

Razvoj modela za predviđanje intervalnoga raka dojke na temelju pokazatelja Nacionalnoga programa ranog otkrivanja raka dojke u Republici Hrvatskoj

Tandara Haček, Romana

Doctoral thesis / Disertacija

2024

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:105:687932>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-09-12**



Repository / Repozitorij:

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



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Romana Tandara Haček

**Razvoj modela za predviđanje
intervalnoga raka dojke na temelju
pokazatelja Nacionalnoga programa
ranog otkrivanja raka dojke u Republici
Hrvatskoj**

DISERTACIJA



Zagreb, 2024.

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

Romana Tandara Haček

**Razvoj modela za predviđanje
intervalnoga raka dojke na temelju
pokazatelja Nacionalnoga programa
ranog otkrivanja raka dojke u Republici
Hrvatskoj**

DISERTACIJA

Zagreb, 2024.

Disertacija je izrađena u Hrvatskom zavodu za javno zdravstvo.

Voditelj rada: prof. dr. sc. Nataša Antoljak, dr. med., specijalist epidemiolog

Zahvala:

Zahvaljujem se profesorici dr.sc.Nataši Antoljak, dr.med. na velikoj pomoći u razradi ideje, provođenju istraživanja, obrazloženju i pripremi anonimiziranih podataka iz baze prva tri ciklusa Nacionalnog probira za rak dojke, te savjetima tijekom pisanja disertacije.

Zahvaljujem se docentu dr.sc.Marijanu Ercegu, dr. med. na spajanju podataka baze prva tri ciklusa Nacionalnog probira za rak dojke s Registrom za rak, kao i korisnim stručnim savjetima pri obradi podataka.

Mojim najmilijima, koje je krasilo strpljenje i podrška.

SADRŽAJ

1. UVOD I SVRHA RADA.....	1
1.1. Nacionalni program ranog otkrivanja raka dojke	1
1.1.1. Učinak probira na smrtnost od raka dojke	2
1.2. Kvaliteta i učinkovitost programa probira	8
1.3. Intervalni rak dojke.....	9
1.3.1. Definicije intervalnog raka dojke prema duljini intervala probira	10
1.3.2. Klasifikacija intervalnog raka dojke	12
1.3.3. Pojavnost (incidencija) intervalnog raka dojke	13
1.3.4. Značajke intervalnog raka dojke.....	15
1.4. Definicija raka dojke otkrivenog probirom	19
1.5. Povezanost pozitivne anamneze o raku dojke u krvnih srodnica s pojavnošću intervalnog raka dojke	19
2. HIPOTEZA.....	26
3. CILJ RADA	27
3.1. Opći cilj	27
3.2. Specifični ciljevi	27
4. MATERIJALI I METODE	28
4. 1. Materijali	28
4.1.1. Upisani podaci iz baze podataka Nacionalnog programa ranog otkrivanja raka dojke	28
4.1.2. Podaci Registra za rak žena dobnih skupina obuhvaćenih programom probira.....	28
4.2. Ispitanici.....	28
4.3. Metodologija	28
4.3.1. Analiza probira na temelju epidemioloških pokazatelja provedbe	29
4.3.1.1. Udio pozvanih žena koje su pristupile probiru: prikaz udjela po ciklusima i po županijama za svaki ciklus, trend, analiza odaziva po dobnim skupinama.....	29
4.3.1.2. Udio žena koje odgovaraju uvjetima, a koje su bile ponovno pozvane unutar određenog intervala probira: prikaz udjela po ciklusima i po županijama za svaki ciklus	29

4.3.1.3. Udio žena koje odgovaraju uvjetima, a koje su bile ponovno pozvane unutar određenog intervala probira (2 godine+ 6 mjeseci): prikaz udjela po ciklusima i po županijama za svaki ciklus ...	30
4.3.1.4. Udio žena koje ponavljaju probirni pregled iz tehničkih razloga: prikaz udjela po ciklusima i po županijama za svaki ciklus	30
4.3.1.5. Udio žena pozvanih na daljnju ocjenu: inicijalni probirni pregled; sljedeći probirni pregled: prikaz udjela po ciklusima, po županijama za svaki ciklus, po mamografskim jedinicama	30
4.3.1.6. Stadij raka otkriven probirom: prikaz udjela po ciklusima, po županijama za svaki ciklus, po mamografskim jedinicama (analiza raka prema stadiju, dobi žene, BI-RADS-ima).....	30
4.3.2. Analiza intervalnog raka - učinka provedbe	31
4.3.2.1. Udio žena s intervalnim rakom po ciklusima (ciklus-specifične stope intervalnog raka).....	31
4.3.2.2. Udio žena s intervalnim rakom po županijama	31
4.3.2.3. Stadij intervalnog raka i usporedba stadija intervalnog raka i ostalog raka otkrivenog u probiru	31
4.3.2.4. Udio žena s intervalnim rakom po dobnim skupinama (dobno specifične stope intervalnog raka).....	31
4.3.3. Razvoj modela za predviđanje intervalnog raka dojke u populaciji žena Republike Hrvatske ...	32
4.3.4. Statistička analiza	32
4.3.4.1. Analiza probira na temelju pokazatelja provedbe	32
4.3.4.2. Analiza intervalnog raka - učinka provedbe	32
4.3.4.3. Testiranje razlike između sudionica s rakom u probiru i sudionica s intervalnim rakom upotrebom multivarijatne logističke regresije	33
5. REZULTATI	36
5.1. Dob, visina i tjelesna masa žena	36
5.2. Prikaz dobi žena u prva tri ciklusa probira prema petogodišnjim skupinama	36
5.3. Dob menarhe i menopauze u sudionica probira	37
5.4. Broj trudnoća u sudionica probira i raspodjela broja trudnoća po sudionici probira	37
5.5. Godina prve trudnoće u sudionica probira, broj djece po sudionici probira i raspodjela broja djece u sudionica probira.....	38
5.6. Korištenje hormonalne kontracepcije (HK) u sudionica probira i godine korištenja	39
5.7. Korištenje hormonalne nadomjesne terapije (HNT) u sudionica probira i godine korištenja	40

5.8. Raspodjela nalaza mamografije očitanih po BI-RADS-ima u sudionica probira	41
5.9. Analiza probira na temelju epidemioloških pokazatelja provedbe.....	42
5.9.1. Udio pozvanih žena koje su pristupile probiru: prikaz udjela po ciklusima i po županijama za svaki ciklus, trend, analiza odaziva po dobnim skupinama.....	42
5.9.2. Udio žena koje odgovaraju uvjetima, a koje su bile ponovno pozvane unutar određenog intervala probira: prikaz udjela po ciklusima i po županijama za svaki ciklus	47
5.9.3. Udio žena koje odgovaraju uvjetima, a koje su bile ponovno pozvane unutar određenog intervala probira (2 godine + 6 mjeseci): prikaz udjela po ciklusima i po županijama za svaki ciklus ..	48
5.9.4. Udio žena koje ponavljaju probirni pregled iz tehničkih razloga: prikaz udjela po ciklusima i po županijama za svaki ciklus	49
5.9.5. Udio žena pozvanih na daljnju ocjenu: inicijalni probirni pregled; sljedeći probirni pregled: prikaz udjela po ciklusima, po županijama za svaki ciklus, po mamografskim jedinicama	49
5.9.6. Stadij raka otkriven probirom: prikaz udjela po ciklusima, po županijama za svaki ciklus, po mamografskim jedinicama (analiza raka prema stadiju, dobi žene, BI-RADS-ima)	49
5.10. Analiza intervalnog raka - učinka provedbe	68
5.10.1. Udio žena s intervalnim rakom po ciklusima (ciklus-specifične stope intervalnog raka).....	68
5.10.2. Udio žena s intervalnim rakom po županijama	69
5.10.3. Stadij intervalnog raka i usporedba stadija intervalnog raka i ostalog raka otkrivenog u probiru (specifični cilj)	70
5.11. Razvoj modela za predviđanje intervalnoga raka dojke na temelju pokazatelja Nacionalnoga programa ranog otkrivanja raka dojke u Republici Hrvatskoj.....	79
5.11.1. Testiranje povezanosti kategorijskih varijabli (χ^2 test).....	79
5.11.1.1. Hormonalna kontracepcija.....	79
5.11.1.2. Hormonalna nadomjesna terapija	80
5.11.1.3. Gustoća dojke.....	81
5.11.1.4. Krvno srodstvo.....	81
5.11.2. Mann-Whitney U-test (Ca-Scr vs Ca-Int).....	83
5.11.3. Univarijatna logistička regresija	84
5.11.4. Multivarijatna logistička regresija.....	86
5.11.5. Usporedba stadija intervalnog raka i ostalog raka otkrivenog u probiru	88

6. RASPRAVA	90
7. ZAKLJUČCI	126
8. SAŽETAK	128
9. SUMMARY	129
10. POPIS LITERATURE	130
11. ŽIVOTOPIS	150

POPIS OZNAKA I KRATICA

AUC	Površina ispod krivulje (engl. <i>area under the curve</i>)
BCHAM	Model koji procjenjuje uzroke heterogenosti u agresivnosti raka dojke (engl. <i>Breast Cancer Heterogeneity Aggressiveness Model</i>)
BCSC	Američko udruženje za praćenje raka dojke (engl. <i>Breast Cancer Surveillance Consortium</i>) koje se sastoji od šest aktivnih slikovnih registara i dva povijesna, kojima je cilj unapređenje usluge i kvalitete probira mamografije i s tim povezanih ishoda
BI-RADS	Akronim za <i>Breast Imaging Reporting and Data System</i>
BMI	Indeks tjelesne težine (engl. <i>body mass index</i>)
BOADICEA	Kompjutorski program koji se koristi za računanje rizika od raka dojke i jajnika temeljen na obiteljskoj anamnezi (engl. <i>The Breast and Ovarian Analysis of Disease Incidence and Carrier Estimation Algorithm</i>);
BRCA1 i BRCA2	Geni nasljednog raka dojke (engl. <i>BReast CANcer genes 1 & 2</i>)
BRCAPRO	Kompjutorski programi koji koristeći statistiku predviđaju nositelje naslijeđene mutacije (promjene) u BRCA1 i BRCA2
Ca-Int	Intervalni rak
Ca-Scr	Rak iz probira
CI	Interval pouzdanosti (engl. <i>confidence interval</i>)
CBSC	Interaktivno istraživanje raka dojke (engl. <i>Collaborative Breast Cancer Study</i>)
CNBSS	Kanadsko istraživanje nacionalnog probira za rak dojke (engl. <i>Canadian National Breast Screening Study</i>)
Cp (Mallows' Cp)	Kriterij parametra najmanje kompleksnosti, Cp-Mallowsov pokazatelj (engl. <i>Mallows' Cp</i>), kriterij za procjenu adekvatnosti modela
DCIS	Duktalni neinvazivni rak dojke (engl. <i>ductal carcinoma in situ</i>)
EGFR	Receptor za epidermalni čimbenik rasta (engl. <i>Epidermal Growth Factor Receptor</i>)
ER	Estrogenski receptori

Forest plot	Dijagram koji izgledom podsjeća na šumu a prikazuje rezultat meta-analize
GRS	Rezultat bodovanja genetskog rizika za rak dojke (engl. <i>breast cancer genetic risk score</i>)
HER2	Receptor 2 za ljudski epidermalni čimbenik rasta (engl. <i>Human Epidermal Growth Factor Receptor 2</i>)
HNT	Hormonalna nadomjesna terapija
HR	Omjer rizika (engl. <i>hazard ratio</i>)
HZJZ	Hrvatski zavod za javno zdravstvo
IC	Intervalni rak (engl. <i>interval cancer</i>)
LCIS	Lobularni karcinom <i>in situ</i> (engl. <i>lobular carcinoma in situ</i>)
MEC	Epitelne stanice mliječne žlijezde (engl. <i>mammary epithelial cells</i>)
MSE	Kvadrirani prosjek pogrešaka (engl. <i>mean squared error</i>) punog modela
NBSS	Nacionalno istraživanje probira za rak dojke (engl. <i>National Breast Screening Study</i>)
non-BC tumor	Tumor koji nije rak dojke (engl. <i>non-breast tumor</i>)
OBSP	Probirni program mamografijom Ontarija (engl. <i>Ontario Breast Screening Program</i>)
O/E ratio	Omjer opaženih i očekivanih stopa (engl. <i>observed/expected ratio</i>)
OPERA	Izgledi po prilagođenoj standardnoj devijaciji varijable (engl. <i>odds per adjusted standard deviation</i>)
OR	Omjer izgleda (engl. <i>odds ratio</i>)
PAF	Populacijski pripisivi udio (engl. <i>Population-attributable fraction</i>)
PR	Progesteronski receptori
ROC krivulja	Grafička krivulja koja predstavlja međuodnos osjetljivosti i specifičnosti (engl. <i>receiver operating characteristic curve</i>)
RR	Relativni rizik (engl. <i>relative risk</i>)
SD	Rak otkriven u probiru (engl. <i>screen detected</i>)
SMPBC	Probirni program mamografijom Britanske Kolumbije (engl. <i>Screening Mammography Program of British Columbia</i>)

SNP's	Multipli polimorfizmi pojedinačnih nukleotida (engl. <i>single nucleotide polymorphisms</i>)
SSE	Suma kvadriranih procjena pogrešaka (engl. <i>sum of squared estimate of errors</i>)
TNM klasifikacija	Standard prema kojem se procjenjuje proširenosti tumora a uključuje procjenu primarnog tumora (oznaka T), stanje regionalnih limfnih čvorova (oznaka N) te prisutnost udaljenih metastaza (oznaka M)
TNRD	Trostruko negativan rak dojke tj. negativan na epidermalni čimbenik rasta, estrogenske receptore i progesteronske receptore

1. UVOD I SVRHA RADA

1.1. Nacionalni program ranog otkrivanja raka dojke

U Hrvatskoj se Nacionalni program za rano otkrivanje raka dojke provodi od 2006. godine metodom mamografskog probira. Obuhvaća žene u dobi od 50 do navršenih 69 godina, koje se na mamografiju pozivaju svake dvije godine. Ministarstvo zdravstva je nositelj programa.

Definirana su tri cilja ranog otkrivanja raka dojke:

1. Smanjenje smrtnosti od raka dojke za 25% u roku od pet godina nakon početka provođenja programa;
2. Otkrivanje raka dojke u početnom stadiju u većem postotku od početnog i smanjivanje troškova liječenja uznapredovalog stadija bolesti;
3. Poboljšavanje kvalitete života bolesnica s rakom dojke (1).

Hrvatski zavod za javno zdravstvo (kratica HZJZ) planira, organizira, provodi i koordinira program, a to podrazumijeva koordiniranje pozivanja žena, praćenje odaziva i evaluaciju programa. Zavodi za javno zdravstvo županija i Nastavni zavod za javno zdravstvo „Dr. Andrija Štampar” u Gradu Zagrebu pisanim putem pozivaju žene na mamografsko snimanje i osiguravaju upis podataka o razlozima neodaziva, a za odazvane žene odgovore na strukturirana anketna pitanja u aplikaciju probira. Mamografske snimke neovisno očitavaju dva radiologa koji se usuglašavaju u donošenju konačne ocjene i upisuju konačan nalaz u aplikaciju. Tijekom provedbe, prati se odaziv po županijama/Gradu Zagrebu, nalazi mamografije prema BI-RADS ljestvici i ukupan broj žena s novootkrivenim rakom dojke. HZJZ o tome redovito izvještava Ministarstvo zdravstva i Povjerenstvo za organizaciju, stručno praćenje i kontrolu kvalitete Nacionalnog programa ranog otkrivanja raka dojke.

Organizacija i osiguranje kvalitete mamografskog probira u Hrvatskoj se provode prema Europskim smjernicama za osiguranje kvalitete probira i dijagnostike raka dojke (engl. *European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis*) (2). U prva tri ciklusa probira na mamografiju su bile pozvane 890.124 žene u vremenskom razdoblju od listopada 2006. do svibnja 2014. godine (3).

1.1.1. Učinak probira na smrtnost od raka dojke

Korištenjem podataka o uzrocima smrtnosti iz baze Svjetske zdravstvene organizacije, Autier i sur. su napravili retrospektivnu analizu trendova smrtnosti žena iz 30 zemalja Europe (period od 1989.-2006.god.). Medijan smanjenja smrtnosti je iznosio 19% (4). Najveće smanjenje (45%) je bilo uočeno na Islandu, dok je u Rumunjskoj bio zabilježen porast smrtnosti od 17%. U zemljama s visokom početnom stopom smrtnosti između 1987. i 1989. godine, bila je primijećena tendencija većeg smanjenja smrtnosti. Usporavanje tog trenda bilo je uočeno nakon 1998. godine. Nasuprot tome, u većini zemalja koje nisu bile zabilježile smanjenje smrtnosti između 1987. i 1989. godine, ono je tek nakon 1998. godine postalo izrazitije. Devedesetih godina dvadesetog stoljeća je u mnogim europskim zemljama bio uveden probir na rak dojke i učinkovitija liječenja raka dojke. Autori zaključuju da je međusobno približavanje godišnjih stopa smrtnosti među europskim zemljama bilo zabilježeno 2000. godine. Smanjenje smrtnosti bilo je najviše izraženo kod žena mlađih od 50 godina (medijan promjene 37%), potom u žena u dobi od 50-69 godina (medijan promjene 21%), dok je medijan promjena kod žena u dobi od 70 godina i starijih bio znatno manji (2%). U zemljama u kojima je opaženo smanjenje smrtnosti među ženama starijim od 70 godina, ono nije bilo značajno kao za žene mlađe od 70 godina, a to se je naročito odnosilo na zemlje centralne i istočne Europe. Manje smanjenje ili neprekidno povećanje smrtnosti od raka dojke u žena od 70 godina i starijih, može biti posljedica manje informiranosti o bolesti, češćeg dijagnosticiranja raka u uznapredovaloj fazi i manje intenzivnog liječenja raka.

Nakon 1990-te godine je u mnogim europskim zemljama opažen značajan porast pojavnosti raka dojke koji je dijelom bio posljedica napretka u dijagnostici. Dijagnoza raka se zbog postojanja probira postavlja ranije u odnosu na vrijeme u kojem bi dijagnoza bila postavljena tek prema kliničkim značajkama raka. Stoga se probirom dobiva "dodatno vrijeme za ranu dijagnozu raka dojke" (engl. *lead time*). Osim toga, u probiru postoji veća vjerojatnost otkrivanja neprogresivnih ili sporo progresivnih tumora, bez ili sa slabim potencijalom opasnosti po život, koji u odsustvu probira ne bi još bili otkriveni, dakle postoji duži „presimptomatski period dijagnoze tumora“ (engl. *length time*) (5). Pristranosti (engl. *bias*) navedenih dvaju vremena (engl. *lead time bias*, *length time bias*) su u velikoj mjeri uvedene aktivnostima probira koje su dovele do povećanja pojavnosti ranih stadija raka dojke. Ta dva vremena mogu na umjetan način izmijeniti preživljavanje čak i bez promjene smrtnosti. Zbog toga razlike u

preživljavanju mogu biti odraz razlika u intenzitetu probira, a ne u smanjenju smrtnosti. Prilikom analiza preživljenja nužno je uzeti u obzir ove obje pristranosti. Uvidom u nacionalne registre za rak više zemalja, pokazana je slaba povezanost između promjena u pojavnosti i promjena u smrtnosti (4). Smatra se da je malo sniženje stopa smrtnosti ili neprekidno povećanje smrtnosti od raka dojke u to vrijeme u srednjoeuropskim zemljama bilo povezano s niskim, obično neorganiziranim aktivnostima probira, malim brojem mamografa, sporim uvođenjem lijekova za liječenje raka i izdacima za zdravstvo ispod europskog prosjeka. Uz to, postoji mogućnost da su neke od promjena u trendovima smrtnosti posljedica promjena u načinu kodiranja smrti (npr. u Švicarskoj). Bitno je pri šifriranju uzroka smrti poštovati preporuke Svjetske zdravstvene organizacije (4).

Procjena punog učinka probira na smrtnost od raka dojke zahtijeva dugotrajno praćenje pokazatelja probira. Ova je tvrdnja proizašla iz istraživanja „*Swedish Two-County Trial*” (2011.). Tabar i suradnici su 29 godina pratili 133.065 žena u dobi od 40-74 godina u dvije švedske pokrajine. Žene su bile randomizirane u skupinu podvrgnutu mamografskom probiru i u kontrolnu skupinu na koju je primijenjena uobičajena skrb (fizikalni pregled dojki). Zabilježili su značajno (31%) smanjenje smrtnosti od raka dojke žena u probiru u podacima oba lokalna istraživačka odbora (relativni rizik $RR=0,69$; 95% CI 0,56, 0,84; $P<0,0001$) i u konsenzus podacima ($RR=0,73$; 95%CI 0,59, 0,89; $P=<0,002$). Osim toga, izračunato je kako je mamografskom probiru potrebno podvrgnuti 414 žena, prema podacima lokalnih odbora, odnosno, 519 žena, prema konsenzusnim podacima, kroz 7 godina, kako bi se spriječila jedna smrt od raka dojke. U nedostatku probira bi se većina spriječenih smrti od raka dojke dogodila nakon prvih deset godina praćenja. Procjena punog učinka probira na smrtnost od raka dojke, njegove apsolutne koristi i broja žena potrebnog u probiru za učinak smanjenja smrtnosti, zahtijeva praćenje dulje od 20 godina, jer opaženi broj spriječenih smrti od raka dojke raste s povećanjem vremena praćenja (6).

Sustavni pregled dokaza o učinku organiziranog mamografskog probira na smrtnost u regijama Europe proveli su Zielonke i suradnici (2020.). Pretraženo je šest baza podataka, uključujući Embase, Medline i Web of Science, od početka do ožujka 2018. g. Uključena su randomizirana kontrolirana istraživanja ili opažajna istraživanja s najmanje pet godina praćenja. Za procjenu rizika od pristranosti korišten je Cochrane-ov instrument za procjenu rizika od pristranost i NewcastleOttawa skala. Kvaliteta istraživanja je bila različita, njih 19 bilo je vrlo dobre i dobre kvalitete, a nijedno nije potjecalo iz Istočne Europe. Smanjenje smrtnosti od raka dojke u žena koje su bile pozvane u probir u odnosu na one koje

nisu bile pozvane, u Sjevernoj Europi bilo je u rasponu od 33-43%, u Južnoj Europi od 43-45%, a u Zapadnoj Europi od 12-58%. Prosjek smanjenja smrtnosti između pozvanih u odnosu na nepozvane žene bio je od 4 do 31%. Prema autorima, vjerojatnije je da široki raspon procjena ukazuje na velike razlike u dizajnu vrednovanja istraživanja nego li na učinkovitost probira. Organizirani probir smanjuje smrtnost od raka dojke u svim europskim regijama u kojima je proveden i nadziran, dok za zemlje istočne Europe još uvijek nedostaje podataka (7). Utjecaj probira na smanjenje smrtnosti od raka dojke predmet je rasprava i zbog tzv. prekomjerne dijagnostike raka (engl. *overdiagnosis*) koja čini 20% ili više svih vrsta raka dojke među ženama pozvanim na probir i 30-50% slučajeva raka otkrivenog u probiru (8). Ona posljedično dovodi do pretjeranog liječenja i nanosi fizičku, psihološku i ekonomsku štetu ženama. Prekomjerna dijagnoza se može definirati kao učestalost raka *in situ* i raka dojke prvog stadija koja prelazi incidenciju koja bi se očekivala u nedostatku probira, korigiranu za ranije spomenuti "lead time" (9).

Očekivani učinak probira je smanjenje učestalosti uznapredovalog raka dojke, dok pravovremeno liječenje po protokolima i zbrinjavanje bolesnica utječe na smanjenje smrtnost. Učinkovitost probira se treba očitovati i u smanjenju učestalost velikog broja uznapredovalog raka s lošom prognozom, dok liječenje i zbrinjavanje pacijentica produžava život i time smanjuje smrtnost. Metode za procjenu djelotvornosti probira raka temelje se na praćenju dobi prilagođenih stopa pojavnosti odnosno pojavnosti (dobno standardizirane stope pojavnosti) uznapredovalog raka, koje bi se trebale smanjiti nakon uvođenja probira. Epidemiološki podaci dvaju istraživanja ne pokazuju pad učestalosti uznapredovalog raka, ili on nije značajan, u populacijama gdje se mamografski probir dugo provodi (20-30 godina), uključujući i *de novo* dijagnozu metastatskog raka (stadij IV) (8, 9). Ovo je i logično, jer kad se dosegnu najniže moguće stope, dalje sniženje nije moguće bez primjene novootkrivenih lijekova. Stopa smrtnosti od raka za koji se provodi probir, trebala bi opadati više ili brže u odnosu na područja gdje nema probira ili su niže stope odaziva, uz uvjet da je liječenje bolesnika podjednako, odnosno standardno. U slučaju kad je probir opravdan jer postoji dovoljno duga presimptomatska faza i moguće liječenje predstadija raka (kao što je istraživanjima dokazano za probir na kolorektalni rak i rak vrata maternice), nakon uvođenja probira stope smrtnosti padaju, a opaženi i prediktivni relativni rizik su podjednaki. Za novotvorine za koje ne postoji mogućnost probira ili presimptomatska faza nije dovoljno duga (kao npr. probir na neuroblastom u djece), to nije zabilježeno. Međutim, smanjenje smrtnosti od raka dojke slično je u područjima s ranim uvođenjem i visokim prodorom probira kao i u područjima s kasnim uvođenjem i slabim odazivom na probir (8). Taj je

zaključak u skladu s dokazima da su randomizirana istraživanja precijenila sposobnost mamografskog probira u smanjenju rizika od smrti od raka dojke u cijelom životnom razdoblju nakon prvog izlaganja mamografskom pregledu (9, 10).

Randomizirano istraživanje probira u Kanadi „*Canadian National Breast Screening Study*“ (kratica CNBSS) je obuhvatilo pet godišnjih mamografija (1980.-1985.) u 89.835 žena u dobi 40-59 godina. Pojavnost i smrtnost između skupine koja je bila podvrgnuta mamografiji i kontrolne skupine praćeni su 25 godina. Kumulativna smrtnost od raka dojke je bila slična u obje skupine. Prekomjerno je dijagnosticirano 22% (106/484) invazivnog raka dojke otkrivenog probirom. Zaključeno je da bi rano otkrivanje probirom moglo biti od veće koristi u zajednicama u kojima je najviše uznapredovalog raka kao i onih s većim udjelom pozitivnih limfnih čvorova (11). Ovo istraživanje uvelike već godinama nanosi štetu programima probira. Naime, kanadska nacionalna istraživanja probira raka dojke bila su kompromitirana nizom metodoloških propusta kao npr. nezaslijepljenim postupkom raspodjele sudionica i mamografijom loše kvalitete. Umjesto nasumične raspodjele kakvu zahtijevaju RCT ispitivanja, žene su bile podvrgnute kliničkom pregledu dojki prije dodjele u skupinu istraživanja podvrgnutu probiru ili u skupinu koja je imala uobičajenu skrb. Žene s abnormalnim kliničkim pregledom dojki su unaprijed identificirane, a ta informacija je bila dostupna koordinadorima koji su potom žene raspoređivali na otvorene liste. Stoga je bilo moguće rasporediti žene u bilo koju skupinu koju koordinador odabere. Na taj je način značajan broj žena s četiri ili više pozitivnih aksilarnih limfnih čvorova dodijeljen skupini probira CNBSS i to objašnjava zašto je više smrtnih slučajeva od raka dojke bilo među pregledanim ženama u prvih deset godina ispitivanja i zašto je petogodišnje preživljenje žena u kontrolnoj skupini bilo više od 90%, dok je preživljavanje od raka dojke u Kanadi u to vrijeme bilo samo 75%. Ispitivanja su bila dodatno ugrožena lošom kvalitetom mamografije što je potvrđeno pregledom koji su proveli organizatori istraživanja. Ovi temeljni problemi kompromitiraju CNBSS i čine nepouzdanima njihove rezultate. Posljedično, oni se ne bi trebali koristiti za uspostavljanje smjernica za probir raka dojke (12).

Na probiru žena u Nizozemskoj, Autier i suradnici su pokazali da se smanjenje smrtnosti od raka dojke povezano s probirom u žena u dobi od 50 ili više godina, kreće u rasponu od 0-5%, dok su čimbenici izvan probira, vjerojatno poboljšanja u liječenju, smanjili smrtnosti od raka dojke za 28%. Od 1985. godine je opaženo smanjenje smrtnosti zbog učinkovitosti liječenja, a u prilog tome ide i zapažanje da su vrijeme i veličina smanjenja smrtnosti bili slični u žena mlađih od 50 godina i žena u dobi od 50 do 69 godina. Smanjenje smrtnosti od raka dojke žena mlađih od 50 godina bilo je neovisno o pojavnosti

raka II-IV stadija i u potpunosti je rezultat poboljšanih liječenja. Istraživanje je pokazalo i da je zamjena film mamografije digitalnom mamografijom znatno povećala opterećenje (engl. *burden*) zdravstvenog sustava rakom dojke *in situ*, bez smanjenja stope intervalnog raka, i vjerojatno povećala problem prekomjerne dijagnostike bez jasnih dokaza poboljšanja sposobnosti probira u suzbijanju rizika od smrti raka dojke (8, 9, 10).

U prilog raspravi o učinkovitosti provedbe organiziranih programa mamografskog probira u zapadnoeuropskim zemljama tijekom posljednjih desetljeća, Iwamoto i suradnici (2019.) su proveli opazajno ekološko istraživanje u kojem su se podaci analizirali na razini populacije, a kojim su procijenili učinak same implementacije probira na stope smrtnosti od raka dojke. Analizirane su dobno specifične stope smrtnosti žena od raka dojke (50–59, 60–69 i 70–79 godina) u 14 zapadnoeuropskih zemalja (1980.-2017.). U tome su korišteni regresijska analiza točaka pregiba (engl. *Joinpoint regression*), analiza prekinutih vremenskih serija (ITS, od engl. *interrupted time series*) i Poissonova regresija s više varijabli. Jointpoint regresija je pokazala silazne trendove stopa smrtnosti. Tri godine nakon uvođenja organiziranog probira su godišnje postotne promjene, ovisno o zemlji, bile u rasponima od 1,5-5,4% (50–59 god.), potom 0,2-8,1% (60-69 god.) i 0-7,1% (70-79 god.). Analiza prekinutih vremenskih serija je rezultirala visoko značajnim terminima interakcije (kalendarska godina* binarni pokazatelj probira) za sve dobne skupine. Multivarijatna regresija je koristeći varijable kalendarska godina, godina početka primjene probira i godine s probirom, kao neovisne varijable, pokazala značajan godišnji pad za varijablu godine s probirom u rasponu od 0,9 do 1,2%. Rezultati istraživanja ukazuju na pozitivnu povezanost između primjene probira i (ubranog) smanjenja stope smrtnosti od raka dojke. Mjerenje i kvantificiranje izoliranog učinka probira na razini populacije zahtijeva dodatna drugačija istraživanja korištenjem pojedinačnih individualnih podataka (13).

Duffy i suradnici (2020.) smatraju da metodološka manjkavost opazajnih istraživanja u mjerenju učinka mamografskog probira na smrtnost od raka dojke jest u tome da se podaci o smrtnosti primjenjuju na rak dijagnosticiran i liječen tijekom mnogih prethodnih godina, tijekom kojih su se sudjelovanje u probiru i izloženost raznim terapijama mogli razlikovati od onih koji prevladavaju u liječenju u promatranoj godini smrti. Na rezultatima 549.091 švedskih žena (40-69 god.), su pokazali da je od esencijalne važnosti procijeniti učinak sudjelovanja u organiziranom mamografskom probiru neovisno o promjenama (napretku) u liječenju raka dojke. To se može učiniti mjerenjem pojavnosti fatalnog raka dojke, koje se temelji na datumu dijagnoze, a ne na datumu smrti. Datumi dijagnoze raka i smrti bili su

izdvojeni iz švedskog nacionalnog registra za rak. Izračunate su stope incidencije 2.473 slučajeva raka dojke koji su bili fatalni unutar 10 godina nakon dijagnoze i stope pojavnosti uznapredovalog raka dojke 9.737 žena. Žene koje su sudjelovale u mamografskom probiru su imale statistički značajno (41%) smanjenje rizika od smrti od raka dojke unutar 10 godina ($RR=0,59$; 95%CI 0,51-0,68 [$P<0,001$]) i 25% smanjenje stope uznapredovalog raka dojke ($RR=0,75$; 95%CI 0,66-0,84 [$P<0,001$]) u odnosu na one koje nisu sudjelovale u probiru. Uz to, izgleda da su ove koristi od sudjelovanja u probiru bile neovisne o nedavnim promjenama u režimima liječenja (14).

Proturječni rezultati različitih istraživanja o koristi mamografskog probira potakli su autore Le i Adler (2020.) na razvoj i prilagodbu mehaničkog modela za pojavnost i smrtnost od raka dojke koji prati stadije progresije raka i uključuje učinak dobi na pojavnost raka i smrtnost svih uzroka. Krenuli su od pretpostavke da je u podlozi proturječnih rezultata istraživanja neizmjerena heterogenost u agresivnosti i rastu tumora. Model „*Breast Cancer Heterogeneity Aggressiveness Model*“ (kratica BCHAM) su temeljili na obavljenim podacima Kanadskog nacionalnog istraživanja o probiru raka dojke CNBSS. Mjera korisnosti probira bilo je povećanje 25-godišnjeg preživljenja. Varijacijom parametara autori su predvidjeli da korist mamografije ovisi o učinkovitosti liječenja raka i o njegovoj agresivnosti. Učinak probira se spušta gotovo na nulu kod visokoučinkovitih liječenja. Opazili su da se prekomjerna dijagnostika uglavnom javlja u prvom probiru. U populaciji s povišenim rizikom od raka dojke (nositelji gena nasljednog raka dojke BRCA1 i BRCA2 (engl. *BReast CAncer genes 1 & 2*), obiteljsko srodstvo, anamneza raka dojke, uzimanje hormonske terapije i pušenje), malo veću korist od probira imaju mlađe žene. Bolesnici s brzorastućim ili potencijalno najvećim tumorima imaju najveću korist i najmanju štetu od probira, uz samo relativno mali učinak dobi. Model predviđa da ograničavanje mamografije na populacije s visokim rizikom za razvoj raka dojke samo malo povećava korist od probira u usporedbi s cijelom populacijom (15). Prvi model predviđanja raka dojke je 1989. godine načinio Gail. Model je usmjeren prvenstveno na medicinsku i reproduktivnu anamnezu žene (dob, dob kod prvog živorođenog djeteta, dob menarhe, anamneza raka u srodnica u prvom koljenu, broj prethodnih biopsija dojke, anamneza atipične hiperplazije). Učinak modela bio je loš do prihvatljiv glede diskriminatorne sposobnosti s medijanom C-statistike od 0,59 (raspon 0,57-0,67). Njegova primjena najbolje odgovara općoj populaciji s prosječnim rizikom od raka dojke. Clausov model predviđanja raka dojke uključuje dob žene i obiteljsku anamnezu raka dojke, ali ne uključuje hormonalne ili reproduktivne čimbenike. Nije validiran u visokorizičnoj ili općoj populaciji. Stoga se ne smije koristiti za procjenu žena s visokorizičnim

genetskim mutacijama. Tyrer-Cuzick model uključuje široki spektar osobnih čimbenika rizika i opsežnu obiteljsku anamnezu raka dojke i jajnika. Nije prilagođen ženama koje nisu bijele rase i možda nema dobar učinak u procjeni žena s atipijom ili lobularnim karcinomom *in situ* (LCIS, engl. *lobular carcinoma in situ*). Modeli BRCAPRO i BOADICEA (engl. *Breast and Ovarian Analysis of Disease Incidence and Carrier Estimation Algorithm*) ne uključuju nehereditarne rizične čimbenike. Kalkulator rizika „*Breast Cancer Surveillance Consortium*“ (kratica BCSC) jedini uključuje gustoću dojke. Utvrđuje 5- i 10-godišnji rizik za invazivni rak dojke na temelju dobi, rase, obiteljske anamneze, anamneze biopsije dojke i gustoće dojke. Ne uključuje (klinički važan) rizik od duktalnog neinvazivnog raka dojke (DCIS, engl. *ductal carcinoma in situ*). Strojna učenja (engl. *machine learning*) mogu potencijalno unaprijediti predviđanje rizika ali još nisu spremna za rutinsku kliničku upotrebu (16).

Iz navedenog opisa različitih modela za predviđanje raka dojke je vidljivo da oni uključuju različite čimbenike rizika za rak dojke. Potrebno je razvijati nove, učinkovitije metode probira na rak dojke i istraživanje strategija probira zasnovanih na riziku (8).

1.2. Kvaliteta i učinkovitost programa probira

Kvaliteta i učinkovitost programa probira je podložna stalnom vrednovanju, pri čemu se odvojeno može ocjenjivati provedba programa i učinak programa na epidemiološke pokazatelje (17, 18, 19, 20, 21, 22, 23). Kvaliteta podataka upisanih u aplikaciju probira utječe na kvalitetu epidemiološkog vrednovanja programa. Vrednovanje izravno ovisi o potpunom i točnom bilježenju unaprijed predviđenih podataka o pojedinoj osobi, o metodi probira, rezultatu tj. konačnom nalazu i odlukama koje iz njega proizlaze (24, 25, 26, 27, 28, 29). Uspostava kvalitetnog sustava probira zahtijeva vrhunski educiran i motiviran ljudski kadar i modernu tehničku opremu, odnosno praćenje unaprijed postavljenih standarda kvalitete (30, 31, 32, 33). Organizirani probir raka dojke bi trebao imati pisane procedure o tome kamo se žena upućuje na daljnju dijagnostiku nakon očitavanja nalaza po BI-RADS-u 0, 3, 4, 5, kao i odluku u kojim centrima se može liječiti nakon postavljene konačne dijagnoze. U Hrvatskoj se zbog organizacijskih poteškoća za prva tri ciklusa nije predvidio takav postupnik, a liječenje raka dojke nije dio procesa probira. Za program probira je važno praćenje preporučenih opcija liječenja raka dojke i prikupljanje podataka važnih u procjeni rezultata programa (31). Pokazatelji provedbe (engl. *performance indicators*) probira osiguravaju praćenje provedbe i način prikupljanja podataka (33, 34,

35). Pokazatelji provedbe ne pružaju izravne informacije o učinku probira na smrtnost od raka dojke ali odražavaju raspon i kvalitetu individualnih koraka unutar procesa probira (36). Pokazatelji provedbe izražavaju se kao: stopa odaziva u ciklusu pozivanja, stopa ponavljanja probirnih pregleda, stopa daljnje ocjene, stopa ponovnog poziva (neodazvanih žena) i stopa otkrivanja raka dojke (17). Za izračun parametara praćenja provedbe probira potrebno je imati podatke vezane uz: ishode pozivanja; ishod probirnog testa za žene koje su obavile probirni pregled; ishode probira: daljnje postupke i ishod procesa probira nakon ocjene (otkriven rak dojke). Potrebno je osigurati mogućnost izvještavanja za tri skupine žena (inicijalni, sljedeći redoviti, sljedeći neredoviti) i žene uključene u program probira grupirati u petogodišnje dobne skupine (50-54 god.; 55-59 god.; 60-64 god.; 65-69 god.). Epidemiološki pokazatelji provedbe upućuju na pružanje usluge probira i kvalitetu aktivnosti od kojih se sastoji proces probira bez izravnog doprinosa smanjenju smrtnosti (37). Za njih su određene prihvatljive i poželjne vrijednosti. Pokazatelji kojima se ocjenjuje provedba programa probira raka dojke su: udio pozvanih žena koje su pristupile probiru; udio žena koje odgovaraju uvjetima, a koje su bile ponovno pozvane unutar određenog intervala probira; udio žena koje odgovaraju uvjetima, a koje su bile ponovno pozvane unutar određenog intervala probira (2 godine + 6 mjeseci); udio žena koje ponavljaju probirni pregled iz tehničkih razloga; udio žena pozvanih na daljnju ocjenu (inicijalni i sljedeći probirni pregled); odnos benignih i malignih kirurških biopsija. Postoje prihvatljivi i poželjni vremenski okviri (radni dani) u kojima bi se pojedini postupci vezani uz program probira trebali provesti, od probirne mamografije do izdavanja nalaza, odnosno odluke na kirurški zahvat i kirurškog zahvata kao pokazatelja provedbe. Za žene koje se ne podvrgavaju kirurškom liječenju bilježi se broj dana između dana probirnog pregleda i dana donošenja konačne ocjene (38, 39). Smanjenje smrtnosti od raka dojke u žena s postavljenom kliničkom dijagnozom odražava se i u distribuciji stadija probirom otkrivenog raka (40).

1.3. Intervalni rak dojke

U svrhu dobivanja početnih dokaza o učinkovitosti programa probira na rak dojke, čak i prije pojave očekivanog dugoročnog smanjenja stope smrtnosti od raka dojke, Europske smjernice za osiguranje kvalitete probira i dijagnoze raka dojke preporučuju procjenu i evaluaciju tzv. zamjenskih pokazatelja (engl. *surrogate indicators*). U tu svrhu se, između ostalih, mogu koristiti sljedeći pokazatelji:

- Stopa otkrivanja raka dojke (udio sudionica u probiru s rakom dojke otkrivenim u probiru u odnosu na sve sudionice koje su učinile mamografiju)
- Stadiji tumora otkrivenih probirom
- Stopa intervalnog raka i njihov stadij (36).

Prema Hrvatskim smjernicama za osiguranje kvalitete probira i dijagnostike raka dojke (2017.), intervalni rak je primarni rak dojke dijagnosticiran ženi koja je napravila probirni pregled, s daljnjom ocjenom ili bez nje, a koji je bio negativan na malignost prije sljedećeg poziva na probir ili unutar vremenskog perioda jednakog intervalu probira u slučaju da je žena dosegla gornju dobnu granicu za uključivanje u probir (41). Korist od prisustvovanja programu probira je smanjena kod žena kojima je dijagnosticiran intervalni rak. Dakle, učinak programa probira glede smanjenja smrtnosti može biti smanjen ukoliko je učestalost intervalnog raka visoka. Ta učestalost, između ostalog, ovisi o osjetljivosti testa i duljini intervala probira (42).

1.3.1. Definicije intervalnog raka dojke prema duljini intervala probira

U literaturi je primjetna varijabilnost u definiciji intervalnog raka dojke koja proizlazi iz polaznih postavki o tome koji rak se smatra intervalnim. O definiciji ovisi kako će on u programu probira biti prijavljen, registriran i praćen. Upravo zbog heterogenosti koja proizlazi iz polaznih postavki usporedba intervalnog raka u programima probira između zemalja je ograničena (43).

Premda je cilj norveškog programa probira na rak dojke bio pozvati žene u dobi 50-69 godina da sudjeluju u dvogodišnjim intervalima probira (730 dana), stvarni interval između dva probirna pregleda u prosjeku je bio veći od 730 dana. Razlozi tome bili su da su neke žene prisustvovala probiru tek nakon podsjetnika ili se neke od njih nisu odazvale na jedan ili dva probirna pregleda. Stoga je prosječni interval i medijan vremena između dva probirna pregleda prelazio dvije godine. Hofvind i suradnici (2018.) su za potrebe istraživanja norveškog probira razmatrali tri tzv. „tehničke” definicije intervalnog raka prema datumu mamografije, odnosno vremenu u kojem je intervalni rak dijagnosticiran. One su bile: a) više od 3 mjeseca, b) više od 6 mjeseci ili c) više od 12 mjeseci, ali unutar dvije godine, nakon negativnog ili lažno pozitivnog nalaza mamografije. Istraživanje su proveli prema tehničkoj definiciji navedenoj pod b). Početno su smatrali da dvogodišnji probir između posljednjeg planiranog ili provedenog pregleda i novog pregleda probirom treba definirati kao $365,3 \text{ dana} \times 2 = 730,6$

dana. Ali, bili su svjesni da moraju uvažiti u uvodu navedena iskustva iz norveške mamografske prakse kao i činjenicu da su mobilni mamografski timovi (autobusi) u nekim ruralnim regijama aktivni samo ograničeni period vremena. Navedeno ih je primoralo na modifikaciju intervala vremena između dva probira. Stoga su, za potrebe istraživanja, kao prosjek i medijan vremena između redovitih mamografija u dvogodišnjem probiru postavili 735, odnosno 728 dana (raspon 180-2.834 dana). Uključivanjem redovitog i neredovitog obrasca sudjelovanja u probiru, prosjek i medijan vremena između dva mamografska pregleda bili su 747, odnosno 730 dana, (raspon 212-3.106 dana). Glede dijagnoze intervalnog raka, prosjek i medijan vremena od probirne mamografije do dijagnoze intervalnog raka bio je 461, odnosno 484 dana (raspon 17-731 dan) za žene koje su u probiru imale negativan nalaz, a 435, odnosno 448 dana (raspon 185- 723 dana) za žene koje su imale lažno pozitivan nalaz. Uzrok kašnjenja u dijagnostici može biti u samim ženama koje odgađaju daljnju procjenu ili je povezan s odgađanjima u zakazivanju daljnje dijagnostike.

Iz istraživanja proizlazi sugestija da se ženama s lažno pozitivnim nalazom mamografskog pregleda, radi otkrivanja raka u ranijem stadiju, ponudi novi mamografski pregled unutar 6 mjeseci ili godine dana, umjesto nakon dvije godine. Može se zamijetiti da, iako je program bio usmjeren na žene u dobi od 50 do 69 godina, dvogodišnji interval probira rezultirao je stvarnim rasponom dobi kod pozivanja između 49 i 71 godinu (44).

Blanch i suradnici (2014.) definirali su intervalni rak kao primarni rak dojke nastao nakon negativne epizode probira, prije slijedećeg poziva na probir ili unutar 24 mjeseca za žene koje su dosegnule gornju dobnu granicu za uključivanje u probir, ali su proširili vremenski raspon do 30 mjeseci kako bi omogućili 6-mjesečnu granicu tolerancije za žene koje pristupaju svakom krugu poziva (45). Prema Bellio i suradnicima (2017.) intervalni rak dojke jest *in situ* ili invazivni rak dojke dijagnosticiran nakon negativnog mamografskog nalaza u probiru i prije slijedećeg preporučenog rutinskog mamografskog probira (46).

Intervalnim rakom Boyd i suradnici (2014.) smatraju rak koji je otkriven u intervalu od 12 mjeseci nakon negativne mamografije (47).

Dijagnozu raka dojke postavljenu nakon negativnog mamografskog nalaza, ali prije sljedeće mamografije ili kraja uobičajenog intervala probira Holm i suradnici (2015.) definiraju intervalnim rakom (48).

Intervalni rak Njor, Vejbrog i Larsen (2020.) definiraju kao invazivni rak koji je dijagnosticiran između negativnog probira i sljedećeg probira ili 2 godine (što je od toga prije) ili dijagnosticiran više od 6 mjeseci nakon pozitivne mamografije u probiru, ali prije sljedećeg probira ili 2 godine (što je od toga prije) (49).

Prema Heidingeru i suradnicima (2012.) intervalni rak je *in situ* rak i invazivni rak otkriven nakon negativnog nalaza probira (uključujući bilo koju slijedeću dijagnostičku obradu) i prije slijedećeg redovitog probira (24 mjeseca) ili u vremenu manjem od dvije godine nakon isključenja iz probira uzrokovanog gornjom granicom dobi za probir. To znači da rak koji je dijagnosticiran u proširenom poslijeprobirnom dijagnostičkom postupku, kratkotrajnim praćenjem, nije intervalni rak. Umjesto toga, oni je klasificiran kao rak dijagnosticiran u probiru sa odgođenom (zakašnjelom) dijagnozom (36).

Tijekom istraživanja raka u kohorti žena u Ontariju, Kanada (2014.) intervalni rak dojke su Plotogea i suradnici definirali kao rak koji je otkriven unutar 6 do 12 mjeseci od mamografije (50).

Chiarelli i suradnici (2012.) su intervalnim rakom smatrali rak koji je otkriven 6-24 mjeseca nakon negativnog nalaza mamografije (51).

1.3.2. Klasifikacija intervalnog raka dojke

Prema klasifikaciji intervalnog raka temeljenoj na Smjernicama za osiguranje kvalitete za radiologe Ujedinjenog Kraljevstva (2005.), razlikuju se sljedeće kategorije:

- Pravi: bez vidljive poveznice s probirnim mamogramom (negativan) i pozitivnim dijagnostičkim mamogramom (tzv. stvarno negativni, engl. *true negatives*)
- Okultni: bilo ih je nemoguće prepoznati na mamogramu kada su dijagnosticirani (probirni i dijagnostički mamogram negativni)
- Intervalni rak s minimalnim mamografskim znakovima: minimalni znakovi na probirnom mamogramu i minimalni znakovi ili pozitivnost na dijagnostičkom mamogramu
- Lažno negativni (engl. *false negatives*) - podtipovi „Pogreška očitavanja” i „Tehnička pogreška”.
Pogreška očitavanja - na probirnom mamogramu pozitivni, na dijagnostičkom mamogramu pozitivni
Tehnička pogreška - na probirnom mamogramu negativni (zbog tehničkih razloga), na dijagnostičkom mamogramu pozitivni
- Klasifikacija je nemoguća - bilo koji nalaz probirne mamografije dok nalaz dijagnostičke mamografije nije dostupan (36, 41, 52).

U HZJZ postoji Registar za rak, te baza umrlih putem koje je moguće dobiti podatak o intervalnom raku i procijeniti učinak programa. U evaluaciji programa probira potrebno je po završetku svakog pozivnog ciklusa, spajanjem s Registrom za rak, izračunati broj žena s intervalnim rakom (17, 36, 53, 54). Ti slučajevi raka mogu predstavljati i zakašnju dijagnozu, pa je preporuka da se zasebno revidiraju i analiziraju. Cilj praćenja intervalnog raka je dvostruk jer radiološka revizija intervalnog raka služi osiguranju kvalitete i edukaciji (55, 56, 57, 58, 59). U svrhu evaluacije programa probira, praćenje intervalnog raka kao zamjenskog pokazatelja, omogućava izračun parametara za ranu ocjenu učinka programa probira.

Poznato je da intervalni rak može imati drugačije osobine u usporedbi s rakom otkrivenim probirom-biti agresivniji, većeg histološkog stupnja, veće tumorske veličine i većeg TNM stadija. TNM stadij označava slijedeće: primarni tumor (oznaka T), stanje regionalnih limfnih čvorova (oznaka N), prisutnost udaljenih metastaza (oznaka M). Rizični čimbenici za prepoznavanje osoba s intervalnim rakom nisu do kraja istraženi (45, 48, 59, 60, 61, 62, 63).

Potpunost zabilježenih podataka o raku u registrima probira je posebno važna za otkrivanje intervalnog raka. Usporedivost intervalnog raka između različitih populacija može biti ograničena nepotpunim podacima u aplikaciji (36). Osim nužnosti njihovog povezivanja s Registrom za rak, za vrednovanje kvalitete je potrebno i stalno epidemiološko nadziranje vitalnih pokazatelja populacije. Registri za rak su prepoznati kao ključni za adekvatno vrednovanje programa probira na rak, ali nisu uključeni u evaluaciju probira u nekoliko europskih zemalja, što predstavlja ključnu prepreku poboljšanju učinkovitosti programa u cijeloj Europi (64). Za osobe kod kojih postoje pouzdane poveznice u zapisima registara probira i registra za rak, vremenski interval (u danima) kod utvrđivanja intervalnog raka dojke, se izračunava temeljem datuma negativne probirne mamografije i datuma dijagnoze incidentnog raka dojke (36).

1.3.3. Pojavnost (incidencija) intervalnog raka dojke

Prema četvrtom izdanju Europskih smjernica za osiguranje kvalitete probira i dijagnoze raka dojke „poželjna” stopa intervalnog raka je manja od 30% tijekom prve godine nakon negativnog mamografskog probira i manja od 50% tijekom druge godine (17).

Bellio i suradnici (2017.) su proveli istraživanje s ciljem analize utjecaja intervalnog raka dojke na program probira, usporedbe intervalnog raka s rakom otkrivenim probirom i utvrđivanja mogućih prediktora smrtnosti. Uključili su bolesnice jednog centra u Italiji s rakom dojke dijagnosticiranim tijekom regionalnog programa probira između siječnja 2008. i prosinca 2013. godine. Od 534 bolesnice, 106 žena (19,9%) je imalo intervalni rak, a 428 žena (80,1%) je imalo rak otkriven probirom. Njihov se rezultat slaže s ranije objavljenim podacima koji navode da je pojavnost intervalnog raka dojke između 10% i 32,49%. Rezultati istraživanja su ukazivali da rak otkriven probirom ima povoljnije karakteristike u odnosu na intervalni, što dovodi do duljeg preživljavanja (2, 46, 65, 66).

Na stope intervalnog raka utječu temeljne stope raka dojke ili opterećenje rakom u populaciji. (43). U istraživanju Fonga i suradnika (2014.) evaluiran je broj slučajeva intervalnog raka dojke unutar jednog ciklusa probira u Walesu (1998.-2001), u 199.082 žena dobi 50-71 godina, te 10-godišnje preživljenje od intervalnog raka. Za rak otkriven probirom je 10-godišnje preživljenje iznosilo 81,6%, a za intervalni rak 72,4%, što predstavlja statistički značajnu razliku ($P < 0,001$). Intervalni rak je bio povezan s omjerom izgleda za smrt od 1,67 (95% CI 1,36-2,04) u odnosu na rak otkriven probirom. Omjer izgleda za smrt je za lažno negativan intervalni rak bio 2,4 puta veći nego li za rak otkriven probirom. Kako je za pravi intervalni rak nađeno da ima omjer izgleda za smrt 1,003, njegova prognoza je slična onoj za rak otkriven probirom, dok je za lažno negativan, daleko lošija (67).

Houssami i Hunter (2017.) su pregledom literature uočili da u većini istraživanja koja su istraživala probir u dvogodišnjem ciklusu intervalni rak čini oko 17-30% raka u pristupnica probiru. Iznose dokaze o tome kako je dvostruko očitavanje mamografskih nalaza povezano sa smanjenjem stopa intervalnog raka i da postoji heterogenost u izvještavanju o biološkim karakteristikama intervalnog raka i radiološkim kategorijama. U većini istraživanja su stope intervalnog raka dojke bile u rasponu od 8,4 do 21,1/10.000 probirnih mamografija u dvogodišnjem intervalu, s većim udjelom u drugoj godini. Retrospektivni mamografski pregled intervalnog raka dojke konstantno otkriva da većinu intervalnog raka čine pravi intervalni ili okultni rak koji nisu bili vidljivi na početnom mamografskom snimku, a otprilike 20–25% intervalnog raka dojke je klasificirano kao propušteni (lažno negativni) (43).

S ciljem utvrđivanja broja i karakteristika intervalnog raka, Monib, Narula i Breunung-Joshi (2019.) su retrospektivno pregledali podatke 335 simptomatskih bolesnica (dob 50-71 godina) koje su bile zaprimljene u jedinicu za rak dojke „*West Hertfordshire Trust Breast Unit* „ od 1.10.2016.-30.09.2017. U Velikoj Britaniji probir se provodi svake tri godine, a intervalnim rakom smatra se onaj koji

se pojavljuje unutar 40 mjeseci nakon zadnje negativne epizode probira. Pronašli su 49 (14,6%) bolesnica s intervalnim rakom, prosječne dobi 62,42 godine. Prosječna veličina tumora bila je 26,79 mm. Invazivni duktalni rak je imalo 37 bolesnica (75,5%), prosječnog tumorskog stadija II (T2) (68).

