

Presejanje za odkrivanje raka dojk

Kristjana Hertl, Miljeva Rener, Tomaž Vargazon, Maksimiljan Kadivec,
Maja Podkrajšek, Maja Marolt Mušič, Simona Jereb, Mihael Čavlek

Oddelek za radiologijo, Onkološki inštitut, Ljubljana, Slovenija

Izhodišča. Rak dojk (RD) je zaradi visoke incidence v razvitem svetu in v Sloveniji velik zdravstveni in ekonomski problem. Redno mamografsko pregledovanje asimptomatskih žensk (presejanje oz. screening), starih 50-69 let dolgoročno zmanjša umrljivost za RD, ker odkrije raka v zgodnejši fazi. V Sloveniji presejanje ni organizirano tako kot v nekaterih evropskih državah, ampak je oportunistično, ko ženske preventivno prihajajo v centre za boleznj dojk (CBD) na pregled po priporočilu zdravnika ali po lastni želji. Za kakovost delovanja centri nimajo enotnih državnih smernic in nad njihovim delovanjem ni nadzora.

Zaključki. Uspešnost presejanja je odvisna od izbora skupine primerne starosti, udeležbe, intervala med posameznimi krogi presejanja, števila projekcij, dvojnega odčitovanja, kontrole kakovosti ter rednega beleženja in analize doseženih rezultatov. Glavne pomanjkljivosti presejanja so napačno pozitivni in napačno negativni izvidi, izpostavljenost ionizirajočem sevanju ter prediagnosticiranost.

Ključne besede: rak dojk, presejanje, mamografija, sekundarna preventiva

Uvod

Zaradi visoke incidence predstavlja rak dojk (RD) v svetu in v Sloveniji velik zdravstveni in ekonomski problem. Slovenija se glede na število letno zbolelih za RD uvršča v srednjo tretjino svetovne lestvice. Je najpogostejši ženski rak že od leta 1968 in predstavlja 21 % vseh rakov pri ženskah.¹⁻³

V 20. stoletju je večina RD odkrita šele, ko je rak postal klinično tipen in je bil pogosto že v razširjenem stadiju. Prognoza je bila slaba,

ne glede na vrsto zdravljenja. V razširjenem stadiju je namreč bolezen že postala sistemska in se je razširila po telesu. Razvoj v boju proti RD je šel v dve smeri - v smer uspešnejše terapije za različne stadije bolezni in v smer preprečevanja napredovanja bolezni. Zadnje temelji na ugotovitvi, da je umrljivost žensk, pri katerih je bil RD ob odkritju še majhen in pogosto klinično netipen, bistveno manjša kot pri napredovalih oblikah. Ugotovitve so pripeljale do razvoja diagnostičnih metod, ki bi lahko odkrile RD v zgodnjem stadiju. Za najuspešnejšo se je pokazala mamografija. Če je pravilno narejena in odčitana ter izvedena v ustreznih časovnih razmakih, lahko odkrije večino RD že v predklinični fazi in s tem bistveno izboljša prognozo.

Avtorjev naslov: mag. Kristjana Hertl, dr.med., Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška 2, 1000 Ljubljana, Slovenija; telefon: +386 1 5879 353; faks: +386 1 5879 400; e-pošta: khertl@onko-i.si

Naravni potek raka dojk

Za zgodnje odkrivanje ni primeren vsak rak. V naravnem poteku raka mora obstajati obdobje, v katerem ga lahko predčasno odkrijemo z različnimi diagnostičnimi sredstvi in z zgodnjim zdravljenjem izboljšamo prognozo bolezni.

Razvoj RD razdelimo na tri obdobja (slika 1):

1. obdobje, ko RD z nobenim od znanih diagnostičnih sredstev ni mogoče odkriti;
2. obdobje (t.i. predklinična, asimptomatska faza, »sojourn time«), ko je tumor že prepoznava z mamografijo, ni pa še klinično tipen;
3. obdobje, ko postane tudi klinično tipen.

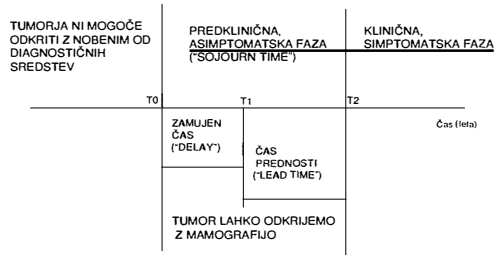
Predklinično obdobje je torej najprimernejši čas za zgodnje odkrivanje RD z mamografijo. Dolžina tega obdobja je odvisna od bioloških značilnosti raka (histološkega tipa in gradusa, hitrosti rasti). Pri manj malignih rakih je predklinična faza daljša kot pri bolj malignih (od 1,2 do 6,7 let).⁴

Predklinično obdobje lahko razdelimo še na dva dela: čas pred opravljeno mamografijo in čas po njej, dokler ne postane rak klinično tipen. Prvi del imenujemo "zamujeni čas" (*delay*) in pomeni čas, v katerem bi z mamografijo že lahko odkrili raka. Drugi del imenujemo "čas prednosti" (*lead time*) in pomeni čas, ki smo ga pridobili, ker je bil tumor z mamografijo predčasno odkrit še v netipni fazi. Odkrivanje majhnih, netipnih RD močno izboljša ozdravljivost te bolezni.⁵

Analize na podlagi randomiziranih študij ugotavljajo, da RD v osnovi ni sistemska bolezen (čeprav nekateri trdijo nasprotno), temveč progresivna bolezen, ki jo je mogoče v njenem poteku predčasno zaustaviti z zgodnjim odkritjem in operacijo. Za preživetje oz. prognozo je pomembno, v katerem delu obdobja razvoja ustavimo bolezen.

Najpomembnejši napovedni dejavniki, kako bo bolezen potekala, so:^{4,6}

– *velikost tumorja* – čim večji je tumor, večja je verjetnost prizadetosti pazdušnih bezgavk in oddaljenih metastaz;



Slika 1. Obdobja v naravnem poteku raka dojk (RD).

– *prizadetost pazdušnih bezgavk* – ženske s prizadetimi pazdušnimi bezgavkami imajo bistveno slabše preživetje;

– *histološki gradus* je mera za agresivnost tumorja; višji je, slabše je preživetje;

– *vrsta tumorja* – najboljše je preživetje pri preinvazivnem duktalnem karcinomu (DCIS), invazivnem duktalnem karcinomu (IDC) gradus 1, tubularnem in mucinoznem karcinomu; slabše pri IDC gradus 2, medularnem in lobularnem karcinomu; najslabše pa je preživetje pri IDC gradus 3. Od vrste tumorja je odvisna tudi dolžina predklinične faze.

