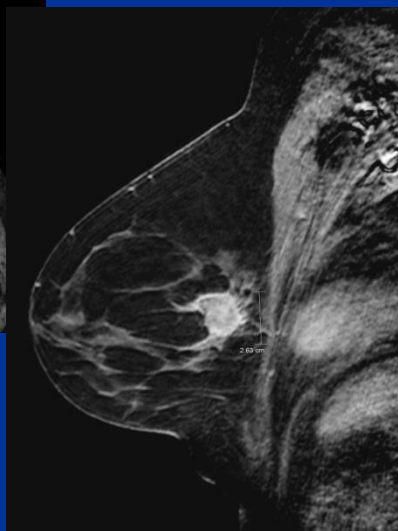
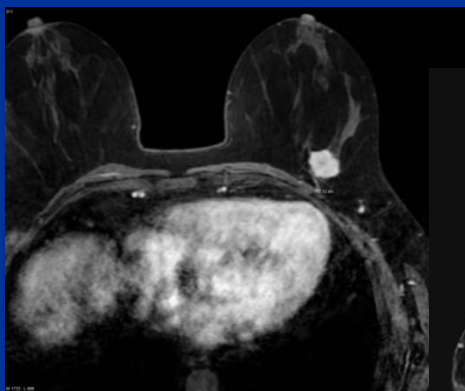




MR-Mammografi

Præ- og post behandlings evaluering

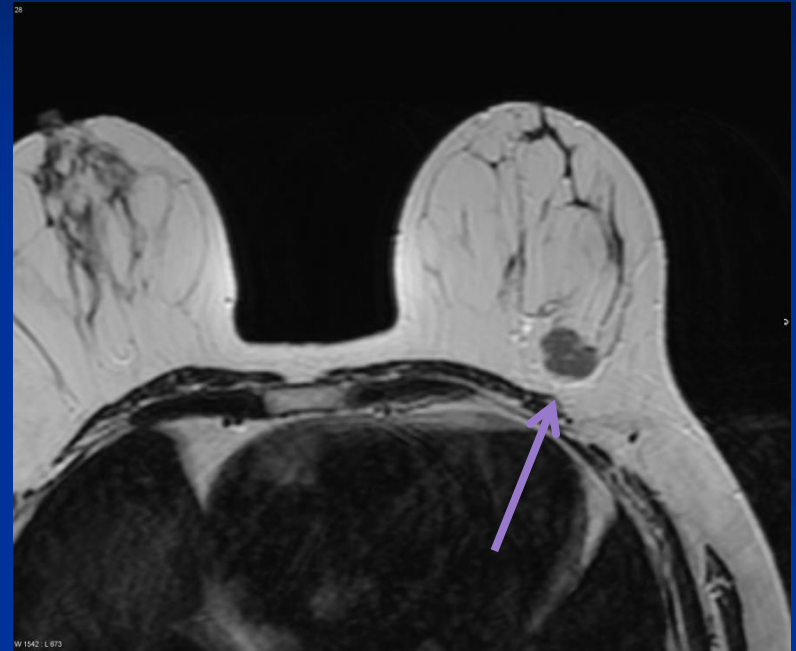
Sønderborg 2019



Ilse Vejborg,
*Klinik- og screeningschef,
Radiologisk Klinik, RH / Mammografiscreeningsprogrammet i Region
Hovedstaden*

MR-Mammae

- Komplementær til de øvrige to modaliteter
- Mest sensitive metode
- Specificiteten veksler



T2W

Afgørende for resultatet er, at radiologen, der bedømmer MR-undersøgelsen, er erfaren, og at der benyttes en adækvat teknik og indikation for undersøgelsen

MR-mammografi

Generelle EUSOMA Rekommandationer

- MR-mammografi bør foretages på **specialiserede brystcentre**, hvor også mammografi, UL og nålebiopsier (UI-/ stereotaktisk vejledt) foretages og hvor der kan udføres second look UL
- Centeret skal udføre **≥ 150 MR-mammografier** pr. år
- **MR-guidede interventioner** bør være et tilbud
- Hos præmenopausale udføres undersøgelsen **bedst 6-13 dagen i menstruationscyklus**
- **Dynamisk analyse** udføres på alle dårligt afgrænsede læsioner **≥ 5 mm**. Mest suspekterede læsioner dokumenteres
- **Beskrivelsen** skal udføres iht. BI-RADS, indeholde en konklusion og gerne inkludere mammografi og UL fund (såfremt disse undersøgelser er tilgængelige)
- Beskrivelsen skal gerne slutte med en **rekommandation**

Francesco Sardanelli et.al. "Magnetic resonance of the breast: Recommendations from the EUSOMA working group". European Journal of Cancer 46 (2010) 1296-1316

MR-Mammografi

Debat

- ”De første studier med observationstid på 8 år viser ingen effekt på morbiditet eller mortalitet af rutinemæssig MR forud for BCS”.
- ” Detektionsraten af cancere v. MR er 2-3 x højere end lokalrecidivraten, hvilket kan resultere i mastektomier, som ikke gavner patienterne.”
Solin L et al.: J Clin Oncol.2008
Bloom S, Morrow M. : Magn Reson Imaging Clin N AM.2010
- ”MRI øger raten af mastektomier uden signifikant at ændre raten af inkomplette marginer”
- ”Det er ikke nogen bevist fordel ved generel brug af MRI ved præoperativ staging forud for brystbevarende operationer”
S. Heywang-Köbrunner et al.: The Breast 22 (2013) S77-82

MR-mammografi

Debat

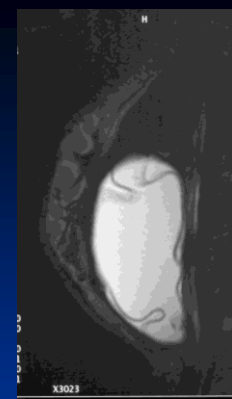
- ” MRI er overlegen ved detektion af multicentrisk mamma cancer og kontralateral simultan cancer”.
- ” MRI er en diagnostisk test og behøver derfor ikke randomiserede forsøg for at retfærdiggøre præoperativ brug.”
- ” Overbehandling kan ske, hvis guidelines for mammografi bruges inadækvat ved behandlingsvalg på baggrund af MRI funden sygdom.”

MR-Mammografi

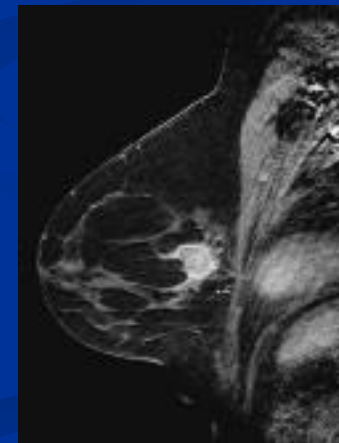
Så... hvornår skal MR bruges?



MR Mammografi



**Tumor-
protokol
(+ iv.Gd.)
= DCE-MRI**



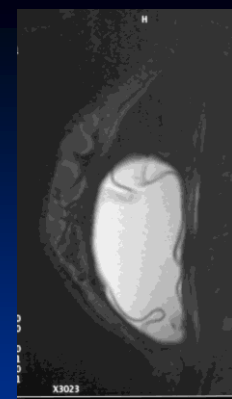
Generelt accepterede indikationer

- Implantat ruptur **Silikone exciterede sekvenser**
- Ukendt primær tumor med aksil metastaser (MR opdager primær tumor hos 70% - 85%)
- Patienter med påvist invasivt lobulært carcinom
- Patienter under 60 år med diskrepans i størrelse på > 1cm i mellem UL og mammografi (med forventet betydning for behandlingsvalg)
- Kandidater til partiel brystbestråling
- Vurdering af problematisk arvævsdannelse efter BCS, inkonklusiv på mam/UL
- Genetisk høj risiko (i DK: BRCA-gen og andre højrisiko genmutationer)
- **Evaluering af respons under og efter NACT**

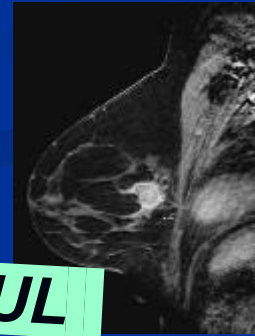
Mulige indikationer (flere studier nødvendige):

- Før BCS hos kvinder med segmentær multifokal cancer påvist ved mammografi og/eller UI, men rutine MRI før BCS er ikke rekommanderet
- Pagets disease
- Forud for papilbevarende mastektomi
- ?

MR Mammografi



**Tumor-
protokol
(+ iv.Gd.)
= DCE-MRI**



Generelt accepterede indikationer

- Implantat ruptur **Silikone exciterede sekvenser**
- Ukendt primær tumor med aksil metastaser (MR opdager primær tumor hos 70% - 85%)
- Patienter med påvist invasivt lobulært carcinom
- Patienter under 60 år med diskrepans i størrelse på > 1cm i mellem UL og mammografi (med forventet betydning for behandlingsvalg)
- Kandidater til partiel brystbestråling
- Vurdering af problematisk arvævsdannelse efter BCS, inkonklusiv på mam/UL
- Genetisk høj risiko (i DK: BRCA-gen og andre højrisiko genmutationer)
- **Evaluering af respons under og efter NACT**

MR skal vurderes i sammenhæng med mammografi/UL og mulige ændringer i behandlingsstrategi på baggrund af MR skal drøftes i det multidisciplinære team

- Pagets disease
- Forud for papilbevarende mastektomi

MR-Mammae

MR kan ikke benyttes til at udelukke behov for nålebiopsi af uafklaret proces fundet på en af de øvrige to modaliteter eller af palpabel tumor!

Eur Radiol.2015; 25(12): 3669-3678

MR Mammae

MR mammografi kan foretages uden begrænsninger efter **finnåls-** og **grovnålsbiopsier** uden større hæmatomer

MR-mammografi

Teknik

- **≥1,0 - 3 Tesla** (feltstyrker på under 0,5 Tesla kan ikke anbefales) *
- **T1W- dynamiske sekvenser (axial/coronal) i samme position før og efter iv. indgift (bolus) af 0,1 mmol/kg paramagnetisk kontraststof** (bortset fra ved protesediagnostik)
- **+/-Fedt suppression (FS)** forbedrer detektionen, men øger scan-tiden lidt)
- **Temporal subtraktion** (før og efter IV.)
- **Dokumentation af mest suspekterede kurver ved dynamisk analyse**
- **Dedikerede mammaprobes** (helst multichannel)
- **Bugleje**
- **Adækvat støtte uden kompression** (nedsætter bevægelsesartefakter)

* *Fordelen ved de højere feltstyrker (1,5 og 3 Tesla) er en højere **spatial opløselighed** med bibeholdelse af samme **temporale opløselighed**.*

Breast MRI: guidelines from European Society of Breast Imaging. Eur.Radiol.2008

Francesco Sardanelli et.al. "Magnetic resonance of the breast: Recommendations from the EUSOMA working group". European Journal of Cancer 46 (2010) 1296-1316

MR-mammografi

Teknik

- Dedikerede mammacoils (multichannel)
- Sufficent lejring
- Adækvat støtte
(NB! Ingen kompression)



NACT

DCE-MRI giver mulighed for at evaluere både

Morfologi og **Vaskulær kinetik**

men af stor betydning for undersøgelsesresultatet – og for evalueringen af den neoadjuverende terapi - er at udstyret har både

Høj spatial og temporal opløselighed!

■ Spatial opløselighed

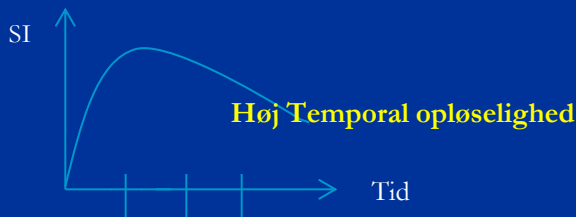
Snittykkelse på ≤ 3 mm (in plane resolution ≤ 1.5 mm, helst ≤ 1 mm)

■ Temporal resolution

Acquisition time < 120 s/sekvens \Rightarrow min.3 sekvenser
på mindre end 5-7 min



Bolus injektion



Breast MRI:guidelines from European Society of Breast Imaging. Eur.Radiol.2008

Sardanelli F. et.al. "Magnetic resonance of the breast: Recommendations from the EUSOMA Working Group".

European Journal of Cancer 46 (2010) 1296-1316

MR-mammae

Formålet med kontrastindgift er:

