionalnim programima probira. Sadašnje smjernice preporučuju da se probir mamografijom nastavi sve dok žena je u dobrom zdravstvenom stanju i očekuje se da će živjeti 10 ili više godina. Europske smjernice preporučuju dvogodišnji interval za opću žensku populaciju od 50. do 70. godine života (78).

Mamografija je standardizirani postupak koji se sastoji od četiri projekcije snimanja, po dvije za svaku dojku: kraniokaudalna i mediolateralna kosa projekcija (77). Europska radiološka društva tvrde kako povećanagustoća dojke ima maskirni učinak i snažno smanjuje osjetljivost probirne mamografije, na oko 87 % za masne, i samo oko 65 % za žljezdane grudi (75). Unatoč navedenim tvrdnjama, uvođenjem mamografije smanjila se smrtnost od

karcinoma dojke za 20-35% u žena dobne skupine od 50-69 godina i oko 20% za dobnu skupinu od 40-49 godine (79, 80).

1.1.6.2. Ultrazvuk

Ultrazvuk je brza i jeftina metoda u dijagnosticiranju karcinoma dojke. Ona pouzdano razlikuje ciste od solidnih, ali i benigne od malignih promjena tkiva dojke. Iako se ultrazvukom, u usporedbi s mamografijom, otkrije 3 do 4 dodatnih invazivnih karcinoma dojke (na 1000 žena povećanog rizika), njegova primjena je ograničena (treba imati dobro obučenog stručnjaka interpretaciju nalaza). Kriteriji za interpretaciju ultrazvučnog nalaza su varijabilni, a metoda ne uspijeva uvijek prikazati promjene koje mogu ukazivati na karcinom dojke ili prekanceroznastanja. Tako je veća stopa lažno pozitivnih rezultata prilikom ultrazvučnog pregleda (2,4-12,9%) nego u nalazima mamografijom (0,7-6%) (81-87).

1.1.6.3. Magnetska rezonancija

Magnetska rezonancija (MR) je metoda (sa srednjom osjetljivošću i specifičnošću) koja kombinira snažno magnetsko polje s radiovalovima za izradu višedimenzionalnih slika (88). Probir uz pomoć MR može biti koristan za žene za koje mamografija nije metoda izbora, (mlade žene povećanog rizika zbog prisutnih BRCA1 ili BRCA2 mutacija) ili kao dodatak ultrazvučnoj dijagnostici i mamografiji kada postoje nespecifične suspektne lezije (79).

1.1.6.4. Pozitronska emisijska tomografija-kompjuterizirana tomografija (PET/CT)

Pozitronska emisijska tomografija (PET/CT) je metoda koja radiofarmakom prikazuje funkcionalno stanje tkiva i organa. Njom se oslikavaju metastaze u tijelu, s ciljem

određivanja stadija bolesti. Koristi se i u praćenju učinaka liječenja bolesnika s različitim tumorima (89).

1.1.6.5. Biopsija dojke

Aspiracija finom iglom (engl. Fine needle aspiration-FNA) i core biopsija (engl. Core needle biopsy-CNB) su minimalno invazivne metode pomoću kojih se dolazi do biološkog materijala u svrhu postavljanja dijagnoze, stratifikacije rizika i testiranje biomarkera. Uvođenjem core biopsije znatno se smanjuje potreba za otvorenom kirurškom biopsijom (5). Biopsija širokom iglom pod radiološkom kontrolom je danas preporučena dijagnostička metoda za novonastale tumorske tvorbe dojke. Brojne studije pokazale su da CNB ima vrlo visoku osjetljivost (91-99%), specifičnost (96-100%), pozitivnu (100%) i negativnu prediktivnu vrijednost (100%), što je bolje od rezultata za FNA (90-93). Također, osjetljivost CNB-a se povećava s brojem uzetih uzoraka (jedan uzorak 76,2%, dva uzorka 80,9%, tri uzorka 89,2%, četiri uzorka 95,2%) (94).

1.1.7. Histološke karakteristike dojke

Invazivni duktalni karcinom dojke epitelnog je podrijetla, a čimbenici o kojima ovisi prognoza i tijek liječenja su (10, 12, 15, 95):

1. Veličina
2. Odsutnost ili prisutnost estrogenskih i progesteronskih receptora
3. Nuklearni i histološki stupanj
4. Vaskularna invazija
5. Nekroza tumora
6. HER2 status

1.1.8 TNM klasifikacija tumora dojke

Za prognozu i liječenje raka dojke, osim histopatološke slike, važan je i klinički stupanj proširenosti karcinoma. Osnovu za klasifikaciju zloćudnih tumora, prema mjestu širenja, dao je Francuz Pierre Denoix. Prema navedenoj klasifikaciji tumor (T) se opisuje prema tome zahvaća li regionalne limfne čvorove - noduse (N), ili je već stvorio udaljene metastaze (M). Svoju klasificiranja zloćudnih tumora nazvao je TNM sustavom koji je danas opće prihvaćen i široko rasprostranjen način klasificiranja stadija karcinoma dojke (Tablica 1), a koristi se i za klasifikacija stadija bolesti (Tablica 2)(96-98).

Tablica 1. TNM klasifikacija karcinoma dojke (96,97).

Tx Primarni tumor se ne može dokazati
T0 Nepalpabilan tumor
Tis Preinvazivni rak (carcinomain situ), neinfiltrirajućintraduktalni rak ili Pagetova bolest bradavice bez znakova tumora
T1 Tumor s najvećim promjerom do 2 cm
T1a Tumor s najvećim promjerom do 0,5 cm
T1b Tumor s najvećim promjerom između 0,5 i 1 cm
T1c Tumor s najvećim promjerom između 1 i 2 cm
T2 Tumor s najvećim promjerom između 2 i 5 cm
T3 Tumor s najvećim promjerom većim od 5 cm
T4 Tumor bilo koje veličine s direktnim širenjem na zid prsnog koša ili kožu (Zid prsnog koša obuhvaća: rebra, interkostalnu muskulaturu i musculus serratus anterior, ali ne i pektoralni mišić)
T4a Zahvaćen zid prsnog koša
T4b Edem, prožimanja ili ulceracija kože dojke (uključujući i peau d'orange) ili okolni kožni čvorići, u području iste dojke
T4c Obuhvaća T4a i T4b
T4d Upalni karcinom
Nx Regionalni limfni čvorovi se ne mogu odrediti
N0 Regionalni limfni čvorovi nisu zahvaćeni
N1 Istostrani pazušni limfni čvorovi su zahvaćeni i pomični
N2 Istostrani pazušni limfni čvorovi su srasli međusobno ili na susjedne strukture
N3 Zahvaćeni su istostrani unutrašnji limfni čvorovi unutar dojke
Mx Metastaze se ne mogu odrediti
M0 Nema dokaza udaljenih metastaza
M1 Udaljene metastaze (uključujući metastaze u istostrane supraklavikularne limfne čvorove)
N1a mikrometastaze, manje od 0,2 cm
N1b metastaze u jednom ili više limfnih čvorova veće od 0,2 cm

N1bI metastaze u jednom do tri limfna čvora, veličine 0,2 do 2 cm
N1bII metastaze u 4 ili više limfnih čvorova, veličine 0,2 do 2 cm
N1bIII tumor prelazi kapulu limfnog čvora i manji je od 2 cm
N1bIV metastaze u limfnom čvoru veličine 2 cm ili veće

T-veličina tumora, N-zahvaćenost limfnih čvorova, M- distalna metastaza

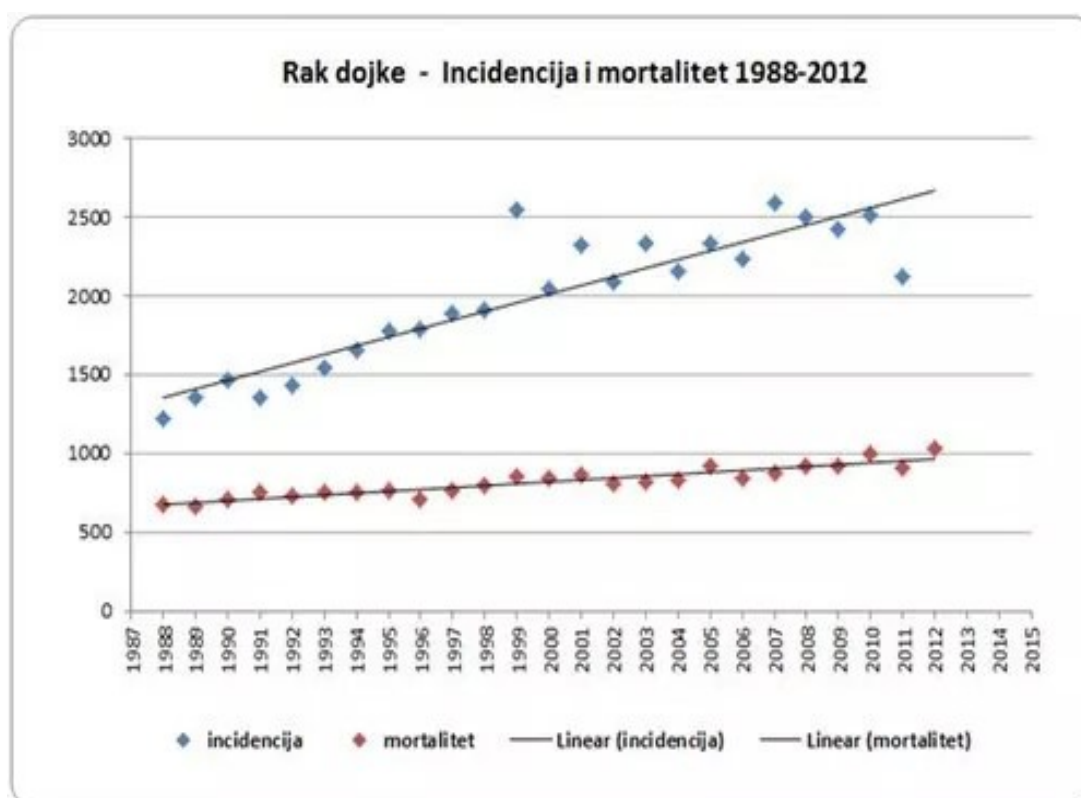
Tablica 2. Stadij karcinoma dojke (98).

Stadij 0	Tis	N0	M0
Stadij I	T1	N0	M0
Stadij IIa	T0	N1	M0
	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
Stadij IIb	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Stadij IIIa	T0	N2	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1,N2	M0
Stadij IIIb	T4	Svi N	M0
	Svi T	N3	M0
Stadij IV	Svi T	Svi N	M1

Tis-tumor in situ, T-veličina tumora, N-zahvaćenost limfnog čvora, M-metastaza

1.1.9. Metode ranog otkrivanja karcinoma dojke

Prema trenutno važećim smjernicama Europskog društva za medicinsku onkologiju (ESMO), rano otkrivanje karcinoma dojke se temelji na samopregledu, liječničkom pregledu, tri radiološke pretrage (ultrazvuk, mamografija i magnetska rezonanca) i tkivnoj dijagnostici (FNA i CNB) (21, 71). Unatoč višestrukim metodama ranog otkrivanja karcinoma dojke, u Europi se prati stalni porast učestalosti oboljevanja od karcinoma dojke, a izvješća za Hrvatsku govore u prilog stalnog porasta incidencije i mortaliteta unazad 25 godina (21, 70, 71). (Grafikon 6).



Grafikon 6. Incidencija i mortalitet od karcinoma dojke za Republiku Hrvatsku od 1988 do 2012. godine (70).

Rano otkrivanje karcinoma korelira s povećanom stopom preživljavanja. Međutim, karcinom dojke je i dalje vodeći uzrok smrtnosti od karcinoma u ženskoj populaciji u Europi (21, 70, 73). Navedeno ukazuje na važnost provođenja metoda ranog otkrivanja karcinoma dojke te razvoja daljnjih programa radi osvještavanja populacije (99). U većini slučajeva, do dijagnoze se dolazi standardiziranim metodama snimanja (UZV, CT, MMG i MR). Nažalost, postoji više nedostataka koji su povezani s ovim metodama, uključujući različite stope osjetljivosti i specifičnosti, visoke troškove, ionizirajuće zračenje, nezanemarive zdravstvene rizike kao i iskusne i educirane liječnike za interpretaciju nalaza. Stoga se ulaže dosta napora od strane industrije i znanstvenih zajednica u unaprjeđenje učinkovitosti do sada korištenih slikovnih metoda (100).

Postojeće dijagnostičke metode zapažaju morfološke promjene u dojkama i prikazati će tumorsku tvorbu kada dosegne određenu veličinu (101). Stoga raste potreba za novim dijagnostičkim metodama koje bi pored morfoloških istraživale i druge karakteristike tumorskog tkiva, kao što su elektromagnetne karakteristike što predstavlja temelj termografskog snimanja.

1.2 Termografija

1.2.1 Povijest termografije

Hipokrat (oko 460 - oko 370. pr. Kr.) je bio grčki liječnik i često nazivan ocem medicine. Bio je prvi liječnik koji je oko 480. godine pr. Kr. opisao uporabu termobioloških karakteristika tkiva kao dijagnostičko sredstvo. Nanio je suspenziju blata na kožu pacijenta, promatrajući područja koja bi se brže osušila od drugih. Vjerovao je da ovaj znak pokazuje područje zahvaćeno patološkim zbivanjem (102).

Santorio (1561.-1636.) bio je talijanski liječnik koji je prvi upotrijebio „termometar“ temeljen na principima Galilejevog „termoskopa“, ali je tek stoljećima kasnije njemački liječnik Wunderlich (1815.-1877.) uveo toplinsko mjerenje u kliničku rutinu (103, 104). Od tada je stalnim istraživanjem i kliničkim ispitivanjem utvrđeno kako su određene temperature u ljudskom tijelu indikativne za normalne ali i patološke funkcijske procese u pod ležećim tkivima. Prva termografska slika čovjeka predstavljena je 1928. godine od strane prof. Czerny iz Frankfurta (Njemačka), ali tek 1950-ih se termografija razvija u medicinsku dijagnostičku granu. Svoje korijene nalazi u vojnim istraživanjima i razvojem tada naprednih infracrvenih sustava praćenja za vrijeme noćnih vojnih akcija što je dovelo do razvoja novog doba u medicinskoj termalnoj dijagnostici (105, 106).

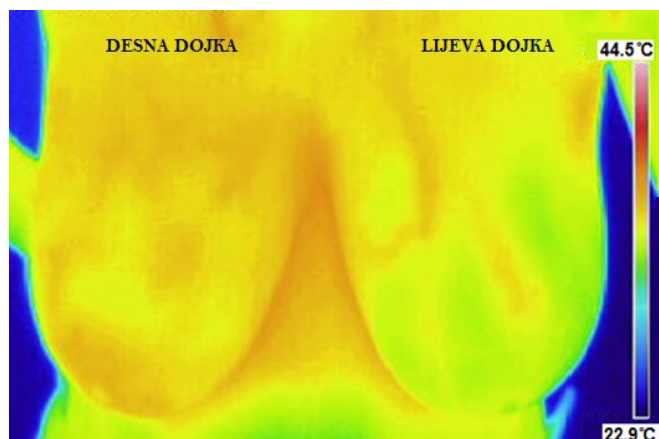
Medicinska uporaba infracrvene termografije započela je u Njemačkoj 1952. godine kada je liječnik Schwamm s fizičarom Reehom razvio jedinstveni infracrveni bolometar za sekvencijalno toplinsko mjerenje definiranih područja površine ljudskog tijela u dijagnostičke svrhe. Njihova je metoda patentirana u nekoliko zemalja, uključujući SAD (107).

Godine 1954. osnovana je prva medicinska udruga termografije i još uvijek je aktivna kao Njemačko društvo za termografiju i regulativnu medicinu (Deutsche Gesellschaft für Thermographie und Regulationmedizin e.V.). To je iskustveno najbogatija svjetska medicinska organizacija koja obuhvaća medicinsku termografiju (108). Prva

upotreba dijagnostičke termografije u Sjevernoj Americi dokumentirana je 1957. kada je kanadski kirurg R. Lawson otkrio da je temperatura kože iznad karcinoma u dojci veća od zdravog tkiva (106).

Rane kamere koje su koristile infracrvene zrake razvile su se s vojnom uporabom ali su dugo vremena imale slabije rezolucije (toplinske i prostorne) i bile su izuzetno visoke cijene. Osim toga, nedostajali su i računalni sustavi neophodni za precizniju analizu koji bi omogućili primjenu u svrhu medicinske dijagnostike. Od 1980-ih, tehnologija je dosegla razinu za koju se smatralo da je prihvatljiva za medicinsko oslikavanje te je bila dostupna i korištena diljem svijeta, iako su, s današnje točke gledišta, rane kamere s infracrvenim zrakama bile nezadovoljavajuće kvalitete što se prvenstveno odnosilo na toplinsku i geometrijsku rezoluciju kao i na stabilnost, reproduktibilnost i točnost mjerenja (109).

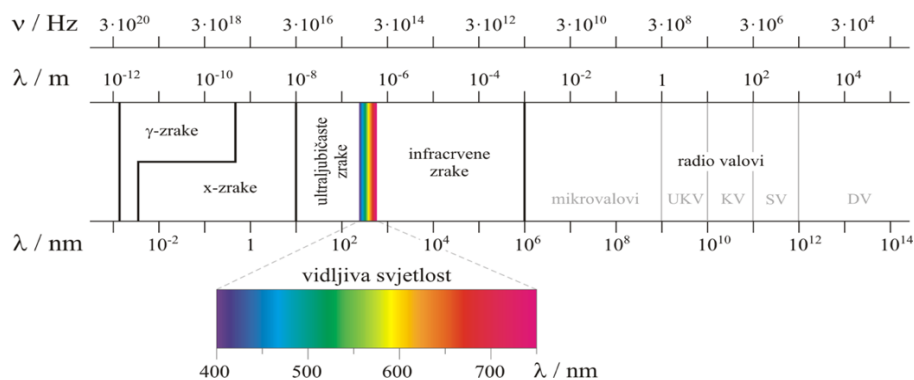
S velikim napretkom u mikroelektroničkom, slikovnom i računalnom razvoju u proteklih 30 godina, došlo je do razvoja i značajnog unaprjeđenja suvremenih infracrvenih kamera u usporedbi s njihovim ranijim verzijama. U odnosu na kvalitetu, današnji termogrami (Slika 2) prikazuju slike s visokom rezolucijom i boljom stabilnošću, reproduktibilnošću i osjetljivošću (108). Ove prednosti razlog su dodjele prve potvrde *Conformité Européenne* (CE) koja ukazuje na sukladnost sa standardima zaštite zdravlja, sigurnosti i zaštite okoliša za proizvode koji se prodaju u okviru Europskog ekonomskog područja (EEA) a odnosi se na medicinske infracrvene slikovne sustave (MammoVision, ReguVision i FlexiVision tvrtke InfraMedic) u 2007, dopuštajući da se ove kamere legalno koriste kao medicinski termalni mjerni uređaji (105).



Slika 2. Termogram dojki. Desna dojka, koja je zahvaćena karcinomom, se prikazuje 'toplijom' (izraženije crvenom bojom).

1.2.2. Teorija toplinskog snimanja

Toplinsko snimanje (snimanje infracrvenog zračenja) je metoda kojom se procjenjuje i oslikava površinska temperatura predmeta. Koristi se u različitim područjima, vojnom npr. noćne kamere (engl. nightvision), industrijskom (npr. održavanje dalekovoda) i medicinskom sektoru (110). Toplinsko snimanje temelji se na detekciji elektromagnetskog zračenja emitiranog iz oslikavanog predmeta. Svi objekti sa svojih površina emitiraju elektromagnetsko zračenje u širokom spektralnom rasponu. Elektromagnetski spektar sastoji se od različitih dijapazona valnih duljina kao što je prikazano na Slici 3 (111).



Slika 3. Elektromagnetski spektar

Svi objekti s temperaturom iznad apsolutne nule (0 stupnjeva Kelvin ili $-273,15^{\circ}\text{C}$ stupnjeve Celzijusa) emitiraju infracrveno zračenje sa svoje površine. Stefan-Boltzmannov zakon, također poznat kao Stefanov zakon, ističe kako je ukupna energija koja zrači po jedinici površine, izravno proporcionalna četvrtoj potenciji njegove apsolutne temperature (50). Ovaj zakon može se matematički izraziti kao: $E = \sigma T^4$ gdje je:

E = ukupno emitirano zračenje izraženo u W/m^2

$\sigma = 5.6697 \times 10^{-8} \text{ W m}^{-2}\text{K}^{-4}$ (Stefan-Boltzmannova konstanta)

T = apsolutna temperatura emitirajućeg materijala izražena u Kelvin (K).

Kako bi se održala konstantna temperatura unutar ljudskog tijela, višak topline proizveden tijekom metaboličke aktivnosti djelomično se raspršuje u obliku infracrvenog zračenja. Emitirano zračenje je funkcija temperature materijala. Što je temperatura veća, to je veći intenzitet emitirane infracrvene energije. Valna duljina zračenja koja odlazi s površine kože s bilo koje točke je proporcionalna lokalnoj temperaturi kože u toj točki. Infracrvene zrake nalaze se u elektromagnetskom spektru unutar valnih duljina od $0,75 \mu\text{m}$ do 1 mm , a ljudska koža emitira infracrveno zračenje uglavnom u rasponu valnih duljina od 2 do $20 \mu\text{m}$, s prosječnim maksimumom od 9 do $10 \mu\text{m}$. Budući da je emisivnost ljudske kože izuzetno visoka, senzori u medicinskim sustavima mogu mjeriti infracrveno zračenje koje emitira koža i pretvoriti ga izravno u precizne temperaturne vrijednosti pomoću Stefan-Boltzmannovog zakona. Svaka izračunata temperatura je kodirana različitom bojom da bi se dobila temperaturna karta (50, 112-114).

1.2.2.1 „Pennesovabiotoplinska jednadžba“ za prijenos topline u organskoj tvari

Dva glavna mehanizma prijenosa topline u biološkom tkivu su kondukcija zbog gradijenta između temperatura unutar tkiva, te proces konvekcije u sklopu perfuzije krvi. Krvna perfuzija definirana je kao izmjena volumena krvi po jedinici volumena tkiva a mjeri se u mililitrima krvi po sekundi po mililitru tkiva. Pennesovabiotoplinska jednadžba kasnije je korištena za razvoj numeričkog modela. Jednadžba opisuje protok toplinske energije kroz određeni volumen tkiva:

$$k \nabla^2 T + \rho_b C_b \omega_b (T_a - T) + Q_m = 0$$

Gdje „T“ predstavlja nepoznatu temperaturu, „k“ toplinsku provodljivost, ω_b „pojam koji predstavlja perfuzije krvi, „C_b“ specifičnu toplinu, „ ρ_b “ gustoću, „T_a“ temperaturu arterija i „Q_m“ volumetrijsku brzinu stvaranja toplinske energije unutar tkiva (72, 80).

