



UNIVERZITET U BANJOJ LUCI
MEDICINSKI FAKULTET



Dragana Roganović

**POUZDANOST SKRAĆENOG PROTOKOLA
MAGNETNE REZONANCE
U DIJAGNOSTICI LEZIJA U DOJCI**

DOKTORSKA DISERTACIJA

BANJA LUKA, 2022.



UNIVERSITY OF BANJA LUKA
FACULTY OF MEDICINE



Dragana Roganović

**DIAGNOSTIC ACCURACY OF
ABBREVIATED BREAST MAGNETIC
RESONANCE IMAGING PROTOCOL**

DOCTORAL DISSERTATION

BANJA LUKA, 2022.

Mentor: dr Dragana Đilas, docent, uža naučna oblast Radiologija, Medicinski fakultet Univerziteta u Novom Sadu

Naslov doktorske disertacije: Pouzdanost skraćenog protokola magnetne rezonance u dijagnostici lezija u dojci

Rezime: Standardni dinamički MR protokol koji kombinuje morfološke i kinetičke karakteristike lezija dojki je najsenzitivniji modalitet za detekciju karcinoma dojke. Međutim, za akviziciju i interpretaciju slika standardnog MR protokola potrebno je dugo vremena. Budući da su za diferencijaciju između karcinoma dojke i normalnog okolnog tkiva dojke zbog procesa neovaskularizacije najvažnije prve dvije minute nakon iv. aplikacije kontrastnog sredstva, ispitivali smo mogućnost korištenja skraćenog MR protokola za dijagnostiku lezija u dojci. Analizirali smo lezije dojki kod istih pacijentkinja skraćenim i standardnim MR protokolom, sa dostupnom ranijom medicinskom dokumentacijom. Istraživanjem su obuhvaćene pacijentkinje upućene na MR pregled dojki zbog mamografski i/ili ultrazvučno sumnjive lezije u dojci. Skraćeni MR protokol smo kreirali iz standardnog i sastojao se od aksijalne prekontrastne i prve postkontrastne T1W VIBRANT sekvence sa saturacijom masti, te njihove subtrakcije i MIP u postprocesingu. Standardni protokol je obuhvatao T1W i T2W sekvencu bez saturacije masti, DWI, STIR, prekontrastnu T1W VIBRANT sekvencu sa saturacijom masti i dinamički T1W postkontrastni protokol od šest postkontrastnih serija, kao i T1W sagitalu. Lezijama smo dodijelili kategoriju po BI-RADS klasifikaciji skraćenim i standardnim MR protokolom, a nalaze MR protokola zatim uporedili sa patohistološkim nalazom. Utvrđeno je da je senzitivnost jednaka za skraćeni i standardni MR protokol (100%), dok je specifičnost skraćenog MR protokola manja od specifičnosti standardnog MR protokola (51,1% i 72,3%, redom), a značajno se povećava u kombinaciji sa T2W (70,2%) i/ili DWI sekvencom (68,1%).

Ključne riječi: MR dojki, skraćeni protokol, standardni protokol

Naučna oblast: Radiologija

Naučno polje: Medicina

Klasifikaciona oznaka za naučnu oblast prema CERIF šifrarniku: B140

Tip odabrane licence Kreativne zajednice (Creative Commons): Autorstvo-
- nekomercijalno - dijeliti pod istim uslovima

Menthor: Dragana Đilas, Assistant Professor, Scientific area Radiology, Faculty of Medicine, University of Novi Sad

Doctoral thesis: Diagnostic accuracy of abbreviated breast magnetic resonance imaging

Summary: The standard dynamic breast MRI has the highest sensitivity of any imaging modality for detection of breast cancer, allowing examination of breast morphology and enhancement kinetic features. However, acquisition and interpretation time is very long. Considering the fact that the first two minutes after iv. contrast administration are crucial for differentiation of breast cancer and normal fibroglandular parenchyma we analyzed the possibility of using abbreviated breast MRI protocol in detection and evaluation of breast lesions. We analyzed breast lesions in the same patients using both, abbreviated and full breast MRI protocol, with access to prior imaging results. Study included patients with suspicious lesion on breast ultrasound and/or mammography. The abbreviated protocol was created from the standard MRI protocol and it was consisted of one axial bilateral precontrast and first postcontrast fat-saturated T1W VIBRANT sequence, their subtraction and MIP in postprocessing. Full breast MRI protocol included T1W and T2W images without fat saturation, DWI, STIR, a precontrast T1W VIBRANT sequence with fat saturation, six dynamic postcontrast T1W VIBRANT sequences with fat saturation and T1W sagittal sequence. All lesions were classified according to BI-RADS criteria on both, abbreviated and standard MRI protocol, and results were compared to histopathology report. The sensitivity of abbreviated MRI protocol was equal to sensitivity of standard dynamic breast MRI protocol (100%), but the specificity was lower (51.1% and 72.3% respectively). Adding T2W and DWI to the abbreviated MRI protocol increases specificity (70.2% and 68.1% respectively).

Keywords: Breast MRI, abbreviated protocol, standard protocol

Scientific area: Radiology

Scientific field: Medicine

Classification code of the scientific area by CERIF codebook: B 140

Creative Commons licence: Attribution-NonCommercial-ShareAlike

Popis skraćenica

ACR	<i>American College of Radiology</i> (Američko udruženje radiologa)
BI-RADS	<i>Breast Imaging Reporting and Data System</i> (Sistem za izvještavanje i obradu podataka o imidžingu dojki)
BPE	<i>Background parenchymal enhancement</i> (Postkontrastno pojačanje normalnog fibroglandularnog tkiva dojke)
DCIS	Duktalni karcinom <i>in situ</i>
DWI	<i>Diffusion weighted imaging</i> (Difuziono otežana sekvenca)
EUSOBI	<i>European Society of Breast Imaging</i> (Evropsko udruženje za imidžing dojki)
EUSOMA	<i>European Society of Breast Cancer Specialists</i> (Evropsko udruženje specijalista za karcinom dojke)
MIP	<i>Maximum intensity projection</i> (Projekcija maksimalnog intenziteta)
MR	Magnetna rezonanca
NPV	Negativna prediktivna vrijednost
PACS	<i>Picture Archiving and Communication System</i> (Sistem za arhiviranje i komunikaciju slika)
PH	Pato-histološki
PKPIS	Postkontrastno pojačanje intenziteta signala
PPV	Pozitivna prediktivna vrijednost
ROC kriva	<i>Receiver operating characteristic</i> kriva
ROI	<i>Region of interest</i> (Regija od interesa)
STIR	<i>Short tau inversion recovery</i>
T1W	<i>T1-weighted</i> (T1 otežana sekvenca)
T1W-FS	<i>T1-weighted fat-saturated</i> (T1 otežana sekvenca sa saturacijom masti)
T1W-NFS	<i>T1-weighted non-fat-saturated</i> (T1 otežana sekvenca bez saturacije masti)
T2W	<i>T2-weighted</i> (T2 otežana sekvenca)
VIBRANT	<i>Volume imaging for breast assessment</i>

SADRŽAJ

1. UVOD	1
1.1 Istorijski razvoj imidžinga dojki magnetnom rezonancom	1
1.2 Tehnika MR pregleda dojki	4
1.3 Sekvence MR pregleda dojki	5
1.3.1 T1W sekvenca	7
1.3.2 T2W sekvenca	8
1.3.3 DWI sekvenca	9
1.4 Postprocesing MR pregleda dojki	10
1.4.1 Kriva odnosa vremena i intenziteta signala	10
1.4.2 Subtrakcija	11
1.4.3 Projekcija maksimalnog intenziteta (MIP)	11
1.5 Skraćeni protokol MR pregleda dojki	13
1.6 Indikacije za MR pregled dojki	15
1.7 ACR BI-RADS leksikon za opisivanje lezija u dojci	16
1.8 BI-RADS klasifikacija za MR imidžing dojki	18
1.9 Postkontrastno pojačanje normalnog fibroglandularnog tkiva dojke	19
1.10 Epidemiologija karcinoma dojke	20
2. RADNA HIPOTEZA	22
3. CILJ RADA	23
3.1 Osnovni cilj	23
3.2 Dopunski ciljevi	23
4. PACIJENTKINJE I METOD RADA	24
4.1 Odabir pacijentkinja	24
4.2 Protokol MR pregleda dojki	25
4.3 Analiza MR slika i patohistološki nalaz	25
4.4 Statistika	30
5. REZULTATI	32

5.1 Skraćeni MR protokol	36
5.2 Skraćeni MR protokol u kombinaciji sa T2W sekvencom	37
5.3 Skraćeni MR protokol u kombinaciji sa DWI sekvencom	38
5.4 Standardni MR protokol	39
5.5 BI-RADS kategorije	41
5.6 Kinetičke karakteristike lezija	44
6. DISKUSIJA.....	58
6.1 Dob pacijentkinja i razlog upućivanja	59
6.2 Tehnički kvalitet pregleda	61
6.3 Skraćeni MR protokol	61
6.4 Skraćeni MR protokol u kombinaciji sa T2W sekvencom	65
6.5 Skraćeni MR protokol u kombinaciji sa DWI sekvencom	67
6.6 Standardni MR protokol i kinetičke karakteristike lezija	68
6.7 BI-RADS kategorije	70
6.8 Vrijeme potrebno za snimanje dojki.....	72
7. ZAKLJUČCI	74
8. LITERATURA	75

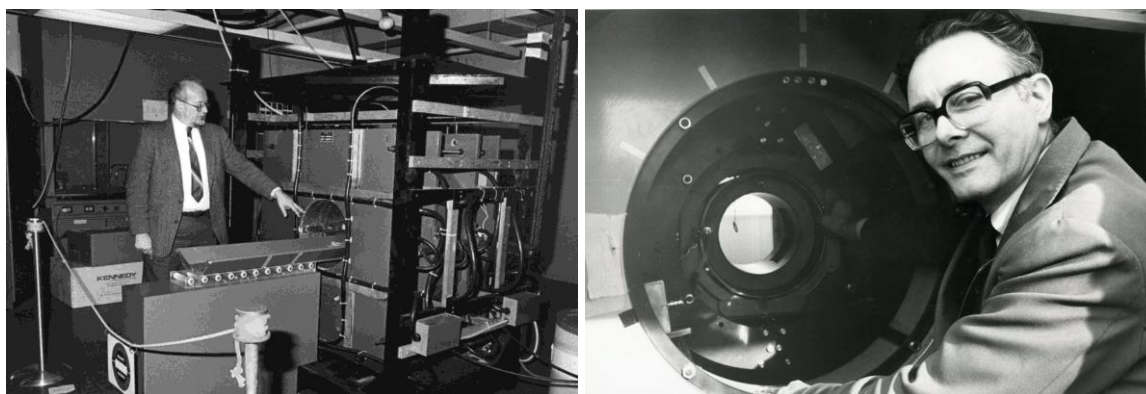
1. UVOD

1.1 Istorijski razvoj imidžinga dojki magnetnom rezonancom

Imidžing magnetnom rezonancom je savremen modalitet kojim se, zahvaljujući fizičkim principima interakcije protona vodonikovih atoma tkiva u jakom magnetnom polju i polja radiofrekventnih talasa, uz pomoć sofisticirane tehnologije, dobijaju slike velike jasnoće i visoke dijagnostičke tačnosti^[1,2].

Kada je magnetna rezonanca (MR) uvedena u kliničku praksu nije se moglo ni zamisliti bogatstvo njene upotrebe u medicinskom imidžingu. Danas MR prikazuje ne samo anatomske detalje nego takođe daje i informacije o funkciji tkiva koje mogu pomoći u njegovoj karakterizaciji^[1].

Razvoj imidžinga magnetnom rezonancom je počeo sedamdesetih godina XX vijeka kada je američki hemičar Pol Laterbur (*Paul Lauterbur*) pronašao način da generiše 2D i 3D slike magnetnom rezonancom. Prvi rad na ovu temu Laterbur je objavio 1973.godine u časopisu *Nature*^[3,4], a 1979.godine engleski fizičar Piter Mensfild (*Peter Mansfield*) je u *British Journal of Radiology* objavio rad sa prvim MR slikama tumora dojke u mastektomisanom tkivu četrdesetsedmogodišnje žene, kada je i prvi put određena lokalizacija karcinoma dojke ovom tehnikom^[3,5]. Laterbur i Mensfild (Slika 1.) su za svoj rad na razvoju imidžinga magnetnom rezonancom 2003. godine podijelili Nobelovu nagradu za fiziologiju ili medicinu.



Slika 1. Pol Laterbur i Piter Mensfild

Sredinom osamdesetih godina XX vijeka, zahvaljujući razvoju brze *gradient-echo* sekvence, aplikaciji paramagnetnih kontrastnih sredstava i upotrebi namjenskih zavojnica za dojke, došlo je do tehničkog prodora modernog MR imidžinga dojki^[3].

Hajvang (*Heywang*) i saradnici su bili prvi koji su koristili kontrastno sredstvo za MR imidžing dojke, gadolinium dimeglumin. Oni su tokom 1986.godine kod dvadeset pacijentkinja, kojima je bila zakazana biopsija, istraživali postkontrastno pojačanje normalnog tkiva dojke i različitih lezija u dojkama. Istraživanje je pokazalo da karcinomi dojke imaju značajno postkontrastno pojačanje, svi histološki dokazani karcinomi su bili jasno prikazani na MR imidžingu dojki sa primjenom kontrasta i kao takvi i okarakterisani. Svojim istraživanjem su ukazali na to da MR sa primjenom kontrasta može pomoći u evaluaciji mamografski denznih dojki i pomoći u diferencijaciji između iregularnog displastičnog tkiva, ožiljnog tkiva i karcinoma^[6,7].

U istraživanju koje je objavljeno 1989.godine Kajzer (*Kaiser*) i Cajtler (*Zeitler*) su koristili *gradient-echo* sekvence, imali su za cilj da bilježe brze promjene intenziteta signala koje se dešavaju u ranom post-kontrastnom periodu. Dok su Hejvang i saradnici radili jednu prekontrastnu i dvije postkontrastne sekvence jedne dojke, omogućavajući visoku prostornu rezoluciju sa trodimenzionalnom *gradient-echo* tehnikom, Kajzer i Cajtler su radili jednu prekontrastnu i multiple postkontrastne serije obje dojke, sa dobrom vremenskom rezolucijom i pokazali karakteristike postkontrastnog pojačanja intenziteta signala koje je kod svih malignih tumora bilo 100% u prve dvije minute nakon aplikacije kontrasta. Budući da je bilo neophodno brzo snimanje, za supresiju signala masnog tkiva je korištena subtrakcija tj. “pasivna” supresija masti, u postprocesingu. Tehnika koju su koristili bi se mogla nazvati prototipom ***dinamičkog*** MR imidžinga dojki^[8-11].

Nasuprot dinamičkom protokolu, Harms (*Harms*) i saradnici su u svom istraživanju pošli od činjenice da maligne lezije imaju tipične morfološke karakteristike koje se razlikuju od karakteristika benignih lezija. Da bi poboljšali analizu suptilnih morfoloških karakteristika, oni su koristili tehniku koja je mogla poslužiti kao prototip ***statičkog-morfološkog*** imidžinga dojke: imidžing jedne dojke sa visokom prostornom rezolucijom, prije i poslije aplikacije kontrastnog sredstva. Budući da je osnovni fokus ove metode prostorna rezolucija, korištena je trodimenzionalna *gradient-echo* sekvenca sa “aktivnom” supresijom masti^[11,12].

Razumijevanju optimalnih metoda za akviziciju slika doprinijela je i Kristiane Kul (*Christiane Kuhl*), koja je sa saradnicima za cilj svog istraživanja koje je objavljeno 1999.godine imala da procijene značaj vremenskog obrasca intenziteta signala za postavljanje diferencijalne dijagnoze lezija koje postkontrastno pojačavaju intenzitet signala u dinamičkom MR imidžingu dojki. Istraživanje je obuhvatalo 260 lezija dojki, a krive odnosa vremena i intenziteta signala lezija su klasifikovane prema njihovom obliku kao kriva tip I, koja je označavala konstantno pojačanje, kriva tip II sa platoom intenziteta signala ili tip III koja pokazuje *wash-out* (pad, ispiranje) intenziteta signala. Poređene su stope postkontrastnog pojačanja i tip krive kod benignih i malignih lezija, i istraživanje je pokazalo da je oblik krive značajan kriterijum u diferencijaciji benignih i malignih lezija u dinamičkom MR imidžingu i da je tip krive III jak indikator maligniteta koji je nezavisan od ostalih kriterijuma^[13].

Orel (*Orel*) i saradnici su kod 41 pacijentkinje sa mamografski detektovanom i/ili palpabilnom lezijom analizirali morfološko-dinamičke karakteristike lezija, odnosno i njihovu arhitektoniku i postkontrastne karakteristike na MR imidžingu. Svim pacijentkinjama je urađena eksciziona biopsija ili aspiracija ciste. Zaključili su da postoji preklapanje u karakteristikama intenziteta signala i tipa postkontrastnog pojačanja kod benignih i malignih lezija i da karakteristike margina, unutrašnja struktura lezije, postkontrastne karakteristike i prisustvo pridruženih multiplih malih cista mogu biti važne u identifikaciji i karakterizaciji lezije^[14].

Do 2000. godine, većina se složila da su i prostorna i vremenska rezolucija značajne u dobijanju informacija o farmakokinetici i morfologiji lezija dojke, međutim nisu postojali standardizovani vodiči za izvođenje MR imidžinga i za interpretaciju MR slika.

Kinkel (*Kinkel*) i saradnici su u studiji objavljenoj 2000.godine u *American Journal of Radiology*, koja je obuhvatala 57 pacijentkinja sa suspektnim mamografskim nalazom ili palpabilnom lezijom, evaluirali kombinaciju morfoloških i semidinamičkih podataka. Cilj je bio da se razviju dijagnostički kriterijumi za poboljšanje karakterizacije lezija koristeći nove tehnike. Radili su trodimenzionalnu (3D) sagitalnu T1W gradient-echo sekvencu sa supresijom masti prije aplikacije kontrasta, i dvije postkontrastne serije. Reformatirane slike u kraniokaudalnoj, mediolateralnoj i anteroposteriornj projekciji su dobijene iz prekontrastnih i postkontrastnih serija. Analizirane su morfološke karakteristike, njihova vizualizacija na T1W i T2W prekontrastnim serijama, i dinamičke karakteristike lezija. Morfološki parametri

su bili tip lezije (*mass* ili *non-mass*), margine *mass* lezije, interno pojačanje. Dinamički parametri su bili stepen i obrazac postkontrastnog pojačanja. Kombinujući informacije dobijene i morfološkim i dinamičkim pristupom postigli su senzitivnost od 97% i specifičnost od čak 96%^[15].

Sa ciljem razvoja i unapređenja MR imidžinga dojki Vlada SAD je 1997.godine formirala Međunarodnu radnu grupu za MR imidžing dojki, a unutar te grupe je formirana podgrupa, Radna grupa za dijagnostiku lezija (*Lesion diagnosis working group*), sa ciljem donošenja konsenzusa o morfološkim i kinetičkim karakteristikama lezija na MR imidžingu dojki sa aplikacijom kontrasta, koje se koriste za razlikovanje benignih od malignih lezija dojki. Na prvom sastanku Radne grupe 1998.godine nastao je BIRADS (*Breast Imaging Reporting and Database System*) Leksikon za MR imidžing dojki, prema uzoru na Leksikon za mamografiju Američkog udruženja radiologa (*American College of Radiology - ACR*) koji se koristi u većini zemalja u svijetu^[16-18].

1.2 Tehnika MR pregleda dojki

Za izvođenje MR pregleda dojki sa aplikacijom kontrastnog sredstva ne postoji univerzalni, standardizovani preporučeni protokol. Protokoli variraju zavisno od opreme koja se koristi i od ličnog izbora radiologa.

Prije nego što se počne sa pregledom, jako je važno pacijentkinji dati sve neophodne informacije, da bi se obezbijedila odgovarajuća fiziološka priprema, jer je doprinos pacijentkinja važan za uspješan ishod pregleda. Radiološki tehničar ili radiolog trebaju informisati pacijentkinju o približnom trajanju pregleda, mogućnosti komunikacije preko interkoma i izuzetnom značaju da bude mirna tokom cijelog pregleda.

MR imidžing dojki se izvodi dok je pacijentkinja u položaju pronacije. Za pregled se koristi namjenska površinska zavojnica za dojke (Slika 2.), sve zavojnice koje su danas u upotrebi su bilateralne, prekrivaju obje dojke sa ekstenzijom u aksile^[19]. Pacijentkinji mora biti udobno tokom pregleda, ruke trebaju biti iznad glave ili uz tijelo, uvijek fiksirane da bi se spriječili artefakti. Savjetuje se da se provjeri pozicija dojki još jednom prije početka pregleda kako bi se osigurali da svaka dojka visi što je dublje moguće unutar zavojnice, sa centriranim bradavicama koje su u položaju ravno naniže.

Prema standardima ACR u sklopu MR opreme mora biti namjenska bilateralna zavojnica za dojke, obje dojke moraju biti snimljene istovremeno, a svaki pregled mora imati T2W sekvencu i multifaznu, dinamičku T1W sekvencu sa aplikacijom kontrasta. Akvizicija tokom pre- i postkontrastnih T1W sekvenci mora imati debljinu sloja $\leq 3\text{mm}$ ^[20,21].



a.

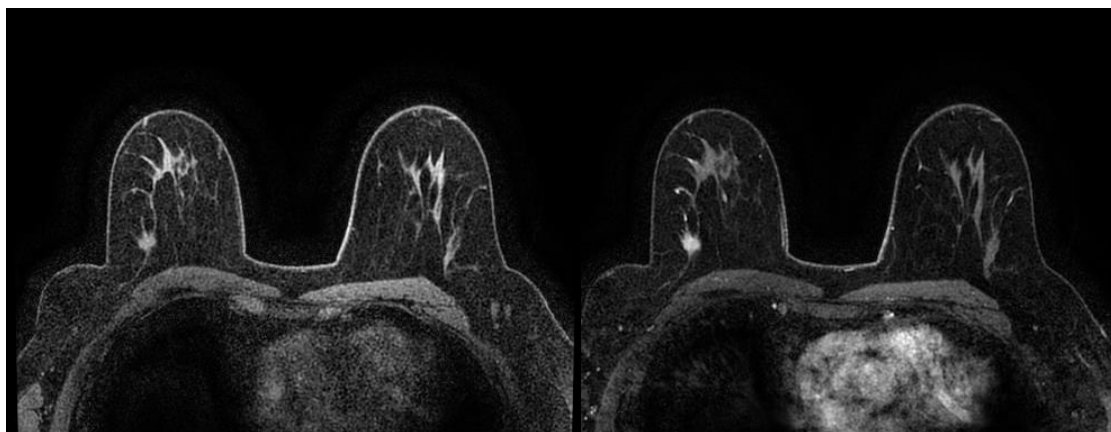
b.

Slika 2. Priprema pacijentkinje za MR dojki (a), namjenska površinska bilateralna zavojnica za dojke (b)

Da bi se dobile slike visokog kvaliteta, veće dijagnostičke tačnosti, ne bi trebalo da se koriste MR skeneri sa malom do srednjom jačinom polja, što je ne manje od 1.5T prema preporukama ACR i Evropskog udruženja specijalista koji se bave karcinomom dojke (*European Society of Breast Cancer Specialists – EUSOMA*)^[22,23].

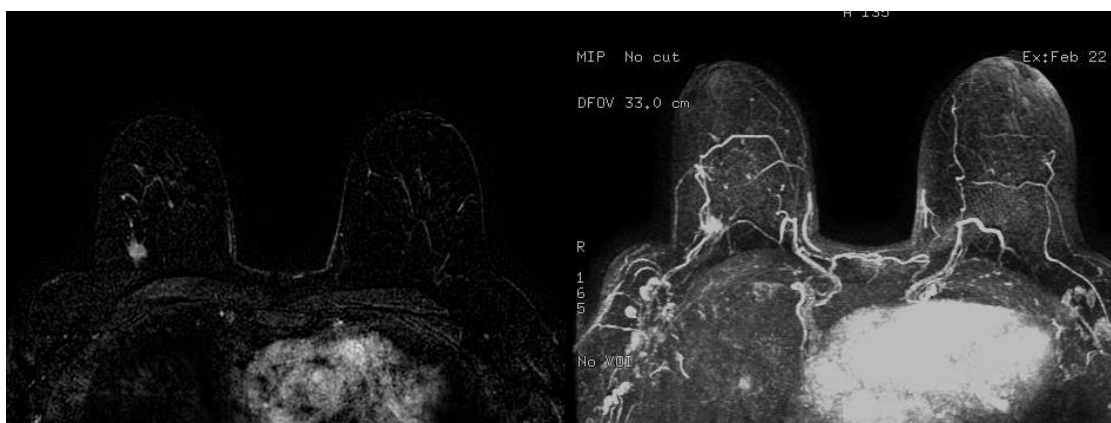
1.3 Sekvence MR pregleda dojki

U standardnom protokolu za MR imidžing dojki, prije dinamičkog T1W protokola sa primjenom kontrastnog sredstva, rutinski se koriste T1W, T2W i DWI sekvence (Slika 3.), a dodatne sekvence prema protokolu ustanove u kojoj se pregled radi i ličnom izboru radiologa. Većina radiologa daje prednost transverzalnim (aksijalnim) presjecima, iz više razloga. Najvažnija prednost je istovremeni prikaz obje dojke, a korisni su i u isključivanju invazije zida grudnog koša.



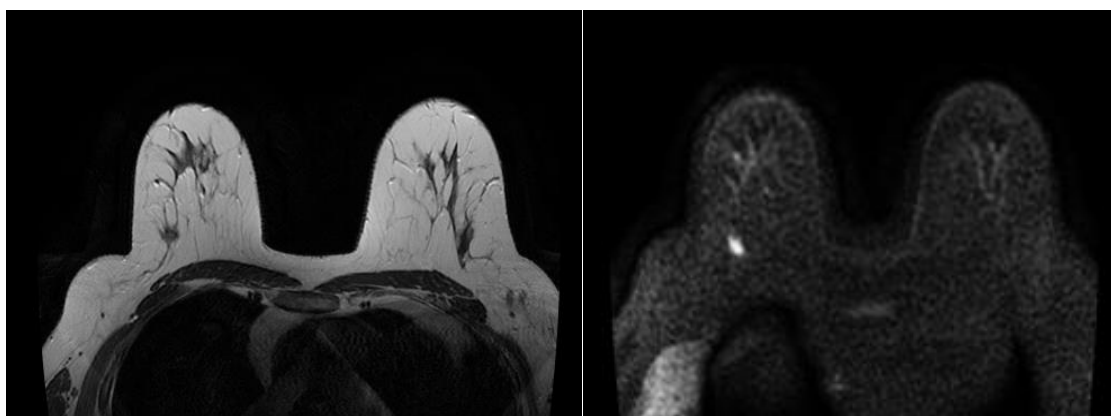
a.

b.



c.

d.



e.

f.

Slika 3. MR pregled dojki: T1W prekontrastna sekvenca (a), T1W postkontrastna sekvenca (b), subtrakcija (c), MIP (d), T2W sekvenca (e) i DWI (f).

1.3.1 T1W sekvenca

Prekontrastna T1W sekvenca bez saturacije masti (T1W-NFS) se koristi za delineaciju masti u odnosu na ostalo tkivo dojke i procjenu količine fibroglandularnog tkiva u dojka. Heterogenost karcinoma, benignih lezija dojke i fibroglandularnog tkiva dojke na T1W sekvenci znači da su lezije u dojka često izointenzne ili diskretno hipointenzne u odnosu na normalno fibroglandularno tkivo, pa je suspektne lezije teško detektovati na T1W sekvencama bez upotrebe kontrastnog sredstva. Izuzetak od ovog pravila su ciste koje sadrže produkte krvi, kao što je methemoglobin, koji može biti hiperintenzan na T1W-NFS sekvencama, i dilatirani duktusi ispunjeni hemoragijskim ili proteinskim sadržajem visokog intenziteta signala. T1W sekvenca bez saturacije masti može pomoći i u evaluaciji masne nekroze identifikovanjem masti u centralnom dijelu lezije, a na ovoj sekvenci se bolje vide i artefakti od klipsi nakon biopsije^[1,24].

Saturacija masti se preporučuje za supresiju signala veće količine masnog tkiva i bolju karakterizaciju tkiva. T1W sekvence sa saturacijom masti (T1W FS) se koriste za dinamičku kontrastnu studiju, i to jedna prekontrastna T1W sekvenca se radi neposredno prije aplikacije kontrasta, a prati je četiri ili više dodatnih akvizicija nakon aplikacije kontrasta koristeći istu sekvencu sa identičnim parametrima, da bi se prikazale promjene koje postkontrastno pojačavaju intenzitet signala. Osnovni nedostaci ove sekvence su što je osjetljiva na nehomogenost magnetnog polja i nije pouzdana kada se koriste manje jačine magnetnog polja^[25].

Razlike u normalnom tkivu dojke i karcinomu dojke nisu dovoljno senzitivne i specifične za detekciju karcinoma jer razlike u T1 i T2 relaksacionom vremenu između benignih i malignih lezija nisu značajne, pa se na osnovu ovih sekvenci karcinomi ne mogu razlikovati od normalnih i benignih struktura. Detekcija karcinoma se poboljšava intravenskom (i.v.) aplikacijom kontrastnog sredstva, koje uzrokuje pojačanje intenziteta signala u zonama pojačanog nakupljanja zbog njihove izražene angiogeneze. Jedina indikacija za nekontrastni MR imidžing dojki je detekcija i evaluacija rupture implanta^[19,26-28].

Zbog toga je za MR imidžing dojki koji se radi sa ciljem dijagnostike karcinoma dojke upotreba odgovarajućeg gadolinijumskog kontrastnog sredstva od esencijalnog značaja^[19,26,29]. Preporučuje se doza od 0.1mmol/kg tjelesne težine koja se i.v. aplikuje kao

bolus injekcija, nakon čega se daje 20ml fiziološkog rastvora. Preporučuje se upotreba injektora sa brzinom aplikacije 2ml/sec. Fiziološki rastvor se daje da osigura da je cijela doza kontrasta isporučena.

T1W postkontrastna mjerenja omogućavaju detekciju pojačanja intenziteta signala nakon aplikacije kontrastnog sredstva. Idealna vremenska rezolucija je 60-120 sekundi po akviziciji, što omogućava da se preuzimanje i ispiranje kontrastnog sredstva mogu tačno izmjeriti čak i kod lezija koje jako brzo pojačavaju intenzitet signala. Kod karcinoma se često vidi rano i značajno pojačanje intenziteta signala nakon aplikacije kontrasta, zbog povećane gustine i propustljivosti mikrovaskularnih struktura u tumorskom tkivu. Većina karcinoma dojke pokazuje pojačanje intenziteta signala veće od 70% unutar dvije minute nakon i.v. aplikacije kontrastnog sredstva^[19].

1.3.2 T2W sekvenca

T2W sekvence se koriste u konjunktiji sa T1W sekvencama u cilju detekcije i karakterizacije različitih lezija^[3].

T2W sekvenca bez supresije masti omogućava bolji prikaz arhitektonike normalnog fibroglandularnog tkiva i morfologije lezije^[30], a jedan bitan nedostatak je što mast ostaje svijetla na ovim slikama. Iz tog razloga se rade sekvence sa supresijom masti, koje omogućavaju bolje prikazivanje tečnosti, pa su značajne u cilju razlikovanja prave cistične od solidne lezije, ali je slabija prostorna rezolucija^[24,30,31].

Signal masti se može suprimirati i korištenjem STIR (*short tau inversion recovery*) sekvence, koja se izvodi sa kratkim vremenom inverzije da bi se eliminisao signal iz masnog tkiva. To je jedina metoda koja nije osjetljiva na nehomogenost magnetnog polja i može se koristiti u magnetnim poljima niske jačine. Prednost STIR sekvence je u povećanju relativnog intenziteta signala tečnosti kao rezultat dodatnog T1 i T2 kontrasta, STIR slike imaju veći kontrast između tečnosti i drugih tkiva nego T2W slike sa supresijom masti, a nedostatak STIR sekvence je što slike imaju nizak odnos signal-šum^[24,25].

Nasuprot T1W sekvenci na kojoj analiziramo anatomske detalje i postkontrastno pojačanje, T2W sekvenca prikazuje ciste, edem, krvarenje ili mukus, koji imaju visok intenzitet signala na ovoj sekvenci, pomaže optimizaciju karakterizacije lezija u dojci i na taj način sužava diferencijalnu dijagnozu.

1.3.3 DWI sekvenca

U standardni protokol za MR imidžing dojke je integrisana i dodatna sekvenca - DWI (*diffusion weighted imaging*), koja može poboljšati karakterizaciju lezija. Za snimanje DWI sekvence nije potrebna aplikacija kontrastnog sredstva, i preporučuje se da se DWI radi prije aplikacije kontrasta^[32].

DWI ispituje Braunovo kretanje molekula vode i identifikuje biološke karakteristike tkiva mehanizmom koji je drugačiji od T1 i T2 relaksacije. Analizom DWI se dobijaju podaci o difuziji molekula vode u tkivima, koja se razlikuje kod benignih i malignih promjena. Na kretanje protona vode u tkivima utiču viskoznost vode, propustljivost membrane, tok krvi i celularnost tkiva^[33-35]. Na primjer, restrikcija kretanja molekula vode u tkivima može biti uzrokovana intaktnom ćelijskom membranom i povećanim ćelijskim denzitetom, pa će tkiva veće celularnosti i intaktnih ćelijskih membrana, kao što je npr. karcinom dojke, imati veću restrikciju difuzije nego normalno tkivo dojke ili benigni tumori niske celularnosti. Karcinomi dojke relativno niske celularnosti, kao što je npr. mucinozni karcinom, će imati manju restrikciju difuzije nego ostali karcinomi^[24].

Zone sa restrikcijom difuzije će imati visok intenzitet signala na DWI sekvenci. Međutim, hiperintenzitet na DWI sekvenci može biti i artefakt „T2 shine-through“, odnosno „T2 prosijavanje“, koje se dešava zbog dugog T2 vremena relaksacije u nekim normalnim tkivima, koje prosijava na DWI slike. Da bi se potvrdilo da se zaista radi o restrikciji difuzije, precizniji opis difuzije i više informacija će se dobiti korištenjem multiplih *b*-vrijednosti – faktor koji označava snagu i tajming gradijenata korištenih za generisanje DWI slika^[24].

Za izračunavanje i kvantifikaciju difuzije se koristi koeficijent difuzije - *apparent diffusion coefficient* (ADC), koji se mjeri u mm²/s (jedinica površine u jedinici vremena). Rezultat se prikazuje na ADC mapi, na kojoj niže ADC vrijednosti imaju tamnije piksele.

Niže ADC vrijednosti odgovaraju većoj celularnosti tkiva, pa su ADC vrijednosti malignih lezija dojki obično niže nego kod benignih lezija, ukazujući na restrikciju difuzije vode i povećanu celularnost, odnosno maligne lezije imaju nizak intenzitet signala na ADC mapama. Kod benignih lezija ADC je veći, što ukazuje na normalnu celularnost i izostanak restrikcije kretanja vode^[24,32-35].

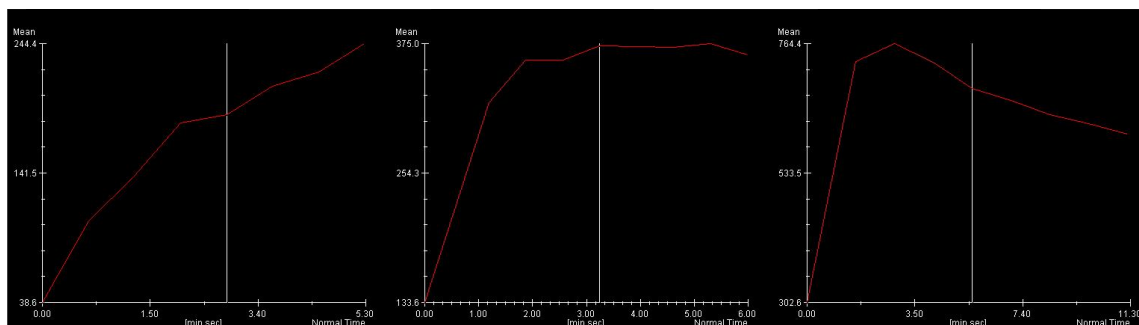
ADC vrijednosti tumora zavise i od tehničkih parametara, kao što su tip MR skenera i izabrane *b*-vrijednosti, od samog pacijenta, odnosno od ADC normalnog parenhima dojki, kao i od samog radiologa u smislu definisanja regije od interesa^[24].

1.4 Postprocesing MR pregleda dojki

1.4.1 Kriva odnosa vremena i intenziteta signala

U postprocesingu dinamičkog imidžinga se dobijaju krive odnosa vremena i intenziteta signala postkontrastnog pojačanja za reprezentativnu regiju od interesa. Regija od interesa (*Region of Interest* - ROI) se pozicionira na mjesto unutar lezije koje vizuelnom procjenom pokazuje najveće postkontrastno pojačanje intenziteta signala. Više serija snimaka nakon primjene kontrasta omogućava dobijanje više tačaka na temelju kojih se interpolira kriva. Što je akvizicija postkontrastnih snimaka brža dobija se više potencijalnih informacija. Ako se kriva izračunava za više regija od interesa, u nalazu je uvijek potrebno komentarisati najnepovoljniji klinički nalaz. Regija od interesa mora biti veća od tri piksela, a tokom skeniranja pacijent treba biti apsolutno miran da bi se izbjegli artefakti zbog kretanja^[19,36].

Općenito gledano, postoje tri tipa krive koja se temelje manje na apsolutnim vrijednostima intenziteta signala, a više na samom obliku krive (Slika 4.). Inicijalna faza krive, unutar prve dvije minute nakon aplikacije kontrasta ili do faze promjene krive, može pokazivati sporu, srednje brzu ili brzu inicijalnu imbibiciju. Kasna faza krive uključuje vrijeme nakon dvije minute nakon aplikacije ili nakon trenutka kada kriva počne mijenjati oblik. Prema ovoj kasnoj fazi kriva može biti „perzistentna“ (tip I) kada postoji kontinuirano preuzimanje kontrasta u vremenu, može pokazivati „plato“ (tip II) kada kriva dostiže svoj maksimum otprilike 2-3 minute nakon početka aplikacije kontrasta, nakon čega intenzitet signala ostaje stabilan, ili može pokazivati brzo ispiranje ili tzv. „wash-out“ fenomen (tip III).



a.

b.

c.

Slika 4. Tri tipa krive postkontrastnog pojačanja intenziteta signala: perzistentna (a), plato (b), wash-out (c)

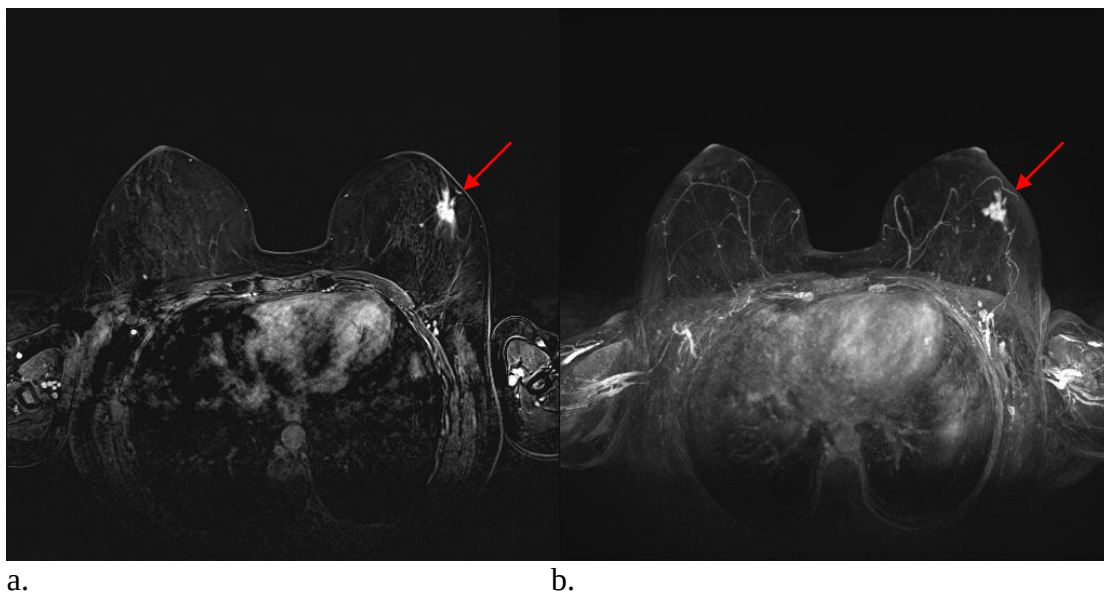
Osim krive odnosa vremena i intenziteta signala, u postprocesingu se najčešće koriste subtrakcija i projekcija maksimalnog intenziteta (*maximum intensity projection* - MIP).

1.4.2 Subtrakcija

Subtrakcija je postprocesing koji se koristi da na slikama istakne strukture koje postkontrastno pojačavaju intenzitet signala (Slika 5). Subtrakcija slike uključuje subtrakciju pre-kontrastnih slika od svake post-kontrastne slike. Prema tome, subtrahovane slike predstavljaju promjenu zbog administracije kontrasta, koja bi trebalo da se desi između prekontrastne i postkontrastne akvizicije. Set subtrahovanih slika sadrži po jednu subtrahovanu sliku za svaku sliku u svakoj postkontrastnoj seriji.

1.4.3 Projekcija maksimalnog intenziteta (MIP)

Još jedan značajan postprocesing je MIP kojim se dobro prikazuje distribucija lezija u dojci (slika 5.)^[28]. MIP slike su sumacioni prikaz svih aksijalnih presjeka koji daju snimak analogan kranio-kaudalnom (CC) snimku na mamografiji, a na kom su prikazana samo postkontrastno hiperintenzna tkiva. Generalizovani prikaz cijele dojke omogućava bolju delineaciju lokalno uznapredovale bolesti uključujući multifokalno ili multicentrično oboljenje i tumore koji zahvataju zid grudnog koša ili kožu^[24].



Slika 5. MR dojki: subtrakcija (a) i MIP (b): na spoju lateralnih kvadranta lijeve dojke nepravilna promjena spikuliranih margina sa pikom postkontrastnog pojačanja IS u 1. minuti od 183% i *wash-out* tipom krive. BI RADS 5. PH nakon biopsije ukazao je na duktalni invazivni karcinom

1.5 Skraćeni protokol MR pregleda dojki

Polazeći od činjenice da su za diferencijaciju između karcinoma dojke i normalnog okolnog tkiva dojke najvažnije prve dvije minute nakon aplikacije kontrasta, u posljednjih nekoliko godina se rade istraživanja u kojima se ispituje mogućnost korištenja skraćenog MR protokola, budući da skraćeni protokol može da detektuje ranu neovaskularizaciju^[37].

Upotreba skraćenog MR protokola u detekciji karcinoma dojke je zadobila veliku pažnju jer značajno smanjuje vrijeme potrebno za akviziciju slika i vrijeme potrebno za interpretaciju.

Skraćeni protokol je prvi put opisala Kul 2014.godine^[38], kada je sa saradnicima analizirala 443 žene sa prosječnim do umjerenim rizikom za karcinom dojke u seriji od 606 MR skrining pregleda i pokazali ekvivalentne dijagnostičke performanse, odnosno dijagnostičku pouzdanost i pozitivnu prediktivnu vrijednost skraćenog u poređenju sa standardnim protokolom. Primarni koncept Kul je bio da se ograniče na ranu postkontrastnu fazu, što se zasniva na tome da invazivni karcinomi dojke kao i duktalni in situ karcinomi (DCIS) imaju obično rano postkontrastno pojačanje intenziteta signala (PKPIS), dok benigne promjene pojačavaju IS kasnije. Pozadinsko postkontrastno pojačanje normalnog fibroglandularnog tkiva dojke se povećava tokom vremena, tako da se karcinomi izdvoje u ranoj postkontrastnoj fazi. Njihov protokol je podrazumijevao T1W prekontrastnu i jednu T1W postkontrastnu sekvencu, sa njihovom subtrakcijom i MIP u postprocesingu^[38-41].

Kasnije studije su bile proširene i na druge pacijentkinje, ne samo za skrining, nego i za rješavanje dijagnostičkog problema ili za preoperativni stejdžing. U ovim studijama su se koristile različite verzije skraćenog protokola, a generalno je skraćeni protokol u osnovi imao jednu prekontrastnu i najmanje jednu postkontrastnu T1W sekvencu^[39,42].

ACR je u aprilu 2016.godine objavio rezultate istraživanja Harvija (*Harvey*) i saradnika koje je obuhvatilo 568 skrining MR pregleda dojki kod žena sa visokim rizikom za karcinom dojke. Nije pronađena razlika u broju detektovanih karcinoma i, prema njihovom iskustvu, skraćeni MR protokol za snimanje dojki je jednak standardnom protokolu u detekciji karcinoma kod pacijentkinja sa visokim rizikom, a sa značajnom uštedom^[43].

Fišer (Fischer) i saradnici su u svom kratkom izvještaju naveli da značajan vremenski period za diferencijaciju između karcinoma dojke i normalnog okolnog tkiva predstavljaju tri minute nakon aplikacije kontrastnog sredstva. Prikazali su skraćeni MR protokol koji omogućava kompletan pregled u četiri do pet minuta koristeći T1W sekvencu, i to jedna akvizicija prije i dvije nakon aplikacije kontrasta, kojim bi se mogli detektovati karcinomi. Preporuka je da se u slučajevima u kojima se uoče lezije koje imaju nejasne karakteristike postkontrastnog pojačanja intenziteta signala ili rano pojačanje normalnog tkiva dojke zbog hormonske stimulacije, protokol proširi na standardni, tako što se nakon skraćenog protokola uradi do ukupno pet akvizicija nakon aplikacije kontrasta i dodatna T2W sekvenca. Naveli su da njihov skraćeni MR protokol snimanja dojki omogućava značajno skraćenje trajanja pregleda, gdje se svi podaci koji su značajni za detekciju karcinoma dojke mogu dobiti za četiri do pet minuta^[44].

U drugom istraživanju, *Mango (Mango)* i saradnici su uradili retrospektivnu studiju 100 MR pregleda dojki, onih žena kojima je biopsijom dokazan unicentrični karcinom dojke, i pokazali da bi se skraćeni protokol, koji se sastoji od jedne prekontrastne T1W sekvence i jedne rane postkontrastne T1W sekvence, mogao koristiti za tačnu lokalizaciju unicentričnog tumora, sa senzitivnosti od 96% ^[45].

Prema studiji koju su *Grim (Grimm)* i saradnici objavili 2015.godine u *Academic Radiology*, nije ustanovljena značajna razlika u senzitivnosti dva različita skraćena MR protokola u poređenju sa standardnim protokolom za skrining karcinoma dojke. Prvi skraćeni protokol se sastojao od T2W sekvence sa saturacijom masti, jedne prekontrastne T1W sekvence i prve postkontrastne T1W sekvence. Drugi skraćeni protokol je uključivao prvi skraćeni protokol plus druga postkontrastna T1W akvizicija, dok je puni protokol imao uz navedeno i dodatne T1W dinamičke sekvence do ukupno tri ili četiri ^[46].

Veći broj studija ^[38,42,43,46-48] o upotrebi skraćenog MR pregleda dojki je pokazalo da skraćeno vrijeme akvizicije i brža interpretacija nisu značajno uticali na senzitivnost i specifičnost u studijama.

Planirano istraživanje u svrhu doktorske disertacije se bazira na poređenju skraćenog protokola koji se sastoji od jedne prekontrastne T1W sekvence, inicijalne postkontrastne T1W sekvence, subtrakcije ovih slika u postprocesingu i njihove fuzije u jednu sumacijsku sliku –

MIP, sa standardnim MR protokolom i ispitivanju mogućnosti upotrebe skraćenog MR protokola u dijagnostičke svrhe. Za postavljanje hipoteze smo se vodili konstatacijom da je rana faza nakon aplikacije kontrastnog sredstva najbolja za detekciju potencijalno malignih lezija koje postkontrastno pojačavaju intenzitet signala.

1.6 Indikacije za MR pregled dojki

Na osnovu preporuka Evropskog udruženja za imidžing dojki (*European Society of Breast Imaging - EUSOBI*), EUSOMA i ACR ^[22,23,49], indikacije za MR imidžing dojki su:

1. Nekonkluzivni nalazi konvencionalnog imidžinga dojki
2. Preoperativni stejdžing biopsijom dokazanih karcinoma dojke
3. Detekcija okultnih primarnih karcinoma dojke kod pacijenata sa dokazanim metastatskim promjenama, a negativnim nalazom mamografije i ultrazvuka
4. Procjena odgovora na hemoterapiju, uključujući preoperativnu hemoterapiju
5. Procjena suspektne zahvaćenosti pektoralnog mišića
6. Imidžing dojke nakon poštedne operacije (procjena prisustva recidiva)
7. Evaluacija implanta dojki
8. Skrining pacijenata sa određenim, jasno definisanim, faktorima rizika za karcinom dojke
9. Vođenje biopsije.

1.7 ACR BI-RADS leksikon za opisivanje lezija u dojci

Za opisivanje morfoloških i kinetičkih karakteristika lezija dojke na MR pregledu se, u većini zemalja u svijetu, koristi specifičan standardizovan ACR Leksikon za MR imidžing dojki.

Sva sumnjiva područja se definišu kao: fokus, masa i „*non-mass*“ lezija tj. regija postkontrastnog pojačanja.

Fokus je sitno punktiformno postkontrastno pojačanje intenziteta signala (PKPIS) koje je nespecifično, dijametra manjeg od 5mm.

Masa je trodimenzionalna lezija konveksnih margina koja može da pomijera okolne strukture, odnosno da ih gura i da ih retrahuje. U sklopu opisa svake mase treba analizirati njen oblik, margine i interno pojačanje.

Oblik mase se opisuje kao ovalan, okrugli i nepravilan, a margine kao glatke, nepravilne ili spikulirane. Nepravilne i spikulirane margine su suspektne na malignitet, dok glatke margine sugerišu da se radi o benignoj leziji. Analiza margina zavisi od prostorne rezolucije, pa se kao posljedica loše rezolucije, nepravilne margine mogu činiti glatkim.

Oblik i margine lezije bi trebalo analizirati na prvoj postkontrastnoj seriji da bi se izbjegao wash-out i progresivno postkontrastno pojačanje okolnog tkiva, što može ometati analizu lezije^[28].

Interno pojačanje mase može biti:

- homogeno,
- heterogeno,
- rubno,
- tamne interne septe.

Kod heterogenog pojačanja lezija ima različite intenzitete signala. Mase sa rubnim postkontrastnim pojačanjem intenziteta signala su suspektne na malignitet, ali ih treba razlikovati od rubnog postkontrastnog pojačanja inflamiranih cista ili masne nekroze. Suspektne su i mase sa intralezionim septama koje postkontrastno pojačavaju intenzitet

signala ili sa centralnim pojačanjem. Homogeno postkontrastno pojačanje intenziteta signala sugerirše da se radi o benignoj promjeni, mada takođe mora postojati oprez jer prostorna rezolucija može ograničiti evaluaciju. Tamne intralezije septe su tipične za fibroadenome [28].

„Non-mass“ postkontrastno pojačanje nije fokus, a nema ni karakteristike mase. Može da zauzima manje ili veće dijelove dojke, a interno postkontrastno pojačanje mu se razlikuje od pojačanja okolnog normalnog tkiva dojke. Za svako non-mass pojačanje se opisuje njegova distribucija, interno pojačanje i simetrija.

Prema distribuciji, non-mass pojačanje može biti:

- Fokalno
- Linearno – najčešće povezano sa duktalnim sistemom i suspektno je na DCIS, mada se može vidjeti i kod patoloških promjena koje nisu vezane za duktuse.
- Segmentno – trouglastog oblika sa vrhom prema bradavici i suspektno je na DCIS unutar granajućeg sistema jednog duktusa
- Regionalno – pojačanje unutar više duktusa, može biti geografskog izgleda, obuhvata najmanje jedan kvadrant
- Multiregionalno – pojačanje najmanje dvije šire regije, odvojene normalnim tkivom
- Difuzno – široko rasprostranjeno i ravnomjerno distribuirano postkontrastno pojačanje kroz fibroglandularno tkivo dojke

Prema internom pojačanju se non-mass pojačanje IS dalje može opisati kao homogeno, heterogeno, grudvasto ili prstenasto

Pridruženi nalazi kao što su ciste, edem, postoperativne kolekcije, postterapijske promjene, adenopatija, retrakcija i invazija bradavice, retrakcija i invazija kože, zahvatanje pektoralnog mišića i torakalnog zida, se takođe opisuju^[28,50].

1.8 BI-RADS klasifikacija za MR imidžing dojki

Kategorija 0 – potrebna je dodatna procjena

Ova kategorija može se primijeniti kada MR dojki tehnički nije zadovoljavajuća ili kada nedostaju klinički podaci nužni za analizu nalaza MR dojki.

Kategorija 1 – negativan nalaz

Nisu vidljiva područja patološke imbibicije kontrastnim sredstvom, dojke su simetričnog nalaza, nema vidljivih patoloških masa ili poremećaja arhitektonike.

Kategorija 2 – benigan nalaz

Nalaz isključuje leziju koja je suspektna za karcinom dojke. U ovu kategoriju mogu biti uključeni fibroadenomi koji se ne imbibiraju kontrastom, ciste, stari ožiljci koji se ne imbibiraju kontrastom, lezije koje sadrže masno tkivo, kao što su uljne ciste, lipomi, galaktocele i hamartomi.

Kategorija 3 – vjerovatno benigan nalaz – preporuka kontrolnog snimanja u kraćem razdoblju. Lezije vrlo vjerovatno odgovaraju benignom nalazu.

Kategorija 4 – nalaz suspektan za malignu promjenu – preporuka biopsije

Lezije u ovoj kategoriji nemaju MR karakteristike tipične za karcinom dojke, ali postoji definitivni rizik da se radi o malignoj promjeni.

Kategorija 5 – nalaz je vrlo suspektan na malignu promjenu

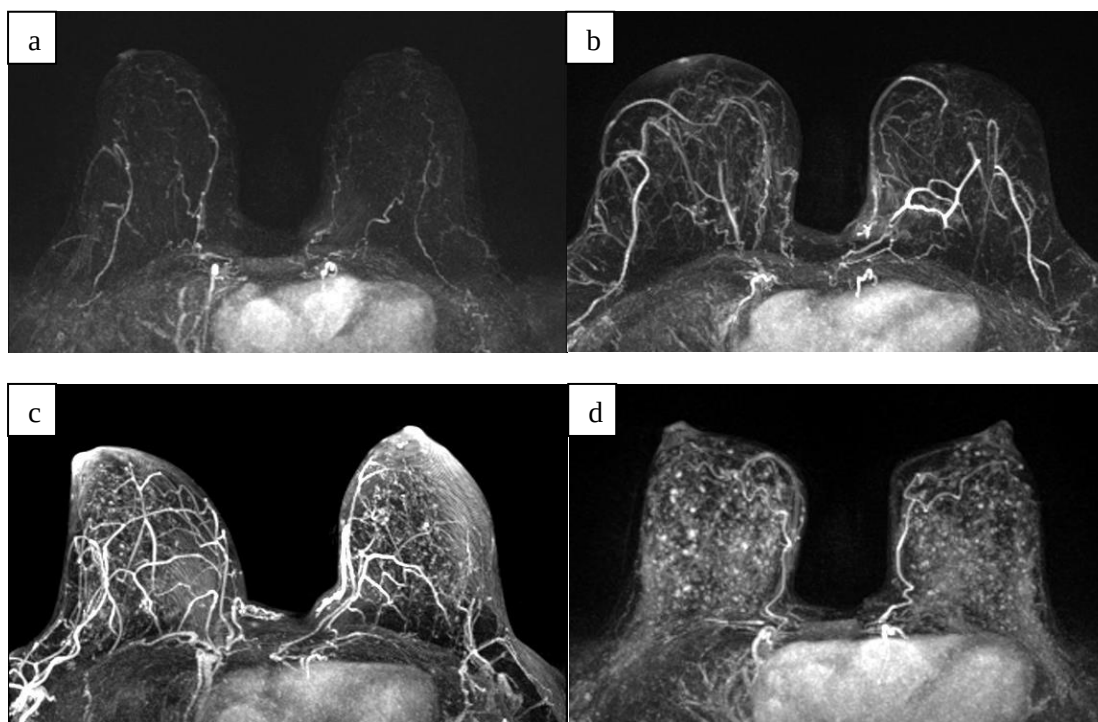
Promjene koje prema MR karakteristikama vrlo vjerovatno odgovaraju karcinomu dojke.

Kategorija 6 – PH dokazana maligna bolest ^[36].

1.9 Postkontrastno pojačanje normalnog fibroglandularnog tkiva dojke

Uzrok propusta u postavljanju dijagnoze invazivnih karcinoma na MR dojki može biti rano i značajno postkontrastno pojačanje okolnog normalnog fibroglandularnog tkiva dojke (*background parenchymal enhancement* - BPE) koje može da maskira lezije u dojci. Step postkontrastnog pojačanja zavisi od količine glandularnog tkiva i hormonalnog statusa pacijentkinje. Ukoliko BPE nije jednako u obje dojke, dojke se klasifikuju prema onoj dojci koja ima izraženije BPE ^[18].

Prema ACR postkontrastno pojačanje okolnog normalnog fibroglandularnog tkiva dojke može biti minimalno, blago, umjereno i izraženo, a procjenjuje se vizuelno (Slika 6.). Za mamografski denzitet dojki je već ranije ustanovljeno da predstavlja nezavisni faktor rizika za karcinom dojke, a studije su pokazale da je i BPE takođe povezano sa rizikom od karcinoma dojke^[51].



Slika 6. Postkontrastno pojačanje normalnog fibroglandularnog tkiva dojke (BPE): minimalno (a), blago (b), umjereno (c) i značajno (d).

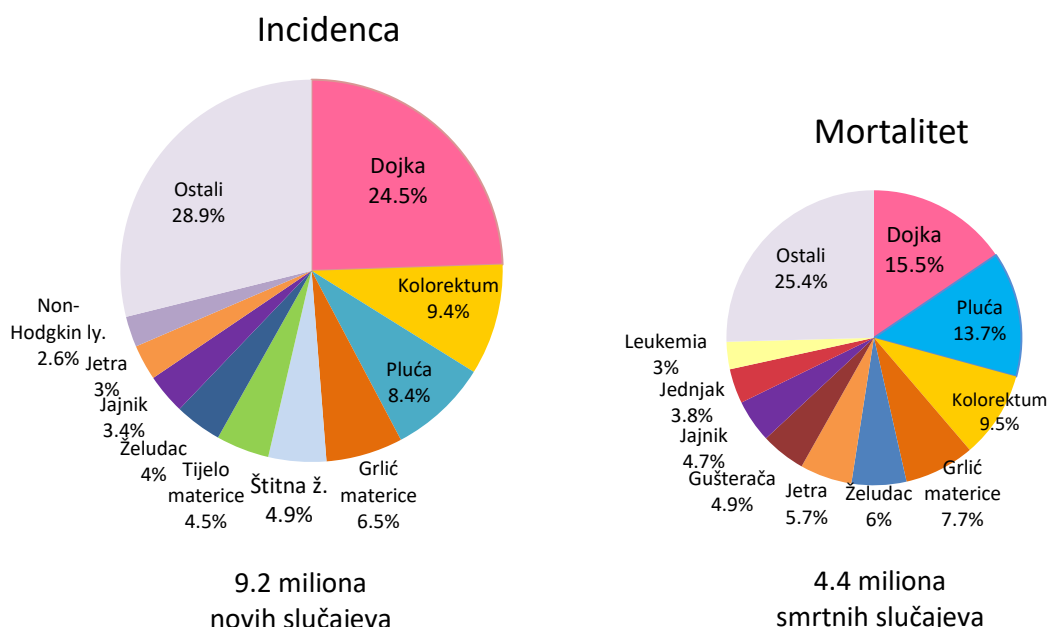
Različit step postkontrastnog pojačanja normalnog fibroglandularnog tkiva dojke ima uticaj na cjelokupnu senzitivnost i specifičnost MR detekcije karcinoma dojke, koja se

smanjuje sa povećanjem BPE. Zbog toga je značajno procijeniti i navesti u nalazu MR imidžinga dojki koliko je izraženo BPE^[19].

1.10 Epidemiologija karcinoma dojke

Podaci iz 2020.godine pokazuju da je prema broju novooboljelih od svih karcinoma, za oba pola, za sve dobne grupe zajedno, najveći broj novih slučajeva karcinoma dojke (11.7%), a slijedi ga karcinom pluća (11.4%)^[52].

Kod žena je karcinom dojke ubjedljivo prvi po učestalosti, čini gotovo četvrtinu od broja novih slučajeva svih malignih bolesti kod žena za 2020.godinu u svijetu, sa incidencom od 24.5% (Slika 7.)^[52].



Slika 7. Incidenca i mortalitet od deset najčešćih karcinoma kod žena u svijetu u 2020.godini (izvor: GLOBOCAN 2020)

Incidenca karcinoma dojke raste širom svijeta. Tokom 2010. godine u svijetu je registrovano oko 1,4 miliona novih slučajeva karcinoma dojke, dok je 2020.godine broj novooboljelih bio oko 2,26 miliona. U 2020.godini, karcinom dojke je bio vodeći uzrok smrti od malignih bolesti kod žena u svijetu^[52]. Epidemijski talas ove bolesti pogađa i razvijene i zemlje u razvoju.

Prema posljednjim dostupnim podacima Registra za rak u Hrvatskoj su u 2019.godini zabilježene 2999 novooboljele žene što čini 25% od ukupnog broja novooboljelih od malignih tumora kod žena^[53].

U centralnoj Srbiji je za 2015.godinu broj novooboljelih žena od karcinoma dojke bio 2966, odnosno 24.1% od ukupnog broja novooboljelih od malignih tumora kod žena, sa standardizovanom stopom incidence od 61/100 000 i standardizovanom stopom mortaliteta 45.5/100 000 stanovnika^[54].

U Bosni i Hercegovini je, prema podacima za 2020.godinu, karcinom dojke takođe prvi po učestalosti kod žena, sa 1554 novooboljelih žena tokom te godine^[52].

Prema posljednjim dostupnim podacima Instituta za javno zdravstvo Republike Srpske, u Republici Srpskoj je u 2017.godini registrovano 543 novooboljelih žena od karcinoma dojke, što čini 19.4% od ukupnog broja novootkrivenih slučajeva malignih tumora kod žena. Standardizovana stopa incidence od karcinoma dojke kod žena u Republici Srpskoj za 2017.godinu je 54.4/100 000, a standardizovana stopa mortaliteta 18.3/100 000 stanovnika^[55].

2. RADNA HIPOTEZA

Skraćeni i standardni protokoli magnetne rezonance su pouzdani, senzitivni i specifični u dijagnostici lezija u dojci.

3. CILJ RADA

3.1 Osnovni cilj:

Procjena senzitivnosti, specifičnosti i dijagnostičke pouzdanosti skraćenog i standardnog protokola magnetne rezonance u dijagnostici lezija u dojci.

3.2 Dopunski ciljevi:

- Uraditi analizu promjena u dojci po BI-RADS klasifikaciji skraćenim MR protokolom
- Uraditi analizu promjena u dojci po BI-RADS klasifikaciji standardnim MR protokolom
- Izvršiti patohistološku verifikaciju lezija u dojci detektovanih skraćenim i standardnim MR protokolom kod istih pacijentkinja
- Na osnovu dobijenih rezultata skraćenog i standardnog MR protokola i patohistološke verifikacije detektovanih lezija izračunati senzitivnost, specifičnost i dijagnostičku pouzdanost skraćenog i standardnog MR protokola u dijagnostici lezija u dojci
- Izvršiti statističko poređenje BI-RADS kategorija lezije dojke detektovane skraćenim i standardnim MR protokolom kod istih pacijentkinja
- Procijeniti senzitivnost i specifičnost skraćenog protokola magnetne rezonance u kombinaciji sa T2W sekvencom
- Procijeniti senzitivnost i specifičnost skraćenog protokola magnetne rezonance u kombinaciji sa DWI sekvencom
- Porediti vrijeme potrebno za snimanje dojki skraćenim i standardnim protokolom magnetne rezonance

4. PACIJENTKINJE I METOD RADA

Sprovedeno ispitivanje je urađeno kao prospektivna studija u Univerzitetskom kliničkom centru Republike Srpske, u Zavodu za kliničku radiologiju.

Pristanak na učestvovanje u istraživanju je bio na dobrovoljnoj osnovi. Etički odbor Univerzitetskog kliničkog centra Republike Srpske je dao saglasnost za istraživanje.

4.1 Odabir pacijentkinja

Ispitivanu grupu čine pacijentkinje u dobi od 20 do 77 godina, koje su upućene na MR pregled dojki u Zavod za radiologiju Univerzitetskog kliničkog centra Republike Srpske (UKC RS) od juna 2016.godine do juna 2018.godine, zbog ultrazvučno i/ili mamografski sumnjive lezije u dojci.

Kriterijumi za uključivanje u ispitivanje su bili:

- ispitanice ženskog pola
- ultrazvučno i/ili mamografski sumnjiva lezija u dojci.

Osim uključujućih, postojali su i isključujući kriterijumi:

- pacijentkinje bez lezije detektovane standardnim MR protokolom,
- tehnički neuspjeli MR pregledi,
- pacijentkinje na neoadjuvantnoj hemoterapiji,
- graviditet.

Inicijalno je analizirano 100 pacijentkinja, od kojih je u toku ispitivanja isključeno njih 5, tako da je ispitivanjem konačno analizirano 95 pacijentkinja. Kod 5 pacijentkinja koje su isključene iz studije je MR pregledom utvrđeno da imaju lezije koje su vjerovatno benigne, ali nisu patohistološki verifikovane i trebalo je da urade kontrolne MR preglede dojki na svakih šest mjeseci u trajanju od dvije godine da bi u slučaju stabilnog nalaza mogle biti smatrane benignim. Budući da se pacijentkinje nisu javile na kontrolne MR preglede, isključene su iz studije.

Za svaku pacijentkinju se bilježila i analizirala njena dob i razlog upućivanja na MR dojki, na raspolaganju je bila medicinska dokumentacija, odnosno prethodni nalazi ultrazvučnog pregleda, mamografije i eventualnih ranijih intervencija na dojka.

4.2 Protokol MR pregleda dojki

MR dojki je svim pacijentkinjama učinjen na aparatu jačine magnetnog polja 3T (*Signa, GE Healthcare, New York, USA*), u položaju pronacije, uz upotrebu namjenske površinske bilateralne zavojnice za dojke (*HD 8CH VIBRANT Breast Array, GE Healthcare, New York, USA*).

Pregledi prema standardnom protokolu su obuhvatali sljedeće aksijalne sekvence: T2W i T1W bez saturacije masti, STIR, DWI, T1W sekvence sa saturacijom masti (*VIBRANT-volume imaging for breast assessment*) dinamičkim protokolom sa ukupnim brojem od sedam dinamičkih akvizicija, i to jedna prije i šest odmah nakon iv. aplikacije gadolinijumskog kontrastnog sredstva (*Gadovist, Bayer AG, Berlin, Njemačka*) u dozi od 0.1mmol/kg tjelesne težine, u bolus injekciji, brzinom od 2ml/s, nakon čega je iv. aplikovano 20ml fiziološkog rastvora; sa razmakom između akvizicija oko 1 minut i debljinom sloja 3mm, a nakon toga je urađena sagitalna T1W VIBRANT sekvenca za svaku dojku posebno. U postprocesingu su urađeni subtrakcija i MIP transverzala.

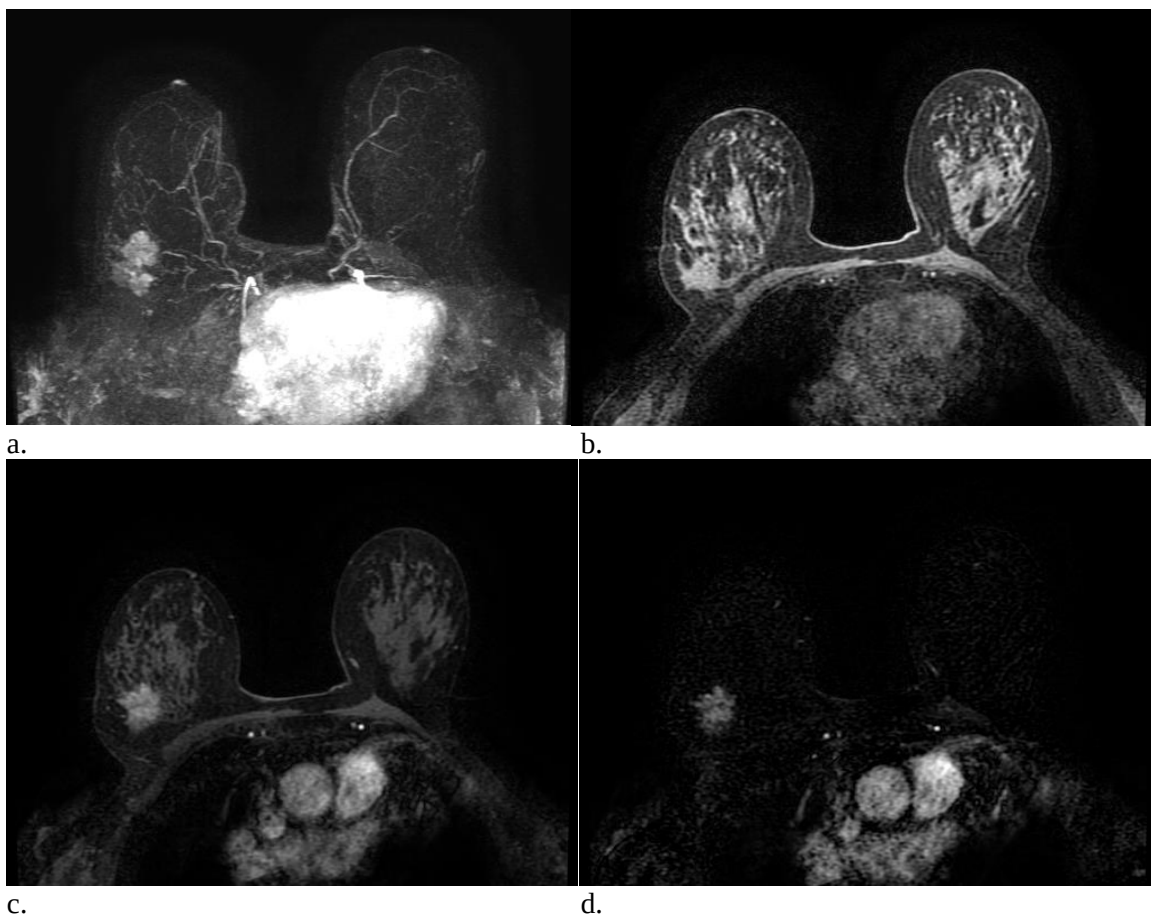
Skraćeni protokol je kreiran iz standardnog protokola i sastojao se od prekontrastne i prve-inicijalne postkontrastne T1W VIBRANT sekvence sa saturacijom masti, subtrakcije ovih slika u postprocesingu i njihove fuzije u jednu sumacijsku sliku – MIP.

4.3 Analiza MR slika i patohistološki nalaz

Prvo su analizirane slike skraćenog MR protokola (Slika 8.) i to na sljedeći način:

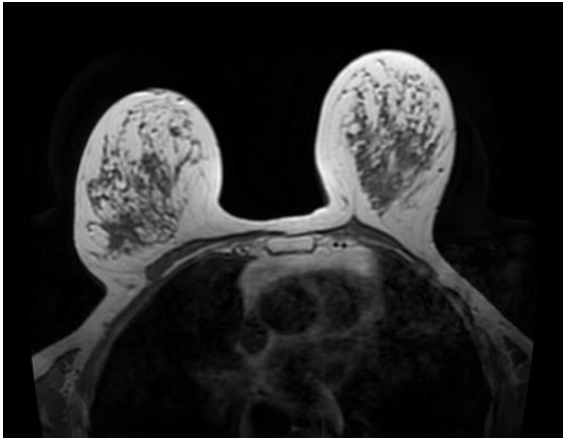
- Prvo je analizirana MIP slika skraćenog protokola na kojoj je evaluirano i zabilježeno da li postoji značajno postkontrastno pojačanje intenziteta signala (pojačanje koje je iznad fiziološkog, odnosno pozadinskog postkontrastnog pojačanja fibroglandularnog tkiva dojki).

- Nakon toga su analizirane preostale sekvence skraćenog protokola (prekontrastna T1W sekvenca, potom inicijalna postkontrastna T1W sekvenca i zatim njihova subtrakcija) i ukoliko postoji značajno PKPIS-a analiziran je tip lezije, odnosno da li se radi o masi, *non-mass* leziji ili fokusima.
- Ukoliko se radilo o masi analiziran je njen oblik (ovalan, okrugli, iregularan), margine (glatke i jasne, nepravilne, spikulirane) i tip internog pojačanja (homogeno, heterogeno, rubno, tamne septe). Za *non-mass* lezije je analizirana distribucija (fokalna, linearna, segmentna, regionalna, multiple regije, difuzna) i tip internog pojačanja (homogeno, heterogeno, grudvasto i grupisano prstenasto).
- Na osnovu tih morfoloških karakteristika je definisana i zabilježena kategorija lezije po BI-RADS klasifikaciji.



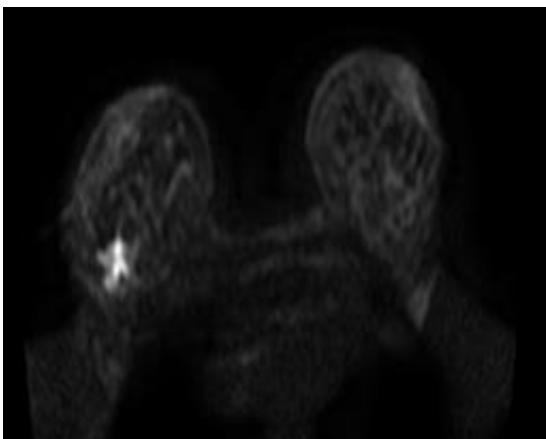
Slika 8. Skraćeni MR protokol: MIP (a), T1W prekontrastna sekvenca (b), T1W prva postkontrastna sekvenca (c), subtrakcija (d).

- Zatim je analizirano da li se lezija vizualizuje na T2W sekvenci, kakve su njene morfološke karakteristike (da li je lezija hipo-, izo-, hiper- ili heterointenzna) (Slika 9.), i na osnovu analize dotadašnjih podataka skraćenog protokola zajedno sa novim informacijama T2W sekvence, leziji je dodijeljena BI-RADS kategorija.



Slika 9. T2W sekvenca. Hipointenzna promjena u desnoj dojci. Ista pacijentkinja kao na slici 8.

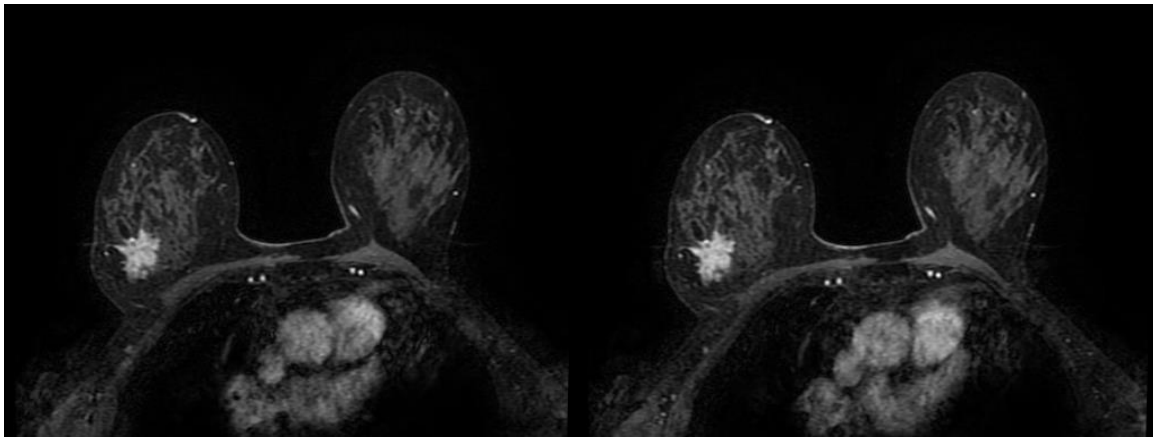
- Nakon toga je isti postupak ponovljen sa DWI sekvencom, odnosno na DWI sekvenci je analizirano da li lezija pokazuje restrikciju difuzije (b vrijednosti 0 i 1200) i na osnovu informacija skraćenog protokola i DWI sekvence (Slika 10.) leziji je dodijeljena BI-RADS kategorija.



Slika 10. DWI sekvenca. Lezija u desnoj dojci pokazuje restrikciju difuzije. Ista pacijentkinja kao na slikama 8 i 9.

- Zatim su analizirane slike dinamičkog protokola (Slika 11.), što je korišteno kao referenca za detekciju lezije u vrijeme evaluacije.

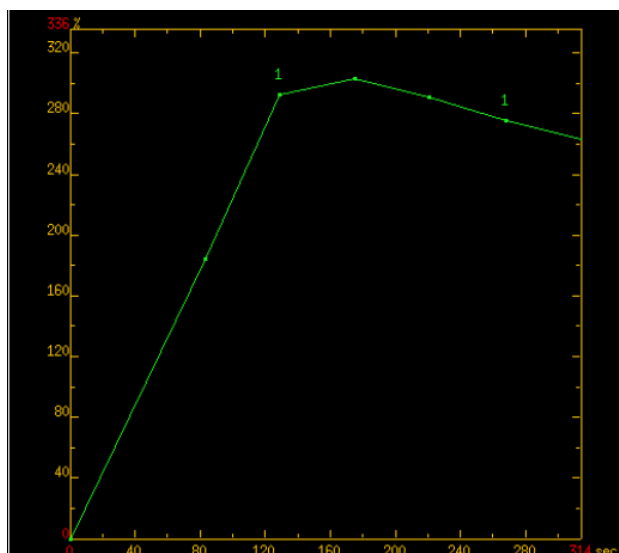
Morfološke karakteristike su analizirane kao što je ranije navedeno za skraćeni protokol. Dinamička svojstva lezije su posmatrana kroz analizu krive postkontrastnog pojačanja intenziteta signala. Krive su konstruisane u postprocesingu iz originalno dobijenih slika kroz ukupno šest serija dinamičkog protokola, koristeći određenu regiju od interesa (ROI) koja je manuelno konturisana, a mjesto pozicioniranja ROI je mjesto unutar lezije koje vizualnom procjenom pokazuje najizraženije pojačanje kontrastnim sredstvom.



Slika 11. Dio dinamičkog protokola (druga i treća T1W postkontrastna serija).

Ista pacijentkinja kao na slikama 8, 9 i 10.

- Potom je na PACS radnoj stanici (*Advantage Workstation 4.5, GE Healthcare*) koristeći FuncTool aplikaciju (verzija 9.4.05a, *GE Healthcare*) generisan grafički prikaz krive promjene postkontrastnog pojačanja intenziteta signala (Slika 12.) unutar iste ROI u istom sloju svake sekvence. Izmjereno je pojačanje u prvoj i drugoj minuti nakon aplikacije kontrasta, pik pojačanja (maksimalno pojačanje izraženo u procentima i u kojoj sekundi) i tip krive postkontrastnog pojačanja. Krive su kategorisane u skladu sa ACR klasifikacijom i to kao: kriva tip I (kontinuirani porast IS-a), kriva tip II (plato) i kriva tip III (*wash-out*) (slika 4).



Slika 12. Wash-out kriva postkontrastnog pojačanja IS-a kod iste pacijentkinje kao na slikama 8, 9, 10 i 11.

- Na osnovu analize morfoloških i kinetičkih karakteristika detektovanih lezija na osnovu svih sekvenci standardnog protokola, u skladu sa preporukama ACR, za svaku pacijentkinju je definisana i zabilježena BI-RADS kategorija.
- Detektovane lezije su patohistološki verifikovane uzimanjem uzorka *core* biopsijom ili hirurškom ekscizijom.
- Za oba MR protokola, skraćeni i standardni, je potom upoređena kategorija po BI-RADS klasifikaciji sa patohistološkim nalazom. Za potrebe ovog istraživanja kategorije BI-RADS 1, 2 i 3 su smatrane benignim, a kategorije BI-RADS 4 i 5 malignim. U slučaju da je kod pacijentkinje u dojci prisutno više od jedne detektovane lezije, samo ona sa najvišom kategorijom po BI-RADS klasifikaciji je uključena u konačnu analizu, da bi se izbjegle multiple komparacije.
- Analizirano je da li je standardni MR protokol poboljšao karakterizaciju, odnosno da li je smanjen broj nalaza koji su klasifikovani kao vjerovatno benigni (kategorija BI-RADS 3), a koji zahtijevaju češće praćenje. Analizirano je koliko je takvih nalaza standardnim protokolom okarakterisano kao definitivno benigna (kategorija BI-RADS 2) ili

suspektno maligna lezija (kategorija BI-RADS 4), na osnovu kojih karakteristika i na kojim sekvencama standardnog protokola.

- Izmjereno je vrijeme potrebno za akviziciju slika skraćenim i standardnim MR protokolom. Kao početak je određeno vrijeme kada je pacijentkinja već pravilno pozicionirana i inženjer radiologije počinje sa akvizicijom. Vrijeme je bilježeno za svaku sekvencu posebno i to računajući od početka akvizicije slika jedne sekvence do početka akvizicije slika sljedeće sekvence, obuhvatajući vrijeme tranzicije između sekvenci.

MR dojki je urađen u Zavodu za radiologiju UKC RS. Korišten je sistem za arhiviranje i obradu radioloških slika *Picture Archiving and Communication System (Centricity PACS-IW, GE Medical Systems)*.

Core biopsije su urađene u Zavodu za radiologiju ili Centru za dojkU UKC RS, u kojem je urađena i hirurška ekscizija.

Patohistološka verifikacija je urađena u Zavodu za patologiju UKC RS.

4.4 Statistika

Za prikaz podataka su korišteni odgovarajući pokazatelji deskriptivne statistike u skladu sa tipom podataka.

Za upoređivanje razlika u učestalosti posmatranih obilježja je korišten χ^2 test kontingencije. Normalnost raspodjele kod posmatranih obilježja testirana je *Kolmogorov-Smirnov*-im testom normalnosti. Opštim linearnim modelima poređene su višestruke vrijednosti obilježja. Za upoređivanje obilježja između parova podataka korišten je *Student*-ov *t* test. Kao statistički značajne uzete su vrijednosti u kojima je $p < 0,05$.

Za oba MR protokola (skraćeni i standardni) su analizirani i prikazani dijagnostička pouzdanost, senzitivnost, specifičnost, pozitivna (PPV) i negativna prediktivna vrijednost (NPV), u skladu sa provjerom poklapanja rezultata skraćenog i standardnog MR protokola sa

rezultatima patohistološkog nalaza. Određene su i uporedno analizirane ROC krive za ispitivane protokole.

U izračunavanju su korištene sljedeće formule:

$$\text{Senzitivnost} = \text{TP}/(\text{TP}+\text{FN})$$

$$\text{Specifičnost} = \text{TN}/(\text{TN}+\text{FP})$$

$$\text{PPV} = \text{TP}/(\text{TP}+\text{FP})$$

$$\text{NPV} = \text{TN}/(\text{TN}+\text{FN})$$

$$\text{Dijagnostička pouzdanost} = (\text{TP}+\text{TN})/(\text{TP}+\text{FP}+\text{FN}+\text{TN})$$

pri čemu je TP-broj lezija koje je protokol tačno dijagnostikovao, FN-broj lezija koje protokol nije dijagnostikovao, TN-broj ispitanika bez lezija za koje je i protokolom utvrđeno nepostojanje lezija, FP-broj ispitanika bez lezija za koje je protokolom pogrešno dijagnostikovano postojanje lezija.

Za statističku analizu, te tabelarne i grafičke prikaze rezultata korišteni su sljedeći softverski alati: *IBM SPSS Statistics 22*; *MS Office Word 2010* и *MS Office Excel 2010*.

5. REZULTATI

Analizirano je ukupno 100 lezija dojki skraćenim i standardnim MR protokolom. Za uporednu analizu su korišteni nalazi 95 lezija, a nalazi 5 pacijentkinja su isključeni iz uporedne analize jer se pacijentkinje nisu javljale na preporučene kontrolne MR preglede radi praćenja stabilnosti vjerovatno benignih promjena koje nisu PH verifikovane.

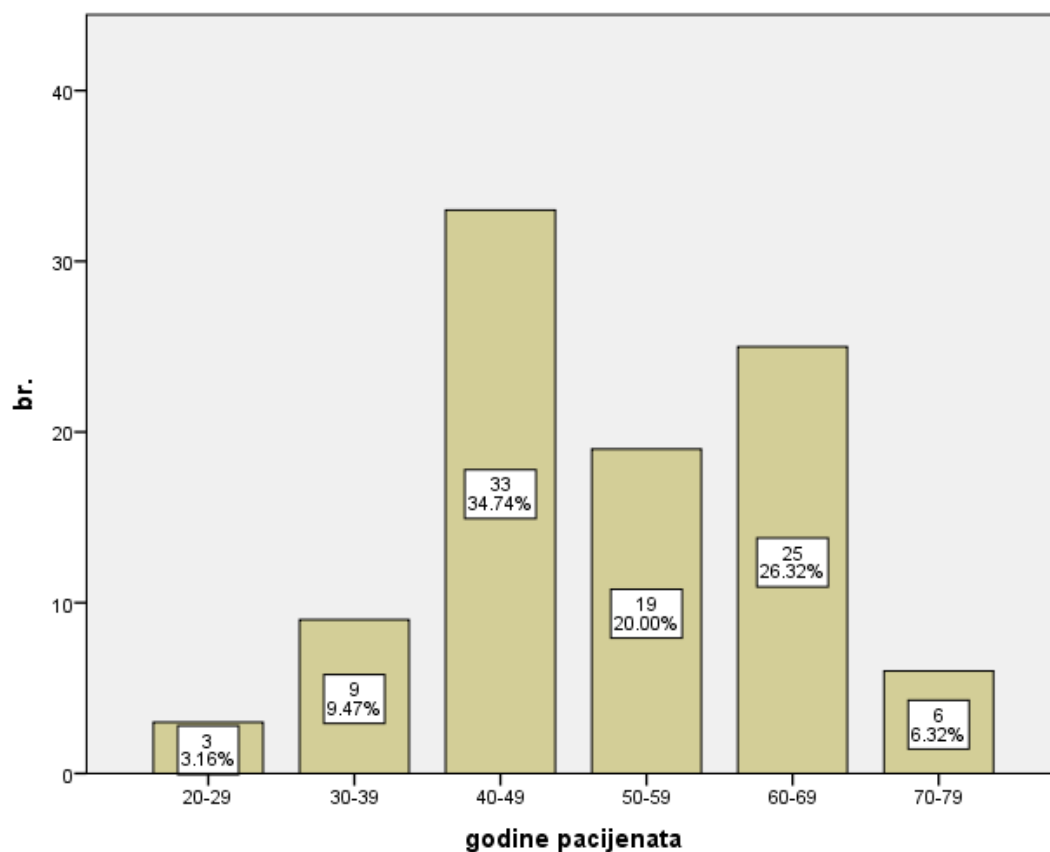
Ispitane pacijentkinje su u životnoj dobi od 20 do 77 godina, a najviše je bilo pacijentkinja u dobi od 40 do 49 godina (Slika 13.).

Prosjek godina $\bar{X}_{sr}$ - 51.86

Standardna devijacija SD - 12.71

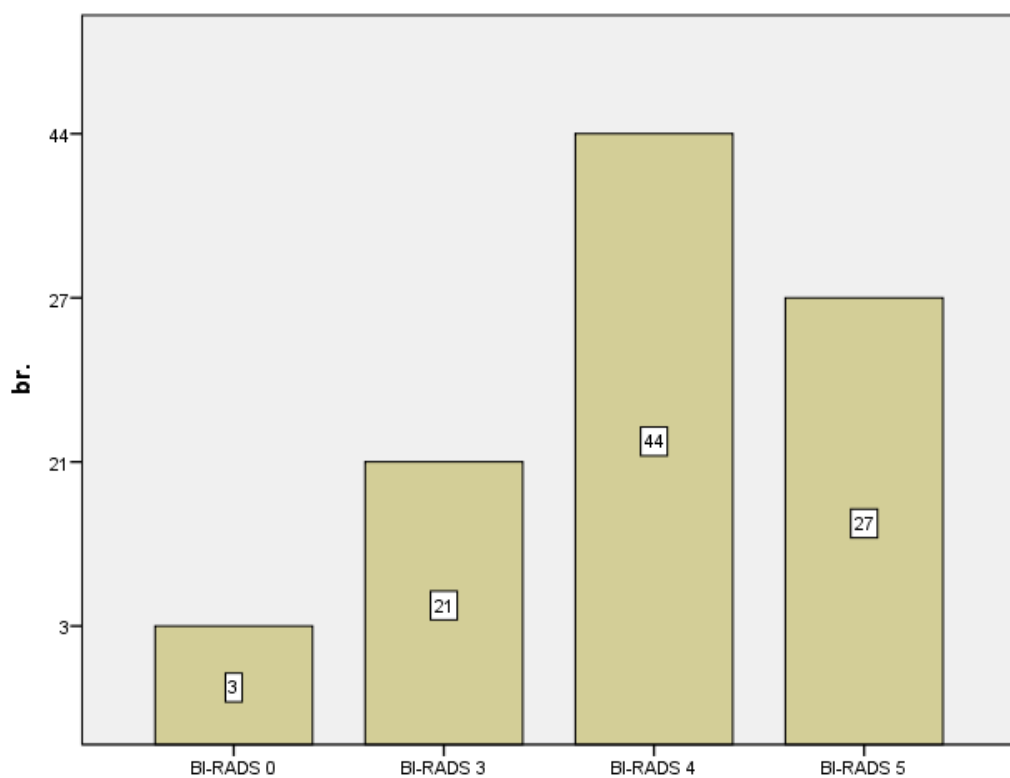
Standardna greška S_x - 1.31

Koeficijent varijacije V_k - 24.52



Slika 13. Distribucija pacijentkinja po godinama

Slika 14. prikazuje BI-RADS kategorije na ultrazvučnom ili mamografskom pregledu koje su bile razlog upućivanja pacijentkinja na MR pregled dojki. Najviše je bilo pacijentkinja koje su upućene pod uputnom dijagnozom BI-RADS 4 (44 pacijentkinje), a najmanje sa uputnom dijagnozom BI-RADS 0 (3 pacijentkinje).



Slika 14. Broj pacijentkinja prema kategorijama BI-RADS klasifikacije koje su bile razlog upućivanja na MR pregled dojki

Od ukupnog broja analiziranih lezija patohistološki nalaz dobijen nakon biopsije ili operativnog zahvata ukazivao je na malignu promjenu u 48 lezija, čija je distribucija prema PH nalazu prikazana u Tabeli 1, dok je 47 lezija bilo benigno i njihova distribucija prema PH nalazu je prikazana u Tabeli 2.

Tabela 1. Distribucija malignih promjena prema patohistološkom nalazu

Patohistološki nalaz malignih lezija	Broj promjena
Invazivni karcinom dojke (ne-specijalnog tipa)	31
Duktalni karcinom in situ sa mikroinvazijom	5
Invazivni lobularni karcinom	5
Miješani invazivni duktalni + lobularni karcinom	1
Invazivni mikropapilarni karcinom	1
Metaplastični karcinom	1
Mucinozni karcinom	1
Tubularni karcinom	1
Tubulo-lobularni karcinom	1
Medularni karcinom	1

Tabela 2. Distribucija benignih lezija prema patohistološkom nalazu

Patohistološki nalaz benignih lezija	Broj promjena
Fibrocistične promjene dojke	19
Fibroadenom	15
Nespecifični mastitis	3
Papilomatoza	3
Masna nekroza	2
Granulomatozni mastitis	1
Atipična duktalna hiperplazija	1
Sklerozirajuća adenoza	1
Tubularna adenoza+Radijalni ožiljak	1
Duktektazija	1

Analizirani protokoli su upoređeni Kohranovim Q testom. Uočeno je da postoji statistički visoko značajna razlika u rezultatima analiziranih protokola ($Q=14,765$; $p=0,002$). Nakon uočene značajne razlike urađeno je uporedno testiranje ispitivanih protokola Meknemarovim testom.

Tabela 3. Statističke značajnosti uporednog testiranja ispitivanih protokola Meknemarovim testom (p vrijednosti)

	standardni pr.	skraćeni pr.	skraćeni+T2W pr.
Skraćeni pr.	0.013*	-	-
Skraćeni + T2W pr.	1	0.004*	-
Skraćeni + DWI pr.	0.727	0.008*	1
*statistički značajna razlika			

Meknemarov test (Tabela 3.) pokazuje da se skraćeni protokol statistički visoko značajno razlikuje od standardnog protokola, ali i od skraćenog T2W, kao i od skraćenog DWI, s tim da između ova tri nije uočena statistički značajna razlika. Kako su svi protokoli otkrili pozitivne pacijentkinje (pacijentkinje sa malignim lezijama), ova razlika je nastala sa lažno pozitivnim nalazima koji su dobijeni skraćenim protokolom.

Za svaki protokol upoređena je kategorija analizirane lezije po BI-RADS klasifikaciji sa patohistološkim (PH) nalazom. Za potrebe ovog istraživanja, kategorije BI-RADS 1, 2 i 3 su uzete kao benigne, a kategorije BI-RADS 4 i BI-RADS 5 kao maligne. Na osnovu dobijenih rezultata analizirani su senzitivnost, specifičnost, pozitivna prediktivna vrijednost, dijagnostička pouzdanost i ROC (*receiver operating characteristic*) krive.

5.1 Skraćeni MR protokol

Za skraćeni MR protokol upoređeni su rezultati skraćenog protokola, odnosno kategorije po BI-RADS klasifikaciji, za sve lezije, sa dobijenim PH nalazom (Tabela 4.)

Tabela 4. Poređenje rezultata skraćenog protokola sa patohistološkim nalazom (PH)

Skraćeni protokol	Status PH		Ukupno
	Benigno	Maligno	
Benigno	24	0	24
Maligno	23	48	71
Ukupno	47	48	95

Senzitivnost: 1.000

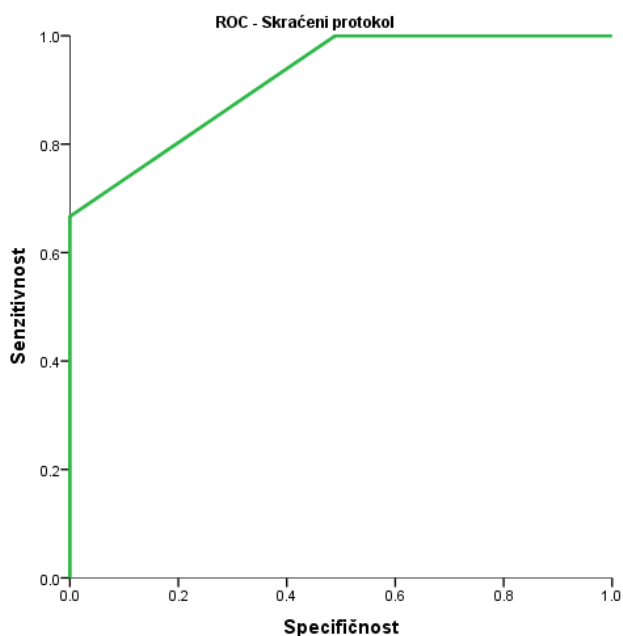
Specifičnost: 0.511

Dijagnostička pouzdanost: 0.758

PPV: 0.676

NPV: 1.000

ROC kriva je predstavljena na slici 15, a površina ispod ROC krive je 0,918.



Slika 15. ROC kriva za skraćeni protokol

5.2 Skraćeni MR protokol u kombinaciji sa T2W sekvencom

Upoređene su i kategorije po BI-RADS klasifikaciji koje su dodijeljene skraćenim MR protokolom u kombinaciji sa T2W sekvencom, sa dobijenim PH nalazom (Tabela 5.).

Tabela 5. Poređenje rezultata skraćenog protokola u kombinaciji sa T2W sekvencom sa patohistološkim nalazom (PH)

Skraćeni protokol + T2W	Status PH		Ukupno
	Benigno	Maligno	
Benigno	33	0	33
Maligno	14	48	62
Ukupno	47	48	95

Senzitivnost: 1.000

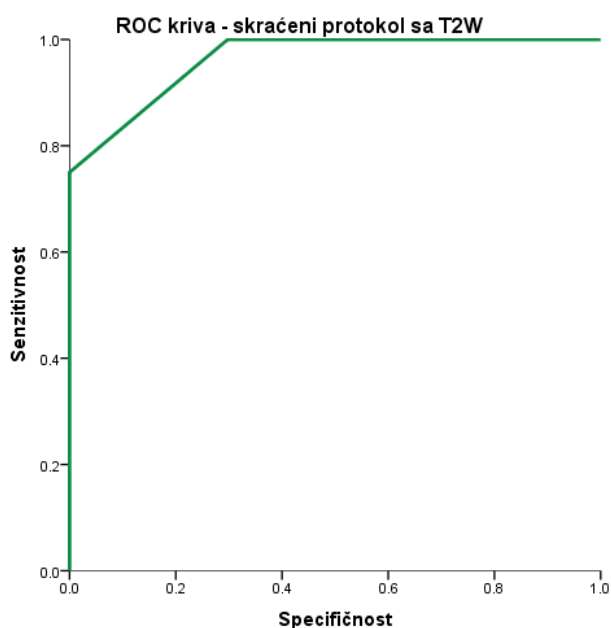
Specifičnost: 0.702

Dijagnostička pouzdanost: 0.853

PPV: 0.774

NPV: 1.000

ROC kriva za skraćeni MR protokol zajedno sa T2W sekvencom je predstavljena na slici 16, a površina ispod ROC krive je 0,963.



Slika 16. ROC kriva za skraćeni protokol u kombinaciji sa T2W sekvencom

5.3 Skraćeni MR protokol u kombinaciji sa DWI sekvencom

Upoređene su kategorije po BI-RADS klasifikaciji koje su dodijeljene skraćenim MR protokolom u kombinaciji sa DWI sekvencom, sa dobijenim PH nalazom (Tabela 6.).

Tabela 6. Poređenje rezultata skraćenog protokola u kombinaciji sa DWI sekvencom sa patohistološkim nalazom (PH)

Skraćeni protokol + DWI	Status PH		Ukupno
	Negativni	Pozitivni	
Negativni	32	0	32
Pozitivni	15	48	63
Ukupno	47	48	95

Senzitivnost: 1.000

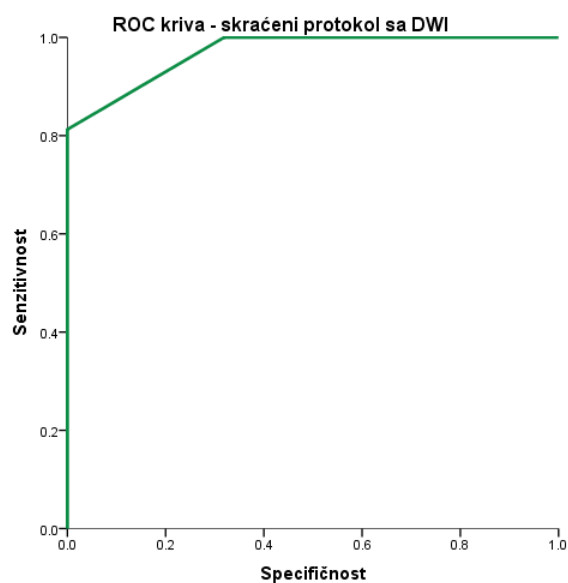
Specifičnost: 0.681

Dijagnostička pouzdanost: 0.842

PPV: 0.762

NPV: 1.000

ROC kriva za skraćeni protokol zajedno sa DWI sekvencom je predstavljena na slici 17, a površina ispod ROC krive je 0,970.



Slika 17. ROC kriva za skraćeni protokol sa DWI sekvencom

5.4 Standardni MR protokol

Za standardni MR protokol upoređeni su rezultati standardnog MR protokola, odnosno kategorije po BI-RADS klasifikaciji za sve lezije, sa dobijenim PH nalazom (Tabela 7.)

Tabela 7. Poređenje rezultata standardnog protokola sa patohistološkim nalazom (PH)

Standardni protokol	Status PH		Ukupno
	Benigno	Maligno	
Benigno	34	0	34
Maligno	13	48	61
Ukupno	47	48	95

Senzitivnost: 1.000

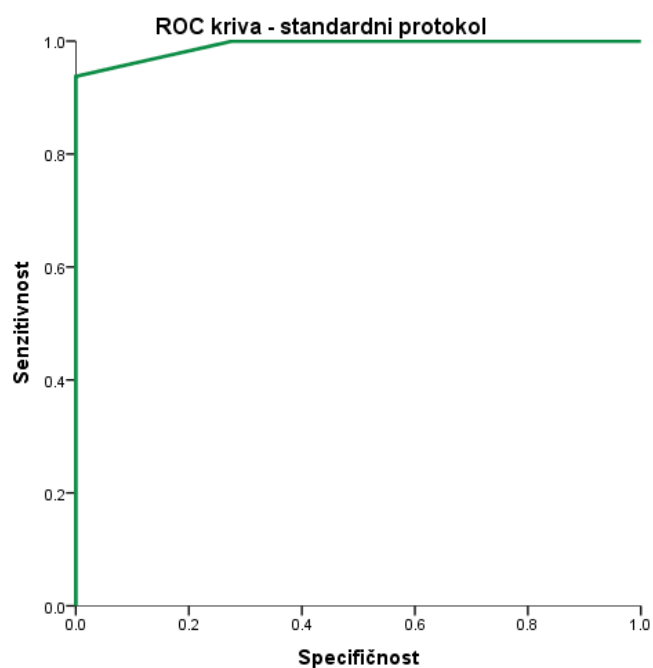
Specifičnost: 0.723

Dijagnostička pouzdanost: 0.863

PPV: 0.787

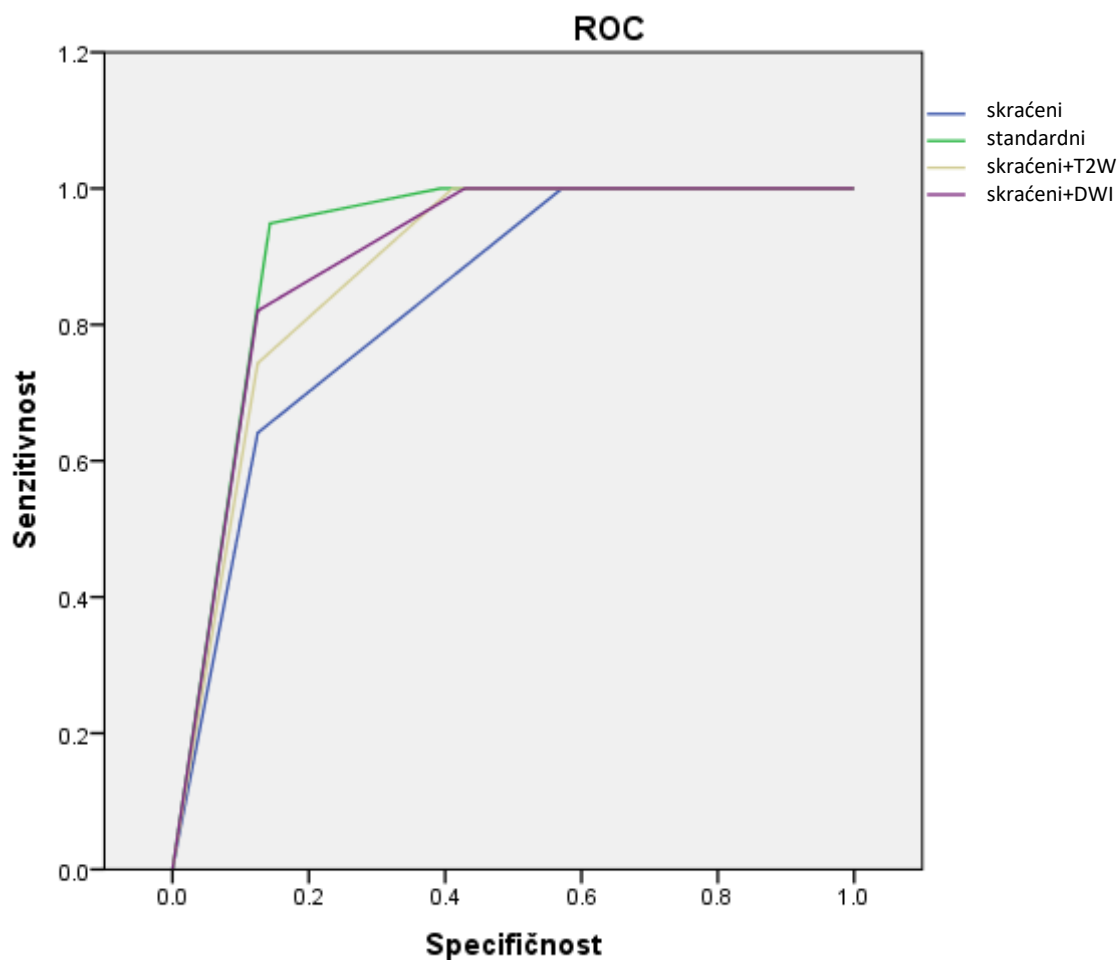
NPV: 1.000

ROC kriva je predstavljena na slici 18, a površina ispod ROC krive je 0,991.



Slika 18. ROC kriva za standardni MR protokol

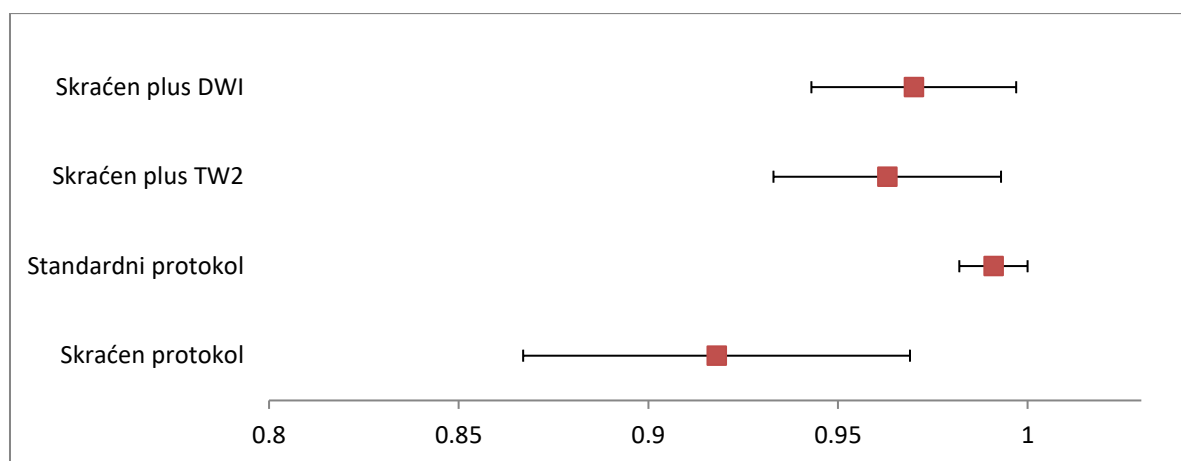
Uporedna analiza ROC krivih za sve MR protokole obuhvaćene istraživanjem daje oblik i raspored ROC krivih kao na slici 19.



Slika 19. Uporedni grafikon ROC krive za sve MR protokole: standardni, skraćeni, skraćeni u kombinaciji sa T2W sekvencom i skraćeni u kombinaciji sa DWI sekvencom

Analizom ROC krive za sve pacijentkinje uključene u istraživanje, za sve ispitivane protokole, uočava se da je najbolji rezultat dao standardni protokol. Nešto lošije su se pokazali skraćeni protokol sa T2W sekvencom i skraćeni protokol sa DWI sekvencom. Najlošije rezultate je pokazao skraćeni protokol.

Kada se pogleda slika 20. uočava se da se intervali 95% pouzdanosti preklapaju za sve ispitivane protokole osim skraćenog i standardnog ($p=0,011$) što ukazuje da razlika između ROC krivih koja je uočena u ovom istraživanju, iako praktično značajna, u većini slučajeva nije bila i statistički značajna ($p>0,05$).

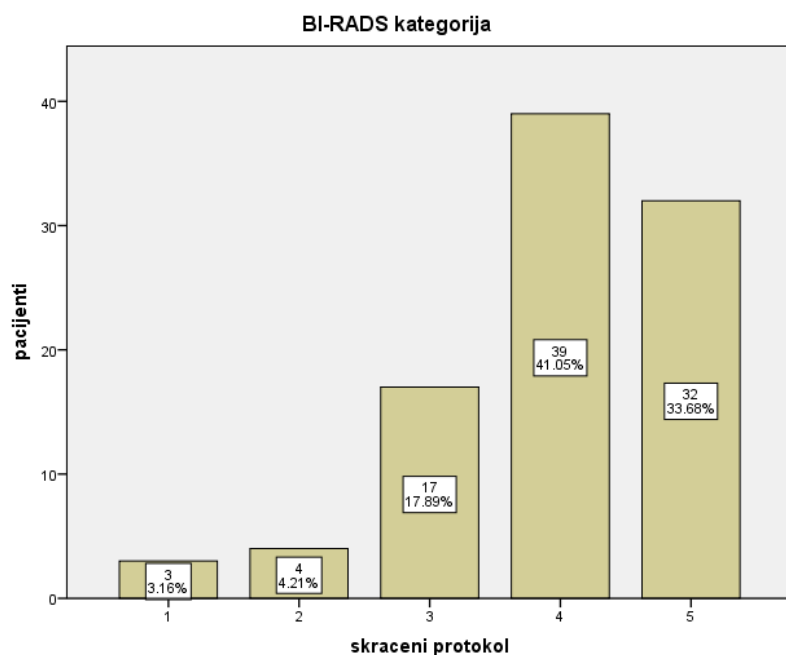


Slika 20. Površina ispod ROC krive za ispitivane protokole, za sve ispitivane pacijentkinje (sredina i interval pouzdanosti 95%)

5.5 BI-RADS kategorije

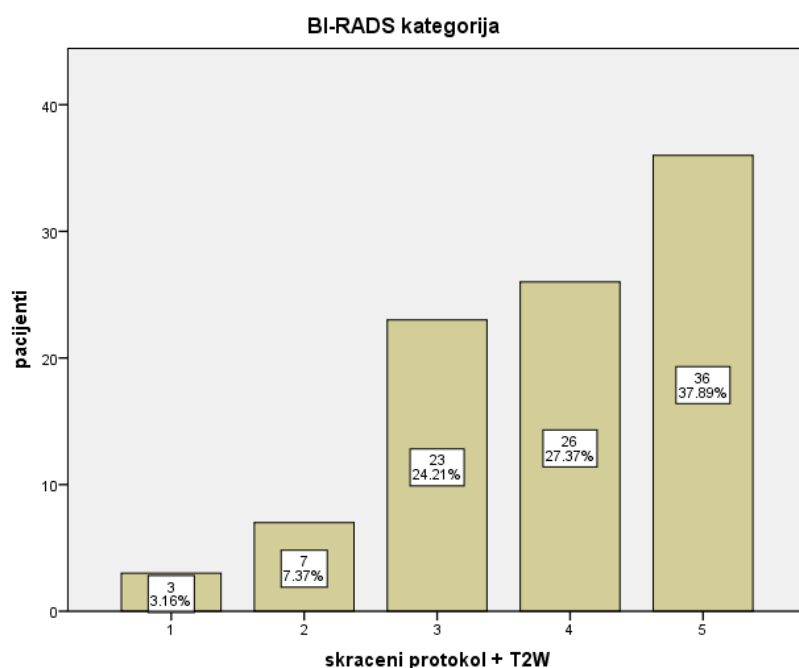
Zatim su analizirane i prikazane BI-RADS kategorije kojima su okarakterisane lezije evaluirane skraćenim MR protokolom, skraćenim MR protokolom u kombinaciji sa T2W sekvencom, skraćenim MR protokolom u kombinaciji sa DWI sekvencom i standardnim MR protokolom.

Slika 21. prikazuje distribuciju kategorija po BI-RADS klasifikaciji koje su dodijeljene lezijama analizom skraćenog MR protokola. Najviše je bilo lezija koje su okarakterisane kao kategorija BI-RADS 4 (41%), zatim BI-RADS 5 (33,68%) i BI-RADS 3 (17%).



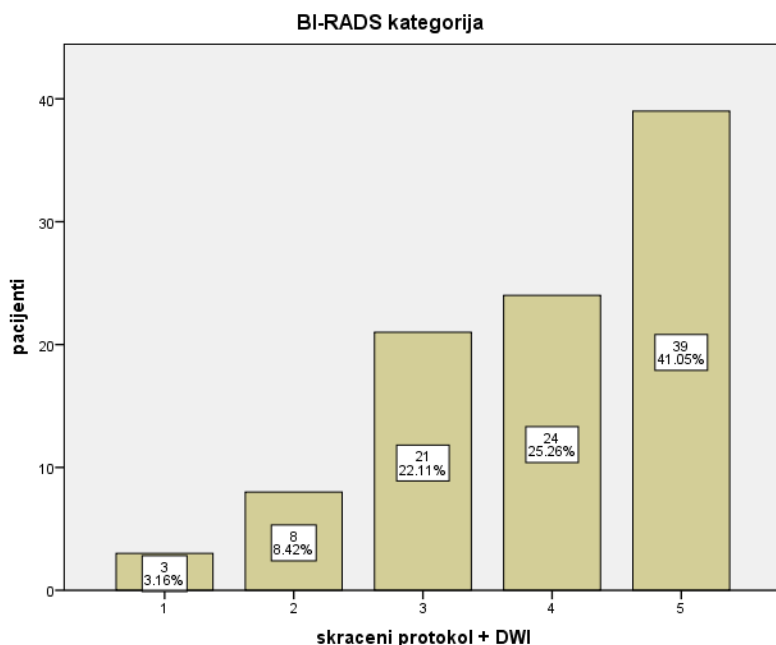
Slika 21. Distribucija lezija po BI-RADS kategorijama analizom skraćenog protokola

Na slici 22. je prikazana distribucija kategorija po BI-RADS klasifikaciji koje su dodijeljene lezijama analizom skraćenog MR protokola u kombinaciji sa T2W sekvencom, i najviše je bilo BI-RADS 5 lezija (37,89%), zatim BI-RADS 4 lezija (27,37%) i BI-RADS 3 lezija (24,21%).



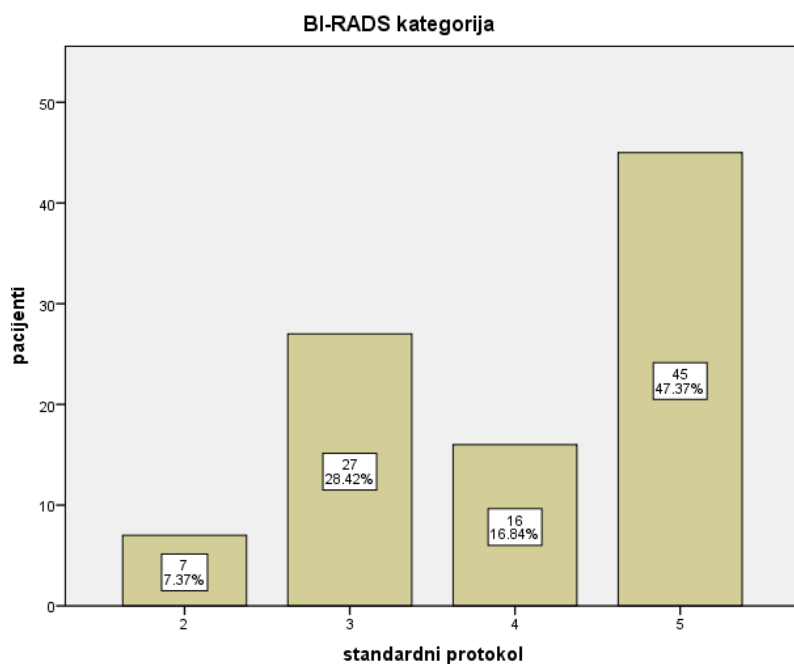
Slika 22. Distribucija lezija po BI-RADS kategorijama analizom skraćenog protokola u kombinaciji sa T2W sekvencom

Distribucija lezija po BI-RADS kategoriji analizom skraćenog MR protokola u kombinaciji sa DWI sekvencom je prikazana na slici 23, gdje se vidi da je najviše bilo lezija kategorije BI-RADS 5 (41,05%), zatim BI-RADS 4 (25,26%) pa BI-RADS 3 (22,11%).



Slika 23. Distribucija lezija po BI-RADS kategorijama analizom skraćenog protokola u kombinaciji sa DWI sekvencom

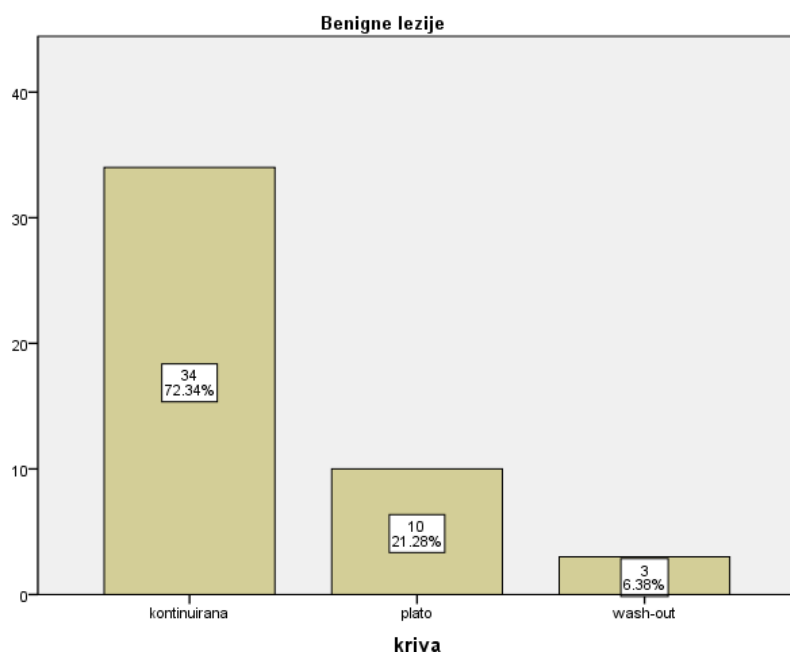
Na slici 24. je prikazana distribucija kategorija po BI-RADS klasifikaciji koja je dodijeljena lezijama analizom slika standardnog MR protokola. Najviše je bilo lezija kategorije BI-RADS 5 (47,37%), zatim BI-RADS 3 (28,42%), a potom BI-RADS 4 (16,84%).



Slika 24. Distribucija lezija po BI-RADS kategorijama analizom standardnog MR protokola

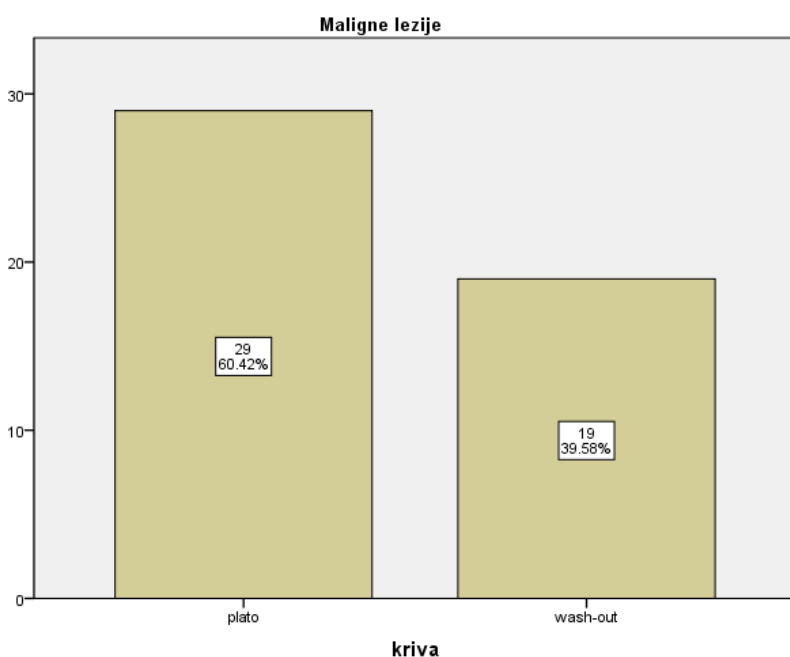
5.6 Kinetičke karakteristike lezija

Analizom tipa krive postkontrastnog pojačanja intenziteta signala kod benignih lezija uočava se da je kontinuirani tip krive PKPIS-a bio dominantno zastupljen i to kod 72,3% benignih lezija, dok su znatno manje bile zastupljene krive tipa plato (21,28%) i wash-out (6,38%) (Slika 25.).



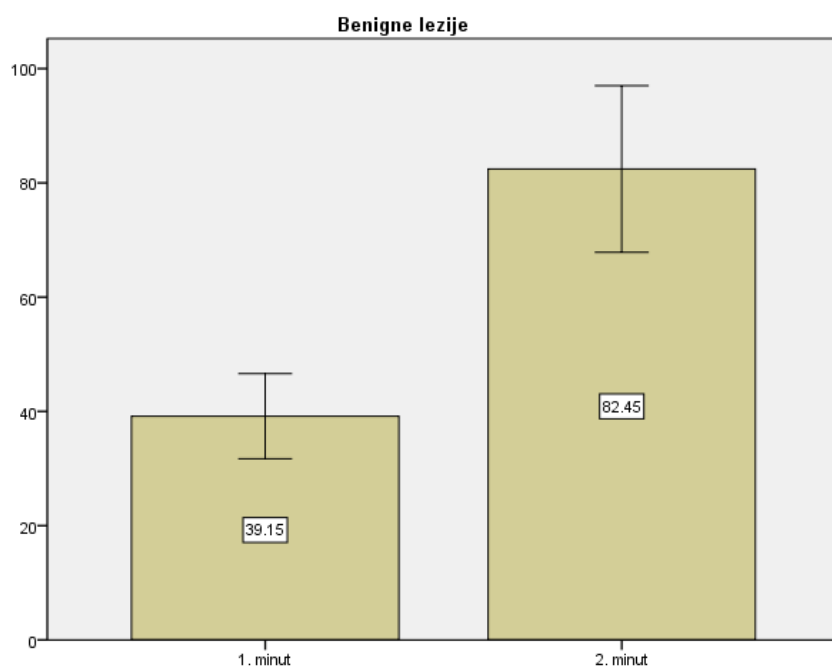
Slika 25. Odnos tipova krive PKPIS-a kod benignih lezija

Analizom tipa krive PKPIS-a kod malignih lezija se uočava da nijedna maligna lezija nije imala kontinuirani tip krive postkontrastnog pojačanja intenziteta signala, a zastupljene su plato i wash-out tip krive (Slika 26.).

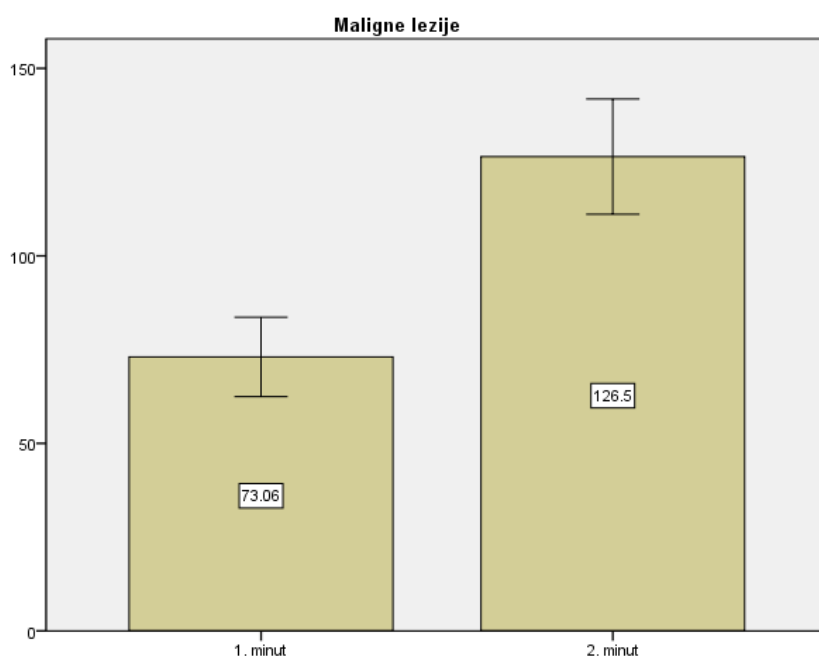


Slika 26. Odnos tipova krive PKPIS-a kod malignih lezija

Analizom i poređenjem vrijednosti PKPIS-a u prvoj minuti uočava se statistički visoko značajna razlika između PH malignih i PH benignih lezija ($p < 0.001$). Takođe i za PKPIS-a u drugoj minuti postoji statistički visoko značajna razlika ($p < 0,001$) između ovih lezija. Naime, u oba slučaja više vrijednosti se uočavaju kod malignih lezija. Procenat PKPIS-a u prvoj i drugoj minuti kod benignih lezija je prikazan na slici 27, dok je procenat PKPIS-a u prvoj i drugoj minuti kod malignih lezija prikazan na slici 28.



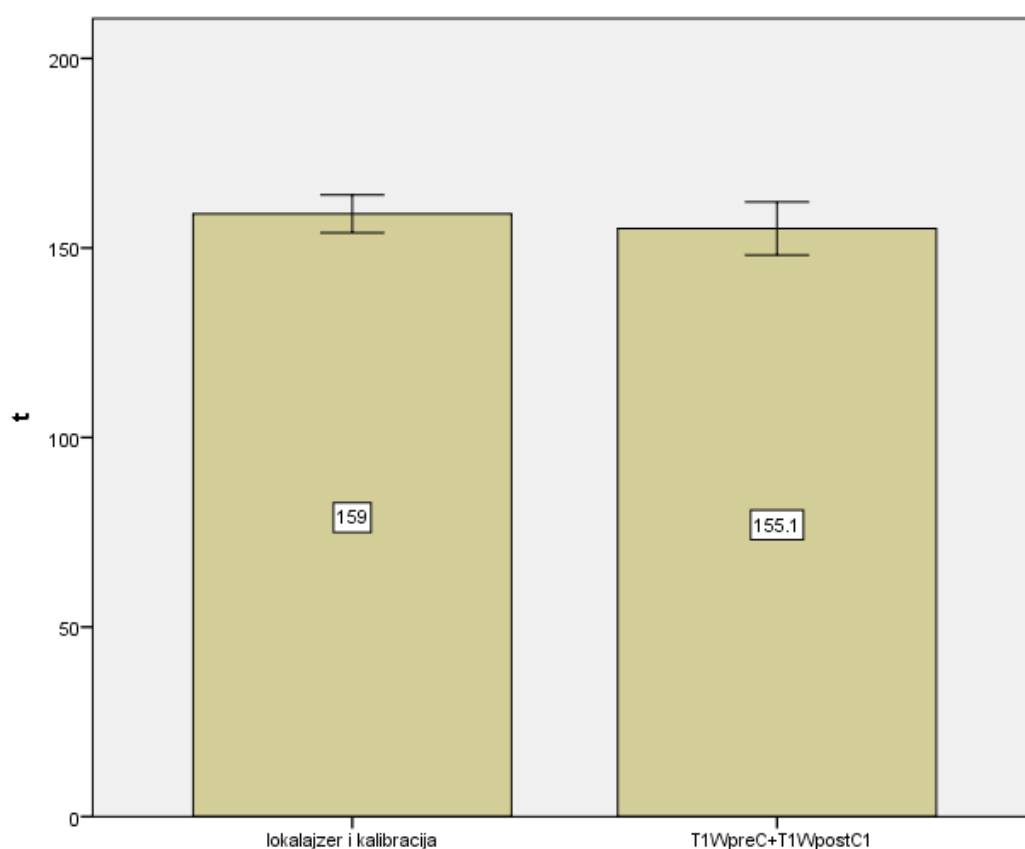
Slika 27. Procenat postkontrastnog pojačanja IS-a u prvoj i drugoj minuti kod benignih lezija



Slika 28. Procenat postkontrastnog pojačanja IS-a u prvoj i drugoj minuti kod malignih lezija

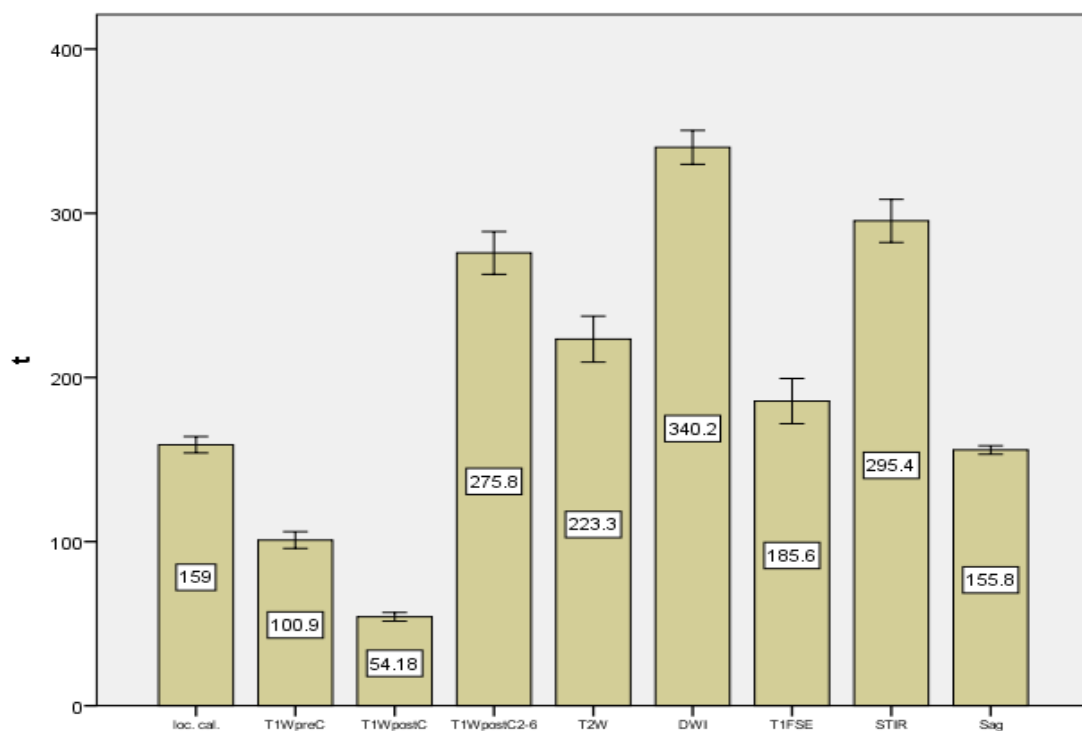
5.7 Vrijeme potrebno za snimanje dojki

Izmjereno je i upoređeno vrijeme potrebno za akviziciju slika skraćenim MR protokolom i to odvojeno vrijeme za lokalajzer i kalibraciju, a odvojeno vrijeme za T1W prekontrastnu i T1W prvu postkontrastnu seriju, sa uključenim vremenom tranzicije između sekvenci. Vidi se da je gotovo jednako vrijeme utrošeno za lokalajzer i kalibraciju kao i za prekontrastnu T1W sa prvom postkontrastnom T1W sekvencom, i iznosilo je po oko dvije i po minute (Slika 29.)



Slika 29. Vrijeme potrebno za akviziciju slika skraćenim MR protokolom

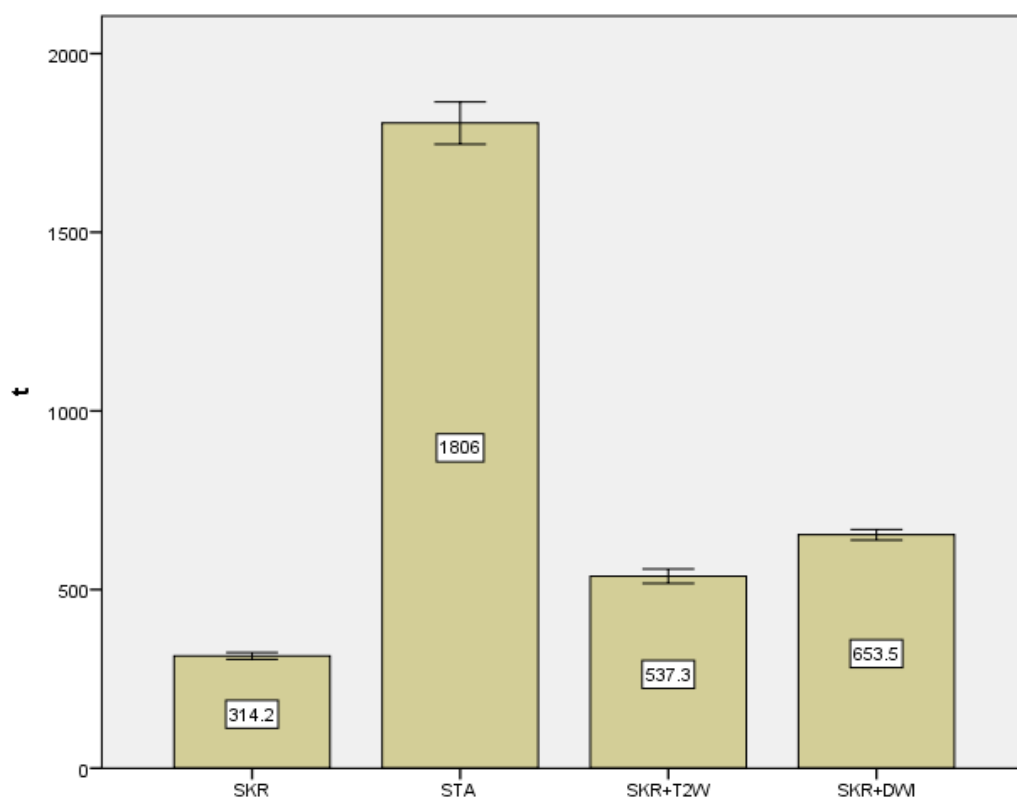
Na slici 30. je prikazana distribucija vremena potrebnog za akviziciju slika svake sekvence standardnog MR protokola posebno, uključujući i vrijeme tranzicije između sekvenci. Najviše je vremena bilo potrebno za DWI sekvencu (340,2s), potom za STIR (295,4s), te T2W sekvencu (223,3s).



Slika 30. Vrijeme potrebno za akviziciju slika standardnim MR protokolom za svaku sekvencu posebno. Vrijeme je izraženo u sekundama.

Poređenjem trajanja skraćenog MR protokola (314.23 ± 4.77), standardnog MR protokola (1805.6 ± 29.78), skraćenog MR protokola u kombinaciji sa T2W sekvencom (537.29 ± 10.16) i skraćenog MR protokola u kombinaciji sa DWI sekvencom (653.46 ± 7.48) uočava se statistički visoko značajna razlika u trajanju ovih protokola ($p < 0.001$). Dodatnim pojedinačnim poređenjem trajanja ovih protokola uočava se statistički visoko značajna razlika u trajanju između svih protokola ($p < 0.001$).

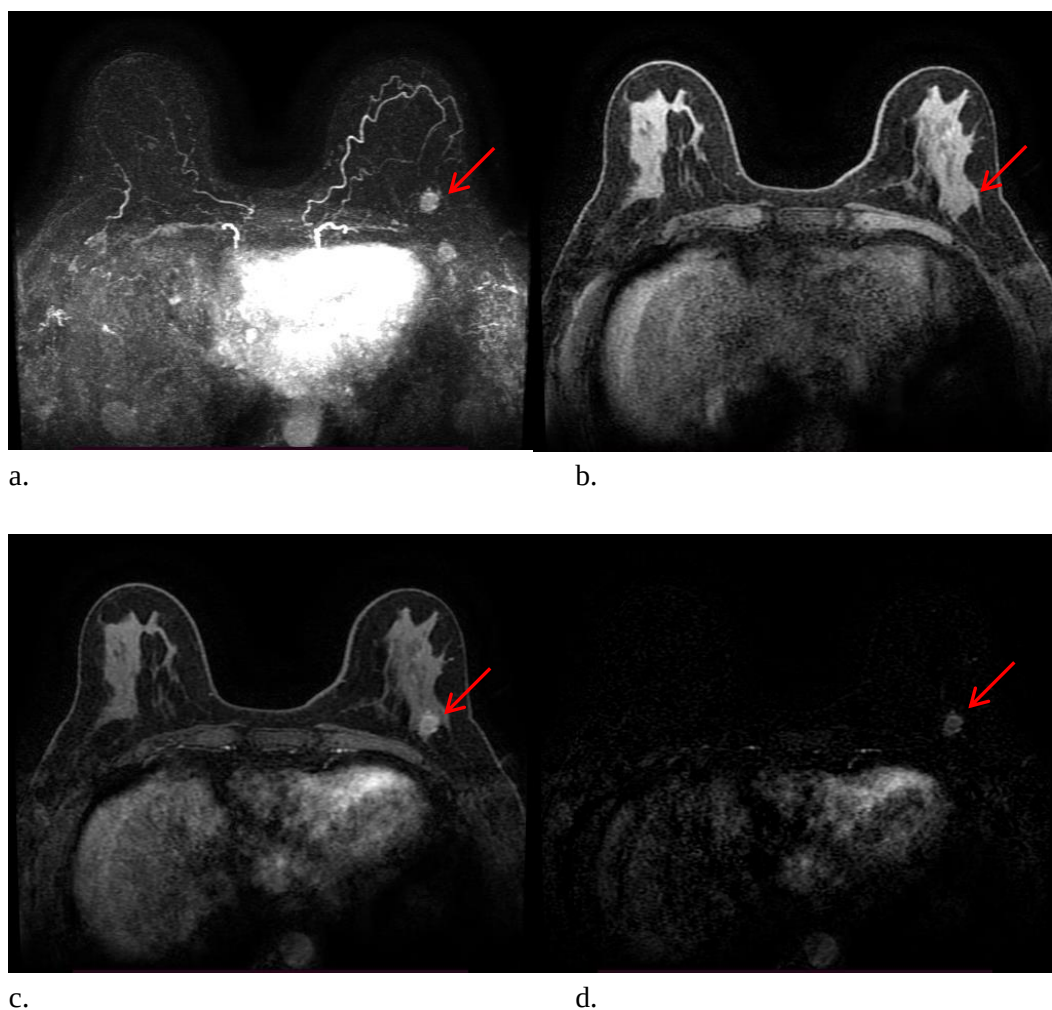
Značajno najviše vremena traje standardni MR protokol, zatim skraćeni u kombinaciji sa DWI sekvencom, potom skraćeni u kombinaciji sa T2W sekvencom, između kojih se takođe uočava statistički visoko značajna razlika u trajanju, i značajno najmanje trajanje skraćenog MR protokola (Slika 31.).



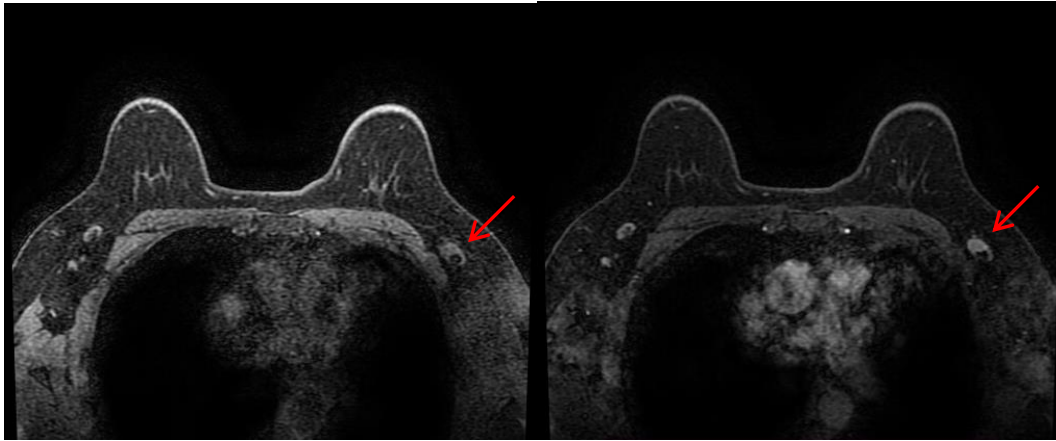
Slika 31. Komparacija vremena potrebnog za akviziciju slika skraćenim protokolom, standardnim protokolom, skraćenim protokolom u kombinaciji sa T2W i DWI sekvencom

Na osnovu rezultata dobijenih istraživanjem hipoteza je potvrđena, skraćeni MR protokol u kombinaciji sa T2W i/ili DWI sekvencom i standardni protokol magnetne rezonance su pouzdani, senzitivni i specifični u dijagnostici lezija u dojci, dok je sam skraćeni protokol pokazao smanjenu specifičnost u odnosu na standardni protokol.

Na slici 32. je prikazan slučaj pacijentkinje koja je upućena na MR pregled dojki po uputnoj dijagnozi BI-RADS 5 lijeva dojka, na osnovu ultrazvučnog i mamografskog nalaza. Skraćenim protokolom evidentirana lezija na spoju LK lijeve dojke spikuliranih margina (Slika 32.) i patološki izmijenjen limfonodus u lijevoj aksili (Slika 33.). Na standardnom protokolu lezija je imala pik PKPIS-a od 143% u 2. minuti i *wash-out* tip krive.



Slika 32. MR pregled dojki skraćeni protokol: MIP (a), T1W prekontrastna (b), T1W prva postkontrastna (c), subtrakcija (d). Na spoju LK lijeve dojke lezija spikuliranih margina, sa izraženim inicijalnim PKPIS-a. BI-RADS 5 l.sin. PH nalaz nakon biopsije: Invazivni karcinom dojke (ne-specijalnog tipa).

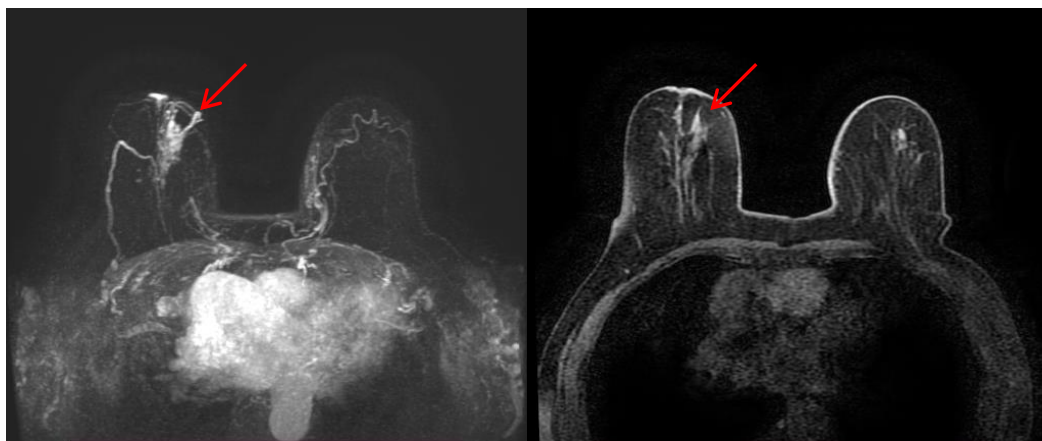


a.

b.

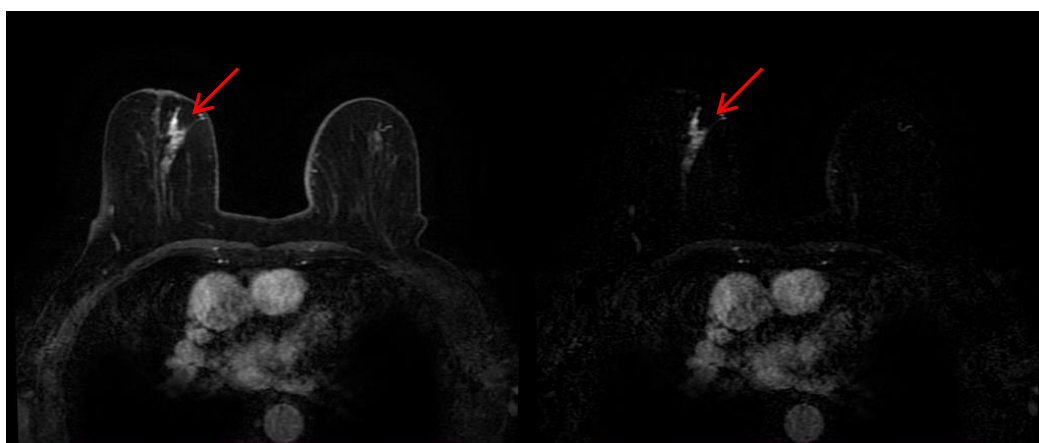
Slika 33. Ista pacijentkinja kao na slici 32. T1W prekontrastna (a), T1W prva postkontrastna sekvenca (b). Skraćenim protokolom evidentiran i patološki izmijenjen limfonodus u lijevoj aksili.

Na slici 34. je prikazan slučaj pacijentkinje u dobi od 74 godine kojoj je 13 godina ranije urađena segmentektomija lijeve dojke zbog invazivnog lobularnog karcinoma, nakon čega je bila na iradijaciji, a sada se javila na pregled jer je imala krvav iscjedak iz desne dojke. Nakon ultrazvučnog nalaza (BI-RADS 3) koji je učinjen van UKC RS, je upućena na MR pregled dojki. Mamografija nije urađena prije MR pregleda.



a.

b.



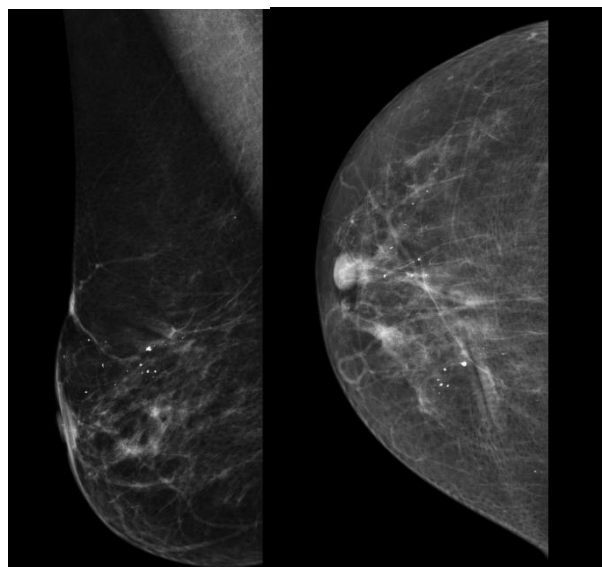
c.

d.

Slika 34. MR pregled dojki skraćeni protokol: MIP (a), T1W prekontrastna (b), T1W prva postkontrastna (c), subtrakcija (d). Retroareolarno, u centralnom dijelu desne dojke i na spoju njenih medijalnih kvadranta *non-mass* PKPIS-a. BI-RADS 5.

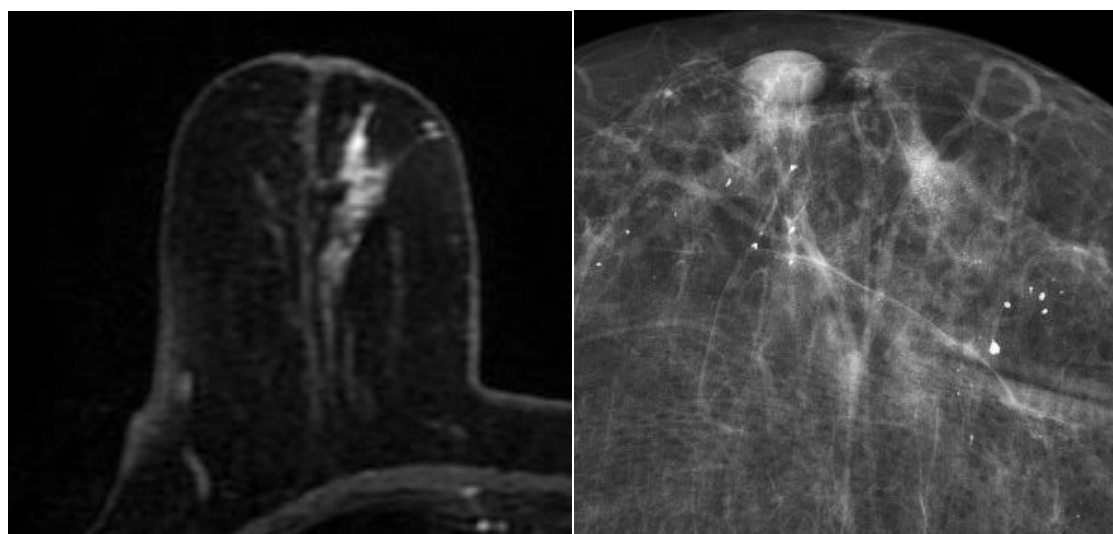
PH: Duktalni karcinom in situ sa mikroinvazijom.

Po završenom MR pregledu dojke je u UKC RS urađena i mamografija obje dojke u standardnim projekcijama, u desnoj se vide pleomorfne kalcifikacije (Slika 35.).



a.

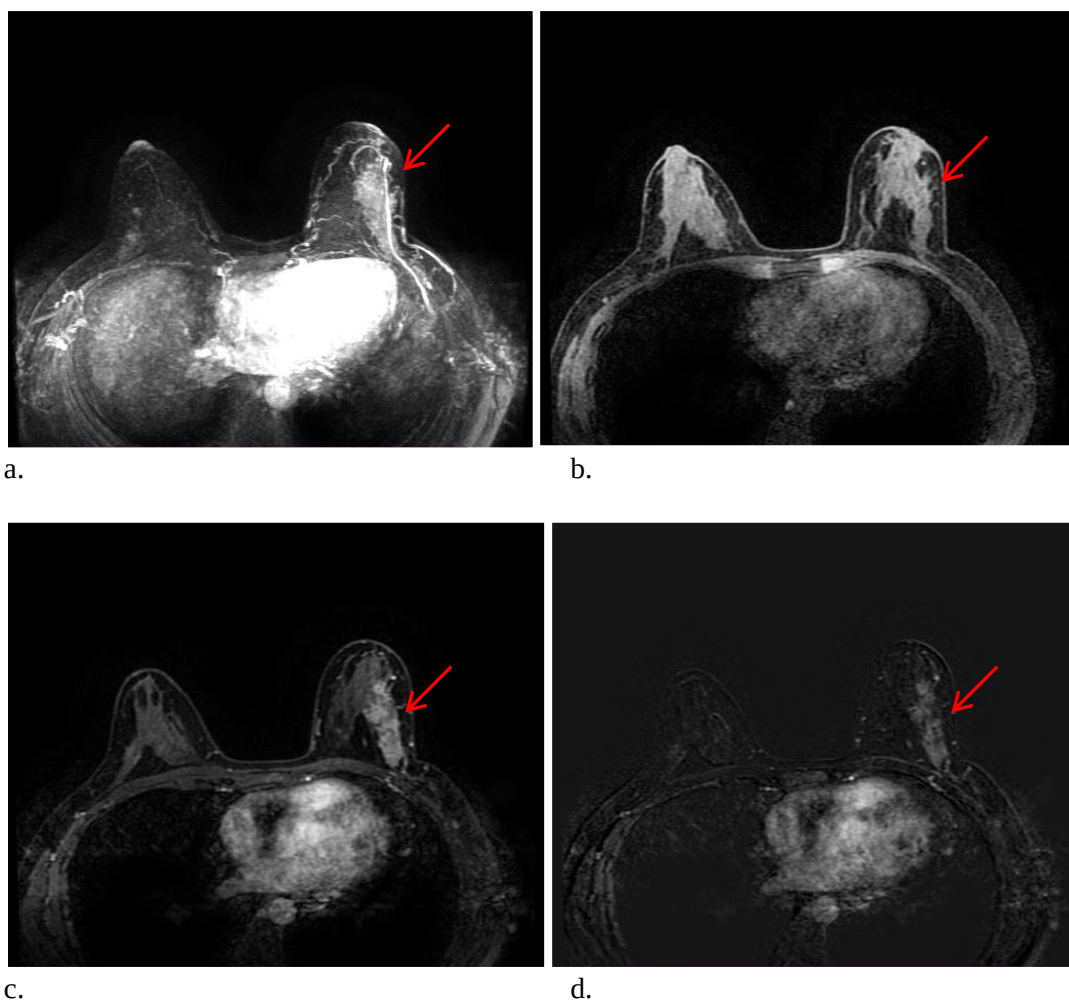
b.



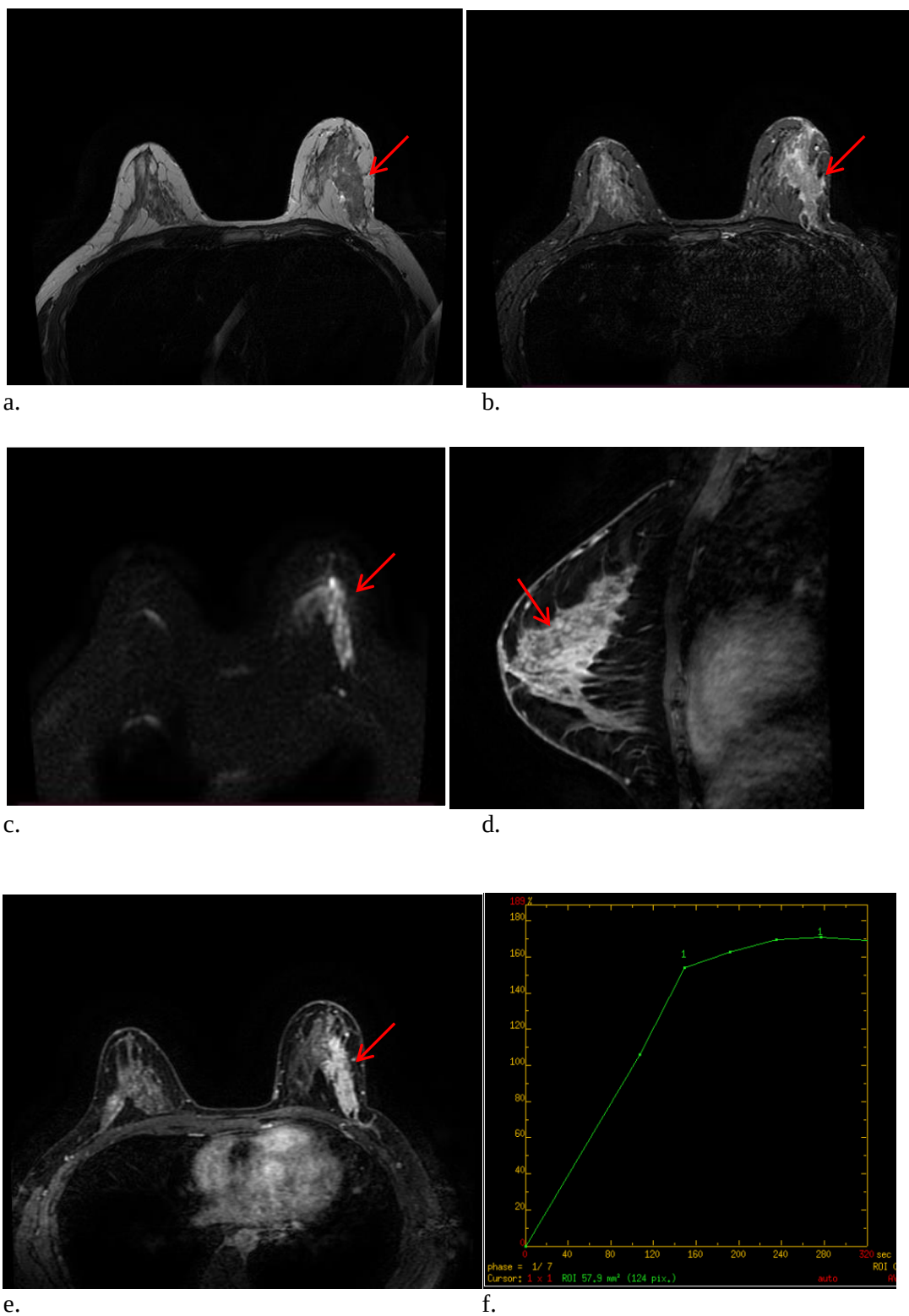
c.

Slika 35. Mamografski snimci desne dojke u standardnim projekcijama MLO (a), CC (b). Vide se pleomorfne patološke kalcifikacije retroareolarno i prema spoju MK desne dojke. Komparacija aksijalne slike T1W prve postkontrasne serije i CC projekcije mamografije (c). Ista pacijentkinja kao na slici 34.

Na slici 36. je prikaz pacijentkinje od 30 godina koja je zbog ultrazvučno i mamografski suspektog multifokalnog tumora u lijevoj dojci, po uputnoj dijagnozi BI-RADS 4c, upućena na MR pregled dojki, kojim je nađeno *non-mass* postkontrastno pojačanje intenziteta signala segmentne distribucije u lijevoj dojci. Skraćenim MR protokolom nalaz okarakterisan kao BI-RADS 4b, što je potvrđeno i standardnim MR protokolom (slika 37.). Patohistološki nalaz nakon biopsije i rebiopsije lijeve dojke je pokazao da se radi o Granulomatoznom mastitisu.

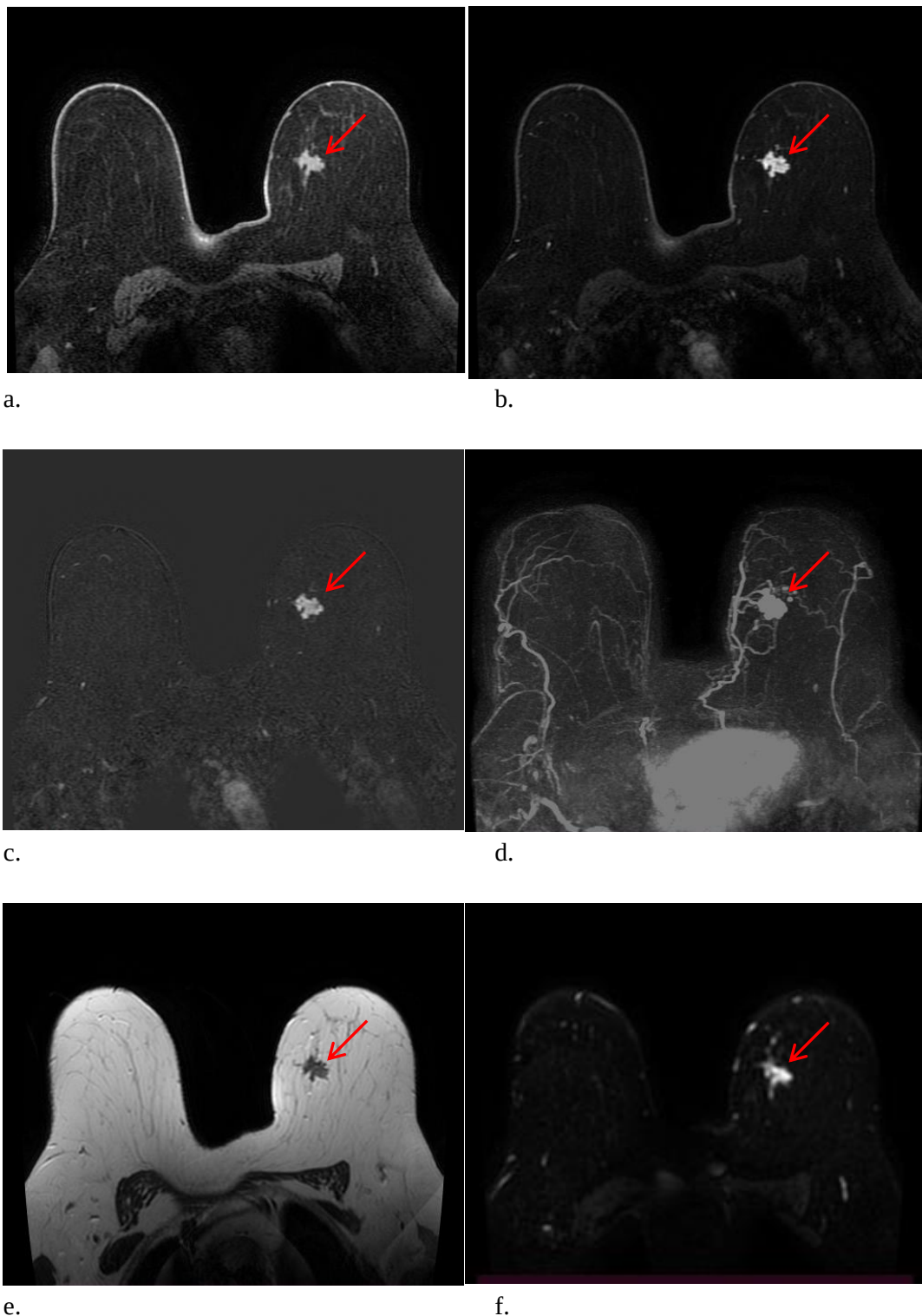


Slika 36. MR pregled dojki skraćeni protokol: MIP (a), T1W prekontrastna (b), T1W prva postkontrastna sekvenca (c), subtrakcija (d). U lijevoj dojci heterogeno *non-mass* PKPIS-a segmentne distribucije od mamile do pektoralnog mišića, bez znakova njihove infiltracije. BI-RADS 4b. PH: Granulomatozni mastitis.



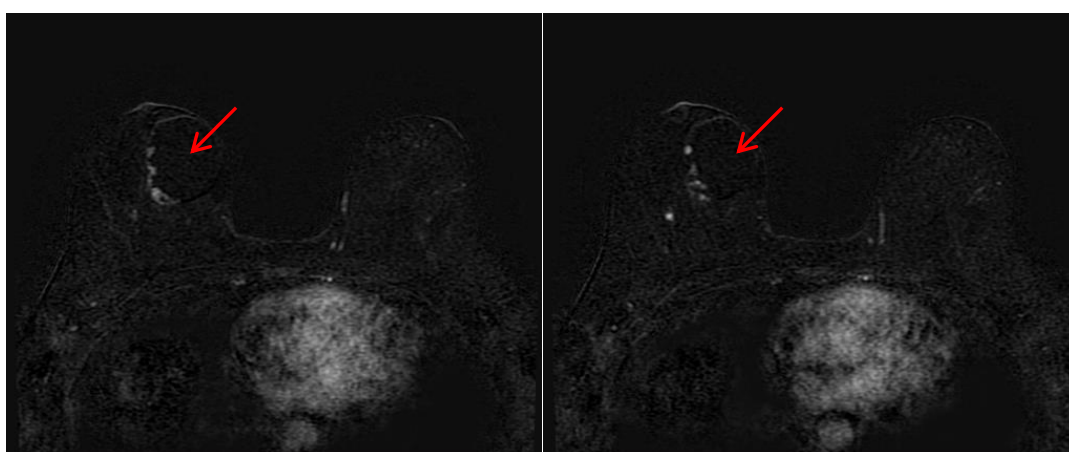
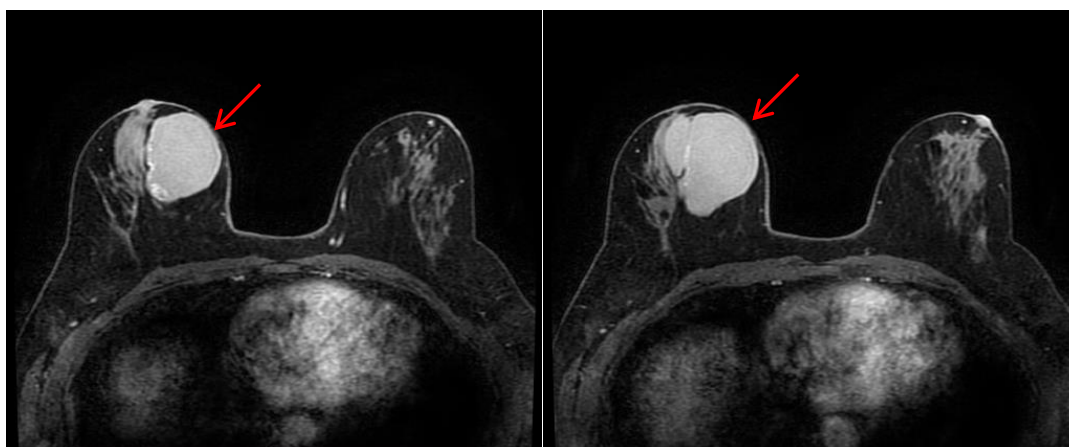
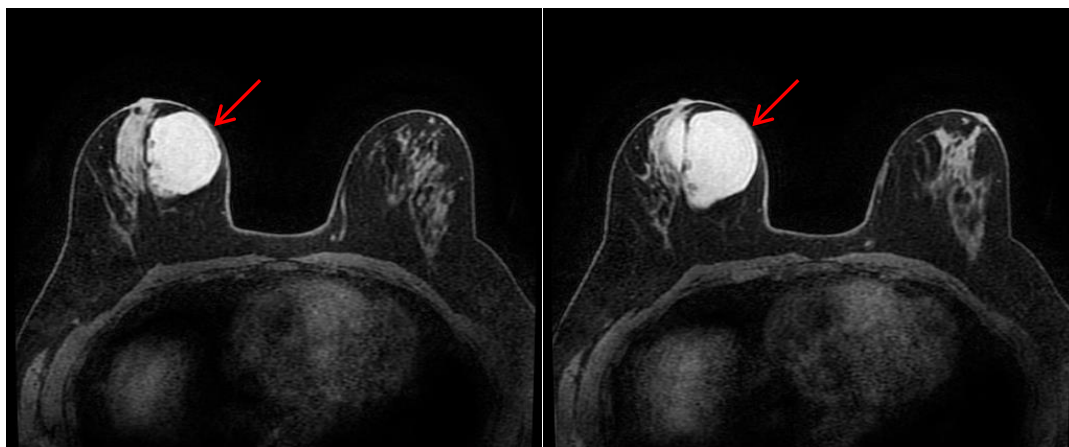
Slika 37. Dodatne sekvence standardnog protokola: T2W (a), STIR (b), DWI (c), sagitala (d), kasnija postkontrastna serija dinamičkog protokola (e), kriva PKPIS-a (f). Ista pacijentkinja kao na slici 36. Na sagitali se vide multipla grupisana prstenasta PKPIS-a poredana u nizu jedan do drugog prateći duktuse prema mamili. BI-RADS 4b.

Slika 38. prikazuje slučaj pacijentkinje u dobi od 64 godine, koja je na osnovu ultrazvučnog i mamografskog nalaza upućena pod dijagnozom BI-RADS 5 l.sin. na MR pregled dojki. Skraćenim protokolom MR pregleda je uočena promjena u GMK lijeve dojke nepravilnog oblika i spikuliranih margina sa brzim inicijalnim PKPIS-a, BI-RADS 5.



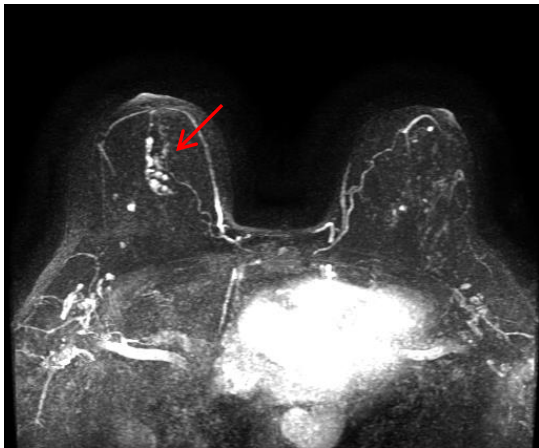
Slika 38. MR dojki. T1W prekontrastna (a), T1W prva postkontrastna (b), subtrakcija (c), MIP (d), T2W (e) i DWI (f). U GMK lijeve dojke iregularna promjena spikuliranih margina. BI-RADS 5. PH nalaz: Invazivni karcinom dojke (ne-specijalnog tipa).

Na slici 39. je prikazan slučaj pacijentkinje u dobi od 44 godine, koja je upućena na MR pregled dojki zbog ultrazvučno suspektne proliferativne intracistične promjene u desnoj dojci (BI-RADS 4b), što je potvrđeno i MR pregledom. PH nalaz nakon segmentektomije je pokazao da se radi o Papilomu dojke.



e.

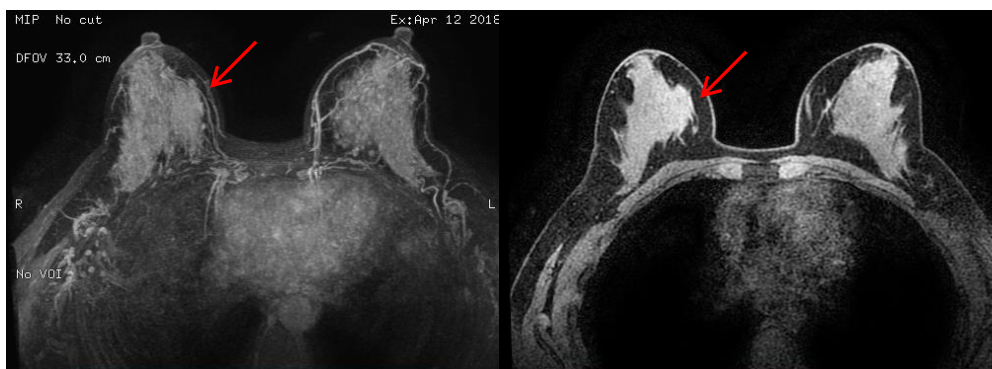
f.



g.

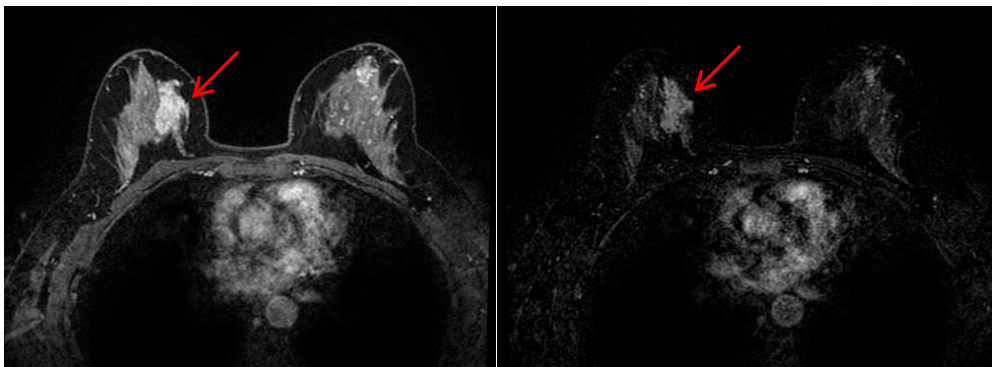
Slika 39. MR dojkama: T1W prekontrastna (a, b), T1W prva postkontrastna (c, d), subtrakcija (e, f), MIP (g). U desnoj dojci velika septirana cista na čijem se unutrašnjem zidu vide intracistične nodularne proliferacije koje imaju značajno inicijalno PKPIS-a. BI-RADS 4. PH: Papilom dojke.

Na slici 40. je prikazana pacijentkinja u dobi od 42 godine, koja je na MR pregled dojki upućena zbog ultrazvučno sumnjive promjene u desnoj dojci okarakterisane kao BI-RADS 4.



a.

b.



c.

d.

Slika 40. Skraćeni MR protokol: MIP (a), T1W prekontrastna (b), T1W prva postkontrastna (c), subtrakcija (d). U dojčkama sa izraženim BPE se u gornjoj desnoj dojci vidi segmentno heterogeno non-mass PKPIS-a. BI-RADS 4. PH: Tubularna adenoza i Radijalni ožiljak.

6. DISKUSIJA

MR pregled dojki je imidžing modalitet koji ima najveću senzitivnost u detekciji karcinoma dojke^[41,56-59]. Iako se MR dojki radi najčešće kao dodatni skrining kod žena sa visokim rizikom od karcinoma dojke, MR pregledom dojki se povećava stopa otkrivanja karcinoma dojke i kod žena sa intermedijarnim (15-20%) a i kod onih sa prosječnim (<15%) rizikom za karcinom dojke^[41]. Kada se poredi sa mamografijom i ultrazvučnim pregledom, efikasnost MR pregleda dojki u detekciji karcinoma dojke je mnogo veća. Nekoliko studija je pokazalo da MR dojki može da detektuje značajan broj karcinoma dojke koji su mamografski i sonografski okultni^[60,61].

Radiografski imidžing dojki detektuje karcinom prikazujući regresivne promjene kao što su nekroza tumora, apoptoza ili hipoksija, koje dovode do stvaranja kalcifikacija, fibroze i poremećaja arhitektonike, a relativno je loš u detekciji brzorastućih, prognostički značajnih karcinoma dojke. Takvi karcinomi obično nisu hipoksični nego dobro opskrbljeni nutrijentima i kisikom kroz angiogenu aktivnost, obično imaju konveksne, „gurajuće“ margine, pa su zbog toga mamografski okultni^[56,62].

Upravo takve lezije, koje imaju izraženu angiogenu aktivnost, se jasno detektuju MR pregledom dojki. Međutim, zbog kompleksnosti MR pregleda dojki, zbog njegove visoke cijene i ograničene dostupnosti, ovaj pregled se ne radi kod velikog broja žena i uglavnom se koristi kao treća linija imidžinga dojki. Ovaj pregled zahtijeva dosta vremena za akviziciju i interpretaciju slika^[41,56,59,63].

Da bi se MR dojki češće koristio, njegova cijena i vrijeme potrebno za pregled se moraju približiti standardnim procedurama, odnosno UZV pregledu dojki i mamografiji, što praktično znači da bi MR pregled dojki morao trajati oko 10 minuta^[37].

Koncept skraćenog protokola za MR dojki je da se skрати vrijeme potrebno za pregled tako što se pregled sastoji samo iz najosnovnijih sekvenci, a da se održi senzitivnost i specifičnost MR pregleda^[62-64]. Na taj način se skraćuje vrijeme akvizicije, kao i vrijeme potrebno za analiziranje i interpretaciju slika. Cilj je da se dobije maksimalna senzitivnost i specifičnost za detekciju karcinoma dojke pregledom koji kratko traje.

Dosadašnjim istraživanjima su obuhvaćene različite kombinacije sekvenci za skraćeni protokol, a najčešće je opisan skraćeni protokol koji obuhvata jednu prekontrastnu i jednu ranu postkontrastnu sekvencu.

6.1 Dob pacijentkinja i razlog upućivanja

Pacijentkinje analizirane u sklopu našeg istraživanja su bile u životnoj dobi od 20 do 77 godina.

Razlozi upućivanja na MR pregled dojki su bile ultrazvučno i/ili mamografski detektovane lezije koje su bile klasifikovane kao nekonkluzivan nalaz odnosno BI-RADS 0 kod 3 pacijentkinje od kojih je jedna imala palpabilnu leziju, BI-RADS 3 kod 21 pacijentkinje od kojih su tri pacijentkinje imale pridružene simptome oboljenja dojki i to dvije pacijentkinje iscjedak iz dojke, a jedna retrakciju mamile. Preostale pacijentkinje su upućene zbog planiranja *core* biopsije i dodatnog tretmana, i to 44 pacijentkinje klasifikovane kao kategorija BI-RADS 4 i 27 pacijentkinja sa promjenom klasifikovanom kao kategorija BI-RADS 5.

Najmlađa pacijentkinja je na MR pregled upućena zbog hipohogene lezije koja je imala UZV morfološke karakteristike fibroadenoma, ali je imala porast veličine do kontrolnog UZV pregleda. Skraćenim MR protokolom zbog anguliranih margina okarakterisana kao BI-RADS 4a, a standardnim MR protokolom zbog jasnije morfologije i hipointenznih septi na slikama dinamičkog protokola kao BI-RADS 3. Patohistološki je dokazan fibroadenom. Najstarija pacijentkinja našeg istraživanja je na MR pregled dojki upućena zbog pozitivne porodične anamneze i palpabilne promjene u lijevoj dojci koja je kliničkim pregledom na kontroli djelovala veća, mamografski okarakterisana kao BI-RADS 3, kako je okarakterisana i na oba MR protokola. Patohistološki se radilo o benignoj leziji, fibrocistične promjene.

Iako se zna da je MR korisna dijagnostička metoda u imidžingu dojke, i dalje se diskutuje o odgovarajućim indikacijama. Iz mnogo razloga, uključujući i to da je pretraga relativno skupa i nije svima dostupna, MR se uglavnom koristi za odabrane indikacije kao što su skrining kod pacijentkinja sa visokim rizikom, preoperativna procjena proširenosti bolesti, procjena odgovora na neoadjuvantnu terapiju, detekcija tumora kod pacijentkinja sa metastazama nepoznatog primarnog tumora, evaluacija implanta. Međutim, indikacije se mijenjaju tokom vremena, variraju zavisno od kliničkih potreba, zvaničnih preporuka i organizacije lokalnog zdravstvenog sistema^[59,65,66].

Još jedan razlog koji doprinosi varijacijama u upotrebi MR dojki u različitim institucijama i državama je i dosta nesigurnosti u vezi sa akvizicijom slika odnosno protokolima za izvođenje MR pregleda, kao i u vezi sa interpretacijom slika. Postoji konsenzus o tome da je upotreba postkontrastnih sekvenci obavezna u sklopu MR pregleda dojki, a i dalje se raspravlja o uticaju preoperativnog MR imidžinga dojki na rezultat hirurške intervencije, što ukazuje na značaj MR vođenih interventnih procedura u dijagnostici i planiranju tretmana^[65].

S obzirom da se MR dojki širom svijeta koristi u detekciji i karakterizaciji lezija u dojkama, EUSOBI je među svojim članicama sproveo istraživanje u vezi sa procjenom korištenja MR dojki u kliničkoj praksi. Istraživanje je obuhvatilo 189 ustanova, od toga 177 članica EUSOBI, i utvrđeno je da je najčešća indikacija bila preoperativni MR pregled dojki kod pacijentkinja sa karcinomom dojke. U velikom broju slučajeva se MR pregled dojki koristi i u rješavanju dijagnostičkih problema, odnosno kod nekonkluzivnih nalaza, tako da se, uz preoperativni stejdžing, MR dojki najčešće koristi u ove svrhe^[65].

U posljednje vrijeme se rade studije za ispitivanje uloge skraćenog MR pregleda dojki za određene indikacije, kao što je npr. potencijalna uloga skraćenog MR protokola u procjeni mamografski suspektih mikrokalcifikacija, koju su ispitali Gveon (*Hye Mi Gweon*) i saradnici. Njihovim istraživanjem je obuhvaćeno 80 pacijentkinja sa mikrokalcifikacijama kategorije BI-RADS 4 ili BI-RADS 5, skraćeni MR protokol je obuhvatao jednu prekontrastnu i prvu postkontrastnu T1W sekvencu, T2W sekvencu sa supresijom masti i subtrakciju u postprocesingu. Zaključili su da skraćeni MR protokol ima značajnu dodatnu dijagnostičku vrijednost kod pacijentkinja sa suspektnim mikrokalcifikacijama na skrining mamografiji, što se prikazalo značajnim povećanjem PPV i potencijalnim smanjenjem broja nepotrebnih biopsija^[67].

U studiji Plaza (*Michael J. Plaza*) i saradnika je ispitana je uloga skraćenog MR protokola u skriningu žena sa povećanim rizikom od karcinoma dojke sa prethodnim normalnim nalazom standardnog MR protokola i rezultati su pokazali da su rezultati skraćenog protokola komparativni rezultatima standardnog MR protokola. Skraćeni protokol je obuhvatao STIR, T1W prekontrastnu i prve dvije postkontrastne sekvence sa supresijom masti^[68].

6.2 Tehnički kvalitet pregleda

Slično kao u mamografiji, prvi korak u interpretaciji skraćenog MR protokola je procjena kvaliteta slike, što uključuje evaluaciju adekvatnog pozicioniranja, administraciju kontrasta, optimalnu tehniku i artefakte zbog pokreta.

Našim istraživanjem su obuhvaćene pacijentkinje koje su pravilno pozicionirane, što je esencijalno za izvođenje visoko kvalitetnog MR pregleda dojki. Pacijentkinje su bile namještene u položaj pronacije sa dojnama i bradavicama centriranim unutar namjenskih zavojnica za dojke, i na početku im je objašnjeno da je važno da im bude udobno tokom pregleda kako se ne bi pokretale tokom snimanja.

Vizuelnom procjenom nadležnog radiologa, intravenska administracija gadolinijumskog kontrastnog sredstva je bila uspješna, sa kontrastnim sredstvom prisutnim u srcu, krvnim sudovima i limfnim čvorovima, a saturacija masti je bila uniformna, čime su izbjegnute greške u interpretaciji zbog artefakata usljed neujednačene saturacije masti.

6.3 Skraćeni MR protokol

U našoj studiji nije pronađena razlika u senzitivnosti između skraćenog i standardnog MR protokola. Senzitivnost je iznosila 100% za oba protokola. Ovakav rezultat je u skladu sa podacima koji su već utvrđeni kroz ranije studije koje su pokazale visoku senzitivnost skraćenog i standardnog MR protokola koje su bile ekvivalentne^[38,43,48,69-71].

Visoka senzitivnost MR pregleda dojki sa primjenom kontrasta se temelji na detekciji karcinoma na osnovu njegovog postkontrastnog pojačanja intenziteta signala koje će biti brže i jače u odnosu na okolno fibroglandularno tkivo dojke, a koje nastaje zbog izražene angiogeneze i povećane propustljivosti krvnih sudova kod invazivnih karcinoma^[56].

Kada invazivni karcinomi dojke rastu preko veličine od par milimetara on nema dovoljno nutrijenata za rast, odnosno njihove metaboličke potrebe za kiseonikom i nutrijentima prevazilaze količinu obezbijeđenu difuzijom kroz normalne krvne sudove fibroglandularnog tkiva. Razlika između potreba i isporuke se povećava sa rastom tumora i uzrokuje formiranje novih krvnih sudova ili stvaranje izdanaka postojećih kapilara u peritumorskoj stromi – proces koji se naziva angiogeneza ili neoangiogeneza. Ovaj proces

dovodi do stvaranja krvnih sudova koji su propustljivi, zbog čega gadolinijumska kontrastna sredstva mogu lako da ekstravaziraju iz krvnih sudova i nakupljaju se u stromi. Njihove paramagnetne osobine skraćuju T1 vrijeme relaksacije u okolnom tkivu i tako pojačavaju intenzitet signala na T1 sekvencama, što predstavlja osnovu za MR detekciju karcinoma dojke i postavljanje diferencijalne dijagnoze. Međutim, pojačanje signala nije u linearnoj zavisnosti od lokalne koncentracije kontrastnog sredstva, na njega utiču i drugi faktori kao što su T1 vrijeme relaksacije različitih tkiva, stepen difuzije kontrastnog sredstva i drugi faktori^[19,72].

S obzirom da postoji značajno preklapanje u kinetici benignih i malignih lezija, tj. da neke maligne lezije imaju benigne kinetičke karakteristike i obratno, interpretacija MR pregleda se uvijek primarno zasnivala na morfologiji lezije i njenoj internoj kompoziciji tj. građi. Zbog toga gubitak informacija o kinetici lezija na skraćenom protokolu ne bi trebalo da ima značajan uticaj na senzitivnost skraćenog protokola^[56].

Prema istraživanju koje je sproveo EUSOBI, od svih dijagnostičkih informacija na MR pregledu dojki, najrelevantnijom se u daleko najvećem broju slučajeva smatra morfologija, i to i kod radiologa sa dugogodišnjim iskustvom i kod onih koji su manje iskusni ($p > 0.566$)^[65].

S obzirom da invazivni karcinomi klasično imaju intenzivno, a benigne lezije blago rano PKPIS-a, i da se optimalan kontrast između karcinoma i njegove okoline u dojci postiže u ranoj postkontrastnoj fazi^[56], u našem istraživanju skraćeni protokol je obuhvatao jednu T1W prekontrastnu i prvu postkontrastnu T1W akviziciju, te njihovu subtrakciju i MIP u postprocesingu.

Analizom MIP slike skraćenog protokola stekao se uvid u nivo pozadinskog postkontrastnog pojačanja normalnog fibroglandularnog tkiva dojke i da li se unutar fibroglandularnog tkiva izdvaja lezija koja zahtijeva dodatnu analizu.

Analizom podataka našeg istraživanja utvrđeno je da su sve maligne lezije, njih 48, uočene na MIP slici skraćenog protokola, što je potvrđeno i ostalim sekvencama skraćenog protokola i lezije su okarakterisane kao BI-RADS 4 ili BI-RADS 5.

Od ukupnog broja lezija (95 lezija) koje su analizirane ovim istraživanjem, njih 10 nije uočeno na MIP slici skraćenog protokola. Sve su bile PH benigne i to prema PH nalazu: jedna

nodularna sklerozirajuća adenoza, jedna papilomatoza, kod pet pacijentkinja fibrocistične promjene, kod dvije fibroadenom, jedna sa nalazom duktektazije.

Kod jedne od tih pacijentkinja lezija nije uočena ni na osnovnim serijama skraćenog protokola. Radilo se o pacijentkinji koja je imala mamografski verifikovane i opisane suspektne mikrokalcifikacije (BI-RADS 4b), a na MR pregledu su kod ove pacijentkinje promjene detektovane analizom kasnijih sekvenci dinamičkog protokola i okarakterisane kao *non-mass* lezija duktalne distribucije i heterogenog PKPIS-a, kategorija BI-RADS 4b. Patohistološki je dokazana papilomatoza. Kod ostalih pacijentkinja kod kojih lezije nisu uočene na MIP slici skraćenog protokola, promjene su uočene na osnovnim sekvencama skraćenog protokola, ali su pojedine imale jasnije karakteristike na kasnijim serijama dinamičkog protokola.

MIP slike ne moraju biti od dijagnostičke pomoći svaki put. Kao što mamografski denzitet dojke utiče na senzitivnost mamografije, stepen postkontrastnog pojačanja normalnog fibroglandularnog tkiva dojke (BPE) može uticati na senzitivnost MR pregleda dojki^[73]. Prema tome, ukoliko je izraženo BPE, potrebno je to napisati u nalazu, tako da se ukaže na razlog za potencijalno manju senzitivnost od one koja se očekuje od MR pregleda dojki^[19], jer izraženo pozadinsko postkontrastno pojačanje IS-a može maskirati leziju koja postkontrastno pojačava IS. Prednost skraćenog protokola je što je smanjeno maskiranje od strane BPE s obzirom da fibroglandularni parenhim dojki prati perzistentni kinetički obrazac postkontrastnog pojačanja intenziteta signala.

U našem istraživanju 81 pacijentkinja je imala minimalno i/ili blago pozadinsko postkontrastno pojačanje intenziteta signala (42 pacijentkinje minimalno i 39 blago), dok je 9 pacijentkinja imalo umjereno, a 5 značajno pozadinsko postkontrastno pojačanje normalnog fibroglandularnog tkiva dojki. Ni značajno BPE nije uticalo na detekciju malignih lezija, sve maligne lezije su evidentirane kao BI-RADS 4 ili 5 i kod pacijentkinja sa izraženim i umjerenim BPE.

Subtraksijske slike generalno prikazuju samo zone koje su postkontrastno pojačale intenzitet signala, dok na postkontrastnim T1W sekvencama visok intenzitet signala može biti zbog postkontrastnog pojačanja intenziteta signala, a i zbog toga što neke promjene kao što su proteinski debris ili hemoragija, mogu imati prirodno visok T1W intenzitet signala. Međutim, ukoliko se pacijentkinja pomjeri tokom pregleda, subtrakcija može dati povišen signal

uzrokovao greškom koja se javlja u poziciji gdje nema tačnog poklapanja pre- i postkontrastnih slika. U tim slučajevima MIP će biti „svijetao“ i ne može se koristiti u dijagnostičke svrhe, ali se trebaju analizirati pre- i postkontrastne slike. Tako da ukoliko postoji visok IS na subtrahovanim slikama, uvijek se moraju analizirati i korespondirajuće nesubtrahovane slike, da bismo bili sigurni da lezije koje vidimo na subtrahovanim slikama nisu uzrokovane artefaktima zbog pokreta^[56].

Dok je senzitivnost bila ista, specifičnost skraćenog i standardnog protokola u našoj studiji se međusobno razlikovala, i iznosila je 72,3% za standardni protokol i 51,1% za skraćeni protokol. Ovi podaci su također u skladu sa već ranije objavljenim studijama, u kojima specifičnost skraćenog protokola ima širok raspon i iznosi 30-94%, što može biti uzrok nepotrebnih hirurških intervencija^[74,75].

U nekim studijama je specifičnost skraćenog MR protokola bila značajno veća od specifičnosti u našem istraživanju i iznosila je i do 97%. Međutim, te studije su urađene samo kao skrining studije, i to kod žena sa umjerenim ili visokim rizikom^[38,43,71,76] ili kao studija koja je obuhvatala pacijentkinje koje su imale poznati, dokazani karcinom dojke^[45,48].

Mosketa (*Moschetta*) i saradnici su također u svom istraživanju utvrdili visoku specifičnost skraćenog protokola (91%), ali je njihovim istraživanjem obuhvaćen veliki broj pacijentkinja (470) i skraćeni MR protokol je obuhvatao veći broj sekvenci (STIR, T2 TSE, prekontrastnu, postkontrastnu seriju 3 minute poslije aplikacije kontrasta i MIP), pa je posljedično i duže trajao^[42].

U nekim studijama je utvrđeno da se *low-grade* invazivni karcinomi i *in situ* duktalni karcinom (DCIS), ne vide na skraćenom protokolu, npr. oko 60% lezija koje se nisu prikazale u studiji koju su radili Mango i saradnici su bile DCIS^[77]. Zato se sada otvara pitanje da li su skraćenim protokolom prikazani karcinomi koji su biološki aktivni, a nisu prikazani oni koji su manje biološki značajni, što i dalje ostaje predmet istraživanja. U našem istraživanju je kod 5 pacijentkinja dijagnostikovano intermedijarni i DCIS visokog gradusa koji je bio udružen sa invazivnim karcinomom tj. njegovim fokusima, tako da je u smislu analize uloge skraćenog MR protokola u detekciji DCIS potrebno dodatno istraživanje.

6.4 Skraćeni MR protokol u kombinaciji sa T2W sekvencom

Kada smo našem skraćenom protokolu koji se sastojao od jedne prekontrastne i prve postkontrastne studije, te njihove subtrakcije i MIP, pridružili i T2W sekvencu, specifičnost je značajno porasla, na 70,2%. Ovakav podatak je očekivan, jer je iz ranijih studija poznato da je T2W sekvenca morfološka sekvenca, da poboljšava karakterizaciju lezije i pokazala se korisnom u razlikovanju benignih od malignih lezija^[60,78-80].

U retrospektivnoj studiji koju su objavili Grim i saradnici tri radiologa specijalizovana za imidžing dojki, sa 7-14 godina iskustva, analizirali su dva skraćena protokola i poredili ih sa standardnim. Prvi skraćeni protokol je obuhvatao T2W prekontrastnu sekvencu sa saturacijom masti, T1W prekontrastnu i prvu postkontrastnu seriju, i specifičnost nije bila ista kod svih radiologa koji su očitavali preglede, iznosila je od 31% do 69%, tj. 52% sveukupno, dok je za drugi skraćeni protokol koji se sastojao od prvog skraćenog protokola i druge postkontrastne serije specifičnost bila 25% do 67%, odnosno 45% ukupno. Za standardni MR protokol specifičnost je u ovoj studiji iznosila 39% do 58%, odnosno cjelokupna 52%^[46].

S obzirom da bi skraćeni protokol mogao uslovno značiti i češće kontrole ili biopsije u odnosu na standardni protokol, uključivanje T2W sekvence u skraćeni protokol bi mogao biti od značaja u smislu smanjenja broja nepotrebnih kontrola i/ili biopsija. To se pokazalo i u našem istraživanju, gdje je najveća razlika primijećena u broju preporučenih biopsija. Skraćenim protokolom je na osnovu BI-RADS kategorije 4 i 5 preporučena biopsija kod ukupno 71 pacijentkinje (BI-RADS 4 kod 39 pacijentkinja i BI-RADS 5 kod 32 pacijentkinje), dok se prema skraćenom protokolu u kombinaciji sa T2W sekvencom taj broj smanjio na 62 pacijentkinje (BI-RADS 4 kod 26 pacijentkinja i BI-RADS 5 kod 36 pacijentkinja). Pregledom po standardnom protokolu biopsija je preporučena kod 61 pacijentkinje (BI-RADS 4 kod 16 pacijentkinja i BI-RADS 5 kod 45 pacijentkinja).

Većina masa sa visokim intenzitetom signala na T2W sekvenci su benigne: ciste, miksoidni fibroadenom, masna nekroza, limfonodusi^[6,32]. Npr. ciste su malo nižeg signala u odnosu na ostalo tkivo dojke na T1W sekvenci zbog njihovog dužeg T1 vremena relaksacije, a zbog visokog sadržaja vode i posljedično dužeg T2 vremena relaksacije, ciste imaju veoma visok signal na T2W sekvenci, i na taj način se mogu razlikovati od malignih lezija^[1,3,6,30,44]. Inflamirane ciste u dojkama mogu imati tanko, uniformno, rubno pojačanje nakon aplikacije kontrasta i, u ovim slučajevima, intenzitet signala ciste je često nešto veći na T1W sekvenci

bez kontrasta, zbog proteinskog sadržaja ciste^[30]. Visok intenzitet signala na T2W sekvenci u istom dijelu lezije u kojem se na T1W sekvenci vidi postkontrastno pojačanje intenziteta signala je visoko sugestivno na benignu leziju^[24].

Međutim, T2W intenzitet signala nije pouzdan prediktor benignosti kod lezija sa iregularnim ili spikuliranim marginama^[50]. Neki rijetki tipovi karcinoma mogu imati visok intenzitet signala na T2W sekvenci, npr. mucinozni, medularni, papilarni, kao i nekrotični karcinomi^[6,32] što je bio slučaj i u našem istraživanju, gdje su ovi tipovi karcinoma jasno okarakterisani kao suspektne lezije na osnovu svoje morfologije skraćenim MR protokolom, a kombinacija sa T2W sekvencom na kojoj su lezije imale zone hiperintenziteta nije uticala na to da se smanji kategorija po BI-RADS klasifikaciji. Na T2W serijama se jasno vidi i edem, koji u dojci može nastati kao posljedica traume, postiradijaciono, ili kao posljedica venske ili limfatičke kongestije. Lezije sa edemom su češće maligne, a i smatra se lošim prognostičkim znakom kod pacijentkinja sa poznatim karcinomom^[30,32].

Hikok (*Heacock*) i saradnici su analizirali značaj T2W sekvence i pokazali da kada se doda T2W sekvenca nije bilo razlike u detekciji karcinoma, ali je vidljivost lezije značajno bolja. Međutim, ovakav rezultat bi se mogao objasniti i tim da je istraživanje urađeno za detekciju poznatog, prethodno biopsijom dokazanog, karcinoma dojke^[48].

Stral (*Strahle*) i saradnici su analizirali različite kombinacije protokola u evaluaciji 452 lezije od kojih su neke bile benigne, a neke maligne. Statistički najveću senzitivnost i specifičnost u detekciji karcinoma je pokazala kombinacija sekvenci u kojoj je bila T2W zajedno sa T1W prekontrastna, T1W prva i kasna postkontrastna^[81].

Mosketa i saradnici su analizirali 470 pacijentkinja i imali su za cilj da procijene dijagnostičku tačnost skraćenog protokola koji se sastojao od morfoloških sekvenci (STIR, T2W TSE), jedne prekontrastne i jedne postkontrastne T1W intermedijarne sekvence (3 min nakon aplikacije kontrasta), poredeći je sa standardnim protokolom, a koristeći patohistološki nalaz kao referencu. Pacijentkinje su imale različite indikacije za MR pregled sa ciljem evaluacije praktične primjene skraćenog protokola u svakodnevnoj praksi i da bi se izbjegla selekcija pacijentkinja u studiji. Istraživanjem su utvrdili da skraćeni protokol koji kombinuje morfološke i postkontrastnu sekvencu ima isti dijagnostički potencijal kao i standardni protokol za karakterizaciju lezija dojke kod pacijentkinja koje su upućene iz različitih razloga,

odnosno ne samo zbog skrininga, nego i za karakterizaciju lezija odnosno u svrhu rješavanja dijagnostičkog problema ili preoperativnog MR stejdžinga^[42].

Grim i saradnici su poredili dva skraćena MR protokola sa standardnim MR protokolom u skriningu žena sa visokim rizikom. Prvi skraćeni protokol se sastojao od prekontrastne T2W sekvence sa saturacijom masti, prekontrastne T1W i prve postkontrastne T1W sekvence. Drugi skraćeni protokol je uz navedeno obuhvatio i drugu postkontrastnu T1W sekvencu. Nije pronađena razlika u senzitivnosti dva skraćena protokola u poređenju sa standardnim MR protokolom, a dodavanje druge postkontrastne serije nije poboljšalo dijagnostičku pouzdanost^[46].

6.5 Skraćeni MR protokol u kombinaciji sa DWI sekvencom

Zbog ispitivanja uticaja gadolinijumskih kontrastnih sredstava i preporuka da se pretrage sa takvim kontrastnim sredstvima rade samo kada je to neophodno, u posljednje vrijeme se rade istraživanja nekontrastnih MR protokola.

DWI je nekontrastna MR tehnika kojom se mjeri kretanje molekula vode u tkivima, što se postiže upotrebom gradijenta (*b*-faktor) na T2W sekvencu, i na taj način se dobiju informacije o biološkim karakteristikama tumorskog tkiva. Maligne lezije pokazuju veću restrikciju difuzije u odnosu na benigne, zbog visoke celularnosti proliferativnih neoplazmi koja dovodi do višeg intenziteta signala na DWI^[32,58].

Kada smo analizirali naš skraćeni protokol u kombinaciji sa DWI sekvencom, specifičnost je porasla sa 51,1% na 68,1%, a broj biopsija preporučenih skraćenim protokolom je sa 71 (kod 39 pacijentkinja kategorija BI-RADS 4, i kod 32 pacijentkinje BI-RADS 5) smanjen na 63 kada se skraćenom protokolu doda DWI sekvenca (24 pacijentkinje BI-RADS 4 i 39 pacijentkinja BI-RADS 5), što je u skladu sa dosadašnjim istraživanjima.

U istraživanju koje su sproveli Čen (*Chen*) i saradnici ispitana su dva skraćena MR protokola. Prvi skraćeni protokol su činile subtrakcija i MIP prve postkontrastne sekvence, a drugi je uz to još obuhvatao i DWI. Istraživanje je urađeno kao skrining kod 365 žena koje imaju denzne dojke, a skraćeni protokoli su poređeni sa standardnim. Utvrđena je značajna razlika u specifičnosti između prvog i drugog skraćenog protokola, dok nije bilo razlike

između drugog skraćenog i standardnog protokola, čime su autori pokazali da postoji benefit od uvođenja DWI sekvence^[71].

Istraživanje nekondrastnog skraćenog MR protokola koji se sastojao od kombinacije DWI sa T1W i/ili T2W sekvencom je pokazalo da se tim skraćenim protokolom dobije senzitivnost slična ili viša od mamografije, ali se ne može porediti sa kontrastnim MR pregledom dojki. Međutim, DWI se pokazala korisnom u karakterizaciji lezija u sklopu kontrastnog MR pregleda dojki^[41].

Ograničenja DWI su detekcija invazivnog lobularnog karcinoma, mucinoznog karcinoma, invazivnih karcinoma koji se na MR pregledu prikazuju kao difuzno *non-mass* pojačanje, i lezije manje od 12mm što predstavlja problem npr. u skriningu gdje je cilj otkrivanje malih lezija u ranom stadijumu bolesti^[41,82]. Takođe postoji potreba da se definiše optimalan protokol za DWI, odnosno da se definiše optimalna *b*-vrijednost.

6.6 Standardni MR protokol i kinetičke karakteristike lezija

Prema podacima iz literature, prema dosadašnjim istraživanjima, standardni dinamički MR protokol koji kombinuje morfološke i kinetičke karakteristike lezija dojki je najsenzitivniji modalitet za detekciju karcinoma dojke, sa senzitivnošću i do 100%, dok je specifičnost manja, do 75 %^[61,83-85].

Standardni MR pregled dojki daje informacije o morfološkim i funkcionalnim karakteristikama patoloških promjena u dojkama. Pregled se zasniva na morfološko-dinamskom pristupu, karakterizacija lezija se bazira na kombinaciji analize morfologije lezije, internom signalu na prekontrastnim T2W i T1W sekvencama, i interpretaciji dinamičkog kontrastnog protokola odnosno na intenzitetu signala i kako se on mijenja tokom vremena nakon aplikacije kontrastnog sredstva^[56,86].

Standardni protokol se nije mijenjao tokom posljednje dvije decenije, a obavezno uključuje lokalizer, prekontrastnu T2W sekvencu sa ili bez saturacije masti, T1W prekontrastnu sekvencu bez saturacije masti, i prekontrastnu i multiple dinamičke postkontrastne T1W sekvence sa saturacijom masti tokom 5-7 minuta nakon iv. aplikacije kontrastnog sredstva, uz dodatne sekvence zavisno od protokola u određenoj ustanovi i od preferenci radiologa, tako da pregled traje i do 40 minuta^[37,56].

Neoangiogeneza većine invazivnih karcinoma dojke se obično odražava intenzivnim maksimalnim PKPIS-a u ranoj postkontrastnoj fazi (*wash-in*), što je poslije praćeno bržim vremenom ispiranja (vrijeme potrebno da se lezija oslobodi kontrastnog sredstva *wash-out*) ili platoom intenziteta signala. Nasuprot tome, benigne promjene kao i pozadinsko postkontrastno pojačanje normalnog fibroglandularnog tkiva dojke imaju perzistentno postkontrastno pojačanje intenziteta signala, odnosno postaće hiperintenzni tokom vremena [19,56].

Angiogena aktivnost nije patognomonična za maligna tkiva, može se naći i u drugim stanjima, uključujući inflamatorne promjene ili tokom zacjeljivanja rana. Uprkos činjenici da mnoge benigne i maligne promjene pojačavaju intenzitet signala na kontrastnim MR pregledima, njihove kinetičke osobine i morfološke karakteristike pomažu u sužavanju diferencijalne dijagnoze [19,87,88].

U našem istraživanju su potvrđeni poznati podaci iz literature da maligne lezije pokazuju izraženije inicijalno PKPIS-a u odnosu na benigne lezije, što je u našem istraživanju dokazano mjerenjem PKPIS-a u prvoj i u drugoj minuti. U prvoj minuti su maligne lezije imale prosječno PKPIS-a 73,06%, a benigne 39,15%, dok su u drugoj minuti maligne lezije imale prosječno PKPIS-a od 126,5%, a benigne 82,45%.

Takođe, prema podacima iz literature, u pravilu mnoge benigne lezije na MR pregledu dojki pokazuju kontinuirani tip krive postkontrastnog pojačanja intenziteta signala, maligni procesi pokazuju brzo ispiranje kontrasta (*wash-out* tip krive), dok se kriva tipa plato može vidjeti i kod benignih i kod malignih lezija [36]. Međutim, neke maligne lezije, kao što je DCIS (duktalni karcinom *in situ*) mogu dati kontinuirani tip krive, dok neke benigne lezije kao što su intramamarni limfonodusi, papilomi ili čak fibroadenomi mogu dati *wash-out* tip krive. Prema tome, tip krive postkontrastnog pojačanja treba uzeti u obzir kao pomoćnu informaciju u evaluaciji lezija dojki [19].

U skladu sa tim podacima su i podaci našeg istraživanja, odnosno nijedna maligna lezija nije imala kontinuirani tip krive, njih 39,58% su imale *wash-out* tip krive, dok ih je 60,42% imalo krivu tipa plato. Benigne lezije u našem istraživanju su dominantno imale kontinuirani tip krive, njih 72,34%, dok je 21,28% lezija imalo krivu tipa plato, a 3 lezije (6,38%) su imale *wash-out* tip krive.

Analiza osnovnih sekvenci skraćenog protokola, odnosno prekontrastne i prve postkontrastne T1W VIBRANT sekvence, je u našem istraživanju dala jasan uvid u tip lezije i njenu morfologiju, ali su margine u pojedinim slučajevima bile nešto jasnije na slikama dinamičkog protokola standardnog MR pregleda. To je u skladu sa podacima iz literature gdje se navodi da je morfologija lezije informativnija od kinetičkih karakteristika u razlikovanju benignih od malignih lezija, ali da je analiza margina slabija na skraćenom nego na standardnom protokolu zbog nedostatka ostalih serija, naročito u slučaju fokusa ili manjih *non-mass* lezija^[89].

U našem istraživanju se pokazala korisnom i dodatna postkontrastna akvizicija u sagitalnoj ravni koja daje dobar morfološki prikaz promjene, a asocira na MLO projekciju mamografije, uz napomenu da akvizicija snimaka obje dojke duže traje od akvizicije u aksijalnoj ravni i nemamo istovremeni prikaz obje dojke.

6.7 BI-RADS kategorije

Kada uporedimo BI-RADS kategorije skraćenog i standardnog protokola u našem istraživanju, najveća razlika između ova dva protokola je u kategoriji BI-RADS 4. Skraćenim protokolom je kao kategorija BI-RADS 4 klasifikovano 39 lezija (41.05%), a standardnim 16 lezija (16.84%). To praktično znači da skraćeni protokol dovodi do većeg broja nepotrebnih biopsija.

Ako skraćenom protokolu dodamo T2W sekvencu broj lezija klasifikovanih kao BI-RADS 4 se sa 39 smanjuje na 26 (27.37%), što je očekivano jer je T2W morfološka sekvenca i poboljšava karakterizaciju lezija. Od tih lezija, njih 4 ima jasnije, odnosno vrlo suspektne maligne karakteristike (BI-RADS 5), a 9 lezija jasnije benigne karakteristike (BI-RADS 3) i ne zahtijevaju biopsiju.

Od 39 lezija klasifikovanih kao BI-RADS 4 skraćenim protokolom, njih 13 je standardnim protokolom klasifikovano kao BI-RADS 5, odnosno bile su okarakterisane kao vrlo suspektne maligne promjene, i to pored T2W sekvence najviše zahvaljujući njihovim karakteristikama na DWI i njihovoj morfologiji i kinetici na slikama dinamičkog protokola, a njih 12 kao BI-RADS 3 i to pored T2W sekvence zahvaljujući morfologiji (tamne septe) i kinetičkim karakteristikama na sekvencama dinamičkog protokola, dok je jedna lezija

(patohistološki Masna nekroza) klasifikovana kao kategorija BI-RADS 3 na osnovu kinetičkih karakteristika i morfologiji na T1W sekvenci bez saturacije masti.

Kada se analizira ovakav rezultat, moguće objašnjenje za veći broj lezija okarakterisanih kao BI-RADS 4 skraćenim protokolom je da se više vremena posveti analizi raspoloživih slika skraćenog protokola da bismo bili sigurni u njihovu interpretaciju jer nam dodatne sekvence punog protokola nisu na raspolaganju, pa se tako na osnovu postavljanja najmanje sumnje na malignitet predlaže biopsija. Na primjer, u studiji koju je radio Grim vrijeme potrebno za interpretaciju skraćenog i standardnog protokola se nije razlikovalo^[46]. To posljedično može dovesti do većeg broja nepotrebnih biopsija, a njihov broj bi se značajno mogao smanjiti dodavanjem T2W sekvence skraćenom protokolu.

Našim istraživanjem je utvrđeno da standardnim protokolom nije smanjen broj lezija koje su okarakterisane kao BI-RADS 3 skraćenim protokolom, odnosno taj broj se čak i povećao sa 17 lezija (17.89%) skraćenim protokolom, na 27 lezija (28.42%) koje su okarakterisane kao BI-RADS 3 standardnim protokolom, a najveći uzrok tome je broj lezija kategorije BI-RADS 4 na skraćenom protokolu koje su standardnim protokolom klasifikovane kao BI-RADS 3. Šest lezija koje su skraćenim protokolom klasifikovane kao BI-RADS 3 su standardnim protokolom klasifikovane kao BI-RADS 2 i to 4 lezije na osnovu morfoloških karakteristika na T2W sekvenci, a dvije na osnovu morfologije i kinetičkih karakteristika na dinamičkoj studiji.

U studiji koju je radila Kul^[38] standardni protokol je poboljšao karakterizaciju lezija klasifikovane kao vjerovatno benigne (BI-RADS 3), više od jedne trećine BI-RADS 3 na skraćenom protokolu je standardnim protokolom postalo BI-RADS 2. Međutim, istraživanje je rađeno kao skrining, a ne dijagnostička studija i u njemu su učestvovali ekspertske radiolozi sa preko 800 MR pregleda godišnje koji i lezije koje su po svojim morfokinetičkim karakteristikama vjerovatno fibroadenomi klasifikuju kao BI-RADS 2, tako da komparacija rezultata nije primjenjiva.

Mnoge benigne/*border-line* lezije u dojci se nekad teško mogu razlikovati od malignih promjena. Takve promjene, kao npr.fibrocistično izmijenjena dojka, fibroadenomi, sklerozirajuća adenoza, atipična duktalna hiperplazija, lobularni karcinom *in situ* (LCIS) i papilomi, mogu imati karakteristike postkontrastnog pojačanja koje je teško razlikovati od malignih lezija. Ako su ove benigne promjene inicijalno opisane na MR pregledu, trebalo bi

da se uradi komparacija sa standardnim pregledima dojki, odnosno mamografijom i/ili *second look* ultrazvučnim pregledom. Ukoliko to ne razriješi diferencijalno-dijagnostički problem, savjetuje se MR vođena biopsija ili kontrolni MR pregled za 6 mjeseci^[19].

6.8 Vrijeme potrebno za snimanje dojki

Multiple sekvence koje se koriste pri standardnom MR pregledu dojki dovode do dugog vremena akvizicije i posljedično dugog vremena koje je potrebno za njihovu interpretaciju^[41,46]. Standardni MR pregled dojki generiše oko 1200 slika^[38,43], i zauzima MR sistem oko 30 do 60 minuta, zavisno od protokola^[38].

Najveća prednost skraćenog MR protokola je kraće vrijeme potrebno da se izvede MR pregled u poređenju sa standardnim MR pregledom. Iako dužina trajanja skraćenog protokola nije ista u studijama jer su i skraćeni protokoli različito koncipirani, odnosno nisu standardizovani, ne podrazumijevaju iste sekvence, generalno za skraćeni MR protokol je potrebno manje vremena u odnosu na standardni^[90]. Dužina trajanja skraćenog protokola se u studijama kreće od 3 do 10 minuta^[38,42].

U našem istraživanju smo za početak vremena snimanja odredili vrijeme kada je pacijentkinja pravilno pozicionirana i inženjer radiologije započinje sa akvizicijom slika. Vrijeme je zabilježeno za svaku sekvencu posebno i to računajući od početka akvizicije slika jedne sekvence do početka akvizicije slika sljedeće sekvence, obuhvatajući vrijeme tranzicije između sekvenci. Skraćeni protokol je prosječno trajao 5 minuta, tačnije 314.23 ± 4.77 sekundi, a prosječna dužina akvizicije slika standardnim protokolom je u našem istraživanju bila 30 minuta (1805.6 ± 29.78 sekundi). Od svih sekvenci standardnog protokola u našem istraživanju najduže je trajala akvizicija slika DWI sekvence.

U istraživanju Harvi (*Harvey*) i saradnika^[43], u kojem su korištene iste sekvence za skraćeni protokol kao u našem istraživanju, prosječna dužina trajanja MR pregleda je 4,4 minute, dok je prosječna dužina trajanja njihovog standardnog protokola 23,2 minute.

Kada smo našem skraćenom protokolu pridružili T2W sekvencu, ukupna dužina trajanja takvog pregleda je približno 9 minuta, a kada smo pridružili DWI sekvencu oko 11minuta.

Hikok i saradnici su u svom istraživanju ispitivali skraćeni protokol koji odgovara našem skraćenom protokolu zajedno sa T2W sekvencom, i prosječno vrijeme akvizicije je iznosilo oko 12 minuta, dok je njihov standardni protokol trajao 35 minuta^[48].

U istraživanju koje su sprovedi Grim i saradnici je navedeno da je prosječno ukupno vrijeme u „magnetu“ po pacijentkinji iznosilo oko 30 minuta, od toga je vrijeme samog skeniranja bilo 20 minuta, sa navedenom dužinom trajanja snimanja za svaku sekvencu posebno. Jedna od varijanti njihovog skraćenog protokola je podrazumijevala iste sekvence kao skraćeni protokol našeg istraživanja plus T2W sekvenca, i dužina trajanja takvog skraćenog protokola, iznosi oko 11 minuta^[46].

Skraćenim MR protokolom se dobije manji broj slika, što je povoljno i za PACS i sisteme za skladištenje slika. Korištenjem skraćenog protokola se, prema podacima iz literature, generiše oko 76% manje slika po MR pregledu, što smanjuje troškove čuvanja slika i omogućava brže „povlačenje“ slika, što interpretaciju čini efikasnijom^[43].

Skraćeni protokol je bolji za pacijentkinje jer skraćuje vrijeme koje je potrebno da pacijentkinje provedu u skeneru, što bi moglo dovesti i do manjeg pokretanja tokom pregleda, a posljedično i do boljeg kvaliteta slike. Takođe je korisno za one pacijentkinje koje teže podnose MR pregled, kao što su žene koje pate od klaustrofobije ili bola tokom položaja pronacije.

7. ZAKLJUČCI

1. Senzitivnost skraćenog protokola magnetne rezonance u dijagnostici lezija u dojci je jednaka senzitivnosti standardnog protokola.
2. Specifičnost skraćenog protokola magnetne rezonance u dijagnostici lezija u dojci je manja od specifičnosti standardnog protokola.
3. Specifičnost skraćenog protokola magnetne rezonance u dijagnostici lezija u dojci se povećava u kombinaciji sa T2W sekvencom.
4. Specifičnost skraćenog protokola magnetne rezonance u dijagnostici lezija u dojci se povećava u kombinaciji sa DWI sekvencom.
5. Vrijeme potrebno za snimanje dojki skraćenim MR protokolom je značajno manje od vremena potrebnog za snimanje dojki standardnim MR protokolom.
6. Vrijeme potrebno za snimanje dojki skraćenim MR protokolom u kombinaciji sa T2W sekvencom je značajno manje od vremena potrebnog za snimanje dojki standardnim MR protokolom.
7. Vrijeme potrebno za snimanje dojki skraćenim MR protokolom u kombinaciji sa DWI sekvencom je značajno manje od vremena potrebnog za snimanje dojki standardnim MR protokolom.

8. LITERATURA

1. Hendrick RE. Breast MRI: Fundamentals and technical aspects. Springer, New York 2008.
2. Milošević Z, Spasić N. Magnetna rezonancija dojki-dometi i perspektive kliničke primene. Srpski arhiv za celokupno lekarstvo 2004; 132:7-8.
3. Fischer U. Practical MR Mammography: high-resolution MRI of the breast. 2nd edition. Thieme 2012.
4. Lauterbur PC. Image formation by induced local interactions: Examples employing nuclear magnetic resonance. Nature 1973.
5. Mansfield P, Morris PG, Ordidge R, Coupland RE, Bishop HM, Blamey RW. Carcinoma of the breast imaged by nuclear magnetic resonance (NMR). Br J Radiol 1979; 52:242-243.
6. Tabar L. Imaging of the breast-technical aspects and clinical implication. InTech 2012.
7. Heywang SH, Hahn D, Schmidt H, Krischke I, Eiermann W, Bassermann R, et al. MR imaging of the breast using Gadolinium-DTPA. J Comput Assist Tomogr. 1986; 10:199-204.
8. Lehman CD, Schnall MD. Imaging in breast cancer: Magnetic resonance imaging. Breast Cancer Research 2005, 7:215-219
9. Kaiser WA, Zeitler E. MR imaging of the breast: fast imaging sequences with and without Gd-DTPA-preliminary observations. Radiology 1989; 170:681-686.
10. Kuhl CK, Schild HH. Dynamic image interpretation of MRI of the breast. Journal of magnetic resonance imaging 2000; 12:965-974.
11. Tozaki M. Interpretation of breast MRI: Correlation of kinetic and morphological parameters with pathological findings. Magnetic resonance in medical sciences 2004; 3(4):189-197.
12. Harms S, Flamig DP, Hesley KL, Meiches MD, Jensen RA, Evans WP, et al. MR imaging of the breast with rotating delivery of excitation off resonance:clinical experience with pathologic correlation. Radiology 1993; 187:493-501.

13. Kuhl CK, Mielcareck P, Klaschik S et al. Dynamic breast MR imaging:are signal intensity time course data useful for differential diagnosis of enhancing lesions? Radiology 1999; 211:101-110.
14. Orel SG, Schnall MD, LiVolsi VA, Troupin RH. Suspicious breast lesions: MR imaging with radiologic-pathologic correlation. Radiology 1994; 190:485-493.
15. Kinkel K, Helbich T, Essermann LJ, Barclay J, Schwerin EH, Sickles EA, et al. Dynamic high spatial resolution MR imaging of suspicious breast lesions:diagnostic criteria and interobserver variability. AJR 2000; 175:35-43.
16. Ikeda DM, Hylton NM, Kinkel K, Hochman MG, Kuhl CK, Kaiser WA, et al. Development, standardization, and testing of a lexicon for reporting contrast-enhanced breast magnetic resonance imaging studies. J Magn Reson Imaging 2001; 13:889-895.
17. Schnall MD, Ikeda DM. Lesion diagnosis working group on breast MR. J Magn Reson Imaging 1999; 10:982-990.
18. Morris EA, Comstock CE, Lee CH, et al. ACR BI-RADS Magnetic Resonance Imaging. In:ACR BI-RADS Atlas, Breast Imaging Reporting And Data System. Reston, VA, American College of Radiology 2013.
19. Djilas-Ivanovic D, Breast Chapter. U: Abdominal-Pelvic MRI, ed. R.Semelka, Wiley, USA 2010.
20. American College of Radiology. Breast Magnetic Resonance Imaging (MRI) Accreditation Program Requirements 2015.
21. Walters M, Nadalo L. MRI Breast Clinical Indications: A Comprehensive Review. J Am Osteopath Coll Radiol 2013; 2(1):1-17.
22. Biganzoli L, Cardoso F, Beishon M, Cameron D, Cataliotti L, Coles CE, et al. The requirements of a specialist breast centre. The Breast 2020; 51:65-84.
23. American College of Radiology. ACR practice parameter for the performance of contrast-enhanced magnetic resonance imaging (MRI) of the breast 2018. Available at:<https://www.acr.org/-/media/acr/files/practice-parameters/mr-contrast-breast.pdf> Accessed on 2nd February 2022.

24. Mango V, Rahbar H, Wynn R, Friendlander L, Ha R. Breast MRI Basics In: Ha R, Comstock CE, Morris EA. Breast MRI Teaching Atlas. 1st edition. Springer, New York 2017.
25. Delfaut EM, Beltran J, Johnson G, Rousseau J, Marcandise X, Cotten A. Fat Supression in MR Imaging: Techniques and Pitfalls. RadioGraphics 1999; 19:373-382.
26. Esserman L, Wolverton D, Hylton N. Magnetic resonance imaging for primary breast cancer management: current role and new applications. Endocrine-Related Cancer 2002; 9:141-153.
27. Park MJ, Cha ES, Kang BJ, Ihn YK, Baik JH. The role of diffusion-weighted imaging and the apparent diffusion coefficient (ADC) values for breast tumors. Korean J Radiol 2007; 8:390-396.
28. Morris EA, Liberman L. Breast MRI: diagnosis and intervention. Springer 2005.
29. Karellas A, Vedantham S. Breast cancer imaging: A perspective for the next decade. Medical Physics 2008; 35 (11): 4878-4897.
30. Westra C, Dialani V, Mehta TS, Eisenberg RL. Using T2-weighted sequences to more accurately characterize breast masses seen on MRI. AJR 2014; 202:W183-W190.
31. Kijowski R, Farber J, Medina J, Morrison W, Ying J, Buckwalter K. Comparison of Fat-Supresses T2-Weighted Fast Spin-Echo Sequence and Modified STIR Sequence in the Evaluation of the Rotator Cuff Tendon AJR. 2005; 185:371-378.
32. Mann RM, Cho N, Moy L. Breast MRI: State of the art. Radiology 2019; 00:1-18.
33. Partridge S, McDonald E. Diffusion weighted MRI of the breast: Protocol optimization, guidelines for interpretation, and potential clinical applications. Magn Reson Imaging Clin N Am 2013; 21(3):601-624
34. Belli P, Constantini M, Bufi E, Magistrelli A, La Torre G, Bonomo L. Diffusion-weighted imaging in breast lesion evaluation. Radiol med 2010; 115:51-69
35. Abdulghaffar W, Tag-Aldeen MM. Role of diffusion-weighted imaging (DWI) and apparent diffusion coefficient (ADC) in differentiating between benign and malignant breast lesions. The Egyptian Journal of Radiology and Nuclear Medicine 2013; 44:945-951.

36. American College of Radiology. Breast Imaging Reporting and Data System Atlas (BI-RADS Atlas). Reston, VA: American College of Radiology 2003.
37. Milon A, Vande Pere S, Poujol J, Trop I, Kermarrec E. Abbreviated breast MRI combining FAST protocol and high temporal resolution (HTR) dynamic contrast enhanced (DCE) sequence. *European Journal of Radiology* 2019; 117:199-208.
38. Kuhl C, Schradin S, Strobel K, Schild HH, Hilgers RD, Bieling HB. Abbreviated Breast Magnetic Resonance Imaging (MRI): First Postcontrast Subtracted Images and Maximum-Intensity projection-A Novel Approach to Breast Cancer Screening With MRI. *J Clin Oncol* 2014; 32(22):2304-2310.
39. Baxter GC, Selamoglu A, Mackay JW, Bond S, Gray W, Gilbert FJ. A meta-analysis comparing the diagnostic performance of abbreviated MRI and a full diagnostic protocol in breast cancer. *Clin Radiol* 2021 Feb; 76(2).
40. Greenwood H. Abbreviated protocol breast MRI: The past, present and future. *Clinical Imaging* 2019; 53:169-173
41. Heacock L, Lewin AA, Toth HK, Moy L, Reig B. Abbreviated MR Imaging for Breast Cancer. *Radiol Clin North Am* 2021; 59(1):99-111.
42. Moschetta M, Telegrafo M, Rella L, Ianora AAS, Angelelli G. Abbreviated Combined MR Protocol: A New Faster Strategy for Characterizing Breast Lesions. *Clin Breast Cancer* 2016.
43. Harvey SC, DiCarlo PA, Lee B, Obadina E, Sippo D, Mullen L. An abbreviated protocol for high-risk screening breast MRI saves time and resources. *J Am Coll Radiol* 2016; 13(4):374-80.
44. Fischer U, Korthaner A, Baum F, Luftner-Nagel S, Heyden D, Marten-Engelke K. Short first-pass MRI of the breast. *Acta Radiologica* 2012; 53:267-269.
45. Mango V, Morris E, Dershaw D, Abramson A, Fry C, Moskowitz CS, et al. Abbreviated protocol for breast MRI: Are multiple sequences needed for cancer detection? *Eur J Radiol* 2015; 84(1):65-70.
46. Grimm LJ, Soo MS, Yoon S, Kim C, Ghate SV, Johnson KS. Abbreviated Screening Protocol for Breast MRI: A feasibility study. *Acad Radiol* 2015:1-6.

47. Oldrini G, Derraz I, Salleron J, Marchal F, Henrot P. Impact of an abbreviated protocol for breast MRI in diagnostic accuracy. *Diagn Interv Radiol* 2018; 24:12-16.
48. Heacock L, Melsaether AN, Heller SL, Gao Y, Pysarenko KM, Babb JS, et al. Evaluation of a known breast cancer using an abbreviated breast MRI protocol: correlation of imaging characteristics and pathology with lesion detection and conspicuity. *Eur J Radiol* 2016; 85:815-823
49. Mann RM, Kuhl CK, Kinkel K, Boetes C. Breast MRI: guidelines from the European Society of breast imaging. *Eur Radiol* 2008: 1307-1318.
50. Macura KJ, Ouwerkerk R, Jacobs MA, Bluemke DA. Patterns of enhancement on breast MR images: interpretation and imaging pitfalls. *Radiographics* 2006; 26: 1719-1734.
51. Wu et al. Breast MRI contrast enhancement kinetics of normal parenchyma correlate with presence of breast cancer. *Breast Cancer Research* 2016; 18:76
52. GLOBOCAN 2020 Available at: <https://gco.iarc.fr/> Accessed on 2nd February 2022.
53. Registar za rak Republike Hrvatske. Incidenca raka u Hrvatskoj 2019. Hrvatski zavod za javno zdravstvo, Zagreb 2021.
54. Registar za rak u centralnoj Srbiji. Incidenca i mortalitet od raka u centralnoj Srbiji. Institut za zaštitu zdravlja Srbije “Dr Milan Jovanović Batut”, Beograd 2017.
55. Javna zdravstvena ustanova Institut za javno zdravstvo. Zdravstveno stanje stanovništva Republike Srpske u 2019.godini. JZU Institut za javno zdravstvo, Republika Srpska.
56. Comstock CE, Kuhl CK. *Abbreviated MRI of the Breast. A practical Guide.* Thieme Medical Publishers Inc 2018.
57. Comstock CE, Gatsonis C, Newstead GM, Snyder BS, Gareen IF, Bergin JT, et al. Comparison of Abbreviated Breast MRI vs Digital Breast Tomosynthesis for Breast Cancer Detection Among Women With Dense Breasts Undergoing Screening. *JAMA* 2020; 323(8):746-756.
58. Deike-Hofmann K, Koenig F, Paech D, Dreher C, Delorme S, Schlemmer HP, et al. Abbreviated MRI Protocols in Breast Cancer Diagnostics. *J Magn Reson Imaging* 2019; 49(3):647-658.

59. Oldrini G, Fedida B, Poujol J, Felblinger J, Trop I, Henrot P, et al. Abbreviated breast magnetic resonance protocol: Value of high-resolution temporal dynamic sequence to improve lesion characterization. *Eur J Radiol* 2017.
60. Ko ES, Morris E. Abbreviated Magnetic Resonance Imaging for Breast Cancer Screening: Concept, Early Results, and Considerations. *KJR* 2019.
61. Orel SG, Schnall MD. MR Imaging of the breast for the detection, diagnosis, and staging of breast cancer. *Radiology* 2001; 220(1):13-30.
62. Kuhl CK. Abbreviated breast MRI for screening women with dense breast: the EA1141 trial. *Br J Radiol* 2018; 90:20170441.
63. Mann RM, Van Zelst JCM, Vreeman S, Mus RDM. Is Ultrafast or Abbreviated Breast MRI Ready for Prime Time? *Current Breast Cancer Reports* 2019; 11:9-16.
64. Chhor CM, Mercado CL. Abbreviated MRI Protocols: Wave of the Future Breast Cancer Screening. *AJR* 2017; 208:284-289.
65. Clauser P, Mann R, Athanasiou A, Prosch H, Pinker K, Dietzel M et al. A survey by the European Society of Breast Imaging on the utilisation of breast MRI in clinical practice. *Eur Radiol* 2018; 28:1909-1918.
66. Merckel LG, Verkooijen HM, Peters NHGM, Mann RM, Veldhuis WB, Storm RK, et al. The Added Diagnostic Value of Dynamic Contrast-Enhanced MRI at 3.0T in Nonpalpable Breast Lesions. *PloS ONE* 2014; 9(4):e9423
67. Gweon HM, Eun NL, Youk JH, Jeong J, Bae SJ, Ahn SG, et. al. Added value of abbreviated breast magnetic resonance imaging for assessing suspicious microcalcification on screening mammography-a prospective study. *Eur Radiol* 2022; 32:815-821.
68. Plaza MJ, Perea E, Sanchez-Gonzalez MA. Abbreviated screening breast MRI in women at higher-than-average risk for breast cancer with prior normal full protocol MRI. *Journal of Breast Imaging* 2020; 2(4):343-351.
69. Romeo V, Cuocolo R, Liuzzi R, Riccardi A, Accurso A, Acquiva A, et al. Preliminary Results of a Simplified Breast MRI protocol to Characterize Breast Lesions: Comparison with a Full Diagnostic Protocol and a Review of the Current Literature. *Acad Radiol* 2017; 24(11):1387-1394.

70. Petrillo A, Fusco R, Sansone M, Cerbone M, Filice S, Porto A, et al. Abbreviated breast dynamic contrast-enhanced MR imaging for lesion detection and characterization: the experience of an Italian oncologic center. *Breast Cancer Res Treat* 2017; 164(2):401-410.
71. Chen SQ, Huang M, Shen YY, Liu CL, Xu CX. Abbreviated MRI protocols for Detecting Breast Cancer in Women with Dense Breasts. *Korean J Radiol* 2017; 18(3):470-475.
72. Mann RM, Kuhl CK, Moy L. Contrast-Enhanced MRI for Breast Cancer Screening. *J Magn Reson Imaging* 2019; 50:377-390.
73. Uematsu T, Kasami M, Watanabe J. Does the degree of background enhancement in breast MRI affect the detection and staging of breast cancer. *Eur Radiol* 2011; 21:2261-2267.
74. Van Goethem M, Schelfout K, Dijckmans L, Van Der Auwera JC, Weyler J, Verslegers I, et al. MR mammography in the pre-operative staging of breast cancer in patients with dense breast tissue: comparison with mammography and ultrasound. *Eur Radiol* 2004; 14: 809-816.
75. Machida Y, Shimauchi A, Kanemaki Y, Igarashi T, Harada M, Fukuma E. Feasibility and potential limitations of abbreviated breast MRI: an observer study using an enriched cohort. *Breast Cancer* 2017; 24(3):411-419.
76. Panigrahi B, Mullen L, Falomo E, Panigrahi B, Harvey S. An Abbreviated Protocol for High-risk Screening Breast Magnetic Resonance Imaging: Impact on Performance Metrics and BI-RADS Assessment. *Acad Radiol* 2017; 24(9):1132-1138.
77. Heller SL, Moy L. MRI Breast Cancer Revisited. *J Magn Reson Imaging* 2019.
78. Choi BH, Choi N, Kim MY, Yang J-H, Yoo YB, Jung HK. Usefulness of abbreviated breast MRI screening for women with a history of breast cancer surgery. *Breast Cancer Res Treat* 2018; 167(2):495-502.
79. Ballesio L, Savelli S, Angeletti M, Porfiri LM, D'Ambrosio I, Maggi C, et al. Breast MRI: Are T2 IR sequences useful in the evaluation of breast lesions? *Eur J Radiol* 2009; 71(1):96-101.

80. Kuhl CK, Klaschik S, Mielcarek P, Gieseke J, Waldermann E, Schild HH. Do T2-Weighted Pulse Sequences Help With the Differential Diagnosis of Enhancing Lesions in Dynamic Breast MRI? *J Magn Reson Imaging* 1999; 9(2):187-196.
81. Strahle DA, Pathak DR, Sierra A, Saha S, Strahle C, Devisetty K. Systematic development of an abbreviated protocol for screening breast magnetic resonance imaging. *Breast Cancer Res Treat* 2017; 162(2):283-295.
82. Shin HJ, Lee SH, Park VY, Yoon JH, Kang BJ, Yun BL et al. Diffusion-Weighted Magnetic Resonance Imaging for Breast Cancer Screening in High-Risk Women: Design and Imaging Protocol of a Prospective Multicenter Study in Korea. *J Breast Cancer* 2021; 24(2):218-228.
83. Leithner D, Moy L, Morris EA, Marino MA, Helbich TH, Pinker K. Abbreviated MRI of the Breast: Does It Provide Value? *J Magn Reson Imaging* 2019; 49:85-100.
84. Milosevic ZC, Nadrljanski MM, Milovanovic ZM, Gusic NZ, Vucicevic SS, Radulovic OS. Breast dynamic contrast enhanced MRI: fibrocystic changes presenting as a non-mass enhancement mimicking malignancy. *Radiol Oncol* 2017; 51(2):130-136.
85. Millet I, Pages E, Hoa D, Merigeaud S, Curros Doyon F, Prat X, et al. Pearls and pitfalls in breast MRI. *The British Journal of Radiology* 2012; 85:197-207.
86. Fusco R, Di Marzo M, Sansone C, Sansone M, Petrillo A. Breast DCE-MRI: lesion classification using dynamic and morphological features by means of multiple classifier system. *European Radiology Experimental* 2017; 1:10.
87. Lee-Felker S, Joines M, Storer L, Li B, DeBruhl N, Sayre J, et al. Abbreviated Breast MRI for Estimating Extent of Disease in Newly Diagnosed Breast Cancer. *Journal of Breast Imaging* 2020; 2(1):43-49.
88. Enriquez L, Listinsky J. Role of MRI in breast cancer management. *Cleveland Clinic Journal of Medicine* 2009; 76 (9): 525-532.
89. Gao Y, Heller SL. Abbreviated and Ultrafast Breast MRI in Clinical Practice. *Radiographics* 2020; 40:1507-1527.
90. Pham R, Marshall H, Plecha D. Abbreviated Protocol Breast MRI. *AJR* 2020; 215:1-5.

Mr sc. med. dr Dragana Roganović

Zavod za kliničku radiologiju

Univerzitetski klinički centar Republike Srpske

Ulica 12 beba bb

Mob.tel. 065/988-139

B I O G R A F I J A

Ime (ime oca) prezime: Dragana (Savo) Roganović

Datum i mjesto rođenja: 30.11.1977.godine, Banjaluka

Srednju Medicinsku školu završila u Banjaluci.

Medicinski fakultet u Banjaluci upisala 1996. godine i na istom diplomirala 2002. godine prosječnom ocjenom **8,61**.

Stručni ispit položila u decembru 2002. godine.

Specijalistički ispit iz radiologije položila sam na Medicinskom fakultetu u Banjaluci, 02.02.2011.godine odličnom ocjenom, a **specijalizantski staž** obavila u Zavodu za radiologiju KC Banjaluka i Institutu za onkologiju Vojvodine u Sremskoj Kamenici.

Postdiplomsku nastavu na Medicinskom fakultetu u Banjaluci odslušala prema planu i programu visokoškolske ustanove i položila sve predviđene ispite prosječnom ocjenom postdiplomskog studija **9,54**.

Magistarsku tezu pod nazivom „Magnetno rezonantna mamografija, digitalna mamografija i tomosinteza: intraindividualna komparativna studija“ odbranila dana 16.07.2013. godine i stekla naučni stepen magistra medicinskih nauka.

U **zvanje višeg asistenta** za užu naučnu oblast Radiologija na Medicinskom fakultetu u Banjaluci izabrana dana 04.05.2015.godine i ponovo izabrana 28.5.2020.godine

Zaposlena kao radiolog u Univerzitetskom kliničkom centru Republike Srpske.

Izjava 1

IZJAVA O AUTORSTVU

**Izjavljujem
da je doktorska disertacija**

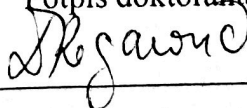
"Pozdanost skraćenog protokola magnetne rezonance u dijagnostici lezija u dojci"

"Diagnostic accuracy of abbreviated breast magnetic resonance imaging protocol"

- rezultat sopstvenog istraživačkog rada,
- da doktorska disertacija, u cjelini ili u dijelovima, nije bila predložena za dobijanje bilo koje diplome prema studijskim programima drugih visokoškolskih ustanova,
- da su rezultati korektno navedeni i
- da nisam kršila autorska prava i koristila intelektualnu svojinu drugih lica.

U Banjoj Luci, februar 2022.

Potpis doktoranta



Izjava 2

Izjava kojom se ovlašćuje Univerzitet u Banjoj Luci da doktorsku disertaciju učini javno dostupnom

Ovlašćujem Univerzitet u Banjoj Luci da moju doktorsku disertaciju pod naslovom

" Pozdanost skraćenog protokola magnetne rezonance u dijagnostici lezija u dojci "

koja je moje autorsko djelo, učini javno dostupnom.

Doktorsku disertaciju sa svim prilogima predala sam u elektronskom formatu pogodnom za trajno arhiviranje.

Moju doktorsku disertaciju pohranjenu u digitalni repozitorijum Univerziteta u Banjoj Luci mogu da koriste svi koji poštuju odredbe sadržane u odabranom tipu licence Kreativne zajednice (Creative Commons) za koju sam se odlučila.

1. Autorstvo
2. Autorstvo-nekomercijalno
3. Autorstvo - nekomercijalno - bez prerade
- 4. Autorstvo - nekomercijalno - dijeliti pod istim uslovima**
5. Autorstvo - bez prerade
6. Autorstvo - dijeliti pod istim uslovima

U Banjoj Luci, februar 2022.

Potpis doktoranta



Izjava 3

Izjava o identičnosti štampane i elektronske verzije doktorske disertacije

Ime i prezime autora	Dragana Roganović
Naslov rada	Pozdanost skraćenog protokola magnetne rezonance u dijagnostici lezija u dojci
Mentor	dr Dragana Đilas

Izjavljujem da je štampana verzija moje doktorske disertacije identična elektronskoj verziji koju sam predala za digitalni repozitorijum Univerziteta u Banjoj Luci.

U Banjoj Luci, februar 2022. godine

Potpis doktoranta