Stopu intervalnog raka među ženama koje su prvi puta pristupile probiru u njemačkoj regiji North Rhine-Westphalia u vremenu od 2005.-2008. godine su istraživali Heidinger i suradnici (2012.) (36,69). Pratili su 878.764 žena s negativnim nalazom mamografije tijekom 24 mjeseca. U 2.036 žena otkriven je intervalni rak. Ukupna stopa intervalnog raka bila je 23,2 na 10.000 žena, s tim da je u prvoj godini nakon probira bila 7,4/10.000, dok je u drugoj godini nakon probira porasla na 15,7/10.000. Otkriveni intervalni rak je činio 40% raka dojke stadija T2-T4 koji se je pojavio unutar dvije godine nakon probira u žena koje su prvi puta sudjelovale u probiru. Takav nalaz je u skladu s nalazom iz drugih programa probira mamografijom, odnosno, više od polovice ih se može klasificirati „pravim” intervalnim rakom, što znači da uključuju posebno agresivan i vjerojatno brzorastući rak dojke. Visok postotak tumora veličine T2 do T4 među intervalnim rakom također je u skladu s opažanjima iz drugih programa probira i trebao bi biti dodatno ispitivan u sljedećim krugovima probira u programu (36). Stopa intervalnog raka se koristi i za izračun osjetljivosti programa. Intervalni rak je bio dijagnosticiran u 22% ukupnog raka dojke koji je bio dijagnosticiran u ispitanica tijekom dvogodišnjeg intervala probira, pa je stoga osjetljivost programa probira bila 78%. Prosječna osjetljivost programa probira u Europi je 72% (raspon: 67-84%) (36, 69). Taj podatak je iznimno važan jer je bitno da postoji svijest o nemogućnosti otkrivanja raka u svih žena koje su učinile mamografski pregled.

1.3.4. Značajke intervalnog raka dojke

Povezanost između intervalnog raka dojke i agresivnosti tumora pokazali su Meshkat i suradnici (2015.). Cilj njihovog istraživanja (retrospektivna analiza kohorte) bio je procijeniti poznate prognostičke značajke probirom otkrivenog raka dojke u usporedbi s intervalnim rakom dojke. Istraživanje je obuhvaćalo vremensko razdoblje između siječnja 2010. i 2013.. U završnu je analizu bilo uključeno 915 bolesnica. Srednja dob bolesnica s rakom dojke otkrivenim u probiru bila je 57 godina, a u žena s intervalnim rakom 58 godina ($P=0,95$). Duktalni rak *in-situ* predstavljao je 19% ($N=160$) probirom otkrivenog raka dojke i samo 2,8% intervalnog raka ($P<0,05$). Najčešći oblik invazivnog raka bio je invazivni duktalni rak. Stupanj tumora bio je značajno viši kod intervalnog raka dojke ($P<0,05$). Intervalni

rak je bio otkriven u znatno višem stadiju (Stadij 1 u odnosu na Stadij 2; $P < 0,001$) nego li rak otkriven probirom. Intervalni rak dojke je imao manju vjerojatnost da će biti pozitivan na estrogenski receptor (ER, engl. *estrogen receptor*) (76% u odnosu na 81%; $P < 0,05$) i značajno vjerojatniju prekomjernu ekspresiju receptora humanog epidermalnog faktora rasta 2 (HER2, engl. *human epidermal growth factor receptor 2*) (20% u odnosu na 10%, $P < 0,05$) u odnosu na rak otkriven probirom. Navedene značajke intervalnog raka ukazuju da je biološki agresivniji i time vjerojatno više pridonosi smrtnosti od raka dojke (61). Boyd i suradnici (2014.) su usporedili gustoću dojke kod slučajeva intervalnog raka (ovdje definiranim kao rakom nađenom u intervalu od 12 mjeseci nakon negativne mamografije) i raka otkrivenog probirom. Koristili su podatke tri ugniježđena slučaj-kontrola istraživanja (engl. *nested case-control studies*) u populaciji mamografskog probira. Mamografska gustoća je izmjerena u prvom (osnovnom) mamogramu dobivenom na ulasku u svaki kanadski program probira („*Canadian National Breast Screening Study, CNBSS*“, „*Screening Mammography Program of British Columbia, SMPBC*“, „*Ontario Breast Screening Program, OBSP*“) računalnom kvantitativnom metodom. Od 1.209 regrutiranih žena, 95 je bilo isključeno zbog nedostatka podataka. Od preostalih 1.114 žena, 718 je imalo rak otkriven probirom, 125 intervalni rak, dakle otkriven 12 mjeseci nakon negativne mamografije, dok je 271 rak bio otkriven nakon više od 12 mjeseci nakon negativne mamografije. Uspoređene su karakteristike žena s rakom dojke otkrivenim probirom s onima kod žena s intervalnim rakom. Mlađa dob, veća područja gustoće dojke (engl. *greater dense area*) i manja područja dojke koja nisu gusta (engl. *non-dense area*) su značajno povezani s intervalnim rakom dojke u usporedbi s rakom dojke otkrivenim probirom. U usporedbi s rakom dojke otkrivenim probirom, kod intervalnog raka je izmjeren veći maksimalni promjer tumora (47).

Preživljavanje u odnosu prema gustoći dojke u žena s različitim podvrstama intervalnog raka procijenili su u svom radu Sala i suradnici (2018.). Uključili su 374 invazivna raka dojke, od toga je rak otkrivenog probirom bilo 195, a intervalnog raka 179 (klasificiranih kao: pravi intervalni, lažno negativan, okultni rak i intervalni rak s minimalnim mamografskim znakovima). Rak je dijagnosticiran kod žena u dobi 50-69 godina tijekom dvogodišnjih probira, od 2000.-2009. godine, koje su bile praćene do 2014. godine. Gustoća dojke je bila svrstana u dvije kategorije: „ne-guste“ (engl. *non-dense*) s gustoćom tkiva manjom od 25% ($< 25\%$) i „miješane gustoće“ (engl. *mixed dense*) s gustoćom tkiva jednakom ili većom od 25% ($\geq 25\%$). Za procjenu preživljavanja su bile korištene Kaplan-Meierova metoda, log-rang test i Coxovi regresijski modeli. Napravljena je procjena prilagođenih omjera rizika (aHR, engl. *adjusted hazard ratio*) i 95% intervali pouzdanosti (CI engl. *confidence interval*) za smrt i recidive, usporedbom

žena s intervalnim rakom i pravim intervalnim rakom sa ženama u kojih je rak otkriven u probiru. Sve su analize bile stratificirane prema gustoći dojke. Intervalni rak je bio otkriven kod mlađih žena, u poodmaklim stadijima, u gušćim dojkama i pokazao je veći udio trostruko-negativnog raka, posebno među pravim intervalnim rakom. Žene s intervalnim rakom i „ne-gustim” dojkama su imale aHR od smrti od 3,40 (95%CI 0,92-12,62). Žene s pravim intervalnim rakom i „ne-gustim” dojkama imale su najveći prilagođeni rizik od smrti, čak 6,55; 95%CI 1,37-1,39), odnosno njihov rizik od smrti je bio veći od onog u žena s rakom otkrivenim probirom (70). Holm i suradnici (2015.) su nakon provedenog istraživanja zaključili da intervalni rak u žena s manjom gustoćom dojke iskazuje agresivniji fenotip. U njemu su se koristili podacima žena kojima je bio dijagnosticiran invazivni rak u vremenu od 2001. do 2008. a koji je bio registriran u registru *“Stockholm-Gotland Regional Breast Cancer quality register”*. U probiru su se žene u dobi od 50-69 godina ponovno pozivale na mamografsko snimanje u 24-mjesečnom intervalu, dok su se one u dobi od 40-49 godina ponovno pozivale u 18-mjesečnom intervalu. U 4.091 žena s karcinomom dojke, u njih 2.844 on je bio otkriven probirom (70%), dok je u 1.247 (30%) žena otkriven intervalni rak. Od otkrivenih slučajeva intervalnog raka, njih 791 (63%) je bilo dijagnosticirano u drugoj godini nakon mamografskog snimanja, bez izražene razlike između gustih i ne-gustih dojki. Usporedbom intervalnog raka prema vremenu od zadnje mamografije, intervalni rak otkriven unutar godine dana nakon negativne mamografije nije bio agresivniji od onog otkrivenog nakon 13. do 24. mjeseca. U usporedbi s rakom dojke otkrivenim probirom, kod intervalnog raka u ne-gustim dojkama ($\leq 20\%$ mamografske gustoće) je pokazana značajno veća vjerojatnost zahvaćanja limfnih čvorova (OR=3,55; 95% CI 1,74- 7,13), potom da su estrogen receptor negativni (OR=4,05; 95% CI 2,24-7,25), humani epidermalni receptor rasta 2 pozitivni (OR=5,17; 95% CI 1,64-17,01), progesteron receptor negativni (OR=2,63; 95% CI 1,58-4,38) i trostruko negativni OR=5,33; 95% CI 1,21-22,46). Intervalni rak dojke u gustim dojkama ($>40,9\%$ mamografske gustoće) bio je manje agresivan od intervalnog raka dojke u ne-gustim dojkama (ukupna razlika, $P=0,008$) i bio je fenotipski sličniji raku dojke otkrivenim probirom. Intervalni rak nije se značajno fenotipski razlikovao u odnosu je li nađen godinu ili dvije godine nakon zadnjeg mamografskog snimka. Procjenjuje se da oko 22% raka nije prepoznato u probiru na rak dojke u Stockholmu (48).

Istraživanjem o povezanosti intervalnog raka s drugim tumorima, Grassman i suradnici (2019.) su utvrdili da intervalni rak u odnosu na rak otkriven probirom, s većom vjerojatnošću, nosi rijetke štetne mutacije u tumorskim genima koje potencijalno dovode do povećanog rizika za druge tumore koji nisu

rak dojke (non-BC, engl. *non-breast cancer*). Istraživanje može imati implikacije na program probira. Kao poznate čimbenike rizika za intervalni rak dojke ističu visoku mamografsku gustoću dojke, trenutnu primjenu hormonalne nadomjesne terapije (HNT), prethodni lažno pozitivni nalaz mamografije i obiteljsku anamnezu raka dojke kod srodnica u prvom stupnju. Prema njima, poznato je da je veća vjerojatnost intervalnog raka u odnosu na probirom otkriveni rak dojke kod žena koje su rodile prije 25. godine (OR=1,13, 95%CI 1,00-1,27, $P_{LR}<0,05$, logistička regresija, Waldov test), u žena kod kojih je manje vjerojatno da će imati fakultetsku diplomu (OR=0,85, 95%CI 0,77-0,96, $P_{LR}<0,01$) i u onih kod kojih postoji veća vjerojatnost korištenja hormonalne nadomjesne terapije (OR=1,29, 95%CI 1,15-1,45, $P_{LR}<0,001$) kao i u žena s obiteljskom anamnezom raka dojke u bliskih srodnica (OR=1,14, 95% CI 1,01-1,29, $P_{LR}<0,05$). Već je utvrđeno da intervalni rak ima lošije karakteristike tumora i lošiju prognozu. Autori su pokazali da intervalni rak ima manji genetički zbroj rizika za rak dojke (GRS, engl. *breast cancer genetic risk score*), u odnosu na rak otkriven probirom tj. nose manje alela koji povećavaju rizik za rak dojke. GSR je mjera kumulativnog učinka multiplih polimorfizama pojedinačnih nukleotida (SNPs, engl. *single nucleotide polymorphisms*) povezanih s rizikom. Međutim, bolesnice s intervalnim rakom dojke, u odnosu na one s rakom otkrivenim probirom, češće nose rijetke štetne mutacije u genima raka koje potencijalno dovode do povećanog rizika za druge tumore, dakle one koji nisu rak dojke. Utvrdili su da je u intervalnog raka nađen gubitak funkcionalnih mutacija u 31 poznatom i suspektom genu koji predisponiraju rak dojke. Gubitak funkcionalnih mutacija u tim genima često predodređuje pojedinca za druge vrste raka i može povećati pojavnost ostalih tumora kod tih pojedinaca ili u bliskih srodnika. U njihovom je ispitivanju prethodna dijagnoza raka pluća, kolorektalnog raka i raka kože bila statistički značajno povezana s intervalnim rakom dojke. Bolesnice s intervalnim rakom dojke imaju veću vjerojatnost za rak koji nije rak dojke prije i nakon dijagnoze raka dojke: OR=1,43 [1,19-1,70], $P=9,4 \times 10^{-5}$ u odnosu na OR=1,28 [1,14-1,44], $P=4.70 \times 10^{-5}$. Kod njih je veća vjerojatnost obiteljske anamneze tzv. *non-BC* raka, a imaju manji GSR temeljen na uobičajenim varijantama tzv. *non-BC* tumora. Intervalni rak dojke je povezan s drugim tumorima i uobičajene varijante raka vjerojatno nisu odgovorne za tu povezanost (71).

1.4. Definicija raka dojke otkrivenog probirom

Rak otkriven probirom jest rak otkriven probirnom mamografijom (46). Holm i suradnici (2015.) su rak otkriven probirom definirali kao dijagnozu raka dojke postavljenu nakon pozitivnog nalaza mamografije ali prije slijedeće posjete ili kraja normalnog intervala probira (48).

Prema Romanu i suradnicima (2017.) rak otkriven probirom jest rak dojke (duktalni rak *in situ* ili invazivni rak) dijagnosticiran kao rezultat daljnje procjene zbog nenormalnih nalaza kod interpretacije probirnog mamograma. Daljnje procjene se obavljaju 1-4 tjedna nakon pregleda u probiru i uključuju dodatne slikovne, ultrazvučne i invazivne postupke (72).

Njor, Vejborg i Larsen (2020.) definiraju rak otkriven probirom kao invazivni rak ili duktalni rak *in situ* koji je dijagnosticiran unutar 6 mjeseci od pozitivne mamografije u probiru (49). Istu definiciju su koristili Chiarelli i suradnici (51).

Prema Majeku i suradnicima, rak otkriven probirom dijagnosticira se unutar godine dana od pozitivnog nalaza mamografije (53).

Rizik smrti od raka otkrivenog probirom je manji od rizika smrti kod intervalnog raka (73, 74, 75).

1.5. Povezanost pozitivne anamneze o raku dojke u krvnih srodnica s pojavnosti intervalnog raka dojke

Rezultati izvedeni iz dostupne literature o povezanosti obiteljske anamneze i intervalnog raka dojke su proturječni. Holm i suradnici drže da je uzrok u korištenju različitih definicija obiteljske anamneze i malom broj ispitanica (raspon 47-375) s intervalnim rakom dojke u istraživanjima. Autori su kao rizične čimbenike pozitivno povezane s intervalnim rakom dojke, u odnosu na rak dojke otkriven probirom (nakon prilagođavanja za dob i mamografsku gustoću), izdvojili obiteljsku anamnezu raka dojke (rak dojke kod majke ili sestre) i trenutačno korištenje hormonalne nadomjesne terapije. Negativnu povezanost intervalnog raka uočili su s indeksom tjelesne mase većim od 25 kg/m². Zaključuju da dobiveni rezultati ukazuju na mali učinak obiteljske anamneze na intervalni rak dojke i dodatno trebaju biti potvrđeni u većim istraživanjima. Zanimljivo je da su ukazali da povezanost intervalnog raka s obiteljskom anamnezom može ukazivati na različitu genetsku pozadinu intervalnog raka i raka otkrivenog probirom (48). Slaganje s tvrdnjom Holma i suradnika o tome da literatura o povezanosti obiteljske anamneze s intervalnim rakom pokazuje proturječne rezultate i da postoji različita genetska pozadina intervalnog raka i raka otkrivenog probirom, potvrdili su Bellio i suradnici (2017.) (46).

Roman i suradnici (2017.) su u svom istraživanju procijenili kumulativni rizik lažno pozitivnih rezultata probira, rak otkriven probirom i intervalni rak u mamografskom probiru kod žena sa i bez prethodne benigne bolesti dojke i obiteljske anamneze raka dojke. Polazište su im bili dokazi Pharoaha i suradnika da su benigna bolest dojke i obiteljska anamneza raka dojke snažni čimbenici rizika za rak dojke (76). Prikupili su podatke 42.928 žena u dobi od 50 do 69 godina iz dvogodišnjeg populacijskog programa probira na rak dojke u Španjolskoj provedenog u vremenu 1996.-2011.. Obiteljska anamneza raka dojke bila je definirana barem jednom ženinom srodnicom prvog stupnja s anamnezom raka dojke. U analizu su bili uključili 127.104 mamografskih snimki. Prethodnu benignu bolest dojke imalo je 17,3% (N=7.443) žena, njih 5,3% (N=2.265) je imalo obiteljsku anamnezu raka dojke srodnice u prvom stupnju, a 2,7% (N=1.158) je imalo oba kriterija za uključenje. Nijedan kriterij uključjenja nije bio prisutan kod 74,7% (N=32.062) žena. Uključene žene su u prosjeku imale po 3 mamografska snimka. Stopa lažno pozitivnih rezultata probira bila je 60,7/1.000 mamografskih snimaka, dok je stopa probirom otkrivenog raka i intervalnog raka bila 4,2, odnosno 1,2/1.000 snimaka. U žena s obiteljskom anamnezom raka dojke rizik od lažno pozitivnih rezultata probira iznosio je 24,1% (95%CI 20,7-27,5), rizik od probirom otkrivenog raka dojke 6,8% (95%CI 4,0-9,5), dok je rizik od intervalnog raka bio 1,6% (95%CI 0,5-2,7). U žena s benignom bolešću dojke i bez obiteljske anamneze raka dojke je rizik od lažno pozitivnih rezultata probira iznosio 36,6% (95%CI 33,7-39,6), rizik od probirom otkrivenog raka dojke 5,3% (95%CI 3,8-6,9), a rizik od intervalnog raka 1,4% (95%CI 0,8-2,1). Kod žena s oba kriterija uključjenja je kumulativni rizik od lažno pozitivnih rezultata, raka otkrivenog probirom i intervalnog raka bio najveći, odnosno: 37,9; 9,0 i 3,2%. Žene s obiteljskom anamnezom raka dojke su imale povećan kumulativni rizik za rak otkriven probirom i intervalni rak, ali nije pokazan značajno povećan kumulativni rizik od lažno pozitivnih rezultata. Istraživanje ukazuje na potrebu stratifikacije žena u skladu s njihovim individualnim rizikom (72).

Barlow i suradnici (2006.) su razvili model za predviđanje raka dojke. Svrha modela je bila identifikacija žena s visokim rizikom za rak dojke radi preventivnih intervencija ili intenzivnijeg praćenja. Uključili su podatke o probiru iz sedam mamografskih registara u SAD-u („*Breast Cancer Surveillance Consortium, BCSC*“) u vremenu od 01.01.1996. do 31.12. 2001.. U model su kao statistički značajne ($P<0,0001$) čimbenike rizika za dijagnozu raka dojke kod premenopauzalnih žena (35-54 god., ciklusi prisutni) uvrstili dob, gustoću dojke, obiteljsku anamnezu raka dojke i prethodni postupak na dojci. U žena u postmenopauzi (55 god. i starije, odnosno 45-54 god. u kojih se ciklus trajno zaustavio ili koje

su bile na hormonskoj terapiji ili u kojih je ciklus zaustavljen nakon kirurškog zahvata) statistički značajni čimbenici ($P < 0,0001$) bili su dob, gustoća dojke, rasa, etnička pripadnost, obiteljska anamneza raka dojke, prethodni postupak na dojci, indeks tjelesne mase, prirodna menopauza, hormonska terapija i prethodni lažno pozitivni nalaz mamografije. Obiteljsku anamnezu su definirali kao broj srodnica u prvom stupnju srodstva (nijedna, jedna, dvije ili više) (77).

Prema Autieru i suradnicima (2018.) visokorizične žene imaju veliku vjerojatnost da će imati rak dojke i umrijeti od njega. Anamneza multiplih slučajeva raka dojke u srodnica u prvom i drugom stupnju srodstva povezana je s visokim rizikom od raka dojke. Pažnju zahtijeva i gustoća dojke koja se često pogrešno tumači i precjenjuje. Potrebno je usvojiti još mnoštvo znanja o genetskim i životnim odrednicama gustoće dojke, kao i poveznice s drugim čimbenicima rizika za rak dojke poput pretilosti ili atipične hiperplazije. Dva do pet posto ukupnog raka dojke otkriva se u žena kod kojih je rizik visok. Njihov rizik od raka dojke tijekom života je 30% ili viši, s početkom prije 50-te godine života. Osim toga, one imaju visoki rizik za kontralateralni rak dojke i, ovisno o nasljednim značajkama (npr. mutacija BRCA2) za rak jajnika. U vrlo visokorizične se ubrajaju žene koje imaju mutaciju BRCA 1 ili BRCA 2. Životni rizik od raka dojke u njih iznosi 50-85%, a rak je često visokog stupnja i veličine. U svrhu smanjenja rizika od smrti, visokorizične žene trenutno se mogu podvrgnuti praćenju počevši od 25. do 30-te godine života kroz godišnji mamografski pregled i magnetsku rezonanciju. Magnetska rezonancija provedena od iskusnog tima radiologa mogla bi za visokorizične žene biti alternativa radikalnijim mogućnostima za smanjenje rizika od raka dojke (8).

Houssami i suradnici (2013.) su proveli istraživanje s ciljem da u žena s osobnom anamnezom raka dojke: duktalni rak dojke ili invazivni rak stadija I-II, utvrde rizične čimbenike za sekundarni (ipsi- ili kontralateralni) rak otkriven u probiru ili intervalni rak unutar jedne godine od probira. Pregledano je 67.819 mamograma prikupljenih u američkom udruženju za praćenje raka dojke „*Breast Cancer Surveillance Consortium, BCSC*“ (1996.-2008.) od 20.941 žene. Nađeno je 697 slučajeva raka (520 invazivnih i 177 DCIS) koji su se pojavili unutar 12 mjeseci od probira; od njih je 240 bio intervalni rak (206 invazivnih i 34 DCIS). Kao značajne varijable za nastanak sekundarnog raka kod žena koje su kao primarni rak imale DCIS u univarijatnu analizu su bili izdvojeni: dob kod mamografije, obiteljska anamneza raka dojke u prvih srodnica, menopauzalni status, primarni kirurški zahvat i adjuvantna sistemska terapija. U žena s primarno invazivnim rakom su signifikantne varijable za univarijatnu analizu bile: dob kod mamografije, obiteljska anamneza raka dojke u prvih srodnica, menopauzalni status,

gustoća dojke, vrijeme od zadnjeg mamograma, vrijeme od prvog raka dojke, način otkrivanja prvog raka dojke, dob kod prvog raka dojke, stadij prvog raka dojke, primarni kirurški zahvat i adjuvantna sistemska terapija. Povezanost između razine "žena", razine „mamogram” te varijable "prvi rak" s vjerojatnošću od sekundarnog raka, je bila modelirana multivarijatnom logističkom regresijom za tri ishoda: probirom otkriveni invazivni rak dojke, intervalni invazivni rak dojke ili DCIS. Prvo kirurško liječenje raka dojke (sa ili bez zračenja) bilo je značajno povezano sa sva 3 ishoda ($P < 0,001$). U žena u dobi od 70 do 79 godina (u odnosu na dobnu skupinu od 60-69 godina) nađen je povećani rizik za invazivni rak otkriven probirom ($OR=2,14$) ili intervalni invazivni rak dojke ($OR=3,06$). Indeks tjelesne mase je bio povezan s povećanim rizikom sekundarnog invazivnog raka otkrivenog probirom ($OR=2,32$ i $2,96$ u žena s povećanim kategorijama pretilosti). U žena sa DCIS kao prvim rakom dojke, dominantan čimbenik za sekundarni rak dojke bio je kirurški postupak (sa/bez zračenja) kod prvog raka dojke. Žene kod kojih je pritom bila učinjena konzervacija dojke bez zračenja imaju 4 puta veći rizik za sekundarni rak iz probira ili sekundarni invazivni intervalni rak. Rizik je 2 ili više puta veći u žena u dobi 70-79 godina koje su imale DCIS kao primarni rak, kao i kod žena s primarnim invazivnim rakom u dobi manjoj od 40 godina kod dijagnoze prvog raka dojke ($OR=3,41$; $1,34-8,70$) i u onih s ekstremno gustim tkivom dojki ($OR=2,55$; $1,4-4,67$). U žena s invazivnim prvim rakom dojke, dodatni prediktivni rizik ($P 0,05$) za barem jedan od tri ishoda vezan je uz varijable: obiteljska anamneza raka dojke u prvih srodnica ($OR=1,54$; $1,07-2,22$), gustoća dojke, dulje vrijeme između mamografija, mlađa dob kod prvog raka dojke, prvi stadij raka dojke i adjuvantna sistemska terapija za prvi rak dojke. Rizik od intervalnog invazivnog raka dojke je bio najveći u žena <40 godina kod prvog raka dojke ($OR=3,41$; $1,34-8,70$), u onih s izuzetno gustim dojkaama ($OR=2,55$; $CI 1,4-4,67$) i u onih u kojih je učinjena konzervacija dojke bez zračenja ($OR=2,67$; $CI 1,53-4,65$). Mamografski probir bi trebao biti prilagođen za žene s povećanim rizikom od raka (78).

Evaluaciju rizičnih čimbenika za intervalni rak i usporedbu s onima za rak otkriven probirom načinili su Blanch, Sala i Domingo (2014.). Analizirali su podatke 645.764 žena koje su sudjelovale u probiru u Španjolskoj u vremenu od 2000.-2006. i bile praćene do 2009.. Među analiziranim podacima bila su dijagnosticirana 5.309 slučajeva raka otkrivenog probirom i 1.653 intervalna raka od koji je 489 bilo pravi intervalni rak (48,2%), 235 lažno negativni (23,2%), 172 s minimalnim mamografskim znakovima (17,2%) i 114 okultni (11,3%). Premenopauzalni status, obiteljska anamneza raka dojke i prethodna benigna biopsija dojke, bili su čimbenici rizika i za rak otkriven probirom i za intervalni rak,

pokazujući sličnu snagu povezanosti. Obiteljska anamneza raka dojke bila je najjače povezana s pravim intervalnim rakom (HR=2,11; 95%CI 1,60-2,78). Autori su naveli da je to u skladu s hipotezom da tumori u žena s obiteljskom anamnezom raka dojke rastu brže i da su agresivniji. Prethodni lažno pozitivni rezultat bio je čimbenik rizika i za rak otkriven probirom, HR 1,34 (1,20-1,60) i za intervalni rak, HR 2,71 (2,28-3,23) ali je povezanost bila jača s intervalnim rakom, posebno s lažno negativnim (HR 8,79 (6,24-12,40)). Hormonska nadomjesna terapija je bila statistički značajno povezana s povećanim rizikom od razvoja intervalnog raka (HR=1,27; 95%CI 1,07-1,5), posebno onog s minimalnim mamografskim znakovima (HR= 1,63; 95%CI 1,03-2,56) (45, 62, 63).

U kanadskom programu probira su Boyd i suradnici (2014.) uspoređivali gustoću dojke žena kod intervalnog raka i kod raka otkrivenog probirom. Izdvojili su i usporedili karakteristike žena koje su bile čimbenici rizika povezani s nekom od te dvije vrste raka. Čimbenici povezani s većom relativnom frekvencijom intervalnog raka u odnosu na rak otkriven probirom bili su: mlađa dob, manja tjelesna masa (BMI, engl. *body mass index*), premenopauzalni status i mamografska gustoća dojke (47).

Utjecaj obiteljske anamneze na rizik od raka dojke istraživali su Shiyanbola i suradnici (2017.). Prema literaturi, približno 13% do 19% žena kojima je dijagnosticiran rak dojke su imale oboljele srodnice u prvom stupnju srodstva (majka, kći ili sestra) u usporedbi sa ženama koje nisu imale rak dojke (8-12%) (79,80). Rizik od raka dojke se povećava s povećanjem broja oboljelih srodnica u prvom stupnju srodstva, u usporedbi sa ženama bez takve obiteljske anamneze, povećavajući se 1,5 do 4 puta, ovisno o povećanju broja dijagnosticiranih srodnica (79,80,81). Autori su istraživali udio žena u dobi od 40 do 74 godina koje su prijavile obiteljsku anamnezu raka dojke u prvom stupnju srodstva. Služili su se podacima žena iz 5 registara „*Breast Cancer Surveillance Consortium, BCSC*“, N=1.170.900; 1996.-2012. i iz istraživanja slučaj-kontrola „*Collaborative Breast Cancer Study, CBSC*“, N1=23.400; kontrole N2=26.460; 1987.-2007. (83). Rak dojke je bio definiran kao DCIS ili invazivni rak dojke. Relativni rizik od raka dojke u žena s prvim stupnjem srodstva u anamnezi i u onih bez njega, bio je procijenjen prema dobi, godini mamografije u BCSC registrima, odnosno dijagnoze u CBSC istraživanju te stadiju kod dijagnoze. Pharaoh i suradnici (76) su u sustavnom pregledu i meta-analizi 1997. godine opazili da je relativni rizik za rak u žena sa srodnicama u prvom stupnju srodstva zahvaćenim rakom dojke u rasponu od 1,2-8,8, a u najviše istraživanja je opažen relativni rizik između 2 i 3. U ovom istraživanju je relativni rizik procijenjen u rasponu od 1,3-2,5. Žene koje su podvrgnute rutinskom mamografskom pregledu imaju veću vjerojatnost za dijagnosticiranje raka dojke u ranijoj fazi

a time i za otkrivanje manje agresivnog oblika raka. Žene s pozitivnom obiteljskom anamnezom pokazuju veću sklonost redovitom mamografskom pregledu, pa je rizik pronalaska regionalnog ili udaljenog raka kod njih nešto manji u odnosu na DCIS. Te žene su imale povećan rizik od raka dojke u svakom stadiju dijagnoze i u registru i u istraživanju. Tijekom godina je udio žena koje su u upitnicima prijavile obiteljsku anamnezu raka u srodnicima prvog stupnja porastao s 11% (1980-te) na 16% (2010.-2013.). Obiteljska anamneza je bila povezana s >60% većim rizikom od raka dojke u registru BCSC (HR, 1,61; 95% CI 1,55-1,66) i CBCS istraživanju (OR 1,64; 95% CI 1,57-1,72). U usporedbi sa ženama bez obiteljske anamneze, žene s obiteljskom anamnezom raka dojke u prvim srodnicima su imale povećan rizik od raka dojke u svim dobnim skupinama, s tim da je najveći rizik bio kod žena u dobi od 40 do 49 godina u obje skupine, BCSC (HR 1,81; 95% C, 1,70-1,92) i CBCS (OR 1,88; 95% CI 1,67-2,11). Rizik od raka dojke kod žena s pozitivnom obiteljskom anamnezom je bio prilično konstantan u svim vremenskim razdobljima istraživanja kod mlađih (< 60 godina) žena. Tijekom posljednjih 20 godina taj rizik se je smanjio kod starijih žena u dobi od 60-74 godine, sa 1,7 na 1,3 (P trend=0,08 za oba istraživanja). Relativni rizici od raka dojke u BCSC registru povećavali su se s 1,58 kod žena s jednom rakom zahvaćenom srodnicom, na 1,88, kod žena s više oboljelih srodnica, a u CBCS istraživanju su se povećali na 2,47 (83).

Istraživanje slučaja i kontrole (Mohd Razif i suradnici, 2011.) provedena je u Kuala Lumpuru od siječnja 2006. do prosinca 2007.godine, na 216 histopatološki potvrđenih slučajeva premenopauzalnog raka dojke i 216 kontrola koje su se podudarale prema dobi unutar 5-godišnjeg perioda i prema etničkoj pripadnosti. Autori su pokazali da je rizik za premenopauzalni rak dojke bio snažno povezan s paritetom (OR=0.53; 95%CI 0,30-0,91), brojem živorođene djece i obiteljskom anamnezom raka dojke. Anamneza raka dojke kod bilo koje srodnice (majka, kćerka, sestra, teta, sestrična, baka) povećava rizik od raka dojke u premenopauzi 4,8 puta (95%CI 2,41-9,85). Anamneza srodnice prvog stupnja (majka, kćer, sestra) povećala je OR premenopauzalnog raka dojke do 5,4 puta (95% CI 2,10-14,13). Stoga bi kod žena s tim reproduktivnim rizicima i rizikom obiteljske anamneze raka dojke trebalo provesti dodatne mjere kako bi bile podvrgnute odgovarajućoj metodi probira za rano otkrivanje raka dojke (84).

Defossez, Quillet i Ingrand (2018.) su procjenjivali učinak sudjelovanja u probiru na rak dojke u regiji Poitou-Charentes (Francuska) između 2008. i 2009. godine. Od 1613 bolesnice s dijagnozom invazivnog raka dojke je njih 65,7% (N=1059) sudjelovalo u programu probira. Stopa intervalnog raka je bila 17,1% (N=181). Intervalni rak je dijagnosticiran u uznapredovaloj fazi, tj. s udaljenim metastazama

u limfne čvorove ili lokalnim širenjem u odnosu na rak otkriven probirom ($P < 0,001$), ali sa znatno manje dijagnosticiranih metastaza od raka koji je bilo otkriven izvan probira ($P < 0,001$). Petogodišnja stopa preživljavanja je bila 92,0% (95% CI 89,9–94,0%) (85).

Povezanost duktalnog raka *in situ* i naknadnog invazivnog intervalnog raka istraživali su Duffy i suradnici (2016.). Zapažena je značajna negativna povezanost DCIS-a otkrivenih probirom i stope invazivnog intervalnog raka (Poissonov koeficijent regresije - 0,084 [95% CI - 0,13 do - 0,03]; $P = 0,002$). Otkrivanje i liječenje DCIS-a je značajno za prevenciju budućeg invazivnog raka (60).

Učinak dvogodišnjeg populacijskog programa probira mamografijom, u prvim godinama nakon njegova provođenja u žena u dobi od 49 do 69 godina, procjenjivali su Carbonaro i suradnici (2014.). Bilo je napravljeno 86.276 mamograma, otkriveno je 476 slučajeva raka otkrivenog probirom i 145 slučajeva intervalnog raka (od kojih 10 DCIS). Apsolutna pojavnost je bila 17 na 10.000 probirnih pregleda. Od 145 slučajeva intervalnog raka, njih 55% bio je pravi intervalni rak, 24% intervalni rak s minimalnim znakovima dok je 22% slučajeva intervalnog raka bilo propušteno. Veća stopa raka stadija T3 i T4 bila je nađena za propušteni intervalni rak (18%) u usporedbi s intervalnim rakom s minimalnim znakovima (6%) ili pravim intervalnim rakom (8%), dok je stopa stadija N2 i N3 za intervalni rak minimalnih znakova (19%) ili propušteni rak (25%) bila viša od one za pravi intervalni rak (10%), iako sve ove razlike nisu bile statistički značajne ($P \geq 0,480$). Rezultati su pokazali mogućnost usklađivanja sa standardima Europske zajednice u prvim godinama provedbe programa probira (86).

Kliničko-patološke razlike između raka otkrivenog probirom i intervalnog raka dojke dijagnosticiranih kod žena uključenih u organizirani program, istraživali su Jose Bento i suradnici (2014.). U usporedbi s rakom otkrivenim u probiru, intervalni rak dijagnosticiran kod mlađih žena ($60,0 \pm 5,8$ godina u odnosu na $58,4 \pm 6,0$ godina), bio je veći (veličina tumora > 20 mm: 60,2% u odnosu na 25,1%), s višim stupnjem diferencijacije (stupanj 3: 17,7% u odnosu na 38,9%), imao je više metastaza u limfne čvorove, uznapredovaliji stadij i bio je estrogenski receptor negativan (12,9% u odnosu na 29,0%), progesteronski receptor negativan i pozitivan na receptor humanog epidermalnog faktora rasta 2. Nakon multivarijatne analize, u usporedbi s rakom otkrivenim u probiru, bilo je pokazano kako je vjerojatnije da će intervalni rak biti veći od 20 mm, biti lobularan, III stupnja i ER negativan. Rezultati se podudaraju s drugim istraživanjima i nije nađen nikakav neočekivani obrazac koji bi zahtijevao promjene u postupcima probira, ali ukazuju da su one preporučljive (87).

2. HIPOTEZA

Pozitivna anamneza o raku dojke u krvnih srodnica je značajan predviđajući čimbenik otkrivanja intervalnog raka u populaciji žena Republike Hrvatske.

3. CILJ RADA

3.1. Opći cilj

1. Analiza probira na temelju pokazatelja provedbe
2. Analiza intervalnog raka - učinka provedbe

3.2. Specifični ciljevi

1. Utvrditi povezanost pozitivne anamneze o raku dojke u krvnih srodnica s pojavnosti intervalnog raka kroz razvoj logističkog predviđajućeg modela.
2. Usporedba stadija intervalnog raka i ostalog raka otkrivenog u probiru.

4. MATERIJALI I METODE

4. 1. Materijali

4.1.1. Upisani podaci iz baze podataka Nacionalnog programa ranog otkrivanja raka dojke

Iz baze Nacionalnog programa ranog otkrivanja raka dojke dostupne su ispunjene pozivne ankete žena, očitani nalazi mamografije po BI-RADS klasifikaciji, te upisani nalaz raka, temeljem zaprimljenog Onko-listića i Prijave maligne neoplazme, koje su prikupljali i upisivali koordinatori županija/Grada Zagreba.

4.1.2. Podaci Registra za rak žena dobnih skupina obuhvaćenih programom probira

Registar za rak Republike Hrvatske sadrži prijave raka dojke u žena koje su obvezni prijavljivati zdravstveni djelatnici unutar javnog i privatnog zdravstvenog sustava.

4.2. Ispitanici

Žene u dobi od 50 do navršenih 69 godina koje su se odazvale na mamografsko snimanje u prva tri ciklusa programa probira. U prva tri ciklusa probira na mamografiju su bile pozvane 890.124 žene u vremenskom razdoblju od listopada 2006. do svibnja 2014. godine.

4.3. Metodologija

Podaci iz baze Nacionalnog programa ranog otkrivanja raka dojke od prvog do trećeg ciklusa prvog kruga probira spojeni su metodom povezivanja podataka (engl. *data linkage*) s podacima iz Registra za rak Republike Hrvatske. Korišteni su individualni anonimizirani podaci o ženama. Rakom otkrivenim u probiru smatrala se dijagnoza raka iz podataka baze Nacionalnog programa ranog otkrivanja raka dojke.

Intervalnim rakom smatrao se primarni rak dojke dijagnosticiran ženi koja je napravila probirni pregled, s daljnjom ocjenom ili bez nje, a koji je bio negativan na malignost:

- prije sljedećeg poziva na probir ili
- unutar vremenskog perioda jednakog intervalu probira u slučaju da je žena dosegla gornju dobnu granicu za uključivanje u probir.

Rakom dojke u krvnih srodnica smatrao se rak u srodnice prvog stupnja (majka, sestra ili kćer).

Stadij raka kod dijagnoze određen je sukladno TNM klasifikaciji.

4.3.1. Analiza probira na temelju epidemioloških pokazatelja provedbe

Analiza je napravljena uvidom u podatke aplikacije Nacionalnog programa ranog otkrivanja raka dojke, bez uvida u identitet žena, korištenjem ID broja.

4.3.1.1. Udio pozvanih žena koje su pristupile probiru: prikaz udjela po ciklusima i po županijama za svaki ciklus, analiza odaziva po dobnim skupinama

Napravljen je tablični i grafički prikaz broja i udjela žena u probiru po županijama u sva tri ciklusa. Utvrđeno je koliko podataka o županijama ukupno nedostaje u bazi. Tablično je prikazan odnos odazvanih žena, svrstanih u petogodišnje skupine prema dobi, po ciklusima probira.

4.3.1.2. Udio žena koje odgovaraju uvjetima, a koje su bile ponovno pozvane unutar određenog intervala probira: prikaz udjela po ciklusima i po županijama za svaki ciklus

Ponovno pozvane žene (broj i udio) prikazane su u jednoj tablici prikazom po županijama kroz sva tri ciklusa kako bi se mogao pratiti trend ponovnog poziva po svakoj županiji.

4.3.1.3. Udio žena koje odgovaraju uvjetima, a koje su bile ponovno pozvane unutar određenog intervala probira (2 godine+ 6 mjeseci): prikaz udjela po ciklusima i po županijama za svaki ciklus

Žene koje odgovaraju uvjetima (broj i udio), a koje su bile ponovno pozvane unutar određenog intervala probira (2 godine+6 mjeseci) prikazane su, radi usporedbe, na isti način kao i prethodni pokazatelj. Dakle, prikazane su u jednoj tablici po županijama kroz sva tri ciklusa kako bi se mogao pratiti trend po svakoj županiji.

4.3.1.4. Udio žena koje ponavljaju probirni pregled iz tehničkih razloga: prikaz udjela po ciklusima i po županijama za svaki ciklus

Podaci nisu bili dostupni.

4.3.1.5. Udio žena pozvanih na daljnju ocjenu: inicijalni probirni pregled; sljedeći probirni pregled: prikaz udjela po ciklusima, po županijama za svaki ciklus, po mamografskim jedinicama

Podaci nisu bili dostupni.

4.3.1.6. Stadij raka otkriven probirom: prikaz udjela po ciklusima, po županijama za svaki ciklus, po mamografskim jedinicama (analiza raka prema stadiju, dobi žene, BI-RADS-ima)

Prilikom upisa raka u aplikaciju Nacionalnog programa ranog otkrivanja raka dojke nije striktno slijedena TNM klasifikaciju raka: primarni tumor (oznaka T), stanje regionalnih limfnih čvorova (oznaka N) te prisutnost udaljenih metastaza (oznaka M) već su podaci bili opisni. Kako bi bio sveden pod tu klasifikaciju, rak nađen u aplikaciji je podijeljen u tri skupine: stadij A, stadij B i stadij C.

U prvu skupinu raka stadija A su uvršteni: 1) Karcinom *in situ* i 2) Lokalizirani stadij karcinoma. U drugu skupinu, rak stadija B, uključen je rak s regionalnim metastazama u limfne čvorove, dok je u treću skupinu uvršten rak stadija C - rak s udaljenim metastazama.

Tablično i grafički je prikazano kako su stadiji raka bili raspodijeljeni kod sudionica iz probira. Iz grafikona je vidljiv trend kretanja stadija prema rastućem broju ciklusa probira. Tablično i grafički je prikazana i raspodjela stadija raka kroz Cikluse I – III sa uvidom u trend stadija kroz cikluse. Zatim je tablično prikazan pregled sva tri stadija po županijama za svaki pojedini ciklus probira. Raspodjela žena kod kojih je otkriven rak pojedinog stadija (zasebno za svaki stadij - A, B ili C) po mamografskim jedinicama prikazan je tablično za sva tri ciklusa po županijama. Zbog njihove brojnosti, mamografske jedinice su grupirane prema udjelu u otkrivanju pojedinog stadija raka u prvom krugu probira.

Napravljen je tablični grafički prikaz raspodjele stadija raka prema dobi žene (petogodišnje skupine) Tablično je prikazana i raspodjela stadija raka (broj, postotak) prema BI-RADS-ima.

4.3.2. Analiza intervalnog raka - učinka provedbe

4.3.2.1. Udio žena s intervalnim rakom po ciklusima (ciklus-specifične stope intervalnog raka)

Udio žena s intervalnim rakom po ciklusima prikazan je tablično, u usporedbi s rakom iz probira.

4.3.2.2. Udio žena s intervalnim rakom po županijama

Udio žena s intervalnim rakom prikazan je u tablici po županijama, zajedno s udjelima zdravih žena i žena s rakom iz probira

4.3.2.3. Stadij intervalnog raka i usporedba stadija intervalnog raka i ostalog raka otkrivenog u probiru

Tablično je prikazan udio (broj i postotak) stadija intervalnog raka i raka iz probira.

Specifični cilj: Osim intervalnog raka, zbog specifičnog cilja ovog rada a to je usporedba stadija intervalnog raka i ostalog raka otkrivenog u probiru, u analizu je bilo logično uključiti i podatke za rak otkriven probirom. Uspoređeni su udjeli (broj, postotak) stadija pojedinog raka.

4.3.2.4. Udio žena s intervalnim rakom po dobnim skupinama (dobno specifične stope intervalnog raka)

Udio žena iz probira (broj, postotak) s intervalnim rakom po dobnim skupinama (dobno specifične stope intervalnog raka) prikazan je tablično.

Tablično i grafički je prikazana raspodjela udjela žena (broj, postotak) s intervalnim rakom (Ca-Int) prema mamografskim jedinicama.

Za rak iz probira je napravljen tablični i grafički prikaz raspodjele udjela žena (broj, postotak) prema mamografskim jedinicama.

4.3.3. Razvoj modela za predviđanje intervalnog raka dojke u populaciji žena Republike Hrvatske

Specifični cilj: U ovom radu utvrđena je povezanost pozitivne anamneze o raku dojke u krvnih srodnica s pojavnošću intervalnog raka kroz razvoj logističkog predviđajućeg modela

Tablično je prikazan broj i postotak sudionica prema krvnom srodstvu u probiru na rak dojke.

Prije konstruiranja modela, χ^2 testom je ispitana statistička značajnost razlike:

- između krvnog srodstva i raka
- između krvnog srodstva i zdravih žena i žena oboljelih od raka
- između krvnog srodstva i kategorije koju čine zdrave žene, žene s intervalnim rakom i žene s rakom iz probira

4.3.4. Statistička analiza

4.3.4.1. Analiza probira na temelju pokazatelja provedbe

Prikazani su udjeli pojedinih pokazatelja izraženi brojem i postotkom.

Razlika u statističkoj značajnosti testirana je χ^2 testom između:

- stadija raka i dobi
- stadija raka i nalaza mamografije po BI-RADS-u
- učestalosti raka u odnosu na cikluse probira
- učestalosti žena s rakom i zdravih žena u odnosu na županije.

4.3.4.2. Analiza intervalnog raka-učinka provedbe

Razlike udjela testirane su χ^2 testom između:

- stadija raka i vrste raka
- učestalosti skupina žena u probiru (zdrave žene, žene s intervalnim rakom i žene s rakom iz probira) prema petogodišnjim dobnim skupinama.
- raka (intervalni rak i rak iz probira) i mamografskih jedinica

Za sve je testirane skupine razina statističke značajnosti određena na 5% ($\alpha=0,05$).

4.3.4.3. Testiranje razlike između sudionica s rakom u probiru i sudionica s intervalnim rakom upotrebom multivarijatne logističke regresije

Statističkim metodama (χ^2 testom i Mann-Whitney U-testom) izdvojene su najinformativnije predviđajuće varijable rizika za intervalni rak dojke.

Povezanost pozitivne anamneze o raku dojke u krvnih srodnica je standardizirana za ostale čimbenike rizika, isključena je njihova interakcija. Izabran je model s najvećom predviđajućom snagom i sa što manjim brojem predviđajućih varijabli.

Za procjenu jačine povezanosti predviđajućih varijabli korištena je univarijatna logistička regresija. Razlika između sudionica s rakom u probiru i sudionica s intervalnim rakom je modelirana upotrebom multivarijatne logističke regresije u programskom jeziku R. Varijable korištene za analizu odabrane su metodom analize svih regresijskih podskupova (engl. *all subset regression*). Tom metodom računalni program od svih mogućih kombinacija nezavisnih varijabli sam odabire kombinaciju nezavisnih varijabli koja, po određenom kriteriju, rezultira najučinkovitijim modelom. Kriteriji mogu biti npr. najveća vrijednost prilagođenog R-kvadrata (R^2), srednja kvadratna pogreška (MSE, engl. *mean square error*), Akaikeov informacijski kriterij (AIC, engl. *Akaike Information Criteria*), najmanji Cp-Mallowsov pokazatelj (engl. *Mallow's Cp*).

R-kvadrat (R^2), je udio varijacije u ishodu koji se objašnjava predviđajućih varijablama. U modelima multivarijatne regresije, R^2 odgovara kvadratnoj korelaciji između opaženih vrijednosti ishoda i vrijednosti predviđenih modelom. Najbolji model je onaj s najvećom vrijednošću R^2 kriterija.

Akaikeov informacijski kriterij (AIC) je matematički test koji se koristi u procjeni koliko dobro model odgovara podacima iz kojih je generiran. Penalizira modele koji koriste više nezavisnih varijabli sa svrhom da se izbjegne prekomjerna prilagodba. Procjenjuje pogrešku predviđanja, a time i relativnu kvalitetu statističkih modela za zadani skup podataka. Najčešće se koristi za usporedbu relativne prikladnosti podudaranja (engl. *goodness of fit*), dakle adekvatnosti različitih modela koji se razmatraju i za odabir modela koji najbolje odgovara podacima. Izračunava se iz broja nezavisnih varijabli korištenih za izgradnju modela i procjene najveće vjerojatnosti (engl. *maximum likelihood estimate*) model i ukazuje koliko dobro model reproducira podatke. Model koji najbolje odgovara je onaj koji objašnjava najveću količinu varijacija koristeći najmanje mogućih nezavisnih varijabli.

"Najbolji podskup" (engl. *best subset*) se dobiva pretragom svih mogućih modela i odabirom onog s najvišim prilagođenim R^2 ili s najnižim C_p . Pri tome se uspoređuje predviđajuća sposobnost podskupina modela s predviđajućom vrijednošću punog modela.

U ovom je radu za analizu odabran kriterij parametra najmanje kompleksnosti, C_p -Mallows-ov pokazatelj (engl. *Mallows' Cp*).

C_p je kriterij za procjenu adekvatnosti modela koji uzima u obzir sumu kvadriranih procjena pogrešaka (SSE, engl. *sum of squared estimate of errors*), za $p - 1$ varijabli modela i kvadrirani prosjek pogrešaka (MSE, engl. *mean squared error*), punog modela. U drugom se koraku, na novonastalom setu podataka, provodi „kazna“ za povećanje kompleksnosti (kazna se povećava s porastom broja predviđajućih varijabli u modelu):

$$C_p = \frac{SSE_p}{MSE(\text{puni model})} - (n - 2p)$$

Model se smatra "dobrim" ako je C_p jednak ili manji od P . Vrijednost *Mallows' Cp* koja je blizu broja predviđajućih varijabli plus konstanta ukazuje na to da model daje relativno precizne i nepristrane procjene. Vrijednost *Mallows' Cp* koja je veća od broja predviđajućih varijabli plus konstanta ukazuje na to da je model pristran i da ne odgovara dobro podacima. Mallows-ova statistika C_p procjenjuje veličinu pristranosti koja se uvodi u odgovore predviđanja koji proizlaze iz nedovoljno specificiranog modela.

Prednost C_p -a je ta što ga se može koristiti za odabir veličine modela. Ključan je odnos C_p -a u odnosu na P i dobivanje manjeg broja varijabli u modelu, ali na način da on i nakon toga ima istu sposobnost predviđanja.

Sudionice u probiru kod kojih je utvrđen intervalni rak kodirane su s nulom (0), dok su sudionice kod kojih je utvrđen rak u probiru kodirane s jedan (1).

Multivarijatna logistička regresija je modelirana u programu R, uporabom funkcije *glm* (engl. *general linear model*). Kao zavisna varijabla je korištena binarna podjela sudionica na one s intervalnim rakom - Ca-Int (0) i one s rakom iz probira - Ca-Scr (1). Kao nezavisne varijable korištene su one varijable koje su u univarijatnoj logističkoj regresiji bile statistički značajne na razini 0,05.

U modeliranju su iskušane dvije varijante logističke regresije - tzv. *Stepwise Forward Regression* i *Stepwise Backward Regression*.

Tzv. *Stepwise Forward Regression* polazi od praznog modela (koji nema niti jednu varijablu). U svakom se slijedećem koraku postupno dodaje po jedna varijabla, koja prema odabranom kriteriju značajnosti (P-vrijednost), najviše doprinosi statističkoj značajnosti modela. Nakon što je jedna varijabla dodana, provjeravaju se sve već uključene varijable kako bi se utvrdilo da li neka od njih ne udovoljava postavljenom kriteriju. Modeliranje je završeno kada slijedeća varijabla više ne doprinosi statističkoj značajnosti modela, odnosno ne povećava adekvatnost modela.

Tzv. *Stepwise Backward Regression* gradi model počevši od cijelog skupa potencijalnih varijabli (puni model) koje se postupno uklanjaju na temelju P vrijednosti (uklanjanje započinje varijablom koja najmanje doprinosi statističkoj značajnosti modela). Uklanjanje varijabli završava kada model sadrži varijable koje su sve statistički značajne.

U modeliranju treba postići jaku korelaciju kombinacija nezavisnih varijabli sa zavisnom varijablom, ali na način da varijable međusobno nisu korelirane.

Klasifikacijska/predviđajuća vrijednost logističke regresije prikazana je krivuljom odnosa specifičnosti i osjetljivosti (ROC engl. *receiver operating characteristic curve*) koja se smatra najboljom metodom za tu svrhu. Krivulja predstavlja međuodnos osjetljivosti i specifičnosti za različite granične vrijednosti klasifikacijske vjerojatnosti. ROC krivulja je interpretirana u kontekstu dijagonalnog pravca koji spaja donji lijevi kut s gornjim desnim kutom grafikona ROC krivulje. Ukoliko je logistički model bolji od slučajnog razvrstavanja, tada ROC krivulja biva pomaknuta prema gornjem lijevom kutu i ima površinu ispod krivulje veću od 0,5.

Površina ispod ROC krivulje mjera je točnosti testa, kako slijedi:

- 0,90-1 = izvrstan test
- 0,80-0,90 = dobar test
- 0,70-0,80 = osrednji test
- 0,60-0,70 = slabiji test
- 0,50-0,60 = test bez uspjeha

Stadiji intervalnog raka i ostalog raka otkrivenog u probiru uspoređen je χ^2 testom.

U statističkoj obradi korišteni su statistički programi STATISTICA Version 13.5.0.17 i program R.

5. REZULTATI

5.1. Dob, visina i tjelesna masa sudionica u prva tri ciklusa probira

Dob, visina i tjelesna masa žena koje su se odazvale na mamografsko snimanje u prva tri ciklusa Nacionalnog programa probira na rak dojke (u daljnjem tekstu probir) prikazane su u Tablici 1. Srednja dob žena bila je $60,7 \pm 5,99$ godina. Prosječna visina žena u probiru bila je $163,7 \pm 6,25$ cm. Prosječna tjelesna masa žena bila je $75,3 \pm 12,9$ kilograma. Razvrstavanjem žena prema petogodišnjim skupinama, u dobnoj skupini od 50-54 godine bilo je 19,83% žena, u dobnoj skupini od 55-59 godina, bilo je 26,41% žena, dok je u dobnoj skupini od 60-64 godine bilo 33,11% žena (Tablica 2.).