U tumorskom tkivu, brzina stvaranja toplinske energije (Q_m) je znatno veća zbog veće metaboličke aktivnosti tkiva ali i veće perfuzije krvi (ω_b) što je posljedica rasta mreže kapilara i krvnih žila (88, 115).

1.2.2.2.Odnos patologije tkiva i infracrvenog oslikavanja

Godine 1963. Lawson i Chughtai, dva kirurga sa Sveučilišta McGill u Montrealu, Kanada, objavili su intraoperativnu studiju koja je pokazala da je povećanje regionalne temperature površine kože iznad područja s invazivnim karcinomom dojke povezano s venskom konvekcijom (116). Navedeni eksperiment pokazuje kako su infracrvene značajke

tkiva povezane s povećanim protokom krvi kao i povećanim metabolizmom tumorskog tkiva (117, 118).

Head i suradnici tvrde kako bi infracrveno snimanje dojke moglo imati važan prognostički značaj s obzirom da korelira s nizom patoloških prognostičkih čimbenika kao što su veličina tumora, stadij tumora, status limfnog čvora i markeri tumorskog rasta (119). Međutim, patofiziološka pozadina takvih infracrvenih značajki nije u potpunosti razjašnjena.

Anbar je 1994. godine, analizirajući dotadašnja empirijska opažanja o sposobnosti malih tumora da dovedu do promjene infracrvenih značajki, predložio objašnjenje patofiziološkog mehanizma koji se temelji na pojačanoj perfuziji određenog područja površine dojke uslijed tumorom izazvane vazodilatacije dušikovim oksidom (120).

Dušikov oksid (NO) nastaje indukcijom NO-sintetaze (NOS) i važan je pro-upalni medijator povezujući kroničnu upalu s progresijom raka (121). NOS se dokazuje u karcinomu dojke pomoću tkivne imunohistokemije i povezan je s višim tumorskim stadijem (122).

1.2.2.3. Angiogeneza

Koncept angiogeneze kao sastavnog dijela ranog invazivnog raka dojke, naglasili su Guido i Schnitt još 1996.godine. Njihova su zapažanja kako je angiogeneza rani događaj u razvoju invazivnog raka dojke i može se pojaviti prije nego tumorske stanice steknu sposobnost invazije okolne strome, pa čak i prije nego što postoji morfološki dokaz karcinoma in situ (123).

Jedan od važnijih čimbenik rasta karcinoma je pojava novih krvnih žila unutar i oko tumora, tkz. neovaskularizacija, i povezana je s većim rizikom pojave regionalnih i udaljenih metastaza. Nekolicina istraživanja utvrdili su kako je angiogeneza izraženija u tumorima mlađih bolesnica i u većim tumorima (49, 124).

Kemoterapija kojom se namjerava zaustaviti proces angiogeneze, jedna je od najperspektivnijih terapijskih strategija i utvrđeno je da igra važnu ulogu u liječenju invazivnog karcinoma dojke (125). Gamagami je istraživao angiogenezu pomoću infracrvenog oslikavanja te zaključio kako se hipervaskularnost i hipertermija mogu prikazati u 86% nepalpabilnih invazivnih karcinoma dojke. Također je utvrdio da je u 15% slučajeva infracrvenim snimanjem bilo moguće pronaći karcinome koji nisu bili vidljivi na mamografiji (126). Osnovni princip kojim termografija utvrđuje prekanceroze i maligne tumore temelji se na teoriji prokrvljenosti i neoangiogeneze koja je neophodna za održavanje povećanog metabolizma staničnog rasta i množenja (127-130).

1.2.3. Prednosti i nedostaci medicinske termografije

Termografsko oslikavanje može pružiti nekoliko značajnih prednosti u usporedbi s postojećim modalitetima snimanja koji se koriste za rano otkrivanje invazivnog karcinoma dojke (128):

1. Nema zračenja - termografija ne proizvodi nikakvo štetno zračenje kao što to čine mamografija i CT, moguća primjena u velikoj skupini asimptomatskih žena.
2. Najnoviji model tehnološki unaprijeđenih kamera u sebi ima integriran software koji pretvara i oslikava nevidljivo toplinsko zračenje u oku vidljive slike (Slika 3), a koloristički prikazane razlike pretvara u numeričke vrijednost. Dakle ova metoda nije podložna subjektivnim interpretacijama nego je metoda objektivna.
3. Nema kontakta s pacijentom – pri ovoj metodi nema direktnog kontakta s pacijentom kao što imaju mamografija i ultrazvuk.
4. Niski troškovi – troškovi opreme za termografsko oslikavanje i pregled znatno su niži od troškova mamografije, MR i ostalih tehnika, što omogućava primjenu ove metode kao testa probira u široj populaciji.

Međutim, nekoliko značajnih nedostataka sprječava termografiju da postane metoda probira na karcinom (131):

1. Niska osjetljivost za male tumore - osjetljivost termografije za otkrivanje malih primarnih tumora znatno je niža nego kod ostalih metoda.
2. Niska specifičnost – ova metoda ima veliki broj lažno pozitivnih i negativnih nalaza.

1.2.4. Uporaba termografije u otkrivanju invazivnog karcinoma dojke

U današnje vrijeme prva i temeljna strategija otkrivanja invazivnog karcinoma dojke ovisi i dalje o kliničkom pregledu, ultrazvuku, mamografiji i snimanju magnetske rezonancije. Unatoč napretku tehnologije tijekom posljednjih nekoliko desetljeća, ograničenja i dalje postoje (75, 76). Mamografija je najpouzdanija slikovna metoda, uz prosječno 15% lažno negativnih nalaza (132) te smanjenu osjetljivost u bolesnika koji uzimaju hormonsku nadomjesnu terapiju (133). Uz rastuću potrebu i želju za što ranijim otkrivanjem raka, postoji veliki interes za stalnim unaprjeđenjem dijagnostičkih metoda i tehnika snimanja koje bi mogle prikazati i interpretirati metaboličke, imunološke i vaskularne promjene povezane s ranim rastom karcinoma.

Jedinstvena sposobnost termografije da oslikava termovaskularne značajke dojke ističe njenu moguću ulogu pri detekciji vrlo ranih znakova karcinomatозne promjene ali i u razvoju novih dijagnostičkih tehnika za otkrivanje invazivnog karcinoma dojke. Znanstvena zajednica uglavnom podupire činjenicu kako termografija još uvijek nije dovoljno utemeljena metoda probira invazivnog karcinoma dojke (131, 134). Dosadašnja istraživanja vrijednosti termografije u ranom otkrivanju karcinoma dojke bila su usmjerena na bilježenje morfoloških promjena tumorskih tkiva. Radovi koji su termografijom istraživali elektromagnetsko zračenje tkiva dojke većinom su mjerili isključivo promjer tumora. Do sada nije jasno

definirana minimalna veličina karcinoma dojke koja dovodi do statistički značajne razlike temperature tumorom zahvaćene i zdrave dojke. Dosadašnja istraživanja nisu uzimala u obzir podatak o smještaju tumora u dojci odnosno maksimalnu udaljenosti od kože koja bi dovela do promjene temperature zahvaćene dojke niti su istraživali histološke karakteristike tkiva koje utječu na termografski nalaz. Cilj ovog istraživanja nije analizirati termografiju kao dijagnostičku metodu, već utvrditi termografske parametre koji mogu poslužiti kao osnova za kliničko istraživanje.

2. HIPOTEZA

U bolesnica s duktalnim invazivnim karcinomom dojke, razlika u temperaturi između zahvaćene i zdrave dojke ovisi o veličini, histološkim karakteristikama i udaljenosti tumora od kože.

3. CILJEVI ISTRAŽIVANJA

Ciljevi su istraživanja:

Opći Cilj:

1. Termografijom dojki žena s patohistološki potvrđenim duktalnim invazivnim karcinomom utvrditi utjecaj veličine, udaljenosti tumora od kože i histoloških karakteristika na standardne termografske karakteristike.

Specifični ciljevi:

1. Odrediti maksimalnu udaljenost tumora od kože koji će izazvati značajnu razliku termografskih karakteristika između zdrave i bolesne dojke.

2. Odrediti minimalnu veličinu tumora koja će izazvati značajnu razliku termografskih karakteristika između zdrave i bolesne dojke.

3. Odrediti povezanost histoloških karakteristika (ER, PR, HER2 i Ki67) s termografskim karakteristikama dojke.

4.ISPITANICI I METODE

4.1. Ispitanici

Istraživanje je provedeno na Zavodu za plastičnu, rekonstruktivnu i kirurgiju dojke, Klinike za kirurgiju KBC Zagreb, u periodu od rujna 2017. do listopada 2018. godine. U istraživanje je uključeno ukupno 217 bolesnica. Termografsko snimanje nije provedeno kod bolesnica koje su imale jedan ili više isključnih kriterija. U statističku analizu podataka uključeno je 112 bolesnica s histološki potvrđenim duktalnim invazivnim karcinomom dojke, dijagnosticiranim core biopsijom u KBC-u Zagreb. Kod ostalih 105 pacijentica nije nađen invazivni duktalni karcinom dojke. Sve su ispitanice informirane i potpisale su informirani pristanak o sudjelovanju u istraživanju. Kod svih je žena kod kojih je, radi suspektnih promjena u dojci, a na temelju slikovnih nalaza postavljena indikacija za core biopsijom, provedeno termografsko snimanje na dan core biopsije.

Uključni kriteriji: Bolesnice svih dobnih skupina s duktalnim invazivnim karcinomom svih stadija, histološki dokazanih core biopsijom.

Isključni kriteriji: Prethodno učinjeni operativni zahvati na dojčkama, prethodne upalne/infektivne bolesti dojke, prethodno zračenje dojki, bolesti kože dojke i prsnog koša, pacijentice koje su primale neoadjuvantnu kemoterapiju, trudnice, multifokalni i multicentrični tumori, febrilitet na dan snimanja i razlika veličine između dojki za više od jednog broja.

4.2. Opis istraživanja

Bolesnice sa suspektnim karcinomom dojke utvrđenim standardnim metodama oslikavanja, i indikacijom za core biopsiju upućene su na termografsko oslikavanje prije provođenja core biopsije kako bi se izbjegao utjecaj traume nastale prilikom biopsije na termografske karakteristike dojke.

Snimanje je vršeno prema standardiziranom protokolu termografskog oslikavanja i započinje oslikavanjem ispitanice sprijeda, na udaljenosti od jednog metra, s obuhvaćanjem kompletne regije kože obiju dojki (Slika 2). Prije snimanja, ispitanice su boravile minimalno 5 minuta u prostoriji za snimanje razodjevenog prsnog koša. Prilikom snimanja ispitanice su održavale ruke podignute iznad glave. Snimanje svih ispitanica izvodilo se u istoj prostoriji u istim standardiziranim vremenskim uvjetima određenim termostanicom a pomoću kamere TrueIRThermalImager, Model U5855A (Slika 4), proizvedene u prosincu 2015 od strane Keysight Technologies, 11900 Penang Malaysia, u prosincu 2015 (Slika 4).



Slika 4. Termokamera koja je korištena u ovom istraživanju: TrueIRThermalImager, Model U5855A (reference 136).

Ultrazvučnim pregledom dojki učinjenog prije biopsije, određena je udaljenost tumora od kože i veličina tumora. Točna veličina tumora odredila se histološkom analizom, u potpunosti uklonjenog tumora, nakon operativnog zahvata. Multifokalnost i multicentričnost tumora, koje predstavljaju isključne kriterije, određene su pomoću ultrazvuka, mamografije i magnetne rezonance.

Osnovni termički nalaz se sastojao od podataka prosječnih temperatura dojki te maksimalne i minimalne temperature zdrave i tumorom zahvaćene dojke. Podatke je obrađivao integrirani računalni program termo kamere: **TrueIRAnalysisandReporting Tool**, CurrentVersion: 2.0, od 23. rujna 2016).

Dobiveni podaci korišteni su za izračun sljedećih podataka:

- A) Razlika maksimalne temperature zdrave i tumorom zahvaćene dojke ($\Delta T_{\max}$)
- B) Razlika minimalne temperature zdrave i tumorom zahvaćene dojke ($\Delta T_{\min}$)
- C) Razlika prosječne temperature između zdrave i tumorom zahvaćene dojke (ΔT_{avg})
- D) Razlika maksimalne i minimalne temperature tumorom zahvaćene dojke ($T_{\max} - T_{\min} \text{ BD}$)
- E) Razlika maksimalne i minimalne temperature zdrave dojke ($T_{\max} - T_{\min} \text{ ZD}$)
- F) Razlika maksimalne i prosječne temperature bolesne dojke ($T_{\max} - T_{\text{avg}} \text{ BD}$)
- G) Razlika maksimalne temperature bolesne dojke i prosječne temperature zdrave dojke ($T_{\max} \text{ BD} - T_{\text{avg}} \text{ ZD}$)

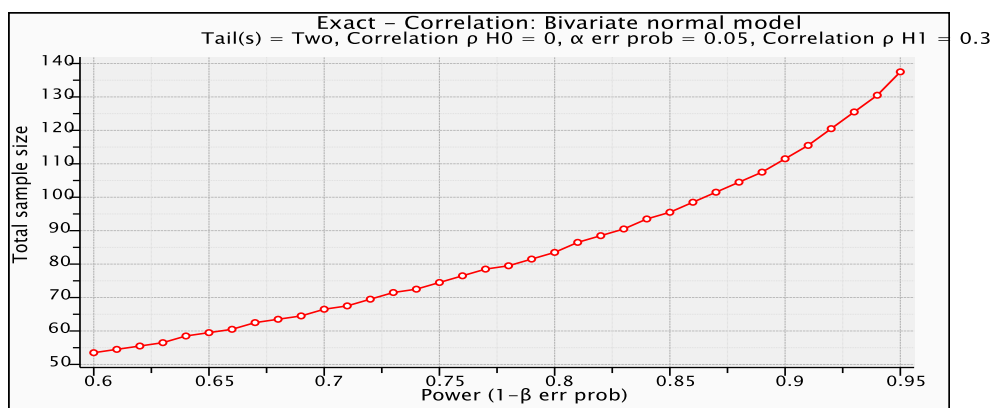
Pored termografskih prikupljeni su i sljedeći podaci:

- A) Površina najvećeg poprečnog presjeka tumoru milimetrima kvadratnim (podatak iz patohistološkog nalaza)
- B) Udaljenost tumora od kože u milimetrima (podatak iz ultrazvučnog nalaza)
- C) Histološke i biološke karakteristike tumora (estrogenski i progesteronski receptori, HER2 i Ki67) dobivene iz patohistološkog nalaza

Ljudsko tijelo je termografski mapirano prema spolu i dobi. Iako je ljudsko tijelo termografski simetrično neke fiziološke varijacije postoje na različitim mjestima tijela, a iznose između 0,1-0,5 stupnjeva. Istraživanje je pokazalo kako je fiziološka varijacija u području grudi 0,1 stupnjeva, a standardna devijacija 0.15 stupnjeva (135). Dakle, možemo smatrati da razlika u temperaturi veća od 0,5°C između bolesne i zdrave dojke je signifikantna, što je uzeto kao kriterij u ovom istraživanju.

4.3. Statistička obrada podataka

Analizom snage testa za korelacijsku analizu analizirana je prema slijedećim parametrima: očekivana najniža vrijednost koeficijenta korelacije između termografskih promjena te veličine tumora, udaljenosti tumora od kože $\rho=0,300$, razina značajnosti $\alpha=0,05$, snaga testa od 90%, u istraživanje je uključeno 112 ispitanica (Grafikon 7). Analiza je provedena uz pomoć programa G*Power for Windows, verzija 3.1.9.2.



Grafikon 7. Analiza snage testa za korelacijsku analizu

Podaci su prikazani tablično i grafički. Smirnov-Kolmogorovljevim testom je potvrđena neparametrijska raspodjela numeričkih podataka te su se shodno raspodjeli numerički podaci interpretirali kroz medijane i pripadajuće interkvartilne raspone, a razlike između pojedinih nezavisnih uzoraka su analizirane Mann-Whitneyjevim U testom. Značajne razlike su prikazane Box i Whiskerovim plotovima. Kategorijski podaci prikazani su kroz apsolutne frekvencije i pripadajuće udjele, a razlike između ispitivanih skupina su se analizirale Fisherovim egzaktnim testom. Izračunati su Spearmanovi korelacijski koeficijenti između termografskih karakteristika bolesne i zdrave dojke s Ki indeksom, površinom i dubinom tumora. Binarnom logističkom regresijom analiziran je utjecaj pojedinih ispitivanih varijabli na predikciju značajne promjene temperature između bolesne i zdrave dojke ($>0,5^{\circ}\text{C}$). *ReceiverOperatingCharacteristic* (ROC) krivuljom se pokušala utvrditi optimalna vrijednost površine i dubine tumora obzirom na značajne promjene temperature između bolesne i zdrave dojke ($>0,5^{\circ}\text{C}$).

Sve P vrijednosti manje od 0,05 su smatrane značajnima.

U analizi se koristila programska podrška IBM SPSS Statistics verzija 25.0 (<https://www.ibm.com/analytics/spss-statistics-software>) i MedCalcStatistical Software verzija 19 (MedCalc Software bvba, Ostend, Belgium; <https://www.medcalc.org>; 2019).

5. REZULTATI

Opisna statistika ispitivanih socio-demografskih i kliničkih varijabli kod svih uključenih ispitanica prikazana je u Tablicama 3 i 4. Pušilo je 20 (17,9%) ispitanica dok je omjer zahvaćenih lijevih i desnih dojki bio približno podjednak: 46,4% naprema 53,6%.

Više od tri četvrtine ispitanica su imale pozitivan ER status (83,0%) i PR status (75,9%), dok je pozitivan HER-2 status imalo samo 20 (17,9%) ispitanica (Tablica 3).

Medijan (interkvartilni raspon) dobi bio je 63,0 (51,0-73,0) godine, dok je indeks tjelesne mase iznosio 28,0 (25,0-31,0) kg/m². Medijan Ki indeksa (%) iznosio je 22,0% (10,0-35,0%), površina tumora 208,0 mm², a dubina tumora 8,0 mm (6,0-12,0 mm).

Tablica 3. Opisna statistika ispitivanih socio-demografskih i kliničkih varijabli prikazanih kroz kategorijske podatke (ukupan N=112 ispitanica).

		N	%
Pušenje	Ne	92	82,1%
	Da	20	17,9%
Zahvaćena dojka	Desna	52	46,4%
	Lijeva	60	53,6%
ER status	Negativan	19	17,0%
	Pozitivan	93	83,0%
PR status	Negativan	27	24,1%
	Pozitivan	85	75,9%
HER2 status	Negativan	92	82,1%
	Pozitivan	20	17,9%

Tablica 4. Opisna statistika ispitivanih sociodemografskih i kliničkih varijabli prikazanih kroz kvantitativne podatke (ukupan N=112 ispitanica).

	Aritmetička sredina	SD	Min	Max	Centile		
					25.	Medijan	75.
Dob (godine)	61,85	13,10	30,00	90,00	51,00	63,00	73,00
BMI (kg/m ²)	28,37	5,26	18,00	44,00	25,00	28,00	31,00
Ki indeks (%)	27,31	21,80	1,00	85,00	10,00	22,00	35,00
Površina najvećeg poprečnog presjeka tumora (mm ²)	392,38	852,01	20,00	2862,00	98,25	208,00	383,25
Tm dubina (mm)	9,62	5,95	1,00	40,00	6,00	8,00	12,00

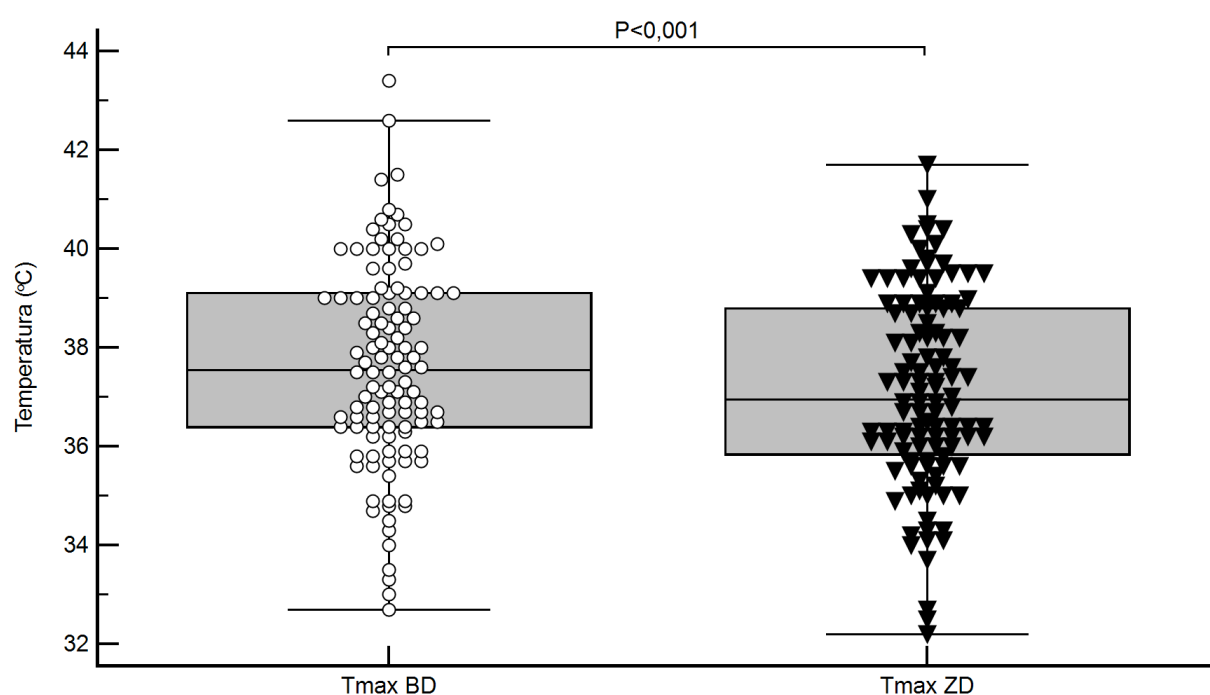
Opisna statistika ispitivanih termografskih na bolesnoj i zdravoj dojci (ukupan N=112 ispitanica) prikazana je u Tablici 5.

Tablica 5. Opisna statistika ispitivanih termografskih vrijednosti na bolesnoj i zdravoj dojci (ukupan N=112 ispitanica).

