

## Значај магнетне резонанције дојки у дијагностици дукталног карцинома *in situ*

Мирјан Надрљански<sup>1</sup>, Зорица Милошевић<sup>1,2</sup>, Весна Плешинац-Карапанчић<sup>1,2</sup>, Бранислав Голднер<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Клиника за радиолошку онкологију и дијагностику, Институт за онкологију и радиологију Србије, Београд, Србија;

<sup>2</sup>Катедра за радиологију, Медицински факултет, Универзитет у Београду, Београд, Србија

### КРАТАК САДРЖАЈ

Дуктални карцином *in situ* (DCIS) или интрадуктални карцином је неинвазивни малигни тумор дојке који потиче од терминалних дукталних лобуларних јединица (TDLU). Типична манифестација DCIS је стварање калцификација, које се виде на мамографском снимку, тако да се до 90% ових тумора дијагностикује овом методом у супклиничкој фази болести. Међутим, 10–20% DCIS остаје мамографски окултно услед изостанка калцификација и/или малих димензија тумора. Магнетна резонанција (MRI) дојки са применом контрастног средства, заснована на процени васкуларизације тумора, густине крвних судова и пермеабилности капилара, може да открије и мамографски окултне лезије утврђивањем морфологије промене и динамике постконтрастног повећања интензитета сигнала. Распдела постконтрастног повећања интензитета сигнала DCIS најчешће је сегментна, дуктална и линеарна, ређе регионална, док је тип интралезионог преузимања контраста најчешће нодуларан, са зонама конфлуирања. Постконтрастно повећање интензитета сигнала DCIS у иницијалној фази (тзв. *wash-in*) најчешће је брз, док укупна динамика постконтрастног повећања интензитета сигнала може да буде у виду било којег од могућа три типа криве промене интензитета сигнала у јединици времена (континуиран, плато или тзв. *washout*), уз нешто чешћи плато тип криве. Иако MRI дојки показује веома високу сензитивност у дијагностиковању инвазивних карцинома дојке, која варира од 90% до 100%, сензитивност у дијагностиковању DCIS нешто је нижа и износи 77–96%. Засад основни значај MRI у случају DCIS је у планирању поштедне операције ради процене величине малигне лезије. Даљи правци развоја MRI дијагностике DCIS подразумевају примену молекуларног имиџинга и нове технолошке приступе.

**Кључне речи:** дојка; магнетна резонанција; интрадуктални карцином

### УВОД

Дуктални карцином *in situ* (DCIS) или интрадуктални карцином је неинвазивни малигни тумор дојке који се одликује клонском пролиферацијом малигно измењених епителних ћелија које потичу од терминалних дукталних лобуларних јединица (енгл. *terminal ductal lobular unit* – TDLU), без пробоја базалне мембране у анализи светлосним микроскопом [1]. На основу података из литературе, 14–75% случајева DCIS током десет година прелази у инвазивни карцином. Патолошки или молекуларни предиктивни фактори развоја DCIS у инвазивни карцином не постоје, па одговарајућа и правовремено постављена дијагноза DCIS омогућава успешно лечење још неинвазивне лезије [2].

DCIS је хетерогена група промена према клиничким и патолошким обележјима. На мамографском прегледу до 90% случајева DCIS су асимптоматски, непалпабилни и откривају се искључиво мамографијом. Типична манифестација DCIS у процесу туморогенезе је стварање интрадукталних калцификација које су дистрофичног порекла – услед исхемијске некрозе малигно измењених епителних ћелија, или су активног,

секреторног порекла. Калцификације се виде на мамографском снимку као интензивне сенке, величине 0,1–1 mm (микрокалцификације), груписане у типичном, линеарном или сегментном распореду, који одражава дистрибуцију дуктуса [3, 4, 5]. Захваљујући откривању калцификација у дојци, мамографија је тзв. златни стандард у испитивању карцинома дојке [5, 6, 7]. У Србији су донете националне препоруке за превенцију рака дојке које, између осталог, кажу да се у циљној групи здравих жена старих 45–69 година клинички преглед и мамографија раде на сваке две године. То је допринело да се повећа број превентивних мамографија, па је познавање могућности радиолошких метода у откривању DCIS актуелна тема за опште лекарство [8, 9, 10].

Упркос несумњивом значају мамографије у откривању DCIS, између 10% и 20% ових тумора не испољава се у виду калцификација, тако да остаје непрепознат (мамографски окултна лезија), што утиче на сензитивност мамографског прегледа у дијагностиковању DCIS која износи 70–80% [11, 12]. Такође, димензије DCIS на мамографском снимку могу да се чине мање у односу на стварну, патохистолошку димензију, јер распрострањеност и контуре лезије на мамографији

### Correspondence to:

Mirjan NADRLJANSKI  
Institut za onkologiju i radiologiju  
Srbije  
Pasterova 14, 11000 Beograd  
Srbija  
dr.m.nadrljanski@gmail.com

нису јасно дефинисане, нарочито код вишеструких лезија DCIS, дензних и дојки с имплантатом. Ови подаци су посебно значајни, јер су позитивне хируршке маргине после ресекције дојке независни фактор ризика за појаву локалног рецидива болести [13, 14].