Tablica 1. Dob, visina i tjelesna masa žena koje su se odazvale na mamografsko snimanje u prva tri ciklusa probira

	Broj (N)*	Aritmetička sredina	Medijan	Min.	Maks.	Q1	Q3	SD
Dob (god.)	472.395	60,7	60	50	71	55,0	66,0	5,99
Visina (cm)	409.004	163,7	164	123	201	160,0	168,0	6,25
Tjelesna masa (kg)	411.267	75,3	74	41	200	66,0	83,0	12,9

* Broj žena, sudionica u probiru se razlikuje zbog podataka koji za dio žena nedostaju u bazi probira
Kratice: Q1= prvi kvartil (mjera raspršenosti podataka, vrijednost ispod koje se nalazi 1/4 podataka); Q3= treći kvartil (mjera raspršenosti podataka, vrijednost ispod koje se nalazi 3/4 podataka); SD=standardna devijacija

5.2. Prikaz dobi žena u prva tri ciklusa probira prema petogodišnjim skupinama

Tablica 2. Udio žena prema petogodišnjim dobnim skupinama

Dobne skupine (god)	Broj (N)	Udio (%)
50-54	93.758	19,85
55-59	124.887	26,42
60-64	97.405	20,62
65-69	156.345	33,11

5.3. Dob menarhe i menopauze u sudionica probira

Prosječna dob nastupa menarhe u sudionica probira bila je $13,8 \pm 1,65$ godina (Tablica 3.), a menopauze $49,9 \pm 3,64$ godina (Tablica 4.).

Tablica 3. Deskriptivna statistika za dob menarhe u sudionica probira

Broj (N)	Aritmetička sredina	Medijan	Menarhe (god)				
			Min.	Maks.	Q1	Q3	SD
411.176	13,8	14,0	9	19	13,0	15,0	1,65

Tablica 4. Deskriptivna statistika za dob nastupa menopauze u sudionica probira

Broj (N)	Aritmetička sredina	Medijan	Menopauza (god)				
			Min.	Maks.	Q1	Q3	SD
360.226	49,9	50,0	41	59	48,0	52,0	3,64

5.4. Broj trudnoća u sudionica probira i raspodjela broja trudnoća po sudionici probira

Broj trudnoća u sudionica probira iznosio je $2,7 \pm 1,41$ (Tablica 5.). Iz raspodjele broja trudnoća po sudionici probira (Tablica 6.) vidljivo je da je najveći broj žena imao 2 trudnoće (39,38%), potom slijede žene s tri trudnoće (24,02%), žene s četiri trudnoće (13,27%) i žene s jednom trudnoćom (12,67%).

Tablica 5. Broj trudnoća u sudionica probira

Broj (N)	Aritmetička sredina	Medijan	Min.	Maks.	Broj žena u kojih je bila zabilježena trudnoća		
					Q1	Q3	SD
385.702	2,7	2,0	0	14	2,0	3,0	1,41

Tablica 6. Udio žena prema broju trudnoća

Broj trudnoća	Broj (N)	Udio (%)
0	3.981	1,03
1	48.872	12,67
2	151.904	39,38
3	92.630	24,02
4	51.181	13,27
5	21.580	5,60
6	8.596	2,23
7	3.325	0,86
8	1.730	0,45
9	724	0,19
10	637	0,17
11	249	0,06
12	165	0,04
13	88	0,02
14	40	0,01

5.5. Godina prve trudnoće u sudionica probira, broj djece po sudionici probira i raspodjela broja djece u sudionica probira

Tablica 7. Deskriptivna statistika za parametar godina prve trudnoće u sudionica probira

Broj (N)	Godina prve trudnoće						
	Aritmetička sredina	Medijan	Min.	Maks.	Q1	Q3	SD
366.345	22,7	22,0	12	59	20,0	25,0	4,01

Prosječan broj godina kod prve trudnoće u sudionica probira bio je $22,7 \pm 4,01$ (Tablica 7).

Žene u probiru su prosječno imale dvoje djece ($2,1 \pm 0,98$) (Tablica 8.).

Tablica 8. Deskriptivna statistika za broj rođene djece po sudionici probira

Broj žena s djecom							
Broj (N)	Aritmetička sredina	Medijan	Min.	Maks.	Q1	Q3	SD
386.343	2,1	2,0	0	10	2,0	2,0	0,98

Tablica 9. Raspodjela broja djece u sudionica probira

Broj djece (razred)	Broj žena (N)	Udio (%)
0	3.236	0,84
1	75.476	19,54
2	214.730	55,58
3	65.245	16,89
4	17.866	4,62
5	5.690	1,47
6	2.254	0,58
7	952	0,25
8	491	0,13
9	235	0,06
10	168	0,04

Iz podataka Tablice 9. vidljivo je da je najveći broj žena (55,58%) imao dvoje djece, dok je njih 19,54% imalo jedno dijete, a 16,89% žena je imalo troje djece.

5.6. Korištenje hormonalne kontracepcije (HK) u sudionica probira i godine korištenja

Tablica 10. Korištenje hormonalne kontracepcije (HK) u sudionica probira

Hormonalna kontracepcija (HK)	Broj (N)	Udio (%)
Korištena HK	99.912	21,15
Nije korištena HK	317.620	67,24
Nedostaju podatci	54.863	11,61

Među sudionicama u probiru hormonalnu kontracepciju je koristilo 21,15% žena (Tablica 10.).

Tablica 11. Deskriptivna statistika za godine korištenja hormonalne kontracepcije (HK) u sudionica probira

Broj (N)	Aritmetička sredina	Hormonalna kontracepcija (godine)					
		Medijan	Min.	Maks.	Q1	Q3	SD
76.209	5,3	4,0	0	30	2,0	7,0	4,97

Prosječna duljina korištenja hormonalne kontracepcije je bila $5,3 \pm 4,97$ godina (Tablica 11.).

Tablica 12. Godine korištenja hormonalne kontracepcije kod sudionica probira

Godine korištenja hormonalne kontracepcije	Broj (N)	Udio (%)
<1	12	0,02
1-5	53.641	70,39
6-10	15.022	19,72
11-15	4.027	5,28
16-20	2.579	3,38
21-25	620	0,81
26-30	308	0,40

Iz Tablice 12. je vidljivo da su sudionice probira koristile hormonalnu kontracepciju u rasponu od manje od 1 do 30 godina. Najveći dio njih (70,39%) koristio ju je u rasponu vremena od 1 do 5 godina, dok ju je 19,72% žena koristilo 6-10 godina. Manji dio žena (5,28%) koristio ju je 11-15 godina, a 3,38% žena je hormonalnu kontracepciju koristilo 16-20 godina. Manje od 1% žena (0,81%) je koristilo hormonalnu kontracepciju 21-25 godina, odnosno 26-30 godina (0,40%).

5.7. Korištenje hormonalne nadomjesne terapije (HNT) u sudionica probira i godine korištenja

Tablica 13. Korištenje hormonalne nadomjesne terapije u sudionica probira

	Broj (N)	Udio (%)
Korištena HNT	15.650	3,75
Nije korištena HNT	401.882	96,25

Tablica 14. Deskriptivna statistika za godine korištenja hormonalne nadomjesne terapije kod sudionica probira

Broj (N)	Godine korištenja hormonalne nadomjesne terapije						
	Aritmetička sredina	Medijan	Min.	Maks.	Q1	Q3	SD
11.033	6,6	6,0	2	19	3,0	9,0	3,85

Hormonalnu nadomjesnu terapiju je koristilo 3,75% sudionica probira (Tablica 13.), u prosjeku $6,6 \pm 3,85$ godina (Tablica 14.).

5.8. Raspodjela nalaza mamografije očitanih po BI-RADS-ima u sudionica probira

Tablica 15. Raspodjela nalaza mamografije očitanih po BI-RADS-ima u sudionica probira

BI-RADS	Broj (N)	Udio (%)
0	28.865	6,11
1	169.515	35,88
2	223.889	47,39
3	44.793	9,48
4	4.537	0,96
5	796	0,17

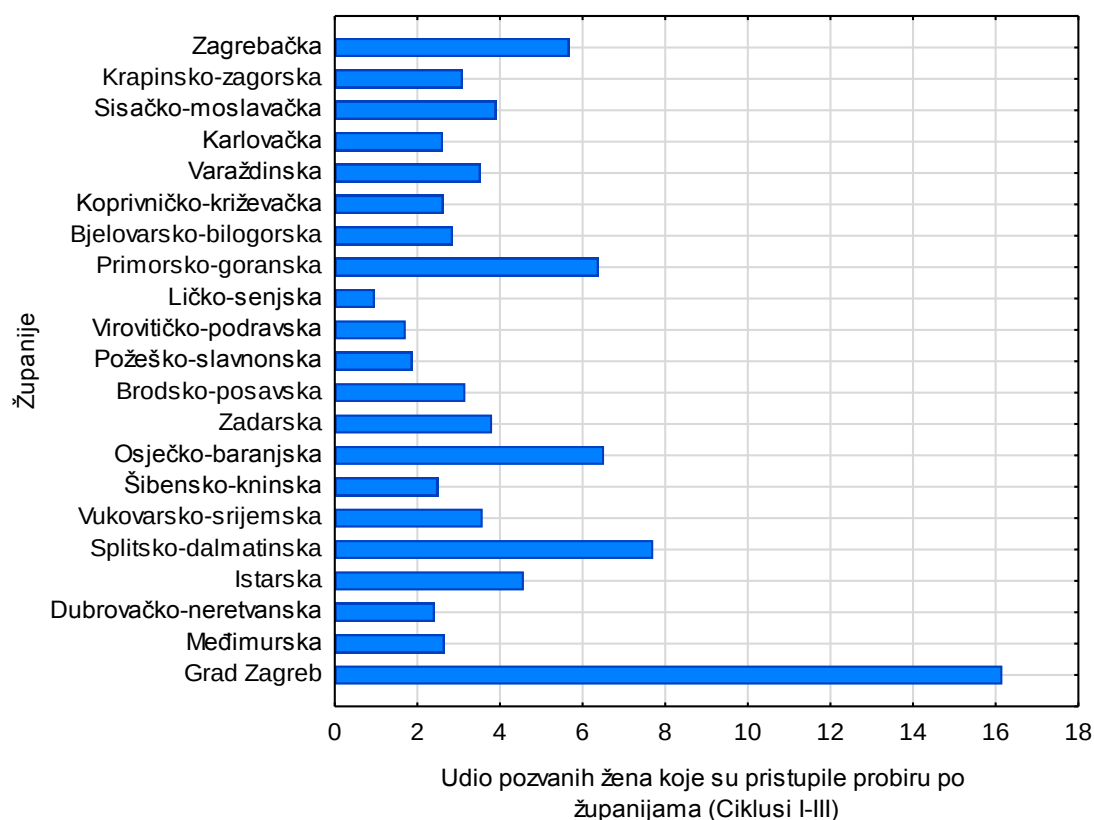
Iz Tablice 15. je vidljivo je da je u najvećeg broja sudionica probira (47,29%) nalaz mamografije bio BI-RADS-a 2. Nalaz BI-RADS-a 0 nađen je u 6,11% žena, BI-RADS-a 1 u 35,88% žena, a BI-RADS-a 3 u 9,48% žena. Nalazi BI-RADS-a 4 (0,96%) i BI-RADS-a 5 (0,17%) nađeni su kod manje od 1% žena.

5.9. Analiza probira na temelju epidemioloških pokazatelja provedbe

5.9.1. Udio pozvanih žena koje su pristupile probiru: prikaz udjela po ciklusima i po županijama za svaki ciklus, analiza odaziva po dobnim skupinama

Tablica 16. Broj i udio žena u probiru po županijama u odnosu na broj žena ciljne dobi u Republici Hrvatskoj, (Ciklusi I-III).

Županija	Ciklusi I-III	
	Broj (N)	Udio (%)
Zagrebačka	26.818	5,68
Krapinsko-zagorska	14.625	3,10
Sisačko-moslavačka	18.477	3,91
Karlovačka	12.366	2,62
Varaždinska	16.672	3,53
Koprivničko-križevačka	12.408	2,63
Bjelovarsko-bilogorska	13.530	2,86
Primorsko-goranska	30.205	6,39
Ličko-senjska	4.599	0,97
Virovitičko-podravska	8.110	1,72
Požeško-slavonska	8.889	1,88
Brodsko-posavska	14.948	3,16
Zadarska	17.980	3,81
Osječko-baranjska	30.809	6,52
Šibensko-kninska	11.830	2,50
Vukovarsko-srijemska	16.846	3,58
Splitsko-dalmatinska	36.402	7,71
Istarska	21.627	4,58
Dubrovačko-neretvanska	11.439	2,42
Međimurska	12.558	2,66
Grad Zagreb	76.395	16,16
Ukupno	417.533	88,39
Nedostaju podatci	54.862	11,61
Ukupno podataka	472.395	100,00



Slika 1. Udio pozvanih žena koje su pristupile probiru po županijama (Ciklusi I-III)

Najveći udio žena ciljne dobi odazvanih u probir u odnosu na cijelu Hrvatsku je u Gradu Zagrebu (16,16%), a najmanji u Ličko-senjskoj županiji (0,97%).

Tablica 17. Odaziv žena prema ciklusima (Ciklus I –III)

	Ciklus I	Ciklus II	Ciklus III
Broj odazvanih žena*	331.787 (70,24%)	293.201 (62,01%)	266.310 (56,34%)

*neovisno o bilježenju županija u bazu probira

Uz Tablicu 17. važno je napomenuti da zbroj žena za sva tri ciklusa nema smisla jer je žena mogla sudjelovati u samo jednom, u dva ili u sva tri ciklusa probira.

Iz Tablice 17. je vidljivo da je najveći postotak žena sudjelovao u prvom ciklusu (70,24%), a da se odaziv smanjio u drugom ciklusu (62,01%), te je najmanji je bio u trećem ciklusu (56,34%).

U aplikaciji Nacionalnog programa ranog otkrivanja raka dojke se nalaze podatci za 472.395 žena, ali za njih 54.862 nema podatka o županiji, što je izvor razlike između podataka o odazivu žena u Ciklusu I iz Tablice 18.. Isti obrazac razlike ponavlja se za Ciklus II (Tablica 19) i Ciklus III (Tablica 20.).

Tablica 18. Odaziv žena u probir na rak dojke po županijama u Ciklusu I

Ciklus I		
Županija	Ciljna populacija	Udio odaziva (%)
Zagrebačka	18.434	68,74
Krapinsko-zagorska	11.441	78,23
Sisačko-moslavačka	13.629	73,76
Karlovačka	9.641	77,96
Varaždinska	13.384	80,28
Koprivničko-križevačka	10.576	85,24
Bjelovarsko-bilogorska	11.968	88,46
Primorsko-goranska	24.787	82,06
Ličko-senjska	3.406	74,06
Virovitičko-podravska	6.843	84,38
Požeško-slavonska	7.162	80,57
Brodsko-posavska	12.117	81,06
Zadarska	15.274	84,95
Osječko-baranjska	25.767	83,63
Šibensko-kninska	9.646	81,54
Vukovarsko-srijemska	14.987	88,96
Splitsko-dalmatinska	28.299	77,74
Istarska	16.004	74,00
Dubrovačko-neretvanska	8.810	77,02
Međimurska	11.398	90,76
Grad Zagreb	57.136	74,79
Sve skupine	330.709	79,21

Tablica 19. Odaziv žena u probir na rak dojke po županijama u Ciklusu II

Ciklus II		
Županija	Ciljna populacija	Udio odaziva (%)
Zagrebačka	17.167	64,01
Krapinsko-zagorska	9.625	65,81
Sisačko-moslavačka	10.632	57,54
Karlovačka	8.137	65,80
Varaždinska	11.461	68,74
Koprivničko-križevačka	8.317	67,03
Bjelovarsko-bilogorska	9.727	71,89
Primorsko-goranska	19.766	65,44
Ličko-senjska	3.100	67,41
Virovitičko-podravska	5.581	68,82
Požeško-slavonska	5.956	67,00
Brodsko-posavska	9.798	65,55
Zadarska	12.086	67,22
Osječko-baranjska	19.411	63,00
Šibensko-kninska	7.716	65,22
Vukovarsko-srijemska	11.689	69,39
Splitsko-dalmatinska	20.788	57,11
Istarska	15.579	72,03
Dubrovačko-neretvanska	6.778	59,25
Međimurska	10.033	79,89
Grad Zagreb	45.477	59,53
Sve skupine	268.824	64,38

Tablica 20. Odaziv žena u probir na rak dojke po županijama u Ciklusu III

Ciklus III		
Županija	Ciljna populacija	Udio odaziva (%)
Zagrebačka	14.371	53,59
Krapinsko-zagorska	8.875	60,68
Sisačko-moslavačka	10.174	55,06
Karlovačka	6.284	50,82
Varaždinska	9.274	55,63
Koprivničko-križevačka	6.814	54,92
Bjelovarsko-bilogorska	7.178	53,05
Primorsko-goranska	15.900	52,64
Ličko-senjska	2.297	49,95
Virovitičko-podravska	3.588	44,24
Požeško-slavonska	5.409	60,85
Brodsko-posavska	7.361	49,24
Zadarska	9.786	54,43
Osječko-baranjska	14.281	46,35
Šibensko-kninska	5.926	50,09
Vukovarsko-srijemska	8.481	50,34
Splitsko-dalmatinska	15.242	41,87
Istarska	10.679	49,38
Dubrovačko-neretvanska	5.059	44,23
Međimurska	7.963	63,41
Grad Zagreb	38.194	50,00
Sve skupine	213.136	51,05

U prvom ciklusu probira je najveći odaziv zabilježen u Međimurskoj županiji (90,76%), a najmanji u Zagrebačkoj županiji (68,74%). U drugom ciklusu probira je najveći odaziv, iako nešto manji, opet zabilježen u Međimurskoj županiji (79,89%), a najmanji u Splitsko-dalmatinskoj županiji (57,11%). U trećem ciklusu probira je najveći odaziv bio u Požeško-slavonskoj županiji (60,85%), a najmanji ponovno u Splitsko-dalmatinskoj županiji (41,87%). Pritom treba znati da je pojedina žena mogla biti uključena u jedan, dva ili sva tri ciklusa probira.

Tablica 21. Odazvane žene u Ciklusima probira I-III (petogodišnje skupine prema dobi)

Dob (god)	Ciklus I		Ciklus II		Ciklus III	
	Broj (N)	Udio (%)	Broj (N)	Udio (%)	Broj (N)	Udio (%)
50-54	27.344	8,24	41.048	14,00	51.878	19,48
55-59	92.449	27,86	92.487	31,54	87.418	32,83
60-64	76.865	23,17	69.480	23,70	63.933	24,01
65-69	135.129	40,73	90.186	30,76	63.081	23,68
Sve skupine	331.787	100,00	293.201	100,00	266.310	100,00

Promatrajući dob žena prema petogodišnjim skupinama, u prvom je ciklusu probira najviše sudionica bilo u dobi 65-69 godina (35,94%), u drugom ciklusu u dobi 55-59 godina (31,54%), kao i u trećem ciklusu (32,83%) (Tablica 21.).

5.9.2. Udio žena koje odgovaraju uvjetima, a koje su bile ponovno pozvane unutar određenog intervala probira: prikaz udjela po ciklusima i po županijama za svaki ciklus

Tablica 22. Ponovno pozvane žene prema ciklusima i županijama

Županija	Ciklus I		Ciklus II		Ciklus III	
	Ciljna populacija	Odazvano Udio(%)	Ciljna populacija	Odazvano Udio(%)	Ciljna populacija	Odazvano Udio(%)
Zagrebačka	819	1,1	959	1,16	5.863	10,17
Krapinsko-zagorska	7.066	9,57	7.887	9,52	7.947	13,78
Sisačko-moslavačka	123	0,17	57	0,07	163	0,28
Karlovačka	952	1,29	1.092	1,32	531	0,92
Varaždinska	122	0,17	132	0,16	1.983	3,44
Koprivničko-križevačka	8	0,01	8	0,01	8	0,01
Bjelovarsko-bilogorska	3.769	5,1	4.533	5,47	3.936	6,83
Primorsko-goranska	229	0,31	299	0,36	14	0,02
Ličko-senjska	2.818	3,82	3.033	3,66	2.048	3,55
Virovitičko-podravska	255	0,35	257	0,31	227	0,39
Požeško-slavonska	2.890	3,9	3.502	4,23	2.399	4,16
Brodsko-posavska	72	0,1	72	0,09	9	0,02
Zadarska	7.496	10,15	8.320	10,04	4.687	8,13
Osječko-baranjska	285	0,39	176	0,21	157	0,27
Šibensko-kninska	6.733	9,12	7.621	9,2	3.354	5,82
Vukovarsko-srijemska	2.292	3,1	2.676	3,23	1.027	1,78
Splitsko-dalmatinska	34	0,05	17	0,02	2	0,00
Istarska	16.158	12,56	18.608	22,46	6.326	10,97
Dubrovačko-neretvanska	20	0,03	20	0,02	2.148	3,73
Međimurska	3.456	4,68	3.955	4,77	2.069	3,59
Grad Zagreb	18.245	20,74	19.640	23,70	12.756	22,13
Ukupno	73.842	100,00	82.864	100,00	57.654	100,00

Prema Tablici 22., u prvi ciklus probira bile su ponovno pozvane 73.842 (22,26%) žene, od kojih najviše u Gradu Zagrebu (20,74%) a najmanje u Koprivničko-križevačkoj županiji (0,01%).

U drugi ciklus probira je bilo ponovno pozvano 82.864 (30,82%) žena, od kojih ponovno najviše u Gradu Zagrebu (23,70%), dok je u Koprivničko-križevačkoj županiji bilo najmanje ponovnog pozivanja žena (0,01%)

U treći ciklus je bilo ponovno pozvano 57.654 žene (27,05%), ponovno najviše, kao u prva dva ciklusa, u Gradu Zagrebu (22,13%), a najmanje u Splitsko-dalmatinskoj županiji (0).

5.9.3. Udio žena koje odgovaraju uvjetima, a koje su bile ponovno pozvane unutar određenog intervala probira (2 godine+6 mjeseci): prikaz udjela po ciklusima i po županijama za svaki ciklus

Tablica 23. Ponovno pozvane žene (2 godine + 6 mjeseci) prema ciklusima i županijama

Županija	Ciklus I		Ciklus II		Ciklus III	
	Ciljna populacija	Odazvano Udio (%)	Ciljna populacija	Odazvano Udio (%)	Ciljna populacija	Odazvano Udio (%)
Zagrebačka	16.363	10,98	17.144	8,78	19.046	8,63
Krapinsko-zagorska	3.516	2,36	5.264	2,7	5.868	2,66
Sisačko-moslavačka	8.005	5,37	9.654	4,95	10.715	4,86
Karlovačka	6.998	4,70	7.306	3,74	8.231	3,73
Varaždinska	8.962	6,02	7.787	3,99	8.678	3,93
Koprivničko-križevačka	4.110	2,76	5.997	3,07	6.631	3,01
Bjelovarsko-bilogorska	1.536	1,03	1.656	0,85	1.766	0,80
Primorsko-goranska	14.915	10,01	14.308	7,33	16.400	7,43
Ličko-senjska	2.738	1,84	2.769	1,42	3.037	1,38
Virovitičko-podravska	2.212	1,48	3.398	1,74	3.460	1,57
Požeško-slavonska	321	0,22	1.572	0,81	1.834	0,83
Brodsko-posavska	7.480	5,02	7.533	3,86	8.614	3,90
Zadarska	245	0,16	7.042	3,61	8.026	3,64
Osječko-baranjska	10.807	7,25	14.568	7,46	16.658	7,55
Šibensko-kninska	4.526	3,04	6.611	3,39	7.544	3,42
Vukovarsko-srijemska	1.709	1,15	6.868	3,52	7.622	3,45
Splitsko-dalmatinska	23.923	16,06	22.579	11,57	25.187	11,42
Istarska	4.332	2,91	9.815	5,03	11.598	5,26
Dubrovačko-neretvanska	3.494	2,35	4.158	2,14	4.524	2,05
Međimurska	838	0,56	2.315	1,19	2.693	1,22
Grad Zagreb	21.941	14,73	36.851	18,88	42.504	19,26
Ukupno	148.971	100,00	195.195	100,00	220.636	100,00

Prema pokazatelju ocjene provedbe programa probira raka dojke „Ponovno pozvane žene (2 godine+6 mjeseci)“, iz Tablice 23. je vidljivo da je u prvi ciklus probira bilo ponovno pozvano 148.971 (45,05%) žena, najviše u Splitsko-dalmatinskoj županiji (16,06%), a najmanje Požeško-slavonskoj i Zadarskoj županiji (0,16%). Po istom kriteriju je u drugi ciklus probira bilo ponovno pozvano 195.195

(72,61%) žena, najviše u Gradu Zagrebu (18,88%), a najmanje u Požeško-slavonskoj županiji (0,81%). U treći ciklus probira je nakon 2 godine i 6 mjeseci bilo ponovno pozvano 220.636 (100%) žena, najviše u Gradu Zagrebu (19,26%), a najmanje u Bjelovarsko-bilogorskoj i Požeško-slavonskoj županiji (0,80 %, odnosno 0,83%).

5.9.4. Udio žena koje ponavljaju probirni pregled iz tehničkih razloga

Podaci nisu bili dostupni. Pokazatelj se nije pratio u prva tri ciklusa probira. Uvršten je u Hrvatske smjernice za osiguranje kvalitete probira i dijagnostike raka dojke 2017. godine.

5.9.5. Udio žena pozvanih na daljnju ocjenu

Podaci nisu bili dostupni. Pokazatelj nije bilo moguće prikazati iz aplikacije.

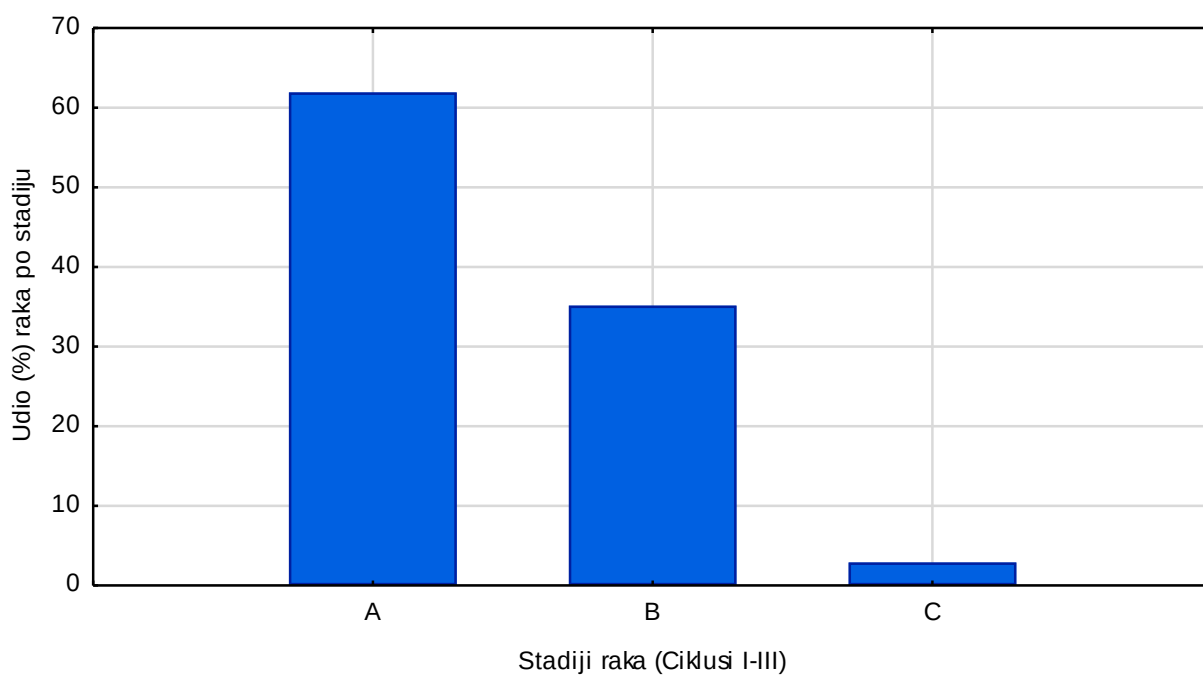
5.9.6. Stadij raka otkriven probirom: grafički prikaz udjela po ciklusima, po županijama za svaki ciklus, po mamografskim jedinicama (analiza raka prema stadiju, dobi žene, BI-RADS-ima)

Kod upisa raka u bazu probira nije striktno slijeđena TNM klasifikaciju raka: primarni tumor (oznaka T), stanje regionalnih limfnih čvorova (oznaka N) te prisutnost udaljenih metastaza (oznaka M) već su stadiji bili opisni. Kako bi bio sveden pod tu klasifikaciju, rak nađen u bazi probira podijeljen je u tri skupine: stadij A, stadij B i stadij C. U prvu su skupinu, rak stadija A uvršteni: 1) Karcinom *in situ* i 2) Lokalizirani stadij karcinoma. U drugu skupinu, rak stadija B, je uključen rak s regionalnim metastazama u limfne čvorove, dok je u treću skupinu, rak stadija C, uvršten rak s udaljenim metastazama.

Rezultati Tablica 24. i Slika 2. pokazuju kako su stadiji raka bili raspodijeljeni u sudionica probira. Od ukupno 6.998 žena s rakom dojke, 4.334 žene su imale rak stadija A, 2.461 žena rak stadija B dok je stadij C bio zastupljen u 203 žene.

Tablica 24. Raspodjela stadija raka u sudionica probira (Ciklusi I-III)

Ciklusi I-III		
Stadij raka	Broj (N)	Udio (%)
A - Karcinom <i>in situ</i> + lokalizirani stadij	4.334	61,93
B - Regionalne metastaze u limfne čvorove	2.461	35,17
C - Udaljene metastaze	203	2,90
Ukupno	6.998	100,00

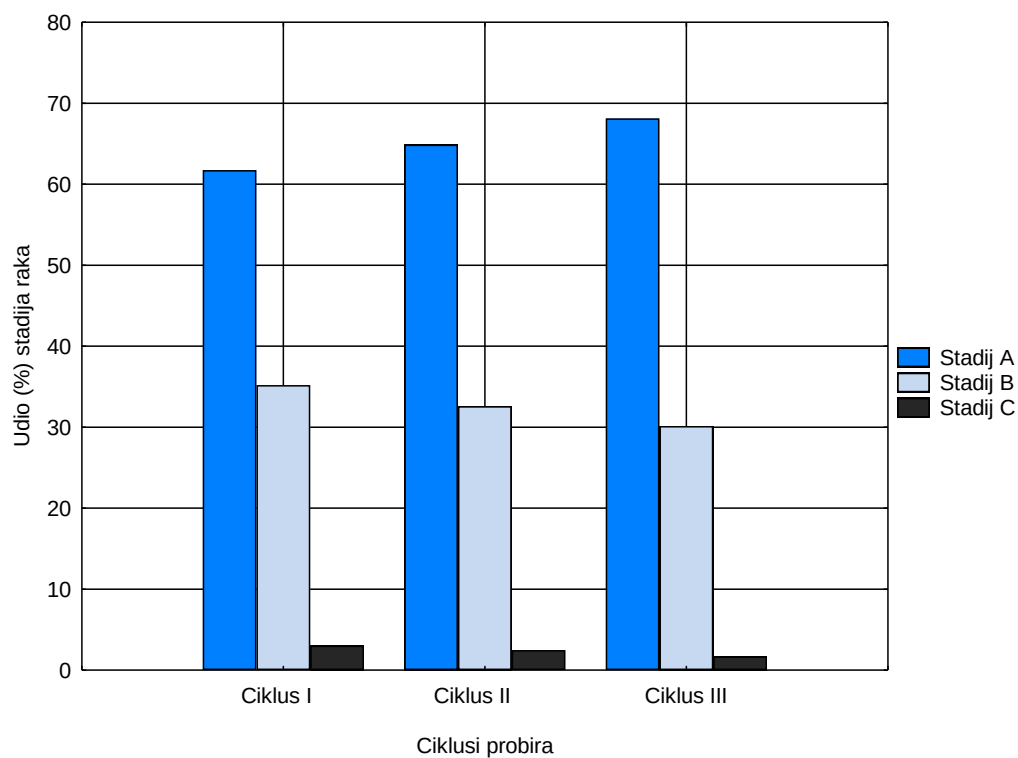


Slika 2. Raspodjela stadija raka kod sudionica u probiru (Ciklusi I-III)

Iz tablice 24. i Slike 2. vidljivo je da je probirom bilo otkriveno najviše raka stadija A: Karcinom *in situ* + Lokalizirani stadij (61,93%), a najmanje rak stadija C (2,90%).

Tablica 25. Raspodjela stadija raka u Ciklusima I – III

Ciklusi I – III						
	Stadij A		Stadij B		Stadij C	
	Broj (N)	Udio (%)	Broj (N)	Udio (%)	Broj (N)	Udio (%)
Ciklus I	3.485	61,75	1.988	35,22	171	3,03
Ciklus II	2.345	64,90	1.178	32,60	90	2,49
Ciklus III	1.286	68,15	569	30,15	32	1,70



Slika 3. Raspodjela stadija raka po ciklusima probira

Raspodjela stadija raka po ciklusima probira prikazana je u Tablici 25. i Slici 3. Rak stadija A je bio otkriven kod 61,75% žena u prvom ciklusu probira, kod 64,90% žena u drugom ciklusu probira i kod 68,15 % žena u trećem ciklusu probira.

Rak stadija B je bio otkriven kod 35,22% žena u prvom ciklusu probira, kod 32,60% žena u drugom ciklusu probira, dok je u trećem ciklusu probira nađen kod 30,15% žena.

U odnosu na rak stadija A i B, kod žena u probiru je rak stadija C bio najmanje zastupljen: u prvom ciklusu s 3,03%, u drugom ciklusu s 2,49% i u trećem ciklusu s 1,70%.

Tablica 26. Raspodjela žena kod kojih je otkriven rak, prema stadijima, po županijama (Ciklusi I-III)

Županija	Ciklusi I-III						Ukupno Broj (N)
	Stadij A		Stadij B		Stadij C		
	Broj (N)	Udio (%)	Broj (N)	Udio (%)	Broj (N)	Udio (%)	
Zagrebačka	214	54,04	166	41,92	16	4,04	396
Krapinsko-zagorska	93	57,76	61	37,89	7	4,35	161
Sisačko-moslavačka	169	65,25	84	32,43	6	2,33	259
Karlovačka	126	60,29	73	34,93	10	4,78	209
Varaždinska	216	67,29	99	30,84	6	1,87	321
Koprivničko-križevačka	150	66,67	72	32,00	3	1,33	225
Bjelovarsko-bilogorska	109	51,66	94	44,55	8	3,79	211
Primorsko-goranska	383	70,93	143	26,48	14	2,59	540
Ličko-senjska	53	68,38	24	31,17	0	0	77
Virovitičko-podravska	82	62,60	47	35,88	2	1,53	131
Požeško-slavonska	105	72,41	39	26,90	1	0,69	145
Brodsko-posavska	167	64,98	84	32,68	6	2,33	257
Zadarska	236	65,01	118	32,51	9	2,48	363
Osječko-baranjska	287	50,71	269	47,53	10	1,77	566
Šibensko-kninska	75	51,37	65	44,52	6	4,11	146
Vukovarsko-srijemska	177	58,42	122	40,26	4	1,32	303
Splitsko-dalmatinska	160	55,15	113	38,97	17	5,86	290
Istarska	275	73,53	90	24,06	9	2,41	374
Dubrovačko-neretvanska	146	69,52	60	28,57	4	1,90	210
Međimurska	149	57,98	95	36,96	13	5,06	257
Grad Zagreb	795	62,30	439	34,40	42	3,29	1276
Ukupno	4.167		2.357		193		6.717

Iz Tablice 26. je vidljivo je da ukupan zbroj žena s otkrivenim rakom iz županija po ciklusima 6.717. On ne odgovara ukupnom zbroju stadija raka po ciklusima iz Tablice 24. koji iznosi 6.998. Razlog tome je što kod ukrižavanja varijabli ciklus i županija, negdje nedostaje upis županije (54.862 podatka) a negdje upis stadija raka. Isti obrazac se prenosi na zbroj raka po županijama u pojedinom ciklusu (Tablice 27-29.).

Najveća učestalost raka stadija A po županijama u sva tri ciklusa probira je bila utvrđena u Istarskoj (73,53%), Požeško-slavonskoj (72,41%) i Primorsko-goranskoj županiji (70,93%), a najmanja u Osječko-baranjskoj županiji (50,71%).

Rak stadija B je u sva tri ciklusa probira bio najčešće zastupljen u Osječko-baranjskoj (47,53%), Bjelovarsko-bilogorskoj (44,55%) i Šibensko-kninskoj županiji (44,52%). Rak tog stadija je bio najmanje zastupljen u Istarskoj županiji (24,06%).

Među županijama je raka stadija C uvidom u sva tri ciklusa najviše otkriveno u Splitsko-dalmatinskoj županiji (5,86%), dok u Ličko-senjskoj županiji nije nađen niti jedan rak stadija C (Tablica 26.).

Tablica 27. Raspodjela žena iz probira kod kojih je otkriven rak, prema stadijima, po županijama u Ciklusu I

Ciklus I							
	Stadij A		Stadij B		Stadij C		Ukupno
Županija	Broj (N)	Udio (%)	Broj (N)	Udio (%)	Broj (N)	Udio (%)	Broj (N)
Zagrebačka	86	50,00	78	45,35	8	4,65	172
Krapinsko-zagorska	37	56,06	25	37,88	4	6,06	66
Sisačko-moslavačka	81	61,36	49	37,12	2	1,52	132
Karlovačka	57	56,44	39	38,61	5	4,95	101
Varaždinska	107	64,46	55	33,13	4	2,41	166
Koprivničko-križevačka	63	63,00	37	37,00	0	0	100
Bjelovarsko-bilogorska	52	45,61	57	50,00	5	4,39	114
Primorsko-goranska	172	69,35	67	27,02	9	3,63	248
Ličko-senjska	27	65,85	14	34,15	0	0	41
Virovitičko-podravska	47	61,04	29	37,66	1	1,30	77
Požeško-slavonska	42	70,00	17	28,33	1	1,67	60
Brodsko-posavska	81	60,90	49	36,84	3	2,26	133
Zadarska	116	62,03	65	34,76	6	3,21	187
Osječko-baranjska	141	45,93	159	52,79	7	2,28	307
Šibensko-kninska	39	48,15	37	45,68	5	6,17	81
Vukovarsko-srijemska	91	55,49	72	43,90	1	0,16	164
Splitsko-dalmatinska	74	52,48	55	39,01	12	8,51	141
Istarska	120	70,59	44	25,88	6	3,53	170
Dubrovačko-neretvanska	67	63,21	36	33,96	3	2,83	106
Međimurska	74	58,27	45	35,43	8	6,30	127
Grad Zagreb	351	56,25	245	39,26	28	4,49	624
Ukupno	1.925		1.274		118		3.317

Uvidom u raspodjelu žena kod kojih je otkriven rak, prema stadijima, po županijama i pojedinim ciklusima, u prvom je ciklusu bila najveća učestalost raka stadija A, a najmanja raka stadija C raka. Najveća učestalost raka stadija A bila utvrđena u Istarskoj (70,59%), županiji, a najmanja u Bjelovarsko-bilogorskoj županiji (45,61%). Raka stadija B najviše je bilo otkriveno u Osječko-baranjskoj županiji (51,79%), a najmanje u Istarskoj županiji (25,88%). U Splitsko-dalmatinskoj županiji je bilo otkriveno

najviše raka stadija C (8,51%), dok on u Koprivničko-križevačkoj i Ličko-senjskoj županiji nije bio otkriven (Tablica 27.).

Tablica 28. Raspodjela žena iz probira kod kojih je otkriven rak prema stadijima, po županijama u Ciklusu II

Ciklus II							
	Stadij A		Stadij B		Stadij C		Ukupno
Županija	Broj (N)	Udio (%)	Broj (N)	Udio (%)	Broj (N)	Udio (%)	Broj (N)
Zagrebačka	62	57,41	41	37,96	5	4,63	108
Krapinsko-zagorska	19	54,29	14	40,00	2	5,71	35
Sisačko-moslavačka	43	72,88	15	25,42	1	1,69	151
Karlovačka	28	58,33	16	33,33	4	8,33	48
Varaždinska	48	64,00	26	34,67	1	1,33	75
Koprivničko-križevačka	36	66,67	16	29,63	2	3,70	54
Bjelovarsko-bilogorska	30	60,00	19	38,00	1	2,00	50
Primorsko-goranska	107	70,86	42	27,81	2	1,32	151
Ličko-senjska	10	76,92	3	23,08	0	0,00	13
Virovitičko-podravska	13	48,15	13	48,15	1	3,70	27
Požeško-slavonska	23	65,71	12	34,29	0	0,00	35
Brodsko-posavska	46	65,71	22	31,43	2	2,86	70
Zadarska	53	62,35	30	35,29	2	2,35	85
Osječko-baranjska	84	53,05	71	45,22	2	1,27	157
Šibensko-kninska	15	51,72	13	44,83	1	3,45	29
Vukovarsko-srijemska	42	58,33	28	38,89	2	2,78	72
Splitsko-dalmatinska	44	57,14	31	40,26	2	2,60	77
Istarska	90	71,43	33	26,19	3	2,38	126
Dubrovačko-neretvanska	44	81,48	10	18,52	0	0,00	54
Međimurska	41	60,29	25	36,76	2	2,94	68
Grad Zagreb	214	63,69	111	33,04	11	3,27	336
Ukupno	1.092		591		46		1.729

Analizom podataka o raspodjeli žena kod kojih je otkriven rak prema stadijima, po županijama i pojedinim ciklusima, u drugom je ciklusu najveća bila učestalost raka stadija A, a najmanja raka stadija C. Najveća učestalost raka stadija A je bila u Dubrovačko-neretvanskoj županiji (81,48%), a najmanje ga je bilo u Virovitičko-podravskoj županiji (48,15%). Najviše raka stadija B je bilo utvrđeno u Virovitičko-podravskoj županiji (48,15%), a najmanje u Dubrovačko-neretvanskoj županiji (18,52%). Stadij raka C je u drugom ciklusu bio najviše dijagnosticiran u Karlovačkoj županiji (8,33%), a nije dijagnosticiran u tri županije (Dubrovačko-neretvanska, Ličko-senjska, Požeško-slavonska) (Tablica 28.).

Tablica 29. Raspodjela žena u probiru u kojih je otkriven rak prema stadijima, po županijama u Ciklusu III

Ciklus III							
Županija	Stadij A		Stadij B		Stadij C		Ukupno
	Broj (N)	Udio (%)	Broj (N)	Udio (%)	Broj (N)	Udio (%)	Broj (N)
Zagrebačka	66	56,90	47	40,52	3	2,59	116
Krapinsko-zagorska	37	61,67	22	36,67	1	1,67	60
Sisačko-moslavačka	45	66,18	20	29,41	3	4,41	68
Karlovačka	41	68,33	18	30,00	1	1,67	60
Varaždinska	61	76,25	18	22,50	1	1,25	80
Koprivničko-križevačka	51	71,83	19	26,76	1	1,41	71
Bjelovarsko-bilogorska	27	57,45	18	38,30	2	4,26	47
Primorsko-goranska	104	73,76	34	24,11	3	2,13	141
Ličko-senjska	16	69,57	7	30,43	0	0,00	23
Virovitičko-podravska	22	81,48	5	18,52	0	0,00	27
Požeško-slavonska	40	80,00	10	20,00	0	0,00	50
Brodsko-posavska	40	74,07	13	24,07	1	1,85	54
Zadarska	67	73,60	23	25,30	1	1,10	91
Osječko-baranjska	62	60,78	39	38,24	1	0,98	102
Šibensko-kninska	21	58,33	15	41,67	0	0,00	36
Vukovarsko-srijemska	44	65,67	22	32,84	1	1,49	67
Splitsko-dalmatinska	42	58,33	27	37,05	3	4,14	72
Istarska	65	83,33	13	16,67	0	0,00	78
Dubrovačko-neretvanska	35	70,00	14	28,00	1	2,00	50
Međimurska	34	54,84	25	40,32	3	4,84	62
Grad Zagreb	230	72,78	83	26,27	3	0,95	316
Ukupno	1.150		492		29		1.671

U trećem je ciklusu probira s obzirom na raspodjelu žena kod kojih je otkriven rak prema stadijima, po županijama i pojedinim ciklusima, najveća bila učestalost raka stadija A, a najmanja raka stadija C. Najveća učestalost raka stadija A je bila utvrđena u Istarskoj (83,33%), županiji, a najmanja u Međimurskoj županiji (54,84%). Raka stadija B najviše je bilo otkriveno u Šibensko-kninskoj županiji (41,67%), a najmanje u Istarskoj županiji (16,67%). U Međimurskoj županiji je bilo otkriveno najviše raka stadija C (4,84%), dok on nije bio otkriven u pet županija (Istarska, Ličko-senjska, Požeško-slavonska, Šibensko-kninska, Virovitičko-podravska) (Tablica 29.).

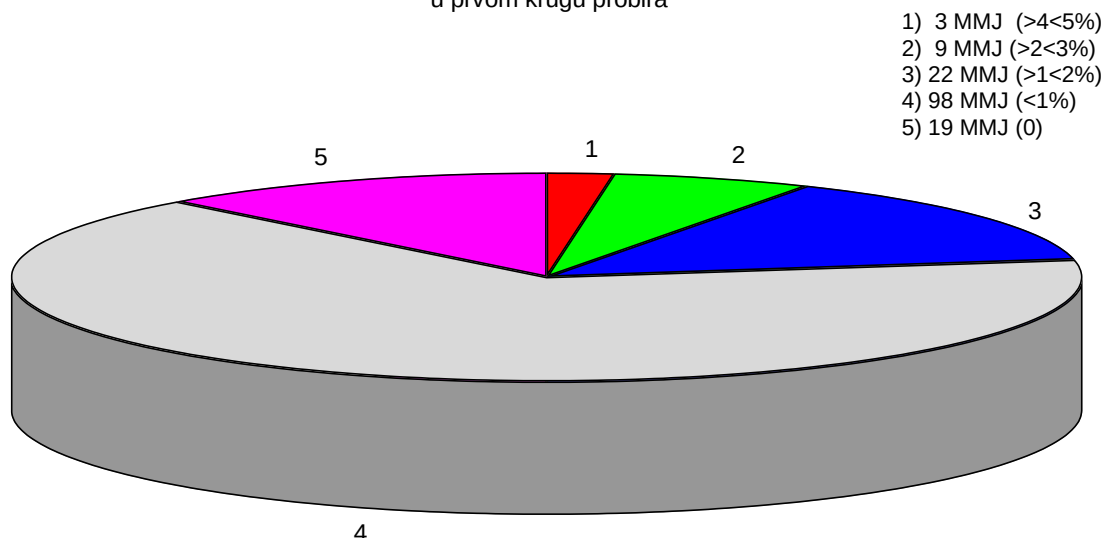
Tablica 30. Raspodjela žena u probiru kod kojih je otkriven rak prema stadiju A po mamografskim jedinicama (Ciklusi I-III).

Ciklusi I-III		
Stadij A		
Mamografske jedinice (poredane prema udjelu u otkrivanju stadija A)	Broj(N)	Udio(%)
Opća bolnica Varaždin	192	4,50
Dom zdravlja Osijek	183	4,29
Opća bolnica Zadar (Odjel radiologije, 1. kat)	174	4,08
Opća bolnica «Dr. Josip Benčević»	116	2,72
Županijska bolnica Čakovec	111	2,60
Opća bolnica Pula	96	2,25
Klinička bolnica Dubrava	96	2,25
Dom zdravlja Zagreb-Istok (Maksimir, Švarcova 20)	94	2,20
Opća bolnica „Dr. Ivo Pedišić“ Sisak	88	2,11
Dom Zdravlja PGŽ - Rijeka, kabinet za RTG i UTZ dijagnostiku	88	2,09
Opća županijska bolnica Vinkovci	89	2,06
Opća bolnica Šibensko-kninske županije	90	2,06
Opća bolnica „Dr. Tomislav Bardek“	79	1,92
Opća bolnica Virovitica	81	1,90
Opća županijska bolnica Požega	82	1,85
Opća bolnica Bjelovar	78	1,83
KBC Rijeka	76	1,78
Opća županijska bolnica Vukovar	72	1,74
Opća bolnica Dubrovnik (Radiološki odjel)	74	1,69
Opća bolnica Karlovac	72	1,69
Dom zdravlja Koprivničko-križevačke županije	68	1,59
Opća bolnica Zabok	67	1,57
Opća bolnica Nova Gradiška	62	1,55
Općoj bolnici Varaždin Zagreb	66	1,45
Klinika za tumore	61	1,43
Klinička bolnica Osijek	54	1,34
Dom zdravlja ZGŽ - Velika Gorica	57	1,34
Mobilni mamograf	57	1,29
Dom zdravlja Zagreb-Istok (Sesvete, Ninska 10)	55	1,27
Istarski domovi zdravlja Ispostava Buzet	53	1,24
Zavod za javno zdravstvo Grada Zagreba	53	1,24
Dom zdravlja Kutina	51	1,20
KBC Rebro	46	1,08
Dom Zdravlja Đakovo	42	1,03
Dom zdravlja Metković (Rentgen)	44	0,98
Istarski domovi zdravlja Ispostava Rovinj	38	0,94
Klinička bolnica „Sestre milosrdnice“	38	0,91
Klinička bolnica Firule (Split)	37	0,89
Specijalna bolnica Duga Resa	40	0,89
Poliklinika Medikol	38	0,89
Dom Zdravlja PGŽ Ispostava Opatija	39	0,87
Dom zdravlja BBŽ - ispostava Daruvar	36	0,84
Istarski domovi zdravlja Ispostava Labin	34	0,82
Dom zdravlja ZGŽ - Samobor	35	0,82
Dom zdravlja Županja	35	0,80
Dom zdravlja Zagreb-Centar (Runjaninova 4)	32	0,75
Dom Zdravlja PGŽ - Crikvenica, radiološka ord. dr. Zlatko Skopljak	28	0,73
Specijalna bolnica za med. reh. Krapinske Toplice	30	0,70
MAMOGRAFSKA UDRUGA	31	0,70
Dom zdravlja ZGŽ - Zaprešić	30	0,66
Poliklinika za radiološku i ultrazvučnu dijagnostiku «Dr. Miljenko Marotti»	25	0,63
Poliklinika Ivan Drinković	27	0,63

Opća bolnica Našice	24	0,59
Klinika za plućne bolesti Jordanovac	27	0,59
Radiološka ordinacija Marijan Jarnjak	25	0,59
Opća županijska bolnica Pakrac	2	0,56
Poliklinika Jelovac d.o.o.	21	0,54
Dom zdravlja ZGŽ - Ivanić-Grad	21	0,49
Dom zdravlja Zagreb-Centar (Novi Zagreb, Av. V. Holjevca 22)	20	0,49
Poliklinika Crvelin (kod Croatia banke)	23	0,47
Dom zdravlja SDŽ (Trogir, Kardinala Stepinca 17)	20	0,47
Dom zdravlja SDŽ (Sinj, Petrovac 2)	20	0,47
Poliklinika Ars Medica	18	0,45
Poliklinika MEDIRAD	15	0,45
Dom zdravlja PGŽ Ispostava Mali Lošinj, kabinet za RTG i UTZ dijag.	15	0,42
Klinička bolnica Križine	18	0,42
Dom zdravlja MUP-a	18	0,42
Dom zdravlja Zagreb-Centar (Laginjina 16)	15	0,42
Poliklinika Lozo (Maraska park)	16	0,38
Opća bolnica Ogulin	18	0,38
Dom Zdravlja PGŽ Ispostava Krk, kabinet za RTG i UTZ dijag.	19	0,38
Bolnica "Hrvatski ponos" - Knin	16	0,35
Dom zdravlja PGŽ Ispostava Delnice	16	0,35
Poliklinika "Obad"	19	0,35
Dom zdravlja „Ante Franulović“ (RTG)	11	0,33
Dom zdravlja Korčula (RTG)	14	0,30
Dom zdravlja Zagreb-Centar (Trnje, Kruge 44)	12	0,28
Dom zdravlja SDŽ (Kaštel Stari, cesta dr.F.Tuđmana bb)	11	0,28
Mobilni mamograf ZGŽ -Jastrebarsko	12	0,28
Mobilni mamograf ZGŽ -Vrbovec	11	0,28
Poliklinika Eljuga	12	0,28
Dom zdravlja Petrinja	12	0,26
Poliklinika Caktaš	12	0,26
Dom zdravlja SDŽ (Solin, Martina Žižića 6)	13	0,26
Poliklinika osiguranje Zagreb	7	0,23
Dom zdravlja SDŽ (Makarska, Ul. Stjepana Ivčevića bb)	10	0,23
Opća bolnica Gospić	9	0,23
Dom zdravlja SDŽ (Split, Kavanjinova 2)	10	0,23
Privatna radiološka ordinacija Krešimir Čavka	7	0,23
Dom zdravlja Otočac	10	0,23
Dom zdravlja Senj	8	0,23
Dom zdravlja Beli Manastir	10	0,23
Dom zdravlja SDŽ (Imotski, J. Mladinova 20)	10	0,23
Poliklinika Škvorc	10	0,21
Poliklinika "Lencur"	7	0,21
Poliklinika Svečnjak	7	0,21
Poliklinika Sunce	7	0,21
Pokretni mamograf - ispred DZ Knin	10	0,19
Neuropsihijatrijska bolnica "Dr. Ivan Barbot"	9	0,19
Reljić-Ercegović	8	0,19
Opća bolnica Našice (za VPŽ)	10	0,16
Poliklinika Tonković	9	0,16
Poliklinika „Dental“	10	0,16
Dom zdravlja PGŽ - Rab, kabinet za RTG i UTZ dijagn.	9	0,16
Poliklinika „Medico“	8	0,16
Rad. ordinacija dr. Sciolis-Škrapić	6	0,14
Bolnica Bračak	4	0,14
Dom zdravlja Novalja	6	0,14
Dom zdravlja SDŽ (Split, Trg Hrv.Brat.Zajednice 7)	5	0,14
Dom zdravlja Slunj	4	0,14
Ambulanta opće medicine (Karlobag)	3	0,14
Ambulanta opće medicine (Brinje)	5	0,12
Ambulanta opće medicine (Perušić)	3	0,12

Mobilni mamograf ZGŽ -Sv.Ivan Zelina	6	0,12
Mobilni mamograf ZGŽ -Dugo Selo	6	0,09
Dom zdravlja Zagreb-Centar (Mirogojska 11)	5	0,09
Dom zdravlja SDŽ (Vrgorac, Vukovarska 23)	3	0,07
Poliklinika Vita	6	0,07
Poliklinika 1885	3	0,07
Poliklinika dr. Dubravka Kalinić	6	0,07
Dom zdravlja SDŽ Hvar (Rentgen)	0	0,05
OŠ Vrhovine	2	0,05
Ambulanta opće medicine (Lovinac)	1	0,05
Ambulanta opće medicine (Donji Lapac)	2	0,05
Dom zdravlja Korenica	0	0,05
Ambulanta Mukinje, Plitvička jezera	0	0,05
Ambulanta opće medicine (Udbina)	1	0,05
Pokretni mamograf Gračac i Srb	2	0,05
Mobilni mamograf Vir	0	0,02
Poliklinika CROATIA zdravstveno osiguranje	0	0,02
Dom zdravlja željezničara	2	0,02
Poliklinika za ginekologiju i radiologiju Lencur	0	0,02
Mobilni mamograf Stankovci	2	0,00
Mobilni mamograf Benkovac	0	0,00
Dom zdravlja SDŽ (Hvar, Hvar 21450)	2	0,00
Dom zdravlja SDŽ (Supetar, Mladena Vodanovića 23)	2	0,00
Pokretni mamograf - ispred DZ DRNIŠ	2	0,00
Pokretni mamograf - ispred ambulate UNEŠIĆ	0	0,00
Pokretni mamograf - ispred ambulate KISTANJE	0	0,00
Poliklinika Sunce - ispostava Varaždin	1	0,00
Mobilni mamograf Pakoštane	0	0,00
Mobilni mamograf Ražanac	0	0,00
Mobilni mamograf Obrovac	0	0,00
Mobilni mamograf Polača	0	0,00
Mobilni mamograf Sv Filip i Jakov	0	0,00
Mobilni mamograf Poličnik	0	0,00
Mobilni mamograf Nin	0	0,00
Mobilni mamograf Posedarje	1	0,00
Mobilni mamograf Preko	0	0,00
Mobilni mamograf Sukošan	0	0,00
Mobilni mamograf Pag	0	0,00
Ukupno	4.265	

Mamografske jedinice (1-5) grupirane prema udjelu u otkrivanju **stadija A** raka dojke u prvom krugu probira



Slika 4. Mamografske jedinice (1-5) grupirane prema udjelu u otkrivanju **stadija A** raka dojke u prvom krugu probira

Uvidom u raspodjelu žena kod kojih je otkriven rak prema stadiju, po županijama, po mamografskim jedinicama u prvom krugu probira (Ciklusi I-III), rak **stadija A** je bio gotovo podjednako zastupljen u tri mamografske jedinice (Opća bolnica Varaždin (4,5%), Dom zdravlja Osijek (4,3%) i Opća bolnica Zadar (4,1%). U 9 mamografskih jedinica je bio zastupljen između 2 i 3%, dok ga je u 22 mamografske jedinice otkriveno između 1 i 2%. Čak u 98 mamografskih jedinica je bio zastupljen s manje od 1%, dok nije bio otkriven u 19 mamografskih jedinica (Tablica 30., Slika 4.).