	Aritmetička sredina	SD	Min	Max	Centile		
					25.	Medijan	75.
Tmax BD	37,62	2,04	32,70	43,40	36,40	37,55	39,10
Tmin BD	34,54	2,46	28,00	41,10	32,73	34,40	36,28
Tavg BD	36,11	2,23	30,99	42,10	34,51	35,90	37,82
Tmax ZD	37,11	1,91	32,20	41,00	35,83	36,95	38,80
Tmin ZD	34,48	2,35	29,70	42,50	32,73	34,30	36,15
Tavg ZD	35,77	2,15	31,12	41,42	34,22	35,60	37,16
Δ Tmax	0,51	0,60	-0,80	3,60	0,20	0,45	0,78
Δ Tmin	0,06	0,94	-3,90	3,50	-0,40	0,10	0,60
Δ Tavg	0,35	0,64	-0,69	3,74	0,05	0,29	0,52
Tmax-Tmin BD	3,08	1,15	-0,50	9,20	2,43	2,80	3,58
Tmax-Tmin ZD	2,63	1,04	-3,10	5,40	2,30	2,60	3,00
Tmax BD-Tavg BD	1,53	0,53	0,52	3,26	1,16	1,44	1,81
Tmax BD-Tavg ZD	1,87	0,76	0,47	5,04	1,28	1,86	2,28

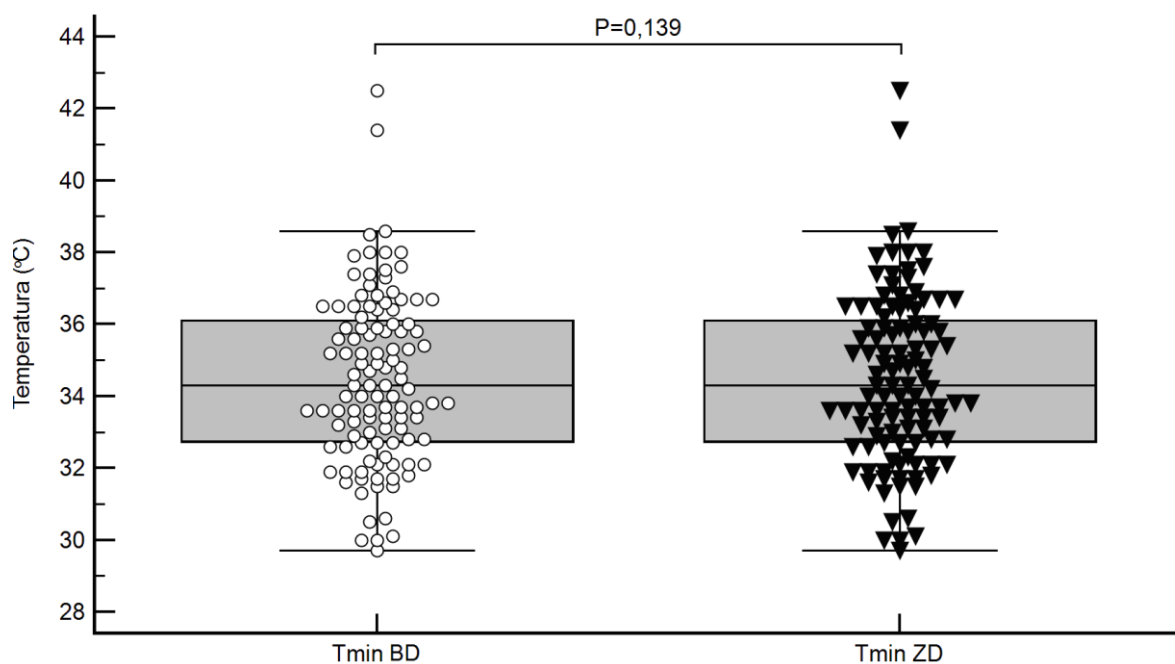
Razlike u termografskim karakteristikama maksimalne temperature bolesne i zdrave dojke ($\Delta T_{\max}$) prikazane su u Tablici 6. Nađene su značajne razlike u termografskim karakteristikama obzirom na zahvaćenost dojke tumorom ($P = <0,001$).

Tablica 6. Razlika maksimalne temperature bolesne i zdrave dojke ($\Delta T_{\max}$)



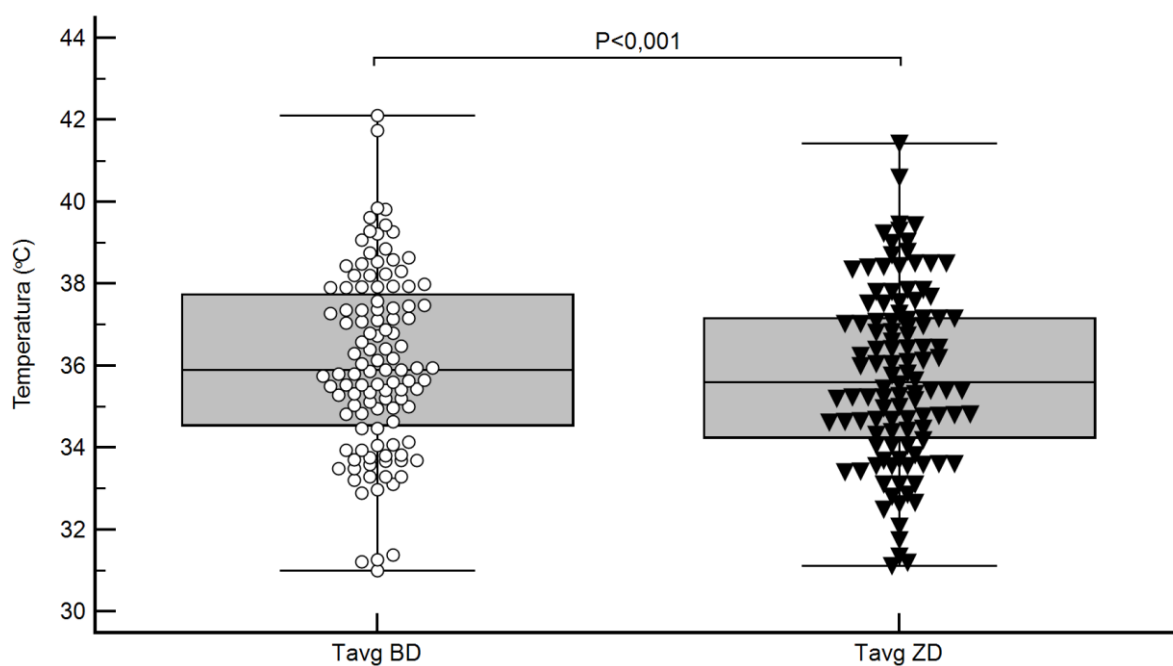
Razlike u termografskim karakteristikama minimalne temperature bolesne i zdrave dojke (ΔT_{min}) prikazane su u Tablici 7. Nije bilo značajnih razlika u termografskim karakteristikama obzirom na zahvaćenost dojke tumorom ($P=0,139$).

Tablica 7. Razlika minimalne temperature bolesne i zdrave dojke (ΔT_{min})



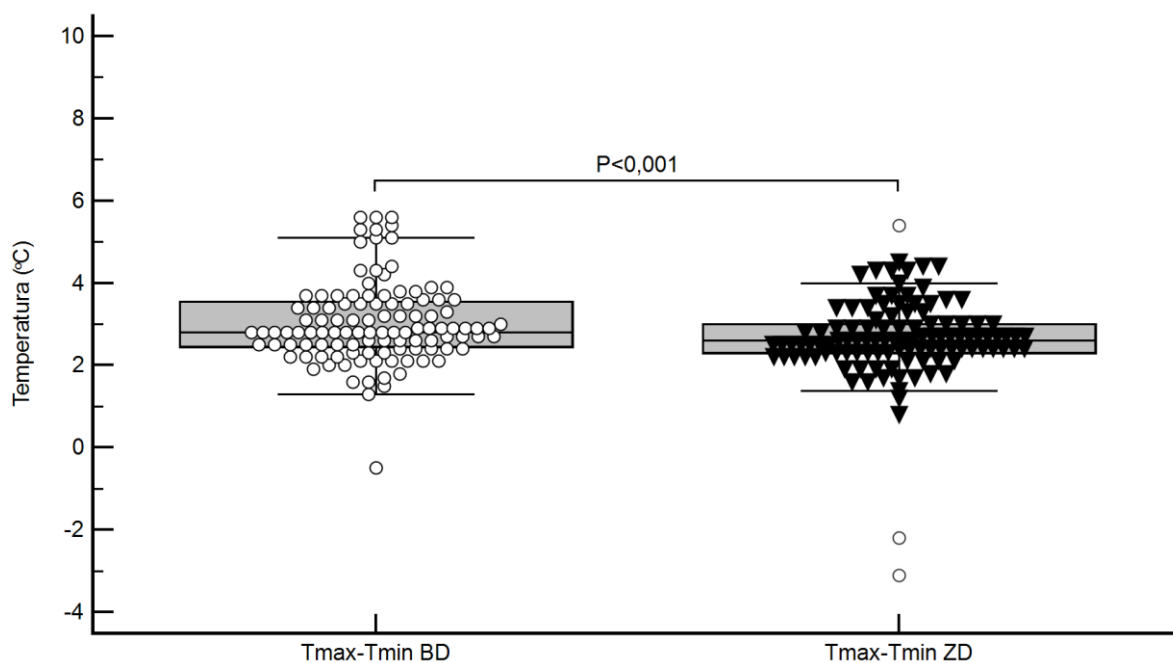
Razlike u termografskim karakteristikama prosječne temperature između bolesne i zdrave dojke (ΔT_{avg}) prikazane su u Tablici 8. Nađene su značajne razlike u termografskim karakteristikama obzirom na zahvaćenost dojke tumorom ($P = <0,001$).

Tablica 8. Razlika prosječne temperature između bolesne i zdrave dojke (ΔT_{avg}).



Razlike u termografskim karakteristikama maksimalne i minimalne temperature bolesne i zdrave dojke (Tmax-Tmin BD/ZD) prikazane su u Tablici 9. Nađene su značajne razlike u termografskim karakteristikama obzirom na zahvaćenost dojke tumorom ($P = <0,001$).

Tablica 9. Razlika maksimalne i minimalne temperature bolesne dojke (Tmax-Tmin BD) i razlika maksimalne i minimalne temperature zdrave dojke (Tmax-Tmin ZD).



Razlike u termografskim karakteristikama obzirom na pozitivnost estrogenskih receptora prikazane su u Tablici 10. Nije bilo značajnih razlika u termografskim karakteristikama obzirom na pozitivnost estrogenskih receptora.

Tablica 10. Razlike u termografskim karakteristikama obzirom na pozitivnost estrogenskih receptora: Mann-Whitney U test.

ER status		N	Min	Max	Centile		
					25.	Medijan	75.
Tmax BD	Negativan	19	34,70	40,60	36,40	37,00	38,60
	Pozitivan	93	32,70	43,40	36,35	37,60	39,10
Tmin BD	Negativan	19	30,80	39,20	32,60	34,70	35,50
	Pozitivan	93	28,00	41,10	32,75	34,40	36,35
Tavg BD	Negativan	19	33,49	39,82	33,71	35,75	37,47
	Pozitivan	93	30,99	42,10	34,55	35,90	37,92
Tmax ZD	Negativan	19	34,20	40,10	35,80	36,40	38,20
	Pozitivan	93	32,20	41,00	35,80	37,00	38,85
Tmin ZD	Negativan	19	31,30	38,50	32,70	33,70	35,60
	Pozitivan	93	29,70	42,50	32,75	34,50	36,40
Tavg ZD	Negativan	19	32,08	39,04	33,60	35,45	37,08
	Pozitivan	93	31,12	41,42	34,35	35,76	37,40
Δ Tmax	Negativan	19	-0,30	1,50	0,20	0,50	0,70
	Pozitivan	93	-0,80	3,60	0,20	0,40	0,80
Δ Tmin	Negativan	19	-0,90	1,20	-0,20	0,10	0,90
	Pozitivan	93	-3,90	3,50	-0,40	0,10	0,55
Δ Tavg	Negativan	19	-0,50	2,53	0,10	0,30	0,74
	Pozitivan	93	-0,69	3,74	-0,07	0,23	0,51
Tmax-Tmin BD	Negativan	19	1,30	5,60	2,30	2,90	3,50
	Pozitivan	93	-0,50	9,20	2,45	2,80	3,60
Tmax-Tmin ZD	Negativan	19	1,20	4,50	2,30	2,50	3,50
	Pozitivan	93	-3,10	5,40	2,25	2,60	3,00
Tmax BD-Tavg BD	Negativan	19	0,62	2,71	1,10	1,40	1,82
	Pozitivan	93	0,52	3,26	1,16	1,44	1,81
Tmax BD-Tavg ZD	Negativan	19	0,88	3,62	1,32	1,87	2,62
	Pozitivan	93	0,47	5,04	1,27	1,84	2,25

	Mann-Whitney U	Z	P
Tmax BD	824,000	1014,000	0,644
Tmin BD	845,000	1035,000	0,765
Tavg BD	817,000	1007,000	0,606
Tmax ZD	811,000	1001,000	0,574
Tmin ZD	788,000	978,000	0,459
Tavg ZD	795,000	985,000	0,493
Δ Tmax	846,500	5217,500	0,773
Δ Tmin	775,000	5146,000	0,400
Δ Tavg	789,000	5160,000	0,464
Tmax-Tmin BD	878,000	5249,000	0,966
Tmax-Tmin ZD	856,000	5227,000	0,831
Tmax BD-Tavg BD	867,000	1057,000	0,898
Tmax BD-Tavg ZD	828,500	5199,500	0,670

Razlike u termografskim karakteristikama obzirom na pozitivnost progesteronskih receptora prikazane su u Tablici 11. Nije bilo značajnih razlika u termografskim karakteristikama obzirom na pozitivnost progesteronskih receptora.

Tablica 11. Razlike u termografskim karakteristikama obzirom na pozitivnost progesteronskih receptora: Mann-Whitney U test.

PR status		N	Min	Max	Centile		
					25.	Medijan	75.
Tmax BD	Negativan	27	33,3	40,6	36,30	37,00	38,70
	Pozitivan	85	32,7	43,4	36,40	37,60	39,10
Tmin BD	Negativan	27	29,4	39,2	32,60	34,10	35,50
	Pozitivan	85	28,0	41,1	32,80	34,50	36,35
Tavg BD	Negativan	27	31,3	39,8	33,76	35,63	37,47
	Pozitivan	85	31,0	42,1	34,72	35,94	37,92
Tmax ZD	Negativan	27	33,7	40,1	35,60	36,40	38,20
	Pozitivan	85	32,2	41,0	35,95	37,00	38,90
Tmin ZD	Negativan	27	30,1	38,5	32,60	33,60	35,60
	Pozitivan	85	29,7	42,5	32,85	34,60	36,50
Tavg ZD	Negativan	27	31,8	39,0	33,60	35,20	37,03
	Pozitivan	85	31,1	41,4	34,40	35,81	37,54
Δ Tmax	Negativan	27	-0,4	2,3	0,20	0,60	0,80
	Pozitivan	85	-0,8	3,6	0,20	0,40	0,75
Δ Tmin	Negativan	27	-1,8	3,0	-0,40	0,10	0,90
	Pozitivan	85	-3,9	3,5	-0,40	0,10	0,50
Δ Tavg	Negativan	27	-0,5	2,5	0,10	0,35	0,78
	Pozitivan	85	-0,7	3,7	-0,10	0,21	0,50
Tmax-Tmin BD	Negativan	27	1,3	5,6	2,60	3,10	3,90
	Pozitivan	85	-0,5	9,2	2,40	2,80	3,50
Tmax-Tmin ZD	Negativan	27	1,2	4,5	2,30	2,60	3,50
	Pozitivan	85	-3,1	5,4	2,20	2,60	2,95
Tmax BD-Tavg BD	Negativan	27	0,6	2,71	1,23	1,50	1,84
	Pozitivan	85	0,5	3,26	1,15	1,42	1,78
Tmax BD-Tavg ZD	Negativan	27	0,88	3,62	1,55	1,90	2,79
	Pozitivan	85	0,47	5,04	1,23	1,81	2,18

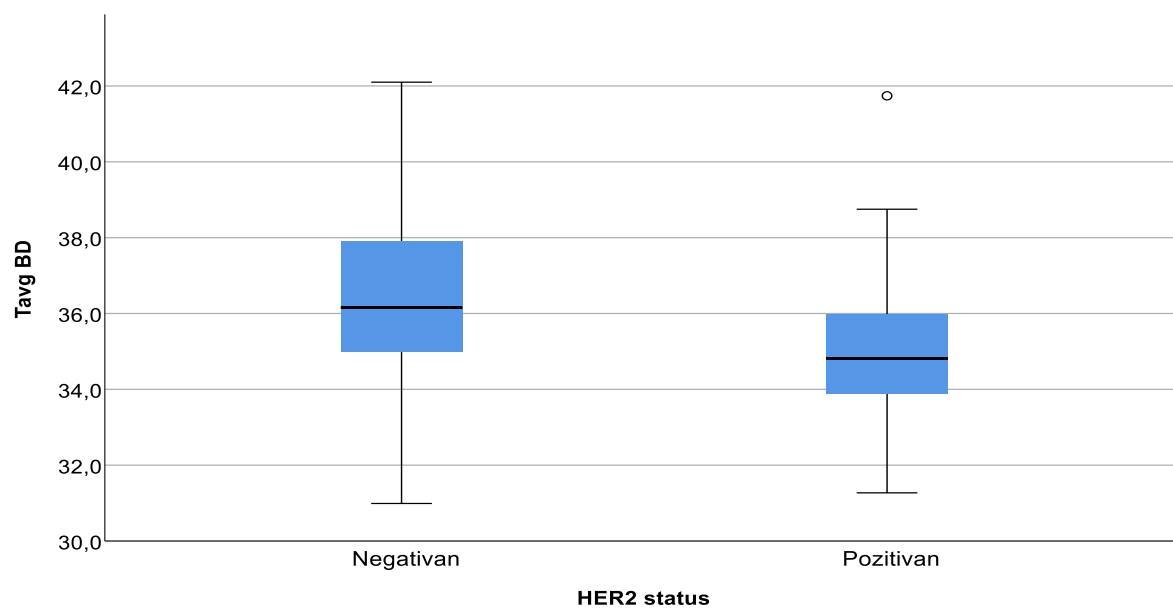
	Mann-Whitney U	Z	P
Tmax BD	1071,000	-0,521	0,603
Tmin BD	1014,000	-0,908	0,364
Tavg BD	1051,000	-0,656	0,512
Tmax ZD	989,000	-1,079	0,281
Tmin ZD	958,000	-1,289	0,197
Tavg ZD	969,000	-1,214	0,225
Δ Tmax	964,500	-1,249	0,211
Δ Tmin	1044,500	-0,702	0,483
Δ Tavg	886,500	-1,776	0,076
Tmax-Tmin BD	985,500	-1,104	0,270
Tmax-Tmin ZD	978,000	-1,155	0,248
Tmax BD-Tavg BD	1031,500	-0,789	0,430
Tmax BD-Tavg ZD	880,000	-1,820	0,069

Razlike u termografskim karakteristikama obzirom na pozitivnost HER-2 receptora prikazane su u Tablici 12. Kod ispitanica s pozitivnim HER-2 receptorima zabilježene su značajno niže prosječne temperature i kod bolesne i kod zdrave dojke (Slike 5 i 6).

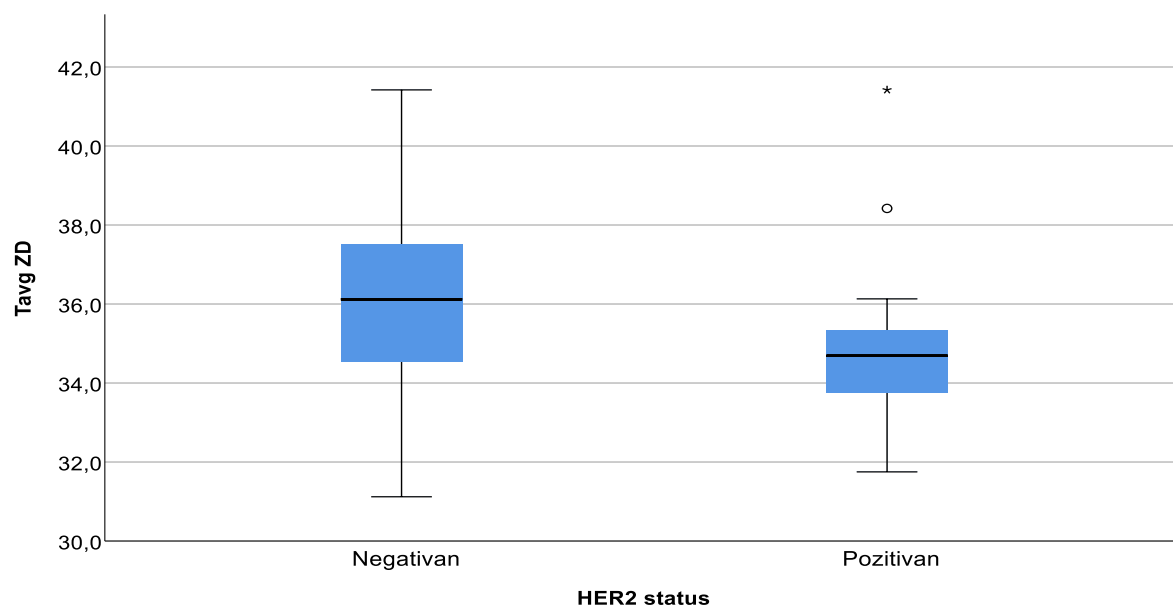
Tablica 12. Razlike u termografskim karakteristikama obzirom na pozitivnost HER-2 receptora: Mann-Whitney U test.

HER2 status		N	Min	Max	Centile		
					25.	Medijan	75.
Tmax BD	Negativan	92	32,70	43,40	36,50	37,80	39,10
	Pozitivan	20	33,30	40,60	35,70	36,65	37,80
Tmin BD	Negativan	92	29,10	41,00	33,50	34,70	36,40
	Pozitivan	20	28,00	41,10	32,60	33,10	35,00
Tavg BD	Negativan	92	30,99	42,10	34,98	36,16	37,93
	Pozitivan	20	31,27	41,74	33,85	34,82	36,19
Tmax ZD	Negativan	92	32,20	41,00	36,03	37,30	38,90
	Pozitivan	20	33,70	40,00	35,15	36,20	37,20
Tmin ZD	Negativan	92	29,70	42,50	33,03	34,80	36,48
	Pozitivan	20	30,10	41,40	32,10	33,35	34,23
Tavg ZD	Negativan	92	31,12	41,42	34,50	36,12	37,52
	Pozitivan	20	31,75	41,42	33,74	34,69	35,40
Δ Tmax	Negativan	92	-0,80	3,60	0,20	0,50	0,78
	Pozitivan	20	-0,40	2,30	0,20	0,35	0,83
Δ Tmin	Negativan	92	-2,70	3,50	-0,40	0,15	0,60
	Pozitivan	20	-3,90	1,10	-0,28	0,05	0,40
Δ Tavg	Negativan	92	-0,69	3,74	0,08	0,28	0,58
	Pozitivan	20	-0,48	2,53	-0,11	0,29	0,33
Tmax-Tmin BD	Negativan	92	1,30	5,60	2,40	2,80	3,50
	Pozitivan	20	-0,50	9,20	2,53	2,85	3,70
Tmax-Tmin ZD	Negativan	92	-2,20	5,40	2,30	2,60	2,90
	Pozitivan	20	-3,10	4,30	2,30	2,60	3,50

	Mann-Whitney U	Z	P
Tmax BD	612,000	-2,341	0,019
Tmin BD	614,500	-2,322	0,020
Tavg BD	624,000	-2,249	0,025
Tmax ZD	585,500	-2,542	0,011
Tmin ZD	618,000	-2,295	0,022
Tavg ZD	630,000	-2,203	0,028
Δ Tmax	838,500	-0,621	0,534
Δ Tmin	869,000	-0,388	0,698
Δ Tavg	761,500	-1,204	0,228
Tmax-Tmin BD	905,000	-0,114	0,909
Tmax-Tmin ZD	846,000	-0,563	0,573



Slika 5. Značajne razlike u prosječnoj temperaturi (Tavg) bolesne dojke obzirom na pozitivnost HER-2 receptora: $P=0,025$.



