

MR OBRAZ INVAZIVNÍHO LOBULÁRNÍHO KARCINOMU PRSU

MR IMAGING FEATURES OF THE BREAST INFILTRATING LOBULAR CARCINOMA

aktuální sdělení

Jiřina Řezáčová
Hana Urminská

Radiologická klinika LF UK a FN,
Hradec Králové

Přijato: 30. 1. 2015.

Korespondenční adresa:

MUDr. Jiřina Řezáčová
Radiologická klinika LF UK a FN
Sokolská 581
500 05 Hradec Králové
e-mail: jirina.rezacova@seznam.cz

Konflikt zájmů: žádný.

SOUHRN

Řezáčová J, Urminská H. MR obraz invazivního lobulárního karcinomu prsu

Článek shrnuje charakteristiky a úskalí lobulárního karcinomu prsu při vyšetření MR. Invazivní lobulární karcinom (ILC) je druhým nejčastěji se vyskytujícím typem karcinomu prsu u žen. Častější je jeho multifokální, multicentrický či bilaterální výskyt, který není vždy dobře konvenčními zobrazovacími metodami odhalen. Proto se na mnoha pracovištích v posledních letech používá pro staging ILC kromě konvenčních metod i MR. Dle dostupné literatury zatím nebylo jasně prokázáno zvýšení přežití u pacientek s ILC na základě doplněného MR vyšetření. Avšak detekce dalších lézí či většího rozsahu onemocnění na MR často vyžadují změnu plánované léčby, a sníží se tak počet případných dalších reexcizi i riziko rekurence onemocnění.

Klíčová slova: karcinom prsu, invazivní lobulární karcinom, magnetická rezonance prsu, zobrazovací metody karcinomu prsu.

SUMMARY

Řezáčová J, Urminská H. MR imaging features of the breast infiltrating lobular carcinoma

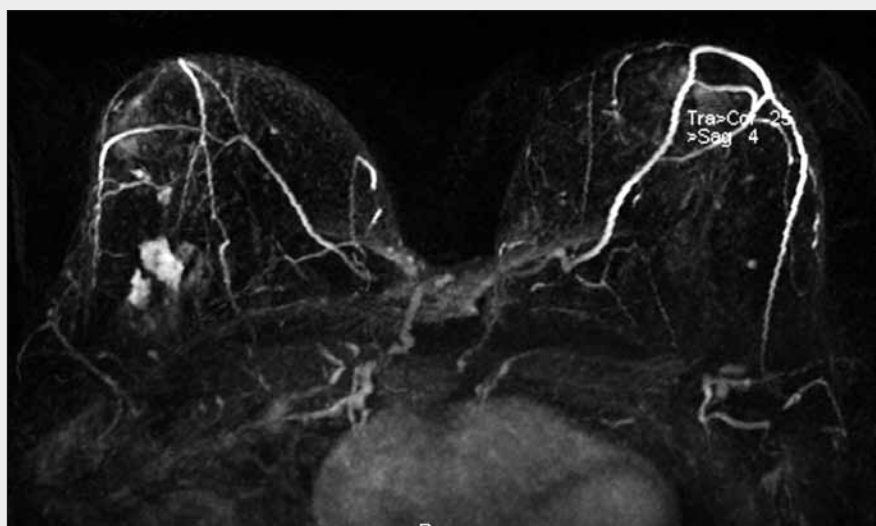
This article summaries radiological features and characteristics of the breast invasive lobular carcinoma on MRI. Infiltrating lobular carcinoma (ILC) is the second most common type of the breast cancer in women. It is more frequent multifocal, multicentric or bilateral occurrence that is not always well detected by conventional imaging methods. Therefore, in many institutions in recent years, it used for staging ILC in addition to the conventional methods MRI. According to the available literature there is no evidence suggesting increase in survival for patients with ILC due to the performance of MRI. The detection of additional lesions or larger extent of the disease on MRI currently still requires a change of treatment and it prevents more re-excisions and further recurrence ILC.

Key words: breast carcinoma, invasive lobular carcinoma, breast magnetic resonance, imaging of breast cancer.

