

MAGNETICKÁ REZONANCE PRSU - PRVNÍ ZKUŠENOSTI

MAGNETIC RESONANCE IMAGING OF THE BREAST - FIRST EXPERIENCES.

SCHNEIDEROVÁ M., BELANOVÁ R., BARTOŇKOVÁ H., OPLETAL P.

MASARYKŮV ONKOLOGICKÝ ÚSTAV, BRNO, RADIOLOGICKÉ ODDĚLENÍ

Souhrn

Technika magnetické rezonance prsu (MR mamografie) prodělala v posledních 20 letech obrovský vývoj. Zavedení kontrastních látek, vývoj speciálních mamárních cívek a především vývoj nových MR technik staví MR prsu do role zásadní vyšetřovací modalit v detekci a stadiu karcinomu prsu. Sensitivita vizualizace invazivního karcinomu prsu je udávána až 100%. Následující sdělení se věnuje moderní metodice, základním indikacím a metodice hodnocení MR mamografie. Je doplněno i několik prvních zajímavých případů.

Summary:

During the past two decades, numerous technical developments have dramatically changed the field of breast MRI. With the introduction of contrast agents, advances in surface coil technology, and development of new imaging techniques and protocols, contrast-enhanced magnetic resonance imaging has emerged as a promising modality for detection, diagnosis, and staging of breast cancer. The reported sensitivity of MRI for the visualization of invasive cancer has approached almost 100%. The modern technique, well-defined indications, basic approaches to evaluating breast MRI studies, and several first interesting cases (breast MR studies) are discussed in the following article.

Úvod:

Moderní magnetická rezonance prsu (MR mamografie - MRM) je dnes vždy kontrastní dynamické vyšetření. Postupným vývojem MR technik v posledních 20 letech se z ní stala robustní vyšetřovací technika, jejímž základem jsou T1-3D gradientní dynamické sekvence s aplikací paramagnetické kontrastní látky (chelát gadolinia, 0,1-0,2 mmol/kg váhy).

Proti klasickým mamodiagnostickým metodám, mamografii (MG) a ultrasonografií (UZ), poskytuje informaci nejen morfologickou (nekontrastní MR obraz), ale i funkční. Tato funkční informace, hodnocení postkontrastního enhancement tkáně se opírá o fenomén neoangiogeneze - i minimální karcinom má proti okolí výrazně vyšší vaskularizaci tvořenou sítí patologických novotvořených cév, větší počet a velikost cév, vyšší permeabilitu, větší intersticiální prostor. To dává předpoklad zobrazit mamograficky, sonograficky a klinicky němé (okultní) léze - tedy ve stadiu, kdy pro malou velikost, charakter růstu nebo růst v denzní tkáni nevyvolají změny v morfologickém obraze mléčné žlázy (MG, UZ, nekontrastní MR obraz). Sensitivita MR v zobrazení invazivního karcinomu prsu je uváděna až 99%.

Vysoká sensitivita je však zatížena zřetelně nižší specificitou, dle zdrojů v širokém rozmezí 40-80%. Nižší specificita vychází z vlastní kontrastní povahy metody - zdrojem falešné pozitivit může být enhancement benigních neproliferativních lézí a především nespecifické fyziologické enhancement mléčné žlázy, kolísající během menstruačního cyklu a závislé na individuální hormonální hladině. Tyto spontánně enhancující léze (UBOs - Unidentified Bright Objects) se objevují nejvíce během 1. a 4. týdne cyklu a u mladých žen pod 35 let věku. Proto prvním a zcela zásadním předpokladem je provedení kontrastní MRM ve 2. týdnu cyklu (6. -17. den).

Specificitu ale i celkový kredit metody však snižují i nesprávné indikace. MRM nenahrazuje ani mamografii ani sonografii, je vždy doplňující nadřazenou metodou. Až na výjimečné, striktně indikované případy nemá místo v hodnocení povahy nejasných, v MG a UZ detekovatelných lézí - zde je metodou volby core biopsie (pod MG či UZ kontrolou).

Technické provedení:

Podmínkou vyšetření je speciální mamární cívka. Optimální je síla magnetu 1T, lépe 1,5T, dobré softwarové vybavení - pro nové dynamické 3D techniky obecně platí čím větší síla magnetu, čím větší gradienty, tím lépe. Vlastní vyšetření probíhá vleže na břiše, prsy jsou ve vislé poloze upevněny v otvorech mamární cívky. Je tak možno nejlépe eliminovat rušivé artefakty z dýchacích pohybů a zajistit fixní polohu prsů. Pro možnost vyšetření obou prsů současně a možnost stranového srovnání obrazů, je dávána přednost bilaterálním mamárním cívkám. Kromě obecných kontraindikací MR vyšetření (pacemaker, kov v těle, klaustrofobie...) nutno zdůraznit, že kontraindikací je i gravidita a laktace (cheláty gadolinia prochází placentární bariérou). Vyšetření trvá 30 - 40min. Zásadní je schopnost pacientky dodržet fixní polohu - podmínka optimálního vyhodnocení dynamické kontrastní techniky, s nutností srovnat obrazy pre a postkontrastní bod vedle bodu.

Vyšetřovací protokol netvoří jen kontrastní dynamické sekvence. Jde o robustní techniku (až 2000 obrazů) s cílem postihnout co nejvíce morfologických rysů a změn. Vyšetřovací protokol MOU „Standard-dynamic“ tvoří: T2 STIR axial, T2 TSE coronar, T1 in-phase FLASH 3D sagittal, T1 - 3D spoiled GE axial (1 pre a 6 postkontrastních sekvencí) nebo T1 - 3D spoiled GE PAT2 axial (1 pre a 12 postkontrast). Přístroj Siemens Avanto 1,5 T, řezy 1,6mm, bez mezery, isotropaní pixel, matri-

ce 512x400. Automatickou součástí je rozsáhlý postprocessing: subtrahované obrazy z každé postkontrastní sekvence (postkontrast mínus prekontrast), MIP obrazy (maximum intensity projection), tvorba time-to-intensity křivek k hodnocení enhancement. Hodnocení kvantitativní - časné enhancement (do 2. minuty, jako nárůst proti nativnímu obrazu v procentech) a kvalitativní - chování enhancement v dalším čase pomocí time-to-intensity křivek. Sekvence jsou prováděny v různých rovinách. Koronární rovina s výhodou pro zobrazení axilární a parasternální oblasti, axiální rovina (3D dynamické sekvence) výhodné pro dobrou přehlednost retroareolární a prepektorální oblasti a možnost stranového srovnání obou prsů v jednom obraze.

Indikace:

Jednoznačně definované, základní indikace dnes jsou:

A. Bez kontrastní látky:

Implantáty (hodnocení celistvosti, ruptura).

B. Kontrastní vyšetření:

1. Staging před léčbou u diagnózy solitárního karcinomu prsu - stanovení případné multicentricity, multifokality, synchronního bilaterálního karcinomu a změny velikosti nálezu (především u denzní žlázy).
2. Hodnocení po léčbě Ca - pozitivní pooperační okraje, jizva versus recidiva Ca (nejdříve 3 měsíce po operaci!, 12-18 měsíců po RT!).
3. Suspekce Ca v prsu s implantátem.
4. Hodnocení efektu neoadjuvantní chemoterapie.
5. Hledání primárního Tu při diagnóze MTS v axilárních uzlinách a negativním MG a UZ vyšetření.
6. Dispenzarizace vysoce rizikových žen (nosičky mutací genů BRCA1, BRCA2, těžká rodinná zátěž).

Diskuse:

Jedinou indikací pro nekontrastní MRM je hodnocení celistvosti silikonových implantátů. Základem protokolu jsou speciální sekvence s možností specifického potlačení či zvýraznění signálu silikonu spektrální analýzou. Všechny další indikace již vyžadují aplikaci paramagnetické kontrastní látky - i v případě, kdy vyšetřujeme prs s implantáty, ale pro suspekci karcinomu prsu. Na první pohled jednoznačná indikace rozlišení recidivy karcinomu a změny po léčbě, je limitovaná časovým faktorem, kdy změny pooperační (až 3 měsíce) a změny poradiační (až 18 měsíců) mohou výrazně omezit exaktní hodnocení MRM - otázka falešně pozitivního enhancement v rámci reparativních změn. Zde mnohdy úspěšně rozhodne možnost okamžitého provedení core biopsie. Bezvýhradně opodstatněná je indikace hodnocení rozsahu nálezu - jak změny velikosti ložiska karcinomu, tak detekce multifokalit, multicentricity a bilaterality nádorového procesu (především lobulární karcinom). Je uváděn 14% (Fischer) až 36% (Frate) výskyt multicentricity u diagnózy původně solitárního ložiska. Frate uvádí celkově změnu operačního managementu (multicentricita, bilaterality, změna velikosti) u původně solitárních lézí 38%.

Sledování efektu neoadjuvantní chemoterapie je možné nejen v morfologickém obraze, nové studie hodnotí a sledují změny enhancement (pokles, změna tvaru křivky) jako prediktoru účinnosti chemoterapie. Zcela zásadní roli hraje MRM v diagnostických algoritmech vysoce rizikových žen (pozitivita BRCA 1/2 mutace). Dnes již poměrně obsáhlé studie ukazují na jednoznačně větší výtěžnost MRM v detekci karcinomu prsu proti MG, především u mladých rizikových žen s denzní žlázou (Kuhl et al Madrid 2004: 529 žen, 43 dx Ca, sensitivita MR+MG+UZ 93%, MG 63%. MARIBS study, UK, ASCO 2005: 838 žen, 35 dg Ca, sensitivita MR+MG 94%, MR 77%, MG 40% - u BRCA1 žen jen 23%!). MRM se stává modalitou vedoucí a rovnocennou s MG a UZ, u mladých žen pak MG zcela nahrazuje jako metoda volby. Zatím nelze očekávat stan-

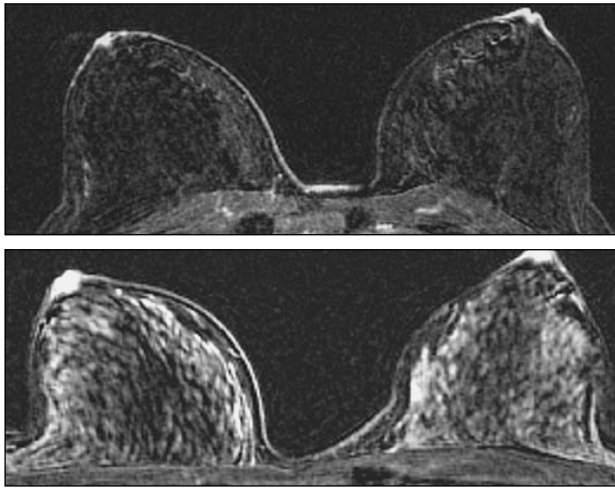
dardní schopnost MR exaktně zhodnotit MTS postižení axilárních uzlin. Probíhá však vývoj a první studie se specifickými kontrastními látkami (USPIO - Ultra Small Particle Iron Oxid - MTS vyvolá defekt v enhancement uzliny v T2 váženém obraze.)

Hodnocení MR mamografie probíhá jako komplexní morfolo- gicko- dynamická analýza. Během vývoje vedle sebe stály dvě základní školy - evropská s důrazem na dynamické hodnocení enhancement a severoamerická se statickým hodnocením detailní morfologie. Dnes platí konsensus na komplexním hodnocení obou kritérií, většinou na podkladě různých bodových systémů. Prioritní zůstává hodnocení enhancement: kvantitativní se stanovením hodnoty časného enhancement v první či druhé minutě (0-50% nízké, 50-100% střední, nad 100% vysoké) - čím vyšší tím větší suspekce malignity. Zásadní se však ukazuje hodnocení kvality enhancement - jeho chování v dalším čase pomocí time-to- intensity křivek., které přineslo zvýšení specifickosti metody. Rozlišujeme tři základní druhy křivky: 1. kontinuální nárůst (svědčí pro benigní povahu léze), 2. plateau (enhancement kolísá +, - 10% - může být znakem malignity), 3. wash-out fenomén (rychlý pokles enhancement - prioritní známka malignity!). Benigní léze (fibroadenom) může mít stejné nebo i vyšší časné enhancement než karcinom, tvar křivky je však odlišný. Léze se středním nebo nízkým enhancement, ale maligním tvarem křivky (typ 2 a 3) je vždy suspektní z malignity a indikována k biopsii, či časné kontrole. Lobulární karcinom je pro MR mamografii velkou výzvou, jeho obrazu je věnována velká pozornost. Lobulární karcinom má proti duktálnímu karcinomu větší tendenci k multicentricitě a multifokalitě a bilaterality. Je známa mnohdy jeho horší viditelnost (detektabilita) v mamografickém obraze, která je podmíněna charakterem růstu lobulárního karcinomu. Fibroproduktivní, desmoplastická reakce typická pro duktální karcinom zde může být velmi málo vyjádřena. Fibrózní stroma je však hlavním morfologickým podkladem dobré „viditelnosti“ tumoru v mamografickém obraze (jako sytého jádrového stínu tumoru s vyšší denzitou proti okolní žláze). Buňky lobulárního karcinomu se infiltrativně periduktálně a perilobulárně šíří žlázou, kterou využívají pro svůj růst jako jakousi „podpůrnou kostru“. Charakter růstu je přirovnáván k leukemickým infiltrátům. Tumor tak napodobuje strukturu žlázy a při malém podílu nebo absenci fibrózního stromatu je málo denzní a může tak, především v terénu denzní žlázy (Tabár 1, 4 a 5) dlouho unikat pozornosti. I při hmatné, a dokonce poměrně velké lézi, pak může být MG obraz hodnocen jako negativní (i při zpětném hodnocení!). UZ má obvykle větší výtěžnost, diagnostický problém však mohou představovat méně typické obrazy „prstovitých“ infiltrátů šířící se žlázou a napodobující její strukturu, se smíšenou echogenitou nebo dokonce hyperechogenní (typicky je tumor v UZ obraze hypoechogenní). MR nezávislá na denzitě žlázy má předpoklad vyšší schopnosti záchytu, i zde jsou však určité limitace - enhancement lobulárního karcinomu je variabilnější než u duktálního karcinomu, může se vyskytnout jak netypický (benigní) charakter křivky nebo při zachování maligním charakteru křivky jen střední či dokonce nízké enhancement.

Často diskutovanou otázkou zůstává detekce CIS, především DCIS. Pro primární detekci se MRM nejvíce sensitivní, především pro low grade DCIS - neexistuje specifické kritérium, tvar křivky. High grade DCIS však ve většině vykazuje zřetelné enhancement (až 100%, Facius ECR 2005), low grade (G1) už jen kolem 70%. Nesmírně cenná je však MRM při hodnocení rozsahu již diagnostikovaného DCIS (mamograficky „němé“ oblasti bez mikrokalcifikací), případně stanovení změny velikosti diagnostikovaného invazivního Ca zobrazením okolní in situ komponenty (EIC - extenzivní intraduktální komponenta), ukazuje se vysoká shoda rozsahu v MR obraze a dle finální histologie.

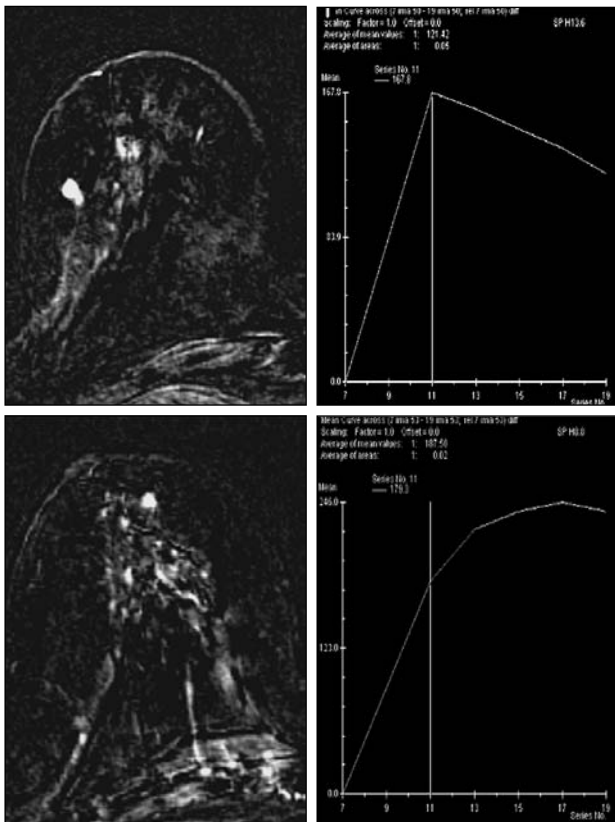
Závěr:

Karcinom prsu je jednou z hlavních diagnóz Masarykova onkologického ústavu. Proto byl v dubnu 2005 instalovaný přístroj magnetické rezonance vybaven bilaterální mamární cívkou a MR mamografie je věnována velká pozornost. Pro zhodnocení výpovědních a prediktivních schopností metody a její optimální zařazení do diagnostického algoritmu bylo vytyčeno několik projektů, které jsou součástí komplexního výzkumného záměru MOU Funkční diagnostika zhoubných nádorů: 1. MR prsu jako doplňující předoperační vyšetření, jeho role v předoperačním managementu karcinomu prsu - schopnost detekce multicentricity, multifokality, bilaterality a změny rozsahu již diagnostikovaného tumoru. 2. Charakteristiky enhancement v MR mamografii - jak fyziologického (změny v průběhu cyklu), tak patologického (neoangiogeneze - typy, vzory



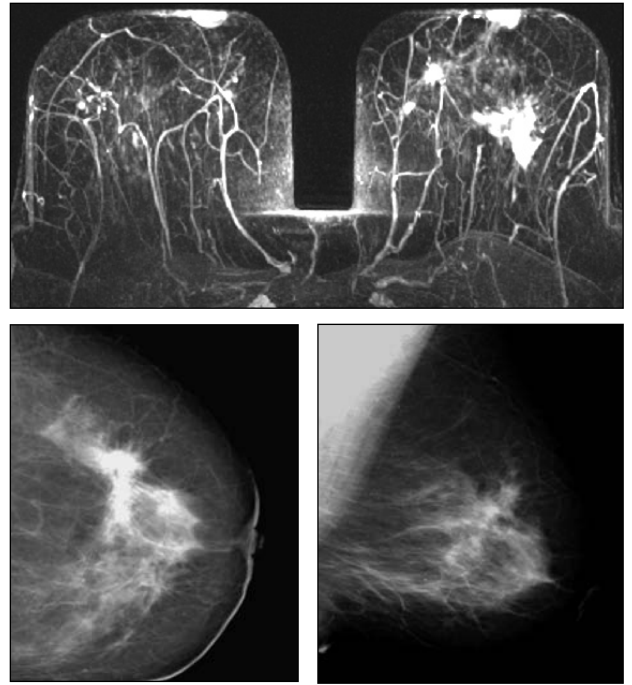
Obr. 1A, B.

Ukázka rozdílu fyziologického enhancement bohaté, plně zachované fertily žlázy ve 2. týdnu (obr. 1A) a 4. týdnu cyklu (obr. 1B).



enhancement). 3. MR prsu jako primární vyšetřovací modalita vysoce rizikových žen. - MG má u mladých žen nízkou výpovědní hodnotu, je nutná kombinace metod, jako vedoucí metody se uplatňují MR a UZ. Zhodnocení účinnosti preventivního programu Ca prsu u vysoce rizikových žen při zavedení MR jako primární vyšetřovací modalit - srovnání výtěžnosti jednotlivých modalit (MG, UZ, MR) v detekci Ca (detection rate a PPV).

MR mamografie se stále vyvíjí - nové nadějně techniky slibují další zvýšení specifity, nové kontrastní látky, MRM spektroskopie. Při správné indikaci je silným partnerem klasických mamodiagnostických metod a může výrazně přispět ke zpřesnění diagnostiky a předoperačního managementu karcinomu prsu. Zvláště jsou-li respektovány její limity a plně využity její přednosti.



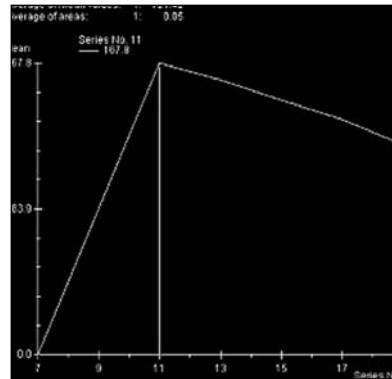
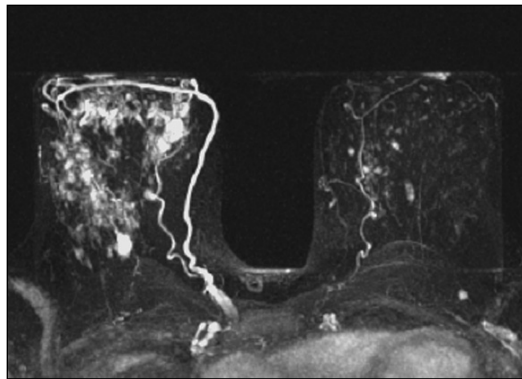
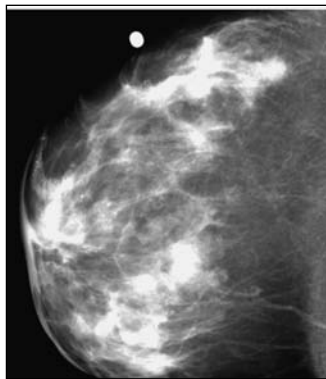
Obr. 2A, B, C.

Z MG a UZ diagnostikováno a histologicky potvrzeno (core biopsie pod UZ) ložisko lobulárního karcinomu v zevním horním kvadrantu (ZHK). Z MG (obr. 2B, C) vysloveno podezření na multicentricitu - jemné breast distortion na ploše 7mm v mediálním horním kvadrantu (MHK) na MLO projekci, nepřesvědčivý korelát na CC projekci, UZ v této oblasti bez jasných známek malignity. MR (obr. 2A) prokazuje v MDK dvě ložiska 15 a 9mm maligního vzhledu (časné vysoké enhancement, maligní typ křivky). Původní ložisko se navíc jeví v MR obraze výrazně větší - 41x31mm proti 22x17mm v MG obraze a 21x17mm v UZ obraze. V případě, že by nešlo o multicentricitu a byl indikován konzervativní operační výkon (parciální ME) je tato informace stěžejní pro správný rozsah operačního výkonu a zajištění „čistých“ operačních okrajů. Větší velikost léze v MR obraze je nejčastěji výrazem zobrazené neinvazivní in situ složky v okolí nádoru (EIC - extenzivní intraduktální komponenta).

Obr. 3A, B, C, D.

MG bez ložiskových změn či jiných známek malignity. V UZ obraze dvě ložiska benigního vzhledu dlouhodobě stacionární, v zevním dolním kvadrantu (ZDK) 7mm a centrálně retroareolárně 6,5mm, zde pro nejasný UZ obraz před 2 roky provedena core biopsie s výsledkem benigního papilomu.

MR obraz - obě ložiska s časným homogenním enhancement. Ložisko retroareolárně (obr. 3C, D) vysoké enhancement s křivkou benigního typu (kontinuální nárůst), obraz kompatibilní s benigním ložiskem (papilom). Ložisko v ZDK (obr. 3A, B) má střední enhancement, křivka však vykazuje maligní tvar (wash-out), vysloveno podezření na malignitu a indikována core biopsie, potvrzen papilární karcinom.



Obr. 4A, B, C.

MG (obr. 4A) - vpravo rozsev maligních mikrokalcifikací komedo typu centrálně retroareolárně na ploše 42x35mm a v zevním horním kvadrantu (ZHK) 45x30mm. Verifikován high-grade DCIS (core biopsie pod STX kontrolou).

MR obraz (obr. 4B) - zřetelná stranová asymetrie enhancement, vpravo celkově nápadně vyšší. Patrné rozsáhlé okrsky vysokého segmentálního enhancement, které i v obou mediálních kvadrantech, tedy mimo rozsev mikrokalcifikací. V mediálním dolním kvadrantu a v rozhraní horních kvadrantů hluboko basálně nápadně až ložiskové léze 10 a 14mm s vysokým časným enhancement a maligním tvarem křivky (wash-out, obr. 4C) - z MR obrazu suspekce na ložiska invazivního karcinomu (v MG a UZ obraze „němé“ - bez mikrokalcifikací, bez ložiskových změn). Finální histologie potvrdila extenzivní DCIS, převážně high-grade, prakticky v celé žláze a drobný invazivní karcinom 5mm v rozhraní horních kvadrantů. I z původního MG obrazu byla vzhledem k výsevu maligních mikrokalcifikací retroareolárně indikována radikální mastektomie. Pokud si však představíme situaci, že by mikrokalcifikace byly jen v ZHK, pak průkaz extenzivního DCIS i mimo mikrokalcifikace (tedy MG „němého“ DCIS) je pro rozsah operačního výkonu zcela zásadní.

Literatura:

1. Baum F., Fischer U. et al. Classification of hypervascularized lesions in CE MR images of the breast. *Eur Radiol* 2002, 12:1087-1092.
2. Boetes C., Barentsz J.O et al. MR characterization of suspicious breast lesions with a gadolinium-enhanced TurboFLASH subtraction technique. *Radiology* 1994, 193:777-781.
3. Felix R., Heshiti A., Hricak H., *Magnevist Monograph*, Blackwell Science 2001.
4. Fisher U., *Practical MR Mammography*, Thieme 2004.
5. Heywang-Kobrunner S.H., Bick U. et al. International investigation of breast MRI: results of a multicentre study (11 sites) concerning diagnostic parameters for contrast-enhanced MRI on 519 histopathologically correlated lesions. *Eur Radiol* 2001, 11:531-546.
6. Heywang-Kobrunner S.H., Viehweg P. et al. Contrast-enhanced MRI of the breast: accuracy, value, controversies, solutions. *EJR* 1997, 24(2): 94-108.
7. Jacobs M.A., Barker P.B. et al. Benign and Malignant Breast Lesions: Diagnosis with Multiparametric MR Imaging. *Radiology* 2003, 229:225-232.
8. Kriege M., Brekelmans T.M. et al. Efficacy of MRI and Mammography for Breast-Cancer Screening in Women with a Familial or Genetic Predisposition. *NEJM* 2004, 351:427-437.
9. Kuhl C., Mielcareck P. et al. Dynamic Breast MR Imaging: Are Signal Intensity Time Course Data Useful for Differential Diagnosis of Enhancing Lesions? *Radiology* 1999, 211:101-110.
10. Leach M.O., Screening in women et genetic risk of breast cancer: Results of the UK multicentre study of magnetic resonance imaging (MRI) and X-ray mammography (XRM). *ASCO* 2005, www.ASCO.org
11. Liu P.F., Debatin J.F. et al. Improved diagnostic accuracy in dynamic contrast enhanced MRI of the breast by combined quantitative and qualitative analysis. *The British J of Rad* 1998, 71:501-509.
12. Lucht R., Knopp M., Brix G., Classification of signal-time curves from dynamic MR mammography by neural networks. *MRI* 2001, 19:51-57.
13. Muller-Schimpfle M., Ohmenhauser K. et al, Menstrual cycle and age: influence on parenchymal contrast medium enhancement in MR imaging of the breast. *Radiology* 1997, 203:145-149.
14. Obenaus S., Schorn C. et al. Contrast-enhanced high in-plane resolution dynamic MRI of the breast: Are there advantages in comparison to standard dynamic MRI? *J. of Clin. Imaging* 2002, 26:161-165.
15. Orel S., Schnall M., MR Imaging of the Breast for the Detection, Diagnosis, and Staging of the Breast. *Radiology* 2001, 220:13-30.
16. Reimer P., Parizel P.M., Stichnoth F.A., *Clinical MR Imaging - A practical Approach*
17. Sardanelli F., MultiHance for dynamic MR imaging of the breast. *Eur Radiol Suppl* 2004, 14(7):65-70.
18. Sardanelli F., Giuseppetti G.M. et al. Sensitivity of MR versus mammography for detecting foci of multifocal/multicentric breast cancer in fatty and dense breasts using the whole breast pathologic examination as a standard of truth. *AJR* 2004
19. Teifke A., Hlawatsch A. et al. Undetected Malignancies of the Breast: Dynamic Contrast-enhanced MR Imaging at 1.0 T. *Radiology* 2002, 224(3): 881-888.
20. Teifke A., Lehr H.A. et al. Outcome Analysis and Rational Management of Enhancing Lesions Incidentally Detected on Contrast-Enhanced MRI of the Breast. *AJR* 2003, 181(3):655-662.
21. Vomeg T., Teifke A. et al. Combination of low and high resolution sequences in two orientations for dynamic contrast-enhanced MRI of the breast: more than a compromise. *Eur Rad* 2004, 14:1732-1742.
22. White E., Velentgas P. et al. Variation in Mammographic Breast Density by Time in Menstrual Cycle Among Women Aged 40- 49 Years. *J of the NCI* 1998, 90(12):906-910.

Došlo: 18. 1. 2006
Přijato: 19. 1. 2006