Slika 6. Značajne razlike u prosječnoj temperaturi (Tavg) zdrave dojke obzirom na pozitivnost HER-2 receptora: $P=0,028$.

Korelacijski koeficijenti između termografskih karakteristika bolesne i zdrave dojke s Ki indeksom, površina najvećeg poprečnog presjeka tumora i dubinom tumora prikazani su u Tablici 13. Značajne su slabe pozitivne korelacije vrijednosti maksimalne temperature u bolesnoj dojci, $\Delta T_{\max}$ i $T_{\max}-T_{\min}$ u bolesnoj dojci s površinom najvećeg poprečnog presjeka tumora. Značajne su pozitivne korelacije vrijednosti $T_{\max}$ BD- T_{avg} BD i $T_{\max}$ BD- T_{avg} ZD s površinom najvećeg poprečnog presjeka tumora. Ostali promatrani međuođnosi nisu bili statistički značajni.

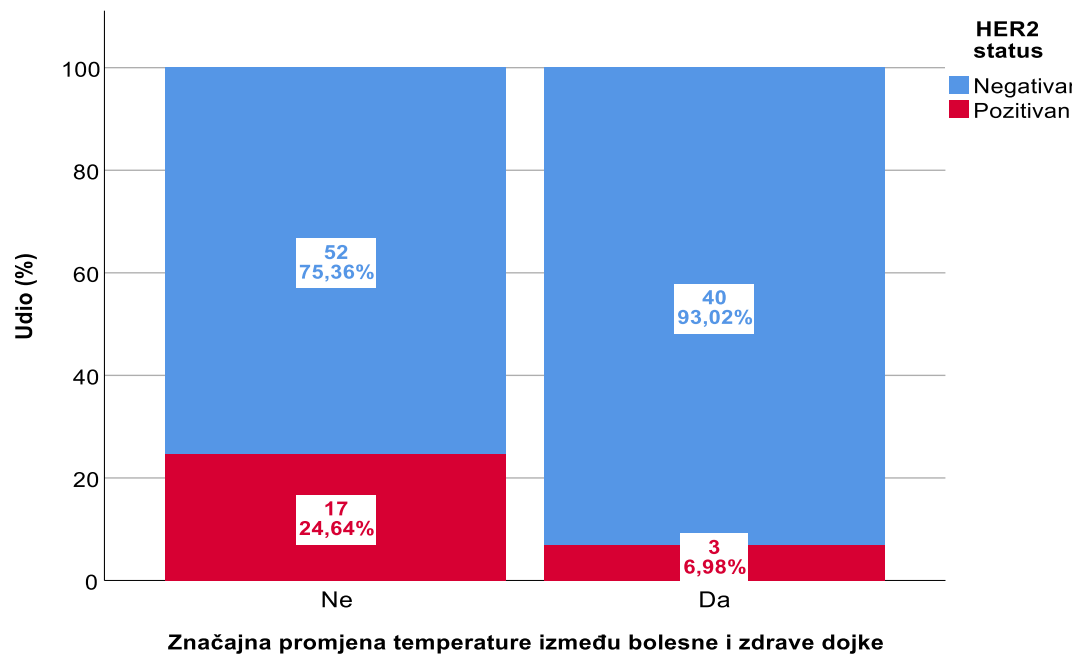
Tablica 13. Korelacijski koeficijenti između termografskih karakteristika bolesne i zdrave dojke s Ki indeksom, površinom najvećeg poprečnog presjeka i dubinom tumora:
Spearmanov koeficijent korelacije rho.

		Ki indeks (%)	Površina tumora (mm ²)	Tm dubina (mm)
Tmax BD	Korelacijski koeficijent rho	-0,073	0,204	-0,150
	P	0,454	0,031	0,114
Tmin BD	Korelacijski koeficijent rho	-0,110	0,079	-0,121
	P	0,254	0,410	0,202
Tavg BD	Korelacijski koeficijent rho	-0,102	0,134	-0,159
	P	0,290	0,160	0,094
Tmax ZD	Korelacijski koeficijent rho	-0,105	0,129	-0,155
	P	0,278	0,176	0,103
Tmin ZD	Korelacijski koeficijent rho	-0,092	0,106	-0,166
	P	0,343	0,266	0,081
Tavg ZD	Korelacijski koeficijent rho	-0,095	0,110	-0,176
	P	0,326	0,250	0,063
ΔTmax	Korelacijski koeficijent rho	0,045	0,296	-0,034
	P	0,643	0,002	0,723
ΔTmin	Korelacijski koeficijent rho	-0,096	-0,072	0,114
	P	0,322	0,451	0,232
ΔTavg	Korelacijski koeficijent rho	-0,070	0,101	0,070
	P	0,468	0,291	0,461
Tmax-Tmin BD	Korelacijski koeficijent rho	0,020	0,215	-0,061
	P	0,839	0,023	0,522
Tmax-Tmin ZD	Korelacijski koeficijent rho	0,026	0,073	0,059
	P	0,788	0,445	0,535
Tmax BD-Tavg BD	Korelacijski koeficijent rho	0,045	0,212	0,014
	P	0,644	0,025	0,886
Tmax BD-Tavg ZD	Korelacijski koeficijent rho	0,005	0,241	0,069
	P	0,962	0,010	0,469

Odnos značajne promjene temperature između bolesne i zdrave dojke ($>0,5^{\circ}\text{C}$) ispitivanih socio-demografskih i kliničkih varijabli prikazanih kategorijskim podacima prikazan je u Tablici 14. Jedina značajna razlika bila je u HER-2 statusu gdje ispitanice koje su bile HER-2 pozitivne imaju 3,53 puta (relativni rizik 3,53, 95% CI:1,1-11,34) veću vjerojatnost biti u skupini koja nema značajnu promjenu temperature između bolesne i zdrave dojke (Slika 7).

Tablica 14. Odnos značajne promjene temperature između bolesne i zdrave dojke ($>0,5^{\circ}\text{C}$) ispitivanih socio-demografskih i kliničkih varijabli prikazanih kroz kategorijske podatke: Fisherov egzaktni test.

		Značajna promjena temperature između bolesne i zdrave dojke (> 0,5°C)				P Fisherov egzaktni test
		Ne		Da		
		N	%	N	%	
Pušenje	Ne	59	85,5%	33	76,7%	0,311
	Da	10	14,5%	10	23,3%	
ER status	Negativan	12	17,4%	7	16,3%	1,000
	Pozitivan	57	82,6%	36	83,7%	
PR status	Negativan	15	21,7%	12	27,9%	0,500
	Pozitivan	54	78,3%	31	72,1%	
HER2 status	Negativan	52	75,4%	40	93,0%	0,022
	Pozitivan	17	24,6%	3	7,0%	



Slika 7. Odnos značajne promjene temperature između bolesne i zdrave dojke ($>0,5^{\circ}\text{C}$) i HER-2 statusa: Fisherov egzaktni test, $P=0,022$.

Odnos značajne promjene temperature između bolesne i zdrave dojke ($>0,5^{\circ}\text{C}$) ispitivanih socio-demografskih i kliničkih varijabli prikazanih kroz kvantitativne podatke prikazan je u Tablici 15. Ispitanice koje su imale značajnu promjenu temperature između bolesne i zdrave dojke imale su i značajno veći BMI: 30,0 (26,0-33,0) naprema 26,0 (24,0-31,0); $P=0,020$.

Tablica 15. Odnos značajne promjene temperature između bolesne i zdrave dojke ($>0,5^{\circ}\text{C}$) ispitivanih socio-demografskih i kliničkih varijabli prikazanih kvantitativnim podacima: Mann-Whitney U test.

Značajna promjena temperature između bolesne i zdrave dojke		N	Min	Max	Centile		
					25.	Medijan	75.
Dob (godine)	Ne	69	34,00	85,00	50,50	61,00	71,00
	Da	43	30,00	90,00	52,00	66,00	74,00
BMI (kg/m ²)	Ne	57	18,00	44,00	24,00	26,00	31,00
	Da	35	21,00	40,00	26,00	30,00	33,00
Ki indeks (%)	Ne	68	2,00	85,00	12,25	25,00	35,00
	Da	41	1,00	80,00	7,50	17,00	40,00
Površina najvećeg poprečnog presjeka tumora (mm ²)	Ne	69	20,00	2400,00	90,00	208,00	375,50
	Da	43	42,00	2862,00	110,00	216,00	460,00
Tm dubina (mm)	Ne	69	1,00	35,00	6,00	8,00	12,00
	Da	43	1,00	40,00	6,00	8,00	11,00

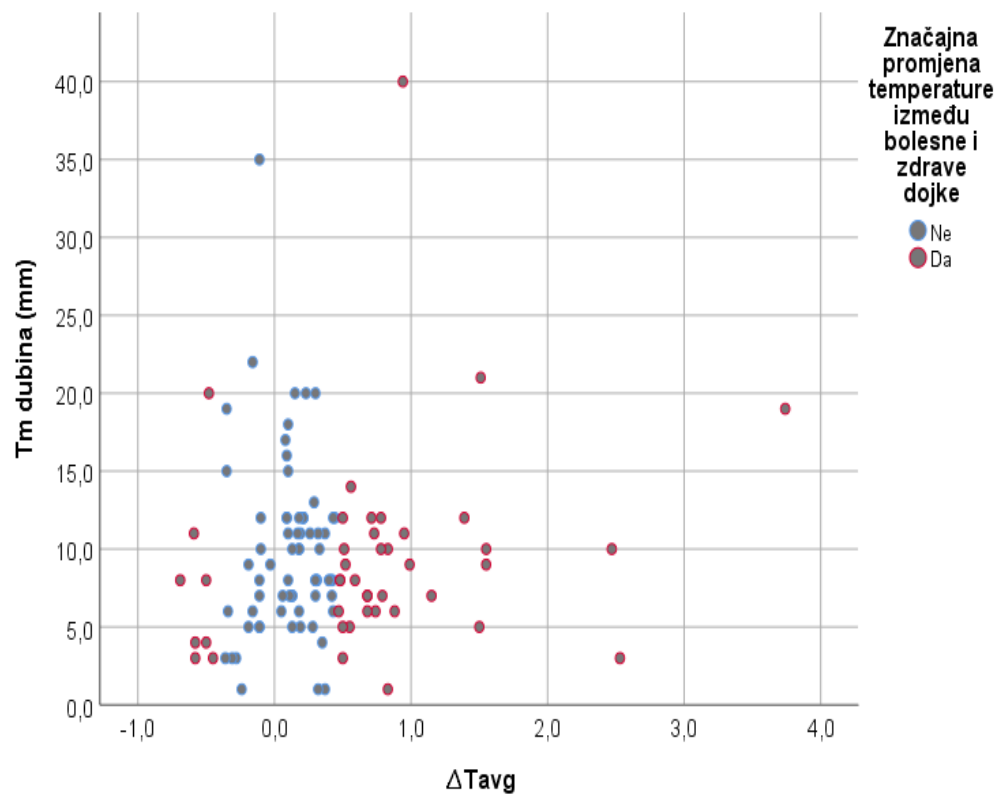
	Mann-Whitney U	Z	P
Dob (godine)	1285,000	-1,188	0,235
BMI (kg/m ²)	708,500	-2,330	0,020
Ki indeks (%)	1184,500	-1,312	0,189
Površina najvećeg poprečnog presjeka tumora (mm ²)	1363,000	-0,721	0,471
Tm dubina (mm)	1334,000	-0,898	0,369

Binarni logistički regresijski model predikcije značajne promjene temperature između bolesne i zdrave dojke ($>0,5^{\circ}\text{C}$) prikazan je u Tablici 16. Model je statistički značajan ($P=0,003$) te opisuje 32,6% varijance zavisne varijable (Nagelkerke $r^2=32,6\%$). Najjači značajni pozitivni prediktor predikcije značajne promjene temperature između bolesne i zdrave dojke ($>0,5^{\circ}\text{C}$) (kontroliran na utjecaj ostalih varijabli u modelu) bilo je pušenje s omjerom vjerojatnosti (*oddsratio* ili OR) od 5,20 (95%CI: 1,36-19,87; $P=0,016$), nakon kojeg je u pozitivnoj predikciji slijedio veći BMI sa OR 1,14 (95%CI: 1,02-1,26; $P=0,021$).

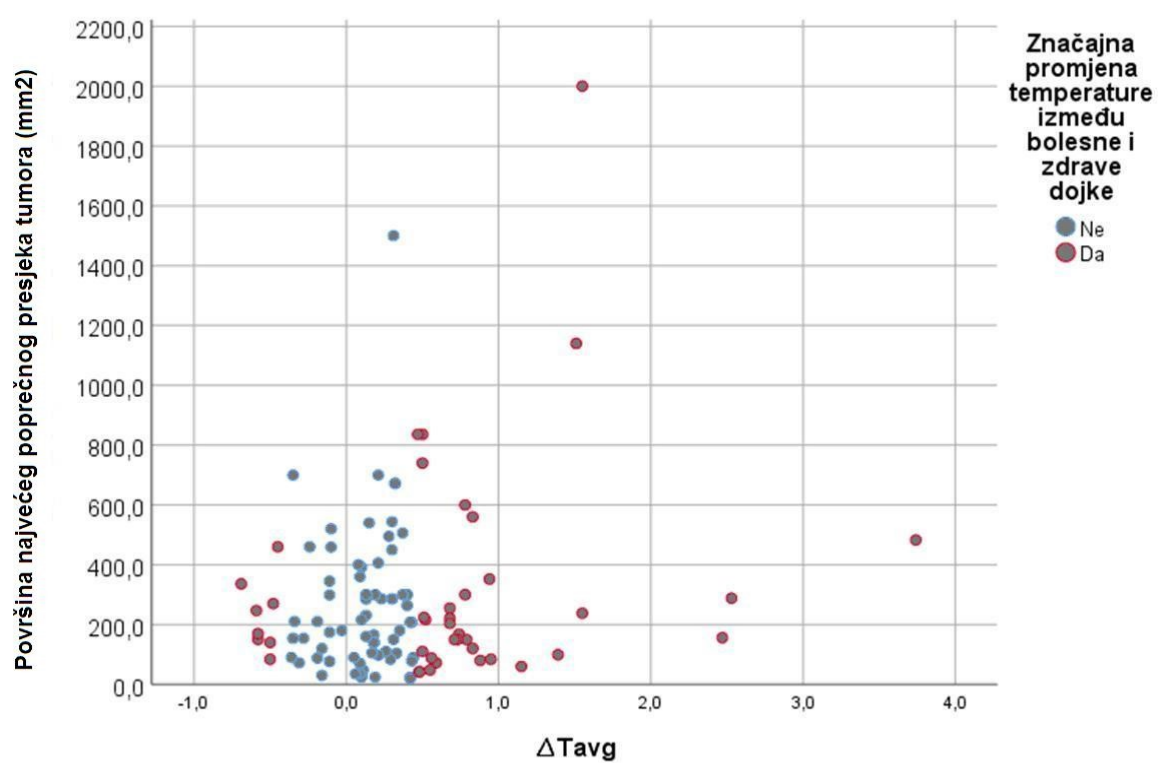
Kao značajni negativni prediktori (čimbenici koji smanjuju vjerojatnost pripadnosti skupini koja je imala značajnu promjenu temperature) izdvajaju se pozitivan HER2 status s OR: 0,13 te pozitivan PR status s OR: 0,11. To znači da pozitivan HER2 status smanjuje vjerojatnost za $1 / 0,13 = 7,69$ puta, a pozitivan PR status za $1 / 0,11 = 9,09$ puta, kontrolirano na utjecaj ostalih varijabli.

Tablica 16. Binarni logistički regresijski model predikcije značajne promjene temperature između bolesne i zdrave dojke ($>0,5^{\circ}\text{C}$).

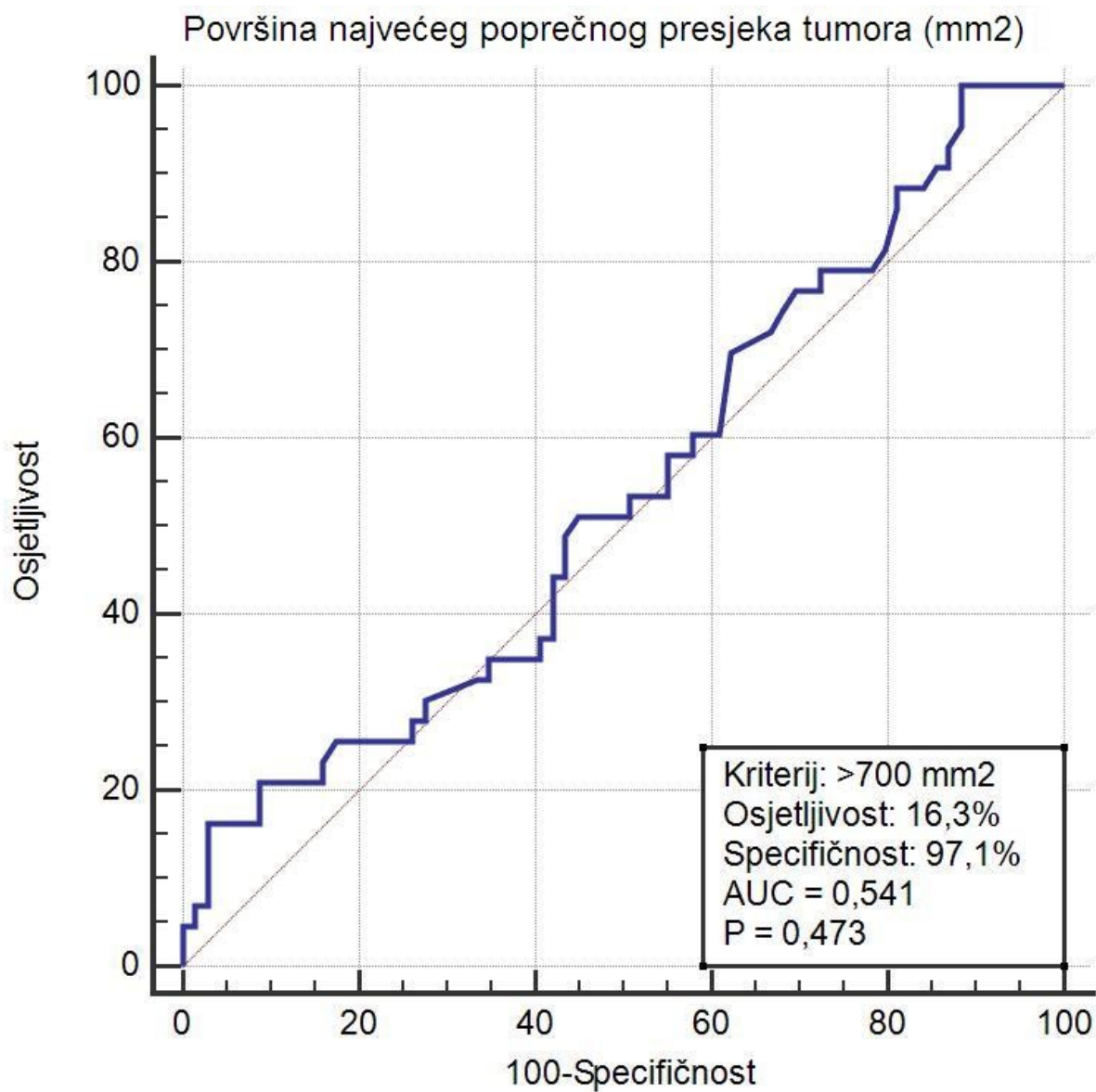
	OR	95% CI		P
		Donji	Gornji	
Pozitivan ER status	4,62	0,20	105,02	0,337
Pozitivan PR status	0,11	0,01	0,98	0,048
Pozitivan HER2 status	0,13	0,02	0,96	0,045
Veći Ki indeks (%)	0,98	0,94	1,03	0,409
Veća površina najvećeg poprečnog presjeka tumora (mm^2)	1,00	1,00	1,00	0,268
Veća dubina tumora (mm)	0,98	0,89	1,08	0,705
Starija dob (godine)	1,03	0,99	1,07	0,202
Pušenje	5,20	1,36	19,87	0,016
Veći BMI (kg/m^2)	1,14	1,02	1,26	0,021



Slika 8. Odnos značajne promjene prosječne temperature između bolesne i zdrave dojke ($>0,5^{\circ}\text{C}$) i dubine tumora.

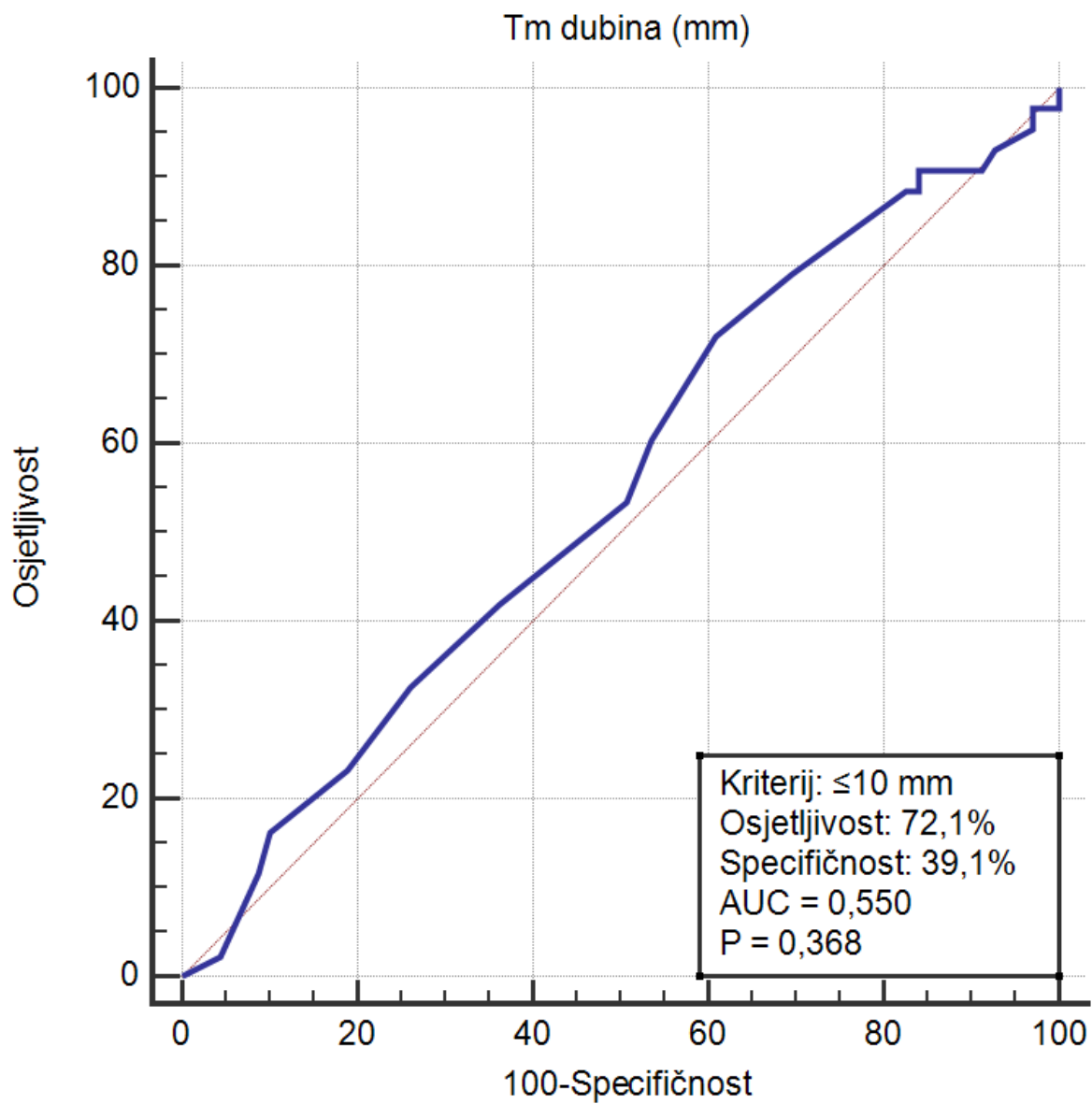


Slika 9. Odnos značajne promjene prosječne temperature između bolesne i zdrave dojke ($>0,5^{\circ}\text{C}$) i površina najvećeg poprečnog presjeka tumora.