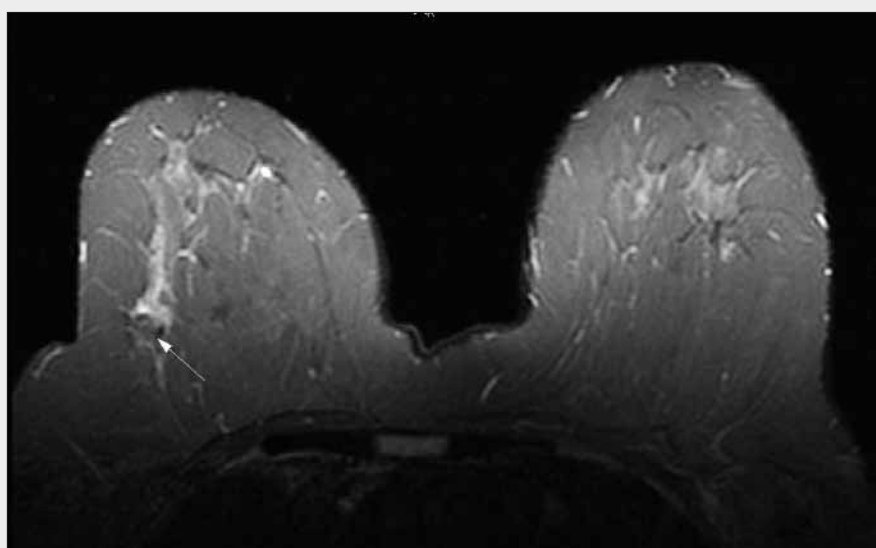
ÚVOD

Lobulární invazivní karcinom je po duktálním karcinomu druhým nejčastěji se vyskytujícím typem karcinomu prsu u žen (5–15 %) (1). Dle WHO klasifikačního systému nádorů prsů ILC charakterizují jednobuněčné pruhy nekohezivních karcinomových buněk ve fibrózním stromatu (indian file) a je

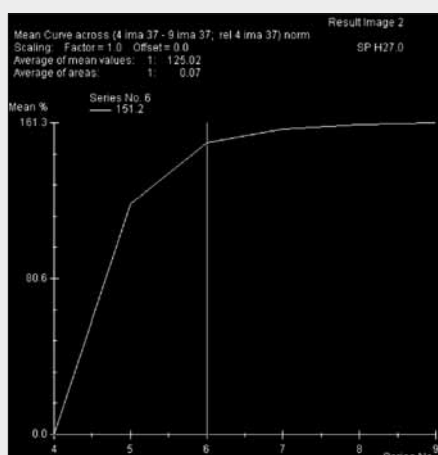
často doprovázen typickou *in situ* lobulární komponentou. Karcinomové buňky jsou pozitivní na estrogení receptory v 70–95 % a na progesteronové receptory v 60–70 % případů. Ve všech variantách karcinomové buňky charakterizuje dyskohezivní růst (2).



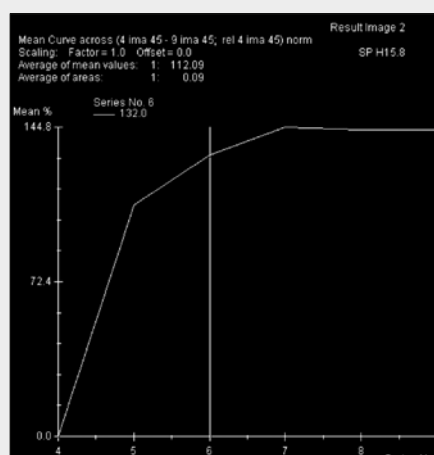
▲ Obr. 1A



▲ Obr. 1B



▲ Obr. 1C



▲ Obr. 1D

Obr. 1A. MIP, multicentrická léze v zevních kvadrantech pravého prsu, ložiska s nepravidelnými okraji, postkontrastně se nehomogenně opacifikující

Fig. 1A. MIP, multicentric lesion in lateral part of the right breast, lesions with indistinct margins and inhomogenous postcontrast enhancement

Obr. 1B. STIR, hypointenzní nepravidelná léze v zevním kvadrantu pravého prsu, největší z ložisek (bílá šipka)

Fig. 1B. STIR, lesion with hypointense signal and with indistinct margins, the largest one (white arrow)

Obr. 1C. Křivka změny intenzity signálu v čase u největšího ložiska po podání kontrastní látky: strmý iniciální nárůst signálu po podání kontrastu, postiniciálně plateau

Fig. 1C. Signal curve after contrast administration in largest lesion: strong initial contrast enhancement, postinitial plateau

Obr. 1D. Křivka změny intenzity signálu v čase po podání kontrastní látky z dalšího ložiska: strmý iniciální nárůst signálu po podání kontrastu, postiniciálně plateau

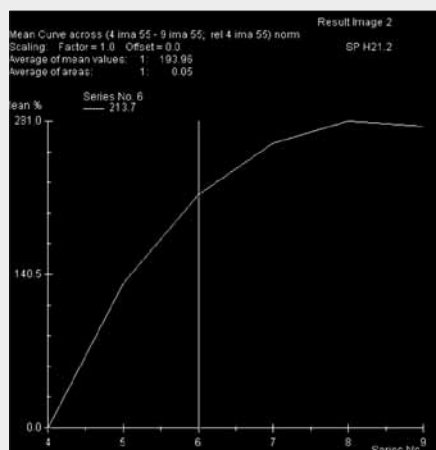
Fig. 1D. Signal curve after contrast administration in another lesion: strong initial contrast enhancement, postinitial plateau

Klinický obraz ILC a prezentace na zobrazovacích metodách je značně variabilní právě pro jeho histopatologický charakter a relativní nedostatek desmoplastické reakce okolní tkáně na jeho růst. Při jeho růstu je rovněž malá přítomnost hemoragií, nekrotizace a kalcifikací. Opacity na mamogramech

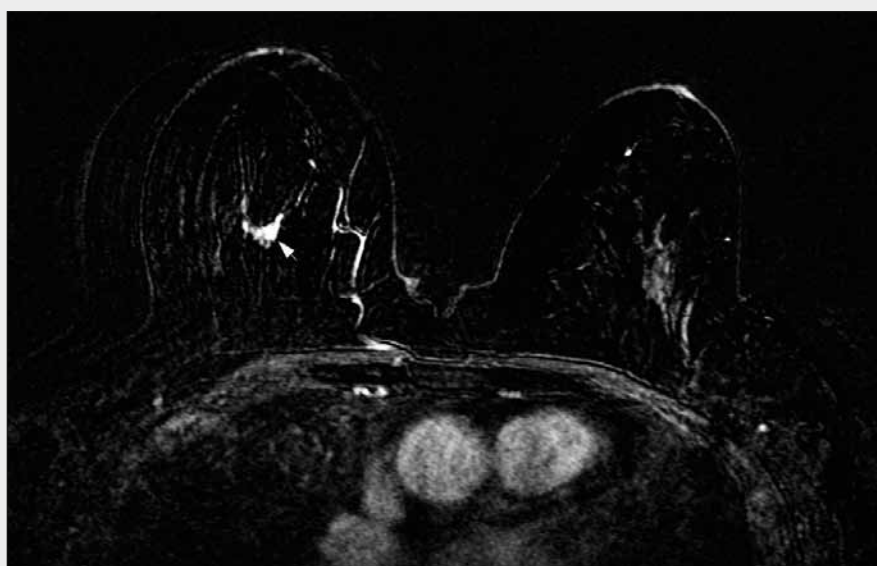
jsou podobné jako normální parenchym žlázy. Proto tato jednotka představuje pro mamology mnohdy diagnostický problém (3). Poprvé byla tato jednotka popsána Footem a Stewardem roku 1941 (4). Epidemiologické studie prokazují stoupající incidenci ILC u postmenopauzálních žen, což je



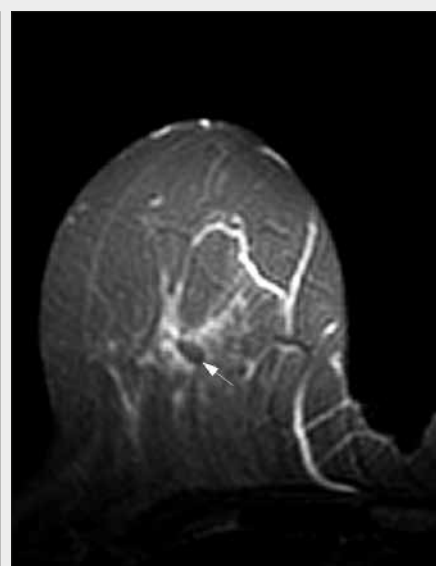
▲ Obr. 2A



▲ Obr. 2B



▲ Obr. 2C



▲ Obr. 2D

Obr. 2A. **Postkontrastní T1W sekvence, solitární léze nepravidelného tvaru na rozhraní horních kvadrantů pravého prsu, s neostrými okraji, postkontrastně se nehomogenně opacifikující**

Fig. 2A. **Postcontrast T1W solitary lesion with indistinct margins and inhomogenous enhancing in the upper part of the right breast**

Obr. 2B. **Křivka změny intenzity signálu v čase po podání kontrastní látky: strmý iniciační nárůst signálu po podání kontrastu, postiniciálně zpomalení nárůstu signálu až plateau**

Fig. 2B. **Signal curve after contrast administration: strong initial contrast enhancement, postinitial slowdown signal increase even plateau**

Obr. 2C. **Subtrakce, nepravidelná léze na rozhraní horních kvadrantů pravého prsu (bílá šipka)**

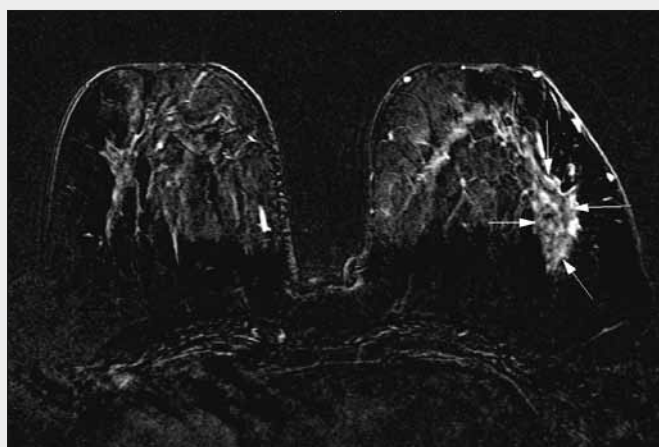
Fig. 2C. **Subtraction, irregular lesion in the upper part of the right breast (white arrow)**

Obr. 2D. **STIR, léze s hypointenzním signálem centrálně (bílá šipka)**

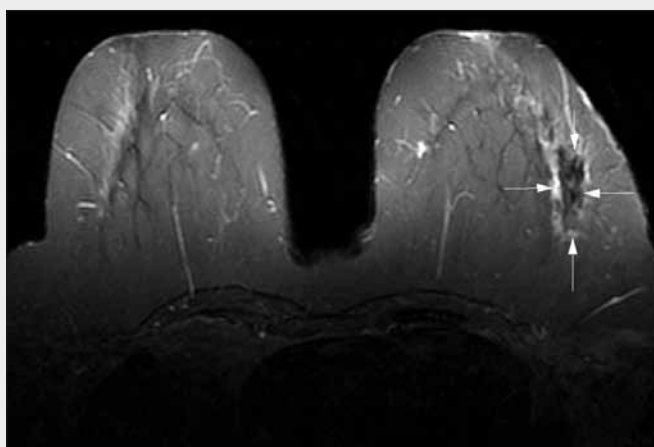
Fig. 2D. **STIR, lesion with hypointense central signal (white arrow)**

pravděpodobně v souvislosti s hormonální léčbou. I když je jeho procentuální zastoupení mezi karcinomy prsu pouze kolem 10 %, jeho incidence je 2krát častější než výskyt invazivního karcinomu děložního čípku a je stejná jako u ovariálního karcinomu (5, 6). Skupina pacientek s ILC je věkově starší než pacientky s invazivním duktálním karcinomem (IDC), resp. je méně pacientek s ILC mladších 40 let. Podle dostupných prací je zjištěno, že konvenční diagnostické metody jako mamografie (MMG) a ultrasonografie (US) mohou rozsah ILC podhodnotit, a způsobit tak selhání prs šetřící chirurgické

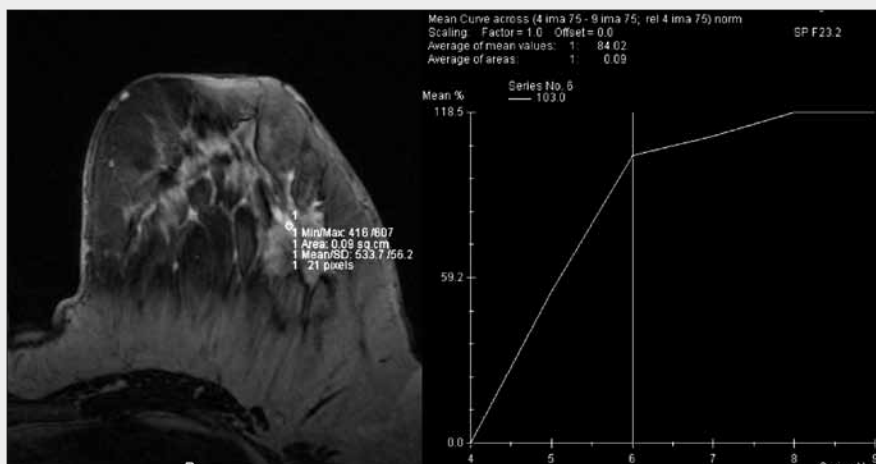
léčby (breast conserving surgery – BCS). Průměrná velikost diagnostikovaného ILC je v porovnání s velikostí IDC větší, ale postižení axilárních lymfatických uzlin je méně časté než u IDC (1). ILC má tendenci metastazovat kromě obvyklého metastatického šíření do jater, kostí, plic, popř. mozku také do gastrointestinálního traktu, genitourinárního traktu, peritonea, retroperitonea a leptomening. Některé studie naznačují, že v porovnání s IDC má ILC vyšší tendenci metastazovat. Vzhledem k jeho histologickému charakteru i metastázy mají často difuznější povahu a nemusí mít vždy nodulární



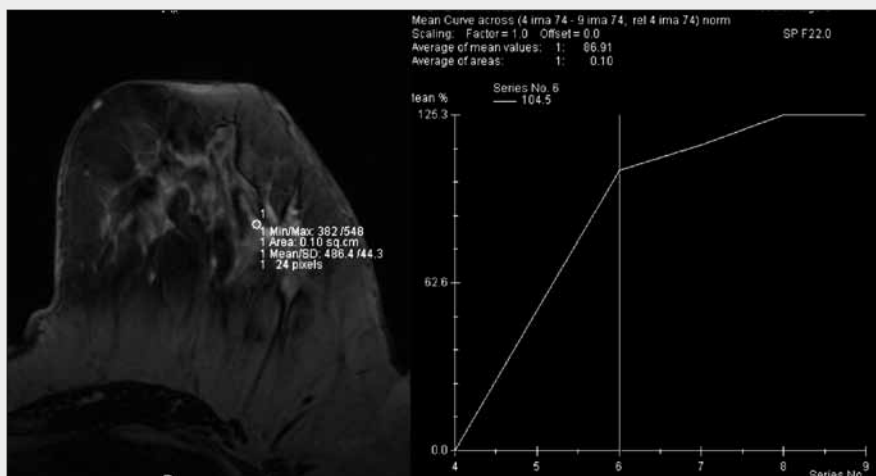
▲ Obr. 3A



▲ Obr. 3B



▲ Obr. 3C



▲ Obr. 3D

Obr. 3A. Subtrakce, postkontrastně se nepravdělně opacifikující oblast žlázy v zevních kvadrantech levého prsu (bílé šipky)

Fig. 3A. Subtraction, postcontrast inhomogeneous enhancement area in the lateral part of the left breast (white arrows)

Obr. 3B. STIR, hypointenzní nepravidelná oblast žlázy v zevních kvadrantech levého prsu (bílé šipky)

Fig. 3B. STIR, hypointense irregular area in the lateral part of the left breast (white arrows)

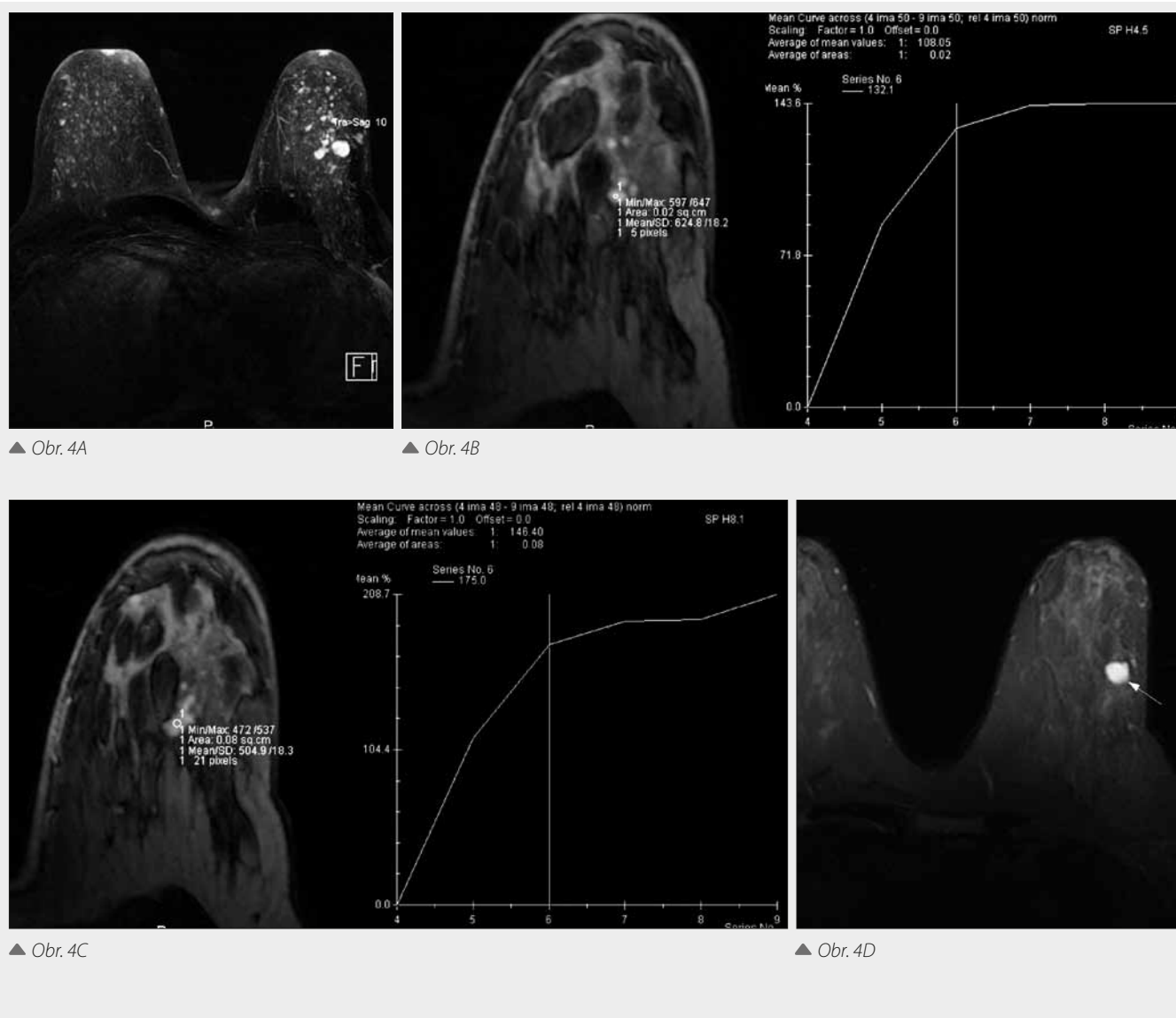
Obr. 3C, D. Dvě křivky změny intenzity signálu v čase po podání kontrastní látky ze dvou míst z nepravdělně se opacifikující oblasti mléčné žlázy levého prsu: středně silný až silný iniciační nárůst signálu po podání kontrastu, postiniciálně zpomalení nárůstu signálu až plateau

Fig. 3C, D. Two signal curves after contrast administration in two spots of irregular enhancement area: moderate even strong initial contrast enhancement, postinitial slowdown signal increase even plateau

charakter (5, 6). Předpokládá se rovněž, že chemoterapie, radioterapie a imunoterapie mohou alterovat následně vzniklé metastázy (6). Senzitivita detekce ILC při mamografickém vyšetření je 81–91% (1). Ale u denzní žlázy se snižuje na 68% (7). Senzitivita ultrasonografie při detekci ILC je 68–98% (1). Scintigrafické metody, jako je breast specific gamma imaging (BSGI), poskytují senzitivitu 93%. BSGI používá ^{99m}T sestami-bi a high resolution gamma kameru. Je založena na odlišném vstřebávání radiotraceru na základě vyšší vaskularity a mitochondriální aktivity v nádorových buňkách v porovnání

s normálním parenchymem žlázy. Je to spolehlivá metoda bez ohledu na denzitu prsní žlázy či histologický typ tumoru (7).

Senzitivita MR pro prsní léze je přibližně 95–98%. Senzitivita pro ILC je 93–100%, dle studií se tedy výrazněji neliší od senzitivity udávané pro všechny karcinomy prsu obecně. Po morfologické stránce se setkáváme u ILC jak s obrazem solidní léze (mass-like lesion), tak s formami neložiskovými, infiltrativními (non-mass like lesion). Jejich procentuální poměr je značně variabilní v jednotlivých studiích. Měly však různá hodnotící kritéria a ne vždy u nich byla užitá jednotná



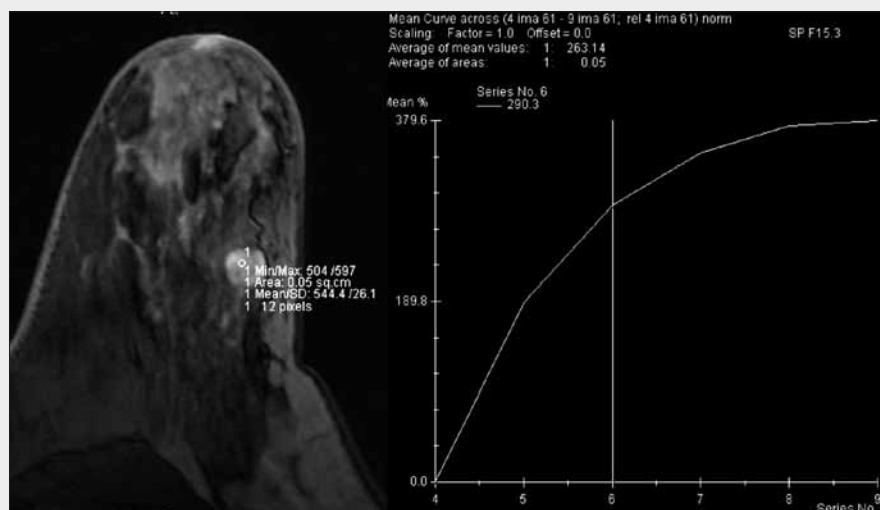
klasifikace dle MR BI-RADS. Většina ILC se na MR zobrazuje jako solidní léze s nepravidelnými okraji či spikuly, či jako mnohožiskový proces. Jako ostře ohraničená léze se ILC prakticky nevyskytuje (1). Tzv. rim-shaped enhancement, neboli prstenčitá postkontrastní opacifikace je s velkou pravděpodobností právě u ILC (8). U non-mass lézí je popisována regionální, segmentální či difúzní postkontrastní opacifikace žlázy. V těchto případech se potvrdila relativně dobrá korelace MR obrazu a patologického nálezu. Málo prací se zabývá postkontrastním obrazem ILC, resp. charakterem opacifikace v čase. Shodují se na pozdnějším nástupu maxima opacifikace oproti IDC. Je to dáno zřejmě pomalým růstem, který nevyžaduje takovou míru neovaskularizace (1). Dle dynamického postiniciálního vývoje opacifikace vykazuje ILC v asi 1/3 wash-out, v 1/3 plateau a v 1/3 další plynulý nárůst. Poměrně často, až u 60% patientek je ložisko ILC při histologickém vyšetření spojeno s nálezem atypické duktální hyperplazie (ADH) či lobulárního karcinomu *in situ* (LCIS) v blízkosti do 1 cm (8). V případě průkazu lobulární neoplazie z cut core biopsie je tedy značné riziko, že ILC může být v blízkosti a jen z něj nebyl odebrán vzorek. Některými autory je lobulární neoplazie považována jako rizikový faktor a prekursor ILC.

Relativně častá přítomnost lobulární neoplazie v blízkosti ILC může být jedním z důvodů nadhodnocení rozměrů ložiska na MR oproti velikosti patrné při histologickém vyšetření (9).

KAZUISTIKY

Na našem MR pracovišti bylo od 1/2012 do 6/2014 provedeno 210 MR vyšetření prsů. Z tohoto počtu bylo 37 patientek s prokázaným invazivním karcinomem prsu z předchozí histologické verifikace. Vyšetření byla provedena na Magnetom Symphony, Siemens, 1,5T, za použití dedikované prsní cívk. Ve standardním protokolu byly použity sekvence: nativní T1W, STIR, a dynamické sekvence T1W s potlačením signálu tuku 1. prekontrastní následovaná 5 postkontrastními. A dále T1W sekvence s potlačením signálu tuku s vysokým rozlišením pro multiplanární rekonstrukce. Poté byla zhotovena subtrakce, eventuálně bylo provedeno měření dynamických parametrů jednotlivých lézí. DWI a ADC mapy byly zavzaty do standardního protokolu až v roce 2014.

Na níže uvedených kazuistikách chceme ukázat některé typičtější znaky ILC na MR a naopak i některé méně typické.



▲ Obr. 4E

Obr. 4A. MIP – multicentrická léze v centrální a zevní části levého prsu v terénu žlázy, která má okrskovitě vysoký postkontrastní parenchymální enhancement

Fig. 4A. MIP – multicentric lesion in the central and lateral part of the left breast in gland with high patchy parenchymal postcontrast enhancement

Obr. 4B. Křivka změny intenzity signálu v čase po podání kontrastní látky z jednoho z větších lézí multicentrického lobulárního karcinomu: strmý iniciální nárůst signálu po podání kontrastu, postiniciálně plateau

Fig. 4B. Signal curve after contrast administration in one bigger suspect lesion of multicentric carcinoma: strong initial contrast enhancement, postinitial plateau

Obr. 4C. Křivka změny intenzity signálu v čase po podání kontrastní látky z dalšího ložiska multicentrického karcinomu: strmý iniciální nárůst signálu po podání kontrastu, postiniciálně výrazné zpomalení signálu

Fig. 4C. Signal curve after contrast administration in another lesion of multicentric carcinoma: strong initial contrast enhancement, postinitial slowdown signal increase

Obr. 4D. Dále zobrazeno ložisko, které na STIR s jiným signálem než předchozí léze, tedy hyperintenzní, morfologicky benigního charakteru

Fig. 4D. Apart from previous lesions it was founded another different lesion with regular margins, STIR hyperintense signal, benign character

Obr. 4E. Ostře ohraničené ložisko na T1W sekvenci, ne zcela homogenně se opacifikující. Konstruovaná křivka změny intenzity signálu v čase: iniciálně velmi strmý charakter, postiniciálně dosaženo takřka dvojnásobné intenzity signálu než u předchozích lézí, tedy suspekce na fibroadenom

Fig. 4E. Lesion with regular margins with slightly inhomogenous postcontrast enhancement on T1W. Signal curve after contrast administration: very strong initial increase, postinitial twice as big as previous lesions, suspicion of fibroadenoma

Kazuistika 1

Jednalo se o 56letou ženu se suspekci z mamografie na dvě ložiskové změny v pravém prsu. Z biopsie jednoho byl verifikován ILC. Dle MR byla detekována multicentrická léze, tedy minimálně tři podezřelá ložiska v zevních kvadrantech pravého prsu (velikosti 29, 15 a 6 mm). Histologicky z mastektomie byl prokázán multicentrický invazivní lobulární karcinom grade 3 (čtyři ložiska dle histologie, velikosti 19, 9, 4 a 2 mm). Obrázek 1A–D ilustruje dvojici z ložisek včetně příkladů opacifikace v čase.

Kazuistika 2

Žena, 67 let, s nálezem solitárního ložiska na mamografii, z biopsie byl verifikován ILC. Následně pacientka podstoupila MR vyšetření k vyloučení multicentricity. MR prokázalo pouze solitární ložisko v pravém prsu (velikosti 13 × 15 × 15 mm). Histologicky ve žláze po parciální mastektomii byl prokázán invazivní lobulární karcinom grade 3 (dle histologie velikost 9 × 4 mm) (obr. 2A–D).

Kazuistika 3

Žena, 64 let, s nejasným rozsahem nálezů na mamografii, kdy biopsicky byl ověřen ILC. Pacientka podstoupila MR vyšetření k upřesnění rozsahu nálezů. MR poskontrastně zobrazilo výrazněji se opacifikující oblasti žlázy v obou zevních kvadrantech levého prsu. Na žádost pacientky byla provedena záhy mastektomie, kdy histolog popsal infiltrativně rostoucí invazivní lobulární karcinom (obr. 3A–D).

Kazuistika 4

Jednalo se o 44letou ženu s nejasným nálezem ložiska v denzní žláze na mamografii, z biopsie verifikovaným jako ILC. MR odhalila multicentrickou lézi v centrální a zevní části levého prsu v terénu žlázy, která má okrskovitě vysoký postkontrastní parenchymální enhancement. Histologie po mastektomii prokázala vícečetná ložiska středně diferencovaného lobulárního karcinomu *in situ* s kolonizací některých duktolobulárních jednotek (obr. 4A–C). Dále pak bylo zobrazeno ložisko morfologicky benigního charakteru, na STIR sekvenci mělo hyperintenzní signál na rozdíl od výše popisovaných lézí.

Postkontrastně mělo velice výrazný nárůst intenzity signálu. Z MR bylo ložisko popsáno jako možný fibroadenom. Histologicky byl po mastektomii potvrzen (obr. 4D–E).

Shrnutí

V naší praxi se tedy takřka ve všech případech setkáváme s pacientkami, které mají již z biopsie verifikován ILC a na vyšetření MR přicházejí k vyloučení multicentricity a bilaterality onemocnění. Jsme si tedy vědomi, že v histologicky verifikovaném ložisku mohou probíhat reparační děje po nedávno prodělaném miniinvasivním výkonu, což může zkreslit velikost této léze. O tomto jsou informováni i naši mamologové a zmiňujeme to i do popisů pro cizí pracoviště. I ve zmíněných čtyřech kazuistikách je patrné nadhodnocení velikosti lézí na MR oproti pak vlastnímu rozsahu lézí při histologickém vyšetření. Dalším velkým úskalím je pro nás právě terén žlázy postkontrastně se okrskovitě difusně opacifikující (viz kazuistika 4). To bývá způsobeno buď vlastním typem žlázy, či ne zcela vhodným načasováním vyšetření k fázi menstruačního cyklu pacientky. Zde pak mohou pomoci k lepší diferenciaci lézí nověji do protokolu zavzaté DWI, a to včetně map aparentních difuzních koeficientů (ADC map). Zde vycházíme z práce publikované v loňském roce kolegy z Vídně. Ti stanovili prahovou hodnotu ADC na $1,258 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$. Hodnoty ADC větší než $1,58 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ predikují s vysokou pravděpodobností benignitu léze (10).

DISKUSE

Dosavadní studie ukazují velký význam MR u zobrazování ILC. Přínos je zejména v případě prokazování dalších maligních lézí v ipsilaterálním prsu viditelných pouze na MR, a to až ve 32 % a ložisek v kontralaterálním prsu až u 7 % žen

s ILC. Je uváděno, že až 46 % mamograficky okultních ložisek ILC nelze, a to ani zpětně, na MMG dohledat. Zápory MR v případě detekce ILC, ale i obecně je falešně pozitivní výsledek (1), a to až ve 26 %. V těchto případech pak byly histologicky verifikovány tyto jednotky: fibrocystické změny, fibroadenomy, LCIS, DCIS (8). Falešnou pozitivitu může zapříčinit přítomnost hematomu nebo granulační tkáně po předchozí excizi či biopsii. Tento terén je zákeřný, protože je někdy těžko odlišitelný od drobného rezidua či recidivy (1). Také přítomnost vícečetných disperzních drobných postkontrastně se opacifikujících ložisek oboustranně (tzv. vysoký bazální enhancement žlázy) znemožňuje oddiferencovat případná další drobná ložiska ILC.

Většina prací nedokazuje významnější zvýšení přežití u žen s ILC, které podstoupily v rámci diagnostického procesu MR. Předpokládá se, že je to způsobeno tím, že u žen nevyšetřených na MR je zahájena častěji neoadjuvantní léčba vzhledem k předpokládanému většímu rozsahu onemocnění a tyto pacientky rovněž častěji podstoupily opakované reexcize. I nadále však toto zůstává ne zcela potvrzeno a přesvědčivě prokázáno. Je však zřejmé, že MR u ILC snižuje rekurenci a počet reexcizí u těchto patientek (1).

ZÁVĚR

Význam MR v diagnostice ILC byl již v mnoha vědeckých sděleních prokázán. Tato malignita má sklon mít formu multifokální, multicentrickou a častější je i bilaterální výskyt. Tedy pokud je na konvenčních zobrazovacích metodách prokázáno solitární ložisko ILC, mohou být případné další léze na MMG a US okultní. MR zvyšuje detekci a zpřesňuje staging ILC, a ovlivňuje tak následný terapeutický proces zejména u pacientek, u kterých byla původně zvažována primárně prs šetřící operační léčba (4).

LITERATURA

1. Mann RM, Hoogveen YL, Blickman JG, Boetes C. MRI compared to conventional diagnostic work-up in the detection and evaluation of invasive lobular carcinoma of the breast: a review of existing literature. *Breast Cancer Res Treat* 2008; 107(1): 1–14.
2. www.mamma.cz/klasifikace/who-02.html
3. Qayyum A, Birdwell RL, Daniel BL, et al. MR imaging features of infiltrating lobular carcinoma of the breast: histopathologic correlation. *AJR* 2002; 178(5): 1227–1232.
4. Weinstein SP, Orel SG, Heller R, et al. MR imaging of the breast in patients with invasive lobular carcinoma. *AJR* 2001; 176(2): 399–406.
5. He H, Gonzales A, Robinson E, Yang WT. Distant Metastatic Disease Manifestations in Infiltrating Lobular Carcinoma of the Breast. *AJR* 2014; 202(5): 1140–1148.
6. Winston CB, Hadar O, Teitcher JB, et al. Metastatic lobular carcinoma of the breast: patterns of spread in the chest, abdomen, and pelvis on CT. *AJR* 2000; 175(3): 795–800.
7. Brem RE, Loffe M, Rapelyea JA, et al. Invasive lobular carcinoma: Detection with mammography, sonography, MRI, and breast-specific gamma imaging. *AJR* 2009; 192(2): 379–383.
8. Stivalet A, Luciani A, Pigneur F, et al. Invasive lobular carcinoma of the breast: MRI pathological correlation following bilateral total mastectomy. *Acta Radiol* 2012; 53(4): 367–375.
9. Lopez JK, Bassett LW. Invasive Lobular Carcinoma of the Breast: Spectrum of Mammographic, US, and MR Imaging Findings 1. *Radiographics* 2009; 29(1): 165–176.
10. Spick C, Pinker-Domenig K, Rudas M, et al. MRI – only lesions: application of diffusion-weighted imaging obviates unnecessary MR-guided breast biopsies. *Eur Radiol* 2014; 24(6): 1204–1210.