

# Indikacije, protokoli i zamke magnetske rezonancije cijelog tijela

---

**Dasović, Marina**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2023**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:132881>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-08-29**



*Repository / Repozitorij:*

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



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Marina Dasović**

**Indikacije, protokoli i zamke magnetske  
rezonancije cijelog tijela**

**DIPLOMSKI RAD**



**Zagreb, 2023.**

Ovaj diplomski rad izrađen je u Kliničkom zavodu za dijagnostičku i intervencijsku radiologiju Kliničke bolnice Dubrava pod vodstvom izv. prof. dr. sc. Gordane Ivanac i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2022./2023.

## Kratice korištene u radu i njihova objašnjenja

AACR – American Association for Cancer Research

ADC – eng. *apparent diffusion coefficient*

BS – scintigrafija kostiju (eng. *bone scintigraphy*)

CPS – sindrom sa sklonošću razvoja raka (eng. *cancer predisposition syndrome*)

CT – kompjuterizirana tomografija (eng. *computed tomography*)

DLBCL – difuzni B-velikostanični limfom (eng. *diffuse large B-cell lymphoma*)

DWI – eng. *diffusion-weighted imaging*

eng. – engleski jezik

ESMO – European Society for Medical Oncology

FDG-PET/CT – fluorodeoksiglukoza-pozitronska emisijska tomografija/kompjuterizirana tomografija (eng. *fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography*)

FLAIR – eng. *fluid-attenuated inversion recovery*

FSE – eng. *fast-spin echo*

GRE – eng. *gradient-recalled echo*

HL – Hodkinov limfom

MET-RADS-P – METastasis Reporting and Data System for Prostate Cancer

MRI – magnetska rezonancija (eng. *magnetic resonance imaging*)

MY-RADS – Myeloma Response Assessment and Diagnosis System

NICE – National Institute for Health and Care Excellence

NSCLC – karcinom pluća nemalih stanica (eng. *non-small cell lung carcinoma*)

ONCO-RADS – Oncologically Relevant Findings Reporting and Data System

PCWG – Prostate Cancer Clinical Trials Working Group

PET/CT – pozitronska emisijska tomografija/kompjuterizirana tomografija (eng. *positron emission tomography/computed tomography*)

PET/MRI – pozitronska emisijska tomografija/magnetska rezonancija (eng. *positron emission tomography/magnetic resonance imaging*)

rFF – relativna frakcija masti (eng. *relative fat fraction*)

RTG – rendgen

SPECT – eng. *single-photon emission computed tomography*

SPECT/CT – eng. *single-photon emission computed tomography/computed tomography*

STIR – eng. *short-tau inversion recovery*

TSE – eng. *turbo-spin echo*

T1w – eng. *T1-weighted*

T2w – eng. *T2-weighted*

VIBE – eng. *volumetric interpolated breath-hold examination*

WB-MRI – magnetska rezonancija cijelog tijela (eng. *whole-body magnetic resonance imaging*)

## Sadržaj

Sažetak .....	i
Summary .....	ii
1. Uvod .....	1
2. Indikacije.....	2
2.1. Multipli mijelom .....	2
2.1.1. Myeloma Response Assessment and Diagnosis System (MY-RADS) .....	3
2.2. Uznapredovali karcinom prostate.....	5
2.2.1. METastasis Reporting and Data System (MET-RADS-P) .....	7
2.2.2. American Society of Clinical Oncology – ASCO Guideline.....	8
2.3. Metastatski maligni melanom .....	10
2.3.1. Malignant Melanoma S3-Guideline.....	10
2.3.2. National Institute for Health and Care Excellence (NICE).....	11
2.4. WB-MRI u ostalim primjenama.....	12
2.4.1. Karcinom dojke.....	12
2.4.2. Karcinom jajnika .....	14
2.4.3. Limfom.....	16
2.4.4. Karcinom pluća.....	17
2.4.5. Kolorektalni karcinom .....	18
2.4.6. Screening zdrave populacije.....	19
2.4.7. Sindromi sa sklonostima razvoja raka .....	20
2.4.8. Reumatološke bolesti .....	24
3. Protokoli snimanja WB-MRI.....	25
4. Potencijalne zamke primjene WB-MRI .....	29
5. Zahvale.....	32
6. Literatura .....	33
7. Životopis .....	44

## Sažetak

Indikacije, protokoli i zamke magnetske rezonancije cijelog tijela

Marina Dasović

Magnetska rezonancija cijelog tijela (WB-MRI) neinvazivna je slikovno dijagnostička metoda koja u jednom snimanju pruža podatke o brojnim organima i organskim sustavima. Za razliku od drugih slikovnih testova, kao što su konvencionalne rendgenske i CT snimke, MRI, pa tako ni WB-MRI, ne koristi ionizirajuće zračenje, što ju čini sigurnijom opcijom za dugoročno praćenje bolesti. WB-MRI predmet je brojnih medicinskih istraživanja, ali u praksi već postoje smjernice za njezino korištenje, primjerice u pacijenata oboljelih od multiplog mijeloma, uznapredovalog karcinoma prostate, metastatskog melanoma, a koristi se i u praćenju pacijenata sa sindromima s predispozicijom za razvoj raka te u reumatologiji. Postoje studije o potencijalnoj koristi WB-MRI u dijagnostici i praćenju nekih drugih malignih bolesti kao što su karcinom dojke, kolorektalni karcinom, karcinom jajnika i limfom. Upotreba WB-MRI u *screeningu* za rak u asimptomatskoj općoj populaciji još uvijek je predmet diskusije te zasad ne postoje indikacije za njeno korištenje u ovoj populaciji. Postojeće smjernice definiraju jasne protokole snimanja WB-MRI, koja se mogu provesti unutar 30 do 45 minuta. Važno je naglasiti da postoje i određena ograničenja i zamke u snimanju i interpretaciji nalaza WB-MRI. Ograničenje u prikazivanju lezija manjih od 5 mm te mogućnost davanja lažno pozitivnih i lažno negativnih nalaza samo su neke od zamki. Potrebno je provesti dodatna istraživanja kako bi se jasno i nedvosmisleno definirale indikacije za korištenje ove slikovne metode.

Ključne riječi: magnetska rezonancija, onkologija, protokoli oslikavanja

## **Summary**

Indications, protocols and pitfalls of whole-body magnetic resonance imaging

Marina Dasović

Whole-body magnetic resonance imaging (WB-MRI) is a non-invasive imaging diagnostic method that provides data on numerous organs and organ systems in a single imaging. Unlike other imaging tests, such as conventional radiograph and CT scans, MRI, including WB-MRI, does not use ionizing radiation, making it a safer option for long-term disease monitoring. WB-MRI is the subject of numerous medical studies, but certain guidelines for its use already do exist, for example in patients suffering from multiple myeloma, advanced prostate cancer, metastatic melanoma; it is also used in the monitoring of patients with cancer predisposition syndromes and in rheumatology. There are studies on the potential benefits of WB-MRI in the process of diagnosis and follow-up in other malignancies such as breast cancer, colorectal cancer, ovarian cancer and lymphoma. The use of WB-MRI in screening for cancer in the asymptomatic general population is still a topic of discussion and so far there are no indications for its use in this population. Existing guidelines define straightforward WB-MRI imaging protocols, which can be carried out within 30 to 45 minutes. It is important to emphasize that there are also certain limitations and pitfalls in the recording and interpretation of WB-MRI findings. The limitation in the presentation of lesions of less than 5 mm and the possibility of giving false positives and false negatives are just some of the pitfalls. Additional research should be carried out in order to clearly and unambiguously define the indications for the use of this imaging method.

Key words: magnetic resonance imaging, oncology, imaging protocols



## 1. Uvod

Magnetska rezonancija cijelog tijela (WB-MRI, eng. *whole-body magnetic resonance imaging*) slikovna je dijagnostička metoda koja bez korištenja ionizirajućeg zračenja može pružiti slikovnu dijagnostiku cijelog tijela bez korištenja kontrastnog sredstva i to u manje od 45 minuta. Po potrebi se osnovni protokol može proširiti ciljanim sekvencama snimanja za procjenu pojedinih regija tijela. U brojnim indikacijama WB-MRI nadmašuje standardne metode poput radionuklidne scintigrafije kostiju (BS, eng. *bone scintigraphy*) i kompjuterizirane tomografije (CT, eng. *computed tomography*) u otkrivanju i karakterizaciji lezija, procjeni odgovora na terapiju te probiru visokorizičnih pacijenata (1). S obzirom na spomenuto, današnje međunarodne smjernice preporučuju uporabu WB-MRI u dijagnostici, liječenju i praćenju pacijenata oboljelih od multiplog mijeloma, uznapredovalog raka prostate, malignog melanoma te osoba s određenim sindromima praćenih većom skolonosti razvoja tumora (2–5).

Konvencionalna magnetska rezonancija (MRI, eng. *magnetic resonance imaging*) ograničena je u anatomskej pokrivenosti radi kombinacije dugih vremena potrebnih za oslikavanje korištenjem tradicionalnih impulsnih sekvenci i artefakata nehomogenosti polja (6). WB-MRI izvediva je u današnjem obliku zahvaljujući novim, bržim metodama stvaranja slike, inovacijama hardvera poput stolnih ekstendera i implementaciji softverskih rješenja osmišljenih ciljano za potrebe oslikavanja cijeloga tijela (7).

## 2. Indikacije

### 2.1. Multipli mijelom

Multipli mijelom je maligni tumor karakteriziran proliferacijom plazma stanica u koštanoj srži. Ukoliko se takav tumor javi kao izolirana masa naziva se solitarni plazmacitom, a ako njegova lokalizacija nije u koštanoj srži, radi se o ekstramedularnom plazmacitomu (8).

Kada se razmatra slikovna dijagnostika multiplog mijeloma, važno je imati na umu kako se prvenstveno radi o bolesti koštane srži koja se može pojaviti bilo gdje u skeletu, stoga je široka skeletna pokrivenost u dijagnostici obvezna (9). Konvencionalne slikovne metode, poput CT-a i BS-a, trenutno se široko koriste u otkrivanju maligne bolesti kostiju, ali su karakterizirane niskom osjetljivošću (10). Stoga je više međunarodnih društava izdalo svoje preporuke za dijagnosticiranje i praćenje pacijenata s multiplim mijelomom. Primjerice, trenutne smjernice National Institute for Health and Care Excellence (NICE) za obradu osoba sa sumnjom na multiplim mijelomom predlažu WB-MRI kao slikovnu metodu prvog izbora (11). Nadalje, British Society for Haematology u inicijalnoj dijagnostici u pacijenata sa sumnjom ili s potvrđenom dijagnozom multiplog mijeloma predlaže zamjenu konvencionalne radiografije niskodoznim CT-om cijelog tijela ili, idealno, funkcionalnim snimanjem kao što je pozitronska emisijska tomografija/kompjuterizirana tomografija (PET/CT, eng. *positron emission tomography/computed tomography*) ili WB-MRI s korištenjem DWI (eng. *diffusion-weighted imaging*) (12). The British Society for Haematology dodatno je preporučilo uporabu WB-MRI za praćenje odgovora na terapiju u pacijenata koji boluju od nesekretornog mijeloma, oligosekretornog mijeloma (koji se može pojaviti kao recidiv u bolesnika s prethodnom sekretornom bolešću) i za one pacijente s ekstramedularnom bolešću (13). International Myeloma Working Group predlaže u pacijenata sa *smoldering* ili asimptomatskim mijelomom učiniti WB-MRI, a ukoliko WB-MRI nije dostupna alternativno se može učiniti MRI kralježnice i zdjelice. Ako isti pacijenti imaju više od jedne žarišne lezije promjera većeg od 5 mm, treba ih se smatrati simptomatskima te isti zahtijevaju terapiju (14). Prisutnost barem jedne žarišne lezije ili

prisutnost difuznog infiltracijskog uzorka na WB-MRI povezana je s većim rizikom progresije bolesti u pacijenata koji su prethodno karakterizirani kao asimptomatski (15).

### **2.1.1. Myeloma Response Assessment and Diagnosis System (MY-RADS)**

Myeloma Response Assessment and Diagnosis System (MY-RADS) smjernice pružju sveobuhvatnu karakterizaciju stanja mijeloma od trenutka postavljanja dijagnoze, početka liječenja te tijekom vremena dok se bolest razvija prilikom primjene terapije i praćenja. Smjernice su osmišljene s ciljem standardizacije i umanjivanja varijacija u prikupljanju, tumačenju i izvješćivanju o nalazima WB-MRI u multiplom mijelomu te omogućuju procjenu odgovora na terapiju. MY-RADS smjernicama predložen je temeljni klinički protokol za korištenje WB-MRI i prošireni protokol za napredne procjene (2).

MY-RADS smjernice osmišljene su na tragu NICE smjernica te smjernica International Myeloma Working Group, koja je propisala 5 mm kao graničnu vrijednost za definiranje nedvosmislene žarišne aktivne lezije. Stoga bi lezije manje ili jednake 5 mm trebale biti dokumentirane za praćenje, ali bez iznošenja preciznih mjerenja zbog ograničene razlučivosti slike. Lezije veće od 5 mm, ali manje od 1,0 cm s odgovarajućim karakteristikama signala potrebno je dokumentirati kao žarišnu aktivnu bolest, ali ni u ovom slučaju ne bi se trebala davati precizna mjerenja. Ovakav je sustav osmišljen s ciljem vođenja skrbi o pacijentima, ali ima potencijal za uključivanje u klinička ispitivanja kada mjerenja veličina lezija postanu relevantnija (2). Velika važnost stvaranja ovih preporuka leži u činjenici da ukoliko se bolest uspije rano otkriti, a pacijenti se podijele i liječe sukladno kliničkom riziku, tada se ostvaruje bolje preživljenje (15,16). Osim toga, broj i veličina samih lezija su se pokazali kao prediktivni čimbenici za ishod liječenja (17,18).

Izvršna kontrastna razlučivost mekih tkiva na MRI omogućuje izravno snimanje koštane srži, pružajući visoku osjetljivost za detekciju lezija (19). Iako su Lecouvet i suradnici (20) objavili podatke koji upućuju na visoku specifičnost MRI za otkrivanje metastatske bolesti kostiju (98 % -100 %), jedna je metaanaliza pokazala objedinjenu specifičnost od 86,1 % (21). Oskudnost prospektivnih studija specifičnih za mijelom i izražena

heterogenost u referentnim standardima čine trenutne prosudbe o specifičnosti metode izazovnim, a biopsija svih lezija nije izvediva (2).

Unatoč činjenici da je International Myeloma Working Group zauzela pragmatičan pristup u preporuci za korištenjem čitavog niza mogućih slikovnih metoda (uključujući niskodoznu CT, fluorodeoksiglukozu-pozitronsku emisijsku tomografiju/kompjuteriziranu tomografiju (FDG-PET/CT, eng. *fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography*) i MRI) za pacijente s novom potencijalnom dijagnozom mijeloma, visoka osjetljivost WB-MRI izričito je priznata te se preporučuje kao prva linija slikovne dijagnostike za sve pacijente sa sumnjom na asimptomatski mijelom ili izolirani plazmacitom (14,22). Konvencionalna radiografija, CT, MRI i nuklearnomedicinske metode oslikavanja koriste se s ciljem boljeg razjašnjavanja opsega bolesti kostiju i bolesti mekih tkiva u multiplom mijelomu (22). MRI ima visoku osjetljivost za rano otkrivanje infiltracije koštane srži mijelomskim stanicama u usporedbi s drugim slikovnim metodama. Dakle, MRI otkriva zahvaćenost kostiju u bolesnika s mijelomom puno prije no što dođe do uništavanja kostiju mijelomom, a sve bez izlaganja ionizirajućem zračenju (14).

## 2.2. Uznappedovali karcinom prostate

Karcinom prostate najčešći je nedermatološki tumor u muškaraca (23). Sklonost karcinoma prostate da metastazira na koštano tkivo i limfne čvorove zahtijeva tehnike snimanja kostiju i mekih tkiva koje omogućuju procjenu proširenosti bolesti, praćenje odgovora na terapiju i napredovanje bolesti (24).

Skupina stručnjaka koja je uključivala radiologe, specijaliste nuklearne medicine i medicinske fizičare, s najvećim iskustvom oslikavanja u uznappedovalom karcinomu prostate, provela je pregled performansi, prednosti i ograničenja trenutno dostupnih metoda snimanja. U svojem su radu opisali jakosti, slabosti i prilike koje pružaju određene slikovne metode koje su se u trenutku pisanja rada upotrebljavale u dijagnostici i praćenju pacijenata oboljelih od uznappedovalog karcinoma prostate. Uz CT, BS, PET/CT uz korištenje natrijeva fluorida, PET/CT uz korištenje kolina, u fokusu se našao i WB-MRI te su podatci o glavnim prepoznatim jakostima, slabostima i potencijalnim prilikama koje ova slikovna metoda pruža prikazani u Tablici 1 (25).

*Tablica 1.* Jakosti, slabosti i prilike WB-MRI. Prema: Padhani AR, Lecouvet FE, Tunariu N, Koh DM, De Keyzer F, Collins DJ, i sur. Rationale for Modernising Imaging in Advanced Prostate Cancer (2017) (25)

Jakosti	Slabosti	Prilike
Izravna procjena maligne bolesti koštane srži	Konkurentne potrebe za korištenje MR uređaja	Dugoročno praćenje bez izlaganja ionizirajućem zračenju
Potencijalna široka dostupnost	Performanse ovisne o uređaju	Planiranje operacijskih zahvata
Izostanak izlaganja ionizirajućem zračenju	Dulje vrijeme snimanja	Otkrivanje koštane patologije (kompresija leđne moždine, patološki prijelomi)
Fleksibilno i prilagodljivo oslikavanje (moguća	Skлонost stvaranju artefakata	Zajednička slikovna metoda za otkrivanje

prilagodba snimanja ovisno o lokalizaciji bolesti)		bolesti kostiju i mekih tkiva te procjenu odgovora na terapiju
Sposobnost otkrivanja i procjene odgovora bolesti kostiju i mekih tkiva uključujući prostatu, limfne čvorove i parenhimne organe abdomena	Sposobnost otkrivanja i karakterizacije nodalnih i plućnih metastaza tek nešto manjih od jednog centimetra	
Objektivni parametri (veličina, volumen, mjere uznapredovalog karcinoma prostate)	Pod utjecajem faktora stimulacije koštane srži i transfuzije krvi	
	Ograničena radiološka stručnost u određenim aspektima analize slike	
	Izazovi vezani uz analizu podataka	
	Veći troškovi (jednaki kombinaciji BS i CT snimki)	

Kratice: MR – magnetska rezonancija; BS – scintigrafija kostiju; CT – kompjuterizirana tomografija

Uz to, European Organisation for Research and Treatment of Cancer zaključila je kako MRI nudi univerzalno rješenje za procjenu učinkovitosti terapije u pacijenata s uznapredovalim karcinomom prostate (26).

### 2.2.1. METastasis Reporting and Data System (MET-RADS-P)

METastasis Reporting and Data System for Prostate Cancer (MET-RADS-P) smjernice formulirane su za korištenje u svim onkološkim manifestacijama uznapređovalog karcinoma prostate, a odnose se na prikupljanje, interpretaciju te izvješćivanje o nalazima WB-MRI (3). Ciljevi preporuka MET-RADS-P prikazani su u Tablici 2.

*Tablica 2.* Ciljevi preporuka MET-RADS-P. Prema: Padhani AR, Lecouvet FE, Tunariu N, Koh DM, De Keyzer F, Collins DJ, i sur. METastasis Reporting and Data System for Prostate Cancer: Practical Guidelines for Acquisition, Interpretation, and Reporting of Whole-body Magnetic Resonance Imaging-based Evaluations of Multiorgan Involvement in Advanced Prostate Cancer (2017) (3)

Utvrđivanje minimalno prihvatljivih tehničkih parametara za prikupljanje WB-MRI podataka.
Razvoj standardiziranih metoda prikupljanja podataka koje omogućuju detaljne opise fenotipa bolesti na temelju slikovnih obrazaca metastatskog širenja.
Razvoj sveobuhvatnih kriterija odgovora za procjenu kosti, mekih tkiva i lokalne bolesti.
Osiguravanje metoda za bilježenje prisutnosti, lokalizacije i opsega neskladnih slikovnih odgovora kako bi se omogućilo provođenje biopsije tumora s ciljem dobivanja uvida u mehanizme rezistencije.
Sumacija vjerojatnosti odgovora u kostima, mekim tkivima i lokalnoj bolesti, koje se mogu koristiti za usmjeravanje postupanja s pacijentima.
Omogućavanje prikupljanja podataka za praćenje ishoda u kontekstu kliničkih ispitivanja.
Omogućavanje edukacije radiologa o izvješćivanju o WB-MRI nalazima s ciljem smanjivanja varijabilnosti u interpretacijama.
Poboljšanje komunikacije s kliničarima koji su uputili zahtjev za provođenje WB-MRI.
Promicanje osiguravanja kvalitete i istraživanja u uznapređovalom karcinomu prostate.

Kratice: MET-RADS-P – METastasis Reporting and Data System for Prostate Cancer  
WB-MRI – magnetska rezonancija cijelog tijela

Sukladno preporuci Prostate Cancer Clinical Trials Working Group (PCWG), MET-RADS-P smjernice omogućuju podjelu pacijenata u kliničke podskupine ovisno o uzorku metastatskog širenja (kost, nodalno, visceralno i lokalno) za ulazak u klinička ispitivanja (27).

Osnovni WB-MRI protokol, koji bi se trebao moći provesti unutar 30 minuta, primjeren je za otkrivanje metastatske bolesti u slučaju biokemijskog recidiva nakon primarne terapije ili u slučaju lokalizirane bolesti, kada je cilj slikovne dijagnostike otkriti pojavu metastatske bolesti. Kod pacijenata s poznatom metastatskom bolesti i onih pacijenata kod kojih se planiraju serijske procjene odgovora tumora na terapiju (uključujući klinička ispitivanja), preporučuju se sveobuhvatnije procjene, a koje se s obzirom na korištenje određenih sekvenci, provode unutar 45 do 50 minuta (3).

Za svaki pregled potrebno je provesti strukturirano izvješćivanje. Strukturirano, tekstualno izvješće WB-MRI trebalo bi sadržavati sljedeće komponente: indikaciju ili kliničke podatke, tehniku, nalaze te osobni dojam ili zaključak. MET-RADS-P smjernice pretpostavljaju da su radiolozima u vrijeme izvješćivanja dostupne informacije o histologiji tumora kao i kliničke indikacije za provođenje snimanja. Nadalje, u bolesnika s poznatim recidivom karcinoma prostate trebalo bi biti navedeno kliničko stanje pacijenata, uključujući podatak je li tumor osjetljiv ili rezistentan na kastraciju, simptomatologiju te opise poznate anatomske raspodjele bolesti (lokalne, nodalne ili udaljene). Kod strukturiranog izvješćivanja potrebno je naglasiti važnost pristupa i dostupnosti prethodno učinjenim slikovnim nalazima, kako nalazima BS, CT-a i PET/CT-a, tako i nalazima WB-MRI (3).

### **2.2.2. American Society of Clinical Oncology – ASCO Guideline**

American Society of Clinical Oncology (ASCO) smjernice pružaju preporuke utemeljene na dokazima za optimalno korištenje slikovnih metoda u pacijenata s uznapredovalim karcinomom prostate. Smjernice preporučaju u bolesnika s visokim rizikom od razvoja



metastatske bolesti u kojih su rezultati dobiveni konvencionalnim slikovnim metodama (CT, BS i/ili MRI prostate) negativni, upotrijebiti neku od metoda *next-generation imaging* (PET, PET/CT, pozitronska emisijska tomografija/magnetska rezonancija (PET/MRI, eng. *positron emission tomography/magnetic resonance imaging*), WB-MRI), budući da iste mogu ponuditi dodatne informacije. Još jedna od preporuka za korištenje metoda *next-generation imaginga*, pa tako i WB-MRI, jest u muškaraca za čije se liječenje razmatra spasonosna radioterapija (eng. *salvage radiotherapy*), s obzirom na to da spomenute metode imaju superiorne karakteristike otkrivanja bolesti i mogu promijeniti odluku o pristupu liječenju pacijenata (24).

### **2.3. Metastatski maligni melanom**

Maligni melanom kože ima najveću stopu metastaza među svim tumorima kože i čini više od 90 % smrtnih slučajeva povezanih s rakom kože, stoga su rano otkrivanje i optimalno terapijsko upravljanje ključni za povoljan ishod pacijenata oboljelih od ovog tumora (4).

WB-MRI, uz CT, ima ključnu ulogu u slučaju sumnje na postojanje metastaza, bilo zbog kliničkih, laboratorijskih ili sonografskih nalaza, kao i tijekom praćenja bolesnika s bolešću IV. stupnja ili u preoperativnoj procjeni metastaza (4). Intrakranijske metastaze malignog melanoma lakše se otkrivaju uz pomoć MRI nego CT-om ili FDG-PET/CT-om (28). MRI se također pokazala kao metoda s većom osjetljivošću i specifičnošću u otkrivanju metastaza mekih tkiva i abdominalnih metastaza (limfni čvorovi, jetra, masno tkivo, mišići) (29). Nadalje, u jednoj su metaanalizi uspoređene osjetljivosti i specifičnosti slikovnih metoda u detekciji izvanakranijskih metastaza kožnog melanoma. Međusobno su uspoređene metode oslikavanja cijelog tijela: PET/CT i WB-MRI te WB-MRI i CT, a rezultati su pokazali kako je PET/CT metoda superiorna WB-MRI te kako je WB-MRI superioran CT-u. Ipak, radi praktičnosti provedbe snimanja i ekonomskih resurasa, WB-MRI i CT ipak se preporučuju koristiti kao alternativne metode PET/CT-u (30).

#### **2.3.1. Malignant Melanoma S3-Guideline**

Malignant Melanoma S3-Guideline njemačke su smjernice čiji je cilj pružiti onkološki kvalificiranim liječnicima – dermatovenerolozima, obiteljskim liječnicima, ginekolozima, kirurzima, onkolozima i radiolozima prihvaćeni alat za odlučivanje utemeljen na dokazima za odabir i izvršenje odgovarajućih postupaka u dijagnostici, terapiji i praćenju pacijenata s malignim melanomom kože. Jedna od preporuka nalaže da se u praćenju pacijenata oboljelih od melanoma IV. stadija koji se liječe, multiplanarne metode, među kojima je jedna od opcija WB-MRI, trebaju ponavljati u redovitim intervalima, odnosno ovisno o terapijskom sredstvu svakih 6 do 12 tjedana. Nadalje, German Dermatological Society i Dermatologic Cooperative Oncology Group, kao vodeća društva u izradi ovih

smjernica, predlažu korištenje WB-MRI kao valjane alternative CT-u ili PET/CT-u s kontrastom za praćenje uznapredovalog melanoma (stadij III ili viši) (4).

### **2.3.2. National Institute for Health and Care Excellence (NICE)**

NICE preporuke uključuju korištenje WB-MRI kao metode izbora u procjeni proširenosti melanoma u djece i mladih odraslih osoba (do navršene 24. godine života) sa stadijima IIB do IV te u trudnica sa istim stadijima bolesti. U istih je skupina pacijenata preporučeno učiniti WB-MRI kao slikovnu metodu u praćenju bolesti (32).

## 2.4. WB-MRI u ostalim primjenama

Uz dosad navedeno, WB-MRI se sve više koristi u pacijenata oboljelih od metastatskog karcinoma dojke, raka jajnika i limfoma, kao i za probir raka među općom populacijom i u pacijenata sa sindromima s povećanom sklonošću razvoja različitih tipova tumora (1).

### 2.4.1. Karcinom dojke

U svojoj su metaanalizi Yang i suradnici (33) usporedili različite slikovne metode u detekciji koštanih metastaza više tipova tumora, uključujući karcinom dojke, te se pokazalo da su WB-MRI i PET-CT superiorniji CT-u i BS-u u osjetljivosti i specifičnosti otkrivanja koštanih metastaza. Stope osjetljivosti i specifičnosti za PET-CT, CT, WB-MRI i BS prikazane su u Tablici 3.

*Tablica 3.* Usporedba stopa osjetljivosti i stopa specifičnosti PET-CT-a, CT-a, WB-MRI i BS-a. Prema: Yang HL, Liu T, Wang XM, Xu Y, Deng SM. Diagnosis of bone metastases: a meta-analysis comparing 18FDG PET, CT, MRI and bone scintigraphy (2011) (33)

	PET-CT	CT	WB-MRI	BS
<b>Stopa osjetljivosti (%)</b>	89,7	72,9	90,6	86,0
<b>Stopa specifičnosti (%)</b>	96,8	94,8	95,4	81,4

Kratice: PET-CT – pozitronska emisijska tomografija/kompjuterizirana tomografija; CT – kompjuterizirana tomografija; WB-MRI – magnetska rezonancija cijelog tijela; BS – scintigrafija kostiju

Nekoliko godina kasnije Finski su autori objavili rezultate istraživanja u kojem su usporedili osjetljivost, specifičnost i dijagnostičku točnost BS-a, SPECT-a (eng. *single-photon emission computed tomography*), SPECT/CT-a (eng. *single-photon emission*

*computed tomography/computed tomography*), PET-CT-a te WB-MRI u dijagnostici koštanih metastaza u pacijenata s karcinomom dojke i karcinomom prostate. Rezultati su pokazali da su najveće razlike među metodama u njihovoj osjetljivosti pa je tako osjetljivost WB-MRI (91 %) veća od osjetljivosti BS-a (62 %), SPECT-a (74 %) i SPECT/CT-a (85 %), ali ipak nešto manja u usporedbi s PET-CT-om (93 %). Ipak, uzimajući u obzir cijenu pojedine dijagnostičke metode, dostupnost te izloženost ionizirajućem zračenju, autori zaključuju kako bi WB-MRI trebala biti metoda izbora u detekciji koštanih metastaza u pacijenata oboljelih od karcinoma dojke i prostate (34). Radi nedostatka podataka o uporabi WB-MRI u pacijenata s metastatskim karcinomom dojke, jedna je skupina autora odlučila istražiti može li ta slikovna metoda detektirati progresiju bolesti u pacijenata s isključivo koštanom metastatskom bolesti ranije nego BS ili CT. Rezultati navedene studije pokazali su kako je WB-MRI omogućila detekciju progresije bolesti prije CT-a u 67 % sudionika, a progresija je BS-om prepoznata je tek u 50 % pacijenata prepoznatih uz pomoć WB-MRI (35).

I novije se studije slažu s rezultatima ovog istraživanja, pa je tako britanska grupa autora 2022. godine objavila svoje rezultate u kojima stoji kako je pomoću WB-MRI prepoznato gotovo za trećinu više mjesta rasapa bolesti u usporedbi sa CT-om, BS-om te PET-CT-om. Uz ranije prepoznavanje metastaza, nalaz WB-MRI je utjecao na promjene sistemne onkološke terapije upravo radi prepoznavanja većeg broja lokalizacija rasapa karcinoma dojke, najčešće u jetri i kostima (36).

Uz dosad spomenuto, WB-MRI može biti od pomoći u prepoznavanju pacijenata s povećanim rizikom od simptomatskih skeletnih događaja kao što su metastatska kompresija leđne moždine i/ili caudae equinae, patološki prijelomi i mjesta bolova u kostima koji zahtijevaju palijativnu terapiju zračenjem (37).

### 2.4.2. Karcinom jajnika

Iako za procjenu proširenosti bolesti i praćenje bolesnica s karcinomom jajnika smjernice European Society of Urogenital Radiology preporučuju postkontrastni CT prsnog koša, abdomena i zdjelice, u kasnijim se istraživanjima WB-MRI pokazala kao metoda superiorna CT-u za primarnu karakterizaciju tumora, procjenu proširenosti bolesti i predviđanje nepotpune resekcije u bolesnica sa sumnjom na tumor jajnika (38,39). U preoperativnoj procjeni bolesnica s epitelnim karcinomom jajnika, WB-MRI se pokazala točnom metodom za procjenu više lokalizacija bolesti i to znatno točnijom od CT-a za određene neresektabilne lokalizacije. WB-MRI pokazala je sveukupno veću točnost od CT-a u procjeni svih istraživanih lokalizacija, a imala je i znatno bolje rezultate od CT-a u uključivanju mezenterija, lumbo-aortnih limfnih čvorova, zdjelice, debelog crijeva te sigmoid-rektuma (40).

Belgijska skupina autora, čiji je cilj bio usporediti WB-DWI/MRI kao metodu za procjenu proširenosti bolesti i procjenu operabilnosti s CT-om i FDG-PET/CT u bolesnica sa sumnjom na rak jajnika, došla je do zaključka kako WB-DWI/MRI pokazuje visoku točnost u karakterizaciji primarnih tumora, peritonealnih i udaljenih metastaza u usporedbi s CT-om i FDG-PET/CT-om te može biti vrijedna metoda za procjenu operabilnosti pacijentica s rakom jajnika (41). Rezultati spomenutog istraživanja prikazani su u Tablici 4.

*Tablica 3.* Usporedba WB-DWI/MRI, CT-a i FDG-PET/CT-a u procjeni proširenosti raka jajnika. Prema: Michielsen K, Vergote I, Op De Beeck K, Amant F, Leunen K, Moerman P, i sur. Whole-body MRI with diffusion-weighted sequence for staging of patients with suspected ovarian cancer: a clinical feasibility study in comparison to CT and FDG-PET/CT (2014 ) (41)

	WB-DWI /MRI	CT	FDG-PET/CT
Točnost u karakterizaciji primarnog tumora (%)	94	88	94
Točnost u peritonealnom <i>stagingu</i> (%)	91	75	71

Točnost u prepoznavanju retroperitonealne limfadenopatije (%)	87	71	87
---	----	----	----

Kratice: WB-DWI/MRI – magnetska rezonancija cijelog tijela uz *diffusion-weighted imaging*; CT – kompjuterizirana tomografija; FDG-PET/CT – fluorodeoksiglukozapozitronska emisijska tomografija/kompjuterizirana tomografija

S obzirom na rezultate spomenutih studija, moglo bi se zaključiti kako bi WB-MRI u budućnosti mogla imati važnu ulogu u dijagnostici, liječenju i praćenju pacijentica s rakom jajnika.

### 2.4.3. Limfom

WB-MRI se čini manje o histologiji ovisnom funkcionalnom slikovnom metodom u usporedbi s 18F-FDG-PET/CT-om. U bolesnika s limfomima s obilnim nakupljanjem radionuklida, primjerice difuznim B-velikostaničnim limfom (DLBCL) i Hodgkinovim limfom (HL), 18F-FDG-PET/CT ostaje referentni standard za snimanje za procjenu proširenosti bolesti, pri čemu bi WB-MRI mogala biti komplementarna metoda koja bi mogla zamijeniti CT, posebice u mladih pacijenata. Ipak, WB-MRI može biti vrijedan postupak oslikavanja za praćenje limfoma i kod limfoma s promjenjivim ili niskim nakupljanjem radionuklida te nefolikularnim indolentnim limfomom (42).

U jednom nizozemskom istraživanju, čiji je cilj bio usporedba iskustva pacijenata podvrgnutima WB-MRI i CT u procjeni proširenosti limfoma, pacijenti su se izjasnili znatno manje zabrinutima uoči provođenja WB-MRI u usporedbi s CT-om. Pacijenti su također doživjeli WB-MRI znatno manje neugodnom metodom te su se osjećali značajno bolje ubrzo nakon snimanja. Rezultati su pokazali da potrebne pripreme za CT snimanje (postavljanje venskog puta, primjena kontrastnog sredstva), a koje nisu potrebne za provođenje WB-MRI, predstavljaju znatno opterećenje u očima pacijenata (43).

Općenito govoreći, prednosti uporabe WB-MRI u pacijenata s limfomom su uz izostanak izlaganja ionizirajućem zračenju i izostanak potrebe za uporabom kontrastnog sredstva, visoka kontrastna rezolucija, mogućnost evaluacije koštane srži, funkcionalna evaluacija pomoću DWI, manja ovisnost o histologiji i mogućnost primjene ove tehnike snimanja u trudnoći (42).



#### 2.4.4. Karcinom pluća

Postojeće britanske smjernice od strane National Institute for Health and Care Excellence (NICE) za procjenu proširenosti karcinoma pluća nemalih stanica (NSCLC, eng. *non-small cell lung carcinoma*) preporučuju više multiplanarnih metoda, ali se među njima zasad ne nalazi WB-MRI. Pa se tako, prema potrebi, preporuča učiniti CT, PET/CT i MRI (44). European Society For Medical Oncology (ESMO) smjernice također ne navode WB-MRI u preporučenim metodama za dijagnostiku i praćenje NSCLC. U ovim se smjernicama od slikovnih metoda preporučuju CT, PET/CT, MRI mozga, rentgensko (RTG) snimanje, BS te CT mozga s kontrastom u dijagnostici te CT s kontrastom i FDG-PET/CT u praćenju bolesti (45).

Britanski su autori multicentričnom studijom nazvanom The Streamline L odlučili usporediti dijagnostičku točnost WB-MRI sa standardnim dijagnostičkim slikovnim metodama te su došli do zaključka kako dijagnostički postupci u procjeni proširenosti bolesti koji su uključivali WB-MRI pokazali sličnu točnost s tadašnjim standardnim dijagnostičkim postupcima. Međutim, WB-MRI se pokazala učinkovitijom metodom u vidu skraćivanja vremena za postavljanje dijagnoze i troškova. WB-MRI stoga smatraju prikladnijom za procjenu proširenosti karcinoma pluća u rutinskoj kliničkoj praksi (46).

Japanska je skupina autora u svojem istraživanju dobila još povoljnije rezultate u korist WB-MRI. U usporedbi s FDG-PET/CT-om, WB-MRI je pokazala veću točnost u procjeni metastaza u području glave i vrata te koštanih metastaza i veću točnost u procjeni M-stadija bolesti. Točnost WB-MRI u procjeni metastaza u glavi i vratu bila je 95,0 %, a točnost u procjeni koštanih metastaza 94,8 %, točnosti FDG-PET/CT-a iznosile su 89,1 %, odnosno 88,2 %. U procjeni M-stadija bolesti WB-MRI je pokazala točnost od 80,0 %, a FDG-PET/CT točnost od 73,3 % (47).

U procjeni recidiva bolesti u NSCLC bolesnika, FDG-PET/MRI i WB-MRI sa i bez DWI-a pokazale su se specifičnijima i točnijima u usporedbi s FDG-PET/CT-om i rutinskim radiološkim pretragama, iako je MRI sa i bez DWI-a pokazala nešto manju osjetljivost od PET/CT-a (48).

#### **2.4.5. Kolorektalni karcinom**

Trenutni standardni slikovno dijagnostički postupci u procjeni proširenosti kolorektalnog karcinoma složeni su i oslanjaju se na različite metode koje koriste ionizirajuće zračenje, kao što su CT i PET/CT. U jednoj britanskoj studiji uspoređena je sposobnost WB-MRI i standardnih metoda u otkrivanju širenja karcinoma, njihova učinkovitost, iskustvo pacijenata i financijska isplativost procjene proširenosti bolesti u sudionika kojima je nedavno dijagnosticiran rak debelog crijeva. Dijagnostički postupci koji uključuju WB-MRI pokazali su se jednako točnima u usporedbi sa standardnima te su rezultirali vrlo sličnim odlukama o liječenju. Konkretno, uz pomoć WB-MRI prepoznato je 67 % pacijenata sa širenjem bolesti, u usporedbi sa 63 % pacijenata koji su bili identificirani standardnim metodama. U kontekstu vremena potrebnog za definiranje proširenosti bolesti, u postupcima s WB-MRI bilo je potrebno 4-13 dana, dok je uz standardne slikovne metode bilo potrebno 8-25 dana. Istraživanje je također pokazalo kako je WB-MRI inferiorna standardnim postupcima u procjeni T-stadija bolesti (49).

#### **2.4.6. Screening zdrave populacije**

Do trenutka pisanja ovog rada nisu postojale jasne preporuke utemeljene na dokazima o ključnim pitanjima kao što su slikovni protokoli i strategije za klasificiranje i/ili upravljanje nalazima WB-MRI u asimptomatskih pacijenata.

Abnormalni nalazi WB-MRI očekuju se u oko 95 % ispitanika, otprilike 30 % ispitanika zahtijevalo bi daljnju obradu, ali manje od 2 % ispitanika bilo bi označeno pod sumnjom na malignitet. Sve bi abnormalne nalaze trebalo razvrstati pomoću kategoričkog sustava, na temelju vjerojatnosti postojanja zloćudne bolesti. Vrlo je važno u budućnosti postaviti visoke pragove za daljnju dijagnostičku obradu kako bi se smanjila šteta od nepotrebne dijagnostike (50).

U jednom pregledu literature autori su došli do zaključka kako se znatan udio kritičnih i neodređenih slučajnih nalaza WB-MRI pokazao lažno pozitivnim. Uz to, postojao je veliki broj kritičnih i neodređenih slučajnih nalaza bez prijavljene provjere i niti jedna od uključenih studija nije provela sustavno i dugoročno praćenje kako bi provjerila WB-MRI preglede s negativnim nalazima (51).

Kako je već spomenuto, znatan dio naizgled asimptomatskih odraslih osoba imat će na WB-MRI potencijalno ozbiljne slučajne nalaze, ali nedovoljno je poznato kakve su njihove zdravstvene posljedice. Potrebne su sustavne, dugoročne studije praćenja kako bi se bolje informiralo o tim posljedicama i mogućim implikacijama za politike o povratnim informacijama o potencijalno ozbiljnim slučajnim nalazima na WB-MRI (52).

Zaključno, studije o upotrebi WB-MRI za probir raka u asimptomatskoj općoj populaciji suviše su heterogene da bi donijele značajne zaključke o učinkovitosti (50). Korištenje različitih protokola snimanja dovodi do različite osjetljivosti i specifičnosti, a to bi mogao biti jedan od glavnih uzroka heterogenosti među istraživanjima (51). Za donošenje jasnih smjernica i preporuka za korištenje WB-MRI za probir asimptomatskog stanovništva na rak, potrebno je provođenje dodatnih studija usmjerenih na pružanje dokaza (50).

#### 2.4.7. Sindromi sa sklonostima razvoja raka

Tumori u pedijatrijskoj dobi su općenito rijetke i sporadične bolesti. Međutim, zloćudne bolesti povezane sa sindromima sa sklonostima razvoja raka (CPS, eng. *cancer predisposition syndromes*) čine do 10 % svih slučajeva. CPS se često mogu pripisati poznatoj naslijeđenoj ili pak *de novo* nastaloj mutaciji zametnih stanica i obuhvaćaju stanja koja daju povećani rizik za obolijevanje od specifičnih malignih bolesti (53,54).

Kada govorimo o upotrebi WB-MRI u pedijatrijskoj populaciji, jedna od prednosti ove slikovno dijagnostičke metode jest da većina pedijatrijskih pacijenata ne iziskuje posebnu pripremu za provođenje WB-MRI, osim ukoliko nije indicirana sedacija ili upotreba opće anestezije (55). Nastavno na to, trenutne preporuke WB-MRI za nadzor tumora uzimaju u obzir čestu potrebu za umjerenom svjesnom sedacijom ili općom anestezijom u djece u dobi od 6 mjeseci do 6 godina i povezane rizike, savjetujući da se u ovoj dobnoj skupini samo pacijentima s većim rizikom od nastanka tumora treba učiniti WB-MRI (56,57).

Kao odgovor na sve veći interes za definiranjem najboljih smjernica za nadzor CPS-a, American Association for Cancer Research (AACR) sazvalo je interdisciplinarni konsenzusni panel 2016. godine, a koji je sastavio preporuke za nadzor nekoliko pedijatrijskih sindroma. WB-MRI je preporučena kao dio rutinskog nadzora (58,59).

*Tablica 4.* Preporuke AACR za nadzor pacijenata sa sindromima sa sklonošću razvoja tumora uz pomoć WB-MRI. Prema: Grasparil AD, Gottumukkala RV, Greer MLC, Gee MS. Whole-Body MRI Surveillance of Cancer Predisposition Syndromes: Current Best Practice Guidelines for Use, Performance, and Interpretation (2020) (55)

Sindrom	Preporuka
Li-Fraumeni	Svakih 12 mjeseci od postavljanja dijagnoze
Nasljedni paragangliom-feokromocitom	Svaka 24 mjeseca počevši između 6. i 8. godine života
Nasljedni retinoblastom	Svakih 12 mjeseci počevši od 8. godine života
Neurofibromatoza tip 1	Osnovna procjena tereta tumora između 16. i 20. godine života

Kratice: AACR – American Association for Cancer Research; WB-MRI – whole-body magnetic resonance imaging

Li-Fraumeni sindrom jedan je od najagresivnijih i najprodornijih CPS-a, u čijoj je pozadini mutacija zametnih stanica u tumor supresorskom genu *TP53*, što stvara predispoziciju u zahvaćenih osoba na širok spektar ranih karcinoma. Najčešći maligniteti koji čine ovaj spektar uključuju sarkome mekih tkiva i kostiju, rak dojke u ranijoj životnoj dobi, tumore mozga (osobito karcinome koroidnog pleksusa), karcinom nadbubrežne žlijezde te leukemiju. Smjernice AACR nalažu da se u pacijenata s Li-Fraumeni sindromom učini WB-MRI svakih 12 mjeseci (55). Toronto protokol također preporučuje učiniti WB-MRI jednom godišnje u svih pacijenata s Li-Fraumeni sindromom, i u djece i u odraslih, s ciljem ranog otkrivanja i liječenja raka kostiju i mekih tkiva (60).

Nasljedni sindrom paragangliom-feokromocitom najčešće je povezan s nasljednim mutacijama zametnih stanica u jednom od gena za enzim sukcinat dehidrogenazu. S obzirom na postojanje velikog broja dokaza koji ukazuju na superiornu osjetljivost WB-MRI u usporedbi s biokemijskim testiranjem za otkrivanje incidentnih lezija u bolesnika s nasljednim sindromom paragangliom-feokromocitom, trenutne preporuke konsenzusa zagovaraju WB-MRI s ograničenom pokrivenošću (koja pokriva područje vrata, prsa, abdomena i zdjelice) svaka 24 mjeseca, počevši u dobi od 6 do 8 godina kada pacijenti više ne bi zahtijevali izlaganje općoj anesteziji. Slikovni nadzor treba se provoditi komplementarno s biokemijskim nadzorom kako bi se maksimizirala osjetljivost (59,61).

Retinoblastom je najčešća intraokularna maligna bolest u dječjoj dobi, a javlja se u dva oblika: nasljednom i sporadičnom. Pacijenti koji boluju od nasljednog tipa retinoblastoma imaju povećani rizik za razvoj drugih malignih novotvorina uključujući osteosarkom, sarkome mekog tkiva, melanom te tumore mozga, orbita i nosne šupljine (55). Iako niti jedna strategija nije identificirana kao najučinkovitija u probiru za druge primarne zloćudne bolesti u oboljelih od retinoblastoma, neki autori preporučuju razmatranje WB-MRI jednom godišnje, što se smatra najprikladnijim nakon dobi od 8 do

10 godina, kada je dijete sposobno tolerirati pretragu bez izlaganju rizika opće anestezije (62). Sukladno tome, AACR smjernice preporučuju učiniti WB-MRI svakih 12 mjeseci u pacijenata oboljelih od retinoblastoma nakon dobi od 8 godina (55).

Neurofibromatoza tip 1, poznata i kao von Recklinghausenova bolest, autosomno je dominantno nasljedni CPS. Bolest ima promjenjivu ekspresiju stereotipnih lezija, uključujući kožne i unutarnje neurofibrome, intrakranijalne gliome i gliome optičkog puta te čitav spektar drugih mogućih manifestacija (55). Rutinski nadzor uz pomoć WB-MRI u pedijatrijskih bolesnika s neurofibromatozom tip 1 se ne preporučuje s obzirom na rijetkost malignih lezija u ovoj dobnoj skupini. Ipak, na prijelazu u odraslu dob, između dobi od 16 i 20 godina, radi procjene u pacijenata s neurofibromatozom tip 1 trebalo bi razmotriti učiniti WB-MRI kako bi se procijenio teret pleksiformnih neurofibroma i kako bi se identificirale lezije s atipičnim značajkama koje zahtijevaju praćenje (63).

Neurofibromatoza tip 2 je autosomno dominantna nasljedna bolest karakterizirana razvojem švanoma, endimoma i meningioma (64). Zbog povezanosti rane pojave simptoma i lošijih ishoda, rano prepoznavanje neurofibromatoze tip 2 važno je kako bi se omogućilo pravovremeno započinjanje liječenja (65). WB-MRI se pokazala učinkovitom u procjeni tereta tumora u bolesnika s neurofibromatozom tip 2 te stratifikaciji pacijenata u anatomske podskupine (66,67). Preporuke AACR u vezi s probirom u bolesnika s neurofibromatozom tip 2 ne navode specifičan algoritam probira pomoću WB-MRI, već upućuju na selektivnu uporabu WB-MRI na temelju simptoma i lokalizacije lezija (55).

#### **2.4.7.1. The Oncologically Relevant Findings Reporting and Data System (ONCO-RADS)**

The Oncologically Relevant Findings Reporting and Data System (ONCO-RADS) smjernice osmišljene su u svrhu promicanja standardizacije i smanjenja varijacija u prikupljanju, tumačenju i izvješćivanju o nalazima WB-MRI dobivenih za probir raka kod osoba s CPS (5).

Smjernice nalažu da se svaki abnormalni nalaz opiše tekstualno i da mu se dodijeli kategorija procjene od 1 do 5, temeljem vjerojatnosti da će nalaz biti onkološki relevantan. ONCO-RADS predlaže sljedećih pet kategorija:

ONCO-RADS kategorija 1, normalan nalaz;

ONCO-RADS kategorija 2, vrlo vjerojatno benignan nalaz;

ONCO-RADS kategorija 3, vjerojatno benignan nalaz;

ONCO-RADS kategorija 4, vjerojatno malignan nalaz;

ONCO-RADS kategorija 5, vrlo vjerojatno malignan nalaz (5).

#### 2.4.8. Reumatološke bolesti

Opsežna pokrivenost cijelog mišićno-koštanog sustava zajedno s izuzetnom osjetljivošću MRI na promjenu tkiva u odgovoru na različita patološka stanja, uglavnom upalne etiologije, dovela je do identifikacije sve većeg broja neonkoloških indikacija za korištenje WB-MRI. Seronegativne spondiloartropatije, sistemska skleroza, upalne bolesti koje uključuju mišiće ili fascije te multifokalne koštane, vaskularne ili neurološke bolesti predstavljaju trenutno potvrđene ili nove indikacije za snimanje WB-MRI (68).

Zbog nedostatka specifičnosti u kliničkom nalazu te ograničene dijagnostičke učinkovitosti ranije dostupnih tehnika snimanja (RTG, CT i BS), često se odgađao trenutak potvrđivanja dijagnoze. MRI koja pokriva „središnji kostur“, odnosno sakroilijakalni zglob i lumbalnu kralježnicu, uspostavljena je kao metoda izbora za ranu dijagnostiku, pokretanje liječenja te procjenu terapijskog odgovora (68,69). WB-MRI pruža mogućnost proširenog otkrivanja upalnih promjena na cijeloj kralježnici, u području zdjelice i ramenog pojasa te na donjim udovima, uz često otkrivanje višestrukih, a ponekad i subkliničkih lezija (70,71).

WB-MRI može biti financijski isplativija metoda u usporedbi sa provođenjem MRI na dva odvojena mjesta (primjerice sakroilijakalni zglob i kralježnica) u bolesnika sa sumnjom na raširenu upalu (70). Osim toga, rano postavljanje dijagnoze spondiloartritisa dobilo je na značaju zbog dostupnosti novih metoda liječenja, a WB-MRI može doprinijeti važnim dijagnostičkim informacijama za otkrivanje ranih oblika spondiloartritisa radi mogućnosti procjene svih relevantnih zglobova koji mogu biti uključeni u proces bolesti u samo jednom snimanju (71).

Glavna primjena WB-MRI u reumatologiji ostaje proučavanje seronegativnih spondiloartropatija, s naglaskom na ankilozantni spondilitis. WB-MRI je postala metoda izbora za potvrdu klinički sumnjivih CRMO (eng. *chronic recurrent multifocal osteomyelitis*) i SAPHO (eng. *synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis, osteitis*) sindroma, te za sveobuhvatnu procjenu i praćenje benignih proliferativnih poremećaja kao što su eozinofilni granulom i sarkoidoza s uključenošću kostiju ili mišića (68).



### 3. Protokoli snimanja WB-MRI

WB-MRI oslikavanje može se uspješno učiniti na uređajima snage magnetskog polja 1,5T te 3T, bez značajnijih odstupanja u osjetljivosti i specifičnosti interpretacije (72). Međutim, kod pacijenata koji imaju metalne implantate poželjno je snimanje učiniti na uređajima niže snage polja (1,5T) zbog manjeg utjecaja artefakta magnetne susceptibilnosti (73).

Sam protokol snimanja različit je u objavljenim istraživanjima, ali osnovna potreba svakog WB-MRI protokola je jednaka. Korištenjem T1w (eng. *T1-weighted*) tehnike dobiva se uvid u anatomiju i prostornu lokalizaciju lezije, dok se korištenjem DWI tehnike omogućuje detekcija hipercelularnosti karakteristične za neoplastične procese, a koja je detektirana restrikcijom difuzije (74). T1w snimke mogu se učiniti bilo korištenjem GRE (eng. *gradient-recalled echo*) tehnike ili TSE (eng. *turbo-spin echo*) tehnike. GRE tehnika omogućuje brže vrijeme snimanja, a uz korištenje Dixon protokola omogućuje paralelnu akviziju četiri različite rekonstrukcije (eng. *water-only, fat-only, in-phase, opposite-phase*), koje omogućuju detaljniju analizu oslikanoga tkiva (1). Također je moguće kvantitativno izraziti restrikciju difuzije korištenjem ADC (eng. *apparent diffusion coefficient*) vrijednosti te na taj način pratiti metaboličku aktivnost same lezije. Uz već spomenutu prostornu ulogu T1w sekvenci, korištenjem Dixon tehnike moguće je odrediti relativnu frakciju masti (rFF, eng. *relative fat fraction*) u koštanoj srži, što se u recentnim studijama pokazalo kao superiornija metoda u odnosu na ADC vrijednosti za praćenje vrlo ranog odgovora lezija multiplog mijeloma na terapiju te omogućuje bolju diferencijaciju intermedijarnih lezija skeleta (75,76). Dodatna prednost DWI tehnike leži u činjenici kako ona eliminira potrebu za primjenom kontrastnog sredstva, a što je velika prednost za pacijente koji imaju reduciranu bubrežnu funkciju te dozvoljava oslikavanje asimptomatskih pacijenata za potrebe *screeninga*, bez korištenja kontrastnog sredstva (77).

Za oslikavanje lezija izvan koštanog sustava koristi se T2w (eng. *T2-weighted*) tehnika, koja ima prednost nad STIR (eng. *short-tau inversion recovery*) sekvencama zbog svoje bolje prostorne rezolucije, a što je posebno važno za lezije u području kralježnice kada je potrebno odrediti status neuralnih struktura (1). Protokoli snimanja dio su smjernica za prikupljanje i interpretaciju WB-MRI studija MY-RADS, MET-RADS-P te ONCO-

RADS, a glavni dijelovi njihovih protokola prikazani su u Tablici 5. Primjena WB-MRI za jasno definirana stanja poput multiplog mijeloma i metastaza karcinoma prostate zahtjeva jasan protokol kojim se definira vrijeme snimanja i optimizira tehnika u realnom kliničkom scenariju. S druge strane, primjena WB-MRI u profilaktičke (*screening*) svrhe zahtjeva sveobuhvatniji protkol u koji su uključene sekvence posvećene snimanju pojedinih organa. ONCO-RADS jasno definira protokol za mozak i pluća, ali po indikaciji se pregled može proširiti i prilagoditi na organski sustav za koji postoji predilekcija nastanku karcinoma kod pacijenata s nasljednim bolestima (2,3,5).

Tablica 5. Protokoli snimanja WB-MRI. Prema smjernicama MY-RADS, MET-RADS-P i ONCO-RADS (2,3,5)

Sekvence	Smjernice			
	MY-RADS	MET-RADS-P	ONCO-RADS	
			Standardni protokol	Kratki protokol
Cijela kralježnica sagitalno T1w TSE, 4-5 mm	DA	DA	DA	NE
Cijela kralježnica sagitalno T2w, T2w FS ili STIR, 4-5 mm	DA	DA	DA	DA
Aksijalno ili koronarno T1w GRE s <i>water-only</i> i <i>fat-only</i> rekonstrukcijama	Aksijalno ili koronarno 5 mm, Verteks do koljena	Aksijalno 5 mm, Koronarno 2 mm, Verteks do polovice bedara	Aksijalno 5 mm od verteksa do stopala	DA od verteksa do polovice bedara

Aksijalno DW sa STIR supresijom masti, 2 b-vrijednosti, 5 mm + 3D MIP najviše b-vrijednosti + ADC monoeksponencijalni fitting	b <sub>1</sub> 50-100 s/mm <sup>2</sup> , b <sub>2</sub> 800-900 s/mm <sup>2</sup> , Verteks do koljena	b <sub>1</sub> 50-100 s/mm <sup>2</sup> , b <sub>2</sub> 800-1000 s/mm <sup>2</sup> , Baza lubanje do polovice bedara	b <sub>1</sub> 50-100 s/mm <sup>2</sup> , b <sub>2</sub> 800-1000 s/mm <sup>2</sup> , Od verteksa do stopala	DA od verteksa do polovice bedara
Aksijalno T2w FSE	Opcionalno, verteks do koljena	Opcionalno, verteks do polovice bedara	DA od verteksa do stopala	DA od verteksa do polovice bedara
Dodatne organ-specifične sekvence	Obično nije potrebno	Obično nije potrebno	Mozak: T2 FLAIR 4-5 mm	Mozak: T2 FLAIR 4-5 mm
			Pluća: T1w GRE VIBE, TE < 1,5 ms, < 3mm	Pluća: T1w GRE VIBE, TE < 1,5 ms, < 3mm
Prosječno vrijeme snimanja	30 min	30 min	50 min	30 min

Kratice: WB-MRI – whole-body magnetic resonance imaging, MY-RADS – Myeloma Response Assessment and Diagnosis System; MET-RADS-P – Metastasis Reporting and Data System for Prostate Cancer; ONCO-RADS – Oncologically relevant findings reporting and data system; T1w – *T1-weighted*; T2w – *T2-weighted*; DW – *diffusion*

*weighted; FSE – fast-spin echo; GRE – gradient-recalled echo; STIR – short-tau inversion recovery; ADC – apparent diffusion coefficient; b-vrijednost – Brownova vrijednost; FLAIR – fluid-attenuated inversion recovery; VIBE – volumetric interpolated breath-hold examination*

#### 4. Potencijalne zamke primjene WB-MRI

Jedan od većih nedostataka WB-MRI jest ograničen prikaz malih (veličinom manjih od 1 cm) plućnih čvorova, a subcentimetralni se čvorovi općenito prate nakon što se prvi put pronađu na CT-u (78). Bez obzira na činjenicu da je u proteklim godinama došlo do određenog napretka, procjene pluća uz pomoć WB-MRI još uvijek su izazovne. Postoji mogućnost propuštanja čistih čvorova poput mljevenog stakla pluća (npr. atipična adenomatozna hiperplazija ili rani adenokarcinomi), koji mogu biti maligni, kao i već spomenutih malih čvorova dimenzija manjih od 5 mm (5).

Nadalje, unatoč dobrim dijagnostičkim performansama, WB-MRI je pokazao slabosti u procjeni malih medijastinalnih i plućnih limfnih čvorova zbog artefakata na DWI uzrokovanih srčanim pulsiranjem i disanjem, s pogrešnom procjenom vrijednosti ADC-a (79). U području toraksa, kretanje srca i respiratorni pokreti mogu dovesti do nastanka artefakata pomicanja i zamućenja koja mogu zamagliti male lezije (80). Pulsiranje srca i respiratorne kretnje nadalje mogu uzrokovati pogrešnu procjenu ADC vrijednosti, posebice u području donjih paratrahealnih, subaortalnih, paraaortalnih, subkarinalnih, paraezofagealnih, kardiofreničnih i hilarnih limfnih čvorova, ali isto tako i u jetri, uglavnom u lijevom jetrenom režnju (81,82). Još jedan problem u području medijastinuma jest taj što su echo-planarne slike vrlo osjetljive na artefakte osjetljivosti na granicama mekog tkiva i zraka. Oni su oblika plamena i lako se prepoznaju jer uzrokuju regionalno izobličenje i povećani intenzitet signala (80,83).

Iako se upotreba DWI-a za otkrivanje metastaza u koštanoj srži čini vrlo obećavajućom, potrebno je provesti više istraživanja kako bi se razumjelo na koji se način intenzitet DWI signala i ADC razlikuju s dobi i spolom kod zdravih osoba te kako se ti parametri mijenjaju liječenjem koje modulira aktivnost srži (75,76). U liječenju limfoma, kemoterapija može uzrokovati smanjenje intenziteta crvene srži i koštanog signala na T2w, STIR i DWI sekvencama, faktori rasta dovode do hipercelularnosti srži, što rezultira difuznim povećanjem intenziteta signala koje bi se moglo protumačiti kao napredovanje bolesti (84). Nadalje, biopsija koštane srži, koja se uobičajeno provodi prije liječenja pacijentima s limfomom, može proizvesti žarišno područje koštanog edema u stražnjem gornjem ilijačnom grebenu, a koje pokazuje hiperintenzitet na DWI

slikama visoke b-vrijednosti i ADC mapi te se može pogrešno protumačiti kao lokalizacija bolesti (80).

Učinak T2 prosijavanja (eng. *T2 shine-through*) uobičajena je zamka WB-MRI tehnike zbog dugih T2 vrijednosti tkiva koje se mogu činiti svijetlima na DWI-u čak i ako ne ograničavaju difuziju molekula vode zbog čega DWI treba tumačiti s obzirom na druge sekvence i ADC mapu (85).

Zamke u interpretaciji nalaza WB-MRI mogu dovesti do nastanka lažno negativnih i lažno pozitivnih nalaza (85). Cistična ili nekrotična područja unutar patoloških limfnih čvorova mogu se prezentirati hiperintenzivnima na karti ADC-a zbog dugog vremena opuštanja T2, što dovodi do lažno negativnih lezija. Dijagnostička točnost WB-MRI poboljšana je procjenom takvih lezija korištenjem drugih sekvenci (80). S druge pak strane, kada je intrinzična T2 vrijednost lezije vrlo kratka, može se dogoditi suprotan efekt T2 prosijavanju. Lezije ili strukture izrazito hipointenzivne na T2w slikama mogu pokazati nizak intenzitet signala u svim DWI slikama uz smanjenje pouzdanosti ADC mape. Opisana zamka, nazvana T2 efekt zamračenja (eng. *T2 dark-through effect*), prvo je identificirana u neuroradiološkom oslikavanju, a može dovesti do lažno pozitivnih lezija (86,87). Ostali uzroci lažno pozitivnih lezija mogu biti upalne bolesti poput upale pluća ili apscesa, koji mogu prikazati hiperintenzivnost na DWI slikama visoke b-vrijednosti i hipointenzitet na ADC mapi (80).

Kada govorimo o neuroradiološkom oslikavanju, bez intravenske primjene kontrastnog materijala, koja se smatra obveznom samo u bolesnika s Li Fraumenijevim sindromom, neurofibromatozom, sindromom nedostatka popravka ustavne neusklađenosti i nasljednim retinoblastomom, nije moguće pouzdano detektirati male lezije u području mozga ili male meningiome koristeći WB-MRI (5).

Uz današnje provođenje WB-MRI tehnike, protokoli ne pokrivaju distalno područje gornjih ekstremiteta, stoga je, u slučaju potrebe, potrebno provesti dodatne MRI slikovne preglede (5). Trenutno je tehnika WB-MRI još uvijek ograničena nemogućnošću uključivanja zglobova prsta i zapešća u volumen slike, zbog maksimalne širine vidnog polja, a što je velika mana kada govorimo o slikovnoj dijagnostici u području reumatologije (70). Osim toga, WB-MRI ne nudi mogućnost

evaluacije kože i potkožnog tkiva, koja se najbolje procjenjuju klinički, a postoje i druge slijepe točke za WB-MRI, uključujući gastrointestinalni trakt, dojke i vrat maternice, što se ne mora nužno smatrati nedostatkom metode jer za navedene dijelove tijela već postoje standardni testovi probira, a to su testiranje na okultno krvarenje u stolici i kolonoskopija, mamografija i PAPA test. (5).

Na kraju, postoje brojna etička pitanja vezana za probir raka u općoj populacijim korištenjem WB-MRI. S obzirom na visoku učestalost abnormalnih nalaza, trebao bi se staviti naglasak na moguće posljedice na kvalitetu života i javljanje anksioznosti nakon provođenja ovakve slikovne dijagnostike (5).

## **5. Zahvale**

Zahvaljujem profesorici Gordani Ivanac za pomoć pri pisanju ovog diplomskog rada.

Hvala svim prijateljima koji su bili uz mene u lijepim ali i teškim trenucima.

Najveću zahvalu zaslužuje moja obitelj, moji roditelji i sestre, moja baka, i moji dečki, Vid i Vito, za svu pomoć i podršku kroz šest godina studija.



## 6. Literatura

1. Summers P, Saia G, Colombo A, Pricolo P, Zugni F, Alessi S, i sur. Whole-body magnetic resonance imaging: technique, guidelines and key applications. *ecancer* [Internet]. 2021 Jan 7 [cited 2023 May 23];15. Available from: <https://ecancer.org/en/journal/article/1164-whole-body-magnetic-resonance-imaging-technique-guidelines-and-key-applications>
2. Messiou C, Hillengass J, Delorme S, Lecouvet FE, Moulopoulos LA, Collins DJ, i sur. Guidelines for Acquisition, Interpretation, and Reporting of Whole-Body MRI in Myeloma: Myeloma Response Assessment and Diagnosis System (MY-RADS). *Radiology*. 2019 Apr;291(1):5–13.
3. Padhani AR, Lecouvet FE, Tunariu N, Koh DM, De Keyzer F, Collins DJ, i sur. METastasis Reporting and Data System for Prostate Cancer: Practical Guidelines for Acquisition, Interpretation, and Reporting of Whole-body Magnetic Resonance Imaging-based Evaluations of Multiorgan Involvement in Advanced Prostate Cancer. *European Urology*. 2017 Jan;71(1):81–92.
4. Pflugfelder A, Kochs C, Blum A, Capellaro M, Czeschik C, Dettenborn T, i sur. Malignant Melanoma S3-Guideline “Diagnosis, Therapy and Follow-up of Melanoma”: S3-Guideline “Diagnosis, Therapy and Follow-up of Melanoma.” *JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*. 2013 Aug;11(s6):1–116.
5. Petralia G, Koh DM, Attariwala R, Busch JJ, Eeles R, Karow D, i sur. Oncologically Relevant Findings Reporting and Data System (ONCO-RADS): Guidelines for the Acquisition, Interpretation, and Reporting of Whole-Body MRI for Cancer Screening. *Radiology*. 2021 Jun;299(3):494–507.
6. *Oncologic Imaging: A Multidisciplinary Approach* [Internet]. Elsevier; 2012 [cited 2023 May 26]. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/C2009041763X>
7. Wu Q, Yang R, Zhou F, Hu Y. Comparison of whole-body MRI and skeletal scintigraphy for detection of bone metastatic tumors: A meta-analysis. *Surgical Oncology*. 2013 Dec;22(4):261–6.

8. Centers for Disease Control and Prevention. Myeloma [Internet]. 2022 [cited 2023 May 23]. Available from: <https://www.cdc.gov/cancer/myeloma/index.htm>
9. Messiou C, Kaiser M. Whole-Body Imaging in Multiple Myeloma. *Magnetic Resonance Imaging Clinics of North America*. 2018 Nov;26(4):509–25.
10. Winfield JM, Blackledge MD, Tunariu N, Koh DM, Messiou C. Whole-body MRI: a practical guide for imaging patients with malignant bone disease. *Clin Radiol*. 2021 Oct;76(10):715–27.
11. NICE guideline (NG35). Myeloma: diagnosis and management. National Institute for Health and Care Excellence; 2018.
12. Sive J, Cuthill K, Hunter H, Kazmi M, Pratt G, Smith D, i sur. Guidelines on the diagnosis, investigation and initial treatment of myeloma: a British Society for Haematology/UK Myeloma Forum Guideline. *Br J Haematol*. 2021 Apr;193(2):245–68.
13. Chantry A, Kazmi M, Barrington S, Goh V, Mulholland N, Streetly M, i sur. Guidelines for the use of imaging in the management of patients with myeloma. *Br J Haematol*. 2017 Aug;178(3):380–93.
14. Dimopoulos MA, Hillengass J, Usmani S, Zamagni E, Lentzsch S, Davies FE, i sur. Role of Magnetic Resonance Imaging in the Management of Patients With Multiple Myeloma: A Consensus Statement. *JCO*. 2015 Feb 20;33(6):657–64.
15. Hillengass J, Fechtner K, Weber MA, Bäuerle T, Ayyaz S, Heiss C, i sur. Prognostic significance of focal lesions in whole-body magnetic resonance imaging in patients with asymptomatic multiple myeloma. *J Clin Oncol*. 2010 Mar 20;28(9):1606–10.
16. Lecouvet FE, Malghem J, Michaux L, Maldague B, Ferrant A, Michaux JL, i sur. Skeletal survey in advanced multiple myeloma: radiographic versus MR imaging survey. *Br J Haematol*. 1999 Jul;106(1):35–9.
17. Mai EK, Hielscher T, Kloth JK, Merz M, Shah S, Raab MS, i sur. A magnetic resonance imaging-based prognostic scoring system to predict outcome in transplant-eligible patients with multiple myeloma. *Haematologica*. 2015 Jun 1;100(6):818–25.

18. Rasche L, Angtuaco EJ, Alpe TL, Gershner GH, McDonald JE, Samant RS, i sur. The presence of large focal lesions is a strong independent prognostic factor in multiple myeloma. *Blood*. 2018 Jul 5;132(1):59–66.
19. Messiou C, Kaiser M. Whole body diffusion weighted MRI – a new view of myeloma. *Br J Haematol*. 2015 Oct;171(1):29–37.
20. Lecouvet FE, El Mouedden J, Collette L, Coche E, Danse E, Jamar F, i sur. Can Whole-body Magnetic Resonance Imaging with Diffusion-weighted Imaging Replace Tc 99m Bone Scanning and Computed Tomography for Single-step Detection of Metastases in Patients with High-risk Prostate Cancer? *European Urology*. 2012 Jul;62(1):68–75.
21. Wu LM, Gu HY, Zheng J, Xu X, Lin LH, Deng X, i sur. Diagnostic value of whole-body magnetic resonance imaging for bone metastases: a systematic review and meta-analysis. *J Magn Reson Imaging*. 2011 Jul;34(1):128–35.
22. Dimopoulos M, Terpos E, Comenzo RL, Tosi P, Beksac M, Sezer O, i sur. International myeloma working group consensus statement and guidelines regarding the current role of imaging techniques in the diagnosis and monitoring of multiple Myeloma. *Leukemia*. 2009 Sep;23(9):1545–56.
23. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019. *CA A Cancer J Clin*. 2019 Jan;69(1):7–34.
24. Trabulsi EJ, Rumble RB, Jadvar H, Hope T, Pomper M, Turkbey B, i sur. Optimum Imaging Strategies for Advanced Prostate Cancer: ASCO Guideline. *JCO*. 2020 Jun 10;38(17):1963–96.
25. Padhani AR, Lecouvet FE, Tunariu N, Koh DM, De Keyzer F, Collins DJ, i sur. Rationale for Modernising Imaging in Advanced Prostate Cancer. *European Urology Focus*. 2017 Apr;3(2–3):223–39.
26. Lecouvet FE, Talbot JN, Messiou C, Bourguet P, Liu Y, De Souza NM. Monitoring the response of bone metastases to treatment with Magnetic Resonance Imaging and nuclear medicine techniques: A review and position statement by the European

Organisation for Research and Treatment of Cancer imaging group. *European Journal of Cancer*. 2014 Oct;50(15):2519–31.

27. Scher HI, Morris MJ, Stadler WM, Higano C, Basch E, Fizazi K, i sur. Trial Design and Objectives for Castration-Resistant Prostate Cancer: Updated Recommendations From the Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 3. *JCO*. 2016 Apr 20;34(12):1402–18.

28. Rinne D, Baum RP, Hör G, Kaufmann R. Primary staging and follow-up of high risk melanoma patients with whole-body<sup>18</sup>F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography: Results of a prospective study of 100 patients. *Cancer*. 1998 May 1;82(9):1664–71.

29. Hausmann D, Jochum S, Utikal J, Hoffmann RC, Zechmann C, Neff KW, i sur. Comparison of the diagnostic accuracy of whole-body MRI and whole-body CT in stage III/IV malignant melanoma: Whole-body MRI and whole-body CT in malignant melanoma. *JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*. 2011 Mar;9(3):212–21.

30. Xing Y, Bronstein Y, Ross MI, Askew RL, Lee JE, Gershenwald JE, i sur. Contemporary Diagnostic Imaging Modalities for the Staging and Surveillance of Melanoma Patients: a Meta-analysis. *JNCI Journal of the National Cancer Institute*. 2011 Jan 19;103(2):129–42.

31. Dummer R, Siano M, Hunger R, Lindenblatt N, Braun R, Michielin O, i sur. The updated Swiss guidelines 2016 for the treatment and follow-up of cutaneous melanoma. *Swiss Med Wkly [Internet]*. 2016 Feb 22 [cited 2023 May 26]; Available from: <https://smw.ch/index.php/smw/article/view/2154>

32. NICE guideline (NG14). Melanoma: assessment and management [Internet]. National Institute for Health and Care Excellence; 2015 [cited 2023 May 26]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng14>

33. Yang HL, Liu T, Wang XM, Xu Y, Deng SM. Diagnosis of bone metastases: a meta-analysis comparing 18FDG PET, CT, MRI and bone scintigraphy. *Eur Radiol*. 2011 Dec;21(12):2604–17.
34. Jambor I, Kuisma A, Ramadan S, Huovinen R, Sandell M, Kajander S, i sur. Prospective evaluation of planar bone scintigraphy, SPECT, SPECT/CT, <sup>18</sup>F-NaF PET/CT and whole body 1.5T MRI, including DWI, for the detection of bone metastases in high risk breast and prostate cancer patients: SKELETA clinical trial. *Acta Oncologica*. 2016 Jan 2;55(1):59–67.
35. Kosmin M, Padhani AR, Gogbashian A, Woolf D, Ah-See ML, Ostler P, i sur. Comparison of Whole-Body MRI, CT, and Bone Scintigraphy for Response Evaluation of Cancer Therapeutics in Metastatic Breast Cancer to Bone. *Radiology*. 2020 Dec;297(3):622–9.
36. Bhaludin BN, Tunariu N, Senthivel N, Babiker A, Soneji ND, Hujairi N, i sur. Does the addition of whole-body MRI to routine imaging influence real-world treatment decisions in metastatic breast cancer? *Cancer Imaging*. 2022 Dec;22(1):26.
37. Nakata E, Sugihara S, Osumi S, Yamashita N. Risk stratification for predicting symptomatic skeletal events (SSEs) in breast cancer patients with bone metastases. *Journal of Orthopaedic Science*. 2017 Jul;22(4):743–8.
38. Forstner R, Sala E, Kinkel K, Spencer JA. ESUR guidelines: ovarian cancer staging and follow-up. *Eur Radiol*. 2010 Dec;20(12):2773–80.
39. Michielsen K, Dresen R, Vanslembrouck R, De Keyzer F, Amant F, Mussen E, i sur. Diagnostic value of whole body diffusion-weighted MRI compared to computed tomography for pre-operative assessment of patients suspected for ovarian cancer. *European Journal of Cancer*. 2017 Sep;83:88–98.
40. Rizzo S, De Piano F, Buscarino V, Pagan E, Bagnardi V, Zanagnolo V, i sur. Pre-operative evaluation of epithelial ovarian cancer patients: Role of whole body diffusion weighted imaging MR and CT scans in the selection of patients suitable for primary

debulking surgery. A single-centre study. *European Journal of Radiology*. 2020 Feb;123:108786.

41. Michielsen K, Vergote I, Op De Beeck K, Amant F, Leunen K, Moerman P, i sur. Whole-body MRI with diffusion-weighted sequence for staging of patients with suspected ovarian cancer: a clinical feasibility study in comparison to CT and FDG-PET/CT. *Eur Radiol*. 2014 Apr;24(4):889–901.
42. Albano D, Bruno A, Patti C, Micci G, Midiri M, Tarella C, i sur. Whole-body magnetic resonance imaging (WB-MRI) in lymphoma: State of the art. *Hematological Oncology*. 2020 Feb;38(1):12–21.
43. Adams HJA, Kwee TC, Vermoolen MA, Ludwig I, Bierings MB, Nievelstein RAJ. Whole-body MRI vs. CT for staging lymphoma: Patient experience. *European Journal of Radiology*. 2014 Jan;83(1):163–6.
44. NICE guideline (NG122). Lung cancer: diagnosis and management [Internet]. National Institute for Health and Care Excellence; 2019 [cited 2023 May 31]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng122/chapter/Diagnosis-and-staging>
45. Remon J, Soria JC, Peters S. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer: an update of the ESMO Clinical Practice Guidelines focusing on diagnosis, staging, systemic and local therapy. *Annals of Oncology*. 2021 Dec;32(12):1637–42.
46. Taylor SA, Mallett S, Ball S, Beare S, Bhatnagar G, Bhowmik A, i sur. Diagnostic accuracy of whole-body MRI versus standard imaging pathways for metastatic disease in newly diagnosed non-small-cell lung cancer: the prospective Streamline L trial. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2019 Jun;7(6):523–32.
47. Ohno Y, Koyama H, Nogami M, Takenaka D, Yoshikawa T, Yoshimura M, i sur. Whole-body MR imaging vs. FDG-PET: Comparison of accuracy of M-stage diagnosis for lung cancer patients. *J Magn Reson Imaging*. 2007 Sep;26(3):498–509.
48. Ohno Y, Yoshikawa T, Kishida Y, Seki S, Koyama H, Yui M, i sur. Diagnostic performance of different imaging modalities in the assessment of distant metastasis and

local recurrence of tumor in patients with non-small cell lung cancer: Distant and Local Recurrence in NSCLC. *J Magn Reson Imaging*. 2017 Dec;46(6):1707–17.

49. Taylor SA, Mallett S, Miles A, Morris S, Quinn L, Clarke CS, *i sur*. Whole-body MRI compared with standard pathways for staging metastatic disease in lung and colorectal cancer: the Streamline diagnostic accuracy studies. *Health Technol Assess*. 2019 Dec;23(66):1–270.

50. Zugni F, Padhani AR, Koh DM, Summers PE, Bellomi M, Petralia G. Whole-body magnetic resonance imaging (WB-MRI) for cancer screening in asymptomatic subjects of the general population: review and recommendations. *Cancer Imaging*. 2020 May 11;20(1):34.

51. Kwee RM, Kwee TC. Whole-body MRI for preventive health screening: A systematic review of the literature. *J Magn Reson Imaging*. 2019 Nov;50(5):1489–503.

52. Gibson LM, Paul L, Chappell FM, Macleod M, Whiteley WN, Salman RAS, *i sur*. Potentially serious incidental findings on brain and body magnetic resonance imaging of apparently asymptomatic adults: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2018 Nov 22;k4577.

53. Parsons DW, Roy A, Yang Y, Wang T, Scollon S, Bergstrom K, *i sur*. Diagnostic Yield of Clinical Tumor and Germline Whole-Exome Sequencing for Children With Solid Tumors. *JAMA Oncol*. 2016 May 1;2(5):616.

54. Zhang J, Walsh MF, Wu G, Edmonson MN, Gruber TA, Easton J, *i sur*. Germline Mutations in Predisposition Genes in Pediatric Cancer. *N Engl J Med*. 2015 Dec 10;373(24):2336–46.

55. Grasparil AD, Gottumukkala RV, Greer MLC, Gee MS. Whole-Body MRI Surveillance of Cancer Predisposition Syndromes: Current Best Practice Guidelines for Use, Performance, and Interpretation. *American Journal of Roentgenology*. 2020 Oct;215(4):1002–11.

56. Andropoulos DB, Greene MF. Anesthesia and Developing Brains — Implications of the FDA Warning. *N Engl J Med*. 2017 Mar 9;376(10):905–7.

57. Perez M, Cuscaden C, Somers JF, Simms N, Shaheed S, Kehoe LA, i sur. Easing anxiety in preparation for pediatric magnetic resonance imaging: a pilot study using animal-assisted therapy. *Pediatr Radiol*. 2019 Jul;49(8):1000–9.
58. Gottumukkala RV, Gee MS, Hampilos PJ, Greer MLC. Current and Emerging Roles of Whole-Body MRI in Evaluation of Pediatric Cancer Patients. *RadioGraphics*. 2019 Mar;39(2):516–34.
59. Greer MLC, Voss SD, States LJ. Pediatric Cancer Predisposition Imaging: Focus on Whole-Body MRI. *Clinical Cancer Research*. 2017 Jun 1;23(11):e6–13.
60. Villani A, Tabori U, Schiffman J, Shlien A, Beyene J, Druker H, i sur. Biochemical and imaging surveillance in germline TP53 mutation carriers with Li-Fraumeni syndrome: a prospective observational study. *The Lancet Oncology*. 2011 Jun;12(6):559–67.
61. Rednam SP, Erez A, Druker H, Janeway KA, Kamihara J, Kohlmann WK, i sur. Von Hippel–Lindau and Hereditary Pheochromocytoma/Paraganglioma Syndromes: Clinical Features, Genetics, and Surveillance Recommendations in Childhood. *Clinical Cancer Research*. 2017 Jun 15;23(12):e68–75.
62. Kamihara J, Bourdeaut F, Foulkes WD, Molenaar JJ, Mossé YP, Nakagawara A, i sur. Retinoblastoma and Neuroblastoma Predisposition and Surveillance. *Clinical Cancer Research*. 2017 Jul 1;23(13):e98–106.
63. Evans DGR, Salvador H, Chang VY, Erez A, Voss SD, Schneider KW, i sur. Cancer and Central Nervous System Tumor Surveillance in Pediatric Neurofibromatosis 1. *Clinical Cancer Research*. 2017 Jun 15;23(12):e46–53.
64. Evans DGR, Salvador H, Chang VY, Erez A, Voss SD, Druker H, i sur. Cancer and Central Nervous System Tumor Surveillance in Pediatric Neurofibromatosis 2 and Related Disorders. *Clinical Cancer Research*. 2017 Jun 15;23(12):e54–61.
65. Blakeley JO, Evans DG, Adler J, Brackmann D, Chen R, Ferner RE, i sur. Consensus recommendations for current treatments and accelerating clinical trials for patients with neurofibromatosis type 2. *Am J Med Genet*. 2012 Jan;158A(1):24–41.



66. Cai W, Kassarian A, Bredella MA, Harris GJ, Yoshida H, Mautner VF, i sur. Tumor Burden in Patients with Neurofibromatosis Types 1 and 2 and Schwannomatosis: Determination on Whole-Body MR Images. *Radiology*. 2009 Mar;250(3):665–73.
67. Plotkin SR, Bredella MA, Cai W, Kassarian A, Harris GJ, Esparza S, i sur. Quantitative Assessment of Whole-Body Tumor Burden in Adult Patients with Neurofibromatosis. Herholz K, editor. *PLoS ONE*. 2012 Apr 27;7(4):e35711.
68. Lecouvet FE, Michoux N, Nzeusseu Toukap A, Larbi A, Berg BV, Malghem J, i sur. The Increasing Spectrum of Indications of Whole-Body MRI Beyond Oncology: Imaging Answers to Clinical Needs. *Semin Musculoskelet Radiol*. 2015 Sep;19(4):348–62.
69. Althoff CE, Sieper J, Song IH, Haibel H, Weiß A, Diekhoff T, i sur. Active inflammation and structural change in early active axial spondyloarthritis as detected by whole-body MRI. *Ann Rheum Dis*. 2013 Jun;72(6):967–73.
70. Althoff CE, Appel H, Rudwaleit M, Sieper J, Eshed I, Hamm B, i sur. Whole-body MRI as a new screening tool for detecting axial and peripheral manifestations of spondyloarthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2007 Feb 2;66(7):983–5.
71. Mager AK, Althoff CE, Sieper J, Hamm B, Hermann KGA. Role of whole-body magnetic resonance imaging in diagnosing early spondyloarthritis. *European Journal of Radiology*. 2009 Aug;71(2):182–8.
72. Wiech D, Peix S, Predel D, Kurrat C, Feger J, Kott A, i sur. Whole body MRI for Breast Cancer Staging: the roles of the Field Strength and Gadolinium Contrast Agents in Focus. *Madridge J Oncogenesis*. 2018 May 7;2(1):35–40.
73. Lee MJ, Kim S, Lee SA, Song HT, Huh YM, Kim DH, i sur. Overcoming Artifacts from Metallic Orthopedic Implants at High-Field-Strength MR Imaging and Multi-detector CT. *RadioGraphics*. 2007 May;27(3):791–803.
74. Bammer R. Basic principles of diffusion-weighted imaging. *European Journal of Radiology*. 2003 Mar;45(3):169–84.

75. Koutoulidis V, Terpos E, Papanikolaou N, Fontara S, Seimenis I, Gavriatopoulou M, i sur. Comparison of MRI Features of Fat Fraction and ADC for Early Treatment Response Assessment in Participants with Multiple Myeloma. *Radiology*. 2022 Jul;304(1):137–44.
76. Douis H, Davies AM, Jeys L, Sian P. Chemical shift MRI can aid in the diagnosis of indeterminate skeletal lesions of the spine. *Eur Radiol*. 2016 Apr;26(4):932–40.
77. Petralia G, Zugni F, Summers PE, Colombo A, Pricolo P, Grazioli L, i sur. Whole-body magnetic resonance imaging (WB-MRI) for cancer screening: recommendations for use. *Radiol Med*. 2021 Nov;126(11):1434–50.
78. Bueno J, Landeras L, Chung JH. Updated Fleischner Society Guidelines for Managing Incidental Pulmonary Nodules: Common Questions and Challenging Scenarios. *RadioGraphics*. 2018 Sep;38(5):1337–50.
79. Rademaker J, Ryan D, Matasar M, Portlock C. Whole-body diffusion-weighted MR imaging in lymphoma surveillance. *Hematological Oncology*. 2017 Jun;35:304–5.
80. Albano D, La Grutta L, Grassedonio E, Patti C, Lagalla R, Midiri M, i sur. Pitfalls in whole body MRI with diffusion weighted imaging performed on patients with lymphoma: What radiologists should know. *Magnetic Resonance Imaging*. 2016 Sep;34(7):922–31.
81. Le Bihan D, Poupon C, Amadon A, Lethimonnier F. Artifacts and pitfalls in diffusion MRI. *J Magn Reson Imaging*. 2006 Sep;24(3):478–88.
82. Nasu K, Kuroki Y, Sekiguchi R, Kazama T, Nakajima H. Measurement of the apparent diffusion coefficient in the liver: is it a reliable index for hepatic disease diagnosis? *Radiat Med*. 2006 Aug 18;24(6):438–44.
83. Ballon D, Watts R, Dyke JP, Lis E, Morris MJ, Scher HI, i sur. Imaging therapeutic response in human bone marrow using rapid whole-body MRI. *Magn Reson Med*. 2004 Dec;52(6):1234–8.
84. Padhani AR, Koh DM, Collins DJ. Whole-Body Diffusion-weighted MR Imaging in Cancer: Current Status and Research Directions. *Radiology*. 2011 Dec;261(3):700–18.

85. Koh DM, Blackledge M, Padhani AR, Takahara T, Kwee TC, Leach MO, i sur. Whole-Body Diffusion-Weighted MRI: Tips, Tricks, and Pitfalls. *American Journal of Roentgenology*. 2012 Aug;199(2):252–62.
86. Silvera S, Oppenheim C, Touzé E, Ducreux D, Page P, Domigo V, i sur. Spontaneous intracerebral hematoma on diffusion-weighted images: influence of T2-shine-through and T2-blackout effects. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2005 Feb;26(2):236–41.
87. Maldjian JA, Listerud J, Moonis G, Siddiqi F. Computing diffusion rates in T2-dark hematomas and areas of low T2 signal. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2001 Jan;22(1):112–8.

## 7. Životopis

Rođena sam u Zagrebu 26.06.1999. Od 2005. do 2013. godine pohađala sam Osnovnu školu Antuna Gustava Matoša na zagrebačkim Ravnicama. Zagrebačku XV. gimnaziju, informatičko-matematički smjer, završila sam s odličnim ocjenama, a za izniman uspjeh na državnoj maturi primila sam nagradu od strane Ministarstva znanosti i obrazovanja. 2017. godine upisala sam Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu. U akademskoj godini 2018./2019. bila sam demonstrator na Katedri za anatomiju, a za odličan uspjeh u istoj akademskoj godini, na drugoj godini studija, nagrađena sam Dekanovom nagradom. Na trećoj godini studija priključila sam se radu Studentskog zbora medicinskog fakulteta kao vanjski suradnik, da bih na četvrtoj godini postala punopravnim članom. U akademskoj godini 2022./2023. obnašala sam, a i trenutku pisanja ovog diplomskog rada obnašam, ulogu predsjednice Studentskog zbora. Članica sam Dekanskog kolegija i Fakultetskog vijeća Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu u akademskoj godini 2022./2023. Kao članica Studentskog zbora, sudjelovala sam u organizaciji projekata Zbora od kojih bih istaknula Hrvatski studentski simpozij o bioetici (HSSB) te Croatian Student Summit (CROSS), studentski kongres s međunarodnim sudjelovanjem, koji se održava svake godine na Medicinskom fakultetu u Zagrebu. Koautor sam nekoliko radova objavljenih u medicinskim časopisima. Od 2023. godine članica sam Radne skupine za izradu Nacrta prijedloga Programa mjera uključivanja doktora medicine bez specijalizacije u sustav zdravstvene zaštite. U akademskoj godini 2021./2022. bila sam dobitnica Stipendije Grada Zagreba za izvrsnost, a godinu kasnije dobitnica Stipendije Grada Zagreba za deficitarna zanimanja.