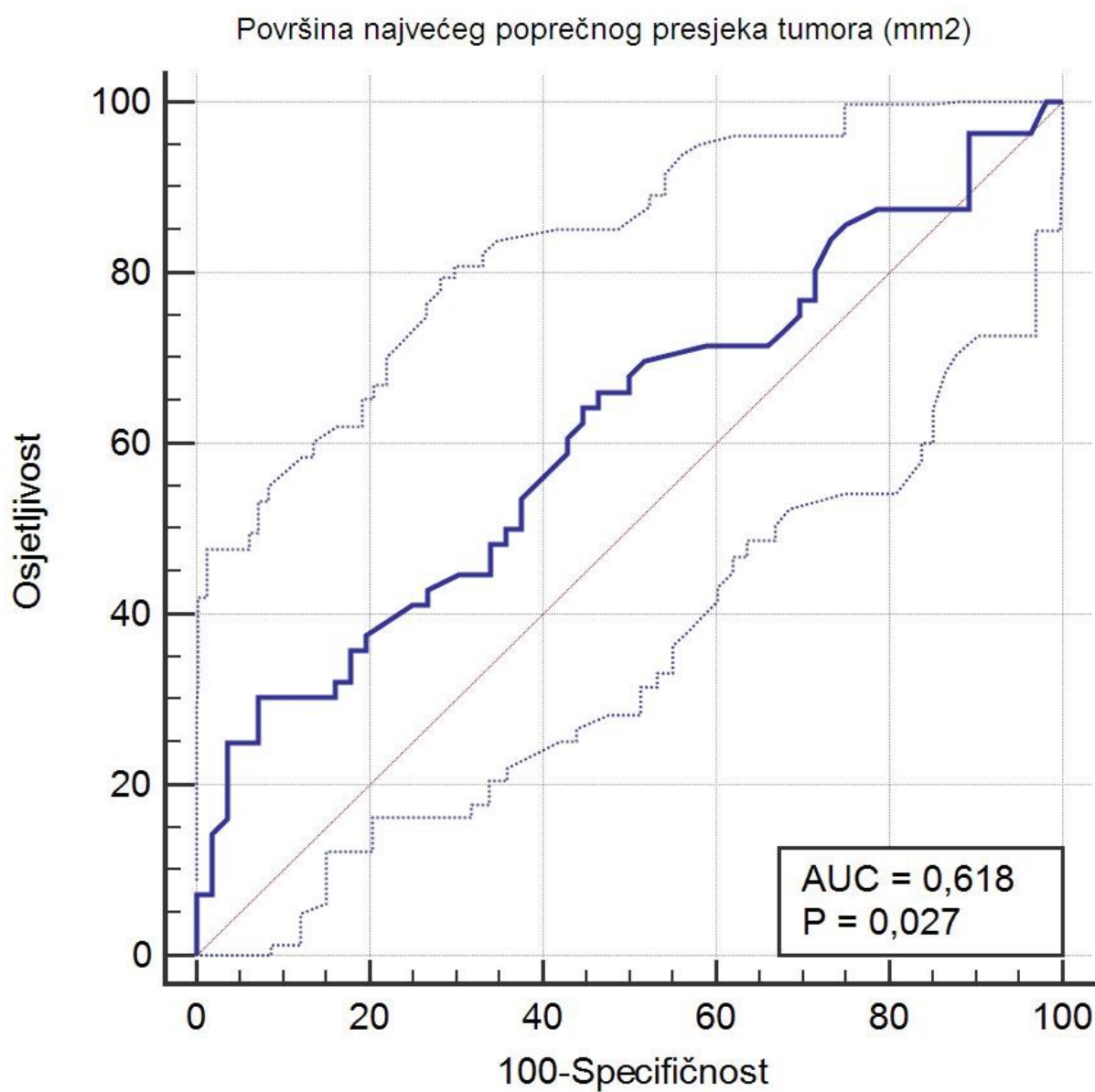
Slika 10. ROC analiza optimalne vrijednosti površina najvećeg poprečnog presjeka tumora u detekciji značajne promjene prosječne temperature između bolesne i zdrave dojke (>0,5°C).

ROC analizom kao vrijednost koja ima najbolji odnos osjetljivosti i specifičnosti u detekciji značajne promjene prosječne temperature između bolesne i zdrave dojke ($>0,5^{\circ}\text{C}$) izdvaja se kriterij $>700 \text{ mm}^2$. Obzirom da se površina ispod krivulje (area under the curve ili AUC) značajno ne razlikuje od referentne površine (0,5) ni optimalna vrijednost u detekciji značajne promjene temperature između bolesne i zdrave dojke nije statistički značajna.



Slika 11. ROC analiza optimalne vrijednosti dubine tumora u detekciji značajne promjene prosječne temperature između bolesne i zdrave dojke ($>0,5^{\circ}\text{C}$).

ROC analizom kao vrijednost koja ima najbolji odnos osjetljivosti i specifičnosti u detekciji značajne promjene temperature između bolesne i zdrave dojke ($>0,5^{\circ}\text{C}$) izdvaja se kriterij dubine tumora ≤ 10 mm. Obzirom da se površina ispod krivulje (area under the curve ili AUC) značajno ne razlikuje od referentne površine (0,5) ni optimalna vrijednost u detekciji značajne promjene temperature između bolesne i zdrave dojke nije statistički značajna.



Slika 12. ROC krivulja predikcije pripadnosti skupini s promjenom maksimalne temperature između bolesne i zdrave dojke ($>0,5^{\circ}\text{C}$) obzirom na površinu najvećeg poprečnog presjeka tumora u mm².

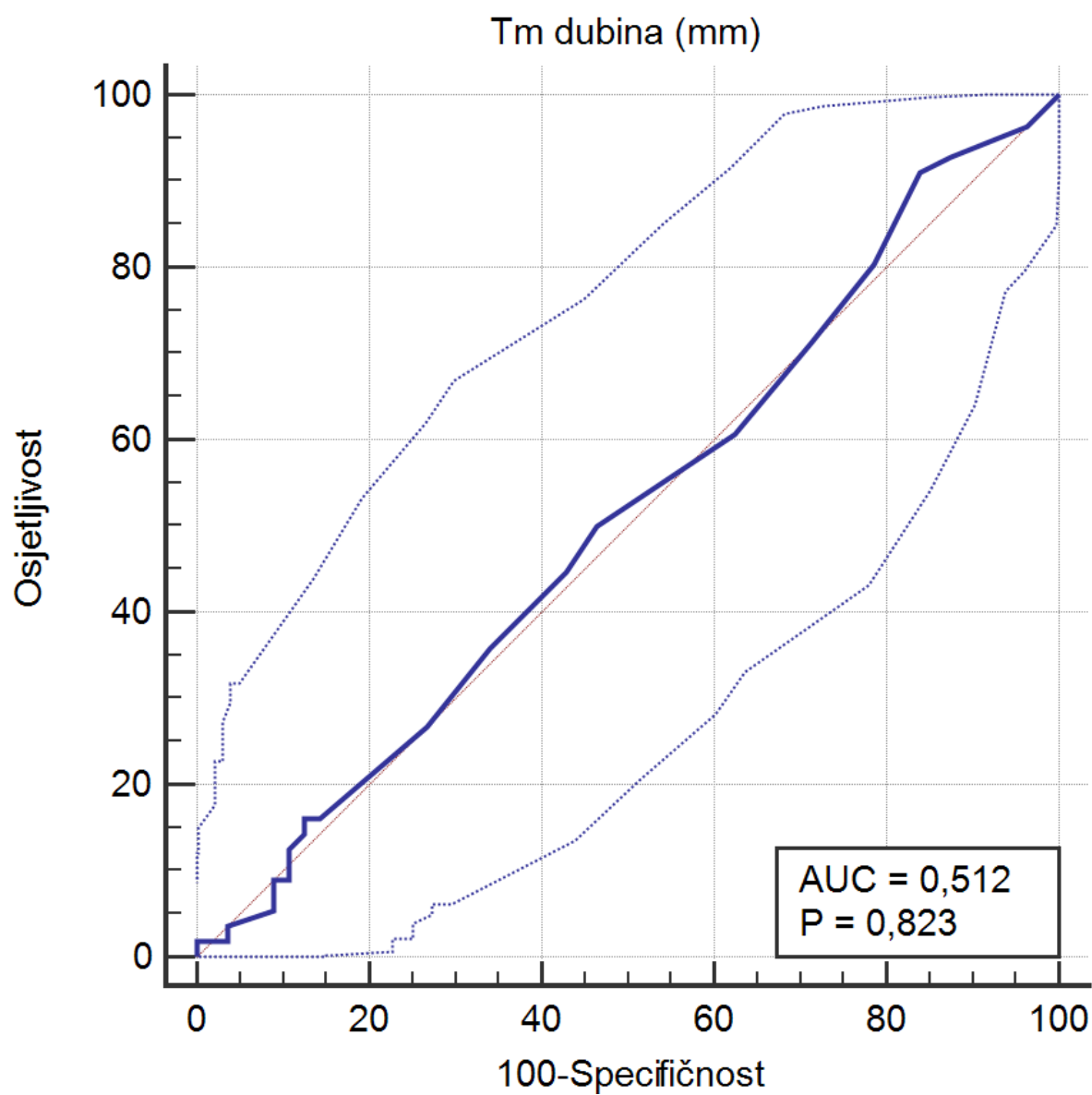
Tablica 17. Parametri ROC krivulje predikcije pripadnosti skupini s promjenom većom od 0,5°C između maksimalne temperature bolesne i zdrave dojke obzirom na površinu najvećeg poprečnog presjeka tumora u mm².

Područje ispod krivulje (AUC)	0,618
Standardna greška	0,0533
95% CI	0,522 to 0,708
z statistika	2,216
Razina značajnosti P (Area=0.5)	0,0267

Youdenov indeks

Youdenov indeks J	0,2321
Povezan kriterij	>460 mm ²
Osjetljivost	30,36%
Specifičnost	92,86%

ROC analizom kao vrijednost koja ima najbolji odnos predikcije promjenom maksimalne temperature između bolesne i zdrave dojke (>0,5°C) obzirom na površinu najvećeg poprečnog presjeka tumora u mm² izdvaja se kriterij veličina tumora **>460 mm²** što se prikazalo kao statističku značajno (**P=0,0267**).



Slika 13. ROC krivulja predikcije pripadnosti skupini s promjenom maksimalne temperature između bolesne i zdrave dojke većom od 0,5°C obzirom na dubinu tumora u mm.

Tablica 18. Parametri ROC krivulje predikcije pripadnosti skupini s promjenom maksimalne temperature između bolesne i zdrave dojke većom od 0,5°C obzirom na dubinu tumora u mm.

Područje ispod krivulje (AUC)	0,512
Standardna greška	0,0549
95% CI	0,416 to 0,608
z statistika	0,224
Razina značajnosti P (Area=0.5)	0,8230

Youdenov indeks

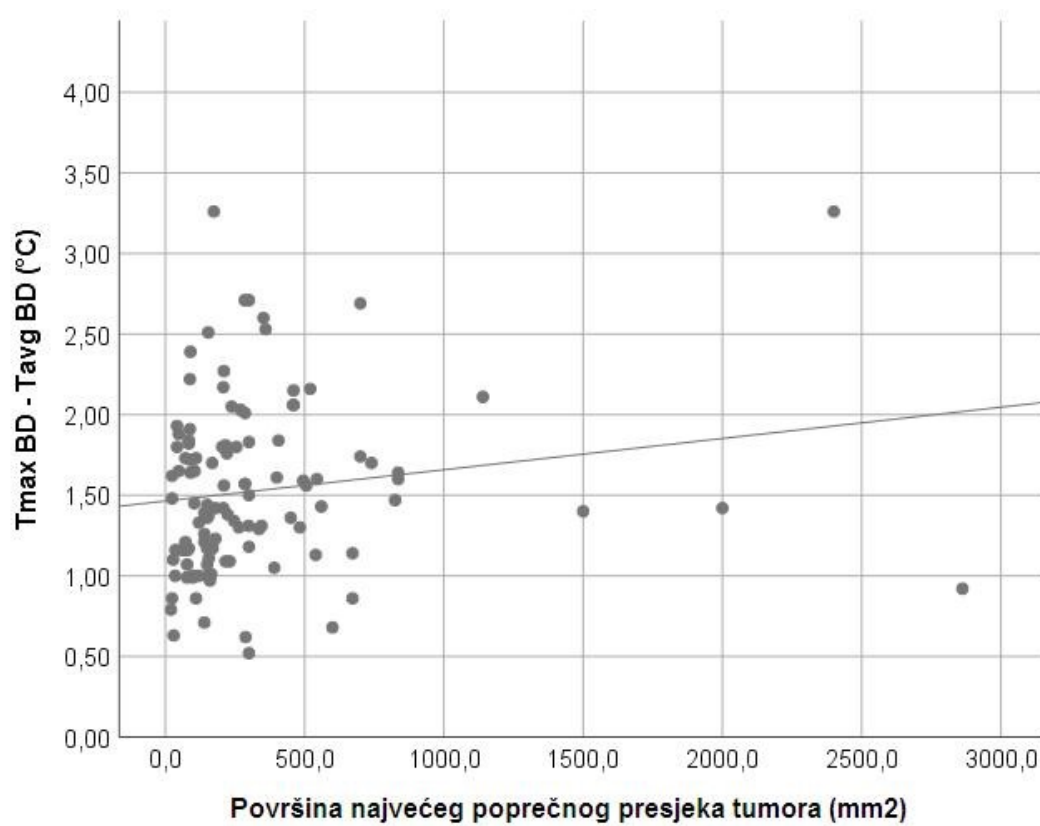
Youdenov indeks J	0,07143
Povezan kriterij	<4mm
Osjetljivost	91,07
Specifičnost	16,07

ROC analizom kao vrijednost koja ima najbolji odnos osjetljivosti i specifičnosti u detekciji značajne promjene maksimalne temperature između bolesne i zdrave dojke (>0,5°C) obzirom na dubinu tumora u mm izdvaja se kriterij <4 mm. Obzirom da se površina ispod krivulje (area under the curve ili AUC) značajno ne razlikuje od referentne površine (0,5) ni optimalna vrijednost u detekciji značajne promjene temperature između bolesne i zdrave dojke nije statistički značajna.

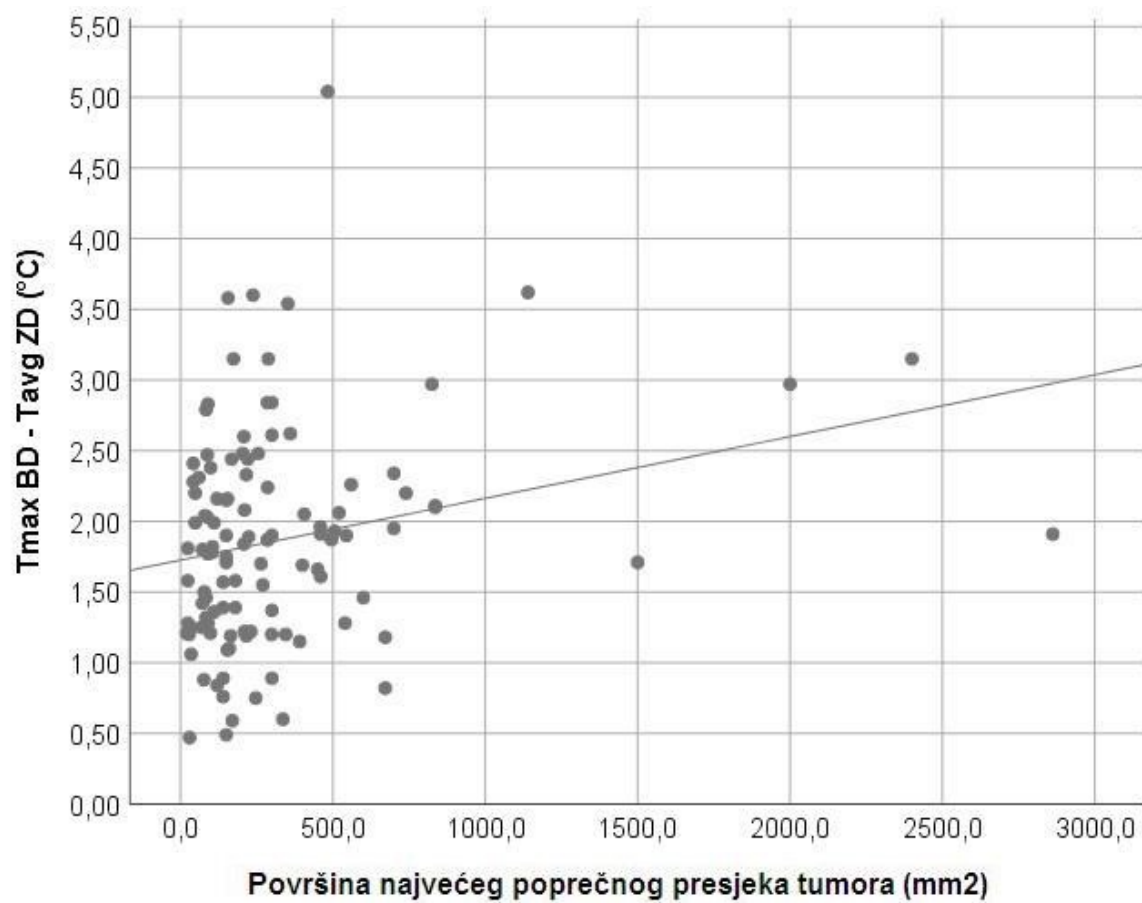
Tablica 19. Spearmanov korelacijski koeficijenti između razlike termografskih karakteristika Tmax-Tavg bolesne dojke i Tmax bolesne dojke - Tavg zdrave dojke u odnosu na površinu najvećeg poprečnog presjeka tumora i dubinu tumora.

		Površina najvećeg poprečnog presjeka tumora (mm ²)	Tm dubina (mm)
Tmax BD - Tavg BD	Korelacijski Koeficijent	0,200	0,010
	P	0,035	0,916
	N	112	112
Tmax BD - Tavg ZD	Korelacijski Koeficijent	0,240	0,067
	P	0,011	0,483
	N	112	112

Postoje značajne pozitivne korelacije površine tumora s Tmax BD - Tavg BD (**P=0,035**) te Tmax BD - Tavg ZD (**P=0,011**) dok tih značajnosti nije bilo s dubinom tumora (Slika 14 i 15).



Slika 14. Korelacija između razlike Tmax i Tavg bolesne dojke u odnosu na površinu najvećeg poprečnog presjeka tumora.



Slika 15. Korelacija između razlike Tmax bolesne dojke i Tavg zdrave dojke u odnosu na površinu najvećeg poprečnog presjeka tumora.

6. RASPRAVA

Rak dojke je najčešći zloćudni tumor u žena i vodeći uzrok smrtnosti od raka (138). Incidencija mu je u stalnom porastu, a može nastati u svim dijelovima dojke. Opisano je preko 20 različitih vrsta karcinoma (47, 49, 51, 70, 139). Najučestaliji je karcinom duktalnog epitela (140). Unatoč napretku u ranoj dijagnozi i liječenju, taj karcinom i dalje predstavlja jedan od vodećih uzroka morbiditeta i smrtnosti (70).

Specifičnost dijagnostičkih metoda odnosi se na točnost pozitivne dijagnoze, a osjetljivost na mjeru učestalosti kojom se otkriva tumor. Što je veća osjetljivost, vjerojatnost otkrivanja tumora kod pacijenta je veća. Što je veća specifičnost, veća je vjerojatnost da će pozitivni nalaz biti istinit. Razvijene su različite metode oslikavanja usmjerene na poboljšanje osjetljivosti i specifičnosti za otkrivanje raka dojke.

U praksi mamografija se trenutno smatra zlatnim standardom probira na karcinom dojke. Ostale metode otkrivanja karcinoma dojke uključuju UZV i MR. Važno je napomenuti kako niti jedan od navedenih modaliteta oslikavanja nije u potpunosti podoban identificirati i karakterizirati sve abnormalnosti dojke, stoga i dalje postoji potreba za kombinacijom više modaliteta oslikavanja (141).

Mamografija koristi rendgenske zrake pri oslikavanju dojki i najvažnija je metoda za otkrivanje i dijagnosticiranje invazivnog karcinoma dojke. Pojedini autori (142) tvrde da MMG nema dovoljan potencijal u otkrivanju karcinoma u ranim stadijima, i da najveći doprinos ima kao metoda probira (143-145).

Drugi autori tvrde da su karcinomi dojke čija je dijagnoza postavljena mamografskim pregledom veličinom manji i kako imaju povoljnije histološke i biološke značajke nego tumori dijagnosticirani u periodu između mamografskih pregleda ili drugih metoda (146-151).

Carney i suradnici analizirali su rezultate sedam populacijskih studija probira u Sjedinjenim Američkim Državama te su na temelju 463372 probirnih mamograma izračunali njenu prosječnu osjetljivost koja je iznosila 75% i specifičnost 92,3% (152). Slične je rezultate imao Hofvind sa suradnicima koji je utvrdio osjetljivost mamografije od oko 74% i specifičnost između 90,6% i 97,8% (153).