Tablica 31. Raspodjela žena kod kojih je otkriven rak prema stadiju B po mamografskim jedinicama u probiru (Ciklusi I-III)

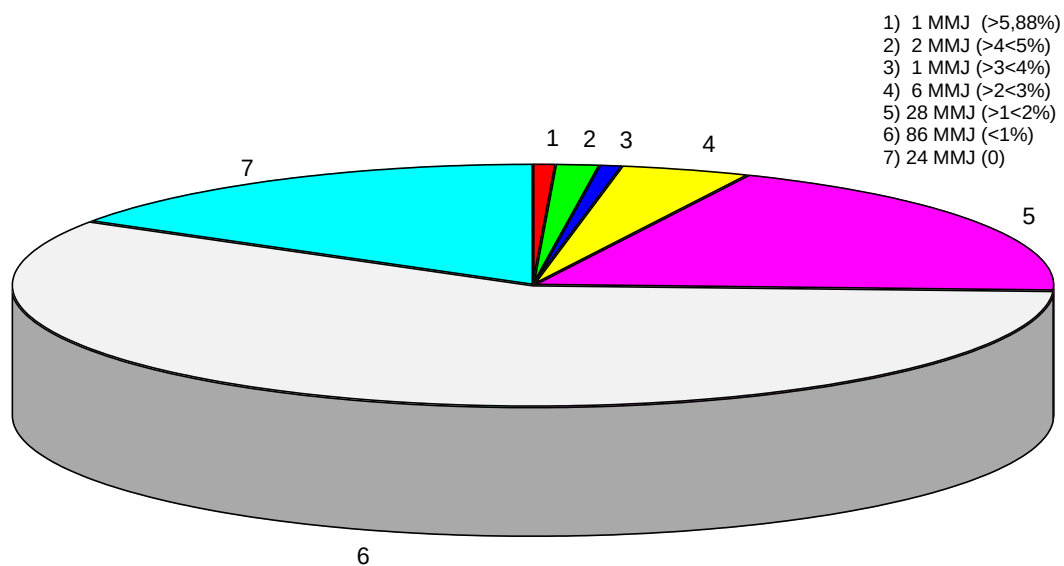
Ciklusi I-III		
Stadij B		
Mamografske jedinice (poredane prema udjelu u otkrivanju stadija B)	Broj(N)	Udio (%)
Dom zdravlja Osijek	142	5,88
Opća bolnica Varaždin	117	4,85
Opća bolnica Zadar (Odjel radiologije, 1. kat)	98	4,06
Županijska bolnica Čakovec	74	3,07
Opća bolnica «Dr. Josip Benčević»	62	2,57
Opća bolnica Bjelovar	61	2,53
Klinička bolnica Dubrava	57	2,36
Opća bolnica Virovitica	53	2,20
Opća županijska bolnica Vinkovci	50	2,07

Dom Zdravlja PGŽ - Rijeka, kabinet za RTG i UTZ dijagnostiku	49	2,03
Opća bolnica «Dr. Ivo Pedišić»	46	1,91
Opća bolnica Šibensko-kninske županije	45	1,86
Klinika za tumore	44	1,82
Opća bolnica «Dr. Tomislav Bardek»	42	1,74
Dom zdravlja Zagreb-Istok (Maksimir, Švarcova 20)	40	1,66
Mobilni mamograf	40	1,66
Klinička bolnica Osijek	39	1,62
Klinička bolnica «Sestre milosrdnice»	39	1,62
Klinička bolnica Merkur Zagreb	39	1,62
KBC Rijeka	38	1,57
Opća bolnica Karlovac	38	1,57
Opća bolnica Pula	36	1,49
Specijalna bolnica za med. reh. Krapinske Toplice	36	1,49
Zavod za javno zdravstvo Grada Zagreba	36	1,49
Dom Zdravlja Đakovo	36	1,49
Opća županijska bolnica Vukovar	35	1,45
Dom zdravlja Koprivničko-križevačke županije	34	1,41
Opća županijska bolnica Požega	34	1,41
Dom zdravlja BBŽ - ispostava Daruvar	33	1,37
KBC Rebro	31	1,28
Klinička bolnica Firule (Split)	31	1,28
Dom zdravlja ZGŽ - Velika Gorica	29	1,20
Opća bolnica Našice	29	1,20
Dom zdravlja Kutina	28	1,16
Poliklinika Medikol	28	1,16
Dom zdravlja Metković (Rentgen)	26	1,08
Opća bolnica Nova Gradiška	25	1,04
Opća bolnica Zabok	23	0,95
Opća bolnica Dubrovnik (Radiološki odjel)	23	0,95
Dom zdravlja ZGŽ - Samobor	20	0,83
Klinička bolnica Križine	20	0,83
Dom zdravlja Županja	20	0,83
Specijalna bolnica Duga Resa	18	0,75
Dom zdravlja Zagreb-Centar (Runjaninova 4)	18	0,75
Istarski domovi zdravlja Ispostava Buzet	17	0,70
Poliklinika Lozo (Maraska park)	15	0,62
Dom zdravlja ZGŽ - Zaprešić	15	0,62
Istarski domovi zdravlja Ispostava Rovinj	14	0,58
Dom zdravlja ZGŽ - Ivanić-Grad	14	0,58
Opća bolnica Ogulin	14	0,58
Istarski domovi zdravlja Ispostava Labin	13	0,54
MAMOGRAFSKA UDRUGA	13	0,54
Dom Zdravlja PGŽ - Crikvenica, radiološka ord. dr. Zlatko Skopljak	12	0,50
Dom zdravlja MUP-a	12	0,50
Dom zdravlja Zagreb-Centar (Laginjina 16)	12	0,50
Dom zdravlja Zagreb-Istok (Sesvete, Ninska 10)	12	0,50
Poliklinika Crvelin (kod Croatia banke)	12	0,50
Dom zdravlja SDŽ (Imotski, J. Mladinova 20)	12	0,50
Dom Zdravlja PGŽ Ispostava Opatija	12	0,50
POLIKLINIKA MEDIRAD	11	0,46
Poliklinika za radiološku i ultrazvučnu dijagnostiku «Dr. Miljenko Marotti»	11	0,46
Dom zdravlja SDŽ (Makarska, Ul. Stjepana Ivčevića bb)	11	0,46
Poliklinika Škvorc	11	0,46
Pokretni mamograf - ispred DZ Knin	11	0,46
Dom zdravlja SDŽ (Sinj, Petrovac 2)	11	0,46
Dom zdravlja SDŽ (Split, Kavanjinova 2)	10	0,41
Klinika za plućne bolesti «Jordanovac»	10	0,41
Neuropsihijatrijska bolnica "Dr. Ivan Barbot"	10	0,41
Poliklinika Caktaš	10	0,41
Dom zdravlja Zagreb-Centar (Novi Zagreb, Av. V. Holjevca 22)	9	0,37

Dom zdravlja Petrinja	9	0,37
Dom zdravlja SDŽ (Trogir, Kardinala Stepinca 17)	9	0,37
Privatna radiološka ordinacija Krešimir Čavka	8	0,33
Dom zdravlja PGŽ Ispostava Delnice	8	0,33
Opća županijska bolnica Pakrac	8	0,33
Dom zdravlja SDŽ (Solin, Martina Žižića 6)	8	0,33
Mobilni mamograf ZGŽ -Jastrebarsko	7	0,29
Mobilni mamograf ZGŽ -Vrbovec	7	0,29
Mobilni mamograf ZGŽ -Dugo Selo	7	0,29
Radiološka ordinacija Marijan Jarnjak	7	0,29
Poliklinika Tonković	7	0,29
Poliklinika Jelovac d.o.o.	6	0,25
Poliklinika Ivan Drinković	6	0,25
Dom zdravlja Korčula (RTG)	6	0,25
Dom zdravlja SDŽ (Kaštel Stari, cesta dr.F.Tuđmana bb)	6	0,25
Opća bolnica Gospić	6	0,25
Dom zdravlja Beli Manastir	6	0,25
Bolnica "Hrvatski ponos" - Knin	6	0,25
Poliklinika "Obad"	6	0,25
Poliklinika «Dental»	6	0,25
Dom zdravlja Otočac	5	0,21
Poliklinika Eljuga	5	0,21
Poliklinika "Lencur"	5	0,21
Poliklinika Svečnjak	5	0,21
Dom zdravlja Zagreb-Centar (Trnje, Kruge 44)	4	0,17
Ambulanta opće medicine (Brinje)	4	0,17
Dom zdravlja Senj	4	0,17
Poliklinika Sunce	4	0,17
Dom zdravlja PGŽ - Rab, kabinet za RTG i UTZ dijagn.	4	0,17
Poliklinika «Medico»	4	0,17
Poliklinika Ars Medica	3	0,12
Dom zdravlja PGŽ Ispostava Mali Lošinj, kabinet za RTG i UTZ dijag.	3	0,12
Dom zdravlja Novalja	3	0,12
Dom zdravlja «Ante Franulović» (RTG)	3	0,12
Dom zdravlja Slunj	3	0,12
Dom Zdravlja PGŽ Ispostava Krk, kabinet za RTG i UTZ dijag.	3	0,12
Ambulanta opće medicine (Donji Lapac)	3	0,12
Mobilni mamograf ZGŽ -Sv.Ivan Zelina	3	0,12
Dom zdravlja SDŽ (Supetar, Mladena Vodanovića 23)	3	0,12
Opća bolnica Našice (za VPŽ)	3	0,12
Poliklinika 1885	3	0,12
Poliklinika dr. Dubravka Kalinić	3	0,12
Bolnica Bračak	2	0,08
Poliklinika osiguranje Zagreb	2	0,08
Pokretni mamograf Gračac i Srb	2	0,08
Poliklinika CROATIA zdravstveno osiguranje	2	0,08
Reljić-Ercegović	2	0,08
Ambulanta opće medicine (Perušić)	1	0,04
Dom zdravlja Korenica	1	0,04
Ambulanta opće medicine (Udbina)	1	0,04
Mobilni mamograf Vir	1	0,04
Dom zdravlja Zagreb-Centar (Mirogojska 11)	1	0,04
Dom zdravlja željezničara	1	0,04
Dom zdravlja SDŽ (Hvar, Hvar 21450)	1	0,04
Pokretni mamograf - ispred DZ DRNIŠ	1	0,04
Mobilni mamograf Posedarje	1	0,04
Rad. ordinacija dr. Sciolis-Škrapić	0	0,00
Dom zdravlja SDŽ Hvar (Rentgen)	0	0,00
Dom zdravlja SDŽ (Split, Trg Hrv.Brat.Zajednice 7)	0	0,00
OŠ Vrhovine	0	0,00
Ambulanta opće medicine (Karlobag)	0	0,00

Ambulanta opće medicine (Lovinac)	0	0,00
Ambulanta Mukinje, Plitvička jezera	0	0,00
Poliklinika za ginekologiju i radiologiju Lencur	0	0,00
Mobilni mamograf Stankovci	0	0,00
Mobilni mamograf Benkovac	0	0,00
Dom zdravlja SDŽ (Vrgorac, Vukovarska 23)	0	0,00
Poliklinika Vita	0	0,00
Pokretni mamograf - ispred ambulate UNEŠIĆ	0	0,00
Pokretni mamograf - ispred ambulate KISTANJE	0	0,00
Poliklinika Sunce - ispostava Varaždin	0	0,00
Mobilni mamograf Pakošćane	0	0,00
Mobilni mamograf Ražanac	0	0,00
Mobilni mamograf Obrovac	0	0,00
Mobilni mamograf Polača	0	0,00
Mobilni mamograf Sv Filip i Jakov	0	0,00
Mobilni mamograf Poličnik	0	0,00
Mobilni mamograf Nin	0	0,00
Mobilni mamograf Preko	0	0,00
Mobilni mamograf Sukošan	0	0,00
Mobilni mamograf Pag	0	0,00
Ukupno	2.414	

Mamografske jedinice (1-7) grupirane prema udjelu u otkrivanju **stadija B** raka dojke u prvom krugu probira



Slika 5. Mamografske jedinice (1-8) grupirane prema udjelu u otkrivanju **stadija B** raka dojke u prvom krugu probira

Analizom raspodjele žena kod kojih je otkriven rak prema stadiju, po županijama, po mamografskim jedinicama u prvom krugu probira (Ciklusi I-III), rak **stadija B** je bio najzastupljeniji u jednoj mamografskoj jedinici, Domu zdravlja Osijek s 5,88%. U dvije mamografske jedinice (Opća

bolnica Varaždin i Opća bolnica Zadar) je bio zastupljen s 4,85, odnosno 4,06%. U jednoj mamografskoj jedinici (Županijska bolnica Čakovec) ga je bilo otkriveno 3,07%. U 6 mamografskih jedinica ga je bilo između 2 i 3%, a u jednoj 1%. Raka stadija B je u 28 mamografskih jedinica bilo otkriveno između 1 i 2%. Sa manje od 1% je bio zastupljen u 86 mamografskih jedinica, a nije bio otkriven u 24 mamografske jedinice (Tablica 31., Slika 5.).

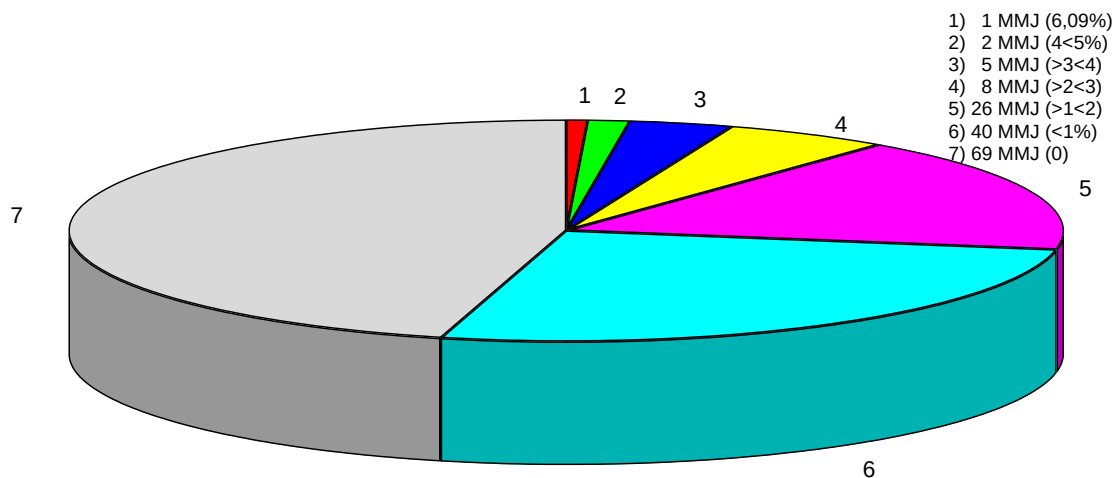
Tablica 32. Raspodjela žena u probiru kod kojih je otkriven rak prema **stadiju C** po mamografskim jedinicama u probiru (Ciklusi I-III)

Ciklusi I-III		
Stadij C		
Mamografske jedinice (poredane prema udjelu u otkrivanju stadija C)	Broj(N)	Udio (%)
Opća bolnica Zadar (Odjel radiologije, 1. kat)	12	6,09
Klinička bolnica Dubrava	9	4,57
Dom zdravlja Osijek	8	4,06
Opća bolnica Varaždin	7	3,55
Županijska bolnica Čakovec	7	3,55
Klinička bolnica Merkur Zagreb	7	3,55
Opća bolnica Bjelovar	6	3,05
Opća bolnica Karlovac	6	3,05
Mobilni mamograf	5	2,54
Opća županijska bolnica Vinkovci	5	2,54
Klinička bolnica Firule (Split)	5	2,54
Opća bolnica «Dr. Josip Benčević»	4	2,03
Opća županijska bolnica Vukovar	4	2,03
Opća bolnica Zabok	4	2,03
Dom zdravlja Zagreb-Istok (Maksimir, Švarcova 20)	4	2,03
Dom zdravlja SDŽ (Imotski, J. Mladinova 20)	4	2,03
Opća bolnica Pula	3	1,52
Poliklinika Ars Medica	3	1,52
Dom Zdravlja PGŽ - Crikvenica, radiološka ord. dr. Zlatko Skopljak	3	1,52
Klinička bolnica «Sestre milosrdnice»	3	1,52
Opća bolnica «Dr. Ivo Pedišić»	3	1,52
Dom zdravlja ZGŽ - Velika Gorica	3	1,52
Dom zdravlja MUP-a	3	1,52
Dom zdravlja Petrinja	3	1,52
Dom zdravlja Koprivničko-križevačke županije	2	1,02
Istarski domovi zdravlja Ispostava Buzet	2	1,02
Klinička bolnica Osijek	2	1,02
KBC Rijeka	2	1,02
POLIKLINIKA MEDIRAD	2	1,02
Klinika za tumore	2	1,02
Dom Zdravlja PGŽ - Rijeka, kabinet za RTG i UTZ dijagnostiku	2	1,02
KBC Rebro	2	1,02
Dom zdravlja ZGŽ - Samobor	2	1,02
Dom zdravlja Metković (Rentgen)	2	1,02
Dom Zdravlja PGŽ Ispostava Krk, kabinet za RTG i UTZ dijag.	2	1,02
Poliklinika Crvelin (kod Croatia banke)	2	1,02
MAMOGRAFSKA UDRUGA	2	1,02
Dom zdravlja ZGŽ - Zaprešić	2	1,02
Dom Zdravlja PGŽ Ispostava Opatija	2	1,02
Dom zdravlja PGŽ Ispostava Delnice	2	1,02

Opća županijska bolnica Pakrac	2	1,02
Poliklinika Caktaš	2	1,02
Dom zdravlja BBŽ - ispostava Daruvar	1	0,51
Opća bolnica «Dr. Tomislav Bardek»	1	0,51
Istarski domovi zdravlja Ispostava Rovinj	1	0,51
Rad. ordinacija dr. Sciolis-Škrapić	1	0,51
Opća bolnica Virovitica	1	0,51
Specijalna bolnica za med. reh. Krapinske Toplice	1	0,51
Bolnica Bračak	1	0,51
Dom zdravlja ZGŽ - Ivanić-Grad	1	0,51
Poliklinika Ivan Drinković	1	0,51
Dom zdravlja Kutina	1	0,51
Opća bolnica Dubrovnik (Radiološki odjel)	1	0,51
Opća bolnica Nova Gradiška	1	0,51
Dom Zdravlja Đakovo	1	0,51
Dom zdravlja Korčula (RTG)	1	0,51
Klinička bolnica Križine	1	0,51
Dom zdravlja Zagreb-Centar (Trnje, Kruga 44)	1	0,51
Dom zdravlja SDŽ (Split, Trg Hrv.Brat.Zajednice 7)	1	0,51
Opća bolnica Šibensko-kninske županije	1	0,51
Dom zdravlja Županja	1	0,51
Specijalna bolnica Duga Resa	1	0,51
Dom zdravlja Zagreb-Istok (Sesvete, Ninska 10)	1	0,51
Dom zdravlja Zagreb-Centar (Runjaninova 4)	1	0,51
Poliklinika Medikol	1	0,51
Mobilni mamograf ZGŽ -Vrbovec	1	0,51
Mobilni mamograf ZGŽ -Sv.Ivan Zelina	1	0,51
Klinika za plućne bolesti «Jordanovac»	1	0,51
Mobilni mamograf ZGŽ -Dugo Selo	1	0,51
Radiološka ordinacija Marijan Jarnjak	1	0,51
Poliklinika Svečnjak	1	0,51
Dom zdravlja željezničara	1	0,51
Dom zdravlja SDŽ (Sinj, Petrovac 2)	1	0,51
Dom zdravlja SDŽ (Vrborac, Vukovarska 23)	1	0,51
Poliklinika "Obad"	1	0,51
Dom zdravlja SDŽ (Solin, Martina Žižića 6)	1	0,51
Dom zdravlja SDŽ (Supetar, Mladena Vodanovića 23)	1	0,51
Reljić-Ercegović	1	0,51
Poliklinika «Dental»	1	0,51
Dom zdravlja PGŽ - Rab, kabinet za RTG i UTZ dijagn.	1	0,51
Poliklinika «Medico»	1	0,51
Poliklinika dr. Dubravka Kalinić	1	0,51
Istarski domovi zdravlja Ispostava Labin	0	0,00
Poliklinika Jelovac d.o.o.	0	0,00
Zavod za javno zdravstvo Grada Zagreba	0	0,00
Poliklinika za radiološku i ultrazvučnu dijagnostiku «Dr. Miljenko Marotti»	0	0,00
Opća županijska bolnica Požega	0	0,00
Dom zdravlja PGŽ Ispostava Mali Lošinj, kabinet za RTG i UTZ dijag.	0	0,00
Opća bolnica Našice	0	0,00
Dom zdravlja Novalja	0	0,00
Poliklinika osiguranje Zagreb	0	0,00
Dom zdravlja «Ante Franulović» (RTG)	0	0,00
Dom zdravlja SDŽ Hvar (Rentgen)	0	0,00
Dom zdravlja SDŽ (Makarska, Ul. Stjepana Ivčevića bb)	0	0,00
Dom zdravlja SDŽ (Kaštel Stari, cesta dr.F.Tuđmana bb)	0	0,00
Dom zdravlja Zagreb-Centar (Laginjina 16)	0	0,00
Poliklinika Lozo (Maraska park)	0	0,00
Opća bolnica Ogulin	0	0,00
Dom zdravlja Slunj	0	0,00
Opća bolnica Gospić	0	0,00
Mobilni mamograf ZGŽ -Jastrebarsko	0	0,00

OŠ Vrhovine	0	0,00
Dom zdravlja SDŽ (Split, Kavanjinova 2)	0	0,00
Privatna radiološka ordinacija Krešimir Čavka	0	0,00
Dom zdravlja Zagreb-Centar (Novi Zagreb, Av. V. Holjevca 22)	0	0,00
Dom zdravlja Otočac	0	0,00
Ambulanta opće medicine (Karlobag)	0	0,00
Ambulanta opće medicine (Brinje)	0	0,00
Ambulanta opće medicine (Perušić)	0	0,00
Dom zdravlja Senj	0	0,00
Ambulanta opće medicine (Lovinac)	0	0,00
Ambulanta opće medicine (Donji Lapac)	0	0,00
Dom zdravlja Korenica	0	0,00
Ambulanta Mukinje, Plitvička jezera	0	0,00
Ambulanta opće medicine (Udbina)	0	0,00
Pokretni mamograf Gračac i Srb	0	0,00
Dom zdravlja Beli Manastir	0	0,00
Mobilni mamograf Vir	0	0,00
Poliklinika Eljuga	0	0,00
Poliklinika Škvorc	0	0,00
Poliklinika "Lencur"	0	0,00
Poliklinika Sunce	0	0,00
Dom zdravlja Zagreb-Centar (Mirogojska 11)	0	0,00
Poliklinika CROATIA zdravstveno osiguranje	0	0,00
Poliklinika za ginekologiju i radiologiju Lencur	0	0,00
Mobilni mamograf Stankovci	0	0,00
Bolnica "Hrvatski ponos" - Knin	0	0,00
Mobilni mamograf Benkovac	0	0,00
Pokretni mamograf - ispred DZ Knin	0	0,00
Neuropsihijatrijska bolnica "Dr. Ivan Barbot"	0	0,00
Dom zdravlja SDŽ (Trogir, Kardinala Stepinca 17)	0	0,00
Dom zdravlja SDŽ (Hvar, Hvar 21450)	0	0,00
Poliklinika Vita	0	0,00
Pokretni mamograf - ispred DZ DRNIŠ	0	0,00
Pokretni mamograf - ispred ambulate UNEŠIĆ	0	0,00
Pokretni mamograf - ispred ambulate KISTANJE	0	0,00
Poliklinika Sunce - ispostava Varaždin	0	0,00
Opća bolnica Našice (za VPŽ)	0	0,00
Poliklinika Tonković	0	0,00
Mobilni mamograf Pakoštane	0	0,00
Mobilni mamograf Ražanac	0	0,00
Mobilni mamograf Obrovac	0	0,00
Mobilni mamograf Polača	0	0,00
Mobilni mamograf Sv Filip i Jakov	0	0,00
Mobilni mamograf Poličnik	0	0,00
Mobilni mamograf Nin	0	0,00
Mobilni mamograf Posedarje	0	0,00
Mobilni mamograf Preko	0	0,00
Mobilni mamograf Sukošan	0	0,00
Mobilni mamograf Pag	0	0,00
Poliklinika 1885	0	0,00
Ukupno	197	

Mamografske jedinice (1-7) grupirane prema udjelu u otkrivanju **stadija C** raka dojke u prvom krugu probira



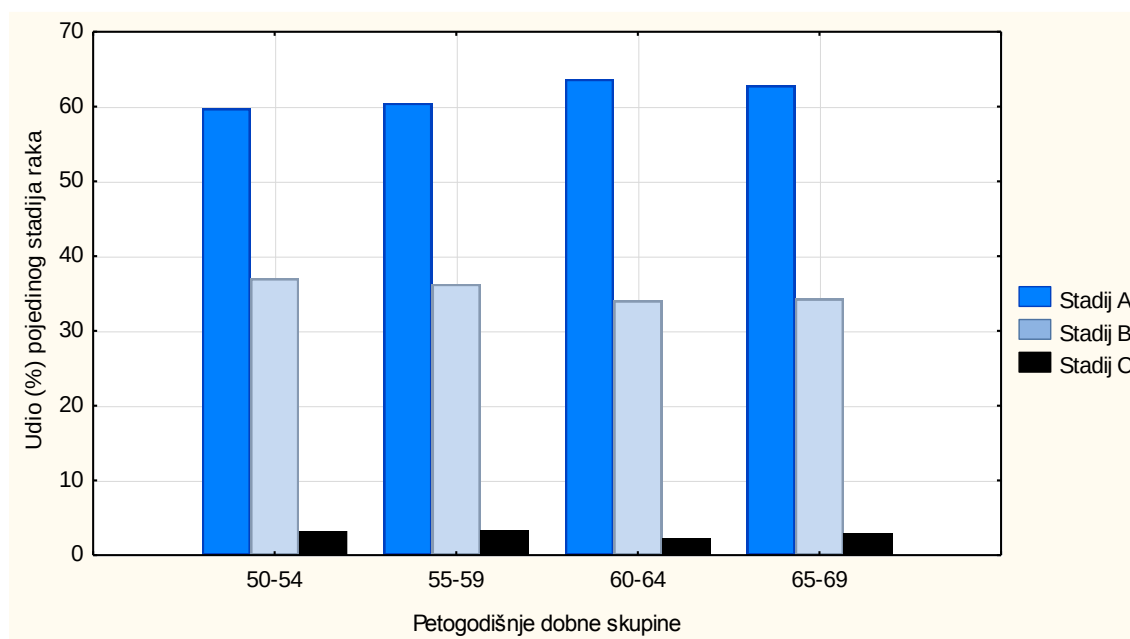
Slika 6. Mamografske jedinice (1-7) grupirane prema udjelu u otkrivanju **stadija C** dojke u prvom krugu probira

Uvidom u raspodjelu žena kod kojih je otkriven rak prema stadiju, po županijama, po mamografskim jedinicama u prvom krugu probira (Ciklusi I-III), rak stadija C je bio najviše dijagnosticiran u mamografskoj jedinici Opće bolnice Zadar (6,09%). U dvije mamografske jedinice (Klinička bolnica Dubrava i Dom zdravlja Osijek) je bio zastupljen s 4,57%, odnosno s 4,06%. U 5 mamografskih jedinica (Opća bolnica Varaždin, Županijska bolnica Čakovec, Klinička bolnica Merkur, Opća bolnica Bjelovar i Opća bolnica Karlovac) je bio otkriven između 3 i 4%, dok ga je u 8 mamografskih jedinica bilo otkriveno između 2 i 3%. U 26 mamografskih jedinica je bio zastupljen između 1 i 2%, a u 40 mamografskih jedinica s manje od 1%. Nije bio otkriven u 69 mamografskih jedinica (Tablica 32., Slika 6.).

Tablica 33. Raspodjela stadija raka prema dobi žene (petogodišnje skupine)

Dob	Stadij A		Stadij B		Stadij C		Ukupno Broj (N)
	Broj (N)	Udio (%)	Broj (N)	Udio (%)	Broj (N)	Udio (%)	
50-54	720	59,75	446	37,01	39	3,24	1.205
55-59	984	60,48	590	36,26	53	3,26	1.627
60-64	976	63,67	522	34,05	35	2,28	1.533
65-69	1.654	62,82	903	34,29	76	2,89	2.633
Ukupno	4.334		2.461		203		6.998

Učestalost pojedinog stadija raka prema petogodišnjim dobnim skupinama prikazana je u Tablici 33., Slika 7. Vidljivo je da je u svim petogodišnjim dobnim skupinama bio najučestaliji rak stadija A (63,67-59,75%), dok je svim dobnim skupinama najmanja bila učestalost raka stadija C (3,26-2,11%). χ^2 testom je pokazano da nema statistički značajne razlike između stadija raka i dobi ($\chi^2=10,259$, broj stupnjeva slobode=8, $P=0,247$).



Slika 7. Raspodjela stadija raka prema dobi žene (petogodišnje skupine)

Tablica 34. Raspodjela stadija raka prema očitanim BI-RADS-ima mamografija

Nalaz mamografije po BI-RADS-u	Stadij A		Stadij B		Stadij C		Ukupno Broj (N)
	Broj (N)	Udio (%)	Broj (N)	Udio (%)	Broj (N)	Udio (%)	
0	672	63,46	353	33,33	34	3,21	1.059
1	598	58,92	379	37,34	38	3,74	1.015
2	1.114	60,31	673	36,44	60	3,25	1.847
3	739	66,22	347	31,09	30	2,69	1.116
4	891	64,38	464	33,53	29	2,10	1.384
5	320	55,46	245	42,46	12	2,08	577
Ukupno	4.334		2.461		203		6.998

U Tablici 34. je prikazan odnos između varijabli: nalaz mamografije po BI-RADS-u i stadija raka. U svim razredima nalaza mamografije po BI-RADS-u najučestaliji je bio rak stadija A (66,22-55,46%), a najmanja je bila učestalost stadija C (3,74 - 2,08%). Razlika između stadija raka i nalaza mamografije po BI-RADS-u je statistički značajna ($\chi^2=37,716$, broj stupnjeva slobode=10, $P<0,001$).

5.10. Analiza intervalnog raka - učinka provedbe

5.10.1. Udio žena s intervalnim rakom po ciklusima (ciklus-specifične stope intervalnog raka)

Tablica 35. Učestalost intervalnog raka i raka iz probira prema Ciklusima I-III

Vrsta raka	Ciklus I		Ciklus II		Ciklus III		Ukupno
	Broj (N)	Udio(%)	Broj (N)	Udio(%)	Broj (N)	Udio(%)	Broj (N)
Intervalni rak (Ca-Int)	286	14,90	210	20,35	293	21,42	789
Rak iz probira (Ca-Scr)	1.633	85,10	822	79,65	1.075	78,58	3.530
Ukupno	1.919	100,00	1.032	100,00	1.368	100,00	4.319

Uvidom u Tablicu 35. je vidljivo da je rak otkriven u probiru bio u sva tri ciklusa učestaliji od intervalnog raka. Rak otkriven u probiru je bio najučestaliji u prvom ciklusu probira (85,10%), dok je intervalni rak bio najučestaliji u trećem ciklusu probira (21,42%). Razlika između učestalosti raka je statistički značajno različita u odnosu na cikluse probira ($\chi^2=26,633$, broj stupnjeva slobode=2, $P<0,001$).

5.10.2. Udio žena s intervalnim rakom po županijama

Tablica 36. Udio žena s intervalnim rakom po županijama

Županija	Zdrave žene		Intervalni rak		Rak iz probira		Ukupno
	Broj (N)	Udio (%)	Broj (N)	Udio (%)	Broj (N)	Udio (%)	
Zagrebačka	26.608	6,44	37	4,99	173	5,14	26.818
Krapinsko-zagorska	14.531	3,51	10	1,35	84	2,49	14.625
Sisačko-moslavačka	18.346	4,44	31	4,18	100	2,97	18.477
Karlovačka	12.250	2,96	25	3,37	91	2,70	12.366
Varaždinska	16.503	3,99	33	4,45	136	4,04	16.672
Koprivničko-križevačka	12.283	2,97	12	1,62	113	3,35	12.408
Bjelovarsko-bilogorska	13.391	3,24	30	4,04	109	3,24	13.530
Primorsko-goranska	29.834	72,2	77	10,38	294	8,73	30.205
Ličko-senjska	4.568	1,10	4	0,54	27	0,80	4.599
Virovitičko-podravska	8.033	1,94	12	1,62	65	1,93	8.110
Požeško-slavonska	8.808	2,13	22	2,96	59	1,75	8.889
Brodsko-posavska	14.799	3,58	17	2,29	132	3,92	14.948
Zadarska	17.791	4,30	27	3,64	162	4,81	17.980
Osječko-baranjska	30.503	7,38	47	6,33	259	7,69	30.809
Šibensko-kninska	11.738	2,84	22	2,96	70	2,08	11.830
Vukovarsko-srijemska	16.630	4,02	31	4,18	185	5,49	16.846
Splitsko-dalmatinska	36.085	8,73	85	11,46	232	6,89	36.402
Istarska	21.396	5,18	37	4,99	194	5,76	21.627
Dubrovačko-neretvanska	11.315	2,74	27	3,46	97	2,88	11.439
Međimurska	12.384	3,00	23	3,10	151	4,48	12.558
Grad Zagreb	75.626	18,29	133	17,92	636	18,88	76.395
Ukupno	413.422		742		3.369		417.533

Prema Tablici 36. intervalni rak je bio najučestaliji u gradu Zagrebu (17,92%), kao i rak iz probira (18,88%). U Ličko-senjskoj županiji je bila najmanja učestalost intervalnog raka (0,54%), kao i raka iz probira (0,80%). Postoji statistički značajna razlika u frekvenciji žena s rakom i zdravih žena u odnosu na županije ($\chi^2=170,371$, broj stupnjeva slobode=40, $P<0,001$).

Iz Tablice 36. je vidljivo da je ukupan zbroj intervalnog raka u županijama 742, a raka iz probira 3.369. Zbrojevi ne odgovaraju podacima za intervalni rak iz Tablice 35. tj. 789, odnosno za rak iz probira, tj. 3.530. Razlog tome je što kod ukrižavanja varijabli rak i županija, negdje nedostaje upis županije, a negdje upis raka.

5.10.3. Stadij intervalnog raka i usporedba stadija intervalnog raka i ostalog raka otkrivenog u probiru (specifični cilj)

Tablica 37. Stadiji intervalnog raka

Vrsta raka	Stadij A*		Stadij B**		Stadij C***		Ukupno
	Broj (N)	Udio (%)	Broj(N)	Udio (%)	Broj (N)	Udio (%)	Broj (N)
Intervalni rak (Ca-Int)	384	58,45	249	37,90	24	3,65	657
Rak iz probira (Ca-Scr)	1.813	65,03	932	33,43	43	1,54	2.788
Ukupno	2.197		1.181		67		3.445

*Karcinom *in situ* i lokalizirani rak

**Regionalne metastaze u limfne čvorove

*** Udaljene metastaze

Tablica 37. prikazuje odnos pojedinog stadija raka i vrste raka (intervalni rak i rak iz probira). Osim intervalnog raka, zbog specifičnog cilja ovog rada, a to je usporedba stadija intervalnog raka i ostalog raka otkrivenih u probiru, u analizu je bilo logično uključiti i podatke za rak otkriven probirom. Rak iz probira je bio najučestaliji u stadiju A (65,03%), kao i intervalni rak (58,45%). Najmanja učestalost oba raka bila je u stadiju C: intervalni rak (3,65%), odnosno rak iz probira (1,54%). Samo u stadiju A je učestalost raka iz probira bila veća od učestalosti intervalnog raka (65,03 u odnosu na 58,45%), dok je u stadijima B i C učestalost intervalnog raka bila veća od one od raka iz probira 37,90 vs 33,43%, odnosno 3,65 vs 1,54 %. Razlika u učestalosti između stadija raka i vrste raka je statistički značajna ($\chi^2=18,890$, broj stupnjeva slobode=2, $P<0,001$).

Razlika u brojevima intervalnog raka (657) i raka iz probira (2.788) u odnosu na Tablicu 35. u kojoj je 789 slučajeva intervalnog raka i 3.530 slučajeva raka iz probira, rezultat su ukrižavanja varijabli intervalni rak, odnosno rak iz probira, i varijable stadij raka, pri čemu je negdje nedostajao upis stadija raka.

Tablica 38. Udio žena iz probira s intervalnim rakom po dobnim skupinama (dobno specifične stope intervalnog raka)

Dob (god.)	Zdrave žene		Žene s intervalnim rakom		Žene s rakom iz probira		Ukupno
	Broj (N)	Udio (%)	Broj (N)	Udio (%)	Broj (N)	Udio (%)	
50-54	92.975	19,86	167	21,17	616	17,45	93.758
55-59	123.874	26,46	216	27,38	797	22,58	124.887
60-64	96.367	20,59	190	24,08	848	24,02	97.405
65-69	154.860	33,08	216	27,38	1.269	35,95	156.345
Sve skupine	468.076		789		3.530		472.395

Učestalost zdravih žena, žena s intervalnim rakom i žena s rakom iz probira prema petogodišnjim dobnim skupinama prikazuje Tablica 38. Najveća učestalost raka iz probira je bila zabilježena u dobnoj skupini 65-69 godina (35,95%), a najmanja u dobnoj skupini 50-54 godine (17,45%). Razlika u učestalosti skupina žena u probiru (zdrave žene, žene s intervalnim rakom i žene s rakom iz probira) prema petogodišnjim dobnim skupinama je statistički značajna ($\chi^2=77,777$, broj stupnjeva slobode=8, $P<0,001$)

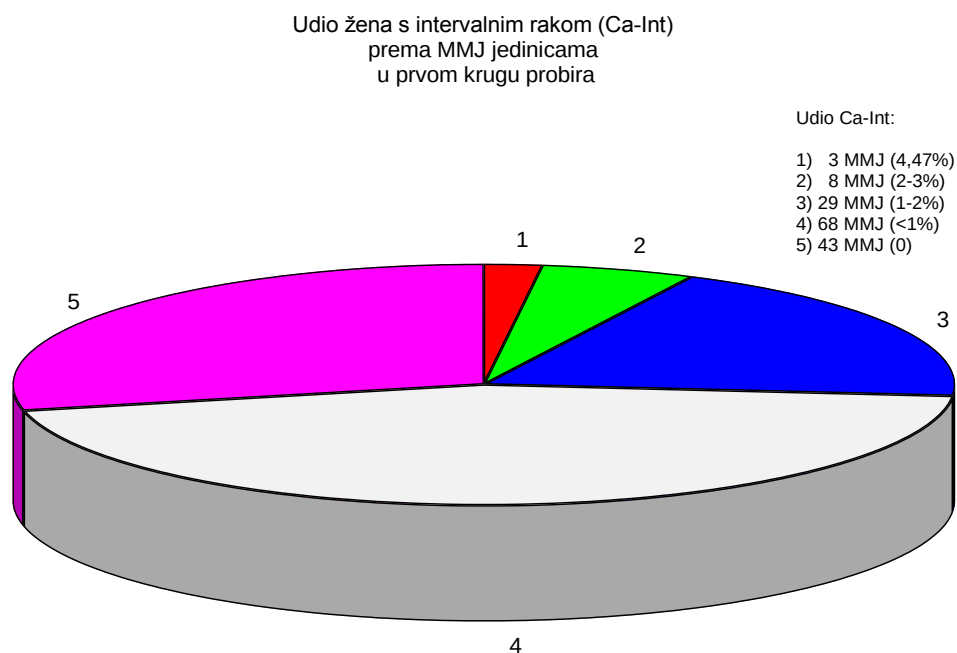
Tablica 39. Raspodjela žena s intervalnim rakom (Ca-Int) prema mamografskim jedinicama

Mamografska jedinica (MMJ) (poredane od najvećeg do najmanjeg udjela u otkrivanju Ca-Int)	Rak Ca-Int Žene	
	Broj (N)	Udio(%)
Opća bolnica Varaždin	34	4,47
Dom zdravlja Osijek	34	4,47
Županijska bolnica Čakovec	34	4,47
Dom Zdravlja PGŽ - Rijeka, kabinet za RTG i UTZ dijagnostiku	22	2,89
Opća bolnica Zadar (Odjel radiologije, 1. kat)	20	2,63
Opća bolnica «Dr. Ivo Pedišić»	20	2,63
Opća bolnica Bjelovar	18	2,37
KBC Rijeka	18	2,37
Opća bolnica Karlovac	18	2,37
Dom zdravlja Zagreb-Istok (Maksimir, Švarcova 20)	17	2,23
Opća bolnica Šibensko-kninske županije	16	2,10
Klinička bolnica «Sestre milosrdnice»	15	1,97
Opća županijska bolnica Požega	15	1,97
Klinička bolnica Križine	15	1,97
Klinička bolnica Dubrava	14	1,84
Opća bolnica Pula	13	1,71
Opća bolnica Virovitica	13	1,71
Dom zdravlja ZGŽ - Velika Gorica	13	1,71
Opća bolnica Dubrovnik (Radiološki odjel)	13	1,71
Dom zdravlja Metković (Rentgen)	13	1,71
Mobilni mamograf	12	1,58
Dom zdravlja Koprivničko-križevačke županije	11	1,45
Opća bolnica «Dr. Josip Benčević»	11	1,45
Opća županijska bolnica Vukovar	11	1,45

Opća županijska bolnica Vinkovci	11	1,45
Dom zdravlja BBŽ - ispostava Daruvar	10	1,31
Zavod za javno zdravstvo Grada Zagreba	10	1,31
Dom zdravlja Kutina	10	1,31
Opća bolnica Nova Gradiška	10	1,31
Klinička bolnica Merkur Zagreb	10	1,31
Poliklinika Caktaš	10	1,31
Dom zdravlja SDŽ (Sinj, Petrovac 2)	10	1,31
Istarski domovi zdravlja Ispostava Buzet	9	1,18
Klinička bolnica Osijek	9	1,18
Klinika za tumore	9	1,18
Klinička bolnica Firule (Split)	9	1,18
KBC Rebro	8	1,05
Dom zdravlja ZGŽ - Samobor	8	1,05
Dom zdravlja MUP-a	8	1,05
Dom zdravlja Zagreb-Istok (Sesvete, Ninska 10)	8	1,05
Opća bolnica Zabok	7	0,92
Dom Zdravlja PGŽ Ispostava Opatija	7	0,92
Poliklinika Ars Medica	6	0,79
Specijalna bolnica za med. reh. Krapinske Toplice	6	0,79
Dom zdravlja SDŽ (Kaštel Stari, cesta dr.F.Tuđmana bb)	6	0,79
Dom zdravlja SDŽ (Imotski, J. Mladinova 20)	6	0,79
Dom zdravlja PGŽ Ispostava Delnice	6	0,79
Dom zdravlja ZGŽ - Ivanić-Grad	5	0,66
Poliklinika Ivan Drinković	5	0,66
Specijalna bolnica Duga Resa	5	0,66
Dom Zdravlja PGŽ Ispostava Krk, kabinet za RTG i UTZ dijag.	5	0,66
Klinika za plućne bolesti «Jordanovac»	5	0,66
Dom zdravlja ZGŽ - Zaprešić	5	0,66
Opća bolnica «Dr. Tomislav Bardek»	4	0,53
Istarski domovi zdravlja Ispostava Rovinj	4	0,53
Dom Zdravlja PGŽ - Crikvenica, radiološka ord. dr. Zlatko Skopljak	4	0,53
Poliklinika za radiološku i ultrazvučnu dijagnostiku «Dr. Miljenko Marotti»	4	0,53
Dom Zdravlja Đakovo	4	0,53
Dom zdravlja SDŽ (Split, Kavanjinova 2)	4	0,53
Dom zdravlja Zagreb-Centar (Runjaninova 4)	4	0,53
Opća županijska bolnica Pakrac	4	0,53
Dom zdravlja SDŽ (Solin, Martina Žižića 6)	4	0,53
Istarski domovi zdravlja Ispostava Labin	3	0,39
Dom zdravlja PGŽ Ispostava Mali Lošinj, kabinet za RTG i UTZ dijag.	3	0,39
Opća bolnica Našice	3	0,39
Dom zdravlja Zagreb-Centar (Laginjina 16)	3	0,39
Dom zdravlja Županja	3	0,39
Opća bolnica Ogulin	3	0,39
Dom zdravlja Zagreb-Centar (Novi Zagreb, Av. V. Holjevca 22)	3	0,39
Poliklinika Medikol	3	0,39
Dom zdravlja Beli Manastir	3	0,39
Dom zdravlja SDŽ (Trogir, Kardinala Stepinca 17)	3	0,39
Poliklinika Tonković	3	0,39
Poliklinika dr. Dubravka Kalinić	3	0,39
POLIKLINIKA MEDIRAD	2	0,26
Dom zdravlja Korčula (RTG)	2	0,26
Dom zdravlja SDŽ (Makarska, Ul. Stjepana Ivčevića bb)	2	0,26
Poliklinika Lozo (Maraska park)	2	0,26
Mobilni mamograf ZGŽ -Jastrebarsko	2	0,26
Poliklinika Eljuga	2	0,26
MAMOGRAFSKA UDRUGA	2	0,26
Poliklinika "Lencur"	2	0,26
Radiološka ordinacija Marijan Jarnjak	2	0,26

Pokretni mamograf - ispred DZ Knin	2	0,26
Poliklinika "Obad"	2	0,26
Reljić-Ercegović	2	0,26
Poliklinika Jelovac d.o.o.	1	0,13
Dom zdravlja «Ante Franulović» (RTG)	1	0,13
Dom zdravlja SDŽ (Split, Trg Hrv.Brat.Zajednice 7)	1	0,13
Privatna radiološka ordinacija Krešimir Čavka	1	0,13
Poliklinika Crvelin (kod Croatia banke)	1	0,13
Dom zdravlja Otočac	1	0,13
Ambulanta opće medicine (Donji Lapac)	1	0,13
Dom zdravlja Korenica	1	0,13
Mobilni mamograf ZGŽ -Vrbovec	1	0,13
Poliklinika Škvorc	1	0,13
Mobilni mamograf ZGŽ -Dugo Selo	1	0,13
Poliklinika Svečnjak	1	0,13
Bolnica "Hrvatski ponos" - Knin	1	0,13
Dom zdravlja Petrinja	1	0,13
Dom zdravlja SDŽ (Vrgorac, Vukovarska 23)	1	0,13
Dom zdravlja SDŽ (Hvar, Hvar 21450)	1	0,13
Poliklinika Vita	1	0,13
Opća bolnica Našice (za VPŽ)	1	0,13
Poliklinika «Dental»	1	0,13
Dom zdravlja PGŽ - Rab, kabinet za RTG i UTZ dijagn.	1	0,13
Poliklinika 1885	1	0,13
Poliklinika „Medico“	1	0,13
Rad. ordinacija dr. Sciolis-Škrapić	0	0,00
Bolnica Bračak	0	0,00
Dom zdravlja Novalja	0	0,00
Poliklinika osiguranje Zagreb	0	0,00
Dom zdravlja SDŽ Hvar (Rentgen)	0	0,00
Dom zdravlja Zagreb-Centar (Trnje, Kruge 44)	0	0,00
Dom zdravlja Slunj	0	0,00
Opća bolnica Gospić	0	0,00
OŠ Vrhovine	0	0,00
Ambulanta opće medicine (Karlobag)	0	0,00
Ambulanta opće medicine (Brinje)	0	0,00
Ambulanta opće medicine (Perušić)	0	0,00
Dom zdravlja Senj	0	0,00
Ambulanta opće medicine (Lovinac)	0	0,00
Ambulanta Mukinje, Plitvička jezera	0	0,00
Ambulanta opće medicine (Udbina)	0	0,00
Pokretni mamograf Gračac i Srb	0	0,00
Mobilni mamograf Vir	0	0,00
Mobilni mamograf ZGŽ -Sv.Ivan Zelina	0	0,00
0Poliklinika Sunce	0	0,00
Dom zdravlja Zagreb-Centar (Mirogojska 11)	0	0,00
Poliklinika CROATIA zdravstveno osiguranje	0	0,00
Dom zdravlja željezničara	0	0,00
Poliklinika za ginekologiju i radiologiju Lencur	0	0,00
Mobilni mamograf Stankovci	0	0,00
Mobilni mamograf Benkovac	0	0,00
Neuropsihijatrijska bolnica "Dr. Ivan Barbot"	0	0,00
Dom zdravlja SDŽ (Supetar, Mladena Vodanovića 23)	0	0,00
Pokretni mamograf - ispred DZ DRNIŠ	0	0,00
Pokretni mamograf - ispred ambulante UNEŠIĆ	0	0,00
Pokretni mamograf - ispred ambulante KISTANJE	0	0,00
Poliklinika Sunce - ispostava Varaždin	0	0,00
Mobilni mamograf Pakoštane	0	0,00
Mobilni mamograf Ražanac	0	0,00

Mobilni mamograf Obrovac	0	0,00
Mobilni mamograf Polača	0	0,00
Mobilni mamograf Sv Filip i Jakov	0	0,00
Mobilni mamograf Poličnik	0	0,00
Mobilni mamograf Nin	0	0,00
Mobilni mamograf Posedarje	0	0,00
Mobilni mamograf Preko	0	0,00
Mobilni mamograf Sukošan	0	0,00
Mobilni mamograf Pag	0	0,00
Ukupno	761	



Slika 8. Prikaz udjela žena s intervalnim rakom prema mamografskim jedinicama u prvom krugu probira

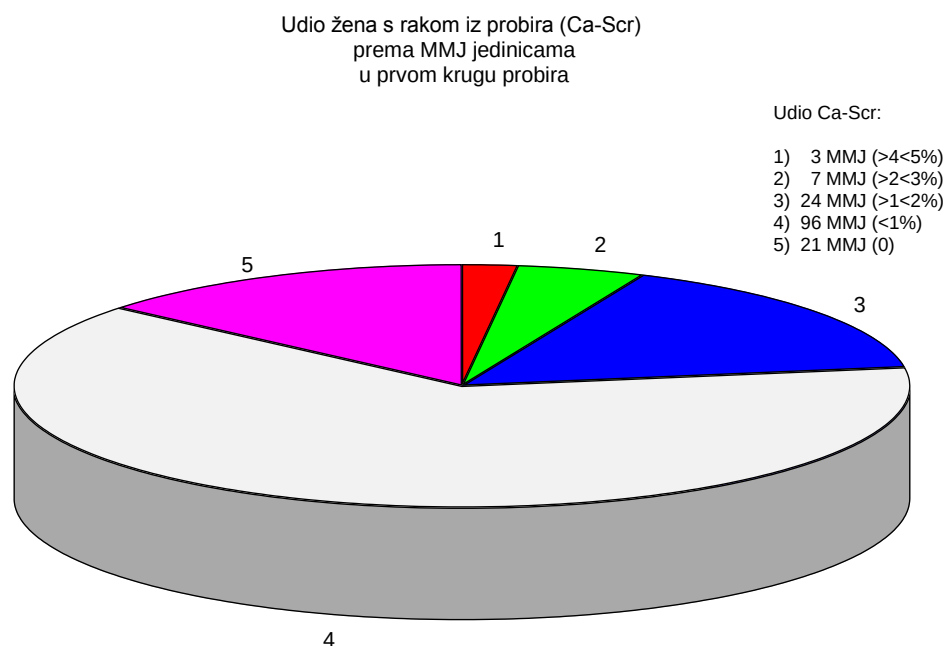
Uzevši u obzir podatke iz Tablice 39. i Slike 8., vidljivo je da je najveći postotak intervalnog raka (4,47 %) bio zabilježen je u tri mamografske jedinice (Opća bolnica Varaždin (150), Dom zdravlja Osijek (147) i Županijska bolnica Čakovec (145)). U 8 mamografskih jedinica je utvrđeno između 2 i 3% intervalnog raka, a u njih 29 između 1 i 2%. Manje od 1% intervalnog raka je zabilježeno u 68 mamografskih jedinica, dok u 43 nije zabilježen niti jedan slučaj. χ^2 testom je dokazano da ne postoji statistički značajna razlika između raka (intervalni rak i rak iz probira) i mamografskih jedinica ($\chi^2=165,870$, broj stupnjeva slobode=150, $P=0,178$).