Из наведеног следи да је за дијагностиковање DCIS потребна метода веће сензитивности за карактеризацију лезије и преоперационо утврђивање њене распрострањености и величине. Иако прегледом дојки магнетном резонанцијом (енгл. *magnetic resonance imaging* – MRI) не могу да се препознају клинички значајне микрокалцификације, MRI дојки с применом контрастног средства, заснована на процени васкуларизације тумора, густине крвних судова и пермеабилности капилара, може да открије и мамографски окултне, некалцификоване лезије, те је у индикуваним случајевима значајан додатни радиолошки преглед дојки уз мамографију [15, 16].

## ТЕХНИЧКИ ПРЕДУСЛОВИ MRI ДИЈАГНОСТИКЕ

MRI дефинише морфолошке и функционалне особине патолошких промена у дојкама, и то: морфологију у секвенцама T1W и T2W и функционална својства – кинетику (динамику) интензитета сигнала у секвенци T1W после примене контрастног средства [17]. Контрастно средство гадопентат-димеглумин (*Gd-DTPA*) примењено интравенски у уобичајеној дози од 0,1 mmol/kg повећава интензитет сигнала у секвенци T1W. Стандардна јачина магнетног поља уређаја је 1,5 T. Користи се наменска површинска билатерална завојница за дојке, која по облику одговара дојкама пацијенткиње у положају пронације, у којем се преглед врши. Технички услови MRI дојки треба да обезбеде довољну временску резолуцију слике ради динамског праћења постконтрастних промена интензитета сигнала. Истовремено, неопходна је и задовољавајућа просторна резолуција слике ради анализе морфолошких особености патолошких промена [17, 18]. Технички протоколи и даље, готово три деценије од почетка примене MRI у сенологији, нису потпуно стандардизовани и разликују се између појединих дијагностичких центара, али је важно да садрже динамску секвенцу T1W са суптракцијом, уз дебљину пресека од 1-2 mm и обострану експлорацију дојки у аксијалној, сагиталној и коронарној равни [17, 19].

## MRI МОРФОЛОШКЕ ОДЛИКЕ DCIS

Морфологија DCIS у MRI налазу је одраз биолошких и структурних збивања на нивоу базалне мембране дуктуса и фармакокинетики *Gd-DTPA*. После интравенске примене, *Gd-DTPA* се локализује најпре у васкуларном, а затим у интерстицијумском простору, јер је хидрофилно ванћелијско контрастно средство мале молекуларне тежине [19]. Џенсен (*Jansen*) и сарадници [20] на експерименталном мурином моделу доказују да

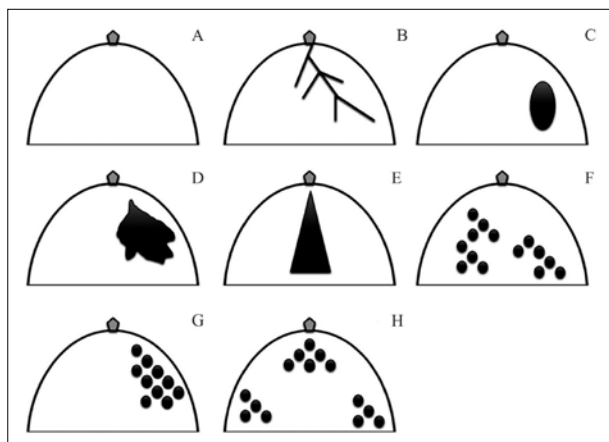
гадолинијум (*Gd*), као носилац контраста у сложеном молекулу *Gd-DTPA*, прелази из интерстицијума искључиво у патолошки измењене дуктусе, док се не налази у хистолошки очуваним дуктусима. Узрок ове појаве је повећана пермеабилност базалне мембране дуктуса код DCIS, као последица протеазне активности малигно измењених епителних ћелија, што олакшава допремање нутријената и кисеоника из перидукталних капилара, а истовремено је један од механизма будућег продора малигнућ ћелија у перидуктални простор. Стога, постконтрастно повећање интензитета сигнала је одраз патолошке, интрадукталне локализације *Gd*, а тако визуелизована морфологија DCIS одражава сегментну припадност и распрострањеност DCIS [20].

На основу лексикона BI-RADS (*Breast Imaging Reporting and Data System*) MRI и бројних радова с анализом морфолошких особина DCIS, зона постконтрастног повећања интензитета сигнала је најчешћи вид испољавања DCIS у MRI. Код чистог DCIS, без знакова микроинвазије, зоне постконтрастног повећања интензитета сигнала су следећег типа: сегментна, дуктална, линеарна и фокална (Схема 1, Слика 1). Сегментна зона имбибиције контрастним средством односи се на већи број дуктуса једног сегмента; дуктална и линеарна одговарају локализацији у једном дуктусу; фокална зона припада подручју мањем од 25% квадранта и морфолошки може да се преклапа са сликом инвазивног карцинома дојке или фиброаденома, јер тежи ка облику туморске лезије. Зоне имбибиције контрастним средством регионалног или дифузног типа обично су знак „сателитских“ лезија DCIS које прате инвазивни карцином, док се као изоловане ређе јављају. Пре примене контрастног средства, у секвенцама T2W и T1W DCIS је најчешће изоинтензна или хипоинтензна лезија [13, 19-23].

Леви (*Lévy*) [24] такође наводи да се DCIS после примене контрастног средства најчешће визуелизује у виду зоне повећања интензитета сигнала, без дефинисане туморске промене, и даје следеће комбинације дистрибуције и типа повећања интензитета сигнала:

- фокална микронодуларна зона повећања интензитета сигнала која заузима мање од 25% запремине квадранта дојке;
- линеарно повећање интензитета сигнала у једној од три MRI равни;
- микронодуларно повећање интензитета сигнала које прати анатомску дистрибуцију дуктуса у правцу мамиле, понекад са рамификацијом;
- нешто ређе уочава се регионално повећање интензитета сигнала већег волумена, које не прати дистрибуцију дукталног система, већ је по типу „географског“ повећања интензитета сигнала, док је дифузно повећање интензитета сигнала изузетно ретко [24].

На основу анализе 47 лезија, Фаг (*Vag*) и сарадници [25] такође наводе хетерогеност морфологије DCIS са следећим, најчешћим типовима постконтрастног повећања интензитета сигнала: зона код 34 лезије, туморска лезија код 11, односно фокус код свега две лезије.



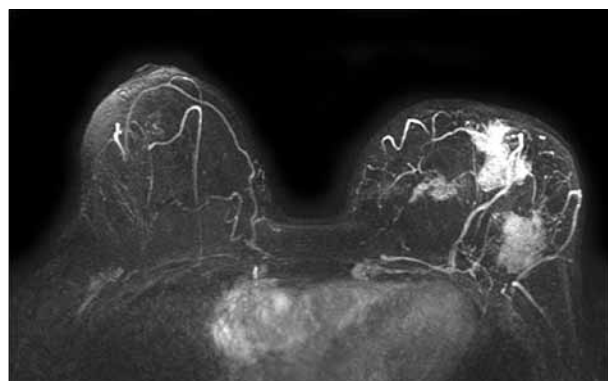
**Схема 1.** Категоризација морфолошких типова *DCIS*: *A* – без уочавања значајних морфолошких одлика; *B* – линеарно/гранатује повећање интензитета сигнала које прати анатомски распоред дуктуса; *C* – фокална зона повећања интензитета сигнала; *D* – сегментно, хетерогено повећање интензитета сигнала; *E* – сегментно, хомогено повећање интензитета сигнала; *F* – дифузно повећање интензитета сигнала, захвата два или више квадраната дојке; *G* – регионално повећање интензитета сигнала у једном квадранту дојке, не прати анатомски распоред дуктуса; *H* – тачкасто или нодуларно повећање интензитета сигнала, у виду лезија на прескок. **Scheme 1.** Categorization of morphologic types of *DCIS*: *A* – no specific morphologic features; *B* – linear/branching enhancement following the duct distribution; *C* – focal mass-like enhancement; *D* – segmental, heterogeneous enhancement; *E* – segmental, homogeneous enhancement; *F* – diffuse enhancement including at least two quadrants; *G* – regional enhancement in one quadrant not conforming to duct distribution; *H* – punctiform or clumped type of enhancement with patchy distribution.

Нојбауер (*Neubauer*) и сарадници [26] у покушају класификације најчешћих морфолошких одлика *DCIS* предлажу следећих пет морфолошких типова овог тумора:

- *M0* – без значајних морфолошких особености;
- *M1* – линеарно или гранатује повећање интензитета сигнала;
- *M2* – сегментно пунктиформно или нодуларно повећање интензитета сигнала;
- *M3* – сегментно хомогено повећање интензитета сигнала;
- *M4* – фокална зона повећања интензитета сигнала.

Ретроспективном анализом 39 жена с потврђеним *DCIS*, сегментна расподела повећања интензитета сигнала била је најчешћа, код 82% свих лезија. Тип имбибиције контрастним средством је био најчешће пунктиформни и нодуларни (*M2*), код 73% испитаница [26].

Есерман (*Esserman*) и сарадници [27] у студији која је обухватила 100 жена са *DCIS* дају корелацију *MRI* особина (расподела и тип повећања интензитета сигнала) са патохистолошким и биолошким параметрима. Мале, фокалне лезије, најчешће су естроген-рецептор позитивне, док лезије са нодуларним и хомогеним типом повећања интензитета сигнала припадају слабије диференцираним *DCIS*. Из резултата ове студије произлази да варијације *MRI* испољавања *DCIS* могу да потичу од хистолошке и биолошке хетерогености групе ових тумора [27]. Овај став потврђују Гроувс (*Groves*) и сарадници [28], који наводе да се код *DCIS* високог градуса у односу на инвазивне лезије знатно



**Слика 1.** Морфолошки типови *DCIS*, *MRI* дојки (енгл. *maximum-intensity projection – MIP*). Мултицентрични *DCIS* у левој дојци: фокална, сегментна и дуктална зона постконтрастног повећања интензитета сигнала (идући од латералног према медијалном делу). **Figure 1.** Morphologic types of *DCIS*, Breast *MRI* (*maximum-intensity projection – MIP*). Multicentric *DCIS* in left breast: focal (mass-like) enhancement, segmental enhancement and branching enhancement following the duct distribution (from the lateral to medial aspect of the breast)

чешће јавља гранатуји тип постконтрастног повећања интензитета сигнала с неправилним контурама.

На основу резултата системске анализе 26 објављених чланака, Шмиц (*Schmitz*) и сарадници [29] су дали податке који се односе на 1.051 испитаницу са *DCIS*, односно 1.059 лезија. Сензитивност методе у дијагностиковању *DCIS* је од 58% до 100%, с просечном вредношћу од 84%, где је највећа сензитивност била 95% у групи *DCIS* високог градуса. Просечна вредност специфичности методе била је 74%, уз најчешћи тип лезије без морфолошких обележја масе (75%) са сегментном расподелом повећања интензитета сигнала (50%) [29].