Druga standardna dijagnostička metoda za rano otkrivanje karcinoma dojke je ultrazvuk. Ta metoda je brza i povoljna i koristi se kao dodatak probirnoj mamografiji, a može se koristiti i kao ciljani dijagnostički pregled kojim se oslikava područje od interesa. Učinkovito razlikuje ciste, solidne, dobroćudne i maligne tvorbe (9, 71, 81, 84, 87). Iako ultrazvuk, u usporedbi s mamografijom, otkriva dodatna tri do četiri invazivna karcinoma dojke na 1000 žena u populaciji s povećanim rizikom, ima značajan nedostatak jer zahtijeva dobro obučenog stručnjaka za interpretaciju nalaza. Kriteriji za interpretaciju su promjenljivi i nerijetko subjektivni stoga se mikrokalcifikacije, koje upućuju na karcinom dojke ili prekancerozne promjene tkiva dojke, ne uočavaju se jednakomjerno (155).

Autori poput Teha i Wilsona tvrde kako nema dovoljno dokaza za uporabu ultrazvuka kao metode probira na karcinom dojke. Svoje tvrdnje temeljili su na rezultatim njihovog istraživanja koje je uključivalo asimptomatske žene koje su podvrgnute probirnom ultrazvuku dojki. Utvrdili su kako ultrazvuk dojki ima neprihvatljivo visok postotak lažno pozitivnih i lažno negativnih nalaza. (156). Rezultati sličnih studija podupiru navedenu tvrdnju upućujući na veću stopu lažno pozitivnih nalaza na ultrazvučnim pregledima dojki u usporedbi s mamografijom (81-87).

Irwig je sa suradnicima proveo sustavni pregled literature o učinkovitosti novih metoda probira na karcinom dojke. Analizirajući solidne tvorbe dojki, utvrdio je kako je od 2,4-12,9% bilo lažno pozitivnih nalaza (83).

U razvijanom svijetu, MR dojki je, široko korištena metoda za rano otkrivanje karcinoma dojke (156). Dosadašnji rezultati smatraju MR značajnim napretkom kao metodom probira populacije pod povećanim rizikom, budući da MR ima veću prostornu i vremensku razlučivost i bolji omjer signala i prisutnih smetnji u usporedbi s drugim metodama probira (157). Ograničenja ove metode su ta da se ne mogu zadovoljavajuće dijagnosticirati duktalni karcinomi in situ, što dovodi do učestalih lažno pozitivnih nalaza, te visoka cijena u odnosu na već navedene druge metode (158). Slične rezultate pokazali su Raikhlin i suradnici retrospektivnom analizom 650 visokorizičnih žena koje su podvrgnute probiru magnetskom rezonancom i mamografijom. Ustanovili su da je MR metoda imala znatno veću osjetljivost od mamografije (92.3% vs 30.8%), ali nižu specifičnost (85.9% vs 96.8%) (159).

Kada se uspoređuju sve tri metode, rezultati višestrukih studija na temu ranog otkrivanja karcinoma dojke upućuju na prosječnu osjetljivost za ultrazvuk, mamografiju i MR od 82-95%, 66-95% i 81-89%. Dok je specifičnost za UZV, MMG i MR iznosila između 66-84%, 89-98% i 68-90% (75,76).

Unatoč utvrđenim prednostima MMG, UZV i MR prisutni su i određeni nedostaci ovih metoda, uključujući različite stope osjetljivosti i specifičnosti, visoke troškove, ionizirajuće zračenje s nezanemarivim zdravstvenim rizicima i potrebu za iskusnim liječnicima u kvalitetnom očitavanju radioloških nalaza. Također, najkorištenije postojeće dijagnostičke metode kao što su MMG i UZV oslikavaju isključivo morfološke promjene u dojci a sumnju na karcinom pobudit će tek kada prisutna tvorba dosegne određenu veličinu. Stoga postoji potreba za nadopunom postojećih tehnika oslikavanja koje bi uz morfološke, analizirali i druge karakteristike kao npr. elektromagnetska svojstva tkiva, što predstavlja osnovu termografije.

U 1956. godini Lawson je bio jedan od prvih istraživača koji je koristio površinsku temperaturu kože dojke u svrhu otkrivanja karcinoma dojke (106). Lawson i Chughtai (116) su

1963. godine objavili rad u kojem su uspoređivali površinsku temperaturu regije koja okružuje tumor dojke i ustanovili da je za oko 2°C viša od površinske temperature iste regije na kontralateralnoj, zdravoj, dojki te da se karcinom dojke može detektirati u ranim stadijima. Slične rezultate objavio je i Davisonetal. (160) koji je 1972. godine zaključio kako se termografijom može prikazati karcinom dojke dok je još u najranijim stadijima te je tvrdio kako bi se ova metoda mogla koristiti u svrhu probira na karcinom dojke.

Američka agencija za hranu i lijekove je 1982. godine je, temeljeno na preliminarnim Gautherie-ovim rezultatima o povezanosti površinskih temperatura kože dojke i prisutnih malignih tumora, odobrila termografiju kao pomoćnu metodu za otkrivanje karcinoma dojke uz mamografiju (161).

Danas i dalje postoje podijeljena mišljenja u zdravstvenoj zajednici o korisnosti termografije kao metode probira ili dijagnostičke metode za karcinom dojke, pri čemu neki autori zagovaraju korist ove metode (161-166), dok su drugi suprotnog stava (134, 167-172). To se uglavnom odnosi na velike razlike u specifičnosti i osjetljivosti utvrđenih od strane različitih autora.

U jednoj takvoj studiji, provedeno je sustavno pretraživanje sedam biomedicinskih baza podataka pod vodstvom Vreugdenburg-a. U navedenoj studiji utvrđen je široki raspon osjetljivosti (0.25- 0.97) i specifičnost (0.12-0.85) digitalne termografije sa zaključkom kako nema dovoljno dokaza za uporabu termografije u svrhu metode probira na karcinoma dojke (169).

Sajadi i sur. (170) donijeli su slične zaključke s tvrdnjom kako termografija nema prihvatljivu dijagnostičku vrijednost u usporedbi s drugim dijagnostičkim modalitetima. U multicentričnoj studiji koju je proveo Pariska sa suradnicima (173), 769 pacijentica je prije biopsije dojke oslikano pomoću digitalne termografije; učinjeno je ukupno 875 biopsija i

utvrđeno je da je osjetljivost termografije iznosila 97%, a specifičnost samo 14%, dok je Aora sa suradnicima (117) utvrdio osjetljivosti od 97% i specifičnost od 44%.

Rezultati rada autora Wishart i njegovih suradnika (168) pokazali su kako je termografija učinkovita u žena mlađih od 50 godina uz visoku osjetljivost od 78% i specifičnost od 75%. Zaključili su kako smanjena vaskularnost dojki starijih žena, osobito onih u dobi iznad 70 godina, može biti uzrok loših rezultata termografije u ovoj skupini bolesnica.

Omranipour sa suradnicima (127) usporedili su točnost mamografije i termografije u otkrivanju karcinoma dojke. U njihovu prospektivnu studiju uključili su 132 pacijenta i otkrili da su osjetljivost i specifičnost mamografije 80,5%, odnosno 73,3% te 81,6% i 57,8% za termografiju. Prasad i suradnici (167) u njihovoj studiji su imali pozitivnije rezultate. Oni su ustanovili u skupini od 65 bolesnica s karcinomom dojke da je dijagnoza, odnosno karcinom utvrđen u 60 bolesnica (92,31%) pomoću termografije a u 62 (95,38%) pomoću MMG. U navedenom istraživanju u 3 bolesnice kod kojih mamografijom nije nađena prisutnost karcinoma, detektiran je termografijom.

Kada su Yao i suradnici (163) proučavali utjecaj veličine tumora na termografske karakteristike, ustanovili su da je osjetljivost i specifičnost infracrvene termografije veća nego kod mamografije i ultrazvuka u lezijama manjim od 2 cm promjera, a da je mamografija imala bolju dijagnostičku točnost samo kod lezija većih od 2 cm promjera.

Rezultati naše studije pokazuju kako samo površina najvećeg poprečnog presjeka invazivnog dukalnog karcinoma dojke utječe na njezine termografske karakteristike. Postoji mnogo potencijalnih objašnjenja za postizanje takvih rezultata, od kojih su mnogi razmatrani u dosadašnjoj opširnoj literaturi o čimbenicima koji utječu na termografiju dojki. Mehanizmi koji utječu na promjene temperature površine dojke između bolesnih i zdravih dojki svode se na dva različita uzročna čimbenika; povećana proizvodnja dušikovog oksida izazvana

tumorom koja rezultira vazodilatacijom (povećana metabolička aktivnost) i neo-angiogeneza u tumorima dojke (povećana vaskularnost) (116, 118, 120, 123).

Guidi i Schnitt u svom su radu o pre-invazivnom raku dojke izvijestili da žene s povećanim brojem mikro-vaskularnih struktura u dojka imaju čak sedam puta veći rizik od razvoja raka dojke u usporedbi sa ženama s normalnom gustoćom mikro-vaskularnih struktura (123). Gamagami (126) proveo je kliničku studiju na bolesnicama s karcinomom dojke koristeći mamografiju i infracrvenu termografiju. Izvijestio je da se povećana vaskularnost i hipertermija mogu naći u 86% nepalpabilnih karcinoma dojke. Autor je također istaknuo da 15% nepalpabilnih karcinoma koje nisu vizualizirane mamografijom, otkriveni su infracrvenom termografijom. Neki autori tvrde da nalaz termografije može biti patološki 8-10 godina prije nego što mamografija može prikazati masu u tijelu pacijenta (174). Slični rezultati pronašli su Gautherie i Gross koji su proveli kliničku studiju na gotovo 58.000 bolesnika i ustanovili da zdravi bolesnici s patološkim termogramima imaju veći rizik od razvoja karcinoma (175).

Faustino-Rocha i suradnici su u istraživanju kemijski induciranih tumora mliječnih žlijezda u štakora utvrdili da maksimalna temperatura tumora i toplinska amplituda određena termografijom značajno koreliraju s volumenom tumora (176). Nekoliko je autora objavilo slične rezultate u kojima su pokazali izravnu povezanost između veličine tumora i patološkog termograma (177, 178). Važno je napomenuti kako određeni autori tvrde da tumorom izazvano širenje topline na površinu kože nije isključivo ovisno o veličini tumora, nego i od udaljenosti tumora od kože. Utjecaj veličine i lokacije tumora kao primarnog čimbenika koji utječe na površinsku temperaturu dojke istraživale su mnoge studije s različitim rezultatima (141, 178, 179, 180-184). Za razliku od naše studije gdje se istraživalo površina najvećeg poprečnog presjeka tumora u mm^2 , ostali autori su koristili veličinu tumora u mm. Lu sa suradnicima (178) utvrdio je da je razlika u površinskoj temperaturi između normalne i

bolesne dojke bila 1,72 °C za tumore udaljene 2 cm i 0,1 °C za tumore udaljene 5 cm od površine kože. Uz navedeno, Amri je sa suradnicima ustanovio porast temperature površine kože tumorom zahvaćene dojke od 0,2-1,2 °C za tumore promjera 10-30 mm koji se nalaze na dubini do 20 mm od površine. Također su utvrdili da za tumore smještene na dubini od 10 mm porast veličine tumora s 10 mm na 30 mm dovodi do porasta temperature kože za 0.2°C (180). Da je dubina tumora dojke dominantni čimbenik koji utječe na površinsku temperature zahvaćene dojke utvrđeno je i od strane nekoliko drugih autora (141, 181).

Slične zaključke donijeli su Jiang i suradnici (182) koji su pokazali da dubina tumora ima veći utjecaj na promjenu temperature površine u odnosu na promjer tumora. Otkrili su da tumori koji se nalaze na dubini do 20 mm od površine dovode do porasta temperature tumorom zahvaćene dojke u odnosu na zdravu dojku za u oko 1,5 °C. Pored navedenog, tumori veličine od 10 do 30 mm smješteni na dubini do 20 mm dovodi do promjene temperature za oko 0,1 °C. Primijećeno je da tumori s dubinom većom od 20 mm dovode do neznatne površinske temperaturne razlike između zdrave i bolesne dojke.

U jednoj je studiji utvrđeno da su karcinomi dojke koji se nalaze blizu površine kože, na dubini od 5 mm do 18 mm, izazvali porast temperature kože koja je rasla kako se dubina smještaja tumora smanjivala a veličina tumora povećavala, no tumori na dubini od 36 mm do 49,5 mm, doveli su do površinske temperature s hladnom površinom oko karcinoma. Autori su primijetili da se ovo hladno područje povećavalo kako se dubina tumora smanjivala a veličina povećala. Taj je fenomen objašnjen većim protokom krvi u tumoru što ima učinak hlađenja (183).

Ng i Sudharsan su, analizirajući njihove bolesnike, numerički prikazali nastanak toplije regije na površini iznad tumora. Utvrdili su najmanji odnos promjera i dubine tumora (1:3) koji može dovesti do promjene površinske temperature jer je promjena temperature kože bila teško uočljiva kod tumora promjera 10 mm na dubini od 30 mm od površine (184).

Provedena istraživanja o utjecaju dubine i veličine tumora pokazuju značajne razlike u površinskim temperaturama. Međutim, većina radova je zaključila da se termalni utjecaj tumora, da promjeni površinsku temperaturu gubi kod tumora koji se nalaze na određenim dubinama. Također, razlika u površinskoj temperature je veća što je tumor bliži površini kože s maksimalnim razlikama u temperature između zdrave i tumorom zahvaćene dojke koje se kreću između 0,6 i 1,5 °C (141).

U radu koji je objavljen od strane Sterns i sur. ustanovljena je značajna povezanost između patološkog termograma dojki i dobi, stadija karcinoma, statusa limfnog čvora, veličine, stadij karcinoma i statusa estrogenskog receptora, ali da termografija nije neovisni prognostički indikator (178). Head JF i sur. utvrdili su da je veličina tumora i ekspresija tumorskih antigena povezanih s proliferacijom Ki-67 povezana s patološkim termogramom. Kao i u našoj studiji, utvrdili su da status receptora (progesteronskih ili estrogenskih) nije pokazao jasan povezanost s termografskim rezultatima (119). Međutim, drugačije rezultate objavili su Zore i sur. Ustanovili su da veličina tumora nema utjecaja na porast temperature kože. Umjesto navedenog, tvrde da je povišena temperature tumorom zahvaćene dojke bila više ovisna o imunohistokemijskim fenotipovima tumora nego bilo koji drugi čimbenik. Utvrdili su da je najveći porast temperature u zahvaćenoj dojci zamijećen u tumorima pozitivnih na HER-2, negativnih na PR i visokim Ki-67 (185).

Posljednjih 50 godina medicinskom su termografijom provedena opsežna istraživanja mogućnosti otkrivanja i razlikovanja raka dojke. Teorijska podloga tih istraživanja je činjenica da je angiogeneza ključni faktor razvoja karcinoma (49, 124). Osnova na kojoj se termografijom utvrđuju prekanceroze i maligni tumori temelji se na teoriji prokrvljenosti i neoangiogeneze koja je neophodna za održavanje povećanog metabolizma staničnog rasta i množenja (127-130).

Uz rastuću potrebu i želju za što ranijim otkrivanjem raka, postoji veliki interes za stalnim unaprjeđenjem dijagnostičkih metoda i tehnika snimanja kojim bi se mogle prikazati i interpretirati metaboličke, imunološke i vaskularne promjene povezane s ranim rastom karcinoma.

U radovima u kojima se je termografijom istraživalo elektromagnetsko zračenje tkiva dojke, uglavnom se je mjerio isključivo promjer tumora. Do sada nije jasno definirana minimalna veličina karcinoma dojke koja dovodi do statistički značajne razlike temperature tumorom zahvaćene i zdrave dojke. Istraživanja koja su do sada provedena pokazala su različite rezultate i istraživači se nisu usuglasili kada je u otkrivanju i detekciji raka dojke opravdana uporaba medicinske termografije. Cilj ovog istraživanja nije bio analizirati termografiju kao dijagnostičku metodu, već utvrditi termografske parametre koji mogu poslužiti kao osnova za kliničko istraživanje.

Nađena je značajna pozitivna korelacija između:

-Razlike maksimalne temperature ($\Delta T_{\max}$) bolesne i zdrave dojke ($P < 0,001$) (Tablica 6).

-Razlike prosječne temperature (ΔT_{avg}) bolesne i zdrave dojke ($P < 0,001$) (Tablica 8).

-Razlike maksimalne i minimalne temperature bolesne te zdrave dojke ($T_{\max} - T_{\min}$ BD/ZD) obzirom na zahvaćenost dojke tumorom ($P < 0,001$) (Tablica 9).

Nađena je značajna pozitivna korelacija površine najvećeg poprečnog presjeka tumora i maksimalne temperature (Tmax) (Tablica 17). Tumori s površinom najvećeg poprečnog presjeka $>460\text{mm}^2$ utječu na maksimalnu temperaturu bolesne dojke u odnosu na zdravu ($P=0,0267$).

Obzirom da ostali ciljevi istraživanja nisu mogli biti ispunjeni, proširen je spektar statistike koje je pokazao da neki dodatni parametri mogu usmjeriti na moguće signifikantne razlike između bolesne i zdrave dojke.

Nađena je značajna pozitivna korelacija površine najvećeg poprečnog presjeka tumora s Tmax BD - Tavg BD te Tmax BD - Tavg ZD, dok takve korelacija nije bilo s dubinom tumora (Tablica 19). Osjetljivost metode upotrebom razlike maksimalne temperature bolesne dojke i prosječne temperature zdrave dojke je 98,2%, a upotrebom razlike maksimalne temperature bolesne dojke i prosječne temperature bolesne dojke 100%. Međutim, neki rezultati upućuju da maksimalna temperatura bolesne dojke, a jednako tako i zdrave dojke u odnosu na prosječnu temperaturu iste dojke značajno nadilazi graničnu vrijednost od $0,5^\circ\text{C}$. Stoga, postoji velika heterogenost temperature unutar iste dojke, bila ona zdrava ili bolesna i nije moguće iz nalaza termografije zaključiti koja je dojka zdrava, a koja bolesna.

U dosadašnjim istraživanjima postoje velike razlike u termografskim parametrima koji su analizirani. Dok većina autora (167,179,186-192) kao graničnu vrijednost promjene temperature uzima vrijednost od 0.5 stupnjeva C, u odabiru termografskih parametara ne postoji takvo suglasje. Neki autori promatraju razliku maksimalnih temperatura dojki (119,161,164,167,171,181,185,192), drugi razlike srednjih temperatura dojki (117,119,161,164,165,171,178,181,183,185,187,188,192), a manji broj autora u analizi termograma koristi razlikama maksimalne i minimalne temperature iste dojke (168).

7. ZAKLJUČAK

- Postoji značajna razlika maksimalne temperature ($\Delta T_{\max}$) bolesne i zdrave dojke u bolesnica s dokazanim karcinomom dojke.
- Postoji značajna razlika prosječne temperature (ΔT_{avg}) bolesne i zdrave dojke.
- Postoji značajna razlika raspona maksimalne i minimalne temperature bolesne i zdrave dojke ($T_{\max} - T_{\min}$ BD/ZD) obzirom na zahvaćenost dojke tumorom.
- Zbog izrazite heterogenosti rezultata i velikog preklapanja termografski mjerene temperature bolesne i zdrave dojke nismo dokazali razlikovnu vrijednost sa zadovoljavajućom dijagnostičkom točnošću
- Udaljenost invazivnog karcinoma dojke od kože nema statistički značajni utjecaj na termografske karakteristike između bolesne i zdrave dojke .
- Minimalna veličina površine najvećeg poprečnog presjeka tumora koja može izazvati značajnu razliku maksimalne temperature između bolesne i zdrave dojke je 460mm^2 .
U bolesnica s duktalnim invazivnim karcinomom dojke, status estrogenskih, progesteronskih, HER2 receptora te vrijednost Ki67 nema statistički značajni utjecaj na razliku u temperaturi između bolesne i zdrave dojke.
- U ovom istraživanju utvrđeno je samo minimalna veličina površine najvećeg poprečnog presjeka tumora (460mm^2) kao jedini termografski parametar koji utječe na termografske karakteristike dojke. Ostali istraženi termografski parametri ne mogu poslužiti kao osnova za kliničko istraživanje.
- Termografija nije pouzdana metoda u otkrivanju duktalnog invazivnog karcinoma dojke u žena.

8. KRATKI SADRŽAJ NA HRVATSKOM JEZIKU

Karcinom dojke je najčešća ženska onkološka bolest diljem svijeta i najčešći je uzročnik smrtnosti od svih vrsta karcinoma u žena. Prema Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji, Hrvatska se u Europi, a tako i u svijetu, nalazi u vrhu mortaliteta. Etiologija invazivnog duktalnog karcinoma dojke je multifaktorska i uključuje širok raspon unutarnjih i vanjskih čimbenika kao što su obiteljsko nasljeđe, prehrana i pretilost, pušenje, hormonska terapija / oralni kontraceptivi, rana menarha, i kasna menopauza. Rano otkrivanje karcinoma dojke se temelji na 3 radiološke pretrage (ultrazvuk, mamografija i magnetska rezonanca) ali njihova osjetljivost i specifičnost variraju između institucija i zemalja. Postojeće dijagnostičke metode zapažaju morfološke promjene u dojkama i otkrit će tumor kada dosegne određenu veličinu. Unatoč naprednim metodama rano otkrivanje invazivnog karcinoma dojke, incidencija i mortalitet ove bolesti dalje raste. Stoga, postoji potreba za novim dijagnostičkim metodama koje bi pored morfoloških istraživale i druge karakteristike tumorskog tkiva, kao što su elektromagnetne karakteristike što predstavlja temelj termografskog snimanja.

U istraživanje je uključeno 112 uzastopnih bolesnica s histološki potvrđenim duktalnim invazivnim karcinomom dojke, dijagnosticiranim core biopsijom u KBC Zagreb (Listopad 2017- Kolovoz 2018.). Prije biopsije, učinjena je termografsko snimanje dojki kod svih žena kod kojih je postavljena indikacija za core biopsiju promjena na dojci na temelju slikovnih nalaza. Prikupljeni podaci statistički su analizirane da se utvrdi kako veličina, udaljenost od kože i histološke karakteristike karcinoma dojke utječu na termografske karakteristike dojke.

U bolesnica s duktalnim invazivnim karcinomom dojke, status estrogenskih, progesteronskih, HER2 receptora te vrijednost Ki67 nema statistički značajni utjecaj na razliku u temperaturi između bolesne i zdrave dojke. Udaljenost invazivnog karcinoma dojke

od kože nema statistički značajni utjecaj na maksimalnu temperaturu između bolesne i zdrave dojke. Nađena je statistički značajna razlika između:

1. Maksimalne temperature (ΔT_{max}) bolesne i zdrave dojke, 2. Prosječne temperature (ΔT_{avg}) bolesne i zdrave dojke, 3. Raspona maksimalne i minimalne temperature bolesne i zdrave dojke ($T_{max} - T_{min}$ BD/ZD) obzirom na zahvaćenost dojke tumorom. Nađena je značajna pozitivna korelacija površine najvećeg poprečnog presjeka tumora i maksimalne temperature. Tumori s površinom najvećeg poprečnog presjeka $>460\text{mm}^2$ utječu na maksimalnu temperaturu bolesne dojke u odnosu na zdravu. U ovom istraživanju utvrđeno je samo minimalna veličina površine najvećeg poprečnog presjeka tumora (460mm^2) kao jedini termografski parametar koji utječe na termografske karakteristike dojke. Ostali istraženi termografski parametri ne mogu poslužiti kao osnova za kliničko istraživanje. Stoga, termografija nije pouzdana metoda u otkrivanju duktalnog invazivnog karcinoma dojke u žena.

Ključne riječi: infracrvena termografija, invazivni duktalni karcinom dojke, termičke promjene, estrogenski receptori, progesteronski receptori, HER2 receptori

9. KRATKI SADRŽAJ I NASLOV DOKTORSKOG RADA NA ENGLISKOM JEZIKU

The Influence of size, tumour location and histologic characteristics of invasive breast carcinoma on thermographic characteristics of the breast

Dr. Marko Mance

Introducton: Invasive breast carcinoma is the most common oncologic disease worldwide. Current radiologic diagnostic capabilities generally detect only morphologic changes. Therefore, it is important to fulfill the morphologic diagnostic examinations with a new complementary method that focuses on characteristics other than morphology such as electromagnetic changes produced by cancer, which is the basis of thermography.

Materials and methods: The research was conducted at the University Hospital Center Zagreb, Croatia between October 2017 and August 2018. 112 adult female patients with an indication for a core biopsy due to a suspicious breast mass were included in the study. All of them underwent breast thermography. The data collected was statistically analyzed to determine how tumour size, distance from the skin and its histologic characteristics influence breast thermographic properties.

Results: In patients with ductal invasive breast cancer, the status of estrogen, progesterone, HER2 receptors and Ki67 values did not have a statistically significant effect on the difference in temperatures between diseased and healthy breasts. Breasts that have a tumor were found to have a statistically greater Tmax compared to the tumor-free breast. In this research the only factor which produced a significant change in thermographic characteristics in the diseased breast compared to the healthy breast was a minimal area of the largest cross-sectiona length of at least 460mm². As none of the other parameters studied showed a statistically significant correlation, they cannot be used for scientific research or the detection of breast cancer and therefore it can be concluded that thermography is not a reliable method for the dectection of invasive ductal breast carcinoma in women.

Key Words: infrared thermography, invasive ductal breast carcinoma, thermal changes, estrogen receptors, progesterone receptors, HER2 receptors

10. POPIS LITERATURE

1. Netter FH. The Ciba collection of medical illustrations. Volume 2. Reproductive system. New York: Ciba; 1970. p. 243-66.
2. Nikolić V. Dojka, mamma. U: Krmpotić-Nemanić J. Anatomija čovjeka. Zagreb: Juma; 1992. p. 524-8.
3. Oza AM, Tannock IF. Clinical relevance of breast cancer biology. *Hematol Oncol Clin North Am.* 1994;8(1):1-14.
4. Egan RL. Breast Imaging. Third Edition. Rockville, Maryland: Aspen; 1984. p. 21-9.
5. Harper P. The male breast. Imaging characteristics. *Ultrasound mammography*, Baltimore P. Harper. University Park Press. 1985;7:11.
6. Junqueira LC, Carneiro J. Basic Histology. 4th ed. Los Altos California: Lange Medical Publications; 198. p. 489-93.
7. Koalicije Udruga u zdravstvu (KUZ). Anatomija dojke. 2016. [Online]. [Accessed 10.10.2018] Available from: <http://www.onkologija.hr/rak-dojke/>.
8. Power EJ, Chin ML, Haq MM. Breast Cancer Incidence and Risk Reduction in the Hispanic Population. *Cureus.* 2018;10(2):e2235.
9. Jang JY, Kim SM, Kim JH, Jang M, Yun BL, Lee JY et al. Clinical significance of interval changes in breast lesions initially categorized as probably benign on breast ultrasound. *Medicine (Baltimore).* 2017;96(12):e6415.
10. Rakha EA, Soria D, Green AR, Lemetre C, Powe DG, Nolan CC et.al. Nottingham Prognostic Index Plus (NPI+): a modern clinical decision making tool in breast cancer. *Br J Cancer.* 2014;110:1688–97.
11. Ramon P. The Oncogenetic Basis of Breast Cancer. *Breast Cancer (Second Edition)*, Churchill Livingstone. Philadelphia. 2005. p. 15-26.

12. Sun YS, Zhao Z, Yang ZN, Fang X, Hang-Jing Lu, Zhi-Yong Z, et. al. Risk Factors and Preventions of Breast Cancer. *International Journal of Biological Sciences*. 2017;13(11):1387-97.
13. Cooper GM. *The Cell: A Molecular Approach*. 2nd edition. Sunderland (MA): Sinauer Associates; 2000. *The Development and Causes of Cancer*. [Accessed 15.08.2018] Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK9963/>
14. Loman N, Johannsson O, Kristoffersson U, Olsson H, Borg Å. Family history of breast and ovarian cancers and BRCA1 and BRCA2 mutations in a population-based series of early-onset breast cancer. *Journal of the National Cancer Institute*. 2001;93:1215–23.
15. Harris L, Fritsche H, Mennel R, Norton L, Ravdin P, Taube S, et al. American Society of Clinical Oncology 2007 update of recommendations for the use of tumor markers in breast cancer. *J Clin Oncol*. 2007;25:5287-312.
16. Jensen EV, Suzuki T, Kawashima T, Stumpf WE, Jungblut PW, DeSombre ER. A two-step mechanism for the interaction of estradiol with rat uterus. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1968;59:632-8.
17. Jensen EV, Desombre ER, Kawashima T, Suzuki T, Kyser K, Jungblut PW. Estrogen-binding substances of target tissues. *Science*. 1967;158 : 529-30.
18. Toft D, Gorski J. A receptor molecule for estrogens: isolation from the rat uterus and preliminary characterization. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1966;55:1574- 81.
19. Osborne CK. Steroid hormone receptors in breast cancer management. *Breast Cancer Res Treat*. 1998;51:227-38.
20. Beato M, Klug J. Steroid hormone receptors: an update. *Hum Reprod Update*. 2000;6:225-36.

21. Cardoso F, Senkus E, Costa A, Papadopoulos E, Aapro M, André F, et.al. 4th ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 4). *Ann Oncol.* 2018 Aug 1;29(8):1634-57.
22. Anderson WF, Chatterjee N, Ershler WB, Brawley OW. Estrogen receptor breast cancer phenotypes in the Surveillance, Epidemiology, and End Results database. *Breast Cancer Res Treat.* 2002;76:27-36.
23. Davies C, Godwin J, Gray R, Clarke M, Cutter D, Darby S, et.al. Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials. *Lancet.* 2011;378:771-84.
24. Ferno M, Stal O, Baldetorp B, Hatschek T, Kallstrom AC, Malmstrom P, et al. Results of two or five years of adjuvant tamoxifen correlated to steroid receptor and S-phase levels. South Sweden Breast Cancer Group, and South-East Sweden Breast Cancer Group. *Breast Cancer Res Treat.* 2000;59:69-76.
25. Dowsett M, Cuzick J, Ingle J, Coates A, Forbes J, Bliss J, et al. Metaanalysis of breast cancer outcomes in adjuvant trials of aromatase inhibitors versus tamoxifen. *J Clin Oncol.* 2010;28:509-18.
26. Mouridsen H, Giobbie-Hurder A, Goldhirsch A, Thurlimann B, Paridaens R, Smith I, et al. Letrozole therapy alone or in sequence with tamoxifen in women with breast cancer. *N Engl J Med.* 2009;361:766-76.
27. Ryden L, Jonsson PE, Chebil G, Dufmats M, Ferno M, Jirstrom K, et al. Two years of adjuvant tamoxifen in premenopausal patients with breast cancer: a randomised, controlled trial with long-term follow-up. *Eur J Cancer.* 2005;41:256- 64.
28. Conneely OM, Jericevic BM, Lydon JP. Progesterone receptors in mammary gland development and tumorigenesis. *J Mammary Gland Biol Neoplasia.* 2003;8:205-14.

29. Clarke RB. Ovarian steroids and the human breast: regulation of stem cells and cell proliferation. *Maturitas*. 2006;54:327-34.
30. Campagnoli C, Ambroggio S, Lotano MR, Peris C. Progestogen use in women approaching the menopause and breast cancer risk. *Maturitas*. 2009;62(4):338-42.
31. Daniel AR, Hagan CR, Lange CA. Progesterone receptor action: defining a role in breast cancer. *Expert review of endocrinology & metabolism*. 2011;6(3):359-69.
32. Prat A, Cheang MC, Martin M, Parker JS, Carrasco E, Caballero R, et al. Prognostic significance of progesterone receptor-positive tumor cells within immunohistochemically defined luminal A breast cancer. *J Clin Oncol*. 2013;31:203-9.
33. Goldhirsch A, Wood WC, Coates AS, Gelber RD, Thurlimann B, Senn HJ. Strategies for subtypes--dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St. Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011. *Ann Oncol*. 2011;22:1736-47.
34. Yao N, Song Z, Wang X, Yang S, Song H. Prognostic Impact of Progesterone Receptor Status in Chinese Estrogen Receptor Positive Invasive Breast Cancer Patients. *Journal of Breast Cancer*. 2017;20(2):160-9.
35. Mitri Z, Constantine T, O'Regan R. The HER2 Receptor in Breast Cancer: Pathophysiology, Clinical Use, and New Advances in Therapy. *Chemotherapy Research and Practice*. 2012;2012:743193.
36. Ben-Baruch NE, Bose R, Kavuri SM, Ma CX, Ellis MJ. HER2-Mutated Breast Cancer Responds to Treatment With Single-Agent Neratinib, a Second-Generation HER2/EGFR Tyrosine Kinase Inhibitor. *J Natl Compr Canc Netw*. 2015 Sep;13(9):1061-4.

37. Yamamoto S, Ibusuki M, Yamamoto Y, Fu P, Fujiwara S, Murakami K, et.al. Clinical relevance of Ki67 gene expression analysis using formalin-fixed paraffin-embedded breast cancer specimens. *Breast Cancer*. 2013;20:262–70.
38. Nishimura R, Osako T, Nishiyama Y, Tashima R, Nakano M, Fujisue M, et.al. Prognostic significance of Ki-67 index value at the primary breast tumor in recurrent breast cancer. *Mol Clin Oncol*. 2014;2:1062–8.
39. Harbeck N, Dettmar P, Thomssen C, Berger U, Ulm K, Kates R, et al. Risk-group discrimination in node-negative breast cancer using invasion and proliferation markers: 6-year median follow-up. *Br J Cancer*. 1999;80:419-26.
40. Dettmar P, Harbeck N, Thomssen C, Pache L, Ziffer P, Fizi K, et al. Prognostic impact of proliferation-associated factors MIB1 (Ki-67) and S-phase in node-negative breast cancer. *Br J Cancer*. 1997;75:1525-33.
41. Billgren AM, Tani E, Liedberg A, Skoog L, Rutqvist LE. Prognostic significance of tumor cell proliferation analyzed in fine needle aspirates from primary breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2002;71:161-70.
42. Ács B, Zámbo V, Vízkeleti L, Szász AM, Madaras L, Szentmártoni G, et al. Ki-67 as a controversial predictive and prognostic marker in breast cancer patients treated with neoadjuvant chemotherapy. *Diagnostic Pathology*. 2017;12:20.
43. Yerushalmi R, Woods R, Ravdin PM, Hayes MM, Gelmon KA. Ki67 in breast cancer: prognostic and predictive potential. *The lancet oncology*. 2010;11(2):174-83.
44. Colleoni M, Orvieto E, Nole F, Orlando L, Minchella I, Viale G, et al. Prediction of response to primary chemotherapy for operable breast cancer. *Eur J Cancer*. 1999;35:574-9.

45. Dowsett M, Nielsen TO, A'Hern R, Bartlett J, Coombes RC, Cuzick J, et.al. Assessment of Ki67 in breast cancer: recommendations from the International Ki67 in Breast Cancer Working Group. *J Natl Cancer Inst.* 2011;103:1656–64.
46. Untch M, Gerber B, Harbeck N, Jackisch C, Marschner N, Möbus V, et.al. St. Gallen International Breast Cancer Conference 2013: Primary Therapy of Early Breast Cancer Evidence, Controversies, Consensus. *Breast Care* 2013.
47. Fletcher CDM. *Diagnostic Histopathology of tumors.* Edinburgh: Churchill Livingstone; 1995, p. 35-82.
48. Rosen PP. *Invasive duct carcinoma. U: Rosen's breast pathology.* Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001;325-64.
49. Elston CW, Ellis IO. Role of pathology in the prognosis and management of breast cancer. *The Breast, London: Churchill Livingstone*,1998;385-433.
50. Mollmann K, Karstadt D, Pinno F, Vollmer M. Selected critical applications for thermography: Convections in fluids, selective emitters and highly reflecting materials. *Proceedings of the Infrared Camera Calibration Conference; Las Vegas, NV, USA.* October 2005; pp. 161–73.
51. Pinder SE, Elston CW, Ellis IO. Invasive carcinoma - usual histological types. Invasive carcinoma of no special type (ductal NST). *The Breast, London: Churchill Livingstone*, 1998 ;284-7.
52. Antoniou AC, Easton DF. Models of genetic susceptibility to breast cancer. *Oncogene.* 2006;25:58–98.
53. Kamińska M, Ciszewski T, Łopacka-Szatan K, Miotła P, Starosławska E. Breast cancer risk factors. *Prz Menopauzalny.* 2015;14(3):196-202.

54. Brandt-Rauf SI, Raveis VH, Drummond NF, Conte JA, Rothman SM. Ashkenazi Jews and breast cancer: the consequences of linking ethnic identity to genetic disease. *Am J Public Health.* 2006;96(11):1979-88.
55. Ban KA, Godellas CV. Epidemiology of breast cancer. *Surg Oncol Clin N Am.* 2014;23:409–22.
56. Fortner RT, Eliassen AH, Spiegelman D, Willett WC, Barbieri RL, Hankinson SE. Premenopausal endogenous steroid hormones and breast cancer risk: results from the Nurses' Health Study II. *Breast Cancer Res.* 2013 Mar 6;15(2):R19.
57. McDonald JA, Goyal A, Terry MB. Alcohol Intake and Breast Cancer Risk: Weighing the Overall Evidence. *Current breast cancer reports.* 2013;5(3).
58. Seitz HK, Pelucchi C, Bagnardi V, La Vecchia C. Epidemiology and pathophysiology of alcohol and breast cancer: Update 2012. *Alcohol and alcoholism.* 2012;47:204–12.
59. Ma H, Bernstein L, Pike MC, Ursin G. Reproductive factors and breast cancer risk according to joint estrogen and progesterone receptor status: a meta-analysis of epidemiological studies. *Breast Cancer Research.* 2006;8(4):R43.
60. Ataollahi M, Sharifi J, Paknahad M, Paknahad A. Breast cancer and associated factors: a review. *Journal of Medicine and Life.* 2015;8(Spec Iss 4):6-11.
61. Palmer JR, Rosenberg L. Cigarette smoking and the risk of breast cancer. *Epidemiol Rev.* 1993;15(1):145–56.
62. Jee SH, Ohrr H, Kim IS. Effects of husbands' smoking on the incidence of lung cancer in Korean women. *Int J Epidemiol.* 1999;28(5):824–8.
63. Thiébaud AC, Kipnis V, Chang SC, Subar AF, Thompson FE, Rosenberg PS, et al. Dietary fat and postmenopausal invasive breast cancer in the National Institutes of Health-AARP Diet and Health Study cohort. *J Natl Cancer Inst.* 2007;99:451.

64. Lynch BM, Neilson HK, Friedenreich CM. Physical activity and breast cancer prevention. *Recent Results Cancer Res.* 2011;186:13–42.
65. Prentice RL, Chlebowski RT, Stefanick ML, Manson JE, Langer RD, Pettinger M, et al. Conjugated equine estrogens and breast cancer risk in the Women's Health Initiative clinical trial and observational study. *Am J Epidemiol.* 2008;167:1407–15.
66. Reeves GK, Beral V, Green J, Gathani T, Bull D. Million Women Study Collaborators. Hormonal therapy for menopause and breast-cancer risk by histological type: a cohort study and meta-analysis. *Lancet Oncol.* 2006;7(11):910-8.
67. Altobelli E, Rapacchietta L, Angeletti PM, Barbante L, Profeta FV, Fagnano R. Breast Cancer Screening Programmes across the WHO European Region: Differences among Countries Based on National Income Level. Cho WC, ed. *International Journal of Environmental Research and Public Health.* 2017;14(4):452.
68. World Health Organisation. Breast cancer: prevention and control. (2015) [Online]. [Accessed 31.10.2018] Available from: <http://www.who.int/cancer/detection/breast-cancer/en/index1.html# 4/1/2015>.
69. Ghoncheh M, Pournamdar Z, Salehiniya H. Incidence and Mortality and Epidemiology of Breast Cancer in the World. *Asian Pac Cancer Prev.* 2016;17 (S3):43-6.
70. Zavoda za javno zdravstvo Republike Hrvatske. Registra za rak (2015)[Online]. [Accessed 28.10.2018] Available from: https://www.hzjz.hr/wpcontent/uploads/2018/03/Bilten_2015_rak_final.pdf.
71. Carol E, Bray F, Jacques F, Lortet-Tieulent J, Anderson BO, Jemal A. Age-standardized female breast cancer mortality rates for select registries, 2008 – 2012 *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention.* 2015. 24(10).

72. Shih TC, Yuan P, Lin WL, Kou HS. Analytical analysis of the Pennes bioheat transfer equation with sinusoidal heat flux condition on skin surface. *Med Eng Phys.* 2007;29(9):946-53.
73. Eurostat. Causes of death statistics – people over 65 (2017) [Online]. Available from: https://ec.europa.eu/eurostat/statisticsexplained/index.php/Causes_of_death_statistics_-_people_over_65.
74. Altobelli E., Lattanzi A. Breast cancer in European Union: an update of screening programmes as of March 2014. *Int. J. Oncol.* 2014;45:1785–92.
75. Tan KP, Mohamad Azlan Z, Rumaisa MP, Siti Aisyah Murni MR, Radhika S, Nurismah MI, et.al. The comparative accuracy of ultrasound and mammography in the detection of breast cancer. *Med J Malaysia.* 2014 Apr;69(2):79-85.
76. Kuhl CK, Schmutzler RK, Leutner CC, Kempe A, Wardelmann E, Hocke A, et al. Breast MR imaging screening in 192 women proved or suspected to be carriers of a breast cancer susceptibility gene: preliminary results. *Radiology.* 2000;215:267
77. Sardanelli F, Fallenberg EM, Clauser P, Trimboli RM, Camps-Herrero J, Helbich TH, et al. Mammography: an update of the EUSOBI recommendations on information for women. *Insights into Imaging.* 2017;8(1):11-18.
78. Perry N, Broeders M, de Wolf C, Törnberg S, Holland R, von Karsa L. European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis. Fourth edition--summary document. *Ann Oncol.* 2008 Apr;19(4):614-22.
79. Elmore JG, Armstrong K, Lehman CD, Fletcher SW. Screening for Breast Cancer. *JAMA.* 2005;293(10):1245-56.
80. Lillicrap T, Tahtalı M, Neely A, Wang X, Bivard A, Lueck C. A model based on the Pennes bioheat transfer equation is valid in normal brain tissue but not brain tissue suffering focal ischaemia. *Australas Phys Eng Sci Med.* 2017 Dec;40(4):841-50.

- 81.** Gordon PB. Ultrasound for breast cancer screening and staging. *Radiol Clin N Am.* 2002;40:431–41.
- 82.** Stavros AT, Thickman D, Rapp CL, Dennis MA, Parker SH, Sisney GA. Solid breast nodules: use of sonography to distinguish between benign and malignant lesions. *Radiology.* 1995;196:123–34.
- 83.** Irwig L, Houssami N, van Vliet C. New technologies in screening for breast cancer: a systematic review of their accuracy. *Br J Cancer.* 2004;90:2118–22.
- 84.** Gordon PB, Goldenberg SL. Malignant breast masses detected only by ultrasound: a retrospective review. *Cancer.* 1995;76:626–30.
- 85.** Kolb TM, Lichy J, Newhouse JH. Occult cancer in women with dense breasts: detection with screening US—diagnostic yield and tumor characteristics. *Radiology.* 1998;207:191–9.
- 86.** Buchberger W, DeKoekkoek-Doll P, Springer P, Obrist P, Dunser M. Incidental findings on sonography of the breast: clinical significance and diagnostic workup. *AJR Am J Roentgenol.* 1999;173:921–7.
- 87.** Kaplan SS. The utility of bilateral whole breast ultrasound in the evaluation of women with dense breast tissue. *Radiology.* 2000;217:318.
- 88.** Kang DK, Kim EJ, Kim HS, Sun JS, Jung YS. Correlation of whole-breast vascularity with ipsilateral breast cancers using contrast-enhanced MDCT. *AJR Am J Roentgenol.* 2008;190(2):496-504.
- 89.** Groheux D, Espié M, Giacchetti S, Hindié E. Performance of FDG PET/CT in the clinical management of breast cancer. *Radiology.* 2013; 266(2):388–405.
- 90.** Homesh NA, Issa MA, El-So fi ani HA. The diagnostic accuracy of fine needle aspiration cytology versus core needle biopsy for palpable breast lump(s). *Saudi Med J.* 2005;26(1):42–6.

91. Usami S, Moriya T, Kasajima A, Suzuki A, Ishida T, Sasano H, et al. Pathological aspects of core needle biopsy for non-palpable breast lesions. *Breast Cancer*. 2005;12(4):272–8.
92. 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.
93. Westenend PJ, Sever AR, Beekman-De Volder HJ, Liem SJ. A comparison of aspiration cytology and core needle biopsy in the evaluation of breast lesions. *Cancer*. 2001;93:146–50.
94. Dennison G, Anand R, Makar SH, Pain JA. A prospective study of the use of fine-needle aspiration cytology and core biopsy in the diagnosis of breast cancer. *Breast J*. 2003;9:491–3.
95. American Cancer Society. Understanding Your Pathology Report: Breast Cancer (2017) [Online]. [Accessed 28.10.2018] Available from: <https://www.cancer.org/treatment/understanding-your-diagnosis/tests/understanding-your-pathology-report/breast-pathology/breast-cancer-pathology.html>
96. Harris JR, Lippman ME, Morrow M, Hellman S. *Disease of the Breast*. Philadelphia - New York: Lippincott - Raven; 1996. p. 159-355.
97. Margolese, RG, Hortobagyi, GN, Buchholz, TA. Risk Factors. In: Kufe DW, Pollock RE, Weichselbaum RR, et al. *Holland-Frei Cancer Medicine*. 6th edition. Hamilton (ON): BC Decker; 2003. [Accessed 16.10.2018] Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK13656/>
98. American Joint Committee on Cancer. *Manual for Staging of Cancer*. 3th Edition. Philadelphia, London, Mexico, New York, St. Louis, Sao Paulo, Sydney: J. B. Lippincott Company; 1988. p. 145-50.

99. Saadatmand E, Bretveld R, Siesling S, Tilanus-Linthorst M. Influence of tumour stage at breast cancer detection on survival in modern times: population based study in 173 797 patients. *BMJ* 2015 351:h4901.
100. Ulrich B. Intensified Surveillance for Early Detection of Breast Cancer in High-Risk Patients. *Breast Care (Basel)*. 2015 Feb; 10(1): 13–20.
101. Kopans DB. Mammography Positioning. In: Kopans Daniel B., editor. *Breast Imaging*. 3rd edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2007. pp. 281–322.
102. Adams F. *The Genuine Works of Hippocrates*. Baltimore: Williams and Wilkins, 1939.
103. Zupanič Slavec Z. "Vpliv Santorijevih del na Dubrovčana Đura Armena Baglivi-ja" [The Influence of Santorio Santorii on Đuro Armen Baglivi from Dubrovnik] (2001). *Medicinski razgledi*. 40 (4): 443–450.
104. Wunderlich CA. *On the temperature in disease: A manual of medical thermometry*. Leipzig, 1871.
105. Reinhold B, Helmut S. The Medical use of Infared-Thermography History and Recent Applications. *Thermografie-Kolloquium 2007-Vortrag 04*. [Accessed 02.10.2018] Available from: <https://www.ndt.net/article/dgzfp-irt-2007/Inhalt/v04.pdf>
106. Lawson R.: Implications of Surface Temperatures in the Diagnosis of Breast Cancer. *Can Med Assoc J* 75: 309-310,1956.
107. Schwamm E, Reeh J. Die Ultrarotstrahlung des Menschen und seine Molekularspektroskopie. *Hippokrates* 24 (1953), 737-42.
108. Berz R, Sauer H. The Medical Use of Infrared-Thermography—History and Recent Applications. *Thermografie-Kolloquium 2007 by DGZfP, Stuttgart*, 1-12.
109. William C. Amalu, DC. Standards and Protocols in Clinical Thermographic Imaging. *International Academy of Clinical Thermography*. 2015. p. 3-10. [Accessed

28.10.2018] Available from: <http://www.breastthermography.com/articles/IACT%20Standards%20and%20Guidelines.pdf>

- 110.** Kaplan H. Introduction to Applications, in Practical Applications of Infrared Thermal Sensing and Imaging Equipment. 2007, SPIE Press. p. 166.
- 111.** Englesko-hrvatski kemijski rječnik & glosar. Spektar elektromagnetnog zračenja. (2017) . [Online]. Dostupno: <https://glossary.periodni.com/rjecnik.php>.
- 112.** Usamentiaga R, Venegas P, Guerediaga J, Vega L, Molleda J, Bulnes FG. Infrared Thermography for Temperature Measurement and Non-Destructive Testing. Sensors (Basel, Switzerland). 2014;14(7):12305-12348.
- 113.** Archer, F., Gros, C. Classification Thermographique des Cancers Mammaries. Bull Cancer. 1971;58:351-362.
- 114.** Ng EYK. A review of thermography as promising non-invasive detection modality for breast tumor. Int J Therm Sci 2009;48:849e59.
- 115.** Szasz A, Szasz O, Szasz N. Physical Background and Technical Realizations of Hyperthermia. In: Madame Curie Bioscience Database [Online]. Austin (TX): Landes Bioscience; 2000-2013. [Accessed 28.10.2018] Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK6161/>.
- 116.** Lawson RN and Chughtai MS: Breast cancer and body temperatures. Can Med Assoc J 88: 68-70,1963.
- 117.** Aora N, Martins D, Ruggerio D, Tousimis E, Swistel AJ, Osborne MP, et.al. Effectiveness of a noninvasive digital infrared thermal imaging system in the detection of breast cancer. Am J Surg. 2008;196:523–6.
- 118.** Lee MY, Yang CS. Entropy-based feature extraction and decision tree induction for breast cancer diagnosis with standardized thermograph images. Comput Methods Programs Biomed. 2010;100:269–82.

119. Head JF, Wang F, Elliott RL: Breast thermography is a noninvasive prognostic procedure that predicts tumor growth rate in breast cancer patients. *Ann N Y Acad Sci.* 1993; 698:153-8.
120. Anbar M. Breast Cancer: Quantitative Dynamic Telethermometry in Medical Diagnosis and Management. CRC Press, Ann Arbor, Mich. 1994. p.84-94.
121. Ridnour LA, Thomas DD, Switzer C, Flores-Santana W, Isenberg JS, Ambs S, et.al. Molecular mechanisms for discrete nitric oxide levels in cancer. *Nitric Oxide.* 2008 Sep;19(2):73-6.
122. Ridnour LA, Barasch KM, Windhausen AN, Dorsey TH, Lizardo MM, Yfantis HG, et al. Nitric Oxide Synthase and Breast Cancer: Role of TIMP-1 in NO-mediated Akt Activation. Jackson M, ed. *PLoS ONE.* 2012;7(9):e44081.
123. Guidi AJ, Schnitt SJ: Angiogenesis in pre-invasive lesions of the breast. *The Breast J* (2). 1996;364-369.
124. Fleming ID, Cooper JS, Henson DE. *AJCC Cancer Staging Manual.* Philadelphia, PA, Lippincott-Raven, 1997.
125. Aalders KC, Tryfonidis K, Senkus E, Cardoso F. Anti-angiogenic treatment in breast cancer: Facts, successes, failures and future perspectives. *Cancer Treat Rev.* 2017 Feb;53:98-110.
126. Gamagami P. Indirect signs of breast cancer: Angiogenesis study. In: *Atlas of Mammography,* Cambridge, Mass.,Blackwell Science. 1996. p. 231-26.
127. Omranipour R, Kazemian A, Alipour S, Najafi M, Alidoosti M, Navid M, et al. Comparison of the Accuracy of Thermography and Mammography in the Detection of Breast Cancer. *Breast Care.* 2016;11(4):260-64.
128. Magalhaes C, Vardasca R, Mendes J. Recent use of medical infrared thermography in skin neoplasms. *Skin Res Technol.* 2018 Nov;24(4):587-91.

129. Pavelski M, Silva D, Leite N, Junior D, Sousa R, Guérios S, et.al. Infrared Thermography in Dogs with Mammary Tumors and Healthy Dogs. *J Vet Intern Med*. 2015;29: 1578-83.
130. Hussain N, Connah D, Ugail H, Cooper P, Falconer R, Patterson LH, et al. The use of thermographic imaging to evaluate therapeutic response in human tumour xenograft models. *Scientific Reports*. 2016;6:31136.
131. Nicandro CR, Efrén MM, María Yaneli AA, Enrique MD, Héctor Gabriel AM, Nancy P, et al. Evaluation of the Diagnostic Power of Thermography in Breast Cancer Using Bayesian Network Classifiers. *Computational and Mathematical Methods in Medicine*. 2013;2013:264246.
132. Chan CH, Coopey SB, Freer PE, Hughes KS. False-negative rate of combined mammography and ultrasound for women with palpable breast masses. *Breast Cancer Res Treat*. 2015 Oct;153(3):699-702.
133. Kavanagh AM, Cawson J, Byrnes GB, Giles GG, Marr G, Tong B, et.al. Hormone replacement therapy, percent mammographic density, and sensitivity of mammography. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2005 May;14(5):1060-4.
134. Brkljačić B, Miletić D, Sardanelli F. Thermography is not a feasible method for breast cancer screening. *Coll Antropol*. 2013 Jun;37(2):589-93.
135. Bryan FJ. A reappraisal of the use of infrared thermal image analysis in medicine. *Transactions on medical imaging*, Vol 17 No.6. Dec 1998.
136. Kennedy DA, Lee T, Seely D. A comparative review of thermography as a breast cancer screening technique. *Integr Cancer Ther*. 2009 Mar;8(1):9-16.
137. Agilent U5855A TrueIR Series Thermal Imager [Online- Image]. [Accessed 28.10.2018] Available from: <https://www.tequipment.net/Agilent/U5855A/Building-and-Industrial-Thermal-Imagers/>

138. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018 Nov;68(6):394-424
139. Makki J. Diversity of Breast Carcinoma: Histological Subtypes and Clinical Relevance. *Clin Med Insights Pathol.* 2015 Dec 21;8:23-31.
140. Sharma GN, Dave R, Sanadya J, Sharma P, Sharma KK. Various types and management of breast cancer: an overview. *Journal of Advanced Pharmaceutical Technology & Research.* 2010;1(2):109-26.
141. Kandlikar SG, Perez-Raya I, Raghupathi PA, Gonzalez-Hernandez JL, Dabydeen D, Medeiros L, et.al. Infrared imaging technology for breast cancer detection—Current status, protocols and new directions. *Int. J. Heat Mass Transf.* 2017, 108, 2303–20.
142. Nyström L, Andersson I, Bjurstam N, Frisell J, Nordenskjöld B, Rutqvist LE. Long-term effects of mammography screening: updated overview of the Swedish randomised trials. *Lancet.* 2002;359:909–19.
143. Kopans DB. Beyond randomized controlled trials: organized mammographic screening substantially reduces breast carcinoma mortality. *Cancer.* 2002;94:580–1; author reply 581-3.
144. Kopans DB. Sonography should not be used for breast cancer screening until its efficacy has been proven scientifically. *AJR Am J Roentgenol.* 2004;182:489–91.
145. Tabar L, Yen MF, Vitak B, Chen HH, Smith RA, Duffy SW. Mammography service screening and mortality in breast cancer patients: 20-year follow-up before and after introduction of screening. *Lancet.* 2003;361:1405–10.
146. Porter PL, El-Bastawissi AY, Mandelson MT, Lin MG, Khalid N, Watney EA, et al. Breast tumor characteristics as predictors of mammographic detection: comparison of interval- and screen-detected cancers. *J Natl Cancer Inst.* 1999;91:2020–8.

- 147.** Crosier M, Scott D, Wilson RG, Griffiths CD, May FE, Westley BR. Differences in Ki67 and c-erbB2 expression between screen-detected and true interval breast cancers. *Clin Cancer Res.* 1999;5:2682–8.
- 148.** Klemi PJ, Joensuu H, Toikkanen S, Tuominen J, Rasanen O, Tyrkko J, et. al. Aggressiveness of breast cancers found with and without screening. *BMJ.* 1992;304:467–9.
- 149.** Gilliland FD, Joste N, Stauber PM, Hunt WC, Rosenberg R, Redlich G, et al. Biologic characteristics of interval and screen-detected breast cancers. *J Natl Cancer Inst.* 2000;92:743–9.
- 150.** Groenendijk RP, Bult P, Tewarie L, Peer PG, van der Sluis RF, Ruers TJ, et al. Screen-detected breast cancers have a lower mitotic activity index. *Br J Cancer.* 2000;82:381–4.
- 151.** Joensuu H, Lehtimäki T, Holli K, Elomaa L, Turpeenniemi-Hujanen T, Kataja V, et al. Risk for distant recurrence of breast cancer detected by mammography screening or other methods. *JAMA.* 2004;292:1064–73.
- 152.** Carney PA, Miglioretti DL, Yankaskas BC, Kerlikowske K, Rosenberg R, Rutter CM, et al. Individual and combined effects of age, breast density, and hormone replacement therapy use on the accuracy of screening mammography. *Ann Intern Med.* 2003;138:168–75.
- 153.** Hofvind S, Geller BM, Skelly J, Vacek PM. Sensitivity and specificity of mammographic screening as practised in Vermont and Norway. *The British Journal of Radiology.* 2012;85(1020):e1226-e1232.
- 154.** Madjar H. Role of Breast Ultrasound for the Detection and Differentiation of Breast Lesions. *Breast Care (Basel).* 2010;5(2):109-14.

155. Teh W, Wilson AR. The role of ultrasound in breast cancer screening. A consensus statement by the European Group for Breast Cancer Screening. *Eur J Cancer*. 1998;34:449–50.
156. Schnall MD. Application of magnetic resonance imaging to early detection of breast cancer. *Breast Cancer Res*. 2001;3:17–21.
157. Lehman CD, Schnall MD. Imaging in breast cancer: Magnetic resonance imaging. *Breast Cancer Res*. 2005;7:215–9.
158. Sree SV, Ng EYK, Acharya RU, Faust O. Breast imaging: A survey. *World Journal of Clinical Oncology*. 2011;2(4):171-8.
159. Raikhlin A, Curpen B, Warner E, Betel C, Wright B, Jong R. Breast MRI as an adjunct to mammography for breast cancer screening in high-risk patients: retrospective review. *AJR Am J Roentgenol*. 2015 Apr;204(4):889-97.
160. Davison TW, Ewing KL, Fergason J, Chapman M, Can A, Voorhis CC. Detection of breast cancer by liquid crystal thermography. A preliminary report. *Cancer*. 1972;29:1123–32.
161. Gautherie M, Thermopathology of breast cancer: measurement and analysis of in vivo temperature and blood flow, *Ann. N. Y. Acad. Sci*. 1980;335: 383–415.
162. W.C. Amalu, A review of breast thermography, *Int. Acad. Clini. Thermol*. (2003).
163. Yao X, Wei W, Li J, Wang L, Xu Z, Wan Y, et. al. A comparison of mammography, ultrasonography, and far-infrared thermography with pathological results in screening and early diagnosis of breast cancer. *Asian Biomed*. 2014;8:11–19.
164. Antonini S, Kolarić D, Herceg Ž, Ferencić Ž, Kuliš T, Borojević N, et al. Simplified description and interpretation of pathological thermography signs in malignant breast lesions. *Period. Biol*. 2011;113: 425-32.

- 165.** Köşüş N, Köşüş A, Duran M, Simavlı S, Turhan N. Comparison of standard mammography with digital mammography and digital infrared thermal imaging for breast cancer screening. *Journal of the Turkish German Gynecological Association*. 2010;11:152-7.
- 166.** Ng EY, Ung LN, Ng FC, Sim LS. Statistical analysis of healthy and malignant breast thermography. *Journal of Medical Engineering and Technology*. 2001;25:253–63.
- 167.** Prasad SS, Ramachandra L, Kumar V, Dave A, Mestha LK, Venkatarmani K. Evaluation of efficacy of thermographic breast imaging in breast cancer: A pilot study. *Breast Dis*. 2016;36:143-7.
- 168.** Wishart GC, Campisi M, Boswell M, Chapman D, Shackleton V, Iddles S, et. al. The accuracy of digital infrared imaging for breast cancer detection in women undergoing breast biopsy. *Eur J Surg Oncol*. 2010; 36: 535–40.
- 169.** Vreugdenburg TD, Willis CD, Mundy L, Hiller JE. A systemic review of elastography, electrical impedance scanning, and digital thermography for breast cancer screening and diagnosis (review). *Breast Cancer Res Treat* 2013; 137: 665–66.
- 170.** Sajadi HS, Seyedin H, Aryankhesal A. A systematic review on the effectiveness of thermography in diagnosis of disease. *Int J Imaging Syst Technol*. 2013; 23:188–93.
- 171.** de Jesus Guirro RR, Oliveira Lima Leite Vaz MM, das Neves LMS, Dibai-Filho AV, Carrara HHA, de Oliveira Guirro EC. Accuracy and Reliability of Infrared Thermography in Assessment of the Breasts of Women Affected by Cancer. *J MedSyst*. 2017;41:87.
- 172.** Kontos M, Wilson R, Fentiman I. Digital infrared thermal imaging (DITI) of breast lesions: Sensitivity and specificity of detection of primary breast cancers. *Clin. Radiol*. 2011;66:536–9.

173. Parisky YR, Sadri A, Hamm R, Hughes K, Esserman L, Rust S, et. al. Efficacy of computerized infrared imaging analysis to evaluate mammographically suspicious lesions. *AJR Am J Roentgenol* 2003; 180: 263–9.
174. Mambou S, Maresova P, Krejcar O, Selamat A, Kuca K. Breast Cancer Detection Using Modern Visual IT Techniques. In *Modern Approaches for Intelligent Information and Database Systems*; Andrzej S, Adrianna K, Manuel N, Quang Thuy, H, Eds.; Springer: Berlin, Germany, 2018;769: 397–407.
175. Gautherie M, Gros CM. Breast thermography and cancer risk prediction. *Cancer*. 1980;45:51–6.
176. Faustino-Rocha AI, Silva A, Gabriel J, Teixeira-Guedes CI, Lopes C, Gil da Costa R, et. al. Ultrasonographic, thermographic and histologic evaluation of MNU-induced mammary tumor in female Sprague-Dawley rats. *Biomed Pharmacother*. 2013;67:771–6.
177. Head JF, Elliott RL. Thermography. Its relation to pathologic characteristic, vascularity, proliferation rate, and survival of patients with invasive ductal carcinoma of the breast. *Cancer*. 1997;79:186–8.
178. Sterns EE, Zee B, SenGupta S, Saunders FW. Thermography. Its relation to pathologic characteristic, vascularity, proliferation rate, and survival of patients with invasive ductal carcinoma of the breast. *Cancer*. 1996;77:1324–8.
179. Hu L, Gupta A, Gore JP, Xu LX. Effect of forced convection on the skin thermal expression of breast cancer. *J Biomech Eng*. 2004;126:204-11.
180. Amri A, Pulko SH, Wilkinson AJ. Potentialities of steady-state and transient thermography in breast tumour depth detection: a numerical study, *Comput. Methods Programs Biomed*. 2016;123: 68–80.

181. Sudharsan NM, Ng EY, Teh SL. Surface Temperature Distribution of a Breast With-
hand Without Tumour. *Comput Methods Biomech Biomed Engin.* 1999;2:187-99.
182. Xin-Guang C, A-Qing X, Hong-Qin Y, Yu-Hua W, Shu-Sen X. Determination of
female breast tumor and its parameter estimation by thermal simulation. *Progress in
Biomedical Optics and Imaging - Proceedings of SPIE*, vol. 7557, 2010.
183. Osman MM, Afify EM. Thermal Modeling of the Malignant Woman's Breast. *AS-
ME. J Biomech Eng.* 1988;110:269-76.
184. Ng EY, Sudharsan NM. An improved three-dimensional direct numerical modelling
and thermal analysis of a female breast with tumour. *Proc Inst Mech Eng H.*
2001;215:25-37.
185. Zore Z, Filipovic-Zore I, Stanec M, Batinjan G, Matejcic A. Association of clinical,
histopathological and immunohistochemical prognostic factor of invasive breast tu-
mors and thermographic findings. *Infrared Phys Technol.* 2015;68:201–5.
186. Chacon-Murguia MI, Villalobos-Montiel AJ, Calderon-Contreras JD. Thermal Image
Processing for Breast Symmetry Detection Oriented to Automatic Breast Cancer A-
nalysis. In: Martínez-Trinidad J.F., Carrasco-Ochoa J.A., Olvera-Lopez J.A., Salas-
Rodríguez J., Suen C.Y. (eds) *Pattern Recognition. MCPR 2014. Lecture Notes in
Computer Science*, vol 8495. Springer, Cham.
187. Kiskova T, Karasova M, Steffekova Z, Prefertusova L. Thermography use as a Pre-
dictive Tool in Early Diagnosis of Breast Cancer. *Adv Tech Biol Med.* 2017;5: 217.
188. Frize M, Herry C, Roberge R. Processing of thermal images to detect breast cancer:
Comparison with previous work. *Proc. 24th IEEE Annu. Conf. Annu. Fall Meeting
Biomed. Eng. Soc. EMBS/BMES Conf.* 2002;2: 1159-60.

- 189.** Chen CH. Transform methods in remote sensing information processing. In: Chen, C.H. (Ed.), *Frontiers of Remote Sensing Information Processing*, World Scientific Publishing, Singapore. pp. 23-32.
- 190.** Yang HQ, Xie SS, Lin QY, Ye Z, Chen SQ, Li H. A new infrared thermal imaging and its preliminary investigation of breast disease. *Proceedings of IEEE/ICME International Conference on Complex Medical Engineering*, Beijing, China. 2007; 1071–74.
- 191.** Sheeja V, Francis MS. Automatic detection of abnormal breast thermograms using asymmetry analysis of texture features. *Journal of Medical Engineering & Technology*. 2013;37:17-21.
- 192.** Garduño Ramón MA, Vega Mancilla SG, Morales Henández LA, Osornio Rios RA. Supportive Noninvasive Tool for the Diagnosis of Breast Cancer Using a Thermographic Camera as Sensor. *Sensors (Basel)*. 2017;17(3):497.

11. KRATKA BIOGRAFIJA

Marko Mance rođen je u Kanadi (Mississauga) 05. listopada 1985. gdje je cijelo vrijeme neprekidno živio i završio cjelokupno niže i srednje školovanje.

Kako je svake školske praznike provodio u Hrvatskoj, i tako zavolio i odlučio u njoj studirati. Bio je redovni student medicinskog fakulteta u Zagrebu od 2003. godine. Za vrijeme studiranja bio je član studentske udruge (CROMSIC) i sudionik mnogobrojnih studentskih kongresa, znanstvenih istraživanja i aktivnosti. Dobitnik je dekanove i rektorove nagrade za 2009. godine.

Nakon studija, obavio je pripravnički staž u KBC Zagreb. U veljači 2011. godine položio je državni ispit.

Prvo rado iskustvo kao liječnik medicine stekao je u srpnju i kolovozu 2011. kao zaposlenik Dom zdravlja Dubrovnik kao liječnik turističke ambulante na otoku Mljetu te je i iduće 2012. godine ponovno radio u istoj ambulanti.

Od siječnja do srpnja 2012. godine i od travnja 2013. godine do srpnja 2014. godine, bio je zaposlenik Ministarstva pravosuđa (Zatvor Remetinac u Zagrebu) kao liječnik opće prakse.

Od srpnja 2014. do listopada 2019. godine bio je specijalizant na Zavodu za plastično-rekonstruktivnu i estetsku kirurgiju, Klinike za kirurgiju, u Kliničkom bolničkom centru Zagreb. Tijekom specijalizacije uključen je u mnogobrojna znanstvena istraživanja i domaće tečajeve. Položio je specijalistički ispit iz plastične, rekonstruktivne i estetske kirurgije u listopadu 2019. godine. Bio je na međunarodnoj edukaciji u Ljubljani, Slovenija, Nairobi, Kenija, Toronto, Kanada, Goethe-Universität Klinikum u Frankfurtu, Njemačka, Sveučilište Oxford, Engleska te u bolnici Gentofte u Kopenhagenu, Danska.

Sudjelovao je na velikom broju stranih i domaćih kongresa i tečaja iz područja plastično-rekonstruktivne i estetske kirurgije, aktivno, izlaganjima, posterima, 'hands on' radionica te pasivno kao slušač.

Doktorski studij upisao je akademske 2014./2015. godine.

Sudjelovao je u objavljivanju 13 znanstvenih radova u indeksiranim časopisima; 4 kao prvi autor.