Tablica 40. Raspodjela žena s rakom iz probira (Ca-Scr) prema mamografskim jedinicama

Mamografska jedinica (MMJ) (poredane od najvećeg do najmanjeg udjela u otkrivanju Ca-Scr)	Rak Ca-Scr Žene	
	Broj (N)	Udio(%)
Dom zdravlja Osijek	150	4,35
Opća bolnica Varaždin	147	4,26
Opća bolnica Zadar (Odjel radiologije, 1. kat)	145	4,20
Opća bolnica «Dr. Josip Benčević»	102	2,96
Županijska bolnica Čakovec	90	2,61
Opća bolnica Bjelovar	81	2,35
Dom Zdravlja PGŽ - Rijeka, kabinet za RTG i UTZ dijagnostiku	80	2,32
Opća bolnica Virovitica	78	2,26
Dom zdravlja Zagreb-Istok (Maksimir, Švarcova 20)	77	2,23
Klinička bolnica Dubrava	74	2,14
Opća bolnica «Dr. Tomislav Bardek»	67	1,94
Opća bolnica Pula	67	1,94
Opća županijska bolnica Vinkovci	66	1,91
Opća županijska bolnica Vukovar	64	1,86
Klinička bolnica Merkur Zagreb	63	1,83
KBC Rijeka	62	1,80
Dom zdravlja Koprivničko-križevačke županije	58	1,68
Opća bolnica Šibensko-kninske županije	57	1,65
Klinička bolnica Firule (Split)	54	1,57
Opća bolnica «Dr. Ivo Pedišić»	53	1,54
Opća bolnica Zabok	51	1,48
Opća bolnica Dubrovnik (Radiološki odjel)	51	1,48
Klinička bolnica Osijek	50	1,45
Klinika za tumore	50	1,45
Opća bolnica Karlovac	49	1,42
Zavod za javno zdravstvo Grada Zagreba	48	1,39
Klinička bolnica «Sestre milosrdnice»	45	1,3
Mobilni mamograf	43	1,25
Opća županijska bolnica Požega	42	1,22
Istarski domovi zdravlja Ispostava Buzet	41	1,19
Specijalna bolnica za med. reh. Krapinske Toplice	39	1,13
Istarski domovi zdravlja Ispostava Rovinj	36	1,04
Opća bolnica Našice	35	1,01
Dom zdravlja Metković (Rentgen)	35	1,01
Dom zdravlja BBŽ - ispostava Daruvar	34	0,99
Opća bolnica Nova Gradiška	34	0,99
Poliklinika Medikol	34	0,99
Dom Zdravlja Đakovo	33	0,96
Dom zdravlja Zagreb-Istok (Sesvete, Ninska 10)	33	0,96
Klinička bolnica Križine	32	0,93
Dom zdravlja Kutina	31	0,90
KBC Rebro	31	0,90
Specijalna bolnica Duga Resa	31	0,90
Dom zdravlja ZGŽ - Velika Gorica	30	0,87
Dom Zdravlja PGŽ Ispostava Opatija	30	0,87
Dom zdravlja Županja	29	0,84
Istarski domovi zdravlja Ispostava Labin	28	0,81
Dom zdravlja Zagreb-Centar (Novi Zagreb, Av. V. Holjevca 22)	26	0,75
Dom zdravlja ZGŽ - Samobor	25	0,72
Dom zdravlja Zagreb-Centar (Runjaninova 4)	25	0,72
Opća županijska bolnica Pakrac	24	0,70
MAMOGRAFSKA UDRUGA	22	0,64

Poliklinika Lozo (Maraska park)	21	0,61
Poliklinika Caktaš	21	0,61
Poliklinika Crvelin (kod Croatia banke)	20	0,58
Dom zdravlja MUP-a	19	0,55
Klinika za plućne bolesti «Jordanovac»	19	0,55
Poliklinika "Obad"	19	0,55
Dom Zdravlja PGŽ - Crikvenica, radiološka ord. dr. Zlatko Skopljak	18	0,52
Poliklinika za radiološku i ultrazvučnu dijagnostiku «Dr. Miljenko Marotti»	18	0,52
Dom zdravlja SDŽ (Sinj, Petrovac 2)	18	0,52
Dom zdravlja ZGŽ - Zaprešić	17	0,49
Dom zdravlja ZGŽ - Ivanić-Grad	16	0,46
Radiološka ordinacija Marijan Jarnjak	16	0,46
Bolnica "Hrvatski ponos" - Knin	16	0,46
Dom zdravlja Zagreb-Centar (Trnje, Kruge 44)	15	0,43
Dom zdravlja SDŽ (Split, Kavanjinova 2)	15	0,43
Dom zdravlja SDŽ (Imotski, J. Mladinova 20)	14	0,41
Poliklinika Jelovac d.o.o.	13	0,38
Poliklinika Ivan Drinković	13	0,38
Dom zdravlja PGŽ Ispostava Delnice	12	0,35
Dom zdravlja SDŽ (Trogir, Kardinala Stepinca 17)	12	0,35
Poliklinika Tonković	12	0,35
Dom zdravlja Korčula (RTG)	11	0,32
Dom Zdravlja PGŽ Ispostava Krk, kabinet za RTG i UTZ dijag.	11	0,32
Privatna radiološka ordinacija Krešimir Čavka	11	0,32
Poliklinika Škvorc	11	0,32
Dom zdravlja Petrinja	11	0,32
Dom zdravlja SDŽ (Makarska, Ul. Stjepana Ivčevića bb)	10	0,29
Opća bolnica Ogulin	10	0,29
Mobilni mamograf ZGŽ -Jastrebarsko	10	0,29
Dom zdravlja SDŽ (Solin, Martina Žižića 6)	10	0,29
Dom zdravlja PGŽ Ispostava Mali Lošinj, kabinet za RTG i UTZ dijag.	9	0,26
Dom zdravlja Beli Manastir	9	0,26
Poliklinika osiguranje Zagreb	8	0,23
Dom zdravlja SDŽ (Kaštel Stari, cesta dr.F.Tuđmana bb)	8	0,23
Dom zdravlja Zagreb-Centar (Laginjina 16)	8	0,23
Mobilni mamograf ZGŽ -Vrbovec	8	0,23
Pokretni mamograf - ispred DZ Knin	8	0,23
Neuropsihijatrijska bolnica "Dr. Ivan Barbot"	8	0,23
Reljić-Ercegović	8	0,23
Opća bolnica Našice (za VPŽ)	8	0,23
Poliklinika «Dental»	8	0,23
Dom zdravlja «Ante Franulović» (RTG)	7	0,20
Mobilni mamograf ZGŽ -Sv.Ivan Zelina	7	0,20
Poliklinika Svečnjak	7	0,20
Poliklinika „Medico“	7	0,20
Poliklinika Ars Medica	6	0,17
POLIKLINIKA MEDIRAD	6	0,17
Opća bolnica Gospić	6	0,17
Ambulanta opće medicine (Brinje)	6	0,17
Poliklinika "Lencur"	6	0,17
Mobilni mamograf ZGŽ -Dugo Selo	6	0,17
OPoliklinika Sunce	6	0,17
Dom zdravlja PGŽ - Rab, kabinet za RTG i UTZ dijagn.	6	0,17
Dom zdravlja Otočac	5	0,14
Dom zdravlja Novalja	4	0,12
Dom zdravlja SDŽ (Split, Trg Hrv.Brat.Zajednice 7)	4	0,12
Dom zdravlja Senj	4	0,12
Poliklinika Eljuga	4	0,12
Dom zdravlja SDŽ (Vrgorac, Vukovarska 23)	4	0,12

Poliklinika 1885	4	0,12
Rad. ordinacija dr. Sciolis-Škrapić	3	0,09
Bolnica Bračak	3	0,09
Dom zdravlja Slunj	3	0,09
Pokretni mamograf Gračac i Srb	3	0,09
Dom zdravlja SDŽ (Supetar, Mladena Vodanovića 23)	3	0,09
Poliklinika Vita	3	0,09
Ambulanta opće medicine (Perušić)	2	0,06
Dom zdravlja Zagreb-Centar (Mirogojska 11)	2	0,06
Dom zdravlja SDŽ (Hvar, Hvar 21450)	2	0,06
Pokretni mamograf - ispred DZ DRNIŠ	2	0,06
Ambulanta opće medicine (Karlobag)	1	0,03
Ambulanta opće medicine (Lovinac)	1	0,03
Ambulanta opće medicine (Donji Lapac)	1	0,03
Ambulanta opće medicine (Udbina)	1	0,03
Poliklinika za ginekologiju i radiologiju Lencur	1	0,03
Mobilni mamograf Stankovci	1	0,03
Mobilni mamograf Posedarje	1	0,03
Poliklinika dr. Dubravka Kalinić	1	0,03
Dom zdravlja SDŽ Hvar (Rentgen)	0	0
OŠ Vrhovine	0	0
Dom zdravlja Korenica	0	0
Ambulanta Mukinje, Plitvička jezera	0	0
Mobilni mamograf Vir	0	0
Poliklinika CROATIA zdravstveno osiguranje	0	0
Dom zdravlja željezničara	0	0
Mobilni mamograf Benkovac	0	0
Pokretni mamograf - ispred ambulate UNEŠIĆ	0	0
Pokretni mamograf - ispred ambulate KISTANJE	0	0
Poliklinika Sunce - ispostava Varaždin	0	0
Mobilni mamograf Pakoštane	0	0
Mobilni mamograf Ražanac	0	0
Mobilni mamograf Obrovac	0	0
Mobilni mamograf Polača	0	0
Mobilni mamograf Sv Filip i Jakov	0	0
Mobilni mamograf Poličnik	0	0
Mobilni mamograf Nin	0	0
Mobilni mamograf Preko	0	0
Mobilni mamograf Sukošan	0	0
Mobilni mamograf Pag	0	0
Ukupno	3.450	



Slika 9. Prikaz udjela žena s rakom iz probira (Ca-Scr) prema mamografskim jedinicama u prvom krugu probira

Prema podacima iz Tablice 40. i Slike 9., vidljivo je da je u 442 žene u tri mamografske jedinice (Dom zdravlja Osijek, Opća bolnica Varaždin i Opća bolnica Zadar) otkriven najveći postotak raka iz probira (>4<5 %). Između 2 i 3% raka iz probira otkriveno je u 7 mamografskih jedinica, između 1 i 2% u njih 24. Manje od 1% intervalnog raka je zabilježeno u 96 mamografskih jedinica, dok u 21 nije zabilježen niti jedan slučaj.

Postoji razlika u broju intervalnog raka (761) i raka iz probira (3450) u odnosu na Tablicu 35. u koju je upisano 789 intervalnog raka i 3530 raka iz probira. Razlika je rezultat ukrižavanja varijabli intervalni rak, odnosno rak iz probira, i varijable mamografska jedinica, pri čemu je negdje nedostajao upis raka. χ^2 test je pokazao da ne postoji statistički značajna razlika između raka (intervalni rak i rak iz probira) i mamografskih jedinica $\chi^2=165,870$, broj stupnjeva slobode=150, $P=0,178$).

5.11. Razvoj modela za predviđanje intervalnoga raka dojke na temelju pokazatelja Nacionalnoga programa ranog otkrivanja raka dojke u Republici Hrvatskoj

Specifični cilj bio je utvrditi povezanost pozitivne anamneze o raku dojke u krvnih srodnica s pojavnošću intervalnog raka kroz razvoj logističkog predviđajućeg modela.

Tablica 41. Broj i udio sudionica s krvnom srodnicom oboljelom od raka dojke u probiru na rak dojke (Ciklusi I-III)

Srodstvo	Broj (N)	Udio (%)
Nema krvnog srodstva	115	0
Daljnje krvne srodnice	13.802	2,92
Prvo koljeno krvnog srodstva	24.234	5,13
Nedostaju podatci o upisu srodstva	434.244	91,92
Ukupno	472.395	100,00

Iz Tablice 41. je vidljivo da nedostaje 92% upisa podataka o srodstvu sudionica. Krvno srodstvo nije postojalo kod 115 (0,02%) sudionica, daljnjih krvnih srodnica bilo je 2,92%, dok je krvnih srodnica u prvom koljenu bilo 5,13%.

5.11.1. Testiranje povezanosti kategorijskih varijabli (χ^2 test)

5.11.1.1. Hormonalna kontracepcija

Tablica 42. Prikaz korištenja hormonalne kontracepcije i intervalnog raka, odnosno raka iz probira

Vrsta raka	Hormonalna kontracepcija (HK)				Ukupno Broj (N)
	Korištena		Nije korištena		
	Broj (N)	Udio(%)	Broj (N)	Udio(%)	
Intervalni rak (Ca- Int)	540	17,25	202	20,22	742
Rak iz probira (Ca-Scr)	2.572	82,65	797	79,78	3.369
Ukupno	3.112	100,00	999	100,00	4.111

$\chi^2=4,21$, broj stupnjeva slobode=1, P=0,040

U Tablici 42. je prikazan odnos hormonalne kontracepcije (HK) i raka (intervalni rak i rak iz probira). Rak iz probira je nešto učestaliji kod žena koje su koristile HK (82,65% vs 79,78%). Intervalni rak je nešto učestaliji kod žena koje nisu koristile HK (20,22 vs 17,25%). Postoji statistički značajna razlika između korištenja hormonalne kontracepcije i raka ($\chi^2=4,21$, broj stupnjeva slobode=1, $P=0,040$).

5.11.1.2. Hormonalna nadomjesna terapija

Tablica 43. Prikaz korištenja hormonalne nadomjesne terapije i intervalnog raka, odnosno raka iz probira

Vrsta raka	Hormonalna nadomjesna terapija (HNT)				Ukupno Broj (N)
	Korištena		Nije korištena		
	Broj (N)	Udio (%)	Broj (N)	Udio (%)	
Intervalni rak (Ca- Int)	43	25,75	699	17,72	742
Rak iz probira (Ca-Scr)	124	74,25	3.245	82,28	3.369
Ukupno	167	100,00	3.944	100,00	4.111

$\chi^2=6,98$, broj stupnjeva slobode =1, $P=0,008$

Iz prikaza korištenja hormonalne nadomjesne terapije (HNT) kod intervalnog raka i raka iz probira (Tablica 43.) vidljivo je da nešto veći udio žena s rakom iz probira nije koristio HNT (82,28 u odnosu na 74,25%), dok je nešto veći postotak žena s intervalnim rakom u probiru koristio HNT (25,75 u odnosu na 17,72%). Razlika između korištenja hormonalne nadomjesne terapije i raka je statistički značajna ($\chi^2=6,98$, broj stupnjeva slobode =1, $P=0,008$).

5.11.1.3. Gustoća dojke

Tablica 44. Prikaz razdiobe triju gustoća dojke u intervalnom raku i raku iz probira

	Gustoća dojke						Ukupno Broj (N)
	<25%		25-50%		50-75%		
	Broj (N)	Udio (%)	Broj (N)	Udio(%)	Broj (N)	Udio (%)	
Intervalni rak (Ca-Int)	268	35,12	365	47,84	130	17,04	763
Rak iz probira (Ca-Scr)	1.469	42,53	1.554	44,49	431	12,48	3.454
Ukupno	1.737		1.919		561		4.217

$\chi^2=19,20$, broj stupnjeva slobode=2, $P<0,001$

Postotna razdioba triju gustoća dojke u intervalnom raku i raku iz probira prikazana je u Tablici 44. U žena s intervalnim rakom najzastupljenija je bila gustoća dojke "25-50%" (47,84%), kao i u žena s rakom iz probira (44,49%). Gustoća dojke „<25%“ bila je u obje vrste raka više zastupljena (intervalni rak 35,12% vs, rak iz probira 42,53%) u odnosu na gustoću dojke „50-75“ (intervalni rak 17,04% vs rak iz probira 12,48%). Razlika između gustoće dojke i raka je statistički značajna ($\chi^2=19,20$, broj stupnjeva slobode=2, $P<0,001$)

5.11.1.4. Krvno srodstvo

Tablica 45. Prikaz razdiobe krvnog srodstva u intervalnom raku i raku iz probira

Žene	Nema krvnog srodstva		Daljnje krvno srodstvo		Prvo koljeno krvnog srodstva		Ukupno
	Broj (N)	Udio (%)	Broj (N)	Udio (%)	Broj (N)	Udio (%)	Broj (N)
Intervalni rak (Ca-Int)	0	0	31	0,25	39	17,97	70
Rak iz probira (Ca-Scr)	1	1	93	0,75	178	82,03	272
Ukupno	1		124		217		342

$\chi^2=2,65$, broj stupnjeva slobode=2, $P=0,266$

U Tablici 45. je prikazana razdioba krvnog srodstva u intervalnom raku i raku iz probira. U odnosu na izostanak krvnog srodstva, odnosno prisustvo daljnjeg krvnog srodstva, u obje je vrste raka bilo najzastupljenije prvo koljeno krvnog srodstva (18% intervalni rak u odnosu na 82% rak iz probira).

Daljnje krvno srodstvo je bilo učestalije kod raka iz probira (0,75%) nego kod intervalnog raka (0,25%). χ^2 test je pokazao da ne postoji statistički značajna razlika između krvnog srodstva i raka ($\chi^2=2,65$, broj stupnjeva slobode=2, $P=0,266$).

Tablica 46. Prikaz razdiobe krvnog srodstva između zdravih žena i žena s rakom u probiru

Žene	Nema krvnog srodstva		Daljnje krvno srodstvo		Prvo koljeno krvnog srodstva		Ukupno Broj (N)
	Broj (N)	Udio (%)	Broj (N)	Udio (%)	Broj (N)	Udio (%)	
Zdrave	114	0,01	13.678	36,18	24.017	63,52	37.809
Rak	1	0,03	124	36,26	217	63,45	342
Ukupno	115		13.802		24.234		38.151

$\chi^2=0,002$, broj stupnjeva slobode=2, $P=0,999$

Razdioba krvnog srodstva između zdravih žena i žena s rakom prikazana je u Tablici 46. U usporedbi s kategorijama izostanak krvnog srodstva i daljnje krvno srodstvo, i u zdravih žena i u žena s rakom, najzastupljenije je bilo prvo koljeno krvnog srodstva, i to u gotovo jednakom postotku (63,52 u odnosu na 63,45%). Ne postoji statistički značajna razlika između krvnog srodstva i zdravih žena i žena oboljelih od raka ($\chi^2=0,002$, broj stupnjeva slobode=2, $P=0,999$).

Tablica 47. Prikaz razdiobe krvnog srodstva između zdravih žena, žena s intervalnim rakom i žena s rakom iz probira

Žene	Nema krvnog srodstva		Daljnje krvno srodstvo		Prvo koljeno krvnog srodstva		Ukupno Broj (N)
	Broj (N)	Udio(%)	Broj (N)	Udio(%)	Broj (N)	Udio (%)	
Zdrave žene	114	99,13	13.678	99,10	24.017	99,10	37.809
Žene s intervalnim rakom (Ca-Int)	0	0,00	31	0,20	39	0,20	70
Žene s rakom iz probira (Ca-Scr)	1	0,87	93	0,67	178	0,73	272
Ukupno	115		13.802		24.234		38.151

$\chi^2=2,65$, broj stupnjeva slobode=4, $P=0,618$

Usporedbom krvnog srodstva i zdravih žena, žena s intervalnim rakom i žena s rakom iz probira (Tablica 47.), vidljivo je da su u zdravih žena postotci u kategorijama izostanka krvnog srodstva, daljnjeg krvnog srodstva i prvog koljena krvnog srodstva, daleko veći (99,13%, 99,10% i 99,10%) u odnosu na zastupljenost sve tri navedene skupine u intervalnom raku (0, 0,2% i 0,2%) i u raku iz probira (0,87%, 0,67% i 0,73%). Između krvnog srodstva i kategorije koju čine zdrave žene, žene s intervalnim rakom i

žene s rakom iz probira, ne postoji statistički značajna razlika ($\chi^2=2,65$, broj stupnjeva slobode=4, $P=0,618$).

5.11.2. Mann-Whitney U-test (Ca-Scr vs Ca-Int)

Tablica 48. Mann-Whitney U-test (Ca-Scr vs Ca-Int); $P<0,05$

Varijable	Medijan	IQ raspon	Modificirana Z vrijednost	P
Visina	164,0	160,0-168,0	2,440	0,015
Tjelesna masa	75,3	66,0-83,0	-2,074	0,038
Godina nastupa menarhe	13,8	13,0-15,0	-1,054	0,292
Godina nastupa menopauze	49,9	48,0-52,0	0,610	0,542
Broj djece	2,0	2,0-2,0	-1,489	0,136
Broj trudnoća	2,0	2,0-3,0	0,306	0,759
Godina prve trudnoće	22,0	20,0-25,0	3,359	0,001
Godine korištenja hormonalne kontracepcije	4,0	2,0-7,0	-0,952	0,341
Godine korištenja hormonalne nadomjesne terapije	6,0	3,0-9,0	-0,940	0,347
Dob (godine) kod dijagnoze raka	56	47,0-65,0	0,032	0,975

Kratice: IQ raspon=Interkvartilni raspon koji je razlika između gornjeg i donjeg kvartila, Modificirana Z vrijednost= ona koja mjeri snagu netipičnih vrijednosti, pokazuje koliko se određeni rezultat razlikuje od tipičnog rezultata), P=razina statističke značajnosti.

Tablica 48. prikazuje rezultate Mann-Whitney U-testa u kojem su uspoređeni intervalni rak i rak iz probira prema varijablama (visina, tjelesna masa, godina nastupa menarhe, godina nastupa menopauze, broj djece, broj trudnoća, godina prve trudnoće, godine korištenja hormonalne kontracepcije, godine korištenja hormonalne nadomjesne terapije i dob kod dijagnoze raka. Razlika između raka iz probira i intervalnog raka je statistički značajna za svaku od nezavisnih varijabli: visina, tjelesna masa i godina prve trudnoće.

5.11.3. Univarijatna logistička regresija

Univarijatna logistička regresija je provedena za svaku od nezavisnih varijabli, kako bi se odredila jačina povezanosti i prediktivna vrijednost svake varijable zasebno.

Kao zavisna varijabla je korištena binarna podjela žena, sudionica iz probira, na one s intervalnim rakom (Ca-Int) i na one s rakom iz probira (Ca-Scr). Za potrebe statističke obrade, intervalni je rak kodiran s nulom (0), a rak iz probira s brojem jedan (1). Kao nezavisne varijable, prema odabiru iz literature i prema rezultatima prethodne deskriptivne statistike i χ^2 testa, korištene su varijable: krvno srodstvo, gustoća dojke, visina, tjelesna masa, godina nastupa menarhe, godina nastupa menopauze, broj djece, broj trudnoća, godina prve trudnoće, hormonalna kontracepcija, godine korištenja hormonalne kontracepcije, hormonalna nadomjesna terapija, godine korištenja hormonalne nadomjesne terapije i dob kod dijagnoze raka.

U Tablici 49. prikazani su rezultati analize univarijatnih logističkih modela. P vrijednosti χ^2 testa su za univarijatnu logističku regresiju najrelevantnije, točnije, određuju statističku značajnost varijable na razini 0,05.

Tablica 49. Rezultati analize univarijatnih logističkih modela

Varijable	χ^2	Stupanj slobode	95-tni interval pouzdanosti		P
			Donja granica	Gornja Granica	
Krvno srodstvo Intercept	2,005	1	0,644 170,000	0,525 118,000	0,157
Gustoća dojke Intercept	18,899	1	0,778 7,050	0,694 5,670	<0,001
Visina Intercept	2,457	1	0,994, 12,500	0,986 3,220	0,117
Tjelesna masa Intercept	2,306	1	1,00 3,17	0,999 1,980	0,129
Godina nastupa menarhe Intercept	0,472	1	1,01 3,96	0,978 2,530	0,492
Godina nastupa menopauze Intercept	0,559	1	0,993 6,450	0,957 2,600	0,455
Broj djece Intercept	1,751	1	1,06 3,94	0,97 3,22	0,186
Broj trudnoća Intercept	0,062	1	1,01 4,43	0,955 3,760	0,804
Godina prve trudnoće Intercept	8,827	1	0,974 8,200	0,957 5,370	0,003
Hormonalna kontracepcija Intercept	4,122	1	0,828 4,760	0,692 4,340	0,042
Godine korištenja hormonalne kontracepcije Intercept	0,519	1	1,01 3,82	0,977 2,940	0,471
Hormonalna nadomjesna terapija Intercept	6,370	1	1,61 4,64	1,13 4,28	0,012
Godine korištenja hormonalne nadomjesne terapije Intercept	0,858	1	1,04 2,11	0,958 1,140	0,354
Dob kod dijagnoze raka Intercept	0,017	1	0,999 5,150	0,98 1,64	0,896

5.11.4. Multivarijatna logistička regresija

Razlika između sudionica s rakom u probiru i sudionica s intervalnim rakom je modelirana upotrebom multivarijatne logističke regresije u programskom jeziku R uporabom funkcije *glm* (engl. *general linear model*). Kao rezultat dobiven je model koji objašnjava najveću količinu varijacija koristeći najmanje mogućih nezavisnih varijabli. "Najbolji podskup" (engl. *best subset*) dobiven je pretragom svih mogućih modela i odabirom onog s najvišim prilagođenim R^2 ili s najnižim C_p . Pri tome je uspoređivana predviđajuća sposobnost podskupina modela s predviđajućom vrijednošću punog modela. (172, 173, 174). Za analizu je odabran kriterij parametra najmanje kompleksnosti, C_p - Mallowsov pokazatelj, jer je njegova prednost u tome što ga se može koristiti za odabir veličine modela. Ključan je odnos C_p -a u odnosu na P i dobivanje manjeg broja varijabli u modelu, ali na način da on i nakon toga ima istu sposobnost predviđanja.

Sudionice u probiru kod kojih je utvrđen intervalni rak kodirane su s nulom (0), dok su sudionice kod kojih je utvrđen rak u probiru kodirane s jedan (1). Dobiveni model prikazan je tabelarno (Tablica 50.), dok su omjeri izgleda (engl. *odds ratio*) za pojedine varijable prikazani i grafički (Slika 27.) kako bi se lakše interpretirala njihova vrijednost.

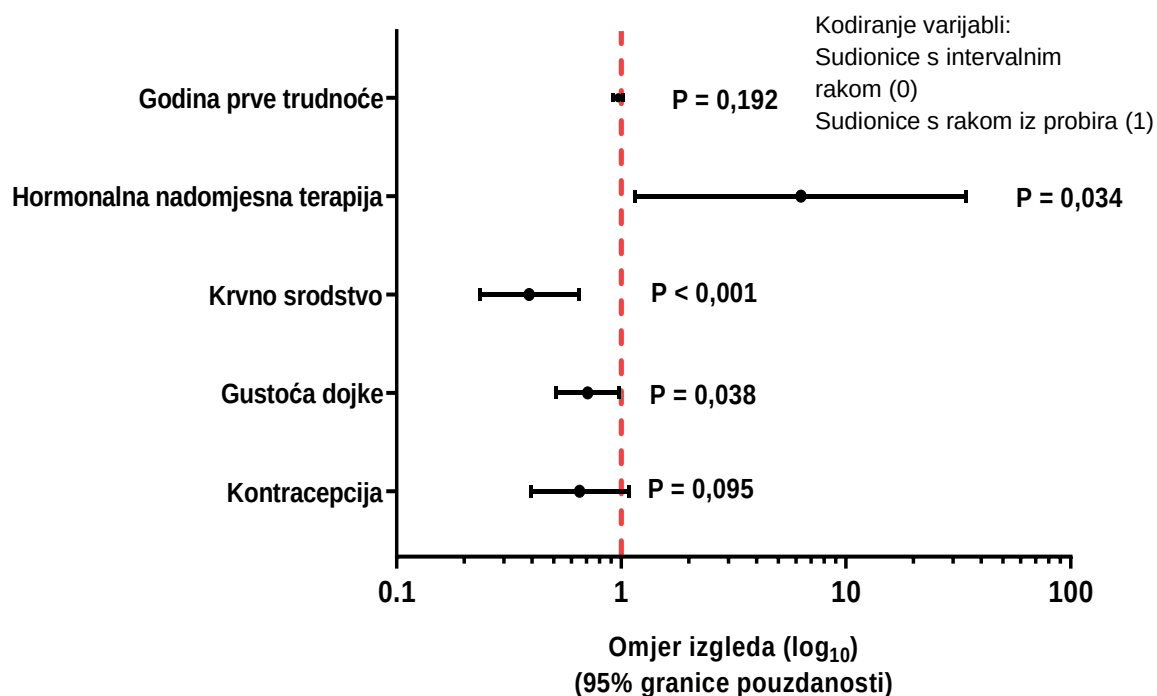
Kao zavisna varijabla je korištena binarna podjela sudionica na one s intervalnim rakom - Ca-Int (0) i na one sa rakom iz probira - Ca-Scr (1). Kao nezavisne varijable smo koristili one varijable koje su u univarijatnoj logističkoj regresiji bile statistički značajne na razini 0,05 (gustoća dojki, godina prve trudnoće, hormonalna kontracepcija i hormonalna nadomjesna terapija), ali i one koje u univarijatnoj logističkoj regresiji nisu bile značajne ali smo ih prema odabiru iz literaturne pretrage i prema rezultatima prethodne deskriptivne statistike i χ^2 testa smatrali epidemiološki važnim čimbenicima rizika (godina prve trudnoće, krvno srodstvo, visina, tjelesna masa, godina nastupa menarhe, godina nastupa menopauze, broj djece, broj trudnoća, hormonalna kontracepcija, godine korištenja hormonalne kontracepcije, godine korištenja hormonalne nadomjesne terapije i dob kod dijagnoze raka).

U modeliranju su iskušane dvije varijante logističke regresije, tzv. *Stepwise Forward Regression* i *Stepwise Backward Regression* koje su dale identične rezultate jer su uvrštene unaprijed visoko selekcionirane varijable. U modeliranju treba postići jaku korelaciju kombinacija nezavisnih varijabli sa zavisnom varijablom, ali na način da varijable međusobno nisu korelirane.

Tablica 50. Rezultat logističkog modela za diskriminaciju između sudionica s rakom u probiru i sudionica s intervalnim rakom

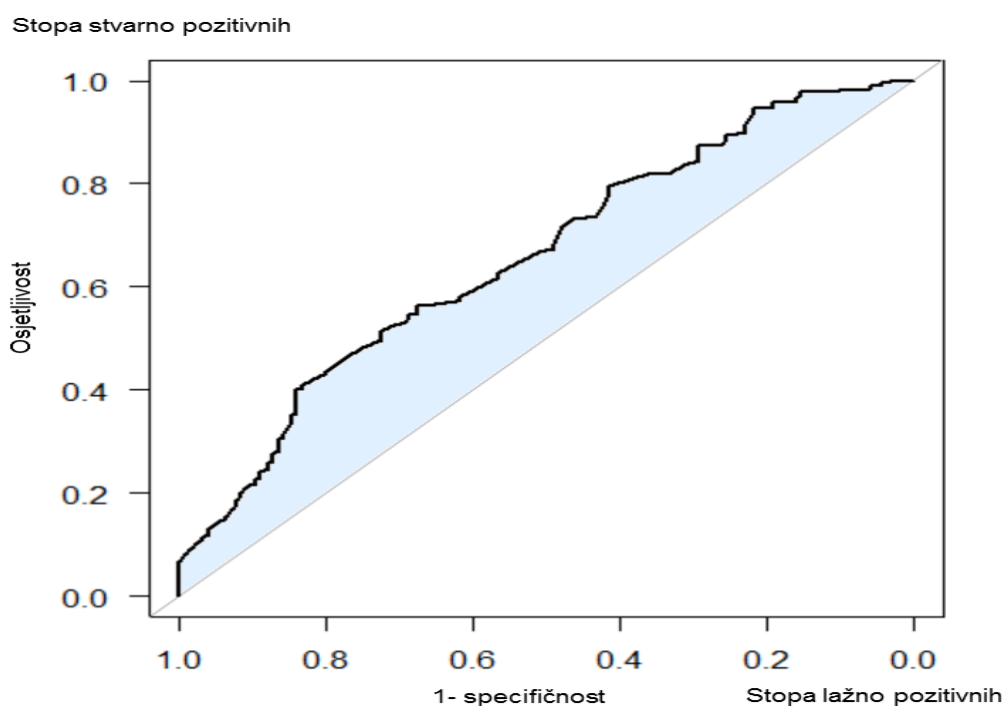
Variable*	Procijenjena standardna devijacija	Standardna pogreška	z vrijednost	Pr(> z)	Omjer izgleda (OR)	95-tni interval pouzdanosti		P vrijednost
						Donja granica	Gornja granica	
Intercept	3,499	0,789	4,433	<0,001	33,100	7,040	156,000	<0,001
Hormonalna kontracepcija	-0,427	0,256	-1,669	0,095	0,652	0,395	1,080	0,095
Gustoća dojke	-0,345	0,166	-2,080	0,038	0,708	0,511	0,980	0,038
Hormonalna nadomjesna terapija	1,840	0,866	2,124	0,034	6,300	1,150	34,400	0,034
Godina prve trudnoće	-0,033	0,025	-1,306	0,192	0,968	0,921	1,020	0,192
Krvno srodstvo	-0,945	0,259	-3,647	0,001	0,389	0,234	0,646	<0,001

*Kodiranje: Sudionice s Intervalnim rakom(0): Sudionice s rakom iz probira (1)



Slika 10. Omjeri izgleda za varijable u logističkom modelu

Iz Tablice 50. je uočljivo da su tri varijable identificirane kao statistički značajne unutar modela ($P \leq 0,05$). To su gustoća tkiva dojke ($P=0,038$), hormonalna nadomjesna terapija ($P=0,034$), te pozitivna anamneza o raku dojke u krvnih srodnica ($P < 0,001$). Varijable gustoća tkiva dojke i pozitivna anamneza o raku dojke u krvnih srodnica povećavaju izgleda da se radi o intervalnom raku, dok je hormonalna nadomjesna terapija pozitivno povezana s rakom u probiru.



Slika 11. Površina ispod ROC krivulje

Dobiveni model (Slika 11.) ima površinu ispod ROC krivulje 0,658, s 95% granicama pouzdanosti od 0,602 do 0,713. Prema vrijednosti površine ispod ROC krivulje, test se svrstava unutar tzv. praga graničnih vrijednosti od 0,60-0,70 i smatra slabijim prediktivnim testom za razdvajanje lažno pozitivnih od stvarno pozitivnih sudionica s rakom u probiru i sudionica s intervalnim rakom.

5.11.5. Usporedba stadija intervalnog raka i ostalog raka otkrivenog u probiru

Rak iz probira je bio najučestaliji u stadiju A, 1.813 (65,03%), kao i intervalni rak, 384 (58,45%). Najmanja učestalost oba raka bila je u stadiju C: intervalni rak, 24 (3,65%), odnosno rak iz probira, 43 (1,54%). Samo u stadiju A je učestalost raka iz probira bila veća od učestalosti intervalnog raka (65,03

u odnosu na 58,45%), dok je u stadijima B i C učestalost intervalnog raka bila veća od one od raka iz probira, 249 (37,90%) vs 932 (33,43%), odnosno 24 (3,65%) vs 43 (1,54%). Razlika u učestalosti između stadija raka i vrste raka je statistički značajna ($\chi^2=18,890$, broj stupnjeva slobode=2, $P<0,001$). (Tablica 37.)

Razlika u brojevima intervalnog raka (657) i raka iz probira (2.788) u odnosu na Tablicu 35. u kojoj je 789 slučajeva intervalnog raka i 3.530 slučajeva raka iz probira, rezultat su ukrižavanja varijabli intervalni rak, odnosno rak iz probira, i varijable stadij raka, pri čemu je negdje nedostajao upis stadija raka.

6. RASPRAVA

U prva tri ciklusa Nacionalnog programa ranog otkrivanja raka dojke (u daljnjem tekstu probir) u Republici Hrvatskoj na mamografsko snimanje su bile pozvane 890.124 žene u vremenskom razdoblju od listopada 2006. do svibnja 2014. godine (3). Iako je probir planiran kao dvogodišnji, zbog organizacijskih izazova kod uvođenja probira, prvi je ciklus trajao gotovo tri godine (1.10.2006.-31.12.2009.), drugi godinu dana (1.1.2010.-14.12.2011.), dok je treći trajao tri godine (15.12.2011.-31.05.2014.). Prema Europskim smjernicama za osiguranje kvalitete probira i dijagnostike raka dojke, kao i Međunarodnoj agenciji za istraživanje raka, u organiziranom probiru uz metodu probira i ciljnu populaciju, interval probira mora biti unaprijed definiran. Važnost tog parametra dolazi do izražaja kod usporedbe podataka o probiru između zemalja, posebno onih o intervalnom raku (2, 43, 90). Vremenski okvir nacionalnog programa probira je odraz stručnih i organizacijskih sposobnosti ugrađenih u uslugu probira, a sam postupak pripreme i provedbe može trajati i više od deset godina. Zemlje srednje i istočne Europe imaju više organizacijskih prepreka u provođenju postupka probira, a pritom značajan utjecaj imaju financijski resursi dostupni nacionalnim gospodarstvima za zdravstvenu zaštitu (100).

Prosječna visina žena u probiru bila je $163,7 \pm 6,25$ cm (Tablica 1.). Prosječna tjelesna masa žena bila je $75,3 \pm 12,90$ kilograma (Tablica 1.). Uzevši u izračun te podatke i srednju dob žena u probiru ($60,7 \pm 5,99$ godina), prosječan indeks tjelesne mase ukazuje na prekomjernu tjelesnu masu (BMI 27,9) i debljinu prvog stupnja (BMI 30,4). Pretilost i prekomjerno nakupljanje masnog tkiva su poznati čimbenici rizika za nekoliko vrsta raka, uključujući rak dojke. Adipociti, a posebno hipertrofični adipociti, mogu djelovati kao dobavljači lipida, koji se mogu koristiti kao izvor energije za oksidaciju masnih kiselina i kao građevni blokovi za rast tumorskih stanica (101, 102). Prema Evans i Howell (2015.), debljanje u premenopauzi, odnosno prekomjerna težina i pretilost u menopauzi povećavaju rizik od raka dojke (103). Dartois i suradnici (2016.) su proveli istraživanje na 67.634 žene iz francuske prospektivne kohorte E3N-EPIC, u dobi od 42 do 72 godine. Cilj je bio utvrditi čimbenike rizika za rak dojke- bihevioralne i ne-bihevioralne. Autori su došli do spoznaje da je veći udio premenopauzalnog raka dojke bio povezan s ne-bihevioralnim čimbenicima, dok su u postmenopauzalnim slučajevima bihevioralni čimbenici: konzumacija alkohola, prehrana, težina i hormonska terapija imale najveći utjecaj. Ovi podaci podupiru hipotezu da izbjegavanje nezdravog ponašanja u postmenopauzi može smanjiti broj

dijagnosticiranih slučajeva raka dojke (104). Prema Strand i suradnicima, visoki BMI je bio povezan s rizikom od nalaza tumora većeg od 2 cm kod postavljanja dijagnoze. U žena s intervalnim rakom, visoki BMI je bio povezan s lošijom prognozom. Stoga je preporuka da se žene s visokim BMI posebno potiču na sudjelovanje u probiru (105).

Prosječna dob nastupa menarhe sudionica u probiru bila je $13,8 \pm 1,65$ godina (Tablica 3.), a prosječna dob menopauze $49,9 \pm 3,64$ godina (Tablica 4.). Pozvana godišta u prvom krugu probira su bila u rasponu od 1937.-1962.. U Zagrebu se je dob menarhe između 1964. i 1973. godine bila smanjila s 13,34 godine na 12,67 godina. U Splitu je od 1977. do 1992. dob menarhe bila porasla s 12,87 na 12,95 godina, dok je u Osijeku ta dob bila oko 12,88 godina. U Sinju se tijekom razdoblja od 1978. do 1995. dob menarhe spustila sa 13,56 na 13,34 godine (106). Iz navedenog se može zaključiti da je u nekih sudionica u našem probiru menarha nastupila ranije (12,15 godina), a u nekih kasnije (15,45 godina) od prosječne dobi menarhe iz ispitivanja provedenog u godinama kada su sudionice iz našeg ispitivanja trebale imati menarhu. Prema preglednom članku Dumića, objavljenom 2013. godine, srednja dob pojave menarhe u Hrvatskoj bila je oko 12,5 godina (107).

Gottschalk i suradnici (2020.) su u Norveškoj proveli istraživanje na 312.656 žena iz probira (2006.-2014.) kako bi odgovorili na pitanje da li su se dob menarhe i menopauze promijenile od 1939. do 1964. godine. Srednja dob menarhe kod žena rođenih između 1936.-1939. je bila 13,42 godine (95% CI 13,40-13,44), a žena rođenih između 1960.-1964. bila je 13,24 (95% CI 13,22-13,25) godine. To smanjenje je bilo neznajčajno. Srednja dob menopauze žena rođenih između 1936.-1939. je bila 50,31 (95% CI 50,25-50,37) godinu, a žena rođenih između 1960.-1964. je porasla na 52,73 (95% CI 52,64-52,82) godine. Srednji broj godina između menarhe i menopauze je porastao s 36,83 (95% CI 36,77-36,89) godina na 40,22 godine (95% CI 40,11-40,34) (108). Smatrali smo da su rezultati Gottschalkovog istraživanja zanimljivi (iako ne i direktno prenosivi) glede godišta koja smo pratili u našem probiru (1937.-1962.), kao i vremenskog razdoblja provođenja našeg i probira iz njegovog istraživanja (2006.-2014.). Srednja dob menarhe za navedena godišta u norveškom probiru bi odgovarala gornjoj granici raspona dobi iz našeg probira, a srednja dob menopauze je bila čak 4 godine viša od donje granice raspona srednje dobi u našem probiru, dok je gornja granica raspona bila 7 mjeseci niža. U radu Vinogradove, Couplanda i Hippisley-Cox (2020.) prosječnom dobi za nastanak menopauze smatrala se je dob od 50-55 godina (109), pa se može zaključiti da je u nekih sudionica u našem probiru menopauza nastupila ranije, prije dobi od 50 godina, odnosno, prema utvrđenom rasponu dobi nastupa menopauze u našem ispitivanju,

već nakon 46. godine života. Hsieh i suradnici su još 1990. godine pokazali da su preuranjen nastup menarhe i kasna menopauza čimbenici koji povećavaju rizik od raka dojke i da se za svake dvije godine odgode nastupa menarhe, rizik od raka dojke smanjuje oko 10% (110). Prema Kelsey, Gammon i John (1993.), za svakih 5 godina razlike u dobi menopauze se rizik od raka dojke mijenja oko 17 posto (111). Među ženama u postmenopauzi, povećani rizik povezan sa starijom dobi u prirodnoj menopauzi uglavnom se vidi tek nakon 65. godine, što upućuje na to da se učinak dobi u menopauzi ne zapaža 10-20 godina nakon menopauze (112).

Oxfordska skupina istraživača je primijetila da svaka godina ranijeg nastupa menarhe znatnije povećava rizik od raka dojke nego li svaka godina kasnijeg nastupa menopauze. Istraživači su zaključili da menarha i menopauza ne utječu na rizik od raka dojke samo produženjem ukupnih reproduktivnih godina žena, već da su endogeni hormoni jajnika puno značajniji za bolest pozitivnu na estrogenske receptore nego li za bolest negativnu na te receptore, kao i za lobularne nego li za duktalne tumore (113).

Goldberg i suradnici (2020.) su se priklonili spoznaji da je ranija dob menarhe utvrđeni čimbenik rizika za rak dojke. No, uveli su nova razmatranja povezana s preuranjenim razvojem dojke - telarhom (lat. *thelarche*) i preuranjenim pubertetom. Naime, tijekom posljednjih pola stoljeća je dob menarhe prilično stabilna ali se dob telarhe smanjuje. Pokazano je da su ranija dob telarhe i dulje vrijeme između telarhe i menarhe povezani s povećanim rizikom od raka dojke. Vrijeme između telarhe i menarhe nije bilo povezano s rizikom od raka dojke, ali su rana dob telarhe (<10 godina) i rana dob menarhe (<12 godina) bile pozitivno povezane s rakom dojke. U žene s oba čimbenika rizika je rizik od raka dojke bio povećan 30% u odnosu na žene bez njih (114).

Olsson i Olsson (2020.) se slažu da hormonalna stimulacija tkiva dojke ima važnu ulogu u razvoju raka dojke. Trenutni modeli za predviđanje rizika od raka dojke ne uključuju direktne mjere karakteristika menstrualnog ciklusa iako se istražuju učinci mogućih surogatnih pokazatelja kao što su dob menarhe i menopauze, paritet i vrijeme dojenja. Predlažu da budući modeli rizika uključe duljinu menstrualnog ciklusa, redovitost menstruacija, broj ciklusa prije prve iznesene trudnoće i broj ciklusa tijekom života (115).

Prema navedenim istraživanjima (108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115) samo bi neke od sudionica našeg probira imale povećan rizik od raka dojke zbog preuranjenog nastupa menarhe i stoga, dugotrajnije izloženosti endogenim hormonima. Srednja dob žena u našem probiru bila je $60,7 \pm 5,99$

godina, raspon godina 54,71-66,69 godina, pa možemo zaključiti da je u našem probiru sudjelovalo najviše žena u menopauzi i postmenopauzi. Nešto povećani rizik bi mogle imati žene u prirodnoj menopauzi starije od 65 godina.

Broj trudnoća u sudionici u probiru iznosio je $2,7 \pm 1,41$ (Tablica 5.). Iz raspodjele broja trudnoća po sudionici u probiru (Tablica 6.), vidljivo je da je najveći udio žena imao 2 trudnoće (39,38%). Prosječan broj godina prve trudnoće sudionica u probiru bio je $22,7 \pm 4,01$ (Tablica 7.). Žene u probiru su prosječno imale dvoje djece ($2,1 \pm 0,98$) (Tablica 8.). Hormoni tijekom trudnoće utječu na metabolizam, ekspresiju gena i dinamiku proliferacije epitelnih stanica mliječne žlijezde (MEC, engl. *mammary epithelial cells*,). Trudnoća prije navršenih 20 godina života za 50% smanjuje vjerojatnost za razvoj raka dojke u usporedbi s nuliparama. U žena s prvom trudnoćom u dobi od 30 do 34 godine ne pokazuje se zaštitni učinak trudnoće, a rizik od razvoja raka dojke je povećan (prema Merrill i suradnici, 5%) kod žena s prvom trudnoćom nakon 35. godine (116, 117, 118). Kumulativna incidencija (do 70-te godine) raka dojke među ženama koje su prvi puta rodile u dobi od 20 godina bila je 20% niža u odnosu na nulipare, a žena čija je dob pri prvom porodu bila 25 godina, imala je 10% nižu kumulativnu incidenciju raka dojke. Zaštita stečena trudnoćom u ranoj dobi kod prvog poroda očituje se u inhibicijskom učinku na tkivo dojke putem humanog korionskog gonadotropina, što rezultira u zaštitnoj diferencijaciji tkiva dojke koja se povećava sa svakom sljedećom trudnoćom (118). Ukupni rizik od razvoja raka dojke se povećava odmah nakon poroda i nije ovisan o rasi, dobi ili broju trudnoća (119). Callihan i suradnici (2013.) su pokazali 2,8 puta veći rizik od metastaza i 2,7 puta veći rizik od smrti kod bolesnica kod kojih je rak dojke dijagnosticiran u prvih 5 godina nakon trudnoće u usporedbi s nuliparama (120). Prema Slepicka, Cyrill i dos Santos (2019.) trudnoća ima jak dvostruki utjecaj na rizik od raka dojke, preventivni i suportivni. Kod žena koje su dovršile prvu trudnoću prije 25. godine života primijećeno je cjeloživotno smanjenje rizika od pojave raka dojke. Prema molekularnim istraživanjima, koja istražuju vezu između trudnoće i rizika od raka dojke, onkoprotektivne koristi pariteta imaju korijen u epigenetskim i transkripcijskim "sjećanjima" uspostavljenim u epitelnom odjelu mliječne žlijezde koja mogu pružiti otpor onkogenim podražajima. Uz to treba uzeti u obzir utjecaj hormonalnih fluktuacija, kao i paroznog ekstracelularnog matriksa sisavaca i imunoloških odjeljaka, na modulaciju tumorogenog potencijala, kao i postojanost posebne regulacije transkripcije inducirane paritetom u epitelnim stanicama dojke (121). Trudnoće od 40 tjedana smanjuju dugoročni rizik od raka dojke, dok pobačaji ne utječu na njega. Precizno minimalno trajanje trudnoće potrebno za smanjenje rizika od raka dojke kod žene nije poznato.

Prema Husby i suradnici, zaštitni biološki učinak trudnoće na rizik od raka dojke nastaje u 34. tjednu trudnoće. Na kohorti od 2,3 milijuna danskih žena nisu primijetili smanjenje rizika od raka dojke u trudnoćama u trajanju od 33 tjedna ili kraćim (122).

Prosječan broj godina kod prve trudnoće sudionica u probiru bio je $22,7 \pm 4,01$, što im, prema literaturnim navodima smanjuje vjerojatnost za razvoj raka dojke u usporedbi s nuliparama ili ženama s prvom trudnoćom nakon 30-te godine života. Kako su žene u probiru imale prosječno dvoje djece a naknadne trudnoće povećavaju zaštitu od raka dojke, trebale bi imati protektivan učinak trudnoće.

Među sudionicama u probiru hormonalnu kontracepciju je koristilo 21,15% žena (Tablica 10.). Prosječna duljina korištenja hormonalne kontracepcije je bila $5,3 \pm 4,97$ godina (Tablica 11.). Najveći broj žena (70,39%) koristio ju je 1-5 godina (Tablica 12.). Mørch je sa suradnicima (2017.) proveo istraživanje povezanosti hormonalne kontracepcije i rizika od raka dojke. Korišteni su podatci danskog registra „*Sex Hormone Registry*“, a istraživanje je uključivalo 1,8 milijuna žena u dobi od 15 do 49 godina (1995.-2012.). Prema istraživanju, relativni rizik od raka dojke kod trenutnih ili donedavnih (zadnjih 6 mjeseci) korisnica je bio veći ($RR=1,20$; 95% CI $1,14-1,26$) u usporedbi sa ženama koje nikada nisu koristile hormonalnu kontracepciju. Rizik od raka dojke se je povećavao s trajanjem primjene, a žene koje su koristile hormonalnu kontracepciju više od 5 godina su imale povećan rizik najmanje 5 godina nakon prekida terapije. Žene koje su trenutno ili nedavno koristile samo progesteronski intrauterini uložak imale su veći rizik od raka dojke u usporedbi sa ženama koje nikada nisu koristile hormonalnu kontracepciju (relativni rizik, 1,21; 95% CI 1,11-1,33). Hormonalna kontracepcija je povezana samo s jednim dodatnim rakom dojke na svakih 7.690 korisnica godišnje (123). Beaber i suradnici (2014.) su proveli ugniježđeno istraživanje slučaj-kontrola u SAD-u. „Slučajevi“ su bile 1.102 žene u dobi od 20 do 49 godina kojima je dijagnosticiran invazivni rak dojke od 1990. do 2009. god. Primjena oralne kontracepcije unutar prethodne godine bila je povezana s povećanim rizikom od raka dojke ($OR=1,5$; 95% CI 1,3-1,9) u odnosu na izostanak primjene ili njezinu raniju primjenu. Povezanost s rakom je bila jača kod bolesti pozitivne na estrogenske receptore ($OR=1,7$; 95% CI 1,3-2,1) u odnosu na bolest negativnu na estrogenske receptore ($OR=1,2$, 95% CI 0,8-1,8), iako nije bilo statistički značajne razlike. Glede rizika od raka, nije nađena statistički značajna razlika između doze estrogena, iako se je oralna kontracepcija s niskim dozama estrogena približila statističkoj značajnosti. Donedavna primjena oralnih kontraceptiva koji uključuju visoke doze estrogena ($OR=2,7$; 95% CI 1,1-6,2), etinodiol diacetat ($OR=2,6$; 95%CI 1,4-4,7) ili trifazične kombinacije s prosječno 0,75 mg noretindrona ($OR=3,1$;

95% CI 1,9–5,1, u usporedbi s upotrebom drugih oralnih kontraceptiva, je bila povezana s posebno povišenim rizicima (124).

Lovet i suradnici (2017.) su usporedili farmakokinetiku sedam najčešće korištenih oralnih kontraceptiva s razinom endogenih hormona tijekom jednog menstrualnog ciklusa u žena u dobi od 19 do 40 godina. Nije otkrivena razlika u egzogenoj i endogenoj izloženosti estrogenu, bez obzira na formulaciju, ali su identificirane četiri formulacije koje povećavaju razinu izloženosti progesteronu u usporedbi s endogenom izloženošću iz ovulacijskih menstrualnih ciklusa. Formulacije levonorgestrela, noretindrona i drospirenona više nego četverostruko povećavaju izloženost progesteronu u odnosu na endogene razine. Autori pretpostavljaju da povećana izloženost sintetičkom progesteronu može igrati ulogu u riziku od raka dojke, međutim, za potvrdu su potrebna daljnja istraživanja (125).

Gaffield, Culwell i Ravi su napravili sustavni pregled baza podataka MEDLINE i CENTRAL (1966.-2008.) tražeći dokaze o učinku oralne kontracepcije na rizik od raka dojke kod žena s pozitivnom obiteljskom anamnezom na rak dojke. Dokazi iz većine istraživanja koja su razmatrali (10 istraživanja i objedinjena analiza 54 istraživanja) su sugerirali da oralna kontracepcija ne povećava rizik u tih žena. Samo su dokazi iz četiri istraživanja ukazivali na povećani rizik od raka dojke, posebno u žena koje su oralnu kontracepciju uzimale prije 1975. godine (126).

Charlton i suradnici (2014.) su u postavkama američke „*Nurses' Health Study*“, u kojoj su bili prikupljeni podatci između 1976. i 2012. (36 godina), pratili povezanost korištenja oralnih kontraceptiva i smrtnosti. Od 121.577 sudionica istraživanja, njih 63.626 (52%) nikada nije koristilo oralnu kontracepciju, dok ju je 57.951 sudionica koristilo (48%). Nije nađena povezanost između korištenja oralnih kontraceptiva i smrtnosti svih uzroka, ali je njihovo dulje korištenje bilo jače povezano s preranom smrti zbog raka dojke. Autori napominju da se rezultati odnose na ranije formulacije oralnih kontraceptiva koje su sadržavale visoke doze estrogena u odnosu na današnje formulacije (127).

Prema Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji (2015.) hormonalna kontracepcija ne povećava rizik od raka dojke u populaciji žena s obiteljskom anamnezom raka dojke (prvo ili drugo koljeno srodstva) i ne treba im ograničavati njihovo korištenje (128).

Iz navedenog u literaturi (116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127), možemo zaključiti da je učinak hormonalne kontracepcije na rizik od raka dojke proturječan i ovisan o inačicama hormona u njezinom sastavu. Prema Mørch i suradnici (2017.) žene koje su koristile hormonalnu kontracepciju više od 5 godina su imale povećan rizik najmanje 5 godina nakon prekida terapije, pa bi

žene u našem probiru, s prosječnom duljinom korištenja hormonalne kontracepcije od $5,3 \pm 4,97$ godina, mogle imati povišeni rizik od raka dojke. U istraživanju Beabera i suradnika (2014.) utvrđeni su posebno povišeni rizici povezani s dozama estrogena, etinodiol diacetata i trifazičnim kombinacijama s prosječno 0,75 mg noretindrona. U našem istraživanju nismo utvrdili vrstu korištene kontracepcije, ali možemo pretpostaviti da, nakon što je odobrena prva kontracepcijska pilula 1960. godine, žene u našem probiru su koristile i te prve generacije pilula. One su sadržavale mestranol koji je potom zamijenjen etinil estradiolom s početnom visokom dozom od 150 µg u piluli, koja se je potom postepeno snižavala na današnjih 20 µg (129). Gaffield, Culwell i Ravi su našli dokaze iz četiri istraživanja, koji su ukazivali na povećani rizik od raka dojke, posebno u žena koje su oralnu kontracepciju uzimale prije 1975. godine. Stoga možemo pretpostaviti da su spolno aktivne generacije žena u našem probiru u vremenu od 1960.-1975. bile izložene povećanom riziku od raka dojke. Štoviše, prema Charlton i suradnicima, formulacije oralnih kontraceptiva korištene u tom razdoblju su bile jače povezane sa smrtnošću od raka dojke.

Hormonalnu nadomjesnu terapiju (HNT) je koristilo 3,75% sudionica probira (Tablica 13.), u prosjeku $6,6 \pm 3,85$ godina (Tablica 14.). Oxfordska „*Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer*“ (2019.) je temeljem svjetskih epidemioloških dokaza napravila metaanalizu podataka o korištenju HNT (1992.-2018.). Pratili su 108.647 postmenopauzalnih žena koje su razvile rak dojke u srednjoj dobi od 65 godina. Od njih je 55.575 (51%) koristilo HNT. Prosječno korištenje u tada „trenutnih“ korisnica bilo je 10 godina, a u „prošlih“ korisnica je bilo 7 godina. Srednja dob početka korištenja HNT je bila 50 godina. Svaki tip HNT, osim vaginalnih estrogena, je bio povezan s prekomjernim rizicima od raka dojke, koji su se kontinuirano povećavali s dužinom primjene i bili veći za kombinaciju estrogen-progestagen u odnosu na sam estrogen. Autori su zaključili da u žena prosječne težine u razvijenim zemljama, pet godina korištenja HNT, s početkom u dobi od 50 godina, povećava pojavnost raka dojke u dobi od 50 do 69 godina otprilike u jedne na svakih 50 korisnica estrogena i „svakodnevnog“ progestagena; u jedne na svakih 70 korisnica estrogena i povremene upotrebe progestagena i u jedne na svakih 200 korisnica samog estrogena. Desetogodišnje korištenje bi navedene rizike udvostručilo. Neki prekomjerni rizici i 10 godina nakon prestanka korištenja HNT ostaju povišeni (130).

S obzirom da je prosječno korištenje HNT u našem probiru bilo $6,6 \pm 3,85$ godina, razumno je pretpostaviti da u 3,75% žena koje su u našem probiru koristile HNT, postoji povišeni rizik od raka dojke.

Analiza probira temeljem epidemioloških pokazatelja provedbe je napravljena prema Europskim smjernicama za osiguranje kvalitete probira i dijagnostike raka dojke i Hrvatskim smjernicama za osiguranje kvalitete probira i dijagnostike raka dojke (2, 41).

U sva tri ciklusa prvog kruga probira u Republici Hrvatskoj, najveći broj žena sudjelovao je u gradu Zagrebu (16,6%), a najmanji u Ličko-senjskoj županiji (0,97%), što se može objasniti geografskom veličinom teritorija, a posredno brojem mamografskih jedinica (Tablica 16., Slika 1.). Najveći postotak žena je sudjelovao u prvom ciklusu probira (70,18%). Odaziv se je smanjio u drugom ciklusu (62,01%), a najmanji je bio u trećem ciklusu (56,33%) (Tablica 17., Slika 1.). Jedino je u prvom ciklusu bila dostignuta prema smjernicama prihvatljiva (70%), ali ne i poželjna razina (>75%) udjela pozvanih žena koje su pristupile probiru. U državama članicama Europske unije je u 2013. godini, prema podacima statističkog ureda Europske unije (EUROSTAT), od pozvanih žena u dobi između 50 i 69 godina, njih 60,2% sudjelovalo u probiru, a stope sudjelovanja su varirale između 6,2% (regija Wallonia u Belgiji) do 83,5% (Danska). Detaljnije, Gianino i suradnici (2018.), navode da je stopa sudjelovanja od 2004.-2014. godine u Slovačkoj bila manja od 30%, a niti, Estonija, Češka, Francuska, Njemačka, Island, Italija i Luksemburg nisu dosegnule prihvatljivu razinu sudjelovanja od 70% (131). U Republici Češkoj udio žena u probiru od 2002. do 2008. godine je bio značajno porastao s 0,16 na 51,2%, ali kako nije dosegnuo prihvatljivu razinu sudjelovanja u probiru, preporučeno je daljnje temeljito planiranje, implementacija i nadziranje procesa pozivanja žena (53). U Sloveniji, prema podacima iz 2018. godine, u posljednjih je 10 godina stopa sudjelovanja u probiru bila oko 73% (97). U jedinom organiziranom probiru u Austriji, onom u Tirolu, u 2017. godini je stopa sudjelovanja bila oko 60% (132). Didkowska (2016.) navodi da je stopa sudjelovanja u Poljskoj bila oko 45% (133). Obuhvat populacije postojećim programima treba proširiti kako bi se smanjile nejednakosti u pristupu i proširile koristi od probira na teško dostupne skupine u populaciji (100).

U prvom ciklusu probira je stopa odaziva u svim županijama, osim u Zagrebačkoj, bila iznad 70%. Najveća je bila u Međimurskoj županiji (90,76%), a najmanja u Zagrebačkoj županiji (68,74%). U 13 županija je stopa odaziva bila iznad 75% (Međimurska, Bjelovarsko-bilogorska, Zadarska, Virovitičko-podravska, Koprivničko-križevačka, Vukovarsko-srijemska, Osječko-baranjska, Primorsko-goranska, Šibensko-kninska, Brodsko-posavska, Požeško-slavonska, Varaždinska i Krapinsko-zagorska) (Tablica 18.). U drugom ciklusu probira je odaziv bio ponovno najveći u Međimurskoj županiji (79,89%), u kojoj je bila dostignuta, osim prihvatljive i poželjna razina sudjelovanja, dok je bio najmanji

u Splitsko-dalmatinskoj županiji (57,11%). U ostalim županijama nije bila dostignuta niti prihvatljiva razina sudjelovanja u probiru od 70% (Tablica 19.). U trećem ciklusu probira niti u jednoj županiji nije bila dostignuta prihvatljiva razina probira od 70%. U tom je ciklusu najviše žena sudjelovalo u Međimurskoj županiji (63,41%), a najmanje Splitsko-dalmatinskoj županiji (41,87%) (Tablica 20.). Unatoč postizanju prihvatljive, čak i poželjne stope sudjelovanja u probiru u Bjelovarsko-bilogorskoj županiji, u radu koji ga opisuje (2021.) istaknuta su dva problema vezana uz organizaciju probira. Prvi se odnosi na pružanje dovoljnog broja termina za mamografiju. Razlog tome nalazi se u nedefiniranim obvezama zdravstvene ustanove koja provodi mamografiju i nedelegiranoj odgovornosti za termine. Drugi problem je vezan uz povremenu nemogućnost očitavanja mamografija nakon pregleda u roku od tri tjedna zbog organizacijskih problema županijske bolnice. Autori kao buduće ciljeve navode rad na unapređenju implementacije programa probira s ciljem smanjenja broja žena koje se ne odazivaju u probir, te preporučuju uvođenje sustavne kontrole kvalitete i edukacije ciljne populacije o važnosti odaziva na preglede (134).

Srednja dob žena koje su se odazvale na mamografsko snimanje u prva tri ciklusa probira bila je $60,7 \pm 5,99$ godina (Tablica 1.) Razvrstavanjem prema petogodišnjim skupinama, u dobnoj skupini od 50-54 godine bilo je 19,85% žena, u dobnoj skupini od 55-59 godina, bilo je njih 26,42%, dok je u dobnoj skupini od 60-64 godine bilo 20,62% žena. U dobnoj skupini od 65-69 godina je bilo 33,11% žena (Tablica 2.). Kalager i suradnici (2012.) su za potrebe analize podataka o intervalnom raku produžili interval probira za dva mjeseca (2 godine i 2 mjeseca) jer su datum dijagnoze raka bili tražili u dvije baze podataka koje se nisu u potpunosti preklapale pa su dodatna dva mjeseca omogućila uključivanje svih žena s rakom koji je klasificiran kao intervalni rak u bazu podataka probira. Kod žena koje su bile dosegnule gornju dobnu granicu za poziv u probir (70 godina) intervalni rak su definirali kao onaj rak koji je dijagnosticiran unutar 2 godine i 2 mjeseca nakon posljednjeg normalnog probirnog pregleda (135). Blanch (2014.) i suradnici su produžili vrijeme u definiciji intervalnog raka s 24 na 30 mjeseci i na taj su način uveli dodatne šestomjesečne granice prisustvovanja žena u svakom ciklusu (45). Slijedom navedenih promišljanja u literaturi o razlozima produženja vremena uključivanja žena s intervalnim rakom u bazu probira i uključivanja žena na gornjoj dobnoj granici pozivanja (45, 135), te s obzirom na organizacijske izazove našeg probira u to vrijeme, zbog kojih ciklusi u našem probiru nisu trajali točno dvije godine, u aplikaciji našeg probira praćene su žene koje su ušle u probir na gornjoj dobnoj granici za uključenje, dakle sa 69 godina, kroz vremenski period jednak intervalu probira, kako ne bismo iz

analiza propustili intervalni rak u tih žena. Prema Schrager, Ovsepjan i Burnside (2020.) u žena u dobi od 65 godina i starijih, intervalni rak se javlja se oko 41% svih slučajeva raka dojke i 57% svih smrtnih slučajeva od raka dojke, s porastom pojavnosti do 80-te godine (136).

Promatrajući dob žena prema petogodišnjim skupinama, u prvom je ciklusu probira najviše sudionica bilo u dobi 65-69 godina (40,73%), u drugom ciklusu u dobi 55-59 godina (31,54%), kao i u trećem (32,83%) (Tablica 21.). Prema Stone (2018.) dob je i dalje najjači prediktor rizika za rak dojke. Dob treba uzeti u obzir kod promatranja povezanosti mamografske gustoće dojke i rizika od raka dojke. Zapažanje da se mamografska gustoća smanjuje s godinama, dok rizik od raka dojke raste s godinama, može se razjasniti na način da se pravi faktor rizika definira kao „mamografska gustoća za dob žene“ (77, 137).

U prvi ciklus probira bilo je ponovno pozvano 73.842 (22,26%) žena, od kojih najviše u Gradu Zagrebu (20,74%) a najmanje u Koprivničko-križevačkoj županiji (1,38%). U drugi ciklus probira je bilo ponovno pozvano 82.864 (30,82%) žena, od kojih ponovno najviše u Gradu Zagrebu (23,70%), dok je u Koprivničko-križevačkoj županiji bilo najmanje ponovnog pozivanja žena (0,01%). U treći ciklus su bile ponovno pozvano 57.654 žene (27,05%), ponovno najviše, kao u prva dva ciklusa, u Gradu Zagrebu (22,13%), a najmanje u Splitsko-dalmatinskoj županiji (0) (Tablica 22.). Žene se ponavljano pozivaju u probir iz više razloga. Osim zbog dodatnog snimanja, proizašlog iz neslaganja radiologa kod dvostrukog očitavanja mamografskog nalaza ili zbog daljnje invazivne dijagnostike (53), pozivaju se i zbog neodaziva. Uzrok neodaziva može biti obavljena mamografija u posljednjih godinu dana ili postojeća bolest dojke. Uz to, žena može imati otpor prema mamografskom snimanju zbog straha ili uvjerenja da je besmislen (138). Promjena adrese stanovanja, druge bolesti, otežan pristup mamografskoj jedinici zbog zemljopisnog i/ili ekonomskog razloga, također mogu biti uzrokom neodaziva u probir (139). U nas su se ponovo pozivale neodazvane žene, dakle koje su propustile termin. Prema Europskim smjernicama za osiguranje kvalitete probira i dijagnostike raka dojke, ponovni poziv se odnosi na žene koje su ponovno došle u jedinicu za provedbu probira, odnosno one koje su nastavno na probirni pregled ponovno pozvane zbog: a) ponavljanja mamografije zbog tehničke neadekvatnosti probirnog mamograma (tehnički ponovni poziv); ili b) pojašnjavanja pronađene abnormalnosti otkrivene probirnim pregledom i obavljanja dodatnog postupka (ponovni poziv radi daljnje ocjene). Stopa ponovnog poziva jest broj žena ponovno pozvanih na daljnju ocjenu kao udio žena koje su napravile probirni pregled. Stope ponovnog poziva trebale bi se održati na najmanjoj mogućoj razini, trebale bi biti ispod 5% kod

inicijalnog probira. Stope ponovnog poziva pri sljedećim probirima trebali bi biti kontinuirano niže, idealno ispod 3%. Stope ponovnog poziva manje od 1% vjerojatno će biti povezane sa smanjenom stopom otkrivanja raka te povećanjem intervalnog raka (2). Stopa ponovnog poziva se često koristi za procjenu učinka rada radiologa. Na stopu ponovnog poziva može djelovati više zbunjujućih (engl. *confounding*) čimbenika koji mogu imati ishodište u populaciji pacijenta, u radiologu ili su sistemski. Čimbenici od strane populacije pacijenta koji utječu na stopu ponovnog poziva i povećavaju broj raka dojke su: dob pacijenta, gustoća tkiva dojke, korištenje hormonalne nadomjesne terapije, interval od zadnjeg mamografskog pregleda, obiteljska anamneza i rezultat prethodne benigne biopsije dojke (140). Čimbenici vezani uz radiologa uključuju: spol, obuku u ovom području, godine iskustva, pripadnost akademskom centru. Od sistemskih čimbenika utjecaj na stopu ponovnog poziva imaju: godišnji volumen izvođenja mamografije, neprekinute serije očitavanja probirnih mamografija (engl. *batch reading*), dvostruko očitavanje i računalno potpomognuto otkrivanje raka. Zbog svega navedenog, stopu ponovnog poziva treba tumačiti u kombinaciji s drugim mjerama učinka, uključujući stopu otkrivanja raka i pozitivne prediktivne vrijednosti biopsija (141). Preniska stopa ponovnog poziva može biti povezana sa smanjenom osjetljivošću i dodatnim lažno negativnim rezultatima, a previsoka rezultira povećanim brojem lažno pozitivnih rezultata, povećanim troškovima i anksioznošću pacijenta (140).

Ispitanice u dobi od 50 godina su, u odnosu na one mlađe od 50 godina, imale 23% manju vjerojatnost ponovnog poziva. Veću vjerojatnost za ponovni poziv imale su osobe kod kojih je na prethodnim mamogramima nađena kalcifikacija (33%) i/ili tvorba (48%), u odnosu na one bez takvih nalaza. Ispitanice s većom gustoćom tkiva dojki (heterogene i izuzetno guste) imale su gotovo dvostruko veću vjerojatnost ponovnog poziva u odnosu na one s masnim ili raspršenim fibroglandularnim tkivom dojki. Ispitanice na prvom pregledu ili one bez nalaza usporedbe su imale 64% veću vjerojatnost ponovnog poziva. Vjerojatnost ponovnog pozivanja od strane radiologa ovisila je o godišnjem volumenu očitavanja mamografija. U usporedbi s radiolozima koji su godišnje očitavali manje od 1.250 mamograma, ona je bila 23% manja kod radiologa koji su godišnje očitavali 1.250 do 1.900 mamograma, odnosno 8% manja kod onih s godišnje očitanih 1.900 mamograma. Vjerojatnost ponovnog pozivanja od strane radiologa s 10 do 20 godina iskustva bila je 32% manja, a kod onih s više od 20 godina iskustva 57% manja (142, 143). Stopa ponovnog poziva je prema atlasu „*ACR BI-RADS mammography*”, 5. izdanje, definirana kao postotak probirnih mamografskih pregleda koji su ocijenjeni kao BI-RADS kategorije 0, 3, 4 ili 5, što implicira da se zahtijeva dodatna evaluacija slikovnim tehnikama

unutar 12 mjeseci (kategorije 0 ili 3) ili slikovnim tehnikama vođena biopsija (kategorije 4 ili 5) (144). Iz Tablice 15. je vidljivo je da je najveći broj žena u probiru (47,39%) imao nalaz po BI-RADS-u 2. Nalaz po BI-RADS-u 0 nađen je u 6,11% žena, nalaz po BI-RADS-u 1 u 35,88% žena, a nalaz po BI-RADS-u 3 u 9,48% žena. Nalazi po BI-RADS-u 4 (0,96%) i 5 (0,17%) nađeni su kod manje od 1% žena. Nalazi po BI-RADS-u iz našeg probira su u skladu s Europskim smjernicama za osiguranje kvalitete probira i dijagnostike raka dojke, prema kojima se u ranoj fazi provedbe programa probira otkriva velik udio malih tumora, odnosno raka u ranim stadijima i manji postotak uznapredovalog raka (2). Sustav procjene mamografske gustoće dojke prema BI-RADS-u je subjektivan i pokazuje sklonost pogreškama mjerenja, odnosno ponovljivosti od strane samog radiologa (engl. *repeatability*) i između radiologa (engl. *reproducibility*) (145). Melnikow i suradnici (2016.) su napravili sustavni pregled dokaza (2000.-2015.) vezan uz točnost i ponovljivost BI-RADS sustava. Zaključili su da ponovljivost određivanja mamografske gustoće dojke po BI-RADS-u (reproducibilnost) u američkoj praksi nije idealna. Američki podatci sugeriraju da bi jedna od pet žena mogla od strane istog radiologa na sljedećem probirnom pregledu biti svrstana u drugu kategoriju gustoće po BI-RADS-u (A, B, C, D). Isto tako bi svaka treća žena mogla biti drugačije kategorizirana ukoliko bi sljedeći mamografski snimak očitavao drugi radiolog. Najznačajnije rekategorizacije se odnose na svrstavanje iz gustog tkiva kategorije C ili D u ne-gusto tkivo kategorije A ili B, ili obrnuto. Dopunski probir žena s gustim tkivom dojki će s jedne strane dovesti do otkrivanja više slučajeva raka dojke (uglavnom invazivnog), a s druge može biti povezan s većim stopama ponovnog poziva i dodatnim biopsijama (146). Kerlikowske i suradnici su utvrdili kombinacije BI-RADS kategorija gustoće dojki i rizika od raka dojke te kombinacije BI-RADS kategorija gustoće dojki i dobi koje su povezane s dovoljno visokim intervalnim stopama raka da opravdaju razmatranje alternativnih strategija probira među ženama s gustim dojka koje su podvrgnute digitalnoj mamografiji. Korištenjem kombinacija rizika od raka dojke i gustoće dojke prema BI-RADS-u je identificirano dvostruko više žena s gustim dojka i visokom stopom intervalnog raka nakon normalnog digitalnog mamografa u usporedbi s kombinacijom dobi i gustoće dojki. Pokazano je da sve žene s gustim dojka nemaju visoke stope intervalnog raka, ali žene u skupinama s visokim stopama intervalnog raka imaju veći rizik od raka dojke. Rasprave o dopunskom slikovnom pregledu ili alternativnim modalitetima probira trebaju se usmjeriti na žene s velikom vjerojatnošću za intervalni rak, koje će od njih imati koristi (147).

U prvom krugu probira (1.10.2006-31.12.2009.) je mamografska dijagnostika zacijelo bila najmanje kvalitete. Naime, Faj i suradnici (2009.) u svom radu navode da je 2008. u Hrvatskoj bilo provedeno istraživanje tehničkih svojstava opreme, doza, kakvoće slike i postojanja programa osiguranja vrsnoće u mamografskom probiru. Ono je pokazalo da u Hrvatskoj nisu postojali pisani postupci osiguranja i kontrole kvalitete. Zaključak istraživanja je bio da je tada mamografska dijagnostika u Hrvatskoj u pravilu bila neodgovarajuća i nestabilna, te je potrebno uvesti program kontrole kvalitete temeljen na Smjernicama Europske komisije (59).

Blanch (2014.) rani ponovni poziv smatra zaštitnim čimbenikom glede intervalnog raka jer se povećava udio pregledanih žena, a time i pravovremeno otkrivenog raka (45). U prvi je ciklus probira bilo ponovno pozvano 148.971 (45,05%) žena, najviše u Splitsko-dalmatinskoj županiji (16,06%), a najmanje u Požeško-slavonskoj i Zadarskoj županiji (0,22 odnosno 0,16%). U drugi ciklus probira je nakon 2 godine i 6 mjeseci bilo ponovno pozvano 195.195 (72,61%) žena, najviše u Gradu Zagrebu (18,88%), a najmanje u Požeško-slavonskoj županiji (0,81%). U treći ciklus probira je nakon 2 godine i 6 mjeseci bilo ponovno pozvano 220.636 žena (100%), najviše u Gradu Zagrebu (19,26%), a najmanje u Bjelovarsko-bilogorskoj i Požeško-slavonskoj županiji (0,80 %, odnosno 0,83%) (Tablica 23.).

Podaci za analizu udjela žena koje ponavljaju probirni pregled iz tehničkih razloga u prva tri ciklusa probira nisu bili dostupni jer taj indikator nije bio uvršten u tadašnje smjernice, već je uvršten 2017. godine u Hrvatske smjernice za osiguranje kvalitete probira i dijagnostike raka dojke. Pokazatelj Udio žena pozvanih na daljnju ocjenu - inicijalni i sljedeći probirni pregled, također nije bilo moguće prikazati.

Glede raspodjele stadija raka u sva tri ciklusa probira, od ukupno 6.998 otkrivena raka, najviše je bilo raka stadija A (Karcinom *in situ*; Lokalizirani stadij) koji je pronađen u 4.334 žene (61,93%). Stadij B (Regionalne metastaze u limfne čvorove) je bio otkriven u 2.461 žene (35,17%), dok je stadij C (Udaljene metastaze) bio najmanje zastupljen i otkriven je u 203 žene (2,90%). U Ciklusu I, koji je trajao 3 godine, je otkriveno najviše slučajeva raka, njih 5.644. U Ciklusu II, u trajanju od godine dana otkriveno je 3.613 raka. U Ciklusu III koji je trajao tri godine, zabilježeno je 1.887 otkrivenog raka dojke. Iz navedenih podataka je uočljivo da se od prvog prema trećem ciklusu probira ukupan broj otkrivenog raka smanjivao, bez obzira na duljinu trajanja pojedinog ciklusa. Prvi ciklus je vjerojatno bio prevalencijski probir za većinu žena. Rak dojke otkriven na prvom mamografskom probiru će vjerojatnije biti predmetom pristranosti uzrokovane dužim vremenom u kojem rak još ne iskazuje kliničke simptome

(tzv. *length time bias*) (51, 148). Prevalentni rezervoar raka se je vjerojatno smanjivao u svakom sljedećem ciklusu. Puliti i suradnici (2017.) su na kohorti od 400.000 talijanskih sudionica probira pokazali 39%-tno smanjenje stadija T2 ili većeg stadija. Stopa uznapredovalog raka je u odnosu na stope prije uvođenja probira bila smanjena 17% (98). Učinkovitost njemačkog programa mamografskog probira 10 godina nakon njegovog uvođenja su istraživali Katalinić i suradnici (2020.). Usporedili su stope pojavnosti i smrtnosti za razdoblje prije probira s najnovijim podacima i napravili analize trendova koristeći *Joint-point* regresijske modele. Uvođenjem mamografskog probira pojavnost raka je u obje dobne skupine pokazala tipični prevalencijski vrhunac prouzročen porastom ranih stadija raka. Trendovi u dobnim skupinama koje nisu bile izložene probiru bili su izrazito nepovoljni. Unatoč pozitivnim učincima iz probira proizlazi umjerena doza prekomjerne dijagnoze i nagli porast raka *in situ* (149). Lousdal i suradnici (2014.) su prikupili podatke iz norveškog Registra za rak o stadiju raka, dobi i godini dijagnoze žena kojima je dijagnosticiran rak dojke tijekom razdoblja 1987.-2010.. Promatrana su tri vremenska razdoblja: prije uvođenja probira (1987.-1995.), tijekom probira (1996.-2004.) i nakon uvođenja probira (2005.-2010.). Žene su kategorizirane u dvije dobne skupine: one koje ispunjavaju uvjete za probir (50-69 godina) ili mlađe (20-49 godina). Nakon uvođenja probira, godišnja učestalost lokaliziranog raka dojke kod žena u dobi od 50 do 69 godina značajno je porasla, 2,21 puta (95% CI 2,10-2,32). Pojavnost uznapredovalog raka nakon uvođenja probira nije smanjena već se je povećala 1,35 puta (95% CI 1,29-1,42). Kod žena mlađih od 50 godina, koje nisu bile podobne za probir, pojavnost uznapredovalog raka se povećala. Ali, za razliku od žena iz probira u dobi 50-69 godina, u njih se pojavnost lokaliziranog raka nije povećala već je ostala gotovo ista (150). Bleyer i Welch (2012.) su, koristeći podatke američkog "*Surveillance, Epidemiology, and End Results*", istražili trendove pojavnosti ranih (duktalni rak *in situ* i lokalizirana bolest) i uznapredovalih stadija raka (regionalni i metastaze) žena od 40 godina i starijih, u vremenu od 1976. do 2008. godine. Nakon uvođenja probirne mamografije udvostručen je broj raka dojke u ranoj fazi. Istodobno se stopa raka u kasnom stadiju smanjila za 8%. Uz isto konstantno opterećenje osnovne bolesti, od 122 dijagnosticirana dodatna raka u ranoj fazi, samo je njih 8 progrediralo u uznapredovalu fazu bolesti (151). Hofvind je istražujući norveški probir na rak dojke u četiri pilot pokrajine, uspoređivao stadije raka u razdoblju prije probira (1984.-1995.) s onima u probiru (1996.-2007.). U razdoblju prije probira nađeno je 49,8% raka stadija I. U probiru je nađeno značajno više (70,3%) raka stadija I otkrivenih probirom, ($P < 0,001$) i značajno manje (43,1%) intervalnog raka, ($P < 0,001$). Stadij III+ bio je prisutan u 11% slučajeva raka prije probira i u 1% raka

otkrivenog probirom. U gotovo dvostruko više žena otkriven je rak dojke u razdoblju probira u odnosu na razdoblje prije probira, unatoč istom vremenskom trajanju. Ujedno je znatno smanjena smrtnost u četiri pilotirane pokrajine u odnosu na one izvan njega (152).

Najveća učestalost raka stadija A po županijama u sva tri ciklusa probira je bila utvrđena u Istarskoj (73,53%) županiji, a najmanja u Osječko-baranjskoj županiji (50,71%) (Tablica 26.). U sva tri ciklusa probira rak stadija B je bio najčešće zastupljen u Osječko-baranjskoj (47,53%) županiji, a najmanje u Istarskoj županiji (24,06%). Uvidom u sva tri ciklusa, između županijama je raka stadija C najviše otkriveno u Splitsko-dalmatinskoj županiji (5,86%), dok u Ličko-senjskoj županiji nije nađen niti jedan rak stadija C.

Raspodjela stadija raka prema dobi žene (petogodišnje skupine) pokazuje da je u svim petogodišnjim dobnim skupinama bio najučestaliji rak stadija A (63,67-59,75%), dok je svim dobnim skupinama najmanja bila učestalost raka stadija C (3,26-2,28%). χ^2 testom je pokazano da nema statistički značajne razlike između stadija raka i dobi. ($\chi^2=10,259$, broj stupnjeva slobode=8, $P=0,247$) (Tablica 33., Slika 7.).

Mullooly, White i Bennett (2021.) su pokazali da u postavci intervalnog raka postoji vremenski period između javljanja prvih znakova i postavljanja dijagnoze raka (engl. *time-lag*) u kojem se pojava intervalnog raka mora validirati, što često može potrajati mnogo godina (153). U istraživanju Gillilanda i suradnika dijagnoza intervalnog raka je bila znatno odgođena i u prosjeku se postavljala 180,3 dana (medijan 175 dana) nakon lažno negativnog nalaza mamografije (154). Lažno negativna dijagnoza raka može imati psihološke, ekonomske i pravne učinke. Prema Bennettu je više razloga za njihovo pojavljivanje, a uključuju pogreške percepcije, pogreške u interpretaciji, nemogućnost lokalizacije lezije, biopsiju netočne lezije, tehničke čimbenike, gustoću dojke, vrstu lezije koja se ponovno procjenjuje i prirodu maligniteta (155). Khalil i suradnici (1998.) ukazuju da se skraćivanje vremenskog razmaka između pojave prvih znakova bolesti do potvrde dijagnoze i pripreme za liječenje može postići putem javnozdravstvene i liječničke edukacije o ranim znakovima raka, odnosno poboljšanjima u zdravstvenoj skrbi kroz adekvatan sustav upućivanja na liječenje i osnivanje centara za rak (156).

U probiru je otkriveno 789 žena s intervalnim rakom i 3.530 žena s rakom iz probira. Rak otkriven u probiru je bio u sva tri ciklusa učestaliji od intervalnog raka. Rak otkriven u probiru je bio najučestaliji u prvom ciklusu probira, 1.633 (85,10%), dok je intervalni rak bio najučestaliji u trećem ciklusu probira, 293 (21,42%). Učestalost intervalnog raka u prvom je ciklusu bila 286 (14,90%), a u drugom 210

(20,35%). Razlika između učestalosti raka otkrivenog u probiru i intervalnog raka je statistički značajno različita u odnosu na cikluse probira ($\chi^2 = 26,633$, broj stupnjeva slobode=2, $P < 0,001$) (Tablica 35.).

Prema četvrtom izdanju Europskih smjernica za osiguranje kvalitete probira i dijagnoze raka dojke „poželjna” stopa intervalnog raka je manja od 30% tijekom prve godine nakon negativnog mamografskog probira i manja od 50% tijekom druge godine (17). Zaključujemo da su stope intervalnog raka u našem probiru unutar poželjnih stopa iz europskih smjernica. Slaganje s našim rezultatima pokazuje istraživanje Lynge i suradnika (2017.). U populacijskom probiru u Danskoj (2007.-2010.) prvi krug probira je kod većine žena bio prevalentna mamografija, te je stopa intervalnog raka na nacionalnoj razini bila niska (18%), a osjetljivost visoka (82%). U drugom i trećem krugu probira stopa intervalnog raka je bila 26-29%, a osjetljivost 71-74%. Specifičnost je ostala 98% tijekom sva tri kruga (88). U završnom izvješću norveškog probira, „*Norwegian Breast Cancer Screening Program*“ (2015.), bilo je procijenjeno da je intervalni rak sačinjavao oko 25% raka kod žena koje su bile podvrgnute probiru (50-69 godina, dvogodišnji ciklusi), uključujući i invazivni rak i DICS. Jedna trećina njih bio je lažno negativan, a dvije trećine pravi intervalni rak (157). Kao i u našem istraživanju, stope intervalnog raka su se povećavale s ciklusima probira u njemačkoj regiji North Rhine-Westphalia. Stopu intervalnog raka među ženama koje su prvi puta pristupile probiru u vremenu od 2005.-2008. godine su istraživali Heidinger i suradnici (2012.). Zbog potencijalnog razvoja intervalnog raka, pratili su tijekom 24 mjeseca 878.764 žena s negativnim nalazom mamograma. Kod 2.036 žena otkriven je intervalni rak. Kao i u našem istraživanju, stope intervalnog raka su se povećavale s ciklusima probira u njemačkoj regiji North Rhine-Westphalia. Ukupna stopa intervalnog raka bila je 23,2 na 10.000 žena, s tim da je u prvoj godini nakon probira bila 7,4 na 10.000, dok je u drugoj godini nakon probira porasla na 15,7 na 10.000 žena (36). Rezultati istraživanja regionalnog programa probira na rak dojke u Italiji (Bellio i suradnici, 2017.) se slažu s ranije objavljenim podacima koji navode da je pojavnost intervalnog raka dojke između 10% i 32,49% (2, 46, 65, 66). U populacijskom probiru u Španjolskoj (2000.-2006., s praćenjem do 2009.), Blanch i suradnici (2014.), su utvrdili da je stopa intervalnog raka bila 2,57 na 1.000 mamografski pregledanih žena i 10,99 na 10.000 probirnih mamografija. Najveći udio intervalnog raka je bio dijagnosticiran u drugoj godini (60,0% intervalnog raka) (45). Kod raka iz probira ali i kod intervalnog raka, stopa propuštenog raka u probirima iznosi 20-30%. Tijekom prve godine probira otkriva se samo 30% intervalnog raka. Analizom norveškog programa probira, Hofvind i suradnici (2012.) su zaključili da u 3-35% slučajeva intervalni rak može predstavljati nalaze koji su bili prepoznatljivi, ali su previđeni u

vrijeme probirnog pregleda. U njihovom istraživanju je većina intervalnog raka (2/3) bila otkrivena u 2. godini probira. Otkrili su trostruko veću stopu intervalnog raka među ženama s prethodnim lažno pozitivnim nalazom iz probira u usporedbi s onima s prethodnim negativnim nalazom iz probira u posljednjem dvogodišnjem krugu probira. Ženama s lažno pozitivnim nalazom iz probira se može ponuditi slijedeći mamografski pregled u roku od 6 mjeseci ili godinu dana, a ne za dvije godine (44). Stopa pravog intervalnog raka bi, prema Payne i suradnicima (2012.), mogla ukazati na potrebu redefiniranja trajanja intervala probira u populacijama koje bi na neki način mogle biti izložene većem riziku od agresivne bolesti. Stoga je u kanadskom programu probira (Nova Scotia) za žene u dobi od 40 do 49 godina i za žene u dobi od 50 do 69 godina za koje se smatra da su visokorizične (npr. u obitelji srodnica u prvom koljenu s anamnezom raka dojke), preporučeni interval probirnog pregleda 12 mjeseci, dok je on 24 mjeseca za ostale žene u dobi od 50-69 godina (158).

Iz raspodjele raka prema vrsti (intervalni rak i rak iz probira) po županijama zaključujemo da je intervalni rak bio najučestaliji u gradu Zagrebu, 133 (17,92%), kao i rak iz probira, 636 (18,88%). Postoji statistički značajna razlika u frekvenciji žena s rakom i zdravih žena u odnosu na županije ($\chi^2=170,371$, broj stupnjeva slobode=40, $P<0,001$) (Tablica 36.).

Kao specifičan cilj uspoređeni su stadiji intervalnog raka i raka otkrivenog u probiru. Rak iz probira je bio najučestaliji u stadiju A, 1.813 (65,03%), kao i intervalni rak, 384 (58,45%). Obje su skupine raka bile najmanje učestalosti u stadiju C, intervalni rak, 24 (3,65%), odnosno rak iz probira, 43 (1,54%). U stadiju A je učestalost raka iz probira bila veća od učestalosti intervalnog raka (65,03 u odnosu na 58,45%), dok je u stadijima B i C učestalost intervalnog raka bila veća od učestalosti raka iz probira, 249 (37,90%) u odnosu na 932 (33,43%), odnosno 24 (3,65%) u odnosu na 43 (1,54%). Razlika u učestalosti između stadija raka i vrste raka je statistički značajna ($\chi^2=18,890$, broj stupnjeva slobode=2, $P<0,001$) (Tablica 37.).

U prilog našim rezultatima, statistički značajnu razliku u učestalosti stadija između intervalnog raka i raka iz probira ($P<0,001$) utvrdili su Bellio i suradnici (2017.) u već spomenutom istraživanju regionalnog programa probira na rak dojke u Italiji. U skupini raka iz probira utvrđena je prevalencija stadija I (69% u odnosu na 55%; $P=0,01$), a u skupini intervalnog raka, prevalencija stadija IV (9% u odnosu na 1%; $P<0,001$). Međutim, obje su skupine uglavnom sačinjavali rak stadija I i II. Lokalna stopa recidiva bila je podjednaka u obje skupine (3% u skupini intervalnog raka i 2% u skupini raka iz probira; $P=0,42$), dok

je tijekom praćenja razvoj udaljenih metastaza bio češći u skupini intervalnog raka (8% u odnosu na 2%; $P=0,009$).

Gustoća dojke prema BI-RADS klasifikaciji bila je veća u žena s intervalnim rakom (BI-RADS C i D, 45%) nego li u žena s rakom otkrivenim u probiru (BI-RADS C i D, 25%), uz $P<0,001$ (46). Heidinger i suradnici (2012.) su u istraživanju probira u njemačkoj regiji North Rhine-Westphalia utvrdili da je rak *in situ* činio 7,5% intervalnog raka, odnosno 19,1% raka otkrivenog probirom. Otkriveni intervalni rak činio je 40% raka dojke T II do T IV koji se pojavio u dvije godine nakon probira u žena koje su prvi puta sudjelovale u probiru. Visok postotak tumora veličine II do IV među intervalnim rakom također je u skladu s opažanjima iz drugih programa probira i trebao bi biti dodatno ispitivan u sljedećim krugovima probira u programu. Rak s negativnim limfnim čvorovima činio je 60% invazivnog intervalnog raka i 75% raka otkrivenog probirom (36).

Kliničko-patološke razlike između raka otkrivenog probirom (SD, engl. *screen detected*) i intervalnog raka (IC, engl. *interval cancer*) dojke dijagnosticiranih kod žena uključenih u organizirani program probira na rak dojke, istraživali su Jose Bento i suradnici (2014.). Intervalni rak ima agresivniju biologiju od raka otkrivenog probirom. Rezultati se podudaraju s rezultatima drugih istraživanja i ukazuju da je preporučljiva kontinuirana identifikacija i karakterizacija intervalnog raka (87). Meshkat i suradnici (2015.) su napravili retrospektivnu analizu kohorti intervalnog raka i raka iz probira (2010.-2013.), kod žena (50-65 godina) iz nacionalnog programa probira u Irskoj. U završnu je analizu uključeno 915 žena. Duktalni rak *in-situ* predstavljao je 19% ($N=160$) probirom otkrivenog raka dojke, ali samo 2,8% intervalnog raka ($P<0,05$). Najčešći oblik invazivnog raka u obje vrste raka je bio invazivni duktalni rak (u 72% intervalnog raka i 61% raka iz probira), $P=0,097$). Stadij tumora bio je statistički značajno veći kod intervalnog raka dojke ($P<0,05$). Intervalni rak dojke imao je manju vjerojatnost da će biti pozitivan na estrogenski receptor (76% u odnosu na 81%; $P<0,05$) i značajno vjerojatniju prekomjernu ekspresiju receptora humanog epidermalnog faktora rasta 2 (20% prema 10%, $P<0,05$) u odnosu na rak otkriven probirom. Navedene značajke intervalnog raka ukazuju da je biološki agresivniji i time vjerojatno više pridonosi smrtnosti od raka dojke (61). Defossez, Quillet i Ingrand (2018.) su procjenjivali učinak sudjelovanja u probiru na rak dojke u regiji Poitou-Charentes (Francuska) između 2008. i 2009. godine. Među 1613 bolesnica s dijagnozom invazivnog raka dojke je njih 65,7% ($N=1.059$) sudjelovalo u programu probira. Stopa intervalnog raka je bila 17,1% ($N=181$). Intervalni rak je dijagnosticiran u uznapredovaloj fazi, tj. s udaljenim metastazama u limfne čvorove ili lokalnim širenjem u odnosu na rak

otkriven probirom ($P < 0,001$), ali sa znatno manje dijagnosticiranih metastaza od raka koji je bio otkriven izvan probira ($P < 0,001$) (85).

Povezanost duktalnog raka *in situ* i naknadnog invazivnog intervalnog raka istraživali su Duffy i suradnici (2016.). Bili su prikupljeni agregirani podaci za rak otkriven probirom iz 84 lokalne jedinice probira unutar 11 regionalnih centara Nacionalnog programa probira na rak dojke u Velikoj Britaniji, Waelsu i Sjevernoj Irskoj. Analizirani su podatci 5.243.658 žena u dobi od 50 do 64 godine koje su prisustvovala mamografskom pregledu dojke od 1. travnja 2003. do 31. ožujka 2007.. Zapažena je značajna negativna povezanost DCIS-a otkrivenih probirom i stope invazivnog intervalnog raka (Poissonov koeficijent regresije -0,084 [95% CI -0,13 do -0, 03]; $P = 0,002$). Otkrivanje i liječenje DCIS-a je značajno za prevenciju budućeg invazivnog raka (60). Autier i Boniol pretpostavljaju, da ukoliko je masovni probir učinkovit, unutar 3-6 godina nakon implementacije bi trebao pokazati tendenciju smanjivanja stopa uznapredovalog raka, a tijekom vremena stope bi trebale lagano padati ili se stabilizirati na vrijednostima nižim od onih u vremenu prije probira, što je ovisno o sudjelovanju u probiru i o osjetljivosti metode probira (8).

Analiza učestalosti zdravih žena, žena s intervalnim rakom i žena s rakom iz probira prema petogodišnjim dobnim skupinama pokazala je da je nešto viša učestalost intervalnog raka bila u dobnim skupinama 55-59 i 65-69 godina, 216 (27,38%), a najmanja u dobnoj skupini 50-54 godine, 167 (21,17%). Razlika u učestalosti skupina žena u probiru (zdrave žene, žene s intervalnim rakom i žene s rakom iz probira) u odnosu na petogodišnje dobne skupine je statistički značajna ($\chi^2 = 77,777$, broj stupnjeva slobode=8, $P < 0,001$) (Tablica 38.). Heindinger i suradnici (2012.) su u dobnoj skupini od 50-59 godina izračunali stopu intervalnog raka od 21,0/10000, dok je ona u dobnoj skupini od 60-69 godina iznosila 25,8/10000 (36). Prema Houssami i Hunter (2017.), čimbenici koji su povezani s povećanim rizikom od intervalnog raka u probiru pregledanih žena uključuju visoku mamografsku gustoću dojki, trenutno korištenje hormonalne nadomjesne terapije, mlađu dob (djelomično odražava zbunjujući učinak gustoće dojke), međutim, apsolutne stope incidencije su veće u starijih žena s obzirom na veće temeljne stope raka, prethodnu lažno pozitivnu mamografiju i obiteljsku anamnezu raka dojke (43).

Nastavno na opisane čimbenike rizika vezane uz karakteristike žena u probiru, navedene na početku ove rasprave i potkrijepljene literaturnim navodima, svaki, od mogućih i dostupnih čimbenika rizika iz aplikacije probira (kategorijske varijable) je testiran χ^2 testom radi utvrđivanja povezanosti s intervalnim rakom. Stavljanjem u odnos hormonalne kontracepcije (HK) i raka (intervalni rak i rak iz

probira) utvrđeno je da postoji statistički značajna razlika između korištenja hormonalne kontracepcije i raka ($\chi^2=4,21$, broj stupnjeva slobode=1, $P=0,040$) (Tablica 42.). Nešto veći udio žena s rakom iz probira nije koristio hormonalnu nadomjesnu terapiju (HNT) (82,28 u odnosu na 74,25%), dok je nešto veći udio žena s intervalnim rakom u probiru koristio HNT (25,75 u odnosu na 17,72%). Razlika između korištenja hormonalne nadomjesne terapije i raka je statistički značajna ($\chi^2=6,98$, broj stupnjeva slobode=1, $P=0,008$) (Tablica 43.). Vinogradova, Coupland i Hippisley-Cox (2020.) su napravili istraživanje procjene rizika od raka dojke povezanog s različitim vrstama i trajanjem korištenja hormonske nadomjesne terapije (HNT) u Velikoj Britaniji. U istraživanje su uvrstili 33.703 (34%) žene s dijagnozom raka dojke i 134.391 (31%) kontrola koje su koristile HNT godinu dana prije prvog ishoda istraživanja (engl. *index date*). Praćene su bile tri skupine žena: 1. one koje nikada nisu koristile HNT, 2. one koje su HNT koristile nedavno (<5 godina) i 3. one koje su dugotrajno koristile HNT (≥ 5 godina). Terapija samim estrogenom kao i kombinirana terapija estrogenom i progestagenom, bile su povezane s povećanim rizicima od raka dojke u drugoj i trećoj skupini žena (prilagođeni omjer izgleda 1,15 (95% CI 1,09-1,21), odnosno 1,79 (95% CI 1,73-1,85)). Od kombiniranih progestagena, povećani rizik je bio najveći za noretisteron (1,88, 95% CI 1,79 -1,99), a najmanji za didrogesteron (1,24, 95% 1,03-1,48). Dugotrajna ranija primjena terapije samo estrogena i kratkotrajna (<5 godina) primjena estrogen-progestogena nisu bile povezane s povećanim rizikom. Međutim, rizik povezan s ranijom dugotrajnom upotrebom estrogena i progestagena je ostao i dalje povišen (1,16, 95% 1,11-1,21). U nedavnih korisnica samo estrogena, mogla bi se očekivati pojava između 3 (u mlađih žena) i 8 (u starijih žena) dodatnih slučajeva raka na 10.000 žena-godina, a u korisnica estrogen-progestogena između 9 i 36 dodatnih slučajeva raka na 10.000 žena-godina. Za ranije korisnice estrogena i progestogena, rezultati su ukazivali na moguću pojavu 2 do 8 dodatna slučaja raka na 10.000 žena-godina (109). Korištenjem baze podataka korejske nacionalne službe zdravstvenog osiguranja, Yoo i suradnici (2020.) su u nacionalnom populacijskom istraživanju utvrdili povezanost hormonske nadomjesne terapije (HNT) i rizika od raka dojke. U istraživanju je analizirano 4.558.376 postmenopauzalnih žena koje su od 2009. do 2014. godine bile podvrgnute probiru na rak dojke i redovitim zdravstvenim pregledima. U 696.084 (15,3%) žena je utvrđena trenutna ili prethodna upotreba HNT. Tijekom medijana praćenja od 5,35 godina, rak dojke je novodijagnosticiran u 26.797 (0,6%) žena. Omjer rizika (HR) od raka dojke kod korisnica HNT bio je 1,25 (95% CI 1,22-1,29) u usporedbi s onima koje je nisu koristile. Rizik od raka dojke povećavao se je prema duljini vremena korištenja HNT (prilagođeni HR [95% CI] 1,08 [1,04-1,12] tijekom <2 godine, 1,33

[1,25-1,40] od 2 do <5 godina i 1,72 [1,63-1,82] za ≥ 5 godina). Utvrđeni se učinci HNT na rizik od raka dojke odnose i na invazivni rak i na rak dojke *in situ*. Rizik od raka dojke povezan s HNT bio je veći kod mršavijih žena i onih koje su imale veću gustoću tkiva dojke. Autori smatraju da bi stratifikacija rizika bila korisna kod odluke o primjeni HNT za ublažavanje simptoma menopauze (159). Brusselsaers i suradnici (2018.) su proveli prospektivno kohortno istraživanje u Švedskoj kako bi procijenili različite mogućnosti liječenja HNT-om u menopauzi i s njom povezanog rizika od raka dojke. U istraživanje su bile uključene žene: 1) kojima je tijekom 2005.-2012. izdan ≥ 1 recept za HNT (290.186 korisnica HNT) i 2) 870.165 žena koje nikada nisu koristile HNT. U prvoj se je skupini kod 6.376 (2,2%) žena razvilo rak dojke, a u drugoj skupini kod 18.754 (2,2%) žena. Prijašnje korištenje HNT bilo je povezano sa smanjenim rizikom od raka dojke. Trenutna primjena samog estrogena bila je povezana s blago povećanim rizikom od raka dojke (OR =1,08, 95% CI 1,02-1,14). Nešto veći od njega je bio rizik povezan s trenutnom terapijom estrogenom i progestagenom (OR =1,77, 95% CI 1,69-1,85). Taj se je rizik povećavao s većom dobi žene na početku korištenja HNT (OR=3,59 (3,30-3,91) u žena od 70 godina i starijih. Trenutna kontinuirana upotreba kombinacije estrogen/progestin povezana je s većim rizikom (OR=2,18, 95% CI 1,99-2,40) za preparate izvedene od progesterona i one izvedene od testosterona (OR=2,66, 95% CI 2,49-2,84) u odnosu na sekvencijalnu primjenu preparata progesterona (OR=1,37, 95% CI 0,97-1,92) i preparata testosterona (OR=1,12 (0,96-1,30). Za trenutno korištenje HNT estradiolom, OR je bio 1,12 (1,04-1,20), za estriol, 0,76 (0,69-0,84), za konjugirane estrogene 4,47 (2,67-7,48) i za tibolon 1,68 (1,51-1,87). Rezultati istraživanja mogu pomoći pri donošenju kliničke odluke o primjeni HNT (160).

Azam i suradnici (2018.) su ispitivali da li gustoća dojke posreduje ili mijenja povezanost HNT s rakom dojke. U ispitivanju su koristili kohortu od 4.501 žene koje su sudjelovale u probiru u Kopenhagenu (1993.-1997.). U usporedbi s korisnicama koje nikad nisu koristile HNT, trenutna upotreba HNT bila je statistički značajno povezana s miješanom/visokom gustoćom tkiva dojke (relativni rizik i 95% CI 1,24; 1,14-1,35) i većim rizikom od raka dojke (OR 1,87; 1,40-2,48). Povezanost između trenutne upotrebe HNT i rizika od raka dojke djelomično je posredovana gustoćom dojke (10%; 95% CI 4-22%). Trenutni rizik od raka dojke, povezan s upotrebom HNT, bio je veći u žena s dojkama miješane/visoke gustoće tkiva (1,94; 1,37-3,87) nego li u žena s masnim tkivom dojki (1,37; 0,80-2,35) (P vrijednost za interakciju=0,15). Gustoća dojke djelomično posreduje u povezanosti između HNT i rizika od raka dojke, a ta se povezanost čini jačom kod žena s gušćim tkivom dojki (161).

Pizot i suradnici (2016.) su kvantificirali povezanost tjelesne aktivnosti i raka dojke te ispitali utjecaj koji je, uz ostale čimbenike rizika, na ovu povezanost imala hormonska nadomjesna terapija. Napravljena je meta analiza 38 prospektivnih istraživanja u koju su uključili 116.304 slučaja raka (1987.-2014.).

U usporedbi s najnižom razinom tjelesne aktivnosti, najviša razina tjelesne aktivnosti je bila povezana s ukupnim relativnim rizikom od 0,88 (95% CI 0,85-0,90) za sve slučajeve raka dojke. Ukupni relativni rizik je za (ER +/PR +) rak dojke bio 0,89 (95% CI 0,83-0,95) a za (ER-/PR-) rak dojke 0,80 (95% CI 0,69-0,92). Na smanjenje rizika nisu utjecali vrsta tjelesne aktivnosti (profesionalna ili ne-profesionalna), adipozitet i menopauzalni status. Smanjenje rizika se je povećavalo s porastom tjelesne aktivnosti. U šest istraživanja, ukupni relativni rizik je iznosio 0,78 (95% CI 0,70-0,87) u žena koje nikada nisu koristile HNT i 0,97 (95% CI 0,88-1,07) u žena koje su ikad koristile HNT, bez heterogenosti u rezultatima. Nalazi pokazuju da bi kod tjelesno neaktivnih žena uvođenje snažne tjelesne aktivnosti najmanje 150 minuta tjedno smanjilo njihov životni rizik od raka dojke za 9%, što bi moglo biti dvostruko veće kod žena koje nikada nisu koristile HNT (162).

U našem je probiru kod žena s intervalnim rakom bila najzastupljenija gustoća dojke „25-50%“ (47,84%), kao i u žena s rakom iz probira (44,49%). Gustoća dojke „<25%“ bila je u obje vrste raka više zastupljena (intervalni rak 35,12% u odnosu na rak iz probira 42,53%) u odnosu na gustoću dojke „50-75“ (intervalni rak 17,04% u odnosu na rak iz probira 12,48%). Razlika između gustoće dojke i raka je statistički značajna ($\chi^2=19,20$, broj stupnjeva slobode =2, $P<0,001$) (Tablica 44.). Stone (2018.) iznosi da su izgledi da žena s dojkama izuzetne gustoće razvije intervalni rak dojke, dijagnosticiran unutar 24 mjeseca nakon normalne mamografije, gotovo pet puta veći nego li za rak otkriven u probiru i potencijalno 17 puta veći ukoliko je intervalni rak dijagnosticiran unutar 12 mjeseci od normalne mamografije (OR = 17,8; 95% CI = 4,8-65,9) (137). Nasuprot toj tvrdnji, Holm i suradnici (2015.) su zaključili da intervalni rak u žena s manjom gustoćom dojke iskazuje agresivniji fenotip. U usporedbi s rakom dojke otkrivenim probirom, kod intervalnog raka u ne-gustim dojkama ($\leq 20\%$ mamografske gustoće) je pokazana značajno veća vjerojatnost zahvaćanja limfnih čvorova (OR=3,55; 95% CI 1,74-7,13), potom da su estrogen receptor negativni (OR=4,05; 95% CI 2,24-7,25), humani epidermalni receptor rasta 2 pozitivni (OR=5,17; 95% CI 1,64-17,01), progesteron receptor negativni (OR=2,63; 95% CI 1,58- 4,38) i trostruko negativni OR=5,33; 95% CI 1,21-22,46). Intervalni rak dojke u gustim dojkama ($>40,9\%$ mamografske gustoće) bio je manje agresivan od intervalnog raka dojke u ne-gustim dojkama (ukupna razlika, $P=0,008$) i bio je fenotipski sličniji raku dojke otkrivenim probirom. Intervalni rak nije se

značajno fenotipski razlikovao u odnosu je li nađen godinu dana ili dvije godine nakon zadnjeg mamografskog snimka (48). U našem probiru gustoće dojke „50-75“, odnosno „<25%“ nisu bile dominantne, tako da ne možemo povući paralelu s radovima Stone i Holma. Kao što je već iznijeto, u našem je probiru kod žena s intervalnim rakom najzastupljenija bila gustoća dojke „25-50%“ (47,84%). I u raku otkrivenom u probiru, najzastupljenija (44,49%) je bila ista gustoća tkiva dojke. Razlika između gustoće dojke i raka bila je statistički značajna ($\chi^2=19,20$, broj stupnjeva slobode =2, $P<0,001$), ali, ne možemo reći da je razlika statistički značajna u korist intervalnog raka. Promatramo li gustoću tkiva dojke i stadij raka, pokazali smo da su se oba raka najčešće javljala u stadiju A (rak iz probira (65,03% u odnosu na intervalni rak (58,45%)). Najmanja učestalost oba raka bila je u stadiju C: intervalni rak (3,65%), odnosno rak iz probira (1,54%). Pokazali smo da je razlika u učestalosti između stadija raka i vrste raka bila statistički značajna ($\chi^2=18,890$, broj stupnjeva slobode=2, $P<0,001$), ali ne možemo reći da je razlika statistički značajna u korist intervalnog raka. Kerlikowske i suradnici smatraju da je važno imati na umu kako sve žene s većom gustoćom dojki nemaju visoke stope intervalnog raka. Stoga, kod stvaranja preporuka za različite strategije probira, osim mamografske gustoće, treba razmatrati i druge važne čimbenike rizika poput dobi, obiteljske anamneze, reproduktivne anamneze, indeksa tjelesne mase (BMI) i potencijalne, poznate, za rak prijemčljive genetske varijante. Upućuju pružatelje primarne zdravstvene zaštite na korištenje on-line kalkulatora rizika „*Breast Cancer Surveillance Consortium Risk Calculator*“ jer se pomoću njega može izračunati 5-godišnji rizik od raka dojke i koristiti te podatke u raspravama o dopunskim ili alternativnim modalitetima probira kod žena s gustim dojka (147).

Slično tome, niti obiteljska anamneza se ne smije koristiti izolirano u procjeni rizika, jer većina žena s ranim nastupom raka dojke nema pozitivnu obiteljsku anamnezu bolesti. Mamografska gustoća je negativno povezana s brojem živorođene djece i pozitivno povezana s upotrebom hormonske terapije i s obiteljskom anamnezom, a istraživanja na blizancima su pokazala da se oko 60% velikih varijacija mamografske gustoće kod žena može objasniti genetskim čimbenicima (163). Martin i suradnici su pokazali da mamografska gustoća objašnjava oko 14% povezanosti između obiteljske anamneze raka dojke i rizika od bolesti (164). Nakon svega iznesenog, slažemo se s Autierom i suradnicima (2018.) kako gustoća dojke zahtijeva pažnju, da se često pogrešno tumači i precjenjuje njezin značaj u razvoju intervalnog raka, te je potrebno usvojiti još mnoštvo znanja o genetskim i životnim odrednicama gustoće dojke, kao i poveznice s drugim čimbenicima rizika za rak dojke poput pretilosti ili atipične hiperplazije (8).

Na podacima iz našeg probira χ^2 testom je pokazano da ne postoji statistički značajna razlika između krvnog srodstva i raka ($\chi^2=2,65$, broj stupnjeva slobode =2, $P=0,266$) (Tablica 45.). Prema literaturi, približno 13% do 19% žena kojima je dijagnosticiran rak dojke su imale oboljele srodnice u prvom stupnju srodstva (majka, kći ili sestra) u usporedbi sa ženama koje nemaju rak dojke (8-12%) (79,80). Rizik od raka dojke se povećava s povećanjem broja oboljelih srodnica u prvom stupnju srodstva u usporedbi sa ženama bez takve obiteljske anamneze, povećavajući se 1,5 do 4 puta, ovisno o povećanju broja dijagnosticiranih srodnica (79, 81, 82). U istraživanju Shiyabola i suradnika (2017.) (podaci žena iz 5 registara „*Breast Cancer Surveillance Consortium, BCSC*“, $N=1.170.900$; 1996.-2012. i iz istraživanja slučaj-kontrola „*Collaborative Breast Cancer Study, CBSC*“, (slučajeva, $N_1=23.400$; kontrole $N_2=26.460$; 1987.-2007.) relativni rizik za rak kod žena sa srodnicom s rakom dojke u prvom koljenu srodstva, bio je u rasponu od 1,3-2,5. Žene s obiteljskom anamnezom raka dojke u prvim srodnica su imale povećan rizik od raka dojke u svim dobnim skupinama i on je bio konstantan u svim vremenskim razdobljima istraživanja kod mlađih (<60 godina) žena. Tijekom posljednjih 20 godina taj rizik se je smanjio kod starijih žena u dobi od 60-74 godine). Relativni rizici od raka dojke u BCSC registru povećavali su se s 1,58 kod žena s jednom rakom zahvaćenom srodnicom, na 1,88 kod žena s više oboljelih srodnica, a u CBCS istraživanju su se povećali na 2,47 (83). Martin i suradnici (2010.) su proveli tri ugniježdjena istraživanja slučaj-kontrola iz probira „*Screening Mammography Program of British Columbia*“, „*Ontario Breast Screening Program*“ na 2.322 žene, kako bi procijenili povezanost obiteljske anamneze i mamografske gustoće dojke. Nakon prilagodbe prema dobi i ostalim čimbenicima rizika, u usporedbi sa ženama bez zahvaćenih srodnica u prvom koljenu, mamografske je gustoća bila 3,1% veća kod žena sa zahvaćenom jednom srodnicom u prvom koljenu, i 7% veća za žene s dvije ili više zahvaćene srodnice ($P=0,001$ za linearni trend u kategorijama obiteljske anamneze). Omjer izgleda za rizik od raka dojke bio je 1,37 [95% CI 1,10-1,72] za jednu zahvaćenu srodnicu i 2,45 (95% CI 1,30-4,62) za dvije ili više zahvaćene srodnice (P za trend=0,0002). Prilagodba za postotak mamografske gustoće smanjila je ove omjere izgleda za 16%, odnosno 14%. Postotak mamografske gustoće objasnio je 14% (95% CI 4-39%) povezanosti obiteljske anamneze (s barem jednom zahvaćenom srodnicom prvog stupnja) s rizikom od raka dojke (164).

U našem probiru nalazimo statistički značajnu razliku između gustoće dojke i intervalnog raka, ali unatoč tome što je najviše žena s intervalnim rakom u našem probiru imalo srodnicu u prvom koljenu

srodstva, razlika između krvnog srodstva i intervalnog raka nije bila statistički značajna. Stoga smatramo da bi povezanost gustoće dojke i krvnog srodstva trebalo dodatno ispitati.

Razumnom se čini tvrdnja Holma i suradnika (2015.) da su rezultati izvedeni iz prethodne literature o povezanosti obiteljske anamneze i intervalnog raka dojke proturječni. Holm i suradnici drže mogućim da je uzrok u korištenju različitih definicija obiteljske anamneze i malom broj ispitanica (raspon 47-375) s intervalnim rakom dojke u istraživanjima, te da rezultati dodatno trebaju biti potvrđeni u većim istraživanjima. Ujedno smatraju da postoji različita genetska pozadina intervalnog raka i raka otkrivenog probirom (48).

Teoriju o različitoj genetskoj pozadini te dvije vrste raka podržavaju Bellio i suradnici. Pokazali su da intervalni rak ima agresivnija obilježja u usporedbi s onim otkrivenim probirom, kao što su invazivnost tumora, veličina tumora, stadij i molekularni podtip St. Gallen, što je rezultiralo većom stopom metastaza, lošijim ukupnim preživljavanjem i preživljavanjem bez bolesti. Cox-ovom regresijskom analizom je kao jedini prediktor smrtnosti u ispitanica s rakom dojke identificiran St Gallen molekularni podtip tumora (46).

Istraživanjem o povezanosti intervalnog raka s drugim tumorima, Grassmann i suradnici (2019.) su utvrdili da intervalni rak, u odnosu na rak otkriven probirom, s većom vjerojatnošću nosi rijetke štetne mutacije u genima koje potencijalno dovode do povećanog rizika za druge tumore (tumori koji nisu rak dojke, tzv. non-BC, engl. *non-breast cancer*). Istraživanje može imati implikacije na program probira.

Kao poznate čimbenike rizika za intervalni rak dojke ističu visoku mamografsku gustoću dojke, trenutnu primjenu hormonalne nadomjesne terapije (HNT), prethodni lažno pozitivni nalaz mamografije i obiteljsku anamnezu raka dojke kod srodnica u prvom stupnju. Prema njima je veća vjerojatnost intervalnog raka, u odnosu na probirom otkriveni rak dojke, u žena koje su rodile prije 25. godine, u žena kod kojih je manje vjerojatno da će imati fakultetsku diplomu i kod kojih postoji veća vjerojatnost korištenja hormonalne nadomjesne terapije) kao i kod žena s obiteljskom anamnezom raka dojke kod bliskih srodnica (OR 1,14, 95% CI 1,01-1,29, $P < 0,05$) (71).

Lowrey i suradnici (2011.) su zaključili da intervalni rak može biti biološki različiti i potencijalno agresivniji od raka otkrivenog u probiru samo kod starijih žena (165). U našem probiru je prosječna starosna dob žena bila $60,7 \pm 5,99$ godina, a najviše je žena u probiru bilo u dobnoj skupini 65-69 godina (33,11%). Najveća učestalost intervalnog raka bila je u dobnim skupinama 55-59 i 65-69 godina (u obje

27,38%). Pokazali smo da nema statistički značajne razlike između stadija raka i dobi ($\chi^2=10,259$, broj stupnjeva slobode=8, $P=0,247$) te stoga ne možemo poduprijeti nalaze Lowery i suradnika.

Roman i suradnici (2017.) su prikupili podatke 42.928 žena u dobi od 50 do 69 godina iz dvogodišnjeg populacijskog programa probira na rak dojke u Španjolskoj provedenog u vremenu 1996.-2011. s praćenjem do prosinca 2012.. Pokazali su da žene s obiteljskom anamnezom raka dojke imaju povećan kumulativni rizik i za rak otkriven probirom i za intervalni rak. Ukazali su na potrebu stratifikacije žena u skladu s njihovim individualnim rizikom (72). U našem probiru je krvno srodstvo u krvnih srodnica u prvom koljenu bilo zastupljeno s 5,13%. Nismo dokazali statistički značajnu razliku između krvnog srodstva i raka (raka iz probira ili intervalnog raka) ($\chi^2=2,65$, broj stupnjeva slobode =2, $P=0,266$). Smatramo da razlog leži u nedostatku upisa 92% podataka o krvnom srodstvu sudionica probira. No, slažemo se s tvrdnjom Romana i suradnika da ženama s obiteljskom anamnezom treba ponuditi probir u skladu s njihovim individualnim rizikom. Blanch i suradnici nalaze da je učinak obiteljske anamneze veći u odnosu na pravi intervalni rak, u skladu s hipotezom da tumori u žena s obiteljskom anamnezom raka dojke rastu brže i agresivniji su. Pokazali su da je obiteljska anamneza raka dojke čimbenik rizika za razvoj pravog intervalnog raka, ali i raka s minimalnim mamografskim znakovima (45). U našem radu nismo promatrali vrstu intervalnog raka tijekom probira, kao niti povezanost intervalnog raka s drugim tumorima. Stoga naš rad ostavlja mogućnost daljnje nadogradnje kvalitete programa probira tim podacima.

Mann-Whitney U-testom je provjereno postoji li statistički značajna razlika nezavisnih varijabli i zavisne dihotomne kategorijske varijable (intervalni rak i rak iz probira). Kao rezultat Mann-Whitney U-testa je pokazano da je razlika između raka iz probira i intervalnog raka na razini značajnosti $P<0,05$, statistički značajna za varijable: visina ($Z=2,440$, $P=0,015$), tjelesna masa ($Z=-2,074$, $P=0,138$) i godina prve trudnoće ($Z=3,359$, $P=0,001$) (Tablica 48.). Univarijatna logistička regresija je provedena za svaku od nezavisnih varijabli (čimbenika rizika za rak dojke), kako bi se odredila jačina povezanosti i prediktivna vrijednost svake varijable zasebno. Kao zavisna varijabla je korištena dihotomna podjela žena, sudionica iz probira s rakom, na one s intervalnim rakom (Ca-Int) i na one s rakom iz probira (Ca-Scr). Za potrebe statističke obrade, intervalni je rak kodiran s nulom (0), a rak iz probira brojem jedan (1). Četiri varijable su statistički značajne na razini značajnosti $P=0,05$: gustoća dojki ($P<0,001$), godina prve trudnoće ($P=0,003$), hormonalna kontracepcija ($P=0,042$) i hormonalna nadomjesna terapija ($P=0,012$). Statističku značajnost potvrđuju i navedeni 95%-tni intervali pouzdanosti kod te četiri

varijable koji ne sadrže broj jedan, pa i prema tome zaključujemo da su te varijable statistički značajne (Tablica 49.). Kao rezultat logističkog modela za diskriminaciju između sudionica s rakom u probiru i sudionica s intervalnim rakom (Tablica 50.), tri su varijable identificirane kao statistički značajne unutar modela ($P \leq 0,05$). To su gustoća tkiva dojke ($P=0,038$), hormonalna nadomjesna terapija ($P=0,034$), te pozitivna anamneza o raku dojke u krvnih srodnica ($P < 0,001$). Varijable gustoća tkiva dojke i pozitivna anamneza o raku dojke u krvnih srodnica povećavaju izgleda da se radi o intervalnom raku, dok je hormonska nadomjesna terapija pozitivno povezana s rakom u probiru. To se može zaključiti na osnovu predznaka u modelu, naime, sudionice s intervalnim rakom su kodirane s 0, a kako gustoća tkiva dojke i pozitivna anamneza o raku dojke imaju negativne predznake to upućuje na povezanost s tom vrstom raka. Obrnuto, sudionice s rakom iz probira su kodirane s 1, a kako hormonalna nadomjesna terapija ima pozitivan predznak to povećava izgleda da se radi o toj vrsti raka. Omjeri izgleda (OR, engl. *odds ratio*) za varijable u logističkom modelu grafički su prikazani dijagramom šumica (engl. *Forest plot*) (Slika 10).

Iako su bile izdvojene kao statistički značajne u univarijatnoj logističkoj regresiji, varijable „Godina prve trudnoće“ i „Hormonalna kontracepcija“ u multivarijatnoj logističkoj regresiji nisu utvrđene kao statistički značajni čimbenici. Obrnuto od njih, varijabla „Pozitivna anamneza o raku dojke u krvnih srodnica“ nije bila statistički značajna u univarijatnoj logističkoj regresiji. Varijable „Gustoća dojke“ i „Hormonalna nadomjesna terapija“ su u obje navedene analize bile izdvojene kao statistički značajne varijable.

Nekonzistentnost između rezultata univarijatne i multivarijatne logističke regresije (166,167,168) je česta, a rješava se upravo primjenom kriterija za procjenu adekvatnosti modela (169,170,171,172,173,174), što je u našem radu parametar najmanje kompleksnosti, Cp-Mallowsov pokazatelj (175, 176, 177, 178, 179, 180) koji procjenjuje veličinu pristranosti koja se uvodi u odgovore predviđanja (181,182,183,184) i rezultira najučinkovitijim modelom (185). Svakako treba naglasiti da se rezultati logističkog modela ne mogu primijeniti na pojedinačnu sudionicu probira jer model opisuje vjerojatnost pripadanja pojedinoj skupini. Može se samo zaključiti da određena konstelacija varijabli povećava vjerojatnost pripadanja određenoj skupini raka. Međutim, na osnovu modela se mogu dati preporuke za pojedinačne sudionice probira. Krvno srodstvo i gustoća dojke upućuju na povećani rizik da se između dva mamografska snimanja utvrdi intervalni rak, ali i da je zbog većeg izgleda za rak iz probira potrebno provoditi liječnički nadzor sudionica koje koriste hormonsku nadomjesnu terapiju.

Sudionicama probira koje koriste hormonalnu nadomjesnu terapiju, a uz to imaju i veću gustoću tkiva dojki, trebalo bi preporučiti češće mamografske kontrole.

Varijabla „Korištenje hormonalne kontracepcije“ u završnom modelu nije bila statistički značajna, međutim P vrijednost manja od 0,1 (0,095), upućuje da bi i hormonalna kontracepcija mogla utjecati na povećani rizik od raka otkrivenog u probiru, ali ne i za intervalni rak.

Konkordantna ili c-statistika (naziva se i statistikom „podudarnosti“ ili c-indeksom) je najčešće korištena mjera dobrote prilagodbe modela koja pokazuje diskriminatornu sposobnost generaliziranog linearnog regresijskog modela (engl. *generalized linear regression*). C-statistika pokazuje koliko dobro će model dodijeliti veću vjerojatnost događaja (ili veći rizik) nasumce izabranom ispitaniku u kojeg se slučaj dogodio, odnosno manju vjerojatnost (ili manji rizik), ispitaniku u kojeg se slučaj nije dogodio (186). Za binarni ishod, c je jednak površini ispod ROC krivulje. Svaki rezultat koji uključuje 0,5 nije statistički značajan (187,188). Dobiveni model za diskriminaciju između sudionica s rakom u probiru i sudionica s intervalnim rakom ima površinu ispod ROC krivulje 0,658, s 95% granicama pouzdanosti od 0,602 do 0,713, stoga test možemo smatrati slabijim testom predviđanja.

Do sada je razvijen velik broj modela za predviđanje raka dojke. Točnost modela se izražava kalibracijskim i diskriminatornim parametrima. Kalibracija je statistička konzistentnost između predviđanja i realizacije, predviđanja (očekivane vjerojatnosti) i opaženih ishoda (191, 192).

Caetano i suradnici (2018) smatraju da je važno istaknuti da c-statistika mjeri samo diskriminaciju, a ne kalibraciju, što je suglasje između predviđenih (očekivanih) vjerojatnosti i stvarnih vjerojatnosti. Drugim riječima, model može pokazati dobru diskriminaciju, ali ako je samo mali broj bolesnika imao događaj od interesa (npr. samo polovica njih), tada c-statistika nije dobro mjerenje stvarne vjerojatnosti da je određeni bolesnik doživio događaj (188, 193, 194, 195).

U naš model smo uvrstili 789 sudionica s intervalnim rakom i 4,5 puta više sudionica s rakom iz probira, 3.530. U suglasju s pronađenom literaturom, rak je u prvom krugu probira, koji se je sastojao od tri ciklusa, pokazivao očekivane stope učestalosti, pa je tako rak otkriven u probiru bio najučestaliji u prvom ciklusu probira, 1633 (85,10%), dok je intervalni rak bio najučestaliji u trećem ciklusu probira, 293 (21,42%) (51, 148, 149). Kao što je ranije opisano u literaturi, učestalost intervalnog raka se je i u našem probiru postupno povećavala jer je u prvom ciklusu probira bila 286 (14,90%), a u drugom 210 (20,35%). Stope intervalnog raka u našem probiru bile su unutar poželjnih stopa iz Europskih smjernica za osiguranje kvalitete probira i dijagnoze raka dojke, prema kojima je „poželjna“ stopa intervalnog raka

manja od 30% tijekom prve godine nakon negativnog mamografskog probira, odnosno manja od 50% tijekom druge godine probira (17, 36, 43, 45, 69, 88).

Valjanost (validnost) je svojstvo metode mjerenja da mjeri ono što se njome namjerava izmjeriti. Ako su unutarnje prognostičke informacije slabe, predviđanja, čak i ako su nepristrana, neće omogućiti bolesnicima razdvajanje u klinički korisne prognostičke skupine. Suprotno tome, ako su prognostičke informacije jake, čak i pristrani model može donijeti klinički korisno razdvajanje.

Statistički valjan model je onaj koji prolazi sve odgovarajuće statističke provjere, uključujući dobrotu prilagodbe izvornog skupa podataka i nepristrano predviđanje na novom skupu podataka.

Klinički valjan model je onaj koji se uspješno primjenjuje na novom skupu podataka prema, o kontekstu ovisnim, statističkim kriterijima (196).

Kako se radilo o uvođenju programa probira na rak dojke u zemlji, te s njim povezanim organizacijskim izazovima, prilikom analize smo uočili da je nedostajalo dosta podataka u aplikaciji probira ili oni nisu bili upisivani na jedinstven način ili nisu slijedili uobičajene načine izvještavanja podataka o raku (TNM klasifikacija). Premda se radilo o podacima 472.395 žena, za prediktorske varijable: visina, tjelesna masa, godina nastupa menarhe, godina nastupa menopauze, godine korištenja hormonalne kontracepcije, godine korištenja hormonalne nadomjesne terapije, nedostajali su podaci u rasponu od 60-430.000. Nadalje, nije upisano 54.862 podatka o županiji. U više od 50% sudionica probira nije bio upisan podatak o stadiju raka ili anamnezi raka u krvnih srodnica.

Karakteristike modela u zavisnosti su s veličinom uzorka. U istraživanjima s relativno malim uzorcima i mnogo uključenih rizičnih čimbenika u model, postoji velika vjerojatnost uključivanja varijabli koje nisu važne i izostavljanja važnih varijabli. I, obratno, u istraživanjima s vrlo velikim uzorcima je vjerojatnije da će biti uključene statistički važne varijable bez kliničke važnosti (196).

Sama priroda raka dojke može uzrokovati slab učinak modela. Naime, različiti podtipovi raka dojke mogu imati različite čimbenike rizika ili slične čimbenike, ali različite učinke.

Većina prethodnih modela predviđanja raka dojke kombinirala je sve vrste raka dojke zajedno što bi moglo rezultirati oslabljenim učinkom čimbenika rizika (197).

U literaturi opisani čimbenici rizika, koji su uvršteni u model predviđanja raka dojke, mogu se pojaviti i u raku iz probira i u intervalnom raku.

Analizom podataka probira smo pokazali da dva čimbenika rizika u našem probiru nisu slijedila u literaturi opisane obrasce povezanosti s intervalnim rakom. Navodi iz literature opisuju veću pojavnost

i izrazito agresivniji fenotip intervalnog raka kod žena s izuzetno visokom (46, 78, 137) ili izuzetno niskom gustoćom dojke (47, 48, 70). U našem je probiru u obje vrste raka bila najzastupljenija gustoća tkiva dojke „25-50%“ (intervalni rak 47,84% u odnosu na rak iz probira 44,49%), dok je najmanje bila zastupljena gustoća tkiva dojke „50-75“ (intervalni rak 17,04% u odnosu na rak iz probira 12,48%). Razlika između gustoće dojke i raka bila je statistički značajna ($\chi^2=19,20$, broj stupnjeva slobode=2, $P<0,001$).

Predikcijska varijabla obiteljska anamneza, odnosno rak u krvne srodnice u prvom koljenu, također nije slijedila u literaturi opisanu povezanost s intervalnim rakom, koja raste s brojem oboljelih srodnica (45 62, 63, 72, 78, 83). Naime, u našem je probiru u obje vrste raka, intervalnom i raku iz probira, bilo najzastupljenije prvo koljeno krvnog srodstva (18% intervalni rak u odnosu na 82% rak iz probira). χ^2 test nije pokazao statistički značajnu razliku između krvnog srodstva i raka ($\chi^2=2,65$, broj stupnjeva slobode=2, $P=0,266$).

Interesantna za razmatranje je bila i varijabla „Korištenje hormonalne kontracepcije“ koju smo uvrstili u završni model. Jedan argument za to bio je rezultat χ^2 testa kojim smo u našem probiru utvrdili postojanje statistički značajne razlike između korištenja hormonalne kontracepcije i raka ($\chi^2=4,21$, broj stupnjeva slobode=1, $P=0,040$) (Tablica 42.). Drugi argument su bili literaturni podaci o utjecaju hormonalne kontracepcije na rizik od raka dojke koji su dvojaki jer su nalazi istraživanja različitih autora oprečni. S jedne strane se iznose argumenti da HK uzrokuje povećani rizik za rak dojke (123, 124, 125), a s druge strane se ta povezanost negira (126, 128). Iako varijabla „Korištenje hormonalne kontracepcije“ nakon testiranja u našem završnom modelu nije bila statistički značajna, P vrijednost manja od 0,1 (0,095), upućuje da bi i hormonalna kontracepcija mogla utjecati na povećani rizik od raka dojke otkrivenog u probiru, ali ne i za intervalni rak.

Mann-Whitney U-test (Ca-Sc u odnosu na Ca-Int) je pokazao da je razlika između raka iz probira i intervalnog raka bila statistički značajna za svaku od triju nezavisnih predviđajućih varijabli: visina, tjelesna masa i godina prve trudnoće. Ukoliko visinu i tjelesnu masu promotrimo kao rizični čimbenik za razvoj raka, BMI, rezultat je u skladu s literaturom (101, 102, 103, 105), jednako kao i za godinu prve trudnoće (116, 117, 118, 119, 120, 121) i ide u prilog našem promišljanju o izboru varijabli za model.

Varijable „Gustoća dojke“ i „Hormonalna nadomjesna terapija“, koje se prema literaturi povezuje s rizikom za razvoj raka dojke i dalje su predmet zanimanja istraživača raka dojke. One su i u univarijantnoj i u multivarijantnoj logističkoj regresiji bile izdvojene kao statistički značajne varijable, te su

u skladu s literaturnim navodima o gustoći dojke (46, 47, 78, 140, 161) i hormonskoj nadomjesnoj terapiji (45, 62, 63, 162), kao i o njihovoj međusobnoj povezanosti (8, 71, 159, 161, 163).

U multivarijantnoj logističkoj regresiji statistički značajnom se je pokazala i varijabla „Pozitivna anamneza o raku dojke u krvnih srodnica“ koju smo bili uvrstili u model unatoč tome što χ^2 test nije pokazao na postojanje statistički značajne razlike između krvnog srodstva i raka ($\chi^2=2,65$, broj stupnjeva slobode=2, $P=0,266$) (Tablica 45.), a statistička značajnost nije bila potvrđena niti univarijantnom logističkom regresijom. Izazov nam je predstavljala činjenica da je unatoč malom broju slučajeva intervalnog raka (789) u odnosu na rak iz probira (3530) te nedostatak 434.244 od 472.395 podatka o krvnom srodstvu, u obje je vrste raka bilo najzastupljenije „prvo koljeno krvnog srodstva“ (18% (N=39) intervalni rak u odnosu na rak iz probira 82% (N=178)). Osim toga, i literatura ističe krvno srodstvo kao značajan rizičan čimbenik za rak dojke (45, 72, 77, 78, 83, 84).

Većina modela za predviđanje raka dojke je loša glede diskriminatorne točnosti s medijanom c-statistike od 0,63 (raspon 0,53 do 0,66) u postavkama u kojima su modeli razvijeni (tj. unutarnja provjera valjanosti) i 0,59 (raspon 0,56 do 0,63) u postavkama u kojima su modeli usvojeni (tj. vanjska provjera valjanosti) (197). Prije primjene modela u kliničkoj praksi potrebno je bolje razumijevanje karakteristika, uključujući snage i ograničenja svakog modela predviđanja (197). Prema Steyerbergeru i suradnicima (2010.) i onaj model koji vrši dobru diskriminaciju (predviđanje ishoda) može biti beskoristan ukoliko je granica za donošenje kliničke odluke izvan raspona predviđanja koje model pruža. I obrnuto, model koji ima slabu sposobnost predviđanja ishoda, može biti klinički koristan ukoliko klinička odluka nema čvrstu osnovu za izbor, obje su opcije jednako vjerojatne, a granica je točno usred distribucije predviđenih rizika (187). Osjetljivost testa jest njegova sposobnost da točno identificira oboljele osobe, odnosno vjerojatnost pozitivnog rezultata testa ako je osoba bolesna. Specifičnost testa jest sposobnost testa za točno identificiranje zdravih osoba (198).

Kao što je ranije spomenuto, u našem probiru nisu bile praćene vrste intervalnog raka i stoga nije poznato koliko ih je bilo lažno negativnih, koji su bili propušteni a koji su se potom razvili u intervalni rak. Stoga se to može smatrati ograničenjem ovog istraživanja. U skladu s tim razmišljanjima, Houssami i Hunter (2017.), su uz čimbenike koji su uvršteni u ovaj model, (obiteljska anamneza, visoka mamografska gustoća dojke, trenutna upotreba hormonalne nadomjesne terapije), kao čimbenike povezane s povećanim rizikom za intervalni rak dojke u žena u probiru, naveli mlađu dob žene, jer djelomično odražava zbunjujući učinak gustoće dojki, i prethodni lažno pozitivan mamogram. Prema

autorima, retrospektivni mamografski pregled intervalnog raka dojke u istraživanjima otkriva da većinu intervalnog raka čine pravi intervalni ili okultni rak koji nisu bili vidljivi na početnom mamografskom snimku. Utvrdili su da se 20-25% intervalnog raka dojke klasificira kao propušteni (lažno negativni) (43). Slične vrijednosti za propušteni intervalni rak naveli su i Carbonaro i suradnici (2014.) u svom radu koji je bio obuhvatio 86.276 mamograma (2001.-2006.). Pritom je zabilježeno 476 slučajeva raka otkrivena probirom i 145 slučajeva intervalnog raka (od kojih 10 DCIS). Od 145 slučajeva intervalnog raka, 130 ih je bilo miješanih karakteristika, a od njih je 55% (71/130) bio pravi intervalni rak, 24% (31/130) intervalni rak s minimalnim znakovima dok je 22% (28/130) slučajeva intervalnog raka bilo propušteno (86). Fong i suradnici (2014.) su u svom istraživanju pokazali da je prognoza za smrtnost od pravog intervalnog raka slična onoj za rak otkriven probirom, dok je za lažno negativni rak, daleko lošija (67).

Anothaisintawee i suradnici (2012.) su proveli sustavni pregled prethodnih modela predviđanja rizika za rak dojke. Kao najznačajnije modele, koje su naknadno modificirali drugi istraživači, izdvojili su Gailov (tzv. „referentni”) i Rosner - Colditzov model. Kalibracijski učinak, odnosno točnost ili valjanost predviđanja tih modela bila je slična Gailovom modelu, s medijanom očekivanih i opaženih vrijednosti (omjer očekivanih i opaženih vrijednosti, E/O, engl. *expected/observed ratio*) od 1,04 (raspon 0,790-1,12). Učinak je bio slab do prihvatljiv glede diskriminativne valjanosti (sposobnosti razdvajanja), s medijanom c-statistike od 0,59 (raspon 0,57-0,67). Modifikaciju Gailovog modela, uvrstivši u njega dodatni predviđajući čimbenik, gustoću tkiva dojke, su napravili Tice i suradnici 2005.g., ali je napredak u diskriminacijskoj valjanosti bio vrlo malo poboljšán, s rezultatom c-statistike od 0,67 (95% CI 0,65-0,68) do 0,68 (95% CI 0,66-0,70). Isti autori su dodavanjem nalaza citologije iz aspirata u model postigli neznatan napredak, s rezultatom c-statistike od 0,62 do 0,64. Chen i suradnici su u Gailov model dodali varijable gustoću tkiva dojke i tjelesnu masu a izuzeli su dob menarhe. Model je imao veću sposobnost diskriminacije od Gailovog, uz c-statistiku od 0,643 u odnosu na 0,596. Novotny i suradnici su dodali četiri varijable: obiteljska anamneza bilo kojeg raka u srodnika u prvom koljenu, anamneza upale dojke, indeks tjelesne mase i paritet. Navodno je njihov model bio točniji od Gailovog ali nije bilo izvještaja o c-statistici. Chlebowski i suradnici su u Gailov model uključili pet rizičnih čimbenika: dojenje, pušenje, alkohol, fizičku aktivnost, hormonalnu nadomjesnu terapiju. C-statistika modela je bila 0,61 (95% CI 0,59-0,63). Tice i suradnici su napravili još jedan model predviđanja 2008. g. Iz Gailovog referentnog modela su preuzeli samo tri rizična čimbenika: dob, obiteljsku anamnezu raka dojke i anamnezu biopsije dojke, a dodali su rasu i gustoću tkiva dojke. Točnost modela bila je veća u odnosu na Gailov model s

c-statistikom od 0,66 (95% CI; 0,651-0,669) u odnosu na 0,613 (95% CI; 0,604-0,622). Kalibracijska učinkovitost bila je dobra s E/O omjerom od 1,03 (95% CI 0,94-1,01). Rosner-Colditzov model (1996.) počiva na pretpostavci da je razvoj raka dojke usko povezan sa starenjem tkiva dojke, pa su u model uključili uz to vezane čimbenike rizika: trenutnu dob, dob menarhe, dob kod prvorodenog živog djeteta, dob naknadnih poroda i dob menopauze. Točnost predviđanja modela bila je dobra s E/O omjerom od 1 (95% CI; 0,93-1,07), ali uz slabu diskriminatornu valjanost uz c-statistiku od 0,57 (95% CI; 0,55-0,59). Colditz i suradnici su 2000. godine u referentni Rosner-Colditzov model dodali još šest čimbenika rizika (anamneza benigne bolesti dojke, vrsta menopauze, upotreba hormonalne nadomjesne terapije, tjelesna masa, visina i unos alkohola). Nije izviješteno o učinku modela. Rockhill i suradnici su validirali taj model i našli sličan učinak u kalibraciji, E/O omjer 1,01, uz 95% CI 0,94-1,09), ali poboljšanje u diskriminaciji (c-statistika 0,64, 95% CI 0,62-0,66 u odnosu na 0,57, 95% CI 0,55-0,59).

Većina modela relativno loše prepoznaje razlike (diskriminacija) kako kod unutarnje tako i vanjske validacije. Slaba diskriminacijska točnost (engl. *discriminatory accuracy*) postojećih modela mogla bi biti posljedica nedostatka znanja o čimbenicima rizika, heterogenih podtipova raka dojke i različite raspodjele čimbenika rizika između populacija. Uz to, sama c-statistika podudarnosti nije osjetljiva na mjerenje poboljšanja diskriminacije. Stoga bi se trebalo razmotriti novu metodu kao što je mrežni reklasifikacijski index (engl. *net reclassification index*) kako bi se procijenilo poboljšanje izvedbe novorazvijenog modela. Sustavni je pregled Anothaisintawee i suradnika sugerirao da su izvještavanja o istraživačkim metodama i rezultatima istraživanja predviđanja rizika od raka dojke imala odstupanja. Ne postoje posebne preporuke za izvještavanje o istraživanjima u ovom području (187, 197).

Britansko istraživanje iz 2001. godine na 160.195 žena je otkrilo da 89% žena kojima je dijagnosticiran rak dojke nije imalo obiteljsku srodnicu u prvom koljenu s rakom dojke. Zaključak istraživanja bio je da bi program usmjeren isključivo na rano otkrivanje raka dojke u žena sa zahvaćenom srodnicom u prvom koljenu, u svim dobnim skupinama i u svim zemljama propustio otkriti rak u velike većine žena koje razviju bolest (79). Prevalenciju obiteljske anamneze i gustog tkiva dojki analizirali su Price i suradnici u žena u dobi od 40-49 godina s rakom dojke otkrivenim probirom. Otkrili su da 66% svih bolesnica s rakom dojke otkrivenim probirom nije imalo srodnicu u prvom koljenu s rakom dojke ili izuzetno gusto tkivo dojke, pa bi 66% raka dojke otkrivenog probirom imalo odgođenu dijagnozu primjenom ove strategije. Odgađanje početka ili smanjenje učestalosti mamografskog probira za žene

koje ne ispunjavaju uvjete za restriktivne pristupe probirima temeljenim na riziku vjerojatno će rezultirati odgodom otkrivanja raka kod njih (199).

Nijedan model nije prikladan za sve podskupine opće populacije. Za provođenje kliničkih odluka potreban je daljnji razvoj alata za predviđanje rizika koji su općenitiji i jednostavniji za upotrebu (16). Prema Olsson i Olsson (2020.), hormonalna stimulacija tkiva dojke ima važnu ulogu u razvoju raka dojke. Trenutni modeli za predviđanje rizika od raka dojke ne uključuju direktne mjere karakteristika menstrualnog ciklusa, iako se istražuju učinci mogućih surogatnih pokazatelja, kao što je dob menarhe i menopauze, paritet i vrijeme dojenja. Predlažu da se u buduće modele predviđanja rizika uključe duljina menstrualnog ciklusa, njihova redovitost, broj ciklusa prije prve iznesene trudnoće i broj ciklusa tijekom života (115). Autier i Boniol (2018.) predlažu praćenje visokorizičnih žena korištenjem magnetske rezonancije, sa ili bez ostalih slikovnih tehnika (npr. mamografija ili ultrazvuk), dopuštajući nekoliko slučajeva intervalnog raka u godini nakon probira (8). Stone (2018.) sugerira da programi probira za rak dojke ne trebaju rutinski mjeriti mamografsku gustoću, odnosno ne treba je koristiti izolirano kao alat za provjeru u identifikaciji žena s visokim (ili malim) rizikom od raka dojke. Slično tome, sugerira se da se obiteljska anamneza ne smije koristiti izolirano, jer većina žena s ranim početkom raka dojke nema obiteljsku anamnezu bolesti. Zalaže se za prilagođeni program probira za koji smatra da može biti učinkovitiji i djelotvorniji način otkrivanja raka dojke. Svrha takvog programa je da se ženama mogu preporučiti različite strategije probira na temelju njihovih individualnih čimbenika rizika. Pritom misli na izmjenu intervala probira ili dopunski probir magnetskom rezonancijom ili ultrazvukom. Na taj način bi se smanjio broj slučajeva raka lošije prognoze koji se svake godine propuštaju i povećala vjerojatnost ranog otkrivanja bolesti u asimptomatskih žena te, u konačnici, smrtnosti od raka dojke (137).

Nguyen i suradnici (2020.) su izradili model predviđanja rizika za intervalni rak dojke. Prema njihovim saznanjima ne postoji valjani model predviđanja rizika za ovaj tip raka. Unutar kolaborativnog kohortnog istraživanja u Melbournu „*Collaborative Cohort Study*“, proveli su ugniježđeno istraživanje slučaja i kontrola na 168 bolesnica s intervalnim rakom dojke i 498 odgovarajućih kontrolnih ispitanica. Indeks tjelesne mase (BMI) i obiteljska anamneza o prvom stupnju krvnog srodstva s rakom dojke, dobiveni putem upitnika, bili su uključeni u model. Umjesto BI-RADS alata, za mjerenje gustoće tkiva dojke koristili su softver CUMULUS i tzv. dobi prilagođeno starenje tkiva dojke (engl. *age-adjusted breast tissue aging*), kao novu mjeru izloženosti estrogenu i progesteronu temeljenu na Pikeovom modelu. Korištena je uvjetna logistička regresija za procjenu omjera izgleda (OR) za binarni faktor i za svaku

kontinuiranu varijablu te promjena u izgledima po standardnoj devijaciji te varijable nakon što je ona bila prilagođena (OPERA). Veća povezanost s rizikom za intervalni rak uočena je za neprilagođeni postotak gustoće tkiva dojke (OPERA=1,99; AUC=0,66), koja je porasla nakon prilagodbe za dob i BMI (OPERA=2,26; AUC=0,70), te za obiteljsku anamnezu (OR=2,70; AUC=0,56). Kada su uklopljena posljednja dva čimbenika i njihove multiplikacijske interakcije sa dobi prilagođenom starenju tkiva dojke ($P=0,01$ odnosno $0,02$), AUC je porastao na $0,73$ (95% CI $0,69-0,77$), što je ekvivalentno deveterostrukom interkvartilnom omjeru rizika. Zaključili su, da bi se u usporedbi s korištenjem samo gustoće tkiva dojke, diskriminacija rizika za intervalni rak dojke mogla udvostručiti korištenjem gustoće tkiva dojke, BMI, pozitivne obiteljske anamneze i hormonske izloženosti. Navode da njihov model poboljšava predviđanje rizika i kliničke preporuke za postupke u probiru na rak dojke, upozoravajući žene s gustim tkivom dojke i njihove liječnike na povećani rizik od razvoja intervalnog raka dojke. Rosner i suradnici su potvrdili ovaj model i proširili ga uključivši u njega jedan ili više poroda u terminu. Važan je i zaključak da se rizične povezanosti gustoće tkiva dojke prilagođene dobi, BMI i obiteljske anamnezi kombiniraju multiplikativno. Glede apsolutnog rizika od intervalnog raka, pozitivna obiteljska anamneza je važnija kod veće gustoće tkiva dojke. Autori smatraju da bi se odluke o načinu korištenja modela za informiranje budućeg probira i korištenju drugih modaliteta probira trebale temeljiti na apsolutnom riziku, a ne samo na relativnom riziku, te je stoga model za dobno-specifičnu incidenciju intervalnog raka potrebno izraditi specifično za populaciju koja će biti podvrgnuta probiru. Prema autorima, slabosti ovog istraživanja su relativno mala veličina uzorka i vjerojatnost da je diskriminacija rizika precijenjena te postoji potreba za neovisnom replikacijom. Osim toga, nalazi su se temeljili na mamografima na filmu koji se možda se ne odnose na digitalne mamografije, a model su temeljili na informacijama prikupljenim u prosjeku 5-6 godina prije dijagnoze, pa je vjerojatno da bi gradijenti rizika mogli biti još veći da su predviđanja bila u intervalu od 2 godine nakon negativnog pregleda. U kontekstu obiteljske anamneze, nisu imali informacije o genetskom riziku (200, 201).

Jakosti našeg modela predviđanja su u tome što se on temelji na podacima iz stvarnog svijeta, a vremenski kriterij za intervalni rak strogo je poštovan. Smatramo da su tri ciklusa probira razuman vremenski okvir za pojavu intervalnog raka te primjenu konkordantne statistike.

Model je najprikladniji za primjenu u hrvatskoj populaciji žena jer su identificirani dostupni čimbenici rizika za nastanak intervalnog raka iz probira u našoj populaciji, ali se uz poznavanje specifične epidemiološke slike može i šire primijeniti.

Razmotrili smo i ograničenja našeg modela. Povijesno gledano, retrospektivna istraživanja su imala značajan utjecaj na kliničku praksu kada je riječ o povezanosti između čimbenika rizika i ishoda (npr. povezanost pušenja i raka pluća) (202). Naše istraživanje je retrospektivna analiza probira i njezin dizajn implicira da ne postoji pristranost odabira. Zbog činjenice da je veća vjerojatnost da su žene s obiteljskom anamnezom raka dojke motiviranije za sudjelovanje u probiru, ista bi mogla biti zbunjujući čimbenik pri ekstrapolaciji rezultata na cijelu populaciju žena u zemlji. Nadalje, varijable u aplikaciji probira bile su unaprijed određene i time je bio ograničen izbor varijabli koje smo mogli koristiti za izgradnju modela predviđanja. Nepotpunost nekih podataka bila je očita jer je program probira na rak dojke bio na samom početku te su s tim bili povezani početni izazovi u obradi podataka. Kao alat za procjenu gustoće tkiva dojke koristio se je BI-RADS sustav koji uključuje subjektivnost radiologa u prosudbi i mogućnost lažno negativnih mamografija, unatoč dvostrukog očitavanja. Intervalni rak nije bio klasificiran. Model nije testiran na drugoj sličnoj populaciji.

7. ZAKLJUČCI

1. Kvaliteta podataka upisanih u aplikaciju Nacionalnog programa ranog otkrivanja raka dojke bila je nedostatna za sveobuhvatnu procjenu pokazatelja učinkovitosti programa. Analizom je uočen nedostatak podataka u aplikaciji, podaci nisu bili upisivani na jedinstven način ili nisu slijedili uobičajene načine izvještavanja podataka o raku. Kvaliteta podataka je rezultat unaprijed postavljenih standarda kvalitete vezanih uz upis podataka, koji u vrijeme provođenja prva tri ciklusa nisu bili uspostavljeni.
2. Epidemiološki pokazatelji praćenja učinkovitosti programa probira, osim stope intervalnog raka, pokazuju da je potrebno ulagati dodatne napore za postizanje prihvatljivih razina iz Europskih smjernica za osiguranje kvalitete probira i dijagnostike raka dojke.
3. Stope intervalnog raka u Republici Hrvatskoj nalaze se unutar poželjnih stopa iz Europskih smjernica za osiguranje kvalitete probira i dijagnostike raka dojke.
4. Usporedbom stadija intervalnog raka i raka otkrivenog u probiru, pokazano je da su obje vrste raka najčešće bile otkrivene u početnom stadiju i da je u obje vrste raka bila najmanja učestalost oblika raka s metastazama.
5. Usporedbom učestalosti stadija intervalnog raka i raka otkrivenog u probiru, nađeno je da je u početnom stadiju učestalost raka iz probira bila veća od učestalosti intervalnog raka (65,03% u odnosu na 58,45%). Učestalost raka proširenog u limfne čvorove je bila veća kod intervalnog raka od učestalosti raka iz probira (37,90% u odnosu na 33,43%), kao i raka s metastazama (3,65% u odnosu na 1,54%)
6. Hipoteza prema kojoj je pozitivna anamneza o raku dojke u krvnih srodnica značajan predviđajući čimbenik nastanka intervalnog raka u populaciji žena Republike Hrvatske potvrđena je kroz razvoj modela za predviđanje intervalnog raka u populaciji žena Republike Hrvatske.
7. Razlika između sudionica s rakom u probiru i sudionica s intervalnim rakom je modelirana upotrebom multivarijatne logističke regresije. Unutar modela predviđanja su identificirane tri varijable kao statistički značajne ($P \leq 0,05$). To su gustoća tkiva dojke ($P = 0,038$), hormonalna nadomjesna terapija ($P = 0,034$), te pozitivna anamneza o raku dojke u krvnih srodnica ($P < 0,001$).
8. Postojanje anamnestičkog podatka o raku dojke u krvnih srodnica i gustoća dojke upućuju na povećani rizik da se između dva mamografska snimanja utvrdi intervalni rak, te treba promišljati o

probiru temeljenom na individualnom riziku (izmjena intervala probira ili dopunski probir magnetskom rezonancijom ili ultrazvukom).

9. Zbog većeg izgleda za rak iz probira preporuka je provođenje liječničkog nadzora sudionica koje koriste hormonsku nadomjesnu terapiju. Sudionicama probira koje koriste hormonalnu nadomjesnu terapiju, a uz to imaju i veću gustoću tkiva dojki, trebalo bi preporučiti češće mamografske kontrole.
10. Dobiveni model za diskriminaciju između sudionica s rakom u probiru i sudionica s intervalnim rakom možemo smatrati slabijim modelom predviđanja intervalnog raka dojke, što je u skladu s rezultatima sustavnog pregleda prethodnih modela predviđanja rizika za rak dojke koji je pokazao da je većina modela za predviđanje raka dojke loša glede diskriminatorne točnosti s medijanom c-statistike od 0,63 (raspon 0,53-0,66), što može biti posljedica same prirode raka dojke, nedostatka znanja o svim čimbenicima rizika (genetičkim, biheviornalnim, epigenetičkim), heterogenih podtipova raka dojke i različite raspodjele čimbenika rizika između populacija.
11. Upravo zbog različite raspodjele čimbenika rizika između populacija, ovaj model predviđanja intervalnog raka je najprikladniji za populaciju žena u Republici Hrvatskoj jer su u njega uključene varijable izvedene iz podataka dobivenih na populaciji hrvatskih žena, no može se primijeniti i na drugim populacijama ukoliko se u njega uvrste varijable specifične za populaciju žena kod koje se predviđa rizik.
12. Bolje razumijevanje mehanizama čimbenika rizika za rak dojke, kao i novootkrivenih čimbenika rizika (čimbenici okoliša, dostupnost zdravstvene skrbi i njezina kvaliteta, komorbiditet, genetičke predispozicije, čimbenici stila života, posebice alkohol i pušenje), može se koristiti za poboljšanje modela predviđanja rizika za intervalni rak dojke.

8. SAŽETAK

Razvoj modela za predviđanje intervalnoga raka dojke na temelju pokazatelja Nacionalnoga programa ranog otkrivanja raka dojke u Republici Hrvatskoj

Cilj rada bio je razvoj modela za predviđanje intervalnoga raka dojke na temelju pokazatelja učinkovitosti Nacionalnog programa za rano otkrivanje raka dojke u Republici Hrvatskoj. U izradi rada su korišteni anonimizirani podaci žena odazvanih na mamografiju u prva tri ciklusa programa probira. Metodologijom povezivanja podataka s Registrom za rak ukupno je otkriveno 789 žena s intervalnim rakom i 3530 žena s rakom iz probira. Razlika između sudionica s rakom otkrivenim u probiru i sudionica s intervalnim rakom je modelirana upotrebom multivarijatne logističke regresije. Logističkim modelom za diskriminaciju između sudionica s rakom u probiru i sudionica s intervalnim rakom kao statistički značajne unutar modela ($P \leq 0,05$) identificirane su varijable: gustoća tkiva dojke ($P=0,038$), hormonalna nadomjesna terapija ($P=0,034$), te pozitivna anamneza o raku dojke u krvnih srodnica ($P<0,001$). Premda model možemo smatrati slabijim predviđajućim testom, što je u skladu sa sustavnim pregledom prethodnih modela predviđanja rizika za rak dojke, prednost modela jest da se temelji na podacima iz stvarnog svijeta, strogo je poštovan vremenski kriterij za intervalni rak, a tri ciklusa probira su razuman vremenski okvir za pojavu intervalnog raka. Model je najprikladniji za primjenu u hrvatskoj populaciji žena jer su u njoj identificirani čimbenici rizika za nastanak intervalnog raka, ali se uz prilagodbu može primijeniti i u drugim populacijama.

9. SUMMARY

Development of a model for predicting interval breast cancer based on the indicators of the National Program for Early Detection of Breast Cancer in the Republic of Croatia

Romana Tandara Haček, 2024.

The goal of this study was to develop a model for predicting interval breast cancer as an indicator of the effectiveness of Croatia's National Breast Cancer Early Detection Program. The study used anonymized data from women who had mammograms throughout the first three cycles of the program. Data linking methodology to the Cancer Registry identified 789 women with interval and 3530 women with screen detected cancer. Multivariate logistic regression was used to model the differences between them. Three variables were found to be statistically significant in the model: breast tissue density ($P=0.038$), hormone replacement therapy ($P=0.034$) and a positive history of breast cancer in blood relatives ($P<0.001$). Although the model can be considered a weaker predictive test, which is consistent with a systematic review of previous breast cancer risk prediction models, the model's advantage is that it is based on real-world data, strictly adhering to the interval cancer time criterion, and using three screening cycles, which is an adequate time frame for interval cancer incidence. The model is best suited for usage in the Croatian female population because risk factors for the occurrence of interval cancer have been identified, but it can be applied to other populations with adaptations.

10. POPIS LITERATURE

1. Ministarstvo zdravstva i socijalne skrbi. (2006) Nacionalni program ranog otkrivanja raka dojke. [Online] Dostupno na: <https://zdravlje.gov.hr/UserDocsImages/dokumenti/Programi,%20projekti%20i%20strategije/Nacionalne%20program%20ranog%20otkrivanja%20raka%20dojke.pdf> [Pristupljeno: 10. srpnja 2020.
2. 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. doi: 10.1093/annonc/mdm481. Epub 2007 Nov 17. PMID: 18024988.
3. Supe Parun A. Dostupni i očekivani pokazatelji provedbe programa probira u Nacionalnom programu ranog otkrivanja raka dojke. [PowerPoint presentation]. Twinning project HR 14 IB SO 01. [updated 2017 Feb 2; cited 2016 Feb 17]. Available from: croscreening.hzjz.hr/wp-content/.../4/National-program-breast-cancer-TF15.2.pptx
4. Autier P, Boniol M, La Vecchia C, Vatten L, Gavin A, Héry C, i sur. Disparities in breast cancer mortality trends between 30 European countries: retrospective trend analysis of WHO mortality database. *BMJ.* 2010 Aug 11;341:c3620. doi: 10.1136/bmj.c3620. Erratum in: *BMJ.* 2010;341:c4480. LaVecchia, Carlo [corrected to La Vecchia, Carlo]. PMID: 20702548; PMCID: PMC2920378.
5. Lönnberg S, Šekerija M, Malila N, Sarkeala T, Leja M, Májek O, i sur. Cancer screening: policy recommendations on governance, organization and evaluation of cancer screening. In: Albrecht T, Kiasuwa R, Van den Bulcke M, editors. *European Guide on Quality Improvement in Comprehensive Cancer Control* [Internet]. Ljubljana : National Institute of Public Health Slovenia; 2017 [pristupljeno 12.12.2017.] str. 39-76. Dostupno na: https://cancercontrol.eu/archived/uploads/images/Guide/pdf/CanCon_Guide_FINAL_Web.pdf
6. Tabár L, Vitak B, Chen TH, Yen AM, Cohen A, Tot T, i sur. Swedish two-county trial: impact of mammographic screening on breast cancer mortality during 3 decades. *Radiology.* 2011 Sep;260(3):658-63. doi: 10.1148/radiol.11110469. Epub 2011 Jun 28. PMID: 21712474.
7. Zielonke N, Gini A, Jansen EEL, Anttila A, Segnan N, Ponti A, i sur; EU-TOPIA consortium. Evidence for reducing cancer-specific mortality due to screening for breast cancer in Europe: A systematic review. *Eur J Cancer.* 2020 Mar;127:191-206. doi: 10.1016/j.ejca.2019.12.010. Epub 2020 Jan 10. PMID: 31932175.
8. Autier P, Boniol M. Mammography screening: A major issue in medicine. *Eur J Cancer.* 2018 Feb;90:34-62. doi: 10.1016/j.ejca.2017.11.002. Epub 2017 Dec 20. PMID: 29272783.

9. Autier P, Boniol M, Koechlin A, Pizot C, Boniol M. Effectiveness of and overdiagnosis from mammography screening in the Netherlands: population based study *BMJ* 2017; 359: j5224 doi:10.1136/bmj.j5224
10. Autier P, Boniol M, Smans M, Sullivan R, Boyle P. Observed and Predicted Risk of Breast Cancer Death in Randomized Trials on Breast Cancer Screening. *PLoS One*. 2016 Apr 21;11(4):e0154113. doi: 10.1371/journal.pone.0154113. PMID: 27100174; PMCID: PMC39680.
11. Miller AB, Wall C, Baines CJ, Sun P, To T, Narod SA. Twenty five year follow-up for breast cancer incidence and mortality of the Canadian National Breast Screening Study: Randomised screening trial. *BMJ*. 2014;348(February):1–10.
12. Kopans DB. The Canadian National Breast Screening Studies are compromised and their results are unreliable. They should not factor into decisions about breast cancer screening. *Breast Cancer Res Treat*. 2017 Aug;165(1):9-15. doi: 10.1007/s10549-017-4302-9. Epub 2017 May 20. PMID: 28528449.
13. Iwamoto Y, Kaucher S, Lorenz E, Bärnighausen T, Winkler V. Development of breast cancer mortality considering the implementation of mammography screening programs - a comparison of western European countries. *BMC Public Health*. 2019 Jun 26;19(1):823. doi: 10.1186/s12889-019-7166-6. PMID: 31242882; PMCID: PMC6595700.
14. Duffy SW, Tabár L, Yen AM, Dean PB, Smith RA, Jonsson H, i sur. Mammography screening reduces rates of advanced and fatal breast cancers: Results in 549,091 women. *Cancer*. 2020 Jul 1;126(13):2971-2979. doi: 10.1002/cncr.32859. Epub 2020 May 11. PMID: 32390151; PMCID: PMC7318598.
15. Le TTT, Adler FR. Is mammography screening beneficial: An individual-based stochastic model for breast cancer incidence and mortality. *PLoS Comput Biol*. 2020 Jul 6;16(7):e1008036. doi: 10.1371/journal.pcbi.1008036. PMID: 32628726; PMCID: PMC7365474.
16. Lee CS, Sickles EA, Moy L. Risk Stratification for Screening Mammography: Benefits and Harms. *AJR Am J Roentgenol*. 2019 Feb;212(2):250-258. doi: 10.2214/AJR.18.20345. Epub 2018 Dec 17. PMID: 30557052.
17. European Commission, Directorate-General for Health and Consumers, Broeders M, Wolf C, Perry N. *European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis*. Publications Office; 2006. Available from:<https://www.euref.org/european-guidelines/4th-edition>.
18. Gøtzsche PC, Jørgensen KJ. Screening for breast cancer with mammography. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Jun 4;2013(6):CD001877. doi: 10.1002/14651858.CD001877.pub5. PMID: 23737396; PMCID: PMC6464778.
19. Mikkelsen EM, Njor SH, Vejborg I. Danish Quality Database for Mammography Screening. *Clin*

- Epidemiol. 2016 Oct 25;8:661-666. doi: 10.2147/CLEP.S99467. PMID: 27822113; PMCID: PMC5094619.
20. Martos MC, Saurina C, Feja C, Saez M, Burriel MC, Barceló MA, i sur. Accurately estimating breast cancer survival in Spain: cross-matching local cancer registries with the National Death Index. *Rev Panam Salud Publica*. 2009 Jul;26(1):51-4. doi: 10.1590/s1020-49892009000700008. PMID: 19814882.
 21. Klabunde CN, Ballard-Barbash R; for the International Breast Cancer Screening Network. Evaluating Population-Based Screening Mammography Programs Internationally. *Semin Breast Dis*. 2007 Jun;10(2):102-107. doi:10.1053/j.sembd.2007.09.007. PMID:18516278; PMCID: 2390929.
 22. Klabunde CN, Sancho-Garnier H, Taplin S, Thoresen S, Ohuchi N, Ballard-Barbash R; International Breast Cancer Screening Network. Quality assurance in follow-up and initial treatment for screening mammography programs in 22 countries. *Int J Qual Health Care*. 2002 Dec;14(6):449-61. doi: 10.1093/intqhc/14.6.449. PMID: 12515331.
 23. Løberg M, Lousdal ML, Bretthauer M, Kalager M. Benefits and harms of mammography screening. *Breast Cancer Res*. 2015 May 1;17(1):63. doi: 10.1186/s13058-015-0525-z. PMID: 25928287; PMCID: PMC4415291.
 24. Marmot MG, Altman DG, Cameron DA, Dewar JA, Thompson SG, Wilcox M. The benefits and harms of breast cancer screening: an independent review. *Br J Cancer*. 2013 Jun 11;108(11):2205-40. doi: 10.1038/bjc.2013.177. Epub 2013 Jun 6. PMID: 23744281; PMCID: PMC3693450.
 25. Braithwaite D, Miglioretti DL, Zhu W, Demb J, Trentham-Dietz A, Sprague B, i sur. Breast Cancer Surveillance Consortium. Family History and Breast Cancer Risk Among Older Women in the Breast Cancer Surveillance Consortium Cohort. *JAMA Intern Med*. 2018 Apr 1;178(4):494-501. doi: 10.1001/jamainternmed.2017.8642. PMID: 29435563; PMCID: PMC5876845.
 26. Rauscher GH, Murphy AM, Orsi JM, Dupuy DM, Grabler PM, Weldon CB. Beyond the mammography quality standards act: measuring the quality of breast cancer screening programs. *AJR Am J Roentgenol*. 2014 Jan;202(1):145-51. doi: 10.2214/AJR.13.10806. Epub 2013 Nov 21. PMID: 24261339; PMCID: PMC4113079.
 27. Aghaei A, Ahmadi-Jouibari T, Baiki O, Mosavi-Jarrahi A. Estimation of the gastric cancer incidence in Tehran by two- source capture-recapture. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2013;14(2):673-7. doi: 10.7314/apjcp.2013.14.2.673. PMID: 23621217.28.
 28. Madnick SE, Wang RY, Lee YW, Zh H. Overview and Framework for Data and Information Quality Research. *ACM J. Data Inf. Qual*. 1 (2009): 2:1-2:22.
 29. al-Haddad BJ, Jedy-Agba E, Oga E, Ezeome ER, Obiorah CC, Okobia M, i sur. Comparability,

- diagnostic validity and completeness of Nigerian cancer registries. *Cancer Epidemiol.* 2015 Jun;39(3):456-64. doi: 10.1016/j.canep.2015.03.010. Epub 2015 Apr 8. PMID: 25863982; PMCID: PMC4446152.
30. O'Brien K, Comber H, Sharp L. Completeness of case ascertainment at the Irish National Cancer Registry. *Ir J Med Sci.* 2014 Jun;183(2):219-24. doi: 10.1007/s11845-013-0993-z. Epub 2013 Aug 17. PMID: 23955644.
 31. Canadian Partnership Against Cancer: Report from the Evaluation Indicators Working Group: Guidelines for Monitoring Breast Cancer Screening Program Performance (3rd Edition). Toronto: Canadian Partnership Against Cancer; 2013.
 32. National Health Service. Public health functions to be exercised by NHS England Service specification No.24 Breast Screening Programme: Government United Kingdom; 2013. Available from:
https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/192975/24_Breast_Screening_Programme__service_specification_VARIATION__130422_-NA.pdf
 33. Ghoncheh M, Pournamdar Z, Salehiniya H. Incidence and Mortality and Epidemiology of Breast Cancer in the World. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2016;17(S3):43-6. doi: 10.7314/apjcp.2016.17.s3.43. PMID: 27165206.
 34. DeGroff A, Royalty JE, Howe W, Buckman DW, Gardner J, Poister T, i sur. When performance management works: a study of the National Breast and Cervical Cancer Early Detection Program. *Cancer.* 2014 Aug 15;120 Suppl 16(Suppl 16):2566-74. doi: 10.1002/cncr.28817. PMID: 25099899; PMCID: PMC8855666.
 35. New Brunswick Breast Cancer Screening Services; Report on Program Performance 1996-2009 [Internet]. 2010. [2016 March 5] Available from: <https://www2.gnb.ca/content/dam/gnb/Departments/h-s/pdf/en/Cancer/CancerReportProgramPerformance1996-2009.pdf>
 36. Heidinger O, Batzler WU, Krieg V, Weigel S, Biesheuvel C, Heindel W, i sur. The incidence of interval cancers in the German mammography screening program: results from the population-based cancer registry in North Rhine-Westphalia. *Dtsch Arztebl Int.* 2012 Nov;109(46):781-7. doi: 10.3238/arztebl.2012.0781. Epub 2012 Nov 16. PMID: 23264826; PMCID: PMC3514772.
 37. Miglioretti DL, Ichikawa L, Smith RA, Buist DSM, Carney PA, Geller B, i sur. Correlation Between Screening Mammography Interpretive Performance on a Test Set and Performance in Clinical Practice. *Acad Radiol.* 2017 Oct;24(10):1256-1264. doi: 10.1016/j.acra.2017.03.016. Epub 2017 May 24. PMID: 28551400; PMCID: PMC5591765.
 38. Hackl M, Waldhoer T. Estimation of completeness of case ascertainment of Austrian cancer incidence data using the flow method. *Eur J Public Health.* 2013 Oct;23(5):889-93. doi:

- 10.1093/eurpub/cks125. Epub 2012 Sep 22. PMID: 23002230.
39. Biganzoli L, Marotti L, Hart CD, Cataliotti L, Cutuli B, Kühn T, i sur. Quality indicators in breast cancer care: An update from the EUSOMA working group. *Eur J Cancer*. 2017 Nov;86:59-81. doi: 10.1016/j.ejca.2017.08.017. Epub 2017 Sep 28. PMID: 28963914.
 40. Lind H, Svane G, Kemetli L, Törnberg S. Breast Cancer Screening Program in Stockholm County, Sweden - Aspects of Organization and Quality Assurance. *Breast Care (Basel)*. 2010;5(5):353-357. doi: 10.1159/000321255. Epub 2010 Oct 19. PMID: 21779220; PMCID: PMC3132962.
 41. Brkljačić B et al. Hrvatske smjernice za osiguranje kvalitete probira i dijagnostike raka dojke. Zagreb: Hrvatski zavod za javno zdravstvo; 2017.
 42. Wang H, Bjurstam N, Bjørndal H, Braaten A, Eriksen L, Skaane P, i sur. Interval cancers in the Norwegian breast cancer screening program: frequency, characteristics and use of HRT. *Int J Cancer*. 2001 Nov;94(4):594-8. doi: 10.1002/ijc.1511. PMID: 11745450.
 43. Houssami N, Hunter K. The epidemiology, radiology and biological characteristics of interval breast cancers in population mammography screening. *NPJ Breast Cancer*. 2017 Apr 13;3:12. doi: 10.1038/s41523-017-0014-x. PMID: 28649652; PMCID: PMC5460204.
 44. Hofvind S, Sagstad S, Sebuødegård S, Chen Y, Roman M, Lee CI. Interval Breast Cancer Rates and Histopathologic Tumor Characteristics after False-Positive Findings at Mammography in a Population-based Screening Program. *Radiology*. 2018 Apr;287(1):58-67. doi: 10.1148/radiol.2017162159. Epub 2017 Dec 14. PMID: 29239711.
 45. Blanch J, Sala M, Ibáñez J, Domingo L, Fernandez B, Otegi A, i sur; INCA Study Group. Impact of risk factors on different interval cancer subtypes in a population-based breast cancer screening programme. *PLoS One*. 2014 Oct 21;9(10):e110207. doi: 10.1371/journal.pone.0110207. PMID: 25333936; PMCID: PMC4204862.
 46. Bellio G, Marion R, Giudici F, Kus S, Tonutti M, Zanconati F, i sur. Interval Breast Cancer Versus Screen-Detected Cancer: Comparison of Clinicopathologic Characteristics in a Single-Center Analysis. *Clin Breast Cancer*. 2017 Nov;17(7):564-571. doi: 10.1016/j.clbc.2017.04.001. Epub 2017 Apr 11. PMID: 28456487.
 47. Boyd NF, Huszti E, Melnichouk O, Martin LJ, Hislop G, Chiarelli A, i sur. Mammographic features associated with interval breast cancers in screening programs. *Breast Cancer Res*. 2014 Aug 26;16(4):417. doi: 10.1186/s13058-014-0417-7. PMID: 25346388; PMCID: PMC4187338.
 48. Holm J, Humphreys K, Li J, Ploner A, Cheddad A, Eriksson M, i sur. Risk factors and tumor characteristics of interval cancers by mammographic density. *J Clin Oncol*. 2015 Mar 20;33(9):1030-7. doi: 10.1200/JCO.2014.58.9986. Epub 2015 Feb 2. PMID: 25646195.
 49. Njor SH, Vejborg I, Larsen MB. Breast cancer survivors' risk of interval cancers and false positive

- results in organized mammography screening. *Cancer Med.* 2020 Aug;9(16):6042-6050. doi: 10.1002/cam4.3182. Epub 2020 Jun 30. PMID: 32608178; PMCID: PMC7433834.
50. Plotogea A, Chiarelli AM, Mirea L, Prummel MV, Chong N, Shumak RS, i sur; Breast Screening Study Group. Clinical and prognostic factors associated with diagnostic wait times by breast cancer detection method. *Springerplus.* 2014 Mar 6;3:125. doi: 10.1186/2193-1801-3-125. PMID: 24741470; PMCID: PMC3979977.
 51. Chiarelli AM, Edwards SA, Sheppard AJ, Mirea L, Chong N, Paszat L, i sur; Breast Screening Study Group. Favourable prognostic factors of subsequent screen-detected breast cancers among women aged 50-69. *Eur J Cancer Prev.* 2012 Nov;21(6):499-506. doi: 10.1097/CEJ.0b013e328350b0f4. PMID: 22273849.
 52. Liston J, Wilson R. Quality Assurance Guidelines for Breast Cancer Screening Radiology. NHSBSP Publication No 59. Second edition [Internet]. Sheffield: NHS Cancer Screening Programmes [2011 March]. Available from:
https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/764452/Quality_assurance_guidelines_for_breast_cancer_screening_radiology_updated_Dec_2018.pdf
 53. Majek O, Danes J, Skovajsova M, Bartonkova H, Buresova L, Klimes D, i sur. Breast cancer screening in the Czech Republic: time trends in performance indicators during the first seven years of the organised programme. *BMC Public Health.* 2011 May 10;11:288. doi: 10.1186/1471-2458-11-288. PMID: 21554747; PMCID: PMC3112123.
 54. Clegg LX, Feuer EJ, Midthune DN, Fay MP, Hankey BF. Impact of reporting delay and reporting error on cancer incidence rates and trends. *J Natl Cancer Inst.* 2002 Oct 16;94(20):1537-45. doi: 10.1093/jnci/94.20.1537. PMID: 12381706.
 55. Czwikla J, Jobski K, Schink T. The impact of the lookback period and definition of confirmatory events on the identification of incident cancer cases in administrative data. *BMC Med Res Methodol.* 2017 Aug 14;17(1):122. doi: 10.1186/s12874-017-0407-4. PMID: 28806932; PMCID: PMC5556662.
 56. Marino MA, Pennisi O, Donia A, Sofia C, Guerra C, Privitera C, i sur. Organizational and welfare mode of breast centers network: a survey of Sicilian radiologists. *Radiol Med.* 2017 Sep;122(9):639-650. doi: 10.1007/s11547-017-0763-5. Epub 2017 Apr 20. PMID: 28429207.
 57. Altobelli E, Lattanzi A. Breast cancer in European Union: an update of screening programmes as of March 2014 (review). *Int J Oncol.* 2014 Nov;45(5):1785-92. doi: 10.3892/ijo.2014.2632. Epub 2014 Sep 1. PMID: 25174328; PMCID: PMC4203333.
 58. Carney PA, Cook AJ, Miglioretti DL, Feig SA, Bowles EA, Geller BM, i sur. Use of clinical history affects accuracy of interpretive performance of screening mammography. *J Clin Epidemiol.* 2012

- Feb;65(2):219-30. doi: 10.1016/j.jclinepi.2011.06.010. Epub 2011 Oct 15. PMID: 22000816; PMCID: PMC3253253.
59. Faj D, Posedel D, Stimac D, Ivezić Z, Kasabasić M, Ivković A, i sur. Survey of mammography practice in Croatia: equipment performance, image quality and dose. *Radiat Prot Dosimetry*. 2008;131(4):535-40. doi: 10.1093/rpd/ncn283. Epub 2008 Oct 21. PMID: 18940818.
 60. Duffy SW, Dibden A, Michalopoulos D, Offman J, Parmar D, Jenkins J, i sur. Screen detection of ductal carcinoma *in situ* and subsequent incidence of invasive interval breast cancers: a retrospective population-based study. *Lancet Oncol*. 2016 Jan;17(1):109-14. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00446-5. Epub 2015 Dec 5. Erratum in: *Lancet Oncol*. 2016 Feb;17(2):e46. PMID: 26655422; PMCID: PMC4691349.
 61. Meshkat B, Prichard RS, Al-Hilli Z, Bass GA, Quinn C, O'Doherty A, i sur. A comparison of clinical-pathological characteristics between symptomatic and interval breast cancer. *Breast*. 2015 Jun;24(3):278-82. doi: 10.1016/j.breast.2015.02.032. Epub 2015 Mar 11. PMID: 25771080.
 62. Domingo L, Blanch J, Servitja S, Corominas JM, Murta-Nascimento C, Rueda A, i sur. Aggressiveness features and outcomes of true interval cancers: comparison between screen-detected and symptom-detected cancers. *Eur J Cancer Prev*. 2013 Jan;22(1):21-8. doi: 10.1097/CEJ.0b013e328354d324. PMID: 22584215.
 63. Kirsh VA, Chiarelli AM, Edwards SA, O'Malley FP, Shumak RS, Yaffe MJ, i sur. Tumor characteristics associated with mammographic detection of breast cancer in the Ontario breast screening program. *J Natl Cancer Inst*. 2011 Jun 22;103(12):942-50. doi: 10.1093/jnci/djr138. Epub 2011 May 3. PMID: 21540443.
 64. Anttila A, Lönnberg S, Ponti A, Suonio E, Villain P, Coebergh JW, i sur. Towards better implementation of cancer screening in Europe through improved monitoring and evaluation and greater engagement of cancer registries. *Eur J Cancer*. 2015 Jan;51(2):241-51. doi: 10.1016/j.ejca.2014.10.022. Epub 2014 Dec 4. PMID: 25483785.
 65. Bennett RL, Sellars SJ, Moss SM. Interval cancers in the NHS breast cancer screening programme in England, Wales and Northern Ireland. *Br J Cancer*. 2011 Feb 15;104(4):571-7. doi: 10.1038/bjc.2011.3. Epub 2011 Feb 1. PMID: 21285989; PMCID: PMC3049599.
 66. Goodrich ME, Weiss J, Onega T, Balch SL, Buist DS, Kerlikowske K, i sur; Breast Cancer Surveillance Consortium. The Role of Preoperative Magnetic Resonance Imaging in the Assessment and Surgical Treatment of Interval and Screen-Detected Breast Cancer in Older Women. *Breast J*. 2016 Nov;22(6):616-622. doi: 10.1111/tbj.12651. Epub 2016 Aug 23. PMID: 27550072; PMCID: PMC5118086.
 67. Fong Y, Evans J, Brook D, Kenkre J, Jarvis P, Gower Thomas K. The incidence and 10-year

- survival of interval breast cancers in Wales. *Clin Radiol*. 2014 Apr;69(4):e168-72. doi: 10.1016/j.crad.2013.11.018. Epub 2014 Jan 20. PMID: 24457014.
68. Monib, S, Narula S, Breunung-Joshi, N. Interval Breast Cancer Epidemiology, Radiology and Biological Characteristics. *Indian J Surg* 83 (2), 328–332 (2021). <https://doi.org/10.1007/s12262-019-01955-8>
 69. Törnberg S, Kemetli L, Ascunce N, Hofvind S, Anttila A, Sèradour B, i sur. A pooled analysis of interval cancer rates in six European countries. *Eur J Cancer Prev*. 2010 Mar;19(2):87-93. doi: 10.1097/CEJ.0b013e32833548ed. PMID: 20010429.
 70. Sala M, Domingo L, Louro J, Torá-Rocamora I, Baré M, Ferrer J, i sur; CAMISS Study Group. Survival and Disease-Free Survival by Breast Density and Phenotype in Interval Breast Cancers. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2018 Aug;27(8):908-916. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-17-0995. Epub 2018 May 31. PMID: 29853482.
 71. Grassmann F, He W, Eriksson M, Gabrielson M, Hall P, Czene K. Interval breast cancer is associated with other types of tumors. *Nat Commun*. 2019 Oct 22;10(1):4648. doi: 10.1038/s41467-019-12652-1. PMID: 31641120; PMCID: PMC6805891.
 72. Román M, Quintana MJ, Ferrer J, Sala M, Castells X. Cumulative risk of breast cancer screening outcomes according to the presence of previous benign breast disease and family history of breast cancer: supporting personalised screening. *Br J Cancer*. 2017 May 23;116(11):1480-1485. doi: 10.1038/bjc.2017.107. Epub 2017 Apr 20. PMID: 28427083; PMCID: PMC5520087.
 73. Mook S, Van 't Veer LJ, Rutgers EJ, Ravdin PM, van de Velde AO, van Leeuwen FE, i sur. Independent prognostic value of screen detection in invasive breast cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2011 Apr 6;103(7):585-97. doi: 10.1093/jnci/djr043. Epub 2011 Feb 24. PMID: 21350218.
 74. Lehtimäki T, Lundin M, Linder N, Sihto H, Holli K, Turpeenniemi-Hujanen T, i sur. Long-term prognosis of breast cancer detected by mammography screening or other methods. *Breast Cancer Res*. 2011;13(6):R134. doi: 10.1186/bcr3080. Epub 2011 Dec 28. PMID: 22204661; PMCID: PMC3326576.
 75. Kleini PJ, Joensuu H, Toikkanen S, Tuominen J, Rasanen O, Tyrkko J, i sur. Aggressiveness of breast cancers found with and without screening. *Br Med J*. 1992;304(6825):467–9.
 76. Pharoah PD, Day NE, Duffy S, Easton DF, Ponder BA. Family history and the risk of breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer*. 1997 May 29;71(5):800-9. doi: 10.1002/(sici)1097-0215(19970529)71:5<800::aid-ijc18>3.0.co;2-b. PMID: 9180149.
 77. Barlow WE, White E, Ballard-Barbash R, Vacek PM, Titus-Ernstoff L, Carney PA, i sur. Prospective breast cancer risk prediction model for women undergoing screening mammography. *J Natl Cancer Inst*. 2006 Sep 6;98(17):1204-14. doi: 10.1093/jnci/djj331.

PMID: 16954473.

78. Houssami N, Abraham LA, Kerlikowske K, Buist DS, Irwig L, Lee J, i sur. Risk factors for second screen-detected or interval breast cancers in women with a personal history of breast cancer participating in mammography screening. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2013 May;22(5):946-61. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-12-1208-T. Epub 2013 Mar 19. PMID: 23513042; PMCID: PMC3650092.
79. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Familial breast cancer: collaborative reanalysis of individual data from 52 epidemiological studies including 58,209 women with breast cancer and 101,986 women without the disease. *Lancet.* 2001 Oct 27;358(9291):1389-99. doi: 10.1016/S0140-6736(01)06524-2. PMID: 11705483.
80. Tice JA, Miglioretti DL, Li CS, Vachon CM, Gard CC, Kerlikowske K. Breast Density and Benign Breast Disease: Risk Assessment to Identify Women at High Risk of Breast Cancer. *J Clin Oncol.* 2015 Oct 1;33(28):3137-43. doi: 10.1200/JCO.2015.60.8869. Epub 2015 Aug 17. PMID: 26282663; PMCID: PMC4582144.
81. Kharazmi E, Chen T, Narod S, Sundquist K, Hemminki K. Effect of multiplicity, laterality, and age at onset of breast cancer on familial risk of breast cancer: a nationwide prospective cohort study. *Breast Cancer Res Treat.* 2014 Feb;144(1):185-92. doi: 10.1007/s10549-014-2848-3. Epub 2014 Feb 1. PMID: 24487690.
82. Nelson HD, Zakher B, Cantor A, Fu R, Griffin J, O'Meara ES, i sur. Risk factors for breast cancer for women aged 40 to 49 years: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2012 May 1;156(9):635-48. doi: 10.7326/0003-4819-156-9-201205010-00006. PMID: 22547473; PMCID: PMC3561467.
83. Shiyambola OO, Arao RF, Miglioretti DL, Sprague BL, Hampton JM, Stout NK, i sur. Emerging Trends in Family History of Breast Cancer and Associated Risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2017 Dec;26(12):1753-1760. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-17-0531. Epub 2017 Oct 6. PMID: 28986348; PMCID: PMC5712247.
84. Razif SM, Sulaiman S, Hanie SS, Aina EN, Rohaizak M, Fuad I, i sur. The contribution of reproductive factors and family history towards premenopausal breast cancer risk in Kuala Lumpur, Malaysia. *Med J Malaysia.* 2011 Aug;66(3):220-6. PMID: 22111444.
85. Defossez G, Quillet A, Ingrand P. Aggressive primary treatments with favourable 5-year survival for screen-interval breast cancers. *BMC Cancer.* 2018 Apr 6;18(1):393. doi: 10.1186/s12885-018-4319-4. PMID: 29625602; PMCID: PMC5889614.
86. Carbonaro LA, Azzarone A, Paskeh BB, Brambilla G, Brunelli S, Calori A, i sur. Interval breast cancers: absolute and proportional incidence and blinded review in a community mammographic

- screening program. *Eur J Radiol.* 2014 Feb;83(2):e84-91. doi: 10.1016/j.ejrad.2013.11.025. Epub 2013 Dec 6. PMID: 24369953.
87. José Bento M, Gonçalves G, Aguiar A, Antunes L, Veloso V, Rodrigues V. Clinicopathological differences between interval and screen-detected breast cancers diagnosed within a screening programme in Northern Portugal. *J Med Screen.* 2014 Jun;21(2):104-9. doi: 10.1177/0969141314534406. Epub 2014 May 6. PMID: 24803482.
 88. Lynge E, Bak M, von Euler-Chelpin M, Kroman N, Lernevall A, Mogensen NB, i sur. Outcome of breast cancer screening in Denmark. *BMC Cancer.* 2017 Dec 28;17(1):897. doi: 10.1186/s12885-017-3929-6. PMID: 29282034; PMCID: PMC5745763.
 89. Seely JM. How effective is mammography as a screening tool? *Current Breast Cancer Reports.* 2017;9(4):251–8.
 90. Kuroishi T, Hirose K, Suzuki T, Tominaga S. Effectiveness of mass screening for breast cancer in Japan. *Breast Cancer.* 2000 Jan;7(1):1-8. doi: 10.1007/BF02967181. PMID: 11029764.
 91. BreastScreen Australia Monitoring Report 2009–2010, summary [Internet]. Australian Institute of Health and Welfare. [cited 2017Mar17]. Available from: <https://www.aihw.gov.au/reports/cancer-screening/breastscreen-australia-monitoring-2009-2010/summary>
 92. Oberaigner W, Geiger-Gritsch S, Edlinger M, Daniaux M, Knapp R, Hubalek M, i sur. Reduction in advanced breast cancer after introduction of a mammography screening program in Tyrol/Austria. *Breast.* 2017 Jun;33:178-182. doi: 10.1016/j.breast.2017.04.002. Epub 2017 Apr 15. PMID: 28419909.
 93. Nelson HD, Tyne K, Naik A, Bougatsos C, Chan BK, Humphrey L; U.S. Preventive Services Task Force. Screening for breast cancer: an update for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med.* 2009 Nov 17;151(10):727-37, W237-42. doi: 10.7326/0003-4819-151-10-200911170-00009. PMID: 19920273; PMCID: PMC2972726.
 94. Public Health Agency of Canada. Guidelines for Monitoring Breast Screening Program Performance [Internet]. [cited 2015May10]. Available from: https://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/2007/gmbssp-ldspdc/pdf/gmbssp-ldspdc_e.pdf
 95. Nederend J, Duijm LE, Voogd AC, Groenewoud JH, Jansen FH, Louwman MW. Trends in incidence and detection of advanced breast cancer at biennial screening mammography in The Netherlands: a population based study. *Breast Cancer Res.* 2012 Jan 9;14(1):R10. doi: 10.1186/bcr3091. PMID: 22230363; PMCID: PMC3496125.
 96. Matkowski R, Szynglarewicz B. First report of introducing population-based breast cancer screening in Poland: experience of the 3-million population region of Lower Silesia. *Cancer Epidemiol.* 2011 Dec;35(6):e111-5. doi: 10.1016/j.canep.2011.01.011. Epub 2011 Aug 15. PMID: 21840281.
 97. A decade since we commenced with Mammography Screening-Dora [Internet]. [cited

- 2021Aug7]. Available from: https://dora.onkoi.si/fileadmin/user_upload/Dokumenti/brosura_10let/DORA_brosura_200x200mm_FINAL_skrajsana-_EN_web.pdf
98. Puliti D, Bucchi L, Mancini S, Paci E, Baracco S, Campari C, i sur; IMPACT COHORT Working Group. Advanced breast cancer rates in the epoch of service screening: The 400,000 women cohort study from Italy. *Eur J Cancer*. 2017 Apr;75:109-116. doi: 10.1016/j.ejca.2016.12.030. Epub 2017 Feb 20. Erratum in: *Eur J Cancer*. 2017 Nov;85:160. PMID: 28222306.
 99. Breast Screening Programme England 2019-20 [Internet]. London: NHS digital; 2021 [2021 May 17]. Available from: <https://files.digital.nhs.uk/F9/98C8E3/breast-screening-programme-eng-2019-20-report.pdf>
 100. Ponti A et al. Cancer Screening in the European Union: Report on the implementation of the Council Recommendation on cancer screening. [Internet]. Lyon. International Agency for Research on Cancer; 2017 [2020 June 4]. Available from: https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/major_chronic_diseases/docs/2017_cancerscreening_2ndreportimplementation_en.pdf
 101. Blücher C, Stadler SC. Obesity and Breast Cancer: Current Insights on the Role of Fatty Acids and Lipid Metabolism in Promoting Breast Cancer Growth and Progression. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2017 Oct 30;8:293. doi: 10.3389/fendo.2017.00293. PMID: 29163362; PMCID: PMC5670108.
 102. Lee K, Kruper L, Dieli-Conwright CM, Mortimer JE. The Impact of Obesity on Breast Cancer Diagnosis and Treatment. *Curr Oncol Rep*. 2019 Mar 27;21(5):41. doi: 10.1007/s11912-019-0787-1. PMID: 30919143; PMCID: PMC6437123.
 103. Evans DG, Howell A. Can the breast screening appointment be used to provide risk assessment and prevention advice? *Breast Cancer Res* [Internet]. 2015;17(1). Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s13058-015-0595-y>
 104. Dartois L, Fagherazzi G, Baglietto L, Boutron-Ruault MC, Delaloge S, Mesrine S, i sur. Proportion of premenopausal and postmenopausal breast cancers attributable to known risk factors: Estimates from the E3N-EPIC cohort. *Int J Cancer*. 2016 May 15;138(10):2415-27. doi: 10.1002/ijc.29987. Epub 2016 Feb 4. PMID: 26756677.
 105. Strand F, Humphreys K, Holm J, Eriksson M, Törnberg S, Hall P, i sur. Long-term prognostic implications of risk factors associated with tumor size: a case study of women regularly attending screening. *Breast Cancer Res*. 2018 Apr 18;20(1):31. doi: 10.1186/s13058-018-0962-6. PMID: 29669579; PMCID: PMC5907386.
 106. Bralić I. Sekularne promjene rasta i razvoja. *Paediatr Croat* 2008; 52 (Supl 1): 25-35.
 107. Dumić M. Preuranjeni i zakašnjeli pubertet. *Medix*. 2013;19(104/105):216–22).

108. Gottschalk MS, Eskild A, Hofvind S, Gran JM, Bjelland EK. Temporal trends in age at menarche and age at menopause: a population study of 312 656 women in Norway. *Hum Reprod.* 2020 Feb 29;35(2):464-471. doi: 10.1093/humrep/dez288. PMID: 31990353; PMCID: PMC7048709.
109. Vinogradova Y, Coupland C, Hippisley-Cox J. Use of hormone replacement therapy and risk of breast cancer: nested case-control studies using the QResearch and CPRD databases. *BMJ.* 2020 Oct 28;371:m3873. doi: 10.1136/bmj.m3873. PMID: 33115755; PMCID: PMC7592147.
110. Hsieh CC, Trichopoulos D, Katsouyanni K, Yuasa S. Age at menarche, age at menopause, height and obesity as risk factors for breast cancer: associations and interactions in an international case-control study. *Int J Cancer.* 1990 Nov 15;46(5):796-800. doi: 10.1002/ijc.2910460508. PMID: 2228308.
111. Kelsey JL, Gammon MD, John EM. Reproductive factors and breast cancer. *Epidemiol Rev.* 1993;15(1):36-47. doi: 10.1093/oxfordjournals.epirev.a036115. PMID: 8405211.
112. Alexander FE, Roberts MM. The menopause and breast cancer. *J Epidemiol Community Health.* 1987 Jun;41(2):94-100. doi: 10.1136/jech.41.2.94. PMID: 3309119; PMCID: PMC1052591.
113. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Menarche, menopause, and breast cancer risk: individual participant meta-analysis, including 118 964 women with breast cancer from 117 epidemiological studies. *Lancet Oncol.* 2012 Nov;13(11):1141-51. doi: 10.1016/S1470-2045(12)70425-4. Epub 2012 Oct 17. PMID: 23084519; PMCID: PMC3488186.
114. Goldberg M, D'Aloisio AA, O'Brien KM, Zhao S, Sandler DP. Pubertal timing and breast cancer risk in the Sister Study cohort. *Breast Cancer Res.* 2020 Oct 27;22(1):112. doi: 10.1186/s13058-020-01326-2. PMID: 33109223; PMCID: PMC7590599.
115. Olsson HL, Olsson ML. The Menstrual Cycle and Risk of Breast Cancer: A Review. *Front Oncol.* 2020 Jan 24;10:21. doi: 10.3389/fonc.2020.00021. PMID: 32038990; PMCID: PMC6993118.
116. MacMahon B, Cole P, Lin TM, Lowe CR, Mirra AP, Ravnihar B, Salber EJ, Valaoras VG, Yuasa S. Age at first birth and breast cancer risk. *Bull World Health Organ.* 1970;43(2):209-21. PMID: 5312521; PMCID: PMC2427645.
117. Albrektsen G, Heuch I, Hansen S, Kvåle G. Breast cancer risk by age at birth, time since birth and time intervals between births: exploring interaction effects. *Br J Cancer.* 2005 Jan 17;92(1):167-75. doi: 10.1038/sj.bjc.6602302. PMID: 15597097; PMCID: PMC2361726.
118. Merrill RM, Fugal S, Novilla LB, Raphael MC. Cancer risk associated with early and late maternal age at first birth. *Gynecol Oncol.* 2005 Mar;96(3):583-93. doi: 10.1016/j.ygyno.2004.11.038. PMID: 15721398.
119. Sun X, Nichols HB, Tse CK, Bell MB, Robinson WR, Sherman ME, et al. Association of Parity and Time since Last Birth with Breast Cancer Prognosis by Intrinsic Subtype. *Cancer Epidemiol*

- Biomarkers Prev. 2016 Jan;25(1):60-7. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-15-0864. Epub 2015 Nov 6. PMID: 26545404; PMCID: PMC4727837.
120. Callihan EB, Gao D, Jindal S, Lyons TR, Manthey E, Edgerton S, i sur. Postpartum diagnosis demonstrates a high risk for metastasis and merits an expanded definition of pregnancy-associated breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2013 Apr;138(2):549-59. doi: 10.1007/s10549-013-2437-x. Epub 2013 Feb 22. PMID: 23430224; PMCID: PMC3608871.
 121. Slepicka PF, Cyrill SL, Dos Santos CO. Pregnancy and Breast Cancer: Pathways to Understand Risk and Prevention. *Trends Mol Med.* 2019 Oct;25(10):866-881. doi: 10.1016/j.molmed.2019.06.003. Epub 2019 Aug 2. PMID: 31383623.
 122. Husby A, Wohlfahrt J, Øyen N, Melbye M. Pregnancy duration and breast cancer risk. *Nat Commun [Internet].* 2018;9(1). Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41467-018-06748-3>
 123. Mørch LS, Skovlund CW, Hannaford PC, Iversen L, Fielding S, Lidegaard Ø. Contemporary Hormonal Contraception and the Risk of Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2017 Dec 7;377(23):2228-2239. doi: 10.1056/NEJMoa1700732. PMID: 29211679.
 124. Beaber EF, Buist DS, Barlow WE, Malone KE, Reed SD, Li CI. Recent oral contraceptive use by formulation and breast cancer risk among women 20 to 49 years of age. *Cancer Res.* 2014 Aug 1;74(15):4078-89. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-13-3400. PMID: 25085875; PMCID: PMC4154499.
 125. White ND. Hormonal Contraception and Breast Cancer Risk. *Am J Lifestyle Med.* 2018 Jan 31;12(3):224-226. doi: 10.1177/1559827618754833. PMID: 30283254; PMCID: PMC6124967.
 126. Gaffield ME, Culwell KR, Ravi A. Oral contraceptives and family history of breast cancer. *Contraception.* 2009 Oct;80(4):372-80. doi: 10.1016/j.contraception.2009.04.010. Epub 2009 Jun 10. PMID: 19751860.
 127. Charlton BM, Rich-Edwards JW, Colditz GA, Missmer SA, Rosner BA, Hankinson SE, i sur. Oral contraceptive use and mortality after 36 years of follow-up in the Nurses' Health Study: prospective cohort study. *BMJ.* 2014 Oct 31;349:g6356. doi: 10.1136/bmj.g6356. PMID: 25361731; PMCID: PMC4216099.
 128. World Health Organization. Medical eligibility criteria for contraceptive use. Fifth edit. Geneva; 2015.
 129. Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use. 5th ed. Geneva: World Health Organization; 2015. PMID: 26447268.
 130. Sitruk-Ware R, Nath A, Mishell DR Jr. Contraception technology: past, present and future. *Contraception.* 2013 Mar;87(3):319-30. doi: 10.1016/j.contraception.2012.08.002. Epub 2012 Sep 17. PMID: 22995540; PMCID: PMC3530627.
 130. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Type and timing of menopausal

- hormone therapy and breast cancer risk: individual participant meta-analysis of the worldwide epidemiological evidence. *Lancet*. 2019 Sep 28;394(10204):1159-1168. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31709-X. Epub 2019 Aug 29. PMID: 31474332; PMCID: PMC6891893.
131. Gianino MM, Lenzi J, Bonaudo M, Fantini MP, Siliquini R, Ricciardi W, i sur. Organized screening programmes for breast and cervical cancer in 17 EU countries: trajectories of attendance rates. *BMC Public Health*. 2018 Nov 6;18(1):1236. doi: 10.1186/s12889-018-6155-5. PMID: 30400786; PMCID: PMC6220470.
 132. Schiller-Fruehwirth I, Jahn B, Einzinger P, Zauner G, Urach C, Siebert U. The Long-Term Effectiveness and Cost Effectiveness of Organized versus Opportunistic Screening for Breast Cancer in Austria. *Value Health*. 2017 Sep;20(8):1048-1057. doi: 10.1016/j.jval.2017.04.009. Epub 2017 May 16. PMID: 28964436.
 133. Didkowska J. Mammography screening - a recognised standard. *Nowotwory J Oncol* [Internet]. 2017 Mar 30;66(5):418–21. Available from: https://journals.viamedica.pl/nowotwory_journal_of_oncology/article/view/51171
 134. Puharić Z, Žulec M, Ceronja I, Parun AŠ. High Participation Rate in Mammography Screening: Experience from Croatia. *Cent Eur J Public Health*. 2017 Dec;25(4):303-306. doi: 10.21101/cejph.a4684. PMID: 29346854.
 135. Kalager M, Tamimi RM, Bretthauer M, Adami HO. Prognosis in women with interval breast cancer: population based observational cohort study. *BMJ*. 2012 Nov 16;345:e7536. doi: 10.1136/bmj.e7536. PMID: 23160783; PMCID: PMC3500095.
 136. Schrager S, Ovsepyan V, Burnside E. Breast Cancer Screening in Older Women: The Importance of Shared Decision Making. *J Am Board Fam Med*. 2020 May-Jun;33(3):473-480. doi: 10.3122/jabfm.2020.03.190380. PMID: 32430383; PMCID: PMC7822071.
 137. Stone J. Should breast cancer screening programs routinely measure mammographic density? *J Med Imaging Radiat Oncol*. 2018 Apr;62(2):151-158. doi: 10.1111/1754-9485.12652. PMID: 29624213.
 138. Donato F, Bollani A, Spiazzi R, Soldo M, Pasquale L, Monarca S, i sur. Factors associated with non-participation of women in a breast cancer screening programme in a town in northern Italy. *J Epidemiol Community Health*. 1991 Mar;45(1):59-64. doi: 10.1136/jech.45.1.59. PMID: 2045747; PMCID: PMC1060703.
 139. Jewett PI, Gangnon RE, Elkin E, Hampton JM, Jacobs EA, Malecki K, i sur. Geographic access to mammography facilities and frequency of mammography screening. *Annals of Epidemiology*. 2018 Feb;28(2):65-71.e2. DOI: 10.1016/j.annepidem.2017.11.012. PMID: 29439783; PMCID: PMC5819606.

140. Rothschild J, Lourenco AP, Mainiero MB. Screening mammography recall rate: does practice site matter? *Radiology*. 2013 Nov;269(2):348-53. doi: 10.1148/radiol.13121487. Epub 2013 Jul 24. PMID: 23884734.
141. Miglioretti DL, Ichikawa L, Smith RA, Bassett LW, Feig SA, Monsees B, i sur. Criteria for identifying radiologists with acceptable screening mammography interpretive performance on basis of multiple performance measures. *AJR Am J Roentgenol*. 2015 Apr;204(4):W486-91. doi: 10.2214/AJR.13.12313. PMID: 25794100; PMCID: PMC4369798..
142. Giess CS, Wang A, Ip IK, Lacson R, Pourjabbar S, Khorasani R. Patient, Radiologist, and Examination Characteristics Affecting Screening Mammography Recall Rates in a Large Academic Practice. *J Am Coll Radiol*. 2019 Apr;16(4 Pt A):411-418. doi: 10.1016/j.jacr.2018.06.016. Epub 2018 Jul 20. PMID: 30037704.
143. Lee CS, Parise C, Burleson J, Seidenwurm D. Assessing the Recall Rate for Screening Mammography: Comparing the Medicare Hospital Compare Dataset With the National Mammography Database. *AJR Am J Roentgenol*. 2018 Jul;211(1):127-132. doi: 10.2214/AJR.17.19229. Epub 2018 May 24. PMID: 29792737.
144. Sickles, EA., D'Orsi, CJ., Bassett, LW et al. (2013) ACR BI-RADS Mammography. In: ACR BI-RADS Atlas, Breast Imaging Reporting and Data System, 5th Edition, American College of Radiology, Reston, VA, 134-136.
145. Yaffe M, Boyd N. Mammographic breast density and cancer risk: the radiological view. *Gynecol Endocrinol*. 2005 Jul;21 Suppl 1:6-11. doi: 10.1080/09513590400030053. PMID: 16112949.
146. Melnikow J, Fenton JJ, Whitlock EP, Miglioretti DL, Weyrich MS, Thompson JH, Shah K, i sur. Supplemental Screening for Breast Cancer in Women With Dense Breasts: A Systematic Review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*. 2016 Feb 16;164(4):268-78. doi: 10.7326/M15-1789. Epub 2016 Jan 12. PMID: 26757021; PMCID: PMC5100826.
147. Kerlikowske K, Zhu W, Tosteson AN, Sprague BL, Tice JA, Lehman CD, i sur.; Breast Cancer Surveillance Consortium. Identifying women with dense breasts at high risk for interval cancer: a cohort study. *Ann Intern Med*. 2015 May 19;162(10):673-81. doi: 10.7326/M14-1465. PMID: 25984843; PMCID: PMC4443857.
148. Miller A. Fundamental issues in screening for cancer. In: D Schottenfeld, J Fraumeni. *Cancer epidemiology and prevention*. Second edition. New York: Oxford University Press; 1996. p. 1433–52
149. Katalinic A, Eisemann N, Kraywinkel K, Nofzt MR, Hübner J. Breast cancer incidence and mortality before and after implementation of the German mammography screening program. *Int J Cancer*. 2020 Aug 1;147(3):709-718. doi: 10.1002/ijc.32767. Epub 2019 Dec 4. PMID:

31675126.

150. Lousdal ML, Kristiansen IS, Møller B, Støvring H. Trends in breast cancer stage distribution before, during and after introduction of a screening programme in Norway. *Eur J Public Health*. 2014 Dec;24(6):1017-22. doi: 10.1093/eurpub/cku015. Epub 2014 Mar 4. PMID: 24596400.
151. Bleyer A, Welch HG. Effect of three decades of screening mammography on breast-cancer incidence. *N Engl J Med*. 2012 Nov 22;367(21):1998-2005. doi: 10.1056/NEJMoa1206809. PMID: 23171096.
152. Hofvind S, Skaane P. Stage distribution of breast cancer diagnosed before and after implementation of population-based mammographic screening. *Rofo*. 2012 May;184(5):437-42. doi: 10.1055/s-0031-1299352. Epub 2012 Mar 17. PMID: 22426937.
153. Mullooly M, White G, Bennett K, O'Doherty A, Flanagan F, Healy O. Retrospective radiological review and classification of interval breast cancers within population-based breast screening programmes for the purposes of open disclosure: A systematic review. *Eur J Radiol*. 2021 May;138:109572. doi: 10.1016/j.ejrad.2021.109572. Epub 2021 Feb 11. PMID: 33726976.
154. Gilliland FD, Joste N, Stauber PM, Hunt WC, Rosenberg R, Redlich G, i sur. Biologic characteristics of interval and screen-detected breast cancers. *J Natl Cancer Inst*. 2000 May 3;92(9):743-9. doi: 10.1093/jnci/92.9.743. PMID: 10793111.
155. Bennett ML, Welman CJ, Celliers LM. How reassuring is a normal breast ultrasound in assessment of a screen-detected mammographic abnormality? A review of interval cancers after assessment that included ultrasound evaluation. *Clin Radiol*. 2011 Oct;66(10):928-39. doi: 10.1016/j.crad.2011.03.017. Epub 2011 Jun 30. PMID: 21718976.
156. Khalil I et al. Time Lag in Cancer Diagnosis: A Study Among a Group of Adult Malignant Surgical Cases at The National Cancer Institute - Cairo University [Internet]. Egypt; 1998. Available from: https://www.researchgate.net/publication/261832218_Time_Lag_in_Cancer_Diagnosis_A_Study_Among_a_Group_of_Adult_Malignant_Surgical_Cases_at_the_National_Cancer_Institute_-_Cairo_University
157. The Research Council of Norway. Research-based evaluation of the Norwegian Breast Cancer Screening Program. Final report [Internet]. 2015 May. Available from: www.rcn.no/english
158. Payne JI, Caines JS, Gallant J, Foley TJ. A review of interval breast cancers diagnosed among participants of the Nova Scotia Breast Screening Program. *Radiology*. 2013 Jan;266(1):96-103. doi: 10.1148/radiol.12102348. Epub 2012 Nov 20. PMID: 23169791.
159. Yoo TK, Han KD, Kim D, Ahn J, Park WC, Chae BJ. Hormone Replacement Therapy, Breast Cancer Risk Factors, and Breast Cancer Risk: A Nationwide Population-Based Cohort. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2020 Jul;29(7):1341-1347. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-20-0038.

Epub 2020 Apr 16. PMID: 32299849.

160. Brusselaers N, Tamimi RM, Konings P, Rosner B, Adami HO, Lagergren J. Different menopausal hormone regimens and risk of breast cancer. *Ann Oncol*. 2018 Aug 1;29(8):1771-1776. doi: 10.1093/annonc/mdy212. PMID: 29917061.
161. Azam S, Lange T, Huynh S, Aro AR, von Euler-Chelpin M, Vejborg I, i sur. Hormone replacement therapy, mammographic density, and breast cancer risk: a cohort study. *Cancer Causes Control*. 2018 Jun;29(6):495-505. doi: 10.1007/s10552-018-1033-0. Epub 2018 Apr 18. PMID: 29671181; PMCID: PMC5938298.
162. Pizot C, Boniol M, Mullie P, Koechlin A, Boniol M, Boyle P, i sur. Physical activity, hormone replacement therapy and breast cancer risk: A meta-analysis of prospective studies. *Eur J Cancer*. 2016 Jan;52:138-54. doi: 10.1016/j.ejca.2015.10.063. Epub 2015 Dec 11. PMID: 26687833.
163. Stone J, Dite GS, Gunasekara A, English DR, McCredie MR, Giles GG, i sur. The heritability of mammographically dense and nondense breast tissue. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2006 Apr;15(4):612-7. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-05-0127. PMID: 16614099.
164. Martin LJ, Melnichouk O, Guo H, Chiarelli AM, Hislop TG, Yaffe MJ, i sur. Family history, mammographic density, and risk of breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2010 Feb;19(2):456-63. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-09-0881. PMID: 20142244.
165. Lowery JT, Byers T, Kittelson J, Hokanson JE, Mouchawar J, Lewin J, i sur. Differential expression of prognostic biomarkers between interval and screen-detected breast cancers: does age or family history matter? *Breast Cancer Res Treat*. 2011 Aug;129(1):211-9. doi: 10.1007/s10549-011-1448-8. Epub 2011 Mar 24. PMID: 21431872; PMCID: PMC4675131.
166. Draper NR, Smith H. *Applied Regression Analysis*. 2nd ed. New York: John Wiley. 1981;
167. Barnett, AG., Dobson AJ. *An introduction to generalized linear models*. CRC Press, Boca Raton; 2008.
168. Ranganathan P, Pramesh CS, Aggarwal R. Common pitfalls in statistical analysis: Measures of agreement. *Perspect Clin Res*. 2017 Oct-Dec;8(4):187-191. doi: 10.4103/picr.PICR_123_17. Erratum in: *Perspect Clin Res*. 2022 Apr-Jun;13(2):120. PMID: 29109937; PMCID: PMC5654219.
169. Frost J. *Regression Analysis: An Intuitive Guide for Using and Interpreting Linear Models*. 1st edition. London: Statistics By Jim Publishing; 2019.
170. Bevens R. (2022) An introduction to the Akaike information criterion. [Internet].; Available from: <https://www.scribbr.com/statistics/akaike-information-criterion/> [2022 February 6].
171. Miller A. *Subset Selection in Regression*. Chapman & Hall; 2019.
172. Greenland S. Modeling and variable selection in epidemiologic analysis. *Am J Public Health*.

- 1989 Mar;79(3):340-9. doi: 10.2105/ajph.79.3.340. PMID: 2916724; PMCID: PMC1349563.
173. Chowdhury MZI, Turin TC. Variable selection strategies and its importance in clinical prediction modelling. *Fam Med Community Health*. 2020 Feb 16;8(1):e000262. doi: 10.1136/fmch-2019-000262. PMID: 32148735; PMCID: PMC7032893.
 174. Zhang Z. Variable selection with stepwise and best subset approaches. *Ann Transl Med*. 2016 Apr;4(7):136. doi: 10.21037/atm.2016.03.35. PMID: 27162786; PMCID: PMC4842399.
 175. Heinze G, Wallisch C, Dunkler D. Variable selection - A review and recommendations for the practicing statistician. *Biom J*. 2018 May;60(3):431-449. doi: 10.1002/bimj.201700067. Epub 2018 Jan 2. PMID: 29292533; PMCID: PMC5969114.
 176. Royston P, Sauerbrei W (2008) Multivariable model-building. A pragmatic approach to regression analysis based on fractional polynomials for modelling continuous variables. Chichester: John Wiley & Sons, Ltd. 322 p.
 177. Gilmour S. The Interpretation of Mallows's Cp-Statistic. *The Statistician*. [Internet]. 1996. [2021 march 8] 45 (1): [49–56] Available from: <http://www.jstor.org/stable/2348411>
 178. Steel, SJ, Uys D. Variable selection in multiple linear regression: The influence of individual cases. *ORiON* [Internet]. 2007 [2021 march 8]: 23(2): [123–136]. Available from: <https://www.ajol.info/index.php/orion/article/view/34265>
 179. Kim C, Hwang S. Influential subsets on the variable selection. *Commun Stat - Theory Methods*. [Internet]. 2000 [2021 march 8] ;29(2): [335–347]. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/03610920008832487>.
 180. Bursac Z, Gauss CH, Williams DK, Hosmer DW. Purposeful selection of variables in logistic regression. *Source Code Biol Med*. 2008 Dec 16;3:17. doi: 10.1186/1751-0473-3-17. PMID: 19087314; PMCID: PMC2633005.
 181. Van Houwelingen JC, Le Cessie S. Predictive value of statistical models. *Stat Med*. 1990 Nov;9(11):1303-25. doi: 10.1002/sim.4780091109. PMID: 2277880.
 182. Van Calster B, Vickers AJ. Calibration of risk prediction models: impact on decision-analytic performance. *Med Decis Making*. 2015 Feb;35(2):162-9. doi: 10.1177/0272989X14547233. Epub 2014 Aug 25. PMID: 25155798.
 183. Rodriguez G. Introducing R Online. Princeton University [Internet] 2022. [2022 january 12] Available from: <https://grodrri.github.io/R/introducingR.pdf>
 184. Jelaska I. Experimental comparison of discriminant analysis variable selection algorithms in kinesiological research. *Sport Sci*. 2013;6(2):17–20.
 185. Wang H, Peng J, Wang B, Lu X, Zheng JZ, Wang K, i sur. Inconsistency Between Univariate and Multiple Logistic Regressions. *Shanghai Arch Psychiatry*. 2017 Apr 25;29(2):124-128. doi:

- 10.11919/j.issn.1002-0829.217031. PMID: 28765686; PMCID: PMC5518262.
186. Bistrović I. Logistička regresija u analizi smrtnosti [Završni specijalistički]. Zagreb: Sveučilište u Zagrebu, Prirodoslovno-matematički fakultet; 2018 [pristupljeno 26.01.202.] Dostupno na: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:217:420374>
 187. Steyerberg EW, Vickers AJ, Cook NR, Gerds T, Gonen M, Obuchowski N, i sur. Assessing the performance of prediction models: a framework for traditional and novel measures. *Epidemiology*. 2010 Jan;21(1):128-38. doi: 10.1097/EDE.0b013e3181c30fb2. PMID: 20010215; PMCID: PMC3575184.
 188. Austin PC, Steyerberg EW. Interpreting the concordance statistic of a logistic regression model: Relation to the variance and odds ratio of a continuous explanatory variable. *BMC Med Res Methodol*. 2012;12:1–8.
 189. Fawcett T. An introduction to ROC analysis. *Pattern Recognit Lett*. 2006;27(8):861–74.
 190. Mandrekar JN. Receiver operating characteristic curve in diagnostic test assessment. *J Thorac Oncol*. 2010 Sep;5(9):1315-6. doi: 10.1097/JTO.0b013e3181ec173d. PMID: 20736804.
 191. Grlić K. Stroga pravila ishoda [Diplomski rad]. Zagreb: Sveučilište u Zagrebu, Prirodoslovno-matematički fakultet; 2018 [pristupljeno 06.02.2023.] Dostupno na: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:217:221716>
 192. Dijkland SA, Retel Helmrich IRA, Steyerberg EW. Validation of prognostic models: challenges and opportunities. *J Emerg Crit Care Med*. 2018;2(5):91–91.
 193. Caetano SJ, Sonpavde G, Pond GR. C-statistic: A brief explanation of its construction, interpretation and limitations. *Eur J Cancer*. 2018 Feb;90:130-132. doi: 10.1016/j.ejca.2017.10.027. Epub 2017 Dec 5. PMID: 29221899.
 194. Snell KIE, Archer L, Ensor J, Bonnett LJ, Debray TPA, Phillips B, i sur. External validation of clinical prediction models: simulation-based sample size calculations were more reliable than rules-of-thumb. *J Clin Epidemiol*. 2021 Jul;135:79-89. doi: 10.1016/j.jclinepi.2021.02.011. Epub 2021 Feb 14. PMID: 33596458; PMCID: PMC8352630.
 195. Austin PC, Steyerberg EW. The Integrated Calibration Index (ICI) and related metrics for quantifying the calibration of logistic regression models. *Stat Med*. 2019 Sep 20;38(21):4051-4065. doi: 10.1002/sim.8281. Epub 2019 Jul 3. PMID: 31270850; PMCID: PMC6771733.
 196. Altman DG, Royston P. What do we mean by validating a prognostic model? *Stat Med*. 2000 Feb 29;19(4):453-73. doi: 10.1002/(sici)1097-0258(20000229)19:4<453::aid-sim350>3.0.co;2-5. PMID: 10694730.
 197. Anothaisintawee T, Teerawattananon Y, Wiratkapun C, Kasamesup V, Thakkinstian A. Risk prediction models of breast cancer: a systematic review of model performances. *Breast Cancer*

- Res Treat. 2012 May;133(1):1-10. doi: 10.1007/s10549-011-1853-z. Epub 2011 Nov 11. PMID: 22076477.
198. Kolčić I, Vorko-Jović A. Epidemiologija. Kolčić I, Vorko-Jović A (ur). Zagreb: Medicinska naklada; 2012..
 199. Price ER, Keedy AW, Gidwaney R, Sickles EA, Joe BN. The Potential Impact of Risk-Based Screening Mammography in Women 40-49 Years Old. *AJR Am J Roentgenol*. 2015 Dec;205(6):1360-4. doi: 10.2214/AJR.15.14668. Epub 2015 Jul 23. PMID: 26204111.
 200. Nguyen TL, Li S, Dite GS, Aung YK, Evans CF, Trinh HN, i sur. Interval breast cancer risk associations with breast density, family history and breast tissue aging. *Int J Cancer*. 2020 Jul 15;147(2):375-382. doi: 10.1002/ijc.32731. Epub 2019 Nov 12. PMID: 31609476; PMCID: PMC7318124.
 201. Rosner B, Colditz GA, Willett WC. Reproductive risk factors in a prospective study of breast cancer: the Nurses' Health Study. *Am J Epidemiol*. 1994 Apr 15;139(8):819-35. doi: 10.1093/oxfordjournals.aje.a117079. PMID: 8178795.
 202. Doll R, Hill AB. Smoking and carcinoma of the lung. Preliminary report. 1950. *Bull World Health Organ*. 1999;77(1):84-93. PMID: 10063665; PMCID: PMC2557577.

11. ŽIVOTOPIS

Diplomirala na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu. Znanstveno iskustvo započela stjecati kao znanstveni novak radom na projektu Ministarstva znanosti i tehnologije. Završila poslijediplomski znanstveni studij Biomedicine na Prirodoslovno- matematičkom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu i stekla naslov magistra prirodnih znanosti. Specijalistički studij kliničke farmakologije i toksikologije, te povezani poslijediplomski studij, završila 2002. godine. Znanje stečeno specijalističkim usavršavanjem primijenila kao voditelj registracije lijekova i farmakovigilancije. Od 2013. istraživač na projektima EUnetHTA-Europska mreža za procjenu zdravstvenih tehnologija (engl. Health technology assessment), temeljenim na medicini zasnovanoj na dokazima. Istraživač u HORIZON 2020 SELFIE projektu. U okviru projekata, kao i izvan njih, suradnjom s drugim znanstvenim institucijama, objava više stručnih i znanstvenih radova. Završila poslijediplomski doktorski studij Biomedicina i zdravstvo na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu.