

SVEUČILIŠTE U SPLITU

Podružnica

SVEUČILIŠNI ODJEL ZDRAVSTVENIH STUDIJA

RADIOLOŠKA TEHNOLOGIJA

Lucija Bratinčević

**PRIMJENA CAD-a U DIJAGNOSTICI KARCINOMA
DOJKE**

Završni rad

Split, 2021.

SVEUČILIŠTE U SPLITU

Podružnica

SVEUČILIŠNI ODJEL ZDRAVSTVENIH STUDIJA

PREDDIPLOMSKI SVEUČILIŠNI STUDIJ

RADIOLOŠKA TEHNOLOGIJA

Lucija Bratinčević

PRIMJENA CAD-A U DIJAGNOSTICI KARCINOMA

DOJKE

**APPLICATION OF CAD IN THE DIAGNOSIS OF BREAST
CANCER**

Završni rad/Bachelor's Thesis

Mentor:

Tatjana Matijaš, mag. rad. techn., pred.

Split, 2021.

ZAHVALA

Veliko hvala mentorici Tatjani Matijaš, mag. rad. tech. pred., ne samo na nesebičnoj pomoći i konstruktivnim kritikama pri izradi ovog završnog rada, već i što se nije ustručavala istaknuti gdje mi je prostor za napredak i za bolje rezultate. Također joj i hvala na svim onim iznimno korisnim savjetima i na svojoj podršci koju mi je pružala tijekom intenzivnog pisanja ovoga cjelovitog rada, ali i tijekom tri godine preddiplomskog studija.

TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA

ZAVRŠNI RAD

Sveučilište u Splitu
Sveučilišni odjel zdravstvenih studija
Radiološka tehnologija

Znanstveno područje: Biomedicina i zdravstvo
Znanstveno polje: Kliničke medicinske znanosti

Mentor: Tatjana Matijaš, mag. rad. techn., pred.

PRIMJENA CAD-a U DIJAGNOSTICI KARCINOMA DOJKE Lucija Bratinčević, 611131

Sažetak: Karcinom dojke iznimno je opasna bolest, koja ako se dijagnosticira na vrijeme ima visoku stopu preživljenja. Incidencija i stopa smrtnosti od karcinoma dojke sve više su u porastu, stoga se u svrhu smanjenja ovih brojki traže nova tehnološka rješenja koja će omogućiti što raniju detekciju karcinoma dojke. Iako se prvobitno rješenje vidjelo u tradicionalnim računalno potpomognutim sustavima detekcije (CAD) koji su se primjenjivali na različitim radiološkim metodama snimanja dojke, rezultatima različitih studija koji su obrađeni u ovom radu, utvrđeno je da nisu ispunili svoja prvobitna očekivanja u dijagnostici karcinoma dojke. Uporaba konvencionalnih CAD sustava još uvijek je imala prevelika ograničenja poput smanjenja specifičnosti i pozitivne prediktivne vrijednosti uz povećanje lažno pozitivnih nalaza te povećanja stope opoziva. Međutim, razvojem algoritama temeljenih na umjetnoj inteligenciji (AI) poboljšana je kvaliteta i točnost konvencionalnih CAD sustava. Za razliku od konvencionalnih CAD sustava koji se temelje na ručno izrađenim značajkama, dubinsko učenje, kao potpolje AI-a temelji se na reprezentacijskom učenju. U reprezentacijskom učenju sam algoritam tijekom treninga utvrđuje značajke na slici koje ukazuju na prisutnost lezija. U posljednje vrijeme takvi se algoritmi dubokog učenja primjenjuju na digitalnu mamografiju (FFDM), digitalnu tomosintezu dojke (DBT) i magnetnu rezonanciju (MRI). U ovom radu analizom raznih studija raspravljaju se mogućnosti, ali i ograničenja novih aplikacija temeljenih na AI za različite modalitete snimanja dojki. Zbog malog broja studija provedenih na temu AI sustava te potrebe za izrazito velikim skupom podataka za obuku i provjere valjanosti algoritma mnogi znanstvenici i dalje sumnjaju u ovu novu metodu. Unatoč, navedenim ograničenjima AI pristup ima mogućnosti otkriti korisne značajke na slici koje su još uvijek neprimjetne ljudskom oku. Budućim napredcima tehnologije značajno će se unaprijediti AI sustavi i njihova implementacija u zdravstvenim sustavima bit će neizbježna.

Ključne riječi: AI, CAD, digitalna tomosinteza dojki, karcinom dojke, mamografija, radiomika.

Rad sadrži: 50 stranica, 15 slika, 2 tablice, 0 priloga, 82 literaturnih referenci.

Jezik izvornika: hrvatski

BASIC DOCUMENTATION CARD

BACHELOR THESIS

University of Splitu
University Department for Health Studies
Radiology Technology

Scientific area: Biomedicine and health care
Scientific field: Clinical medical sciences

Supervisor: Tatjana Matijaš, mag. rad. techn., lect.

APPLICATION OF CAD IN THE DIAGNOSIS OF BREAST CANCER

Lucija Bratinčević, 611131

Summary: Breast cancer is known to be an extremely dangerous disease, which if diagnosed on time has a very high survival rate. The incidence and mortality rate from breast cancer are increasing, so in order to reduce these numbers, new technological solutions are being sought that will enable the earliest possible detection of breast cancer. Although the original solution was seen in traditional computer-aided detection systems (CAD) applied to various radiological methods of breast imaging, the results of the variety of studies discussed in this paper found that they did not meet their original expectations in breast cancer diagnosis. The use of conventional CAD systems still had too many limitations such as a decrease in specificity and positive predictive value with an increase in false positive findings and an increase in the recall rate. However, the development of algorithms based on artificial intelligence (AI) has improved the quality and accuracy of conventional CAD systems. Unlike conventional CAD systems that are based on hand-crafted features, deep learning, as a subfield of AI, is based on representational learning. In representational learning, the algorithm itself during training determines the features in the image that indicate the presence of a lesion. Recently, such deep learning algorithms have been applied to digital mammography (FFDM), digital breast tomosynthesis (DBT), and magnetic resonance imaging (MRI). In this paper, the analysis of various studies discusses the possibilities, but also the limitations of new AI-based applications for different breast imaging modalities. Due to the small number of studies conducted on the topic of AI systems and the need for an extremely large set of data for training and validation of the algorithm, many scientists continue to doubt this new method. Despite the emergence of these limitations, the AI approach has the ability to detect useful features in the image that are still invisible to the human eye. Future advances in technology will significantly improve AI systems and their implementation in health systems will be inevitable.

Keywords: AI, breast cancer, CAD, digital breast tomosynthesis, mammography, radiomics.

Thesis contains: 50 pages, 15 figures, 2 tables, 0 supplements, 82 references.

Original in: Croatian

SADRŽAJ

SAŽETAK:.....	I
SUMMARY:	II
SADRŽAJ	III
1. UVOD	1
1.1. ANATOMIJA DOJKE.....	3
1.2. MAMOGRAFIJA	3
1.3. KONVENCIONALNA MAMOGRAFIJA.....	4
1.4. DIGITALNA MAMOGRAFIJA.....	5
1.5. DIGITALNA TOMOSINTEZA DOJKE.....	6
1.6. MAGNETNA REZONANCIJA DOJKE.....	7
1.7. POVIJESNI PREGLED CAD SUSTAVA	8
1.8. DEFINICIJA RAČUNALNO POTPOMOŽNE DETEKCIJE (CADe) I RAČUNALNO POTPOMOŽNE DIJAGNOZE (CADx).....	9
1.9. UMJETNA INTELIGENCIJA.....	11
2. CILJ RADA.....	13
3. RASPRAVA.....	14
3.1. TRADICIONALNI CAD SUSTAVI.....	14
3.1.1. Primjena CAD sustava na konvencionalnoj mamografiji.....	15
3.1.2. Primjena CAD sustava na DM.....	17
3.1.3. Primjena CAD sustava na DBT	20
3.1.4. Primjena CAD sustava na MRI.....	23
3.2. PRIMJENA UMJETNE INTELIGENCIJE U RADIOLOŠKIM METODAMA	27
3.2.1. Evaluacija AI sustava u metodama snimanja dojki.....	28
3.2.2. Primjena AI sustava na DM.....	29
3.2.3. Primjena AI sustava na DBT	34
3.2.4. Primjena AI sustava na MRI.....	36
3.2.5. Radiomika.....	38
4. ZAKLJUČAK	41
5. LITERATURA	42
6. ŽIVOTOPIS	50

1. UVOD

Karcinom dojke drugi je najčešći karcinom na svijetu i daleko najčešće dijagnosticiran karcinom među ženama. Karcinom dojke predstavlja 25 % svih malignih bolesti kod žena te uzrokuje veliku smrtnost (18 % svih smrtnosti uzrokovanih karcinomom). Zbog velikog postotka malignosti i smrtnosti predstavlja veliki zdravstveni problem koji se pokušava riješiti na razne načine [1]. Incidencija i stopa smrtnosti od karcinoma dojke veća je kod žena iz manje razvijenih zemalja, nego u žena u razvijenijim zemaljama zbog lošijih uvjeta za liječenje i dijagnosticiranje manje su šanse za preživljavanje [2]. Karcinom dojke dijeli se prema proširenosti i vrsti tkiva od kojeg je nastao. Karcinom se može razviti iz masnog tkiva, veznog tkiva, mliječnih kanala i mliječnih žlijezda. Svaka vrsta karcinoma ima različito ponašanje, međutim, čak i ista vrsta karcinoma ima različite karakteristike u svakoj ženi [3].

Karcinom dojke može biti invazivan, širi se od mliječnog kanala ili lobula na druga tkiva u dojci, ili neinvazivni (karcinom in situ) koji nema sposobnost širenja na druga tkiva u dojci, a može ostati neaktivan tijekom cijelog života [4].

Unatoč činjenici da je karcinom dojke iznimno opasna bolest, ako se dijagnosticira na vrijeme ima visoku stopu preživljenja. Postavlja se pitanje kako je moguće da su incidencija i smrtnost karcinoma dojke sve više u porastu s obzirom na današnje tehnološke mogućnosti u medicini.

Mnoge zemlje kao moguće rješenje ovoga velikog zdravstvenog problema vide u pobudi svijesti među populacijom. Uvedeni su razni programi rane detekcije karcinoma dojke. U Hrvatskoj je 2006. uveden Hrvatski nacionalni program ranog otkrivanja karcinoma dojke Mamma [5].

Zlatni standard za detekciju karcinoma dojke je mamografija, radiološka metoda koja koristi x-zračenje s minimalnom dozom zračenja za dobivanje slika dojke, tj. mamograma. Od početka primjene do danas vidljiv je velik tehnološki napredak. Od mamografije koja je kao detektor koristila film do digitalne mamografije, DM (engl. *Digital Mammography*) koja koristi digitalne detektore za dobivanje digitalne slike. Iako digitalna mamografija ima velike prednosti u odnosu na konvencionalnu, još uvijek postoje ograničenja zbog dvodimenzionalnosti. Ta ograničenja potaknula su uvođenje nove metode koja se naziva digitalna tomosinteza dojke, DBT (engl. *Digital Breast Tomosynthesis*). DBT je metoda snimanja koja koristi veliki broj projekcija, koje

se snimaju iz više kutova svake dojke. Tako se dobivaju jasnije slike promjena u samoj dojci jer se smanjuje superpozicija prekrivenih tkiva [6]. Također, za karakterizaciju lezija dojke otkrivenih tijekom probira, često se koriste pregledi ultrazvukom, UZV (engl. *Ultrasound*) i magnetnom rezonancijom, MRI (engl. *Magnetic Resonance Imaging*) [7].

Iako su navedene metode jako korisne u detekciji karcinoma dojke još uvijek velik broj karcinoma ostaje neotkriven. Najčešći razlozi za propuštenu detekciju karcinoma dojke su: propuštanje uočavanja abnormalnosti ili pogrešno tumačenje uočenih abnormalnosti na slikama.

Zbog navedenih razloga 1998. odobren je računalno potpomognuti sustav za detekciju, CADe (engl. *Computer-Aided Detection*) razvijen za pomoć radiolozima u otkrivanju karcinoma dojke [8]. CADe može pomoći u interpretaciji medicinskih slika služeći kao dvostruka provjera, zamjenjujući dvostruko očitavanje drugog radiologa. CADe analizira sliku digitalne mamografije i označava sumnjiva područja s potencijalnim značajkama karcinoma, uključujući mase i mikrokalCIFIKACIJE. Nakon napravljene analize CAD-om, radiolozi pregledavaju označena sumnjiva područja te ih uspoređuju s vlastitim interpretacijama kako bi postigli konačnu ocjenu slike. Cilj je smanjenje radioloških pogrešaka u detekciji karcinoma dojke u ranoj fazi [9].

CADe metoda razlikuje se od metode računalno potpomognute dijagnoze, CADx (engl. *Computer-Aided Diagnosis*), softvera koji na temelju radiografskog nalaza radi analizu te procjenjuje vjerojatnost da određeno obilježje predstavlja određenu bolest (razlikovanje benignog od malignog) [10].

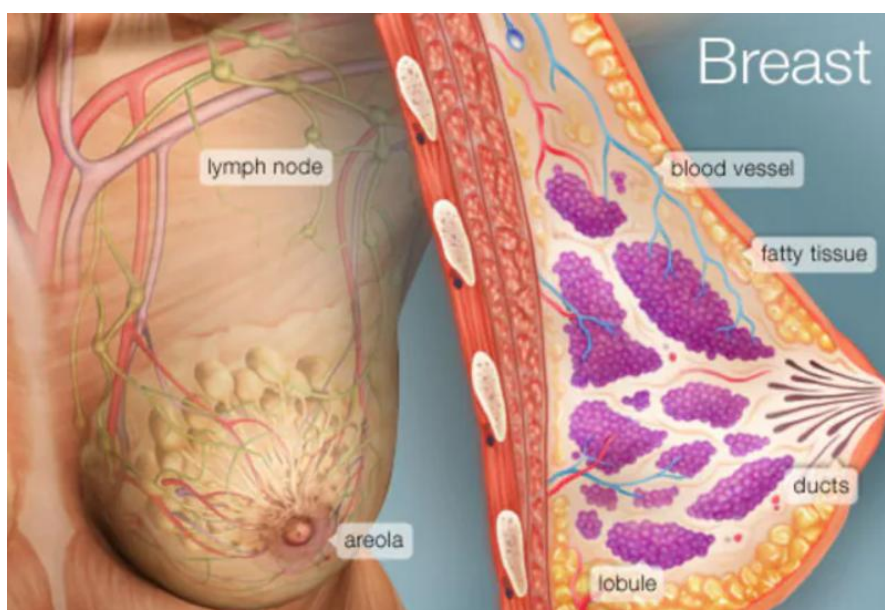
Napretkom tehnologije napreduju i tehnike umjetne inteligencije, AI (engl. *Artificial Intelligence*) koje nude obećavajuće rezultate, u odnosu na tradicionalne CADe/CADx sustave [8].

Provedena su brojna istraživanja s ciljem dokazivanja kliničke korisnosti CAD sustava, a u recentno vrijeme započela su i nova istraživanja koja uključuju AI sustave u svrhu poboljšavanja tradicionalnih CAD sustava za detekciju karcinoma dojke. Treba li CAD postati standard usluge? Koja je korisnost CAD-a? Kako upotreba AI može doprinijeti boljoj dijagnostici i detekciji? Postoji li mogućnost potpune zamjene radiologa računalom? Fokus ovog rada bit će na pronalaženju odgovora na navedena pitanja.

1.1. ANATOMIJA DOJKE

Dojka je tkivo koje pokriva prsni (pektoralni) mišić. Ženske grudi sastoje se od specijaliziranog tkiva koje proizvodi mlijeko (žljezdano tkivo), masnog tkivo i vezivnog tkiva. Količina masti određuje veličinu dojke. Težina dojke iznosi između 20 i 300 grama. Režnjevi dojke organizirani su u 15-20 odjeljaka, te unutar svakog režnja nalaze se manje strukture, nazvane lobuli, u kojima se proizvodi mlijeko. Mlijeko putuje kanalima koji se povezuju u veće kanale te izlaze iz kože kroz bradavicu. Tamno područje kože oko bradavice naziva se areola (Slika 1) [11].

S dobi smanjuje se udio žljezdanog tkiva te se povećava udio masnog tkiva. Zbog bogate mreže limfnih žila dojke koje odvede limfu prema limfnim čvorovima u pazuhu, pa se metastaze karcinoma dojke najčešće pojavljuju upravo na tom mjestu [12]. To je najopasnija bolest dojke, koja je, ako je otkrivena u ranoj fazi, izlječiva.



Slika 1. Anatomija dojke

Izvor:

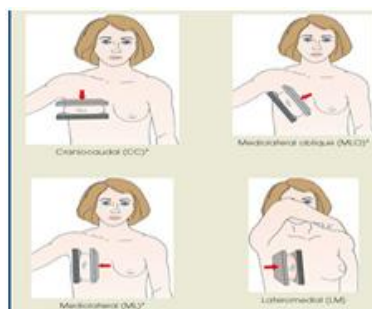
https://img.webmd.com/dtmcms/live/webmd/consumer_assets/site_images/articles/image_article_collections/anatomy_pages/493x335_breast.jpg?resize=646px:*&output-quality=100

1.2. MAMOGRAFIJA

Mamografija je medicinsko snimanje koje koristi rendgenski sustav s malim dozama za pregled dojki. Mamografski pregled jako je važan u ranoj detekciji i

dijagnosticiranju bolesti dojke kod žena. X-zrake su najstariji i najčešće korišteni oblik snimanja za dobivanje medicinske slike [13]. Mamografija se razvijala kroz povijest, danas je u upotrebi specijalni mamografski uređaj s poboljšanim sustavom kompresije i malim žarištem koji stvaraju kvalitetnu sliku uz jako malu dozu zračenja. Upravo je to glavni cilj mamografije, prikaz dojke visokom rezolucijom i visokim kontrastom uz što manju dozu zračenja. Današnji mamografski uređaji imaju sposobnost detekcije vrlo malih mikrokalcifikacija što dokazuje njihovu pouzdanost za dijagnozu karcinoma dojke. Mamografija se osim za dijagnozu koristi i za detekciju klinički okultnog karcinoma dojke, kojeg je jako bitno otkriti u ranoj fazi kada je veća šansa izlječenja. Takav pregled mamografijom naziva se probir, tj. *screening* asimptomatskih žena [14]. Pozicioniranje dojke ključni je čimbenik koji utječe na mamografiju. Pažljivo pozicioniranje pacijenta može eliminirati većinu mamografskih artefakata i povećati učinkovitost mamografije. Optimalno pozicioniranje maksimalizira količinu tkiva dojke koja se vidi na slici, stoga se mora pravilno postaviti cijelo tijelo, a ne samo dojka pacijenta.

Dva osnovna namještaja pacijenta uključuju: kraniokaudalnu projekciju, CC (engl. *Craniocaudal*) za koju je potrebno pravilno okretanje glave pacijenta i mediolateralnu kosu projekciju, MLO (engl. *Mediolateral Oblique*) za koju je potrebno podizanje ruke (Slika 2.) [15].



Slika 2. Prikaz CC i MLO položaja snimanja dojki

Izvor: https://radiologykey.com/wp-content/uploads/2016/03/B9780323073226500228_u23-002a-9780323073226.jpg

1.3. KONVENCIONALNA MAMOGRAFIJA

Mamografsku sliku dobre rezolucije i kontrastnosti moguće je dobiti pomoću specijalnih mamografskih filmova. Kada je riječ o analognoj mamografiji koriste se

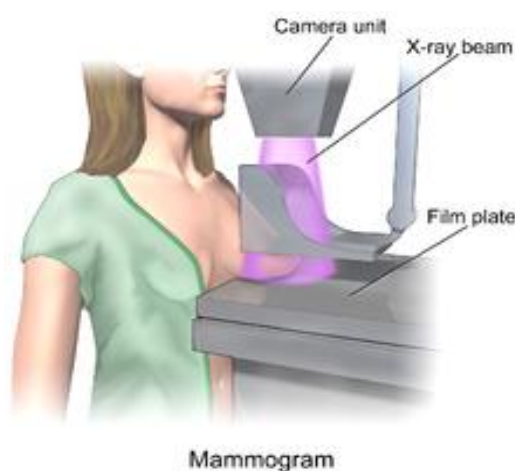
posebni filmovi koji sadrže sitne kristale srebrovog bromida u fotosloju filma te sustav funkcionira na principu film-folije (Slika 3.). Filmovi su jednoslojni visokokontrastni, osjetljivi na zeleno svjetlo. Takvi filmovi koriste se u kombinaciji s folijama elemenata rijetkih zemalja, koje emitiraju zeleni spektar.

Prednosti korištenja folija tijekom snimanja:

- smanjenje artefakata uzrokovanih pokretom
- smanjenje doze zračenja
- skraćeno vrijeme ekspozicije

Postoje četiri koraka kroz koje prolazi film: razvijanje, fiksiranje, ispiranje te sušenje [16].

Od početka 2000-ih uvođenjem digitalnih detektora za velike površine, DM je sve razvijenija te je zbog svojih prednosti sve više izbacivala iz uporabe analognu mamografiju. Danas je analogna mamografija dio povijesti [6].



Slika 3. Prikaz uređaja konvencionalne mamografije

Izvor:

https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/thumb/f/f1/Blausen_0628_Mammogram.png/220px-Blausen_0628_Mammogram.png

1.4. DIGITALNA MAMOGRAFIJA

DM, koja se naziva i digitalna mamografija s punim poljem, FFDM (engl. *Full-Field Digital Mammography*) mamografski je sustav u kojem je rendgenski film zamijenjen detektorskom pločom (ravni detektori) koja pretvara X zrake u električne

signale. Za dobivanje slike na zaslonu računala, koriste se električni signali (Slika 4) [17].

FFDM ima razne prednosti u odnosu na konvencionalnu mamografiju:

- manja doza zračenja
- mogućnost kasnije obrade slike
- bolja jasnoća slike
- veća specifičnost [18].

Dodatna prednost uvođenja digitalnih detektora za snimanje dojki je mogućnost proširenja tehnologije razvojem naprednijih metoda prikupljanja slika, poput DBT-a i namjenske kompjutorizirane tomografije, CT (engl. *Computed Tomography*) dojke, kao i uvođenje algoritama za analizu i obradu nakon akvizicije [6].



Slika 4. Prikaz uređaja za DM

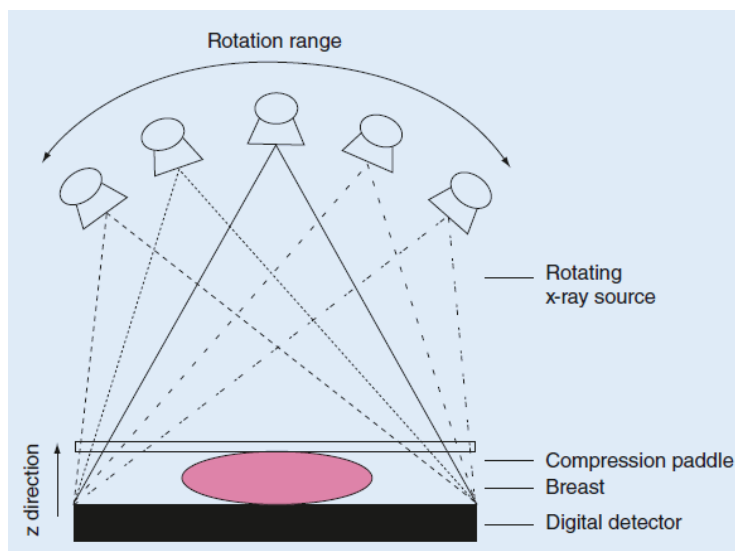
Izvor: https://img.medicalexpo.com/images_me/photo-g/68915-15016917.jpg

1.5. DIGITALNA TOMOSINTEZA DOJKE

DBT stvara trodimenzionalnu sliku dojke. Tomosinteza također koristi rendgensku tehnologiju i primjenjuje jednaku količinu pritiska na dojku, stoga je vrlo slična standardnoj mamografiji. Međutim znatna prednost je dobivanje trodimenzionalne slike, umjesto dvodimenzionalne, snimanjem iz više različitih kutova (Slika 5.) [19].

Različita istraživanja dokazala su povećanje u detekciji karcinoma dojke sa sniženom stopom opoziva u odnosu na DM. Unatoč boljim rezultatima u otkrivanju

karcinoma s DBT probirom, jedan od glavnih i bitnih nedostataka je povećanje vremena interpretacije. Vrijeme interpretacije DBT slika traje dvostruko više u usporedbi s DM-om. Predložene su automatizirane metode tumačenja slika kao potencijalno rješenje za smanjenje vremena interpretacije [6].



Slika 5. Prikaz načina snimanja DBT-om

Izvor: <https://www.openaccessjournals.com/articles-images/imaging-in-medicine-projection-images-5-5-467-g001.png>

1.6. MAGNETNA REZONANCIJA DOJKE

MRI dojke je radiološka pretraga koja koristi neionizirajuće zračenje prilikom snimanja te služi za otkrivanje karcinoma dojke i drugih abnormalnosti u dojci (Slika 6.). Pretragom se dobiva velik broj presjeka obje dojke, koji se računalno kombiniraju. MRI dojke izvodi se na supravodljivim magnetima snage do 3 Tesla (T). Prilikom snimanja koriste se posebne zavojnice za dojke te intravenska paramagnetska kontrastna sredstva (Slika 7.). Velika prednost MRI pregleda je korištenje kontrastnih sredstva prilikom snimanja zbog povećanja osjetljivosti za detekciju patologije u dojci.

Nedostatak MRI-ja je u lošijoj detekciji karcinoma *in situ*, za razliku od mamografije.

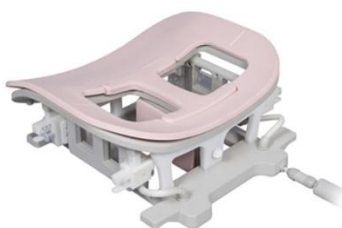
MRI rutinski se koristi kod:

- pacijentica sa silikonskim implantantima
- pacijentica čije je dojke teško prikazati snimanjem mamografijom i ultrazvukom [14].



Slika 6. Prikaz MRI uređaja

Izvor: <https://www.akromion.hr/wp-content/uploads/2018/06/magnetska.jpg>



Slika 7. Prikaz zavojnice za dojke za MRI pregled

Izvor: <https://us.medical.canon/products/magnetic-resonance/technology/integrated-coils/coil-assets/breast-speeder-CX-2019/Images/breast-speeder-CX/Lv2/img01.jpg>

1.7. POVIJESNI PREGLED CAD SUSTAVA

Za bolje razumijevanje kako se računala koriste kao uređaji za detekciju u radiologiji, važno je prvo razjasniti kako se koriste uređaji za detekciju u nemedicinske svrhe.

Prva upotreba računalne tehnologije korištena je od strane naftnih korporacija, koje su otkrile da mogu unositi seizmičke podatke u računala koja će napraviti analizu tih podataka. Temeljem analize podataka računalo ističe područja koja su potencijalna nalazišta nafte. Naftne tvrtke uočile su da će primjena računalne tehnologije smanjiti njihove troškove te povećati dobit.

U zrakoplovnoj, obrambenoj i obavještajnoj zajednici koristila su se računala za analizu podataka satelitskih snimaka, što je rezultiralo poboljšanjem produktivnosti u prikupljanju obavještajnih podataka. Ministarstvo zdravstva i socijalna služba skupa s američkom službom za javno zdravstvo radili su na projektu „od rakete do mamograma“ koji je omogućio prelazak s tehnologije korištene u vojne svrhe na radiološku uporabu.

Računalna analiza svoj početak pronalazi izvan radiologije. Prvi put je uvedena na hitnom odjelu 1980-ih kada su elektrokardiogrami, nudili računalnu interpretaciju koja je nadopunjavala liječnikovo tumačenje za pacijente s infarktom miokarda.

Na temelju činjenice da računala mogu pomoći kao uređaji za detekciju izvan radiologije razvila se ideja osposobljavanja računala za prepoznavanje potencijalnih malignih bolesti u mamografiji. R2 Technology Inc, prvi koristi komercijalni CAD u mamografiji 1993. Rezultati njihovog istraživanja, kao i istraživanja drugih tvrtki, poticala su ideju da CAD sustavi mogu pomoći radiologu u interpretaciji mamografije, poboljšavajući detekciju karcinoma dojke te olakšavajući tijek rada radiologa. U lipnju 1998. godine od strane američke Uprave za hranu i lijekove odobrena je prva američka CAD jedinica. U početku se primjenjivao za mamografiju zasnovanu na filmu, a od 2000-ih upotreba CAD-a se proširila na digitalnu mamografiju [20].

Coniforma je prvi komercijalno dostupni softver generiran 2004. dizajniran za obradu i analize MR slika.

B-CAD iz Medipatterna prvi je komercijalno razvijen softver za analizu UZV slika [21].

1.8. DEFINICIJA RAČUNALNO POTPOMOGNUTE DETEKCIJE (CADE) I RAČUNALNO POTPOMOGNUTE DIJAGNOZE (CADx)

Ljudsko tumačenje medicinskih slika izvor je varijabilnosti i pogrešaka, uzrokovana čimbenicima kao što su nepotpuno prepoznavanje uzoraka i fizičko ograničenje čovjeka poput umora. Navedeni čimbenici mogu utjecati na ljudsku interpretaciju mamograma. Rješenje za navedeni problem pronalazi se u sustavima CADe i CADx.

CADE je softverska tehnologija koja je postala raširena u radiološkoj praksi, posebno u probiru karcinoma dojke radi poboljšanja stope detekcije karcinoma u

ranijim fazama [9]. CADe sustavi za analizu medicinskih slika zahtijevaju razvoj posebnih računalnih algoritama [4]. CADe sustav pri interpretaciji slika može služiti kao dvostruka provjera, zamjenjujući tradicionalno dvostruko očitavanje drugim radiologom. Primjenjuju se posebni algoritmi za kalcifikacije i mase. Algoritmi ističu područja sumnjivih nalaza, koja olakšavaju radiologu postavljanje ispravne dijagnoze. Glavni cilj uvođenja CADe sustava je smanjenje radioloških pogrešaka u detekciji i povećanje stope detekcije karcinoma u ranoj fazi. Detekcijom karcinoma u ranijoj fazi povećava se mogućnost potpunog izlječenja karcinoma dojke. Osim navedenih ciljeva, bitne prednosti CADe sustava su povećana profitabilnost snimanja te ušteda vremena zamjenom dvostrukog čitanja. Osim prednosti postoje i ograničenja CADe sustava kao što su povećanje broja opoziva pacijenta za daljnja ispitivanja, povećanje troškova i nejasan točan učinak ishoda za pacijenta [9].

Svi konvencionalni CADe algoritmi temelje se na istoj trodijelnoj strategiji:

1. normalizacija slike na „referentnu“ raspodjelu intenziteta
2. identifikacija područja slike sa sumnjivim signalima
3. smanjenje broja identificiranih regija procjenom vjerojatnosti stvarnog pojavljivanja lezije u svakoj regiji, primjenom odgovarajućeg praga za vjerojatnost.

CADx algoritmi procjenjuju je li određena, već detektirana lezija dobroćudna ili zloćudna. Algoritmi uključuju sličan pristup kao završni korak konvencionalnog CADe sustava, ali bez upotrebe praga.

Kako bi identificirali i ocijenili sumnjivost lezija, konvencionalni CADe/CADx sustavi koriste programirane značajke. Algoritmi su programirani za traženje specifičnih značajki koje su ljudi prepoznali kao reprezentativne za sumnjive lezije.

Osim upotrebe CADe/CADx sustava za interpretaciju mamografije, razvojem tehnologije, upotreba se prošila i za interpretaciju UZV, DBT i MRI slika.

Iako se CAD široko koristi u mamografiji i drugim radiološkim pregledima, konvencionalni programi za CAD koji koriste upute za ukazivanje na potencijalne karcinome nisu doveli do poboljšanja dijagnostičke točnosti. Tijekom godina provedena su razna istraživanja koja pokušavaju dokazati stvarnu učinkovitost primjene CAD sustava u radiologiji te se traže nova rješenja kako unaprijediti konvencionalne CAD sustave koji imaju dosta ograničenja [6].

Potencijalna rješenja ograničenja ovih sustava pronađena su uvođenjem novog algoritma za klasifikaciju slika na bazi AI .

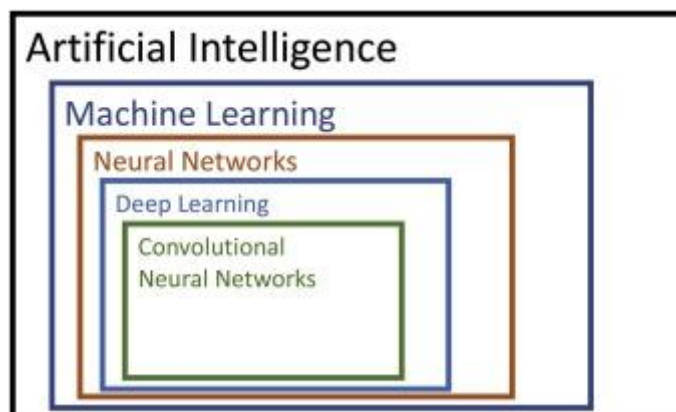
1.9. UMJETNA INTELIGENCIJA

Kada je riječ o AI, postoje razne definicije te načini predočavanja ove moderne tehnologije u riječi. AI kao terminološki pojam prvi put je upotrijebio 1956. John McCarthy. Termin AI je definirao kao znanost i inženjerstvo korišteno u izradi inteligentnih strojeva. AI je dio informatičkih znanosti koji se fokusira na izradu i proučavanje mogućnosti strojeva da produciraju racionalno ponašanje iz vanjskih podražaja i unosa. Kako bi umjetna inteligencija uistinu mogla obavljati zadatke istom kvalitetom poput ljudi ona mora biti u mogućnosti zaključivati iz prošlih iskustava, te razumjeti prethodna događanja u svrhu donošenja odluka te imati brzo vrijeme odgovora [22].

Strojno učenje podrazumijeva stroj ili računalo koje može prepoznati uzorke iz primjera umjesto programiranih pravila. Možemo ga podijeliti u tri koraka:

1. uzimanje podataka
2. pronalazak uzroka u podacima
3. predviđanje novih uzoraka iz podataka [23].

Napredak u strojnom učenju, posebno uz upotrebu dubokih (višeslojnih) konvolucijskih neuralnih mreža, CNN (engl. *Convolutional Neural Network*) (Slika 8) dovodi do revolucije u računalnoj interpretaciji medicinskih slika. CNN-ovi za duboko učenje prvi put su imali utjecaj na klasifikaciju slika 2012. kada su Krizhevsky i sur. pobijedili na Image Net Large Scale Visual Recognition Challenge. Od tada interes za ovu novu vrstu tehnologije i njezin način uporabe u različitim radiološkim pregledima neprestano raste. Njezina uporaba za otkrivanje karcinoma dojke istražuje se posljednjih godina [6]. Glavna karakteristika koja razlikuje ovaj novi algoritam za klasifikaciju slika od tradicionalnog CAD-a jest da se dubinsko učenje, kao potpolje AI-a, temelji se na reprezentacijskom učenju. Reprezentacijsko učenje je učenje u kojem sam algoritam utvrđuje značajke slike koje ukazuju na prisutnost lezije tijekom njenog treninga, a ne na ručno izraženim značajkama kao kod tradicionalnog CAD sustava. Također, AI pristup ima potencijal otkriti korisne značajke i odnose na slici koje su neprimjetne za radiologe ili su još uvijek trenutno nedostupne.



Slika 8. Dijagram odnosa između različitih metoda i algoritama u području umjetne inteligencije

Izvor: <https://ars.els-cdn.com/content/image/1-s2.0-S1044579X20301358-gr2.jpg>

AI sustav pruža radiolozima odgovarajuće alate za pomoć u dijagnozi:

1. interaktivnu podršku pri odlučivanju (lokalni rezultat vjerojatnosti karcinoma aktivira se klikom na određeno područje dojke)
2. tradicionalne biljege lezija za računalnu detekciju abnormalnosti
3. temeljem pregleda rezultat vjerojatnosti karcinoma

Lokalni rezultat vjerojatnosti karcinoma kreće se od 1 do 100, pri čemu 100 predstavlja najveću razinu sumnje. Ocjena vjerojatnosti karcinoma zasnovanog na pregledu kreće se od 1 do 10, pri čemu 10 predstavlja najviši stupanj sumnje [8].

AI alati mogu smanjiti percepcijske i interpretacijske pogreške ili se mogu koristiti kao sredstvo procjene rizika malignosti. Takvim načinom upotrebe poboljšavaju izvedbu radiologa [24].

2. CILJ RADA

Cilj ovog rada je prikazati primjenu tradicionalnih CAD sustava, ali i novih CAD sustava temeljenih na novom algoritmu AI na radiološke metode snimanja dojke. Analizom raznih istraživanja prikazuju se njihova stvarna klinička dijagnostička učinkovitost, navedene su njihove prednosti korištenja, ali i ograničenja.

3. RASPRAVA

3.1. TRADICIONALNI CAD SUSTAVI

CAD algoritmi za analizu zahtijevaju digitalni skup podataka slike. Slike dobivene izravno u digitalnom formatu poput slika dobivenih DM-om, DBT-om, MRI-om, CAD algoritmi mogu izravno analizirati. Evaluacija rada CAD sustava može se procijeniti na više načina; uključujući analize podataka generiranih u laboratoriju te utjecajem CAD-a na rad radiologa u stvarnim kliničkim uvjetima.

Načini procjene:

1. „Samostalna“ osjetljivost i specifičnost

Informacije dobivene procjenom izvedbe CAD sustava na nizu slučajeva „istine“. „Istina“ služi kao mjerodavni podatak. Podatak se dobiva histološkom provjerom pomoću koje se potvrđuje ili odbacuje mogućnost malignosti. Osjetljivost se određuje postotkom pozitivnih slučajeva koje CAD sustav pravilno označi kao mjesto bolesti, a broj lažnih CAD oznaka po normalnoj slici ili slučaju obično se koristi za specifičnost. Za usporedbu CAD sustava određivanje osjetljivosti i stope lažnih oznaka izvodi se na istom skupu slučajeva. Za procjenu CAD algoritma ovakvim načinom evaluacije bitno je naglasiti da slučajevi koji se koriste u ovim studijama ne smiju biti oni koji su korišteni za obuku CAD algoritama. Za pravilnu evaluaciju CAD sustava potreban je izrazito velik skup podataka.

2. „Laboratorijske“ studije potencijalnog poboljšanja detekcije

U ovim studijama radiolozi procjenjuju niz slučajeva "istine" kako bi se usporedilo čitanje bez i uz pomoć CAD-a na temelju osjetljivosti i stopi opoziva pacijentica. Takve studije koriste se za procjenu izvedbe CAD sustava u detekciji bolesti, praćenju promjena te kako čitanje uz pomoć CAD-a utječe na stope opoziva.

3. Stvarno iskustvo kliničke prakse

Rezultati dobiveni ovim načinom evaluacije smatraju se najboljom procjenom CAD sustava jer ocjenjuju stvaran učinak CAD-a u kliničkoj praksi. U ovim se istraživanjima utvrđuje utjecaj CAD-a na stopu opoziva i brzinu obrade podataka te detekciju bolesti. Postoje dvije metode ispitivanja ovakvog sustava. Prva metoda je sekvencijalno čitanje, u kojem nalaz prvo očita radiolog, a zatim se unosi CAD algoritam. Promjena u stopi opoziva te promjena u detekciji bolesti unošenjem CAD algoritma odredit će njegovu

kliničku učinkovitost u liječenju pacijentica. Kako bi se dokazala učinkovitost CAD sustava, bitno je da postotak detekcije bolesti bude isti ili manji od postotka povećanja stope opoziva. Druga metoda je "povijesna kontrola" u kojoj se uspoređuju postotci promjena u stopama opoziva i otkrivanja bolesti prije i nakon uvođenja CAD algoritma u kliničku praksu. Korištenje ove metode ima određene zapreke te se mora voditi računa o varijablama koje bi mogle neovisno utjecati na stopu detekcije bolesti [10].

3.1.1. Primjena CAD sustava na konvencionalnoj mamografiji

Napretkom tehnologije počela su se tražiti potencijalna rješenja za što raniju detekciju karcinoma dojke kako bi se povećala stopa izlječenja i šansa za preživljavanje. CAD sustavi 1998. počeli su se upotrebljavati za mamografiju zasnovanu na filmu te su provedena brojna istraživanja dokazivanja njihove stvarne kliničke učinkovitosti.

Dva istraživanja Helvie i sur. [25] i Birwell i sur.[26] došli su do zaključka da je CAD sustav iznimno povećao osjetljivost pregleda tj. stopu detekcije karcinoma dojke. U istraživanju Helvie. i sur. sudjelovalo je 13 radiologa te je procijenjeno 2389 slučajeva probira. Ispravna detekcija s CAD-om ukazivala je na moguću malignu bolest na CC, MLO ili na obje snimke pomoću računalno generiranih oznaka. Izvedba s CAD sustavom imala je vrlo visoku osjetljivost od 91 % (95 % CI: 74 %, 100 %) [25]. U istraživanju Birwell i sur. procijenjeno je 8682 slučajeva bez i s CAD-om. Primjena CAD sustava u studiji rezultirala je porastom od 7.4 % u detekciji karcinoma dojke [26]. Oba istraživanja ukazala su da prilikom korištenja CAD sustava dolazi do povećanja stope opoziva pacijentica što dodatno povećava troškove. Osim navedena dva istraživanja, rezultati studije Thurffjell-a i sur. također pokazuju povećanje osjetljivosti korištenjem CAD sustava. Njihova studija stavlja poseban naglasak na potrebu poboljšanja specifičnosti samoga sustava [27]. U studiji Ciatto i sur. sudjelovalo je 10 radiologa koji su čitali mamograme bez i uz upotrebu CAD sustava. Zaključci izvedeni iz studije su kako čitanje uz pomoć CAD sustava uistinu povećava osjetljivost, ali istovremeno smanjuje specifičnost na što treba posebno obratiti pozornosti. Ujedno ovo istraživanje osim opasnosti od smanjenja specifičnosti ukazuju također na povećanu stopu opoziva pacijentica kod čitanja s CAD sustavom [28].

Marx i sur. u svojoj studiji procjenjuju broj nepotrebnih postupaka preporučenih pacijenticama nakon pregleda koje savjetuju radiolozi prilikom korištenja CAD sustava.

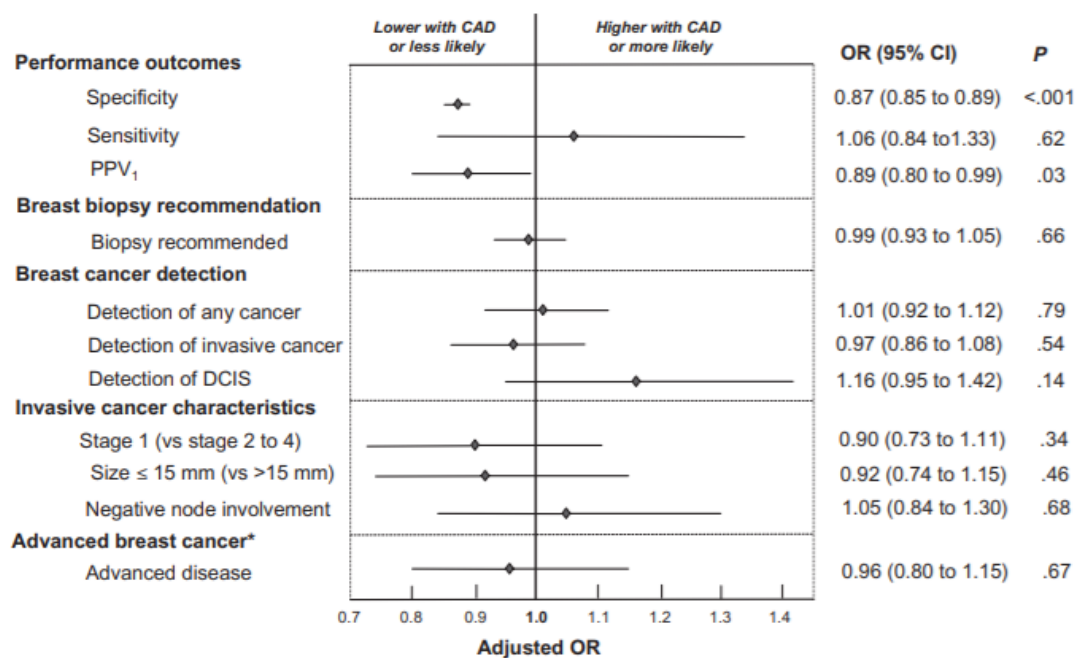
U eksperimentu je sudjelovao 5 radiologa i 185 pacijentica. Unatoč uočenoj povećanoj stopi opoziva kao u gore navedenim istraživanjima, također je primijećen smanjeni broj preporučenih nepotrebnih biopsija. Smanjenje nepotrebnih biopsija ukazuje na smanjenje nepotrebnih zdravstvenih troškova [29].

Destonius i sur. retrospektivno su u svojoj studiji istraživali ulogu CAD sustava u smanjenju stope lažno negativnih nalaza na probiru mamografijom. Lažno negativni nalazi zabilježeni su kao normalni u početnom dvostrukom očitavanju. U ovom pregledu dobiveni rezultati ukazuju na potencijal CAD-a u smanjenju stopa lažno negativnih nalaza dobivenih dvostrukim očitavanjem za više od jedne trećine (s 31 % na 19 %). CAD sustav ispravno je označio 37 (71 %) od 52 djelotvorna nalaza koji su pročitani kao negativni u prethodnim godinama probira. Obećavajući rezultati u probiru mamografijom sugeriraju da korištenje CAD-a omogućava detekciju karcinoma dojke u ranoj fazi [30].

Unatoč dokazima iz navedenih studija postoje studije koje opovrgavaju navedene rezultate.

U istraživanju Fenton i sur. istraživali su povezanost između uporabe CAD-a tijekom mamografije za prikaz na filmu i specifičnosti, osjetljivosti, pozitivne prediktivne vrijednosti, stope otkrivanja karcinoma i prognostičkih karakteristika karcinoma dojke (stadij, veličina i zahvaćenost čvorova). U njihovoj studiji uporaba CAD-a nije ostvarila očekivanu kliničku dijagnostičku učinkovitost jer nije dovela do veće stope detekcije karcinoma dojke niti je karcinom otkriven u ranijem stadiju. Osim što CAD nije ispunio prvobitna očekivanja uočeno je smanjenje specifičnosti pretrage (Slika 9.) [31].

U studiji Taylor i sur. nije utvrđeno značajnije poboljšanje osjetljivosti, specifičnosti te nije dokazana isplativost CAD sustava [32].



Slika 9. Prikaz rezultata istraživanja Fenton i sur. prilikom korištenja CAD sustava na konvencionalnoj mamografiji

Izvor: https://academic.oup.com/view-large/figure/42992038/jncidjr206f01_ht.jpeg

Iako dosta rezultata dokazuje povećanje osjetljivosti u detekciji karcinoma dojke, pitanje smanjenja specifičnosti i povećanje stope opoziva mnoge autore dovodi do pitanja da li primjena CAD sustava uistinu ima dijagnostičku kliničku učinkovitost. Mnogi znanstvenici smatraju da će uvođenje DM povećati primjenu CAD sustava te poboljšati do sada navedena ograničenja na film sustavu.

3.1.2. Primjena CAD sustava na DM

Razvojem ravnih detektora počinje digitalizacija mamografskih sustava. Od 2000ih počinje uporaba CAD sustava na digitalnoj mamografiji. Mnogi znanstvenici smatraju kako će upravo ova promjena donijeti poboljšanja u detekciji karcinoma dojke te tako pomoći u rješavanju ovog velikog zdravstvenog problema. Međutim, nisu svi znanstvenici istog razmišljanja.

Murakami i sur. u svojoj retrospektivnoj studiji procjenjivali su osjetljivost CAD-a na digitalnoj mamografiji u detekciji karcinoma dojke na temelju mamografskog izgleda i histopatologije. CAD osjetljivost ispitivana je na 152 slučaja, te su napravljene podskupine na temelju gustoće dojke, veličine lezije, mamografskog prikaza i rezultata

histopatološkog pregleda. Rezultat je dokazao visoku osjetljivost CAD sustava od 91 % za tipičan izgled karcinoma na mamografiji i 100 % osjetljivost za prepoznavanje karcinoma koji se manifestiraju kao mikrokalcifikacije. Dosadašnja ograničenja mamografije poput gustoće grudi i veličina lezije u ovoj studiji nisu utjecala na osjetljivost prilikom korištenja CAD sustava. Studija dokazuje potencijal CAD-a za pomoć radiolozima u detekciji karcinoma u ranijoj fazi te tako povećanju šanse pacijentica za potpuno izlječenje [33].

Sadaf i sur. napravili su retrospektivnu studiju koja je trebala procijeniti izvedbu CAD-a s FFDM-om u detekciji karcinoma dojke. CAD je primijenjen na standardne mamografske snimke 127 slučajeva s biopsijski dokazanim karcinomom dojke otkrivenim FFDM. CAD osjetljivost procijenjena je na istim karakteristikama skupine kao u studiji Murakami i sur. [33]. Ova studija došla je do sličnih rezultata kao i studija Murakami i sur [33] te smatraju da je CAD uistinu pomoćno sredstvo koje pomože radiologu u ranijoj detekciji karcinoma dojke. U ovom istraživanju CAD primijenjen na FFDM pokazao je 100 % osjetljivosti u identificiranju karcinoma koji se manifestiraju samo kao mikrokalcifikacije i visoku osjetljivost 86 % za ostale pojave karcinoma na mamografiji. Jedina navedena razlika je, u ovoj studiji na osjetljivost je utjecala veličina lezije [34].

Skaane i sur. u svojoj studiji istražuju mogućnosti i prednosti CAD-a u neovisnom dvostrukom čitanju u digitalnoj mamografiji. Analiza je provedena na skupu podataka od 3.683 slučajeva. Pacijentice uključene u istraživanje praćene su u razdoblju od 2 godine, kako bi uključili karcinome otkrivene u intervalu između prvog probira i karcinome otkrivene na sljedećem pregledu. CAD sustav točno je označio 14 (36 %) od 39 karcinoma na FFDM koji nisu detektirani pri prospektivnom neovisnom dvostrukom očitavanju, stoga autori izvode zaključak da CAD sustav povećava stopu detekcije karcinoma na FFDM pregledu karcinoma dojke koji se provodi s neovisnim dvostrukim očitavanjem [35].

Ko i sur. provode prospektivnu studiju u kojoj procjenjuju korisnost CAD-a u interpretaciji probira mamografije. Pokušavaju u stvarnoj kliničkoj praksi dokazati prave značajke osjetljivost i specifičnost CAD tehnike. U razdoblja od 26 mjeseci interpretirano je 5.016 mamografskih probira. Probiri su analizirani bez i nakon s pomoći iCAD MammoReader sustavom za detekciju. Podaci prikupljeni za analizu

nalaza uključuju značajke poput: kalcifikacija, masa, asimetrija i izobličenje, metoda otkrivanja (samo radiolog, samo CAD ili kombinacija radiologa uz podršku CAD sustava), BI-RADS kod za procjenu stadija tumora, histopatologiju za one koji su podvrgnuti biopsiji i stadij tumora za lezije koje su maligne. Na temelju rezultata ove studije dokazano je da uporaba CAD-a tijekom analize mamografskih probira značajno povećava stope opoziva, nema značajnog utjecaja na pozitivnu prediktivnu vrijednost biopsije te povećava točnost detekcije karcinoma dojke za 4.7 % i osjetljivost za najmanje 4 %. Nije bilo razlike u specifičnosti probira mamografije s i bez primjene CAD-a i iznosila je 99 % [36].

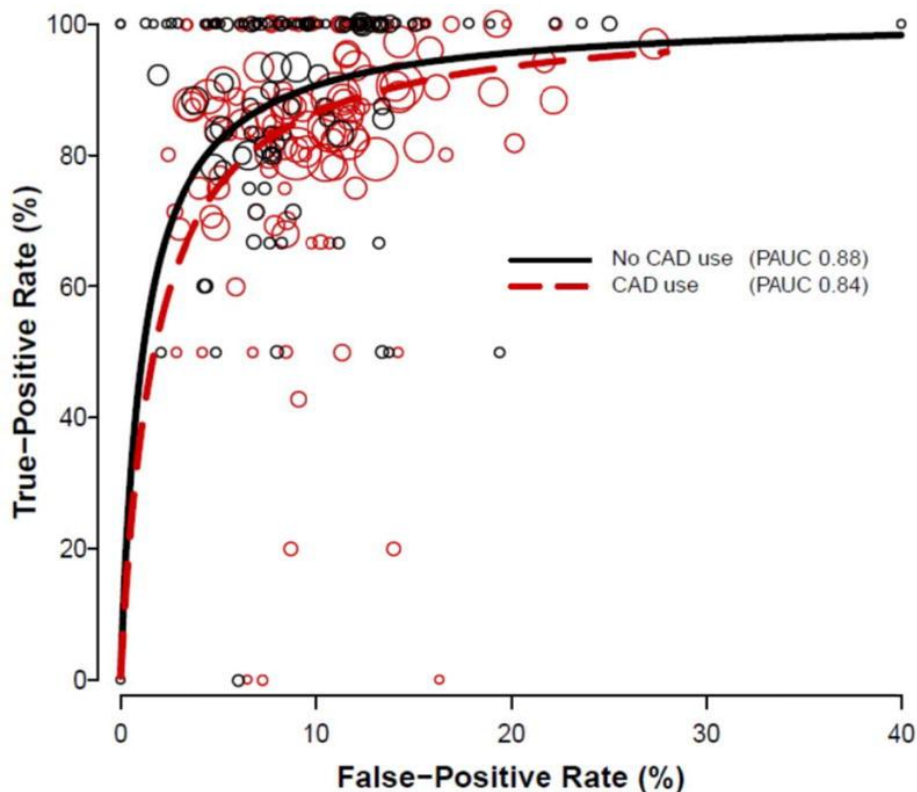
Ova istraživanja potiču primjenu CAD-a na digitalnu mamografiju jer smatraju da će pomoći radiolozima u ranijoj detekciji karcinoma dojke zbog rezultata dobivenih u istraživanjima. Međutim postoje istraživanja koja su došla do različitih zaključaka.

Lehman i sur. izveli su jednu od najvećih studiju za utvrđivanje karakteristika digitalne mamografije s i bez CAD-a u Americi. Uspoređena je točnost digitalne mamografije protumačene s (n = 495 818) i bez (n = 129 807) CAD od 2003. do 2009. u 323 973 žene. Mamografije je protumačio 271 radiolog iz 66 različite ustanove. Izvedba probira nije poboljšana CAD-om ni na jednom procijenjenom mjernom podatku. Osjetljivost je približno ista, dok je specifičnost znatno manja kod probira izvedenih s CAD-om. Izvedeni zaključak je da CAD ne poboljšava dijagnostičku točnost mamografije (Slika 10.). Njihova studija izvedena na velikom skupu podataka opovrgava rezultate studija Murakami i sur.[33], Sadaf i sur. [34], Skaane i sur.[35]. Ovi rezultati sugeriraju da osiguravatelji zapravo plaćaju više za CAD bez ikakve utvrđene koristi za žene [37].

Također mnogi CAD sustavi generiraju mnogu lažno pozitivnih testova što dovodi do povećanja dodatnih testova te povećanja nepotrebnih biopsija dojke. Osim što dodatne pretrage povećavaju troškove također stvaraju osjećaj straha i nelagode među pacijenticama [38]. Osim što generiraju više lažnih oznaka nego pravih CAD sustavi ne označavaju sve pronalaskе koji bi možda radiologu presudili pri donošenju točne dijagnostičke odluke [10].

Iako CAD sustav može biti od pomoći radiologu, s obzirom na rezultate najveće studije Lehman i sur. [37] provedene za utvrđivanje značajki CAD sustava na digitalnoj

mamografiju jasno je da tradicionalni sustavi moraju poboljšati svoja ograničenja kako bi se mogli reći da imaju stvarnu kliničku učinkovitost.



Slika 10. ROC krivulja interpretacije digitalnih mamograma s CAD sustavom i bez njega

Izvor: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4836172/bin/nihms771091f2.jpg>

3.1.3. Primjena CAD sustava na DBT

DBT je obećavajući novi modalitet koji omogućava 3D snimanje dojke te tako nadilazi ograničenja 2D prikaza digitalne mamografije.

Međutim, DBT se još uvijek ne koristi kao osnovna metoda snimanja za probir karcinoma dojke zbog prevelikog vremena interpretacije slika te prevelikog slikovnog skupa koji predstavlja ograničenje čak i iskusnom radiologu u interpretaciji zbog prevelikog zamora i težeg snalaženja u traženju suptilnih mikrokalcifikacija. Razvojem CAD sustava, koji bi trebao nadići dosadašnja ograničenja DBT metode, mnogi autori smatraju kako će to biti prekretnica koja će omogućiti lakše korištenje ove vrlo obećavajuće metode, a možda čak i omogućiti da DBT postane umjesto DM zlatni standard u detekciji karcinoma dojke.

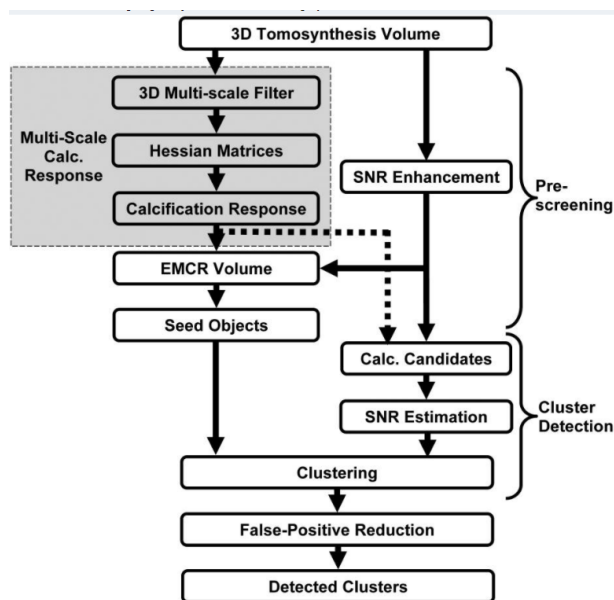
Samala i sur. provode studiju analize CAD za detekciju klastera mikrokalifikacija, MC (engl. Microcalcification Clusters) na DBT i DM slikama. U studiji je korišten skup podataka koji je sadržavao 237 prikaza DBT-a i jednak broj DM pregleda 120 ljudi, od kojih je svaki sadržavao 163 prikaza s MC. Analiza podataka pokazuje da razlika između usporedbe CAD-a za DM i CAD-a za DBT sustava nije postigla statističku značajnost. Međutim, pojedinačni rezultati pokazali su da bi CAD za DBT mogao postići veću osjetljivost u usporedbi s CAD-om za DM. Najveće ograničenje DBT sustava iskusnim radiolozima za otkrivanje MC-a je dugo vrijeme traženja suptilnih MC skupina u velikom broju DBT presjeka. Osim dugog vremena interpretacije također je jako zamorno za samog radiologa, što na koncu može utjecati na postavljanje ispravne dijagnoze. Iz ove studije izveden je zaključak kako je CAD u DBT usporediv s onim u DM. Rezultati ukazuju na mogući veliki napredak u primjeni DBT kao metode pregleda za detekciju karcinoma dojke zbog logične pretpostavke kako CAD sustav ne će biti podložan istim problemima kao ljudi za pretraživanje suptilnih MC u velikom slikovnom prostoru. Zapravo, studija dokazuje da CAD sustav može postići sličnu izvedbu kao ona uočena u DM-u jer veliki skup podataka za pretraživanje u DBT-u nije ograničavajući faktor za CAD [39]. Također u svom istraživanju, Chu i sur. procjenjivali su izvedbu 3D CAD-a za DBT u otkrivanju kalcifikacija u usporedbi s 2D CAD-om za DM. Retrospektivno su prikupili podatke između 2012. i 2013., oba 3D CAD i 2D CAD sustav primijenjen je na skup podataka za kalcifikacije. Skup podataka koji se koristio u istraživanju sadržavao je 69 kalcifikacija (31 malignih kalcifikacija i 38 benignih kalcifikacija) te normalni skup podataka koji je uključivao 20 bilateralnih normalnih mamografija. Svaki skup podataka sastojao se od uparenih DM i DBT slika. U studiji uspoređivana je osjetljivost za detekciju malignih kalcifikacija te stopa lažno pozitivnih nalaza. Osjetljivosti 3D CAD-a (100 % (31/31) na razinama 2, 1 i 0) bile su jednake onima u 2D CAD-sustavu (100 % (31/31) na razinama 2 i 1) ($p = 1,0$, respektivno). Srednja vrijednost lažno pozitivnih ocjena po prikazu s 3D CAD-om bila je veća od one s 2D CAD na razini 2 (0,52 ocjene \pm 0,91 naspram 0,07 ocjene \pm 0,26, $p = 0,009$). Studija dolazi do zaključka da iako 3D CAD za DBT pokazuje istu osjetljivost kao 2D CAD još je uvijek veća stopa lažno pozitivnih oznaka u detekciji kalcifikacija [40].

Zbog premalo dostupnog skupa podataka DBT slika, znanstvenici se pitaju mogu li se koristiti podaci već dostupnog CAD FFDM sustava za obuku CAD sustava za DBT. Schie i sur. pokušali su razviti CAD sustav za mase u DBT koji može iskoristiti podatke iz CAD sustava za otkrivanje masa dojke u FFDM. Kako DBT još uvijek nije metoda probira za karcinom dojke nema veliki skup podataka za obuku CAD sustav. Stoga bi ova inačica bila velika prednost za daljnji razvitak DBT metode zbog velike baze podataka digitalne mamografije koje su dostupne i mogu se koristiti obuku. Rezultati njihove studije ukazuju na veliku prednost u korištenju 2D mamograma za razvoj CAD-a za DBT, što uvelike može ubrzati daljnji razvoj CAD sustava za DBT. Možda će upravo ovo otkriće potaknuti radiologe na češće korištenje ovog načina pregleda u probiru karcinom dojke [41].

Dva istraživanja bavila su se preliminarnom procjenom učinkovitosti CAD sustava za DBT preglede. Chan i sur. izvode studiju za proizvodnju CAD sustava koji će pomoći u detekciji masa dojke na mamogramima DBT-a te za preliminarnu procjenu učinkovitosti sustava. U istraživanju je sudjelovalo 26 pacijenata snimljeno prototipom DBT sustava. CAD sustav postigao je veliku osjetljivost, ali i dalje s velikom stopom lažno pozitivnih oznaka [42]. Sahiner i sur. napravili su studiju za razvitak CADe za nakupljene mikrokalcifikacije u rekonstruiranim volumenima DBT-a i pokušali su izvršiti preliminarnu procjenu CADe sustava. Analiziran je skup podataka s 2 prikaza DBT-a od 72 dojke koji sadrže nakupine mikrokalcifikacije te su pacijentice trebale biti podvrgnute biopsiji dojke. Prikupljen je zasebni skup podataka s dva prikaza DBT-a od 38 dojki bez nakupljenih mikrokalcifikacija od 38 pacijentica kako bi se neovisno procijenio broj lažno pozitivnih rezultata generiranih u CADe sustavu. Napravljen je CADe sustav za otkrivanje nakupina mikrokalcifikacije u rekonstruiranom volumenu. Sustav korišten u studiji sastojao se od faze *prescreening-a*, grupiranja i redukcije lažno pozitivnih nalaza (Slika 11.). Učinak otkrivanja klastera malignih mikrokalcifikacija pomoću CADe sustava bio je superioran u usporedbi s benignim nakupinama [43]. Obje studije pokazale su izvedivost CAD sustava na DBT metodi snimanja.

Međutim, mnogi autori se ne slažu s navedenim zaključcima da su konvencionalni CAD sustavi dokazali svoju kliničku učinkovitost i izvedivost na DBT metodama unatoč povećanoj osjetljivosti, još uvijek je velik broj lažno pozitivnih nalaza, što smanjuje specifičnost. U studiji Bernardini i sur. došli su do rezultata da komercijalni

CADe proizvod za DBT ima osjetljivost na leziju od 89 %, s 2.7 ± 1.8 lažno pozitivnih stopa po pregledu [44]. Također Chu i sur. [40] i Chan i sur. sur su došli do rezultata da primjena CAD sustava ima još uvijek veće stope lažno pozitivnih nalaza [41].



Slika 11. Diagram CADe sustava za otkrivanje mikrokalcifikacija za DBT

Izvor: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3257751/bin/MPHYA6-000039-000028_1-g002.jpg

3.1.4. Primjena CAD sustava na MRI

U posljednje vrijeme MRI se sve češće koristi za dijagnozu karcinoma dojke. Zabilježen je niz istraživanja u kojima su istraživači pokušali dokazati izvedivost i učinkovitost primjene CAD-a za karakterizaciju lezija dojke te razlikovanje malignih i benignih pomoću MRI s kontrasta.

Woosd i sur. u svom članku razjašnjaju neke bitne razlike korištenja CAD u MRI i CAD u mamografiji. U MRI CAD analizi dojke analizira se kinetika kontrasta, a ne morfologija. Također, u CAD-u za mamografiju temeljna metoda korištena za obuku računala je izrazito velik skup podataka, a u CAD-u za MRI metoda se temelji na izravnim specifičnim obrascima pojačanja za područja od interesa navedenih od radiologa, a detektiranih od strane računala [45].

Meeuwis i sur. izveli su studiju za procjenu točnosti interpretacije MRI dojke s 3T pomoću ručnih i potpuno automatiziranih kinetičkih analiza. Ručna MRI interpretacija

rađena je na radnoj stanici Advantage. Svi napravljeni pregledi obrađeni su retrospektivno pomoću CAD-a. U studiji su sudjelovala 2 iskusna radiologa i 2 specijalizanta koja su analizira skupove podataka CAD sustava. Za svaku leziju posebno je napravljena automatizirana analiza kinetike pojačanja koja se procjenjivala na pragovima od 50 % i 100 %. U studiji je procijenjeno 46 zloćudnih i 22 benigne lezije. Za usporedbu koristeći samo poboljšanje praga, osjetljivost i specifičnost CAD-a iznosile su 97,9 %, odnosno 86,4 % za prag od 50%, odnosno 97,9% i 90% za prag od 100. Prilikom ručne interpretacije dva radiologa ustanovljena je osjetljivost od 84,6%, a specifičnost od 68,8%. Za ista dva radiologa prilikom korištenja CAD sustava za analizu slika srednja osjetljivost i specifičnost iznosile su 90,4% (nije značajno), odnosno 81,3% (značajno pri $p < 0,05$). Nije utvrđena značajna razlika kod dvostrukog očitavanja bilo dva radiologa i dva specijalizanta zajedno ili između bilo koja dva čitatelja odvojeno. Rezultati studije pokazuje da analiza temeljena na CAD-u poboljšava specifičnost u usporedbi s ručnom analizom. Automatizirana analiza na pragovima od 50% i 100% pokazala je visoku osjetljivost i specifičnost za čitatelje s različitim razinama iskustva [46].

Dvije studije imale su istu svrhu istraživanja, a to je procjena CAD sustava za razlikovanje malignih od benignih lezija te su došli do istog zaključka da korištenje CAD u evaluaciji MRI dojke značajno pomaže u razlikovanju benignih od malignih lezija u usporedbi s interpretacijom samog radiologa. Lehman i sur. u studiji su procjenjivali 33 lezije koje su bile vidljive samo na MRI pregledu (9 malignih i 24 benigne) te je napravljena biopsija pod MRI kontrolom. Automatizirane analize kinetičkog pojačanja za svaku leziju zabilježene su na pragovima pojačanja od 50%, 80% i 100% (Slika 12.). Provedeni su Fisherovi testovi za usporedbu vjerojatnosti malignosti na temelju prisutnosti računalno definiranih značajki pojačanja na tri praga i t testovi za profil naglašavanja malignih nasuprot benignih lezija. U rezultatima studije sve maligne lezije pokazale su značajno pojačanje na svim pragovima, osjetljivost je bila 100 %. U usporedbi s interpretacijama bez pomoći CAD analize smanjile su lažno pozitivne stope za 25% pri pragu od 50%, 33% pri pragu od 80% 50 % na 100% pragu za poboljšanje. Prilikom interpretacije MR pregleda dojke novi automatizirani softver točno je prikazao značajno pojačanje u svim malignim lezijama. Za razliku od malignih lezija prilikom analize benignih lezija 12 od 24 prikazane su kao beznačajno pojačanje

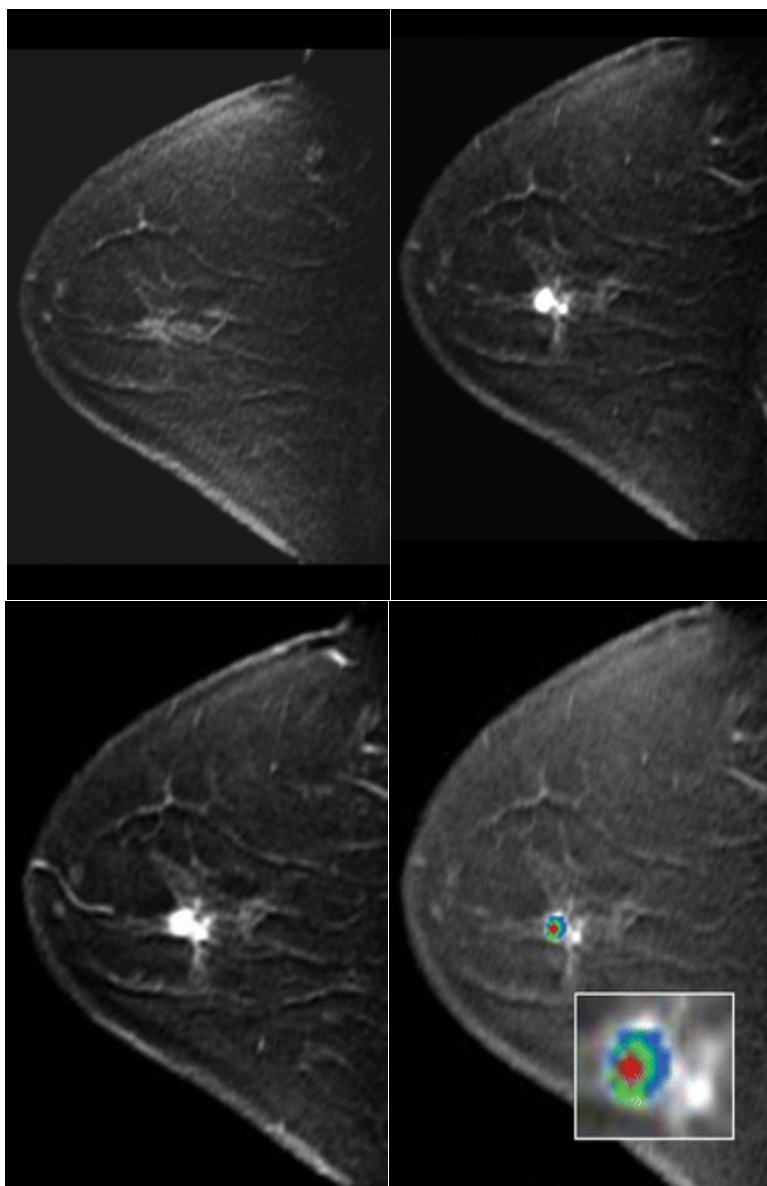
[47]. U studija Williams i sur. korišten je malo veći skup podataka, procijenjene su 154 lezije (41 zloćudna, 113 benigna) u 125 žena, međutim dobiveni su isti rezultati. Također su zabilježene računalno generirane kinetičke značajke za svaku leziju, uspoređene su razlike između benigne i maligne lezije. Provedeni su isti testovi i analizirane iste značajke CAD-a kao kod studije Lehman-a i sur.[47]. Prisutnost pojačanja praga u CAD procjeni bila je osjetljiva na malignost, a 38 od 41 (93%) malignih lezija pokazalo je pojačanje i na pragu od 50% i 100%. Odsutnost pojave povećanja praga pri CAD-u pomogla je u razlikovanju između benignih i malignih lezija u usporedbi s onom pri početnoj interpretaciji radiologa. Lažno pozitivne stope smanjene su za 8,8 % na pragu pojačanja od 50 % i za 23,0 % na pragu pojačanja od 100 % u usporedbi s onima na početku analize bez upotrebe CAD-a [48].

Međutim, Dorrius i sur. u svom članku pokušali su procijeniti dodatnu vrijednost CAD u MRI dojke procjenom točnosti radiologa u razlikovanju benignih od malignih lezija dojke. Došli su do različitih rezultata od studija Meeuwis i sur.[46], Lehman-a i sur.[47], Williams i sur.[48]. Pretražena je literatura s uključenjem relevantnih studija korištenjem komercijalno dostupnog CAD sustava s automatskim mapiranjem boja. Kvaliteta same studije procijenjena je od dvoje neovisnih istraživača. Točnost izvedbe radiologa s i bez CAD-a prikazana je kao združena osjetljivost i specifičnost. Korišteno je 10 članaka, svi s relevantnim podacima za analizu. Uspoređivale su se osjetljivost i specifičnost prije i nakon upotrebe CAD sustava kojeg su koristili iskusni radiolozi. Rezultati su pokazivali sličnu osjetljivost i specifičnost prije i nakon upotrebe CAD-a. Osjetljivost bez CAD podrške iznosila je 89%; 95% CI: 78–94%, a s CAD-om 89%; 95% CI: 81–94%, dok je specifičnost bez CAD podrške bila 86%; 95% CI: 79–91%, a s CAD: 82%; 95% CI: 76–87%. Međutim kod specijalizanata i manje iskusnih radiologa povećala se osjetljivost, a specifičnost je i dalje ostala slična s i bez CAD- sustava. Ova studija došla je do zaključka da CAD u MRI ne će uvelike pomoći u razlikovanju benignih od malignih lezija iskusnim radiolozima, što se razlikuje od rezultata studije Meeuwis-a i sur.[46], međutim specijalizanti i manje iskusni radiolozi imat će korist od CAD u MRI procjeni dojke [49].

Kuhl i sur. dokazali su visoku stopu osjetljivosti (78-98%) MRI, ali njegova specifičnost je još uvijek mala (43-75%) [50].

Song i sur. pokušali su istražiti učinkovitost CAD-a za MRI u procjeni opsega tumora, statusa limfnih čvorova i multifokalnosti u invazivnih karcinoma dojke u usporedbi s drugim modalitetima snimanja dojke. U istraživanju su sudjelovala i dva radiologa koji su analizirali tumorsku tvorbu kod 86 pacijenta s invazivnim karcinomom dojke s različitim radiološkim modalitetima snimanja i s MR-om s i bez CAD-a. Procijenjeni podaci uspoređivani su s patologijom. Došli su do zaključka kako CAD korišten u MRI ima mogućnost kao i drugi radiološki modaliteti u procjeni opsega i multifokalnosti tumora u bolesnika s invazivnim karcinomom dojke, međutim, nije jednako učinkovit u procjeni zahvaćenosti limfnih čvorova što je nedostatak jer primarno mjesto širenja karcinoma dojke su limfni čvorovi [51].

Tradicionalni CAD sustavi nisu uspjeli zauzeti svoje očekivano mjesto u MRI tehnici snimanja zbog još uvijek male specifičnosti Kuhl i sur. [50], lošije procjene zahvaćenosti limfnih čvorova invazivnim karcinomom Song i sur. [51], međutim daljnjim napretkom tehnologije postoji mogućnost nadilaženja ovih ograničenja.



Slika 12. Prikaz lezija na snimci MRI dojke pomoću CAD sustava

Izvor: <https://www.ajronline.org/doi/10.2214/AJR.05.0269>

3.2. PRIMJENA UMJETNE INTELIGENCIJE U RADIOLOŠKIM METODAMA

Karcinom dojke velik je zdravstveni problem, za čije rješavanje radiološko snimanje ima ključnu ulogu na putu za njegovo rano dijagnosticiranje, praćenje i liječenje. Napretkom tehnologije napreduju i slikovne tehnike koje su zahtjevnije i

složenije stoga je potrebno duže vrijeme interpretacije. Uz sve to raste broj zahtjeva za snimanje te je svugdje u svijetu zabilježen nedostatak radiologa, traže se potencijalna rješenja koja će omogućiti brži i lakši rad radiologa uz poboljšanje detekcije karcinoma dojke. Potencijalno moguće rješenje pronalazi se u korištenju AI za detekciju karcinoma dojki kako bi se riješila navedena ograničenja. Pojam AI obuhvaća strojno i duboko učenje. Upravo napredak u dubinskom učenju za interpretaciju medicinskih slika rezultirao je povećanim interesom za upotrebu ovakvog sustava za snimanje dojke. Primjena AI može se razvrstati u dvije kategorije. Prva kategorija naziva se "široka umjetna inteligencija" koja se koristi kao zamjena za rutinske zadatke kao što su: provjera kvalitete slike, podešavanje kontrasta na slici te rezervacija termina. Ovaj sustav također ubrzava sam proces snimanja dojke te olakšava rad radiologa. Druga kategorija naziva se "uski AI" koja obuhvaća CADe, CADx i trijažne radne liste (CADt) kao i segmentaciju lezija te predviđa odgovor na liječenje. Ovi AI sustavi mogu se koristiti na dva načina kao podrška tj. pomoć radiolozima ili samostalno, s istim ciljem, a to je poboljšanje ishoda pacijentica, smanjenje opterećenja zdravstvenog sustava te poboljšanje njegove učinkovitost [52].

3.2.1. Evaluacija AI sustava u metodama snimanja dojki

1. Retrospektivna evaluacija

Retrospektivno testiranje izvodi se pomoću unutarnjih ili vanjskih skupova podataka koji igraju bitnu ulogu u procjeni novi AI alata za korištenje u snimanju. Algoritam se testira i na internom skupu podataka koji se dijele na podjelu 80:20, što isključuje pristranost u procjenjivanju performansi sustava jer se podaci korišteni za trening ne koriste se za testiranje algoritma. Najbolji način za utvrđivanje općih karakteristika algoritma u različitim populacija smatra se korištenje vanjskih skupova podataka koji nisu korišteni za trening algoritma. Također treba obratiti pozornost na razliku testiranja koje se provode interno tj. provode ga programeri AI sustava te vanjsko testiranje koje provodi neovisna institucija. Upravo vanjsko testiranje ima prednost jer je nepristrano te se tako može usporediti više algoritama sa sličnim aplikacijama. Izvedba algoritma može se usporediti s dva ishoda. Prvi ishod je osnovna istina koja se smatra "apsolutnim ishodom" (postojanost karcinoma), međutim tu se javljaju prepreke koje mogu utjecati na varijacije "osnovne istine" kao što su različiti postupci snimanja u različitim ustanovama, različito vrijeme probira. Drugi ishod također je ključan za evaluaciju

sustava, a ovisi o izvedbi radiologa. Učinak radiologa uzima se kao "klinički važan prag" za usporedbu izvedbe AI. U dokazivanju superiornosti AI sustava u usporedbi s radiolozima, moraju biti uključeni intervalni karcinomi u testove. Osim uključivanja intervalnih karcinoma u testove, bitno je uključiti izvješća iskusnih radiologa kako bi se uspoređivao AI sustav s reprezentativnim izvedbama čitatelja programa. Kako bi dokazali potencijalnu korist algoritmi AI moraju ispuniti ili nadići ove pragove prije korištenja u zdravstvenim ustanovama.

2. Prospektivna evaluacija

Retrospektivna ispitivanja, iako daju uvid u mogućnosti izvedbi AI sustava, nisu dovoljno pouzdana za njihovo uvođenje i upotrebu u zdravstvenim ustanovama. Za potpuno razumijevanje mogućnosti i utjecaja AI na ljudske izvedbe i interakcije potrebno je provesti prospektivna testiranja u stvarnom vremenu. Trenutačno u svijetu provedeno je nekoliko prospektivnih studija na ovu temu. Za razumijevanje rezultata studija postoje unaprijed postojeći standardi izvještaja te moraju uključivati konsolidarne standarde ispitivanja izvještaja AI (CONSORT AI), tj. stavke standardnog protokola: preporuke za interventna ispitivanja AI (SPIRIT AI) i kontrolni popis za umjetnu inteligenciju u medicinskoj snimci (CLAIM). Za procjenu izvedba AI koristi se specifičnosti, osjetljivosti, površina ispod krivulje, AUC (engl. *Area Under the Curve*) te vrijeme potrebno za obradu podataka. AUC zapravo omogućava sažetu procjenu dijagnostičke točnosti uključujući specifičnost i osjetljivost, te se označava u rasponu od 0 do 1. Postignut veći rezultat predstavlja bolju klasifikaciju otkrića pronađenih na nalazu. Pomoću AUC-a pokazuje se točnost algoritma pri razlikovanju malignih od benignih pronalazaka. Postoje ograničenja pri korištenju mjere AUC stoga su predložene nove mjere: rutinski izvještaj o specifičnosti i korisnosti te mjere "neto koristi", koje omogućuju izravnu kliničku usporedbu AI sustava. U sklopu prospektivnih studija treba voditi računa o stopi detekcije karcinoma dojke, stopi opoziva, veličini tumora kada je karcinom detektiran i statusu limfnih čvorova pri korištenju algoritma kao pomoć radiologu ili neovisno [52].

3.2.2. Primjena AI sustava na DM

Većina konvencionalnih CAD sustava svoje zapažanja prezentira u obliku uputa na mamografu, što zahtjeva od radiologa da sam odluči predstavlja li pojedina oznaka

moćući potencijalni zloćudni tumor. Ovi sustavi unatoč nešto većoj stopi detekcije karcinoma dojke i dalje imaju ograničenje poput specifičnosti sustava, većih stopa opoziva i biopsija te većeg broja lažno pozitivnih nalaza. Nekoliko različitih istraživanja došli su do zaključka da bi CAD sustavi mogli imati kliničku korist jedino uz znatna poboljšanje. To potiče razvoj novih ispitivanja i istraživanja novih AI sustava. Postavlja se pitanje može li AI, potaknut napretkom strojnog učenja učiniti tradicionalni CAD sustav za mamografiju vrjednijim u kliničkoj praksi?

Koi i sur. u svom radu napravili su neposrednu usporedbu između najsuvremenijeg CAD sustava za mamografiju, koji se oslanja na ručno dizajniran skup značajki i CNN, čiji sustav može čitati mamografiju neovisno. Za obuku oba sustava korišten je velik skup podataka koji sadrži 45000 slika. Rezultati analiza medicinskih slika dokazuju nadmoćnost CNN sustava koji nadmašuje CAD sustav pri niskoj osjetljivosti, a kod visoke osjetljivosti jednakih je mogućnosti izvedbe. Također, uočeno je da se specifičnost i performanse sustava mogu povećati dodavanjem komplementarnih ručno izrađenih značajki CNN-u. Osim navedenih prednosti došli su i do zaključka da sustav temeljen na dubokom učenju djeluje na razini radiologa [53]. Također Kim i sur. u svojoj studiji na velikom skupu podataka dolaze do zaključka kako su AI sustavi mnogo specifičniji od tradicionalnih CAD sustava [54].

Počela su se postavljati razna pitanja u vezi korištenja AI sustava kao neovisnog čitača mamografije te na koji način bi kombinacija AI sustava s radiologom mogla poboljšati kliničku točnost mamografskog probira. Salim i sur. izveli su prvu neovisnu procjenu više vrsta računalno potpomognutih algoritama za detekciju karcinoma dojke u probiru. Studija je radila vanjsku procjenu 3 komercijalno dostupna AI sustava kao neovisnih čitača. Osim neovisne upotrebe AI sustava, također je izvedena procjena probira karcinoma dojke kada radiolozi koriste podršku AI sustava prije dijagnoze. U istraživanju je sudjelovalo 8805 te je izvedeno retrospektivno. Tri algoritma računalno potpomognutog otkrivanja AI (AI-1, AI-2 i AI-3), dobivena od različitih dobavljača, dala su kontinuirani rezultat sumnje na karcinom u svakom mamografskom pregledu. Rezultati istraživanja potvrdili su da trenutačni komercijalno dostupni AI algoritam računalno potpomognute detekcije ima dovoljnu dijagnostičku izvedbu za procjenu mamografskog probira te se može koristiti kao neovisni čitač u budućim kliničkim ispitivanjima. Dodatna klinička korist AI sustava utvrđena je kombinacijom radiologa s

najboljim algoritmom AI sustava. Korištenjem AI sustava prilikom dijagnoze identificirano je više karcinoma nego pri kombinacija prvog i drugog čitatelja[55].

Dva istraživanja procjenjivala su uspješnost detekcije karcinoma dojke s i bez pomoći sustava umjetne inteligencije. Rodriguez-Riz i sur. izveli su studiju u kojoj je sudjelovalo 14 radiologa koji su tumačili mamograme s i bez podrške AI. Osjetljivost se povećala s podrškom za AI 86 % naspram 83 %, dok je specifičnost težila poboljšanju 79 % u odnosu na 77 %. Vrijeme čitanja po slučaju bilo je slično, AUC samo s AI sustavom bio je sličan prosječnom AUC radiologa (0,89 vs 0,87) [56]. Watanabe i sur. u istraživanju pokušali su utvrditi korisnost cmAssist™, algoritam računalno potpomogne detekcije zasnovan na umjetnoj inteligenciji (AI-CAD), u poboljšanju osjetljivosti radiologa za raniju detekciju karcinoma dojke. U njihovoj studiji sudjelovalo je 7 radiologa, koji su korištenjem cmAssist-a poboljšali svoju preciznost što se očituje i povećanjem od 7.2 % AUC. Svi radiolozi su pokazali poboljšanje stope detekcije karcinoma dojke upotrebom cmAssist-a (Tablica 1. i 2.) [57].

Tablica 1. Stopa povećanja otkrivanja karcinoma dojki bez upotrebe AI-CAD-a i sa upotrebom AI-CAD-a [57]

Radiologist	Years of experience	Cancer Detection Rate before AI-CAD	Cancer Detection Rate after AI-CAD	Increase in Cancer Detection Rate after AI-CAD	Percentage Change in Cancer Detection Rate
1	3	42%	68%	26%	62%
2	3	54%	68%	14%	26%
3	42	25%	41%	16%	64%
4	5	46%	53%	7%	15%
5	6	71%	75%	4%	6%
6	3	56%	60%	4%	7%
7	19	61%	67%	6%	10%
Average		51%	62%	11%	27%

Tablica 2 Učinak AI-CAD-a na lažno pozitivne opozive [57]

Radiologist	False positive recalls before AI-CAD	Increase in false positive recalls after AI-CAD	Reduction of false positive recalls after AI-CAD	False positive recalls after AI-CAD	Change in false Recall Rate (%)
1	7	4	-3	8	3%
2	6	2	0	8	6%
3	4	2	-1	5	3%
4	8	0	-2	6	-6%
5	6	0	0	6	0%
6	9	0	0	9	0%
7	9	0	0	9	0%
Average	7.0	1.sij	-0.9	7.ožu	<1%

Obje studije dolaze do zaključka kako su radiolozi poboljšali točnost detekcije karcinoma dojke na mamografiji kada su koristili sustav umjetne inteligencije za podršku.

Kao što je već navedeno tradicionalni CAD sustavi u digitalnoj mamografiji imaju visoku stopu lažno pozitivnih nalaza koje dovode do visokih stopa opoziva. Na koncu to rezultira povećanim troškovima zdravstvene ustanove te nepotrebnim medicinskim postupcima za pacijente. Aboutalib i sur. istražuju revolucionarne metode dubokog učenja kako bi se smanjila stopa opoziva razlikovanjem benignih od malignih lezija na mamografskim slikama. Izgradili su modele CNN za klasifikaciju mamografskih slika u maligne (karcinom dojke), negativne (bez karcinoma dojke) i benigne kategorije koje su često razlog nepotrebnog opoziva. Dokazali su da automatske CNN metode mogu dijeliti i razlikovati benigne slike opoziva od zloćudnih i negativnih slučajeva pomoću identifikacije nijansiranih mamografskih slikovnih značajki. To otkriće može dovesti do kompjutoriziranog kliničkog alata koji će smanjiti lažni opoziv i dodatne nepotrebne zdravstvene troškove te olakšati tijek rada radiologa [58]. Također McKinney i sur. u svom radu predstavljaju sustav AI koji je sposoban nadmašiti radiologe u predviđanju karcinoma dojke. Osim predviđanja karcinoma dojke sustav bi trebao nadići i dosadašnja ograničenja probirne mamografije koja ima velike stope lažno pozitivnih i lažno negativnih nalaza. U Studiji je dokazano smanjenje od 5,7 % i 1,2 % (SAD i Velika Britanija) u lažno pozitivnim i 9,4 % i 2,7 % u lažno negativnim rezultatima. AI sustav svojim mogućnostima uspio je nadmašiti izvedbu 6 radiologa koji su sudjelovali

u studiji. Također u ovoj studiji provedena je simulacija u kojoj je AI sustav sudjelovao u postupku dvostrukog očitavanja gdje je dokazao izvedbu istu kao i radiolog te se smanjilo opterećenje drugog čitača za 88 %. Ova procjena AI sustava otvara put za korištenje u kliničkim ispitivanjima za poboljšanje točnosti i učinkovitosti u probiru karcinoma dojke [59].

Osim navedena dva rada, Dembrov i sur. izvode retrospektivno simulacijsko istraživanje gdje dolaze do zaključka da bi korištenje komercijalnog AI za procjenu mamograma bez radiologa moglo smanjiti opterećenje radiologa za više od polovice te preventivno otkriti značajan udio karcinoma koji je kasnije dijagnosticiran [60]. Lang i sur. provode retrospektivnu studiju koja je pokazala kako je AI sustav na prethodnom probirnom pregledu otkrio 19% intervalnih karcinoma te ih je ispravno lokalizirao te tako spriječio dodatne radiološke preglede. Njihova studija ukazuje na mogućnost AI sustava u ranijoj detekciji intervalnih karcinoma kako ne bi prešli u agresivniji oblik. S ovim načinom korištenja AI sustava ujedno se smanjuju dodatni zdravstveni troškovi skrbi za pacijenticu kao i troškove dodatnih pregleda [61].

Međutim, Schaffter i sur. u svojoj studiji također su pokušali pronaći odgovor na pitanje može li umjetna inteligencija prevladati ograničenja ljudske subjektivne interpretacije mamograma koristeći algoritme strojnog učenja. Preciznost samog algoritma procijenjena je usporedbom specifičnosti i osjetljivosti algoritma pomoću AUC u usporedbi sa specifičnosti i osjetljivosti radiologa koja je iznosila 85,9 % (Sjedinjene Države) i 83,9 % (Švedska). Analiza je provedena na velikom skupu podataka, 144231 mamografskih pregleda uzetih iz američkih podataka te 166578 pregleda od švedskih podataka, te je na tim pregledima proveden trening algoritma i provjera njegove valjanosti. Algoritam s najboljom izvedbom postigao je područje pod krivuljom od 0,858 (Sjedinjene Države) i 0,903 (Švedska) te 66,2 % (Sjedinjene Države) i 81,2 % (Švedska) specifičnosti na osjetljivost radiologa, niže od specifičnosti radiologa u zajednici od 90,5 % (Sjedinjene Države) i 98,5 % (Švedska). Došli su do različitog rezultata od McKinney i sur. [59], da niti jedan od algoritama AI nije uspio prestići rezultate iskusnog radiologa, još uvijek se ne može koristiti neovisno, ali ipak je uočeno da algoritam AI u kombinaciji s iskusnim radiologom povećava cjelokupnu točnost rezultata [62] kao i u radovima Dembrov-a i sur. [60], McKinney-a i sur. [59], Rodriguez-Riz-a i sur. [56] i Watanabe-a i sur. [57].

Iako su mnoge studije dokazale učinkovitost primjene novih AI sustava na mamografiju, još uvijek među ljudima prevladava strah i nepouzdanost od novog. Upravo Ongena i sur. provode istraživanje o pogledu opće populacije na upotrebu AI sustava za dijagnostičku interpretaciju probirnih mamograma. Anketirane su žene u Nizozemskoj u dobi od 16 do 75 godina. Došli su do rezultata kako opća populacija još uvijek ne podržava potpunu neovisno upotrebu AI sustava za interpretaciju probirnih mamograma. Sustav ima podršku populacije samo ako se koristi u kombinaciji s iskusnim radiologom kao prvim čitačem te da se AI sustav koristi kao drugi čitač [63].

Također postavlja se pitanje kako radiolozi gledaju na AI sustav vide li ga prijatnu ili pak kao korisnu pomoć u probirnoj mamografiji. Na ovo pitanje odgovor daje Januar Lopez, MD, stručnjak za snimanje dojki, certificirani dijagnostički radiolog i direktor odsjeka za snimanje dojki u centrima za dojke Hoag. Njegovo stajalište je da AI sustav ne treba gledati kao konkurenciju već kao potencijalnog suradnika. Smatra kako AI ima potencijal pomoći radiolozima da poboljšaju svoju učinkovitost i djelotvornost u detekciji karcinoma dojke [64].

3.2.3. Primjena AI sustava na DBT

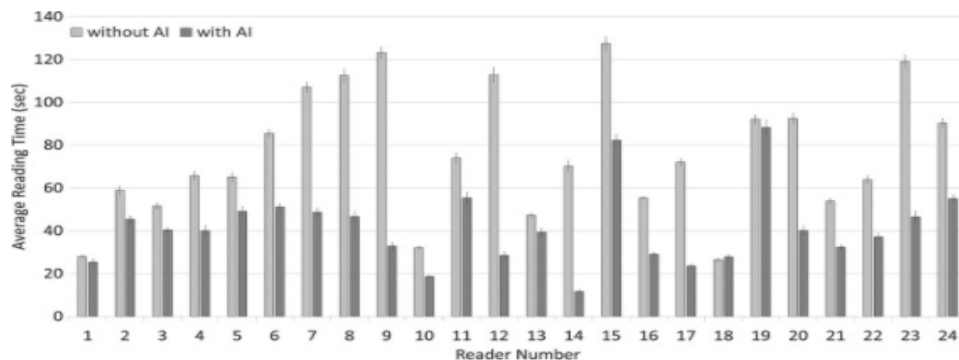
Smatalo se kako će razvitak CAD sustava biti prekretnica koja će omogućiti lakše korištenje DBT metoda u detekciji karcinoma dojke. Međutim konvencionalni CAD sustavi nisu doživjeli očekivanu revoluciju, stoga se nastavljaju daljnja istraživanja novih metoda koje bi mogle ispuniti očekivanja koja tradicionalni sustavi nisu. Novu nadu nudi razvitak tehnologije novih AI sustava. Fotin i sur. usporedili su konvencionalnu CAD izvedbu s izvedbom CNN-ova dubokog učenja. Dobili su rezultate kako prelazak s konvencionalnog na ovi novi moderan pristup rezultira povećanjem osjetljivosti te ukazuju na velik potencijal i korisnost dubokog učenja u analizi DBT podataka [65]. Također Kim i sur. razvili su metodu dubokog učenja zasnovanu na CNN-u za analizu bilateralnih slika u DBT-u za detekciju masa. Rezultati pokazuju bolju izvedbu u odnosu na upotrebu ručno izrađenih značajki postižući visoke površine ispod krivulje radne karakteristike prijavnika [66].

Benedikt i sur istraživali su učinak komercijalnog AI sustava za DBT. Sustav je služio samo za detekciju lezija mekog tkiva. Njihov sustav je generirao sintetičku 2D sliku koristeći algoritam AI. Algoritam AI povećavao je vidljivost lezija mekog tkiva na

slici. Tijekom analize slika, radiolozi su trebali kliknuti na istaknutu leziju koju je označio algoritam AI te su preusmjeravani na odgovarajući sloj DBT-a. Učinak AI sustava procjenjivalo je 20 radiologa, koji su jednom analizirali 240 nalaza DBT-a s i jednom bez upotrebe algoritma AI. Rezultatom ove studije autori su zaključili da upotreba AI sustava smanjuje vrijeme čitanja za 29%, dok je srednja vrijednost AUC bila isto veća kod radiologa koji su koristili AI nego kod radiologa koji su interpretirali slike bez podrške AI sustava [67]. Sličnu studiju provode Conant i sur., međutim njihov sustav je sposoban detektirati i lezije mekog tkiva i kalcifikacije što je napredak u odnosu na algoritam u studiji Benedikt i sur. [67]. Conant i sur. provode studiju za procjenu upotrebu AI sustava u smanjenju vremena interpretacije DBT slika uz zadržavanje ili čak poboljšanje točnosti dijagnoze. Razvili su sustav temeljen na dubokom učenju za identifikaciju kalcifikacija i sumnjivih lezija na DBT slikama. U studiji su sudjelovala 24 radiologa koja su očitavala 260 DBT pregleda s i bez AI sustava. Došli su do rezultata kako čitanje s AI sustavom povećava specifičnost i osjetljivost, a znatno smanjuje vrijeme čitanja (Slika 13.) i stopu opoziva kod benignih pronalazaka [68]. Također Winkel i sur. istražuju utjecaj AI sustava na vrijeme interpretacije DBT slike. Osim vremena interpretacije studija se bavi procjenom utjecaja AI sustava na točnost radiologa u interpretaciji DBT slika korištenjem AI sustava. U studiji se također uspoređuje samostalna izvedba AI sustava u otkrivanju malignih bolesti s prosječnim radiologom. U studiji je analizirano 240 bilateralnih DBT slika od strane 18 radiologa. Radiolozi su analizu nalaza provodili s i bez podrške AI sustava. Dolaze do istog rezultata kao i Conant i sur. [68] kako su radiolozi istodobno smanjujući vrijeme čitanja, poboljšali točnost u detekciji karcinoma dojke na DBT probiru kada su koristili AI sustav za podršku. Također su otkrili kako samostalna izvedba AI sustava u detekciji karcinoma dojke nije inferiorna u odnosu na prosječnu uspješnost radiologa u čitanju digitalnih pregleda tomosinteze dojke [69]. Rezultati ovih studija pokazuju kako AI sustav rješava najveće dosadašnje ograničenje DBT pregleda a to je vrijeme interpretacije.

Mendel i sur. uspoređivali su izvedbu računalo potpomognute dijagnostike temeljene na dubokom učenju na DBT slikama u odnosu na konvencionalnu FFDM. Ovakav sustav pokazuje jako dobre karakteristike i izvedbu za karakterizaciju lezija. Uspoređivanjem izvedbe algoritma koji koristi kombinaciju informacija iz oba prikaza

dojke na sve tri vrste slika: FFDM, sintetički 2D i presjek DBT-a. Najbolja izvedba algoritma provedena je na DBT presjeku. DBT se pokazao boljim u klasifikaciji masa detektiranih na slikama. Za određivanje statusa maligne bolesti informacije dobivene iz DBT slika putem CNN-a važnije su od podataka dobivenih iz FFDM slika [70].



Slika 13. Grafikon vremena interpretacije DBT slika bez i s podrškom AI sustava u studiji Conant i sur.

Izvor: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6677281/bin/ryai.2019180096.fig3.jpg>

3.2.4. Primjena AI sustava na MRI

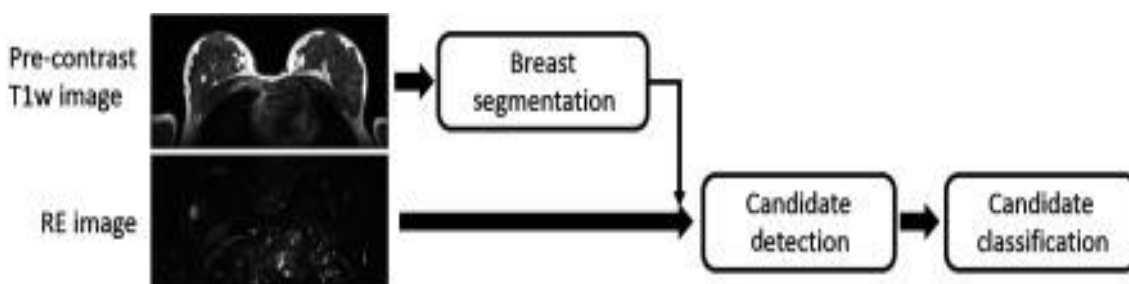
Tradicionalni CAD sustavi unatoč očekivanjima mnogih autora nisu uspjeli ostvariti očekivani potencijal za MRI snimanje. Međutim, napretkom medicine i tehnologija korištene u medicini dovodi do povećanja uporabe AI u različitim metodama snimanja dojke, uključujući MRI pregled. Sustavi AI nadilaze dosadašnje tradicionalne CAD sustave kao i njihove prognoze, odgovora na terapiju te procjene rizika. Upravo Dermis i sur. koriste duboko učenje za razvitak CADe sustava koji koristi prostorne informacije dobivene u ranim fazama skeniranja (Slika 14.) u usporedbi s trenutnim CADe sustavima koji se oslanjaju na prostornim informacijama iz rane faze te vremenskim informacijama dobivenim iz kasne faze nakon pojačanja kontrastom. Problem s trenutnim CAD sustavom je što informacije dobivene u kasnoj fazi nisu dostupne u postavkama probira, kao kod skraćenih MRI protokola gdje je prikupljanje informacija ograničeno na skeniranje u ranoj fazi. Usporedbom ova dva sustava došli su do rezultata kako novi sustav temeljem na dubokom učenju ima višu prosječnu osjetljivosti te se može koristiti u programima probira gdje se koriste skraćeni MRI protokoli [71]. Osim Dermis-a i sur. [71], također Jiang i sur. u retrospektivnoj studiji uspoređuju dijagnostičke učinkovitosti radiologa kada koriste AI sustav u

usporedbi s konvencionalno dostupnim softverom za razlikovanje malignih otkrića od benignih na MRI s metodom pojačanja dinamičkog kontrasta. U studiji je sudjelovalo 19 radiologa, koji su slike DCE MRI pregleda analizirali dva puta, jednom uz pomoć dostupnog konvencionalnog računalnog potpomognutog sustava za dijagnozu, a jednom uz pomoć AI analitike putem računalno potpomognutog dijagnostičkog softvera. Učinak radiologa ocijenjen je analizom ROC-a. AUC je ukazao na mogućnosti sustava u razlikovanju malignih i benignih lezija. Prosječni AUC svih radiologa prilikom korištenja AI sustava poboljšao se s 0.71 na 0.76. Prilikom detekcije određenih stadija karcinoma poboljšala se prosječna osjetljivost, a prosječna specifičnost ostala je ista među različitim stadijima karcinoma. Autori studije došli su do zaključka kako sustav AI značajno poboljšava izvedbu radiologa u zadaći razlikovanja benignih i malignih lezija dojke na MRI pregledu [72].

Pregled MRI kod pacijentica kojima je dokazan tumor oduzima dosta vremena radiologu pri pregledavanju velikog skupa podataka u traženju presjeka na kojem je označen karcinom. Eskreis-Winkler i sur. istražuju izvedivost korištenja dubokog učenja za prepoznavanje tumora na aksijalnim presjecima MRI slika dojke. Proveli su retrospektivnu studiju u kojoj su sudjelovale pacijentice s operabilnim invazivnim karcinomom dojke i 2 radiologa koja su analizirala uštedu vremena prilikom korištenja algoritma dubokog učenja. Pacijentice su obavile pregled MR-om prije tretmana. Prikupljeni su presjeci s aksijalnim tumorom iz prve faze nakon uporabe kontrasta na MRI pregledu. Svaka aksijalna slika podijeljena je u dvije podslike, jedna podslika sadrži karcinom, a druga zahvaća samo zdravu dojku. Različiti slučajevi su nasumično razvrstani u setove za obuku, ocjenu i testiranje sustava. Takvim načinom CNN osposobljena je za razvrstavanje podslika u 2 kategorije: sadrži karcinom i bez karcinoma. U ovoj studiji patologija je bila referentni standard, a na temelju nje određena je osjetljivost, preciznost i specifičnost klasifikacijskog sustava. Rezultati studije ukazuju na točnost sustava dubokog učenja za detekciju tumora od 92,8 %, osjetljivost 89,5 %, a specifičnost je iznosila 94,3%. Radiolozima koji su interpretirali slike bez algoritma dubokog učenja bilo je potrebno 3-45 sekundi da bi došli do presjeka s tumorom. Autori su došli do zaključka kako duboko učenje u MRI pregledima se može koristiti za prepoznavanje presjeka koji sadrže tumor. Automatizirano prepoznavanje presjeka koji sadrži tumor omogućilo bi radiolozima znatnu uštedu vremena jer nema

bespotrebnog traženja među slikama. Ovakav sustav može biti koristan i tijekom interdisciplinarnih sastanaka odbora za tumore [73].

Sheet i sur. u svojoj studiji dokazuju da primjena novih CAD e sustava temeljenih na AI sustavima omogućuju otkrivanje sumnjivih lezija, predviđa podtipove i recidiv tumora na temelju računalno izvučenih MRI značajki. Također, procjena rizika se sada može točno ocijeniti iz procjene fibroglandularnog tkiva. Smatraju da uvođenjem AI sustava u snimanje dojki može omogućiti stvaranje posebnih slikovnih biomarkera koji uključuju karakteristike pacijentica i specifične karakteristike za različite vrste tumora. Smatraju da će se ovakvim pristupom moći napraviti sistematizacija pacijentica te posebne personalizirane smjernice za snimanje svake pacijentice. Međutim, iako smatraju kako će se sustav AI i dalje razvijati, ne će zamijeniti u potpunosti radiologa, ali će mu uvelike olakšati postavljanje ispravne dijagnoze, olakšati tijek rada te omogućiti bržu i lakšu interpretaciju [74].



Slika 14. Prikaz predloženih koraka za razvitak CADe sustava

Izvor: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5763014/bin/JMI-005-014502-g002.jpg>

3.2.5. Radiomika

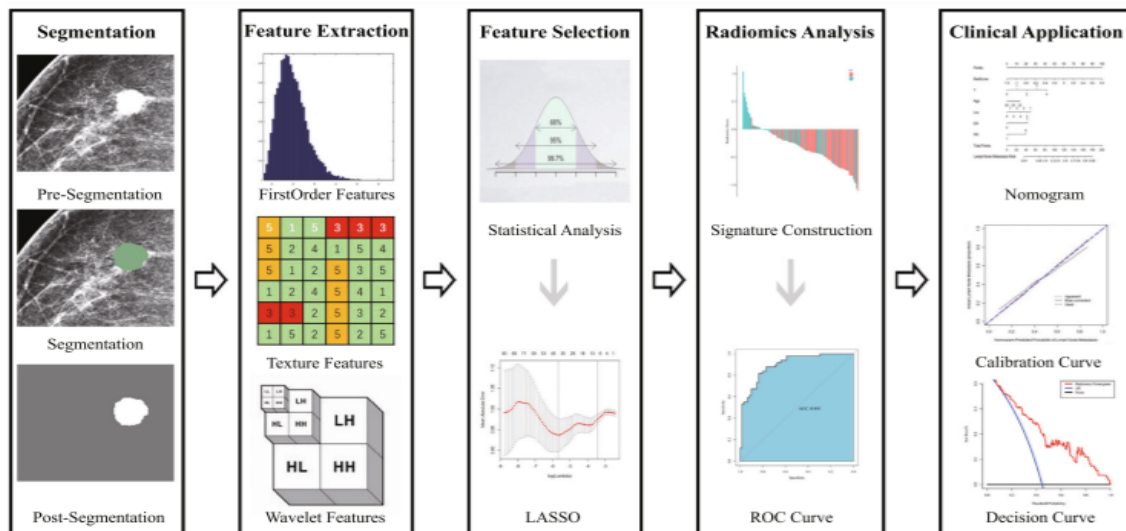
Svi karcinomi imaju snažne fenotipske razlike koje se neinvazivno mogu prikazati medicinskim metodama snimanja. Radiomika zapravo obuhvaća širenje CAD-a te se odnosi na pretvorbu medicinskih slika u kvantitativne značajke slika koje se analiziraju [75]. Povećanjem broja alata za identifikaciju uzroka i povećanjem skupova podataka olakšan je razvoj radiomike, koja omogućuju pretvaranje slike u kvantitativne značajke koje se naknadno analiziraju i pomažu radiolozima u postavljanju ispravne dijagnoze. Ovaj postupak se može koristiti i pomoću AI pristupa [76].

Kvantitativna radiomika ima za cilj dati podatke o fenotipu karcinoma dojke s svrhom bolje klasifikacije tumora. Ovakav način omogućuje bolju prognozu i liječenje.

Stoga, radiogenomija ima svrhu utvrditi vezu između kliničkih podataka, slikovnih podataka, molekularnih podataka, genomskih podataka te podataka o ishodima [77].

Podaci za radiomičke studije većinom se uzimaju iz MRI pregled dojke, za utvrđivanje fenotipa karcinoma. U svojoj studiji Li i sur. istražuju vezu između računalno prepoznatih fenotipa snimanja MRI s multigenskim testovima MammaPrint, Oncotype DX i PAM50 u svrhu procjene uloge radiomike za procjenu rizika od ponovnog nastanka karcinoma dojke. Studija je provedena na retrospektivnom skupu podataka. Skup podataka je sadržavao 74 invazivna karcinoma dojke uključujući duktalni (88 %), 8 lobularna karcinoma (10 %) i 2 mješovita karcinoma (2 %) koji su dokazani biopsijom. Računalna radiomika MR slika dala je računalno označene fenotipove tumora, veličine i oblik tumora i kinetičku procjenu. Za procjenu prediktivnih sposobnosti značajki MR radiomike u odnosu na klasifikaciju višegenskim testova koristi se analiza radne karakteristike prijelnika i regresije. Na temelju rezultata analize došli su do zaključka kako kvantitativna radiomika MR snimanja dojki ima potencijal u fenotipizaciji tumora dojke na temelju slike u procjeni rizika od recidiva karcinoma dojke [78].

Međutim, dokazano je da se podaci dobiveni iz DM mogu koristiti za uvid u fenotip karcinoma dojke. U studiji Li i sur. koristili su konvencionalne tehnike ekstrakcije značajki radiomike. Došli su do rezultata da model predviđanja uspostavljen pomoću mikrokalifikacijskih radiomičkih oznaka i kliničkih slikovnih karakteristika može identificirati DCIS prije nego što se razvije u invazivni karcinom dojke [79]. Također u studiji Li i sur. došli su do rezultata kako kombinacija kvantitativnih radiomičkih podataka dobivenih iz tumora s karakteristikama kontralateralnog parenhima može poboljšati razlikovanje malignih i benignih lezija te samu dijagnostiku karcinoma dojke [80]. Yang i sur. u svojoj studiji razvili su na osnovi radiomike nomogram na bazi mamografije za predoperacijsko predviđanje metastaza limfnih čvorova, ALN (engl. Axillary Lymph Node Metastasis) u bolesnica s karcinomom dojke (Slika 15.). Postigli su točnost klasifikacije od 84% u predviđanju zahvaćenosti limfnih čvorova na temelju mamografskih karakteristika primarnog tumora. Rezultatom su dokazali da njihov razvijen nomogram je pouzdan i neinvazivan alat za predoperacijsko predviđanje statusa ALN. Takav alat može se koristiti za traženje optimalne strategije liječenja pacijentica s karcinomom dojke [81].



Slika 15. Prikaz koraka u studiji Yang i sur., koji uključuju: segmentaciju slike, izdvajanje i odabir značajki, radiomičku analizu i kliničku primjenu

Izvor: https://media.springernature.com/lw685/springerstatic/image/art%3A10.1038%2Fs41598-019-40831-z/MediaObjects/41598_2019_40831_Fig1_HTML.png?as=webp

Osim korištenja radiomičkih značajki na digitalnoj mamografiji i MRI pregledima, dokazano je njihovo korištenje i u DBT pregledu. Tagliafico i sur. u svojoj studiji uspoređuju DBT za karcinome i normalne nalaze u žena s gustim dojkama uz pristup radiomike. Rezultati su pokazali kako radiomičke značajke u bolesnica s gustim dojkama i negativnom mamografijom razlikuju kancerogeno i normalno tkivo dojke s dokazima korelacije s veličinom tumora [82].

4. ZAKLJUČAK

Razvojem medicine i tehnologije u svijetu napreduju i radiološke tehnike snimanja dojke. Nakon godina kliničke primjene tradicionalnih CAD sustava, retrospektivnom analizom različitih studija utvrđeno je da nisu ispunili prvobitna očekivanja u dijagnostici karcinoma dojke. Različitim istraživanjima dokazano je da upotreba konvencionalnih CAD sustava ima još uvijek mnoštvo ograničenja kao što su: smanjenje specifičnosti i pozitivne prediktivne vrijednosti, bez statistički značajnog povećanja osjetljivosti. Najveće ograničenje konvencionalnog CAD-a predstavlja stopa lažno pozitivnih nalaza što nepotrebno povećava stopu opoziva pacijentica, troškove zdravstvene ustanove te stvara osjećaj nelagode i zabrinutosti u pacijentica. Međutim, nova istraživanja provedena upotrebom novih CAD sustava temeljenih na algoritmima AI daju novu nadu. Glavna razlika sustava koji rade na principu dubokog učenja, u usporedbi s konvencionalnim sustavima CAD-a koji se temelje na ručno izrađenim značajkama, je da se temelje na reprezentacijskom učenju. U reprezentacijskom učenju sam algoritam tijekom obuke utvrđuje značajke slike koje ukazuju na prisutnost lezije. Ovakav sustav ima bolje performanse od konvencionalnih te su mnoga istraživanja dokazala da se svojim mogućnostima približavaju izvedbama iskusnih radiologa. Brzim napretkom u dubokom učenju smatra se kako će AI imati važnu ulogu u radiološkim metodama analiza slika dojki kod FFDM-a, DBT-a i MRI. AI će osim detekcije karcinoma u navedenim metodama imati i ulogu u predviđanju rizika od karcinoma, odabiru terapije te na koncu u predviđanju ishoda. Ipak, postoje nedostaci novih AI rješenja, kao što su potreba za vrlo velikim skupovima podataka za obuku i provjeru valjanosti algoritama te je još uvijek mali broj studija provedenih na ovu temu. Međutim, s daljnjim napretkom tehnologije i medicine očekuje se kako će AI zauzeti svoju ulogu u radiološkim metodama analiza slika dojki, možda ne samostalno, ali će sigurno kao podrška radiologu pomoći u poboljšanju detekcije karcinoma dojke.

5. LITERATURA

1. "RAK DOJKE - prevencija, simptomi i liječenje karcinoma dojke" [Internet] Poliklinka Aviva [Pristupljeno 18.5.2021].

Dostupno na: <https://poliklinika-aviva.hr/zdravisavjeti/karcinom-dojke/> —

2. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*. 2015 Mar 1;136(5): E359–86.

3. "MSD Medicinski Priručnik Za Pacijente: Rak Dojke" [Internet]. Msd Prirucnici.Placebo. Hr, 2014 [pristupljeno 18.5.2021].

Dostupno na: <http://www.msd-prirucnici.placebo.hr/msd-za-pacijente/specificne-bolesti-zena/bolesti-dojke/karcinom-dojke>

4. Maitra IK, Bandyopadhyay S. CAD Based Method for Detection of Breast Cancer. *Oriental journal of computer science and technology*. 2018 Sep; 11: 154-168.

5. "Nacionalni Program Ranog Otkrivanja Raka Dojke" [Internet]. Zzjzdnz.Hr [pristupljeno 18.5.2021].

Dostupno na: <https://www.zzjzdnz.hr/projekti/21>

6. Sechopoulos I, Teuwen J, Mann R. Artificial intelligence for breast cancer detection in mammography and digital breast tomosynthesis: State of the art. *Semin Cancer Biol*. 2021 Jul; 72: 214-225.

7. Hadjiiski L, Sahiner B, Chan HP. Advances in computer-aided diagnosis for breast cancer. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2006 Feb; 18 (1): 64-70.

8. Bahl M. Detecting breast cancers with mammography: will AI succeed where traditional CAD failed? *Radiology* 2019; 290 (2): 315–316.

9. Masud R, Al-Rei M, Lokker C. Computer-Aided Detection for Breast Cancer Screening in Clinical Settings: Scoping Review. *JMIR Med Inform*. 2019 Jul 18; 7 (3): e12660.

10. Castellino RA. Computer aided detection (CAD): an overview. *Cancer Imaging*. 2005 Aug 23; 5 (1): 17-9.

11. Andreis I, Jalošovec D. Anatomija i fiziologija. Zagreb: Školska knjiga; 2009.

12. "Rak Dojke - Onkologija" [Internet]. Onkologija, 2020, [pristupljeno 18.5.2021]

Dostupno na: <https://www.onkologija.hr/karcinom-dojke/>

13. "Mammography" [Internet]. Radiologyinfo.Org, 2019 April 12, [pristupljeno 18.5.2021]
Dostupno na: <https://www.radiologyinfo.org/en/info/mammo%2014>
14. Hebrang A, Klarić-Čustović R. Radiologija. Zagreb: Medicinska naklada; 2007.
15. Popli MB, Teotia R, Narang M, Krishna H. Breast Positioning during Mammography: Mistakes to be Avoided. Breast Cancer (Auckl). 2014 Jul 30; 8: 119-24.
16. Janković S, Mihanović F, Punda A, Radović D, Barić A, Hrepić D. Radiološki uređaji i oprema u radiologiji, radioterapiji i nuklearnoj medicini. Split: Sveučilište u Splitu; 2015.
17. "Types" [Internet]. Stanfordhealthcare.Org, [pristupljeno 18.5.2021].
Dostupno na: <https://stanfordhealthcare.org/medical-tests/m/m-test/types.html>
18. "The Difference Between Digital Mammography and Film Mammography Independent Imaging" [Internet]. Independent Imaging, 2017, [pristupljeno 18.5.2021].
Dostupno na: <https://www.independentimaging.com/difference-digital-mammography-film-mammography/>
19. "Mammography for Early Detection of Breast Cancers" [Internet]. Cancer Treatment Centers Of America. 2021 June 1, [pristupljeno 18.5.2021.]. Dostupno na: <https://www.cancercenter.com/cancer-types/breast-cancer/diagnosis-and-detection/mammography>
20. Michael J, Ulissey MD. Computer-aided detection in mammography: Applications and repercussions. Appl Radiol. 2006 October 12:
21. Dromain C, Boyer B, Ferré R, Canale S, Delalogue S, Balleyguier C. Computed-aided diagnosis (CAD) in the detection of breast cancer. Eur J Radiol. 2013 Mar; 82 (3): 417-23.
22. https://inria.cl/sites/default/files/2020-03/IA_white-paper.pdf
23. Gregorić, M. Strojno Učenje Kao Alat Za Zaključivanje. [Internet]. Zagreb: Sveučilište u Zagrebu, Filozofski fakultet; 2019 [pristupljeno 18.5.2021]. Dostupno na: file:///C:/Users/sandr/Downloads/gregoric_-zavrzni.pdf
24. Lång K, Hofvind S, Rodríguez-Ruiz A, Andersson I. Can artificial intelligence reduce the interval cancer rate in mammography screening? Eur Radiol. 2021 Jan 23.

25. Helvie MA, Hadjiiski LM, Makariou E, et al. Sensitivity of noncommercial computer-aided detection system for mammographic breast cancer detection - A pilot clinical trial. *Radiology*. 2004; 231: 208–214.
26. Birdwell RL, Bandodkar P, Ikeda DM. Computer-aided Detection with Screening Mammography in a University Hospital Setting. *Radiology*. 2005; 236 (2) :451–457.
27. Thurfjell E, Thurfjell MG, Egge E, Bjurstam N. Sensitivity and specificity of computer-assisted breast cancer detection in mammography screening. *Acta Radiol*. 1998 Jul; 39 (4): 384-8.
28. Ciatto S, Del Turco MR, Risso G, Catarzi S, Bonardi R, Viterbo V, et al. Comparison of standard reading and computer aided detection (CAD) on a national proficiency test of screening mammography. *Eur J Radiol*. 2003 Feb; 45 (2): 135-138.
29. Marx C, Malich A, Facius M, Grebenstein U, Sauner D, Pfleiderer SO, et al. Are unnecessary follow-up procedures induced by computer-aided diagnosis (CAD) in mammography? Comparison of mammographic diagnosis with and without use of CAD. *Eur J Radiol*. 2004 Jul; 51 (1): 66-72.
30. Destounis SV, DiNitto P, Logan-Young W, Bonaccio E, Zuley ML, Willison KM. Can computer-aided detection with double reading of screening mammograms help decrease the false-negative rate? Initial experience. *Radiology*. 2004 Aug; 232 (2): 578-84.
31. Fenton JJ, Abraham L, Taplin SH, Geller BM, Carney PA, D'Orsi C, et al. Breast Cancer Surveillance Consortium. Effectiveness of computer-aided detection in community mammography practice. *J Natl Cancer Inst*. 2011 Aug 3; 103 (15): 1152-61.
32. Taylor P, Champness J, Given-Wilson R, Johnston K, Potts H. Impact of computer-aided detection prompts on the sensitivity and specificity of screening mammography. *Health Technol Assess*. 2005 Feb;9(6): iii, 1-58.
33. Murakami R, Kumita S, Tani H, Yoshida T, Sugizaki K, Kuwako T, et al. Detection of breast cancer with a computer-aided detection applied to full-field digital mammography. *J Digit Imaging*. 2013 Aug; 26 (4): 768-73.
34. Sadaf A, Crystal P, Scaranelo A, Helbich T. Performance of computer-aided detection applied to full-field digital mammography in detection of breast cancers. *Eur J Radiol*. 2011 Mar; 77 (3): 457-61.

35. Skaane P, Kshirsagar A, Stapleton S, Young K, Castellino R. Effect of Computer-Aided Detection on Independent Double Reading of Paired Screen-Film and Full-Field Digital Screening Mammograms, *American Journal of Roentgenology* 2007 Mar; 188: 377-384.
36. Ko JM, Nicholas MJ, Mendel JB, Slanetz PJ. Prospective assessment of computer-aided detection in interpretation of screening mammography. *AJR Am J Roentgenol.* 2006 Dec; 187 (6): 1483-91.
37. Lehman CD, Wellman RD, Buist DS, Kerlikowske K, Tosteson AN, Miglioretti DL. Breast Cancer Surveillance Consortium. Diagnostic Accuracy of Digital Screening Mammography With and Without Computer-Aided Detection. *JAMA Intern Med.* 2015 Nov; 175 (11): 1828-37.
38. Fenton JJ, Xing G, Elmore JG, Bang H, Chen SL, Lindfors KK, et al. Short-term outcomes of screening mammography using computer-aided detection: a population-based study of medicare enrollees. *Ann Intern Med.* 2013 Apr 16; 158 (8): 580-7.
39. Samala RK, Chan HP, Hadjiiski LM, Helvie MA. Analysis of computer-aided detection techniques and signal characteristics for clustered microcalcifications on digital mammography and digital breast tomosynthesis. *Phys Med Biol.* 2016 Oct 7; 61 (19): 7092-7112.
40. Chu A, Cho N, Chang JM, Kim WH, Song S, Shin S, et al. 3D Computer-Aided Detection for Digital Breast Tomosynthesis: Comparison with 2D Computer-Aided Detection for Digital Mammography in the Detection of Calcifications. *Journal of the Korean Society of Radiology.* 2007 Oct 1; 77: 105.
41. Van Schie G, Wallis MG, Leifland K, Danielsson M, Karssemeijer N. Mass detection in reconstructed digital breast tomosynthesis volumes with a computer-aided detection system trained on 2D mammograms. *Med Phys.* 2013 Apr; 40 (4): 041902.
42. Chan HP, Wei J, Sahiner B, Rafferty EA, Wu T, Roubidoux MA, et al. Computer-aided detection system for breast masses on digital tomosynthesis mammograms: preliminary experience. *Radiology.* 2005 Dec; 237 (3): 1075-80.
43. Sahiner B, Chan HP, Hadjiiski LM, Helvie MA, Wei J, Zhou C, et al. Computer-aided detection of clustered microcalcifications in digital breast tomosynthesis: a 3D approach. *Med Phys.* 2012 Jan; 39 (1): 28-39.

44. Bernardi D, Macaskill P, Pellegrini M, Valentini M, Fantò C, Ostillo L, et al. Breast cancer screening with tomosynthesis (3D mammography) with acquired or synthetic 2D mammography compared with 2D mammography alone (STORM-2): a population-based prospective study. *Lancet Oncol.* 2016 Aug; 17 (8): 1105-1113.
45. Wood C. Computer Aided Detection (CAD) for breast MRI. *Technol Cancer Res Treat.* 2005 Feb; 4 (1): 49-53.
46. Meeuwis C, van de Ven SM, Stapper G, Fernandez Gallardo AM, van den Bosch MA, Mali WP, et al. Computer-aided detection (CAD) for breast MRI: evaluation of efficacy at 3.0 T. *Eur Radiol.* 2010 Mar; 20 (3): 522-8.
47. Lehman CD, Peacock S, DeMartini WB, Chen X. A new automated software system to evaluate breast MR examinations: improved specificity without decreased sensitivity. *AJR Am J Roentgenol.* 2006 Jul; 187 (1): 51-6.
48. Williams TC, DeMartini WB, Partridge SC, Peacock S, Lehman CD. Breast MR imaging: computer-aided evaluation program for discriminating benign from malignant lesions. *Radiology.* 2007 Jul; 24 4(1): 94-103.
49. Dorrius MD, Jansen-van der Weide MC, van Ooijen PM, Pijnappel RM, Oudkerk M. Computer-aided detection in breast MRI: a systematic review and meta-analysis. *Eur Radiol.* 2011 Aug; 21 (8): 1600-8.
50. Kuhl C. The current status of breast MR imaging. Part I. Choice of technique, image interpretation, diagnostic accuracy, and transfer to clinical practice. *Radiology.* 2007 Aug; 244 (2): 356-78.
51. Song SE, Seo BK, Cho KR, Woo OH, Son GS, Kim C, et al. Computer-aided detection (CAD) system for breast MRI in assessment of local tumor extent, nodal status, and multifocality of invasive breast cancers: preliminary study. *Cancer Imaging.* 2015 Feb 8; 15 (1): 1.
52. Hickman SE, Baxter GC, Gilbert FJ. Adoption of artificial intelligence in breast imaging: evaluation, ethical constraints and limitations. *Br J Cancer.* 2021 Mar 26.
53. Kooi T, Litjens G, van Ginneken B, Gubern-Mérida A, Sánchez CI, Mann R, et al. Large scale deep learning for computer aided detection of mammographic lesions. *Med Image Anal.* 2017 Jan; 35: 303-312.

54. Kim EK, Kim HE, Han K, Kang BJ, Sohn YM, Woo OH, et al. Applying Data-driven Imaging Biomarker in Mammography for Breast Cancer Screening: Preliminary Study. *Sci Rep*. 2018 Feb 9; 8.
55. Salim M, Wåhlin E, Dembrower K, Azavedo E, Foukakis T, Liu Y, et al. External Evaluation of 3 Commercial Artificial Intelligence Algorithms for Independent Assessment of Screening Mammograms. *JAMA Oncol*. 2020 Oct 1; 6 (10): 1581-1588.
56. Rodríguez-Ruiz A, Krupinski E, Mordang JJ, Schilling K, Heywang-Köbrunner SH, Sechopoulos I, et al. Detection of Breast Cancer with Mammography: Effect of an Artificial Intelligence Support System. *Radiology*. 2019 Feb; 290 (2): 305-314.
57. Watanabe AT, Lim V, Vu HX, Chim R, Weise E, Liu J, et al. Improved Cancer Detection Using Artificial Intelligence: a Retrospective Evaluation of Missed Cancers on Mammography. *J Digit Imaging*. 2019 Aug; 32 (4): 625-637.
58. Aboutalib SS, Mohamed AA, Berg WA, Zuley ML, Sumkin JH, Wu S. Deep Learning to Distinguish Recalled but Benign Mammography Images in Breast Cancer Screening. *Clin Cancer Res*. 2018 Dec 1; 24 (23): 5902-5909.
59. McKinney SM, Sieniek M, Godbole V, Godwin J, Antropova N, Ashrafian H, et al. International evaluation of an AI system for breast cancer screening. *Nature*. 2020 Jan; 577 (7788): 89-94.
60. Dembrower K, Wåhlin E, Liu Y, Salim M, Smith K, Lindholm P, et al. Effect of artificial intelligence-based triaging of breast cancer screening mammograms on cancer detection and radiologist workload: a retrospective simulation study. *Lancet Digit Health*. 2020 Sep; 2 (9): e468-e474.
61. Lång K, Hofvind S, Rodríguez-Ruiz A, Andersson I. Can artificial intelligence reduce the interval cancer rate in mammography screening? *Eur Radiol*. 2021 Jan 23.
62. Schaffter T, Buist DSM, Lee CI, Nikulin Y, Ribli D, Guan Y, et al. Evaluation of Combined Artificial Intelligence and Radiologist Assessment to Interpret Screening Mammograms. *JAMA Netw Open*. 2020 Mar 2;3 (3): e200265.
63. Ongena YP, Yakar D, Haan M, Kwee TC. Artificial Intelligence in Screening Mammography: A Population Survey of Women's Preferences. *J Am Coll Radiol*. 2021 Jan;18(1 Pt A):79-86.
64. Lopez, January. "The Exciting Future Of AI And Mammography - And Physicians" [Internet]. *Imaging Technology News*, 2020 [pristupljeno: 3.6.2021]

Dosupno na: <https://www.itnonline.com/article/exciting-future-ai-and-mammography-and-physicians>

65. Fotin SV, Yin Y, Haldankar H, Hoffmeister JW, Periaswamy S. Detection of soft tissue densities from digital breast tomosynthesis: comparison of conventional and deep learning approaches. *Medical Imaging* 2016: 9785.
66. Kim DH, Kim ST, Ro YM. Latent feature representation with 3-D multi-view deep convolutional neural network for bilateral analysis in digital breast tomosynthesis. *IEEE International Conference on Acoustics, Speech and Signal Processing (ICASSP)*. 2016.
67. Benedikt RA, Boatsman JE, Swann CA, Kirkpatrick AD, Toledano AY. Concurrent Computer-Aided Detection Improves Reading Time of Digital Breast Tomosynthesis and Maintains Interpretation Performance in a Multireader Multicase Study. *AJR Am J Roentgenol*. 2018 Mar; 210 (3): 685-694.
68. Conant EF, Toledano AY, Periaswamy S, et al. Improving accuracy and efficiency with concurrent use of artificial intelligence for digital breast tomosynthesis. *Radiol Artif Intell* 2019; 1 (4): e180096.
69. Van Winkel SL, Rodríguez-Ruiz A, Appelman L, Gubern-Mérida A, Karssemeijer N, Teuwen J, et al. Impact of artificial intelligence support on accuracy and reading time in breast tomosynthesis image interpretation: a multi-reader multi-case study. *Eur Radiol*. 2021 May 4.
70. Mendel K, Li H, Sheth D, Giger M. Transfer Learning From Convolutional Neural Networks for Computer-Aided Diagnosis: A Comparison of Digital Breast Tomosynthesis and Full-Field Digital Mammography. *Acad Radiol*. 2019 Jun;26 (6): 735-743.
71. Dalmış MU, Vreemann S, Kooi T, Mann RM, Karssemeijer N, Gubern-Mérida A. Fully automated detection of breast cancer in screening MRI using convolutional neural networks. *J Med Imaging (Bellingham)*. 2018 Jan; 5 (1): 014502.
72. Jiang Y, Edwards AV, Newstead G. Artificial intelligence applied to breast MRI for improved diagnosis. *Radiology* 2021; 298: 38–46.
73. Winkler SE, Onishi N, Pinker K, Reiner JS, Kaplan J, Morris EA, et al. Using Deep Learning to Improve Nonsystematic Viewing of Breast Cancer on MRI. *Journal of Breast Imaging*. 2021 Mar/Apr: 3 (2): 201–207.

74. Sheth D, Giger ML. Artificial intelligence in the interpretation of breast cancer on MRI. *J Magn Reson Imaging*. 2020 May; 51 (5): 1310-1324.
75. Aerts HJ, Velazquez ER, Leijenaar RT, Parmar C, Grossmann P, Carvalho S, et al. Decoding tumour phenotype by noninvasive imaging using a quantitative radiomics approach. *Nat Commun*. 2014 Jun 3; 5: 4006.
76. Gillies RJ, Kinahan PE, Hricak H. Radiomics: Images Are More than Pictures, They Are Data. *Radiology*. 2016 Feb; 278 (2): 563-77.
77. Pinker K, Chin J, Melsaether AN, Morris EA, Moy L. Precision Medicine and Radiogenomics in Breast Cancer: New Approaches toward Diagnosis and Treatment. *Radiology* 2018; 287 (3): 732–747.
78. Li H, Zhu Y, Burnside ES et al. MR Imaging Radiomics Signatures for Predicting the Risk of Breast Cancer Recurrence as Given by Research Versions of MammaPrint, Oncotype DX, and PAM50 Gene Assays. *Radiology*. 2016; 281 (2): 382–391.
79. Li J, Song Y, Xu S et al. Predicting underestimation of ductal carcinoma in situ: a comparison between radiomics and conventional approaches. *Int J CARS* 2019; 14 (4): 709–721.
80. Li H, Mendel KR, Lan L, Sheth D, Giger ML. Digital Mammography in Breast Cancer: Additive Value of Radiomics of Breast Parenchyma. *Radiology* 2019; 291 (1): 15–20.
81. Yang J, Wang T, Yang L, Wang Y, Li H, Zhou X, et al. Preoperative Prediction of Axillary Lymph Node Metastasis in Breast Cancer Using Mammography-Based Radiomics Method. *Sci Rep*. 2019 Mar 14; 9 (1): 4429.
82. Tagliafico AS, Valdora F, Mariscotti G, Durando M, Nori J, La Forgia D, et al. An exploratory radiomics analysis on digital breast tomosynthesis in women with mammographically negative dense breasts. *Breast*. 2018 Aug;40: 92-96.

6. ŽIVOTOPIS

OPĆI PODATCI:

IME I PREZIME: Lucija Bratinčević

DATUM I MJESTO ROĐENJA: 16.9.1999., Split

MOBITEL: 0912913049

E-MAIL: lucija1.bratincevic@gmail.com

OBRAZOVANJE

Osnovna škola „Split 3“, Split, 2006.-2014.

V. gimnazija "Vladimir Nazor", Split, 2014.-2018.

Sveučilište u Splitu, Sveučilišni odjel zdravstvenih studija: Radiološka tehnologija, 2018-2021.