Velikost, vrsta in histološki gradus tumorja ter stanje pazdušnih bezgavk, vplivajo na preživetje za RD neodvisno od starosti ženske. Pri mlajših ženskah (40-49 let) tumorji navadno hitreje rastejo kot pri starejših ženskah.

Znižanje umrljivosti za RD kot posledica presejanja z mamografijo bo torej največje pri odkrivanju čim večjega števila *pod 1 cm velikih, invazivnih, duktalnih karcinomov histološkega gradusa 3*.

Presejanje (*screening*) za odkrivanje raka dojk

Presejanje pomeni redno pregledovanje zdravih žensk določene starosti z mamografijo. Njegov namen je odkriti klinično še netipne tumorje. Temelji na spoznanju, da je zdravljenje RD bistveno uspešnejše, če je rak odkrit na začetni stopnji, ko še ni postal tipen.⁵

Prva poročila o uspešnosti presejanja z ma-

mografijo in kliničnim pregledom segajo v leto 1963, ko so v študiji HIP (Health Insurance Plan of Greater New York) ugotovili manjšo umrljivost zaradi RD, ki je bila posledica presejanja.⁷ Glede na zanimive ugotovitve, je bilo kasneje izvedenih še več randomiziranih študij z enakim namenom, t.j. ugotoviti vpliv organiziranega presejanja z mamografijo (z ali brez kliničnega pregleda) na znižanje umrljivosti za RD.

Na podlagi različnih študij se je leta 1986 v okviru programa "Evropa proti raku" v več državah začel pilotni projekt, katerega namen je bil nabiranje praktičnih izkušenj za kasnejšo uvedbo presejanja na nivoju celotne države. Sodelovale so Belgija, Irska, Francija, Španija, Portugalska, Grčija, Italija, Danska, Luksemburg in Nemčija. Velika Britanija in Nizozemska v pilotnem projektu nista sodelovali, saj sta se že na osnovi lastnih izkušenj odločili za uvedbo presejanja na nacionalni ravni.⁸ Kasneje sta od vseh sodelujočih držav le Francija in Luksemburg uvedla presejanje na državni ravni.⁹

Veliko vznemirjenje je leta 2000 povzročil članek Goetscheja in Olsena, kjer se vprašujeta, ali je presejanje za RD z mamografijo smiselno? Ponovno sta pregledala metodologijo vseh randomiziranih študij in ponovila metaanalize. Ugotovila sta številne metodološke napake in zaključila, da presejanje z mamografijo ni smiselno, saj ni jasnih dokazov o resničnem zmanjšanju umrljivosti.¹⁰

Kot odgovor na tako drzne trditve se je marca 2002 v Mednarodni agenciji za raziskovanje raka v Lyonu zbrala skupina strokovnjakov in še enkrat pregledala opravljene študije. Izsledki so bili objavljeni v posebni publikaciji.⁹ Zaključili so, da je dovolj dokazov, da presejanje z mamografijo pri ženskah starih 50-69 let zmanjša umrljivost za RD za 25%. Manj zanesljivi so dokazi o uspešnosti mamografije pri ženskah starih 40-49 let, kjer je umrljivost zmanjšana le za 19%. Ni pa dokazov o uspešnosti presejanja z mamografijo pri ženskah pod 40 in nad 69 let. Prav tako ni do-

kazov za uspešnost presejanja samo s kliničnim pregledom ali samo s samopregledovanjem.

Leta 1992 je izšla knjiga "Evropske smernice za zagotovitev kakovosti (Quality Assurance-QA) v mamografskem presejanju". Njen namen je bil poenotiti oz. standardizirati postopke pri izvedbi presejanja, zagotoviti njegovo kakovost in podati priporočljive vrednosti kazalcev kakovosti za boljše vrednotenje uspešnosti dela. Izdaja je bila do danes že večkrat dopolnjena, zadnja je iz leta 2001.¹¹

Merilo za učinkovitost presejanja je zmanjšanje umrljivosti za RD med redno mamografiranimi ženskami. Pri randomiziranih študijah je ta učinek razpoznaven relativno hitro. Pri presejanju celotne populacije žensk določene starosti pa je učinek, t.j. zmanjšanje umrljivosti, zaradi spodaj naštetih razlogov zaznaven precej kasneje kot pri študijah:⁹

- slabša udeležba pri presejanju na nivoju države (motivacija);
- vključene tudi ženske z RD ugotovljenim pred začetkom presejanja (v študijah NE);
- slabša opremljenost in neizkušenost kadrov določenih centrov;
- postopno vključevanje pokrajini v organizirano presejanje, kar lahko traja več let.

Presejanje je mogoče izvajati *organizirano* ali *oportunistično*. Organizirano presejanje pomeni pisno vabljenje žensk določene starosti na mamografijo. Pri oportunističnem presejanju pa se ženske pregledujejo na lastno pobudo ali po nasvetu zdravnika, predvsem če sodijo v rizično skupino. Tako obliko presejanja poznamo tudi v Sloveniji.

Razlike med organiziranim in oportunističnim (neorganiziranim) presejanjem:

- centri, ki se ukvarjajo s oportunističnim presejanjem bistveno manj pozornosti namenijo kakovosti, tako tehnični kontroli kakovosti (QC) kot tudi izobraževanju radioloških inženirjev in radiologov;
- vsak center dela neodvisno po lastnih pravilih, kar pripelje v različnih centrih do velikih doktrinarnih odstopanj;

– ni enotnega beleženja rezultatov, kar bi omogočilo oceno kakovosti dela in primerjanje med centri;

– udeležba je pri oportunističnem presejanju precej slabša, saj pisno vabljenje na preiskavo prepriča bistveno več žensk. Znano je, da udeležba žensk pod 70% ne pripelje do znižanja umrljivosti za RD v ciljni populaciji;

– razmerje med ceno in učinkom (cost-effectiveness ratio) je bolj ugodno pri organiziranem presejanju;

V grobem je presejanje večstopenjski proces, od katerega prav vsaka stopnja nosi svoj del odgovornosti za končni uspeh presejanja:⁹

1. opredelitev ciljne populacije;
2. povabilo na presejanje;
3. kakovostno narejena mamografija (radiološki inženirji);
4. kakovostno odčitana slika (radiologi);
5. učinkovita nadaljnja diagnostika odkritih sprememb (rentgenska, citološka, histološka);
6. učinkovito zdravljenje odkritih RD (kirurško, internistično, radioterapevtsko);
7. sprotne analize vsake stopnje posebej (po kazalcih kakovosti v Smernicah Evropske unije) ter sprotne popravljanje napak.

Uspešnost presejanja v ožjem smislu je odvisna od:

1. izbora ustrezne starostne skupine;
2. udeležbe;
3. časovnega intervala med posameznimi krogi presejanja;
4. števila projekcij;
5. dvojnega odčitavanja;
6. kontrole tehnične kakovosti (*quality control - QC*),
7. ovrednotenja kazalcev uspešnosti (*performance indicators*).

1. Izbor ustrezne starostne skupine

Starostno obdobje, v katerem redno presejanje z mamografijo uspešno zmanjša umrljivost, je predmet številnih razprav in dilem. V randomiziranih študijah so najboljši uspeh

opažali v skupini od 50-69 let, čeprav je bil v manjši meri uspeh zaznaven tudi pri ženskah od 40 do 49 let starosti.

Večina držav, ki že imajo organizirano presejanje na državnem nivoju, vključuje v program ženske od 50 do 69 leta. Le redke države v Evropi vključujejo v redno presejanje ženske mlajše od 50 let (Islandija, Švedska). Nekatere države, med njimi tudi ZDA, nimajo priporočene zgornje meje starosti.⁹

Največ nesoglasij je glede učinkovitosti presejanja v starosti 40-49 let. Raziskave so pokazale, da je zmanjšanje umrljivosti v tej starosti manj izrazito, pokaže se šele 10 ali več let po začetku presejanja in doseže le 16-19% zmanjšanje.

Slabe strani presejanja v starosti 40-49 let:¹²

– *več napačno negativnih izvidov*: do 25% invazivnih karcinomov ni odkritih z mamografijo v primerjavi z ženskami od 50-69 let, pri katerih jih ni vidnih le 10%;

– *več napačno pozitivnih izvidov*: do 10%, kar je enako kot pri starejših ženskah, le da je pri mlajših precej nižja incidenca RD. Vzrok je predvsem v gosti in nepregledni strukturi mladih dojk;

– *psihične posledice* pri napačno pozitivnih in napačno negativnih izvidih;

– *odkritih je tudi nekaj počasi rastočih RD*, ki bi bili čez 10 let še dovolj zgodaj odkriti;

– *škoda zaradi rentgenskega sevanja*: znano je da so rentgenski žarki pri mladem tkivu škodljivejši kot pri starejšem.

Dokazano je tudi, da tumorji v tej starosti rastejo hitreje. Predklinična faza traja od 4-24 mesecev, zato je, če se izvaja presejanje tudi teh žensk, priporočljiv interval krajši od 2 let (12-18 mesecev).^{6,13} Kljub negotovim dokazom o učinkovitosti presejanja te starostne skupine pa več avtorjev ugotavlja, da se pri rednem slikanju v tej starosti odkrijejo manjši tumorji, pri katerih je večji del še v lokaliziranem stadiju, kar omogoča manjši obseg operacij in boljšo prognozo.^{13,14}

2. Udeležba

V večini držav, kjer organizirano izvajajo presejanje, so ženske v določeni starosti pisno povabljeni na mamografijo vsako drugo leto. Nekatere države ženske o presejanju obveščajo le s sredstvi javnega obveščanja.⁹ V teh državah je ponavadi udeležba precej slabša, saj določene skupine žensk samo s splošnim obvestilom ni mogoče pritegniti na pregled.¹⁵

Učinek presejanja se s populacijskega vidika lahko pokaže samo, če je redno pregledovan zadosten delež ciljnega prebivalstva (najmanj 70%).

Za udeležbo in s tem za uspešnost presejanja je izredno pomembna dobra obveščенost žensk tako o pozitivnih kot o negativnih posledicah presejanja. Na podlagi dobljenih informacij se lahko vsaka odloči za ali proti presejanju. Več študij ugotavlja, da veliko žensk precenjuje zanesljivost mamografije. Posledica prekomernega zaupanja je, da ženske prepozno reagirajo na zatipane spremembe v času po negativni mamografiji. Pogosto se v primeru intervalnega RD čutijo opeharjene in grozijo s tožbo, v primeru odkritega intervalnega RD pri znanki pa izgubijo vero v smiselno presejanja. Pri prekomernem zaupanju v zanesljivost mamografije lahko doživijo velik stres, če so povabljeni nazaj na obdelavo, v prepričanju da imajo raka.¹⁶ Vse zgoraj našteje dileme zaradi nezadostnega znanja o presejanju z mamografijo povzročijo slabšo odzivnost oz. udeležbo. Prav zato je obveščенost ženske o pozitivnih in negativnih učinkih, o senzitivnosti in specifičnosti mamografije nujna za uspešnost presejanja.¹⁷

3. Časovni interval

Hitrost rasti tumorjev je v različnih starostnih obdobjih različna. Pri starejših ženskah tumorji v povprečju rastejo počasneje in imajo daljšo predklinično fazo. Zadnja dognanja kažejo, da je glede na trajanje predklinične faze ter na »*cost-benefit*«, smiselno 24 mesečni interval pri presejanju žensk nad 50 let ter 12-

18 mesečni interval pri ženskah mlaših od 50 let.⁶

Glede na ta spoznanja in na izkušnje iz randomiziranih študij večina držav z organiziranim presejanjem pregleduje ženske od 50 do 69 let vsaki dve leti, izjema je le Velika Britanija, ki pregleduje vsaka 3 leta. Če je presejanje na voljo tudi ženskam med 40. in 50. letom, so pregledi pogostejši, in sicer na 12-18 mesecev.

4. Projekcije

Slikanje dojk v dveh projekcijah (v primerjavi z eno projekcijo) izboljša senzitivnost mamografije ter zniža število napačno pozitivnih izvidov. Švedska študija je pokazala, da je pri slikanju le v eni projekciji lahko spregledanih 10-20% malih karcinomov v velikosti do 10 mm.¹⁸

Anglija je pričela presejanje z uporabo ene projekcije in je leta 2003 prešla na uporabo dveh projekcij pri vseh preventivnih mamografijah. Posledica spremembe je bilo 24% več odkritih malih karcinomov ter 15% manj dodatnih obdelav.¹⁹

V randomiziranih študijah so bile dojke slikane v eni projekciji (poševni – *mediolateral oblique*, MLO) ali dveh projekcijah (MLO in kraniokaudalni – CC). V državah z organiziranim presejanjem se pri slikanju v prvem krogu vedno uporabljata obe projekciji, v naslednjih krogih pa pri nekaterih le ena (poševna ali polstranska – MLO) projekcija.

5. Dvojno odčitavanje

Odkrivanje čim večjega števila majhnih invazivnih rakov z najmanjšim številom dodatnih preiskav je za radiologa zahtevna naloga. Mamografski izgled raka namreč ni vedno značilen. Poznamo dva vzroka, da rak na mamografiji ni pravilno opredeljen: radiolog ga zaradi neznačilnega izgleda spregleda ali ga napačno opredeli kot benigno spremembo.⁹ Prepoznavanje malih RD je otežkočeno tudi zaradi

raznolikega izgleda normalnega tkiva dojk. Neodvisno dvojno odčitavanje vseh mamogramov zviša senzitivnost in odkrije 5-15% več RD.

Dvojno odčitavanje se lahko izvaja na različne načine: neodvisno odčitavanje dveh radiologov brez soglasja, odčitavanje s soglasjem (konsenzom) ali dvojno odčitavanje z odločujočim mnenjem (arbitražo) tretjega. V prvem primeru pokličemo na obdelavo vse ženske, ki jih predlaga en ali drug radiolog, kar običajno nekoliko zniža specifičnost oz. poveča število dodatnih preiskav.^{20,21} V drugem primeru radiologa po neodvisnem odčitavanju slik ponovno pregledata mamograme, pri katerih nista bila soglasna, in se skupaj odločita o potrebnosti dodatnih preiskav. V tretjem primeru pa se pri nesoglasju glede dodatnih preiskav, upošteva mnenje tretjega, ponavadi najbolj izkušenega radiologa. V obeh zadnjih primerih število dodatnih preiskav ostaja nespremenjeno ali se zmanjša.^{6,22}

Večina držav ima dvojno odčitavanje pri vseh presejalnih mamografijah, Islandija pri 95%, Velika Britanija pa pri 80%.²³ V priporočilih Smernic Evropske unije je dvojno odčitavanje obvezno pri decentralizirano urejenem presejanju ali kjer je eden od radiologov manj izkušen.¹¹ Drugi odčitovalec prihaja iz sekundarnega centra in odčita najmanj 5000 mamogramov letno. Pri centralizirano urejenem presejanju, kjer odčitujejo le izkušeni radiologi v sekundarnih centrih, dvojno odčitavanje ni obvezno, je pa priporočljivo.²⁴

Za zvišanje senzitivnosti mamografije in kot nadomestilo za drugega odčitovalca je bil razvit računalniški program CAD (*Computer Aided Diagnosis*).^{25,26} Radiolog uporabi CAD šele po prvem natančnem pregledu mamogramov. Filme naloži v aparat za digitalizacijo slik, ki mamograme računalniško analizira in označi sumljiva mesta. Radiolog ponovno primerja označena mesta z rentgenogrami in oceni stopnjo sumljivosti označenih sprememb. Slaba stran CAD je predvsem v nizki specifičnosti, kar lahko privede do večjega

števila dodatnih obdelav in ni primeren za manj izkušene radiologe.

6. Kontrola tehnične kakovosti

Predpogoj za učinkovito zgodnje odkrivanje RD so kakovostni mamogrami. Slaba kakovost mamogramov zmanjša uspeh presejanja: manjše znižanje umrljivosti, povečano število spregledanih rakov in večje število napačno pozitivnih izvidov.²³

Mamografija je ena izmed najbolj zahtevnih slikovnih metod. Pri nobeni od drugih slikovnih diagnostik ni kakovost posnetka tako pomembna, kot prav pri mamografiji, saj omogoča odkrivanje že nekaj mm velikih, pogosto preinvazivnih karcinomov.

O kakovostnem mamogramu govorimo, kadar prikaže kar največ tkiva dojke, je primerno osvetljen, visoko kontrasten, brez šumov ali artefaktov ter narejen z najnižjo možno dozo sevanja. Tak posnetek radiologu omogoči razpoznavo obolelega tkiva z največjo mogočo senzitivnostjo in specifičnostjo.²⁷

Kontrola tehnične kakovosti pri mamografiji je skupek testov, ki jih uporabljamo za preizkus tehnične usposobljenosti mamografskega aparata, kasete s filmi, razvijalca ter sistema v celoti.²⁸ Leta 1985 so v ZDA opravili analizo mamografskih centrov ter ugotovili velike razlike med centri predvsem v kakovosti mamografskih slik (34% jih je bilo ocenjenih kot slabše kakovosti) in v dozi sevanja (razlike med centri za faktor 10). Le redki centri so redno opravljali priporočene teste za kontrolo kakovosti. Zato je leta 1987 *American College of Radiology (ACR)* izdal natančna navodila, v katerih je določil teste, ki jih je potrebno izvajati dnevno, tedensko, mesečno ali letno. Dovoljenje za opravljanje mamografij je center lahko dobil le, če je izpolnjeval navodila ACR.²⁹ Podobno so bile tudi v Evropi v okviru programa "Evropa proti raku" izdane "Evropske smernice za zagotovitev kakovosti (*Quality Assurance - QA*) v mamografskem presejanju". V Smernicah Evropske unije je

natančno opredeljeno, katere teste je potrebno opraviti v vsaki mamografski enoti in v kakšnem časovnem intervalu. Za doseganje enotne in primerljive kakovosti mamogramov v celotni državi se v Smernicah priporoča centralno vodeno zbiranje in analiza vseh rezultatov opravljenih testov.¹¹

Del testov lahko radiološki inženirji izvajajo na fantomu. Gre za polkrožen merilec, ki je zaradi svoje oblike in sestave enak slikani dojki.³⁰ Pri analiziranju slike fantoma določimo kontrastnost, prostorsko ločljivost, poiščemo najmanjše še vidne mikrokalcinacije in najmanjšo opazno simulacijo tumorja. Vendar pa rezultati meritev niso vedno skladni z dejansko kakovostjo mamograma narejenega v diagnostični enoti, saj je kakovost posnetka odvisna tudi od ostalih (od meritev neodvisnih) dejavnikov (npr. od dovolj močne in pravilne kompresije ob slikanju, pravilne nastavitve fotocelice, pravilnega pozicioniranja in pravilne oznake slike), ki pa so v veliki meri odvisni od usposobljenosti radiološkega inženirja. Prav zaradi takega občasnega neujemanja med tehničnimi meritvami in dejanskim stanjem, je za oceno kakovosti mamograma pomembna tudi klinična presoja mamograma. Klinična presoja mamograma je delo zdravnika radiologa in radiološkega inženirja ter vključuje še druge, od fizikalnih meritev neodvisne, za kakovosten mamogram pa prav tako zelo pomembne dejavnike, kot so ocena pravilnega položaja dojke ob slikanju, ocena zadostne kompresije, ocena kontrastnosti in ekspozicije, artefaktov in pravilnega označevanje slike.^{27,31}

7. Ovrednotenje kazalcev kakovosti

Glavni cilj presejanja je zmanjšanje umrljivosti za RD. Pri populacijskem presejanju do tega pride šele več let po pričetku presejanja, precej kasneje kot pri randomiziranih študijah. Glede na dolgoročnost končnega cilja so bili, na podlagi izkušenj iz randomiziranih študij, priporočeni določeni *zgodnji kazalci ka-*

kovosti presejanja (performance indicators) in njihove priporočljive vrednosti. Doseganje teh vrednosti je prognostičen pokazatelj kakovosti dela. Z natančno primerjavo pri presejanju dobljenih vrednosti s priporočenimi je mogoče pravočasno ugotoviti odstopanja in popraviti nepravilnosti v procesu presejanja, ki bi bile sicer razpoznavne šele čez več let, ko ne bi prišlo do želenega zmanjšanja umrljivosti. Študije so namreč pokazale, da doseganje priporočenih vrednosti teh kazalcev kakovosti dolgoročno pripelje do zmanjšanja umrljivosti za RD, kar je končni cilj presejanja. Priporočeni kazalci kakovosti in njihove vrednosti so bili zbrani in objavljeni v Smernicah Evropske unije.¹¹

Razviti so bili različni računalniški programi, ki iz dobljenih vrednosti določenih kazalcev kakovosti, predvidijo sorazmerno zmanjšanje umrljivosti. Zmanjšanje umrljivosti je mogoče izračunati iz udeležbe in števila odkritih invazivnih malignomov, iz udeležbe in števila intervalnih rakov ali iz velikosti, histološkega gradusa in stanja pazdušnih bezgavk pri ugotovljenih rakih.⁹ Odstopanje izračunane umrljivosti od pričakovane nas še dovolj zgodaj opozori na morebitne nepravilnosti, ki jih je še mogoče popraviti.

Eden od pomembnejših kazalcev kakovosti je udeležba žensk primerne starosti. Ugotovljeno je bilo, da preizkušena udeležba pri presejanju ne pripelje do statistično značilnega znižanja umrljivosti v ciljni populaciji. Med ostale pomembnejše kazalce kakovosti štejejo še:

7.1. število in odstotek žensk, ki so bile zaradi mamografsko vidnih sprememb povabljene na dodatne preiskave: ciljano slikanje, ultrazvočni pregled, punkcijo ali diagnostično lokalizacijo;

7.2. število odkritih invazivnih rakov na 1000 žensk - glede na različno incidenco RD v evropskih državah naj bi bilo število novo odkritih rakov v prvem krogu presejanja trikratnik letne incidence, preračunane na 1000 žensk določene starosti;

7.3. število in odstotek odkritih duktalnih karcinomov in situ (DCIS);

7.4. število in odstotek odkritih invazivnih rakov, manjših od 10 mm. Število odkritih majhnih invazivnih rakov pomembno vpliva na zmanjševanje umrljivosti in je dober pokazatelj kakovostnega odčitovanja slik in kakovosti mamogramov;

7.5. število in odstotek odkritih rakov z negativnimi pazdušnimi bezgavkami;

7.6. število in odstotek rakov glede na histološko vrsto tumorja, gradus in stanje pazdušnih bezgavk;

7.7. število in odstotek odkritih intervalnih rakov;

7.8 število in odstotek rakov, ki jim je bila postavljena dokončna diagnoza že pred operacijo;

7.9. specifičnost in senzitivnost ter pozitivna napovedna vrednost (PNV) mamografije.

Pomanjkljivosti presejanja

Izpostavljenost ionizirajočemu sevanju

Pri sodobnih aparatih in filmih je količina rentgenskih žarkov majhna, precej manjša od količin, ki so bile potrebne pri starih aparatih (študija HIP).³² Vsi izračuni verjetnosti za razvoj RD kot posledico izpostavljenosti rentgenskim žarkom so zgolj hipotetični in dobljeni na podlagi izkušenj z Japonske. Ugotovili so, da je na sevanje najobčutljivejše mlado žlezno tkivo ter da občutljivost z leti pada. Posledice izpostavljenosti sevanju se pokažejo šele po 10 letih in kasneje.

Glede na Smernice Evropske unije naj doza rentgenskih žarkov na eno dojko v 2 projekcijah ne presega 2 mGy.¹¹ Ženska, ki jo slikamo vsaki 2 leti od 40-70 leta v 2 projekcijah, prejme v 30 letih rednega mamografiranja absorpcijsko dozo 64 mGy.⁹ Redno mamografiranje naj bi bilo vzrok za nastanek 1-5 karcinomov na 100.000 žensk,¹² kar je zanemarljivo, če vemo, da je normalno tveganje za RD skoraj 10%. Redno mamografiranje na dve le-

ti torej poviša tveganje ženske za razvoj RD z 9,09% na 9,14%.³²

Napačno negativni izvidi

V literaturi napačno negativen izvid pogosto enačijo z intervalnim karcinomom, čeprav ta dva pojma ne pomenita popolnoma isto. Napačno negativni raki so le del vseh intervalnih rakov.

Intervalni rak dojke (IRD) je po definiciji primarni RD, ki je pri ženski z negativnim rezultatom mamografije ugotovljen še pred naslednjim krogom presejanja (ločeno se beleži število IRD v 12 in 24 mesecih po mamografiji). Ženski se po opravljeni mamografiji zagotovi, da je brez bolezenskih sprememb, nato pa v nekaj mesecih (od 0 do 24 mesecev) ugotovimo malignom. Intervalne rake delimo na spregledane (napačno negativne) in na rake nastale »na novo«.

O *spregledanem raku* govorimo, kadar je bil RD že viden na poprejšnjih mamogramih, ki pa so bili napačno ocenjeni kot normalni ali pa so bile vidne spremembe opredeljene kot benigne (napačno negativen izvid). Delež spregledanih RD je mogoče ocenjevati le z retrospektivno analizo. Vzrok napačno negativnega izvida je slabše prepoznavanje (percepcija) ali napačna ocena (interpretacija) lezije. *Slabše prepoznavanje* malih karcinomov, ki so pogosto nespecifičnega izgleda in se le malo razlikujejo od okoljnega normalnega tkiva, je najpogosteje posledica neizkušenosti, utrujenosti in slabše koncentracije radiologa. Problem prepoznavanja je zlasti prisoten pri odčitavanju presejalnih mamografij, kjer je na veliko število normalnih izvidov le malo patoloških. O *napačni oceni* govorimo, ko radiolog spremembo vidi, vendar jo napačno opredeli kot benigno.^{25,26}

Načini za zmanjšanje števila napačno negativnih izvidov so različni. Zelo pomembna je izkušnost, vaja, stalno izpopolnjevanje, dvojno odčitavanje, retrospektivno pregledovanje spregledanih rakov ter uporaba CAD.³³

Spregledani oz. napačno negativni raki

predstavljajo le približno tretjino vseh intervalnih rakov, ostali dve tretjini pa je rakov, ki so v obdobju med dvema krogoma presejanja zrasli »na novo« .^{25,34,35} Ti intervalni raki se pojavijo na novo zaradi hitre rasti in jih zato ni mogoče pravočasno odkriti. Ena od študij ugotavlja, da je med intervalnimi raki 41% rakov s podvojitvenim časom krajšim od 100 dni. Počasneje rastoči RD imajo daljšo predklinično fazo in s tem več možnosti, da so odkriti z rednim presejanjem.³⁵ V eni od študij ugotavljajo, da so RD odkriti z presejanjem običajno manj agresivni, najagresivnejši raki s kratko predklinično fazo se pojavijo največkrat med posameznimi krogi kot intervalni raki.³⁶ Intervalni raki so pogostejši pri mladih ženskah zaradi večjega deleža dojk z gosto, mamografsko slabše pregledno strukturo ter zaradi hitrejše rasti tumorjev v mlajšem obdobju.

Intervalni raki so pomemben kazalec kakovosti presejanja. Približno 70% rakov v nepresejani populaciji predčasno odkrijemo s presejanjem, 30% pa je intervalnih.^{35,37} Po priporočilih Smernic Evropske unije naj število intervalnih karcinomov v 12 mesecih po normalnem izvidu presejanja ne presega 30% vseh karcinomov odkritih letno v nepresejani populaciji, v 24 mesecih pa 50%. Pri organiziranem presejanju je za analizo uspešnosti posameznih centrov pomembno beleženje števila, velikosti in stadija TNM pri intervalnih rakah. Študije namreč ugotavljajo, da intervalni preinvazivni in invazivni raki, manjši od 1 cm ne vplivajo toliko na umrljivost kot intervalni raki, odkriti v napredovalem stadiju.

V Sloveniji se spregledan RD še vedno razume kot nesposobnost radiologa ne pa kot dejstvo, ki se mu pri presejanju ne da popolnoma izogniti. Pomembno je le, da število IRD ne presega še dovoljenih vrednosti. Znano je namreč, da določeno število RD zaradi netipičnega izgleda ne prepoznamo na prvi pogled, temveč šele z dodatnimi preiskavami. To pa ima za posledico povišanje števila dodatnih obdelav (*recall*), ki naj bi bilo pri presejanju čim nižje (pod 10%). V eni izmed študij

ugotavljajo, da bi bilo za odkrivanje vsakega od teh slabše prepoznavnih rakov potrebno poklicati na dodatno obdelavo 100-400 žensk, od katerih bi se velika večina izkazala kot napačno pozitivna.³⁸

Napačno pozitivni izvidi

O napačno pozitivnem izvidu govorimo, kadar je ženska zaradi mamografsko vidnih nejasnosti povabljen na dodatne preiskave, sprememba pa se izkaže kot benigna. Vsaka dodatna obdelava (ciljano slikanje, ultrazvočna preiskava, tanko- ali debeloigelnja biopsija, diagnostična operacija), ki se kasneje izkaže kot negativna, predstavlja nepotreben stres za žensko in finančni strošek za državo.^{11,39}

Smernice Evropske unije priporočajo ločeno beleženje deleža žensk poklicanih na dodatne obdelave zaradi *tehničnega vzroka* (nezadostna ekspozicija, kompresija), za *pojasnitev mamografsko vidnih sprememb* in deleža žensk, ki opravijo *dodatna slikanja istočasno z osnovno mamografijo* po odločitvi za to usposobljenega radiološkega inženirja (kar pa v Sloveniji ni običaj). Po priporočilih Smernic Evropske unije naj število poklicanih na dodatne obdelave zaradi mamografsko vidnih sprememb ne presega 7% vseh presejanih žensk v prvem krogu, v vseh naslednjih krogih pa naj ne presega 5%. Dodatnih 3% lahko pokličemo na ponovitev slikanja zaradi tehničnega vzroka in pri dodatnih 5% opravimo dodatne projekcije istočasno z osnovno mamografijo.

V Sloveniji v povprečju zbolijo letno za RD 0,095% žensk vseh starosti oz. 0,178% žensk starosti 50-69 let. Če upoštevamo priporočila Smernic za dovoljen delež dodatnih preiskav (7-10%), vidimo, da pri večini žensk z dodatnimi obdelavami ne potrdimo raka in govorimo o napačno pozitivnih izvidih.

Nekateri pri izračunu deleža napačno pozitivnih izvidov upoštevajo le ženske, pri katerih so bile opravljene invazivne preiskave, kot so biopsije ali diagnostične lokalizacije. Vsekakor pa večina upošteva vse dodatne prei-

skave (tudi neinvazivne), zaradi katerih je bila ženska povabljen na dodatne obdelave. Dejstvo je, da po eni strani znižanje števila dodatnih preiskav, zniža število napačno pozitivnih izvidov in zviša specifičnost, po drugi strani pa ima nizko število dodatnih preiskav lahko za posledico večje število spregledanih RD oz. nižjo senzitivnost.⁴⁰

Odstotek napačno pozitivnih izvidov se med državami razlikuje, npr. med Nizozemsko, ki dosega izredno nizko številko (0,7%) ter ZDA, kjer sega čez 17%. V ZDA se namreč zdravniki zaradi strahu pred tožbami precej pogosteje odločajo za nadaljnjo diagnostiko določenih sprememb, ki so bolj verjetno benigne (npr. okrogle omejene zgostitve, majhne skupine neopredeljivih mikrokalcinacij).

Več študij je pokazalo, da napačno pozitiven mamogram, kljub začetnemu stresu, dolgoročno ne vpliva na udeležbo žensk pri naslednjih krogih presejanja. Pogosto jih celo spodbudi k rednejšim obiskom.^{39,41} Jakost stresa pri ženski je pogosto povezana s stopnjo invazivnosti dodatnih preiskav. Pri biopsijah in diagnostičnih lokalizacijah je stres večji kot pri ultrazvočnih preiskavah in dodatnih rentgenskih slikanjih.⁹

V eni izmed švedskih randomiziranih študij so analizirali stroške dodatnih preiskav in ugotovili, da je cena dodatnih preiskav zaradi mamografsko vidnih sprememb, ki so se izkazale za napačno pozitivne, dosegla tretjino stroškov potrebnih za presejanje vseh ostalih žensk.⁴²

Verjetnost za napačno pozitiven mamogram je pogostejša pri mladih z gosto strukturo dojk, pri ženskah s pozitivno družinsko anamnezo, pri ženskah, ki so bile hormonsko zdravljene ali pri ženskah z velikim razmakom med slikanji. Ne nazadnje je verjetnost za napačno pozitiven izvid odvisna tudi od (ne)izkušenosti radiologa.⁴⁰

Prediagnosticiranost

Prediagnosticiranost (*overdiagnosis*) pomeni s presejanjem slučajno odkrit invazivni ali pre-

invazivni RD, ki zaradi svoje neagresivne narave za življenje ne bi nikoli ogrožal ženske.^{32,43,44}

Na obdukcijah je bil pri 1,3% žensk slučajno odkrit invazivni in pri 8,9% žensk preinvazivni duktalni rak. Določeno število rakov celo življenje ostane preinvazivnih, invazivni pa se lahko le minimalno povečajo. Dobra kakovost mamogramov nam po eni strani omogoča zgodnje odkrivanje RD, po drugi strani pa pripomore tudi k odkrivanju neagresivnih oblik rakov in povzroči hude skrbi ženskam, ki sicer ne bi nikoli vedele za svojo bolezen. Škodljive posledice takega odkrivanja so predvsem v nepotrebnem zdravljenju (*overtreatment*), zaradi katerega ženska trpi za duševnimi in telesnimi posledicami ter lahko ima nepotrebne finančne stroške.

Število rakov, ugotovljenih v naslednjih krogih presejanja (ne ob prvem), je le nekoliko višje od števila rakov v nepresejani populaciji, le da so odkriti bistveno prej. Razlika v številu gre delno tudi na račun odkritja določenega števila rakov, ki zaradi svoje narave nikoli ne bi ogrozili ženske.

Bolečine ob slikanju

Bolečina, ki nastane pri stisnjenju dojk ob slikanju, je kratkotrajna in pri ženskah ne povzroča večjega, dolgotrajnejšega stresa. Le redke navajajo bolečino kot nevzdržno. Strah pred bolečino ob slikanju večino žensk ne odvrne od rednega presejanja.⁹

Prednosti presejanja

Redno presejanje z mamografijo odkrije RD v zgodnjem stadiju, kar omogoči:

1. *manjši obseg operacije*: v preteklosti so bile zaradi večjega deleža RD odkritega v napredovalem stadiju pogostejše odstranitve cele dojke oz. mastektomije. Odkrivanje večjega deleža RD v omejenem stadiju omogoča bistveno manjši obseg operacije. Mastektomijo

je v večini primerov zamenjala tumorektomija ali kvadrantektomija, ki omogoči ohranitev vsaj dela dojke, kar ima za ženske velik psihološki pomen;

2. manjšo potrebo po sistemskem zdravljenju;
3. boljše preživetje;
4. manjšo umrljivost.

Literatura

1. *Incidenca raka v Sloveniji 2001*. Ljubljana: Onkološki inštitut - Register raka za Slovenijo; 2004.
2. Primic Žakelj M, Pompe Kirn V. Epidemiologija raka dojk in presejanje. *Radiol Oncol* 1998; **32**(Suppl 7): 7-14.
3. Pompe-Kirn V, Zakotnik B, Zadnik V. *Preživetje bolnikov z rakom v Sloveniji*. Ljubljana: Onkološki inštitut; 2003.
4. Tabar L, Duffy SW, Vitak B, Chen HH, Prevost TC. The Natural History of Breast Carcinoma. *Cancer* 1999; **86**: 449-62.
5. Tabar L, Dean PB. The control of breast cancer through mammography screening. *Radiol Clin North Am* 1987; **25**: 993-1005.
6. Tabar L, Fagerberg G, Duffy SW, Day NE; Gad A, Grontoft O. Update of swedish two-county program of mammographic screening for breast cancer. *Radiol Clin North Am* 1992; **30**: 187-210.
7. Shapiro BS. Screening: assessment of current studies. *Cancer* 1994; **74**(Suppl): 231-38.
8. The breast cancer screening pilot network of the »Europe against cancer« programme: Organizational aspects and results of the initial screening round (1989-92). *Eur Cancer Prev* 1994; **3**(Suppl 1): 6-84.
9. Breast cancer screening. In: *IARC handbooks on cancer prevention*. Vienna: IARC; 2002. p. 179-81.
10. Goetzsche PC, Olsen O. Is screening for breast cancer with mammography justifiable? *Lancet* 2000; **355**: 129-34.
11. Perry N, Broeders M, de Wolf C, Tornberg S. European guidelines for quality assurance in mammography screening. Luxembourg: Office for the Official Publications of the European Communities; 2001.
12. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: Breast Cancer Screening for Women Ages 40-49, January 21-23, 1997. National Institutes of Health Consensus Development Panel. *J Natl Cancer Inst* 1997; **89**: 1015-26.
13. McPherson CP, Swenson KK, Jolitz G, Murray CL. Survival of women ages 40-49 years with breast carcinoma according to method of detection. *Cancer* 1997; **79**: 1923-32.
14. Buseman S, Mouchawar J, Calonge N, Byers T. Mammography screening matters for young women with breast carcinoma. *Cancer* 2003; **97**: 352-8.
15. Paskett ED, Tatum CM, D'Agostino R, Rushing J, Velez R, Michielutte R, Dignan M. Community-based interventions to improve breast and cervical cancer screening: Results of the Forsyth County Cancer Screening (FoCaS) Project. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1999; **8**: 453-9.
16. Barratt A, Cockburn J, Furnival C, McBride A, Mallon L. Perceived sensitivity of mammographic screening: Women's views on test accuracy and financial compensation for missed cancers. *J Epidemiol Community Health* 1999; **53**: 716-20.
17. Dixon-Woods M, Baum M, Kurinczuk J. Screening for breast cancer with mammography. [Letter to editor]. *Lancet* 2001; **358**: 2166-7.
18. Andersson I, Janzon L, Pettersson H. Radiographic patterns of the mammary parenchyma. Variation with age at examination and age at first birth. *Radiology* 1981; **138**: 59-62.
19. Blanks RG, Moss SM. Breast cancer screening sensitivity in the NHSBSP: recent results and implications. *Breast* 1999; **8**: 301-2.
20. Harvey SC, Geller B, Oppenheimer RG, Pinet M, Riddell L, Garra B. Increase in cancer detection and recall rates with independent double interpretation of screening mammography. *AJR Am J Roentgenol* 2003; **180**: 1461-7.
21. Anderson EDC, Muir BB, Walsh JS, Kirkpatrick AE. The efficacy of double reading mammograms in breast screening. *Clin Radiol* 1994; **49**: 248-51.
22. Anttinen I, Pamilo M, Soiva M, Roiha M. Double reading of mammography screening films-one radiologist or two? *Clin Radiol* 1993; **48**: 414-21.
23. Klabunde C, Bouchard F, Taplin S, Scharpantgen A, Ballard-Barbash R. Quality assurance for screening mammography: an international comparison. *J Epidemiol Community Health* 2001; **55**: 204-12.

24. Denton ERE, Field S. Just how valuable is double reporting in screening mammography? *Clin Radiol* 1997; **52**: 466-8.
25. Warren Burhenne LJ, Wood SA, D'Orsi CJ, Feig SA, Kopans DB, O'Shaughnessy KF, et al. Potential contribution of computer-aided detection to the sensitivity of screening mammography. *Radiology* 2000; **215**: 554-62.
26. 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; **45**: 135-8.
27. Renner M, Hertl K, Guna F. Klinična presoja kakovosti mamogramov. *Radiol Oncol* 2001; **35** (Suppl 1): S7-S18.
28. Hendrick RE, Botsco M, Plott CM. Quality control in mammography. *Radiol Clin North Am* 1995; **33**: 1041-57.
29. Hendrick RE, Chrvala CA, Plott CM, Cutter GR, Jessop NW, Wilcox-Buchalla P. Improvement in mammography quality control:1987-1995. *Radiology* 1998; **207**: 663-8.
30. Zdešar U. Kakovost mamografskih slik in doze pri mamografiji v Sloveniji. *Radiol Oncol* 1999; **33**(Suppl 2): S1-S8.
31. Bassett LW. Clinical image evaluation. *Radiol Clin North Am* 1995; **33**: 1027-39.
32. Peeters PH, Verbeek AL, Zielhuis GA, Vooijs GP, Hendriks JH, Mravunac M. Breast cancer screening in women over age 50. A critical appraisal. *Acta Radiol* 1990; **31**: 225-31.
33. Birdwell RL, Ikeda DM, O'Shaughnessy KF, Sicles EA. Mammographic characteristics of 115 missed cancers later detected with screening mammography and potential utility of computer-aided detection. *Radiology* 2001; **219**: 192-202.
34. Taft R, Taylor A. Potential improvement in breast cancer detection with a novel computer-aided detection system. *Appl Radiol* 2001; **25**-8.
35. Ikeda DM, Andersson I, Wattsgard C, Janzon L, Linell F. Interval carcinomas in the Malmo mammographic screening trial; radiographic appearance and prognostic considerations. *Am J Roentgenol* 1992; **159**: 287-94.
36. Hakama M, Holli K, Isola J, Kallioniemi OP, Karkainen A, Visakorpi T, et al. Aggressiveness of screen-detected breast cancers. *Lancet* 1995; **345**: 221-4.
37. Fracheboud J, de Koning HJ, Beemsterboer PMM, Boer R, Verbeek ALM, Hendriks JHCL, et al. Interval cancers in the Dutch breast cancer screening programme. *B J Cancer* 1999; **81**: 912-17.
38. Gur D, Sumkin JH, Hardesty LA, Clearfield RJ, Cohen CS, Ganott MA, et al. Recall and detection rates in screening mammography. A review of clinical experience – implications for practice guidelines. *Cancer* 2004; **100**: 1590-4.
39. Gilbert FJ, Cordiner CM, Affleck IR, Hood DB, Mathieson D, Walker LG. Breast screening: the psychological sequelae of false-positive recall in women with and without a family history of breast cancer. *Eur J Cancer* 1998; **34**: 2010-14.
40. Fletcher SW, Elmore JG. Mammographic screening for breast cancer. *N Engl J Med* 2003; **348**: 1672-80.
41. Pisano ED, Earp JA, Schell M, Vokaty K, Denham A. Screening behavior of women after a false-positive mammogram. *Radiology* 1998; **208**: 245-9.
42. Lidbrink E, Elfving J, Frisell J, Jonsson E. Neglected aspects of false positive findings of mammography in breast cancer screening: analysis of false positive cases from the Stockholm trials. *BMJ* 1996; **312**: 273-6.
43. Peeters PHM, Verbeek ALM, Straatman H, Holland R, Hendriks JHCL, Mravunac M, et al. Evaluation of overdiagnosis of breast cancer in screening with mammography: Results of the Nijmegen programme. *Int J Epidemiol* 1989; **18**: 295-8.
44. Welch HG, Black WC. Using autopsy series to estimate the disease »reservoir« for ductal carcinoma in situ of the breast: How much more breast cancer can be found. *Ann Intern Med* 1997; **127**: 1023-28.