## ***MRI* ДИНАМСКЕ ОДЛИКЕ *DCIS***

Динамске особине било које лезије у *MRI* налазу заснивају се на обележјима васкуларизације ткива и фармакокинетици контрастног средства. Стопа перфузије *Gd-DTPA* из крвних судова у интерстицијум повећава се са степеном малигности лезије и густином крвних судова, јер малигни тумори већи од 2 *mm* луже локалне факторе ангиогенезе, који стимулишу даљи развој већ формираних капилара и настанак нових [1]. Због тога, непосредно после примене контрастног средства, повећање интензитета сигнала најпре настаје у малигним променама и по интензитету је увек веће у односу на нормална ткива, те су посебно значајна постконтрастна збивања у интервалу 60–120 секунди, када је разлика у васкуларизацији малигних и бенигних промена најизраженија („дијагностички прозор“ *MRI* прегледа). Наведени патофизиолошки основ повећања интензитета сигнала, заснован на неоангиогенези, типичан је за инвазивне туморе, док код *DCIS* може да буде недовољан због различите ангиогенетске активности *DCIS* [30].

Дефинисање динамских карактеристика лезија проистиче из два *MRI* критеријума: брзине иницијалног

пораста интензитета сигнала (енгл. *wash-in* – унутар 90 s после примене контрастног средства или до тачке у којој динамска крива мења правац) и типа динамске криве, који се добија праћењем интензитета сигнала у јединици времена у иницијалној и одложеној пост-контрастној фази:

- тип 1 – континуирана, са перзистентним порастом интензитета сигнала;
- тип 2 – плато тип криве, без промене интензитета сигнала након највише тачке иницијалног пораста или с променом мањом од 10%;
- тип 3 – тзв. *washout* или *lavage* тип криве, где интензитет сигнала опада за више од 10% након највише тачке иницијалног повећања [17, 19].

Због различитог ангиогенетског потенцијала, динамска својства *DCIS* могу да буду било којег типа, у распону од потпуног изостанка повећања интензитета сигнала, које се среће у 3–10% случајева, до тзв. *washout* типа [30]. Џенсен и сарадници [20] наводе да у иницијалној фази најчешће постоји брзо повећање интензитета сигнала, док су у одложеној фази могућа сва три типа криве, нарочито код лезија које у морфолошком погледу не испуњавају критеријуме туморске промене. Џујани (*Zuiani*) и сарадници [32] долазе до истог закључка о изостанку правилности регистровања типа криве интензитета сигнала код *DCIS*. Менел (*Menell*) и сарадници [33] наводе податке о нешто чешићем плато типу криве.

При покушају да систематизују морфолошке и кинетичке параметре *DCIS* без знакова микроинвазије, Нојбауер и сарадници [26] су на узорку од 39 испитаница дефинисали пет категорија повећања интензитета сигнала:

- C1 – физиолошко повећање интензитета сигнала;
- C2 – споро повећање интензитета сигнала;
- C3 – брз иницијални пораст интензитета сигнала и континуиран тип криве;
- C4 – брз иницијални пораст интензитета сигнала и плато тип криве;
- C5 – брз иницијални пораст интензитета сигнала и тзв. *washout (lavage)* тип криве.

Категорије C4 и C5 су суспектне на постојање малигнитета. У корелацији с хистологијом лезије, 62% свих *DCIS* сврстано је у ове две категорије, док је 77% испољило брз пораст интензитета сигнала, већи од 90% у првих 90 s, што је дефинисано категоријама C3–C5. Вискоградусне лезије су имале статистички значајно постконтрастно повећање интензитета сигнала у односу на нискоградусне лезије. Аутори закључују да нормалан *MRI* налаз с високом вероватноћом искључује дијагнозу слабо диференцираног *DCIS* [26].

Чен (*Chan*) и сарадници [13] потврђују ове резултате: 78% свих *DCIS* имало је брз пораст интензитета сигнала праћен једним од феномена дефинисаних категоријама C4 и C5, са тзв. *washout (lavage)* феноменом код 59% испитаних жена. Њиховим истраживањем није потврђена корелација хистолошког градуса *DCIS* и *MRI* кинетичких својстава. Наведени су могући разлози изостанка корелације. Код *DCIS* са регионалним,

нехомогеним повећањем интензитета сигнала, у оквиру саме лезије налазе се и зоне дисплазије које намећу *MRI* кинетику бенигну лезија. Код малигну лезија изузетно малих димензија са почетним променама у васкуларизацији, регија од интереса није довољно велика и репрезентативна за процену динамике. Такође, добро васкуларизоване бенигне лезије с индукцијом ангиогенезе врше брзо преузимање контрастног средства, праћено било плато, било *washout (lavage)* феноменом, што је диференцијалнодијагностички проблем у односу на малигну лезије и један од разлога смањене специфичности *MRI* [13].

Закључци студија о улози *MRI* у дијагностиковању *DCIS* засад упућују на то да је у постављању дијагнозе *DCIS* доминантна процена морфолошких одлика лезије, јер су динамска својства ових тумора хетерогена и немају довољну сензитивност и специфичност да би могла да се користе као самостални параметар. Стога, свака изолована, једнострана зона повећања интензитета сигнала, сегментне или гранајуће расподеле, без обзира на динамска својства, треба да побуди сумњу на *DCIS* и буде разлог за патохистолошку потврду лезије [22, 30, 31].

## **MRI И КОНВЕНЦИОНАЛНЕ ИМИЦИНГ МЕТОДЕ У ОТКРИВАЊУ DCIS**

*MRI* има највећу просторну резолуцију од свих третутно доступних имицинг метода дојке, детектује окултне лезије и најпоузданија је метода за откривање мултифокалних лезија [34]. *MRI* дојки с применом контрастног средства може да буде биолошки показатељ процене агресивности *DCIS*, јер је повећање интензитета сигнала параметар активног интрадукталног накупљања гадолинијума у вијабилним деловима *DCIS*, за разлику од мамографије, која открива регресивну компоненту ових тумора у виду дистрофичних калцификација у некротичним деловима *DCIS*, што је потенцијална предност *MRI* дојки у односу на мамографију [35].

На основу испитивања Бергове (*Berg*) и сарадника [31] на 177 малигну лезија, *MRI* је показала већу сензитивност од мамографије за све типове тумора и већу сензитивност у односу на ехотографију дојки код *DCIS*. Кул (*Kuhl*) и сарадници [36] наводе резултате проспективне анализе 167 испитаница с хистолошким потврдом *DCIS*, међу којима је дијагноза *DCIS* постављена мамографски код 56% испитаница, док је дијагноза постављена *MRI* прегледом код 92% испитаница, што несумњиво упућује на закључак да *MRI* побољшава могућност откривања ових тумора, нарочито оних високог нуклеарног градуса.

Међутим, још не постоји консензус о значају свих досад добијених вредности сензитивности и специфичности *MRI* у дијагностиковању *DCIS*. Посебно остаје спорна улога *MRI* у додатној карактеризацији лезија са калцификацијама откриваним мамографијом (мамографски налази *BI-RADS* 3–5). Врло широке

вредности сензитивности (45–100%) и специфичности (37–95%) показују да *MRI* дојки није ни довољно сензитивна метода, а ни довољно специфична, те да би придодата мамографији могла кључно да утиче на даље диференцирање лезија са калцификацијама [23]. Због тога, негативан *MRI* налаз у случају лезије с калцификацијама на мамографији које су сумњиве на малигнитет не може да оповргне потребу биопсије, па *MRI* дојки није замена за мамографију. Сам мамографски налаз суспектних калцификација већ је довољан разлог за биопсију, док је улога *MRI* дојки у додатној процени проширености и могућих мултиплих локализација болести у планирању поштедне хируршке интервенције, што је дефинисано као стандардна индикација у европским и америчким водичима [25, 36–40].

### МОЛЕКУЛАРНИ ИМИЦИНГ ДОЈКЕ У *MRI* ДИЈАГНОСТИКОВАЊУ *DCIS*

Молекуларни имицинг подразумева методе диференцирања и квантификовања биолошких процеса *in vivo*, на ћелијском и молекуларном нивоу. Стога већ описана динамска студија – *MRI* дојки с применом контрастног средства, припада молекуларном имицингу, јер визуелизује неопангенозу и обавезни је део сваког протокола *MRI* прегледа дојки.

Дифузиони имицинг (енгл. *diffusion weighted imaging – DWI*), друга метода молекуларног имицинга, у клиничкој примени је засад као додатни, али не и обавезни део *MRI* прегледа дојки. Крајњи циљ садашње фазе клиничке примене *DWI* дојки је поређење са динамским *MRI* дојки у покушају да се замени техника *MRI* прегледа интравенском применом контрастног средства. *DWI* открива и визуелизује топлотну дифузију молекула воде, Брауново (*Brown*) кретање, што се објективно изражава преко вредности *ADC* (енгл. *apparent diffusion coefficient*) [17]. Малигне лезије имају ниже вредности *ADC*, јер је дифузија молекула воде ограничена због хиперцелуларности тумора, великих једара тумора с високом концентрацијом макромолекула протеина и малог ванћелијског простора. *DWI* придодата *MRI* прегледу с применом контрастног средства у случају лезија које немају особине тумора, што је најчешћи вид *MRI* испољавања *DCIS*, повећава сензитивност прегледа, која износи 93,8%, као и тачност (77,8%), али смањује специфичност (54,5%), тако да засад *DWI* не даје посебан допринос диференцирању *DCIS* од других лезија, али су у току даља испитивања и студије са већим бројем болесника [41, 42].

### НОВА ТЕХНОЛОШКА РЕШЕЊА *MRI* ПРЕГЛЕДА И ДИЈАГНОСТИКА *DCIS*

Циљ технике *MRI* прегледа високе резолуције (*HR-MRI*) с микроскопском завојницом је да превазиђе ограничења *MRI* дојки с применом конвенционалних

завојница у откривању лезија пречника мањег од неколико милиметара и у приказу суптилних дукталних структура у ареоларној/ретроареоларној регији, што је посебно значајно код инвертоване мамиле и дилатираних дуктуса [42]. Преглед се врши у пронацији уз примену микроскопске завојнице пречника 4,7 *cm*, као површинске завојнице за аквизицију сигнала из ареоларне/ретроареоларне регије, са високом просторном резолуцијом. Жу (*Zhu*) и сарадници [43] су *HR-MRI* прегледом анализирали лезије мамографски процењене као *BI-RADS* 3–5, а затим хистолошки потврђене као *DCIS*. На основу анализе 52 лезије закључили су да је *HR-MRI* корисна, поуздана и безбедна техника прегледа (сензитивност 88,5%, специфичност 92,3% и тачност 90,4%), уз позитивну предиктивну вредност од 92%, односно негативну предиктивну вредност од 88,9%. Канемаки (*Kanemaki*) и сарадници [44] су ретроспективно анализирали 11 случајева *DCIS* код жена које су прегледане техником *HR-MRI* с применом микроскопске завојнице, код којих су уочене зоне повећаног интензитета сигнала линеарне, сегментне и регионалне дистрибуције, уз визуелизацију тачкастих и линеарних структура, које представљају дилатирани дуктусе са зонама некрозе и туморског ткива, док зона повећања интензитета сигнала представља струму дуктуса који садржи *DCIS*, с појавом неоваскуларизације, знакова запаљењске инфилтрације и фокалним отокотом у перидукталној строми. Постојање *DCIS* је потврђено код свих пацијенткиња, уз ограничење студије због мале серије од свега 11 испитаника. Микроскопска завојница постоји и у облику имплантабилног катетера за интрадукталну примену, пречника 1 *mm*, која омогућује визуелизацију структура иза дисталног краја катетера [45].

Друга технолошка иновација је метода фузије *MRI* и мамографских снимака. У индикацијама као што је *DCIS*, где постоји корелација између груписаних микрокалцификација и патохистолошке потврде малигнитета, мамографија и даље има несумњив значај. Показатељи малигности промене, као што су калцификације и фине спикулације, нису видљиве *MRI* прегледом и постоји клинички и дијагностички значај фузионисања функционално значајних *MRI* пресека с мамографским снимцима, уз примену технике преноса координата регија од интереса (*ROI*) из дводимензионалних мамографских снимака у референтни оквир *MRI* пресека и примену софтвера који локализује суспектне калцификације уочене на мамографији, на хибридном снимцима, након тродимензионалне реконструкције и мапирања на *MRI* пресецима [46].

### ЗАКЉУЧАК

Дијагностиковање *DCIS* помоћу *MRI* дојки засновано је првенствено на морфолошким својствима лезије, док су кинетички параметри хетерогени. *DCIS* се на *MRI* прегледу најчешће уочава као зона повећања интензитета сигнала – сегментна, дуктална или линеар-

na, ređe regionalna. Tip intralezionog preuzimaња kontrastnog sredstva je najčешће nodularan sa zona-ma konfluiraња, dok je tip dinamske krive najčешће плато. MRI дојки не може да замени мамографију у откривању DCIS, али има своје индикационо подручје: као комплементарна метода уз мамографију, она дефинише распрострањеност лезије у преоперационом планирању код поштедног хируршког лечења. Такође, MRI дојки има већу могућност уочавања слабо дифе-

ренцираних DCIS у односу на мамографију и ехото-мографију.

## ЗАХВАЛНИЦА

Аутори захваљују „Дизајнерско-графичарској агенцији АБ Јанковић“ из Обреновца на техничкој помоћи у изради сликових прилога.

## ЛИТЕРАТУРА

- Raza S, Vallejo M, Chikarmane SA, Birdwell RL. Pure ductal carcinoma in situ: a range of MRI features. *AJR*. 2008; 191:689-99.
- Leonard GD, Swain SM. Ductal carcinoma in situ: complexities and challenges. *J Natl Cancer Inst*. 2004; 96:906-20.
- Goldner B, Milošević Z, Jovanović T. Mamografija u dijagnostici oboljenja dojke. Beograd: Savremena medicina, Velarta; 2001.
- Reljin B, Milošević Z, Stojić T, Reljin I. Computer aided system for segmentation and visualization of microcalcifications in digital mammograms. *Folia Histochem Cytobiol*. 2009; 47:525-32.
- Milošević Z, Bjekić J, Radulović S, Goldner B. Clinical significance of intramammary arterial calcifications in women with diabetes mellitus. *Vojnosanit Pregl*. 2004; 61:163-7.
- Dershaw DD, Abramson A, Kinne DW. Ductal carcinoma in situ: mammographic findings and clinical implications. *Radiology*. 1989; 70:411-5.
- Jovicevic A, Milosevic Z, Ristic S, Mandic V. Breast cancer screening in Serbia [Abstract]. *J BUON*. 2010; 15:37.
- Nacionalni program za prevenciju raka dojke. *Sl. glasnik RS br. 15/09, 2009*. (Available from: [http://www.minzdravlja.info/downloads/Zakoni/Strategije/Nacionalni\\_Program\\_Za\\_Prevenciju\\_Raka\\_Dojke.pdf](http://www.minzdravlja.info/downloads/Zakoni/Strategije/Nacionalni_Program_Za_Prevenciju_Raka_Dojke.pdf))
- Nadrljanski MM, Labadessa LM, Milošević VJ, Milošević ČZ. Palpabilna mamografski okultna tumorska rezistencija – dijagnostički postupak. *Proceedings Book, Serbian Congress of Radiology, Zlatibor, November 13-16, 2011*. p.72.
- Plešinc-Karapandžić V, Rašić R, Rašić D. Samopalpacija dojke i putevi prevencije: priručnik [CD-ROM]. Beograd: MMHOUSE; 2002.
- Ernster VL, Ballard-Barbash R, Barlow WE, Zheng Y, Weaver DL, Cuttler G, et al. Detection of ductal carcinoma in situ in women undergoing screening mammography. *J Natl Cancer Inst*. 2002; 94:1546-54.
- Farshid G, Downey P, Gill PG. Atypical presentations of screen-detected DCIS: implications for pre-operative assessment and surgical intervention. *Breast*. 2007; 16:161-71.
- Chan S, Chen JH, Agrawal G, Lin M, Mehta RS, Carpenter PM, et al. Characterization of pure ductal carcinoma in situ on dynamic contrast-enhanced MR imaging: Do nonhigh grade and high grade show different imaging features? *J Oncol*. 2010; 2010. pii: 431341.
- Nadrljanski M, Milosevic Z, Borojevic N. Définir les critères de la réponse tumorale: les limites et les avantages des critères RECIST. *Journal de Radiologie*. 2010; 91:1480.
- Menell JH. Ductal carcinoma in situ. In: Morris EA, Liberman L, editors. *Breast MRI: Diagnosis and Intervention*. Philadelphia, PA: Springer; 2004. p.164-72.
- Nadrljanski M, Milosevic Z, Borojevic N. L'efficacité de l'IRM dans l'évaluation de la réponse tumorale à la chimiothérapie néo-adjuvante (CNA). *Journal de Radiologie*. 2010; 91:1536.
- Nadrljanski M. Assessment of response to neoadjuvant chemotherapy of breast cancer using functional MRI [abstract]. *Roentgenologia Radiologia*. 2012; 3:214.
- Milošević Z, Spasić N. Magneta rezonancija dojki – dometi i perspective kliničke primene. *Srp Arh Celok Lek*. 2004; 132:260-6.
- Kuhl CK. The current status of breast MR imaging. Part I. Choice of technique, Image interpretation, diagnostic accuracy, and transfer to clinical practice. *Radiology*. 2007; 244:356-67.
- Jansen SA, Newstead GM, Abe H, Shimuachi A, Schmidt RA, Karczmar GS. Pure ductal carcinoma in situ: kinetic and morphologic MR characteristics compared with mammographic appearance and nuclear grade. *Radiology*. 2007; 245:684-91.
- Ikeda DM, Hylton NM, Kuhl CK, Weinreb JC, Morris EM, Kinkel K, et al. Breast Imaging Reporting and Data System, BI-RADS: Magnetic Resonance Imaging (BI-RADS: MRI). Reston, VA: American College of Radiology; 2003.
- Mossa-Basha M, Fundaro GM, Shah BA, Ali S, Pantelic MV. Ductal carcinoma in situ of the breast: MR imaging findings with histopathologic correlation. *RadioGraphics*. 2010; 30:1673-87.
- Kaiser WA. Signs in MR-Mammography. Berlin, Heidelberg, New York: Springer-Verlag; 2008.
- Lévy L. IRM et cancer du sein in situ. In: Balleyguier C, Perrot N, editors. *IRM Sein-Gynécologie-Obstétrique*. Paris: Elsevier-Masson; 2008.
- Vag T, Baltzer PA, Dietzel M, Zoubi R, Gajda M, Cakara O, et al. Kinetic characteristics of ductal carcinoma in situ (DCIS) in dynamic breast MRI using computer-assisted analysis. *Acta Radiol*. 2010; 51:955-61.
- Neubauer H, Li M, Kuehne-Heid R, Schneider A, Kaiser WA. High grade and non-high grade ductal carcinoma in situ on dynamic MR mammography: characteristic findings for signal increase and morphological pattern of enhancement. *Br J Radiol*. 2003; 76:3-12.
- Esserman LJ, Kumar AS, Herrera KA, Leung J, Au A, Chen YY, et al. Magnetic resonance imaging captures the biology of ductal carcinoma in situ. *J Clin Oncol*. 2006; 24:4603-10.
- Groves AM, Warren RM, Godward S, Rajan PS. Characterization of pure high-grade DCIS on magnetic resonance imaging using the evolving breast MT lexicon terminology: can it be differentiated from pure invasive disease? *Magn Reson Imaging*. 2005; 23:733-8.
- Schmitz AC, Smits ML, Veldhuis W, van der Wall E, van Hillegersberg R, Borel-Rinkes IH, et al. Breast MR-imaging of ductal carcinoma in situ: a systematic review. *Imaging Decisions MRI*. 2009; 13:112-21.
- Kuhl C. Magnetic resonance of the breast. In: Reimer P, Parizel PM, Stichnoth FA, editors. *Clinical MR Imaging. A Practical Approach*. 2nd ed. Berlin, Springer; 2006. p.479-83.
- Berg WA, Gutierrez L, Ness-Aiver MS, Carter WB, Bhargavan M, Lewis RS, et al. Diagnostic accuracy of mammography, clinical examination, US and MR imaging in preoperative assessment of breast cancer. *Radiology*. 2004; 233:830-49.
- Zuiani C, Francescutti GE, Londero V, Zunnu I, Bazzocchi M. Ductal carcinoma in situ: is there a role for MRI? *J Exp Clin Cancer Res*. 2002; 21:89-95.
- Menell JH, Morris EA, Dershaw DD, Abramson AF, Brogi E, Liberman L. Determination of presence and extent of pure ductal carcinoma in situ by mammography and magnetic resonance imaging. *Breast J*. 2005; 11(6):382-90.
- Medarova Z. Noninvasive imaging of breast cancer. *Biotechnol & Biotechnol Eq*. 2009; 23:1453-61.
- Kuhl CK. Science to practice: Why do purely intraductal cancers enhance on breast MR images? *Radiology*. 2009; 253:281-3.
- Kuhl CK, Schrading S, Bieling HB, Wardelmann E, Leutner CC, Koenig R, et al. MRI for diagnosis of pure ductal carcinoma in situ: a prospective observational study. *Lancet*. 2007; 370:485-92.
- Mann RM, Kuhl CK, Kinkel K, Boetes C. Breast MRI: guidelines from the European Society of Breast Imaging. *Eur Radiol*. 2008; 18(7):1307-18.
- Sardanelli F, Boetes C, Borisch B, Decker T, Federico M, Gilbert FJ, et al. Magnetic resonance imaging of the breast: recommendations from the EUSOMA working group – position paper. *EJC*. 2010; 46(8):1296-316.
- ACR Joint Committee on Breast Imaging for Appropriateness Criteria and Practice Guidelines of the Commission on Breast Imaging (Rev. Morris EA): ACR Practice Guideline for the Performance of Contrast-Enhanced Magnetic Resonance Imaging (MRI) of the Breast, Rev. 2008. (<http://www.acr.org>).

40. Nadrljanski M, Milošević Z. Biopsija lezija u dojci vođena magnetnom rezonancijom – značaj i ograničenja metode. Proceedings book: Serbian Congress of Radiology, Zlatibor, November 13-16, 2011. p.24-5.
41. Imamura T, Isomoto I, Sujeoshi E, Yano H, Uga T, Abe K, et al. Diagnostic performance of ADC for non-mass-like breast lesions on MR imaging. *Magn Reson Med Sci.* 2010; 9:217-25.
42. Fu P, Kurihara Y, Kanemaki Y, Okamoto K, Nakajima Y, Fukuda M, et al. High-resolution MRI in detecting subareolar breast abscess. *AJR.* 2007; 188:1568-72.
43. Zhu J, Kurihara Y, Kanemaki Y, Ogata H, Fukuda M, Nakajima Y, et al. Diagnostic accuracy of high-resolution MRI using a microscopy coil for patients with presumed DCIS following mammography screening. *J Magn Reson Imaging.* 2007; 25:96-103.
44. Kanemaki Y, Kurihara Y, Okamoto K, Nakajima Y, Fukuda M, Maeda I, et al. Ductal carcinoma in situ: correlations between high-resolution magnetic resonance imaging and histopathology. *Radiat Med.* 2007; 25:1-7.
45. Strick DS, Nunnally RL, Smith JC, Clark W, Mills DJ, Cohen MS, et al. Towards a microcoil for intracranial and intraductal MR microscopy. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc.* 2008; 2008:2047-50.
46. Behrenbruch CP, Marias K, Armitage PA, Yam M, Moore NR, English RE, et al. Fusion of contrast-enhanced breast MR and mammographic imaging data. *Br J Radiol.* 2004; 77 Spec No 2:S201-8.

## The Role of Breast Magnetic Resonance Imaging in the Diagnosis of Ductal Carcinoma *In Situ*

Mirjan Nadrljanski<sup>1</sup>, Zorica Milošević<sup>1,2</sup>, Vesna Plešinac-Karapandžić<sup>1,2</sup>, Branislav Goldner<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Clinic for Oncologic Radiology and Diagnostic Imaging, Institute of Oncology and Radiology of Serbia, Belgrade, Serbia;

<sup>2</sup>School of Medicine, University of Belgrade, Belgrade, Serbia

### SUMMARY

Ductal carcinoma in situ (DCIS), the noninvasive breast malignant tumor originates from the terminal ductal-lobular units (TDLU). The typical feature of DCIS is the formation of calcifications. Up to 90% of DCIS are diagnosed on mammographic examinations, as clinically asymptomatic. Between 10% and 20% of DCIS remain mammographically occult due to the lack of calcifications and/or small tumor dimensions. Contrast-enhanced breast magnetic resonance imaging (MRI) detects mammographically occult breast lesions, thus defining morphologic features of the lesion and the dynamics of signal intensity changes due to contrast enhancement. Distribution of contrast enhancement – signal intensity increase in DCIS most frequently includes segmental, ductal and linear patterns, followed by regional enhancement pattern, while the intralesional contrast uptake most frequently

includes the nodular pattern with the areas of confluence. Post-contrast signal intensity increase in DCIS is most frequently fast in the initial phase (wash-in), while the whole dynamic of contrast-enhancement includes either of the three possible time-intensity curve (TIC) types (persistent, plateau or washout), although the plateau TIC is considered to be more frequent. Breast MRI has high sensitivity in the diagnosis of invasive breast cancer, varying from 90% to 100%; the sensitivity in the diagnosis of DCIS is lower (77-96%). For the time being, the primary role of MRI in DCIS is planning of breast-conserving surgery (BCS) for the evaluation of lesion extension. Further development of MRI in the diagnosis of DCIS includes the implementation of the principles of functional and molecular imaging.

**Keywords:** breast; magnetic resonance imaging; carcinoma; intraductal

Примљен • Received: 11/01/2012

Прихваћен • Accepted: 27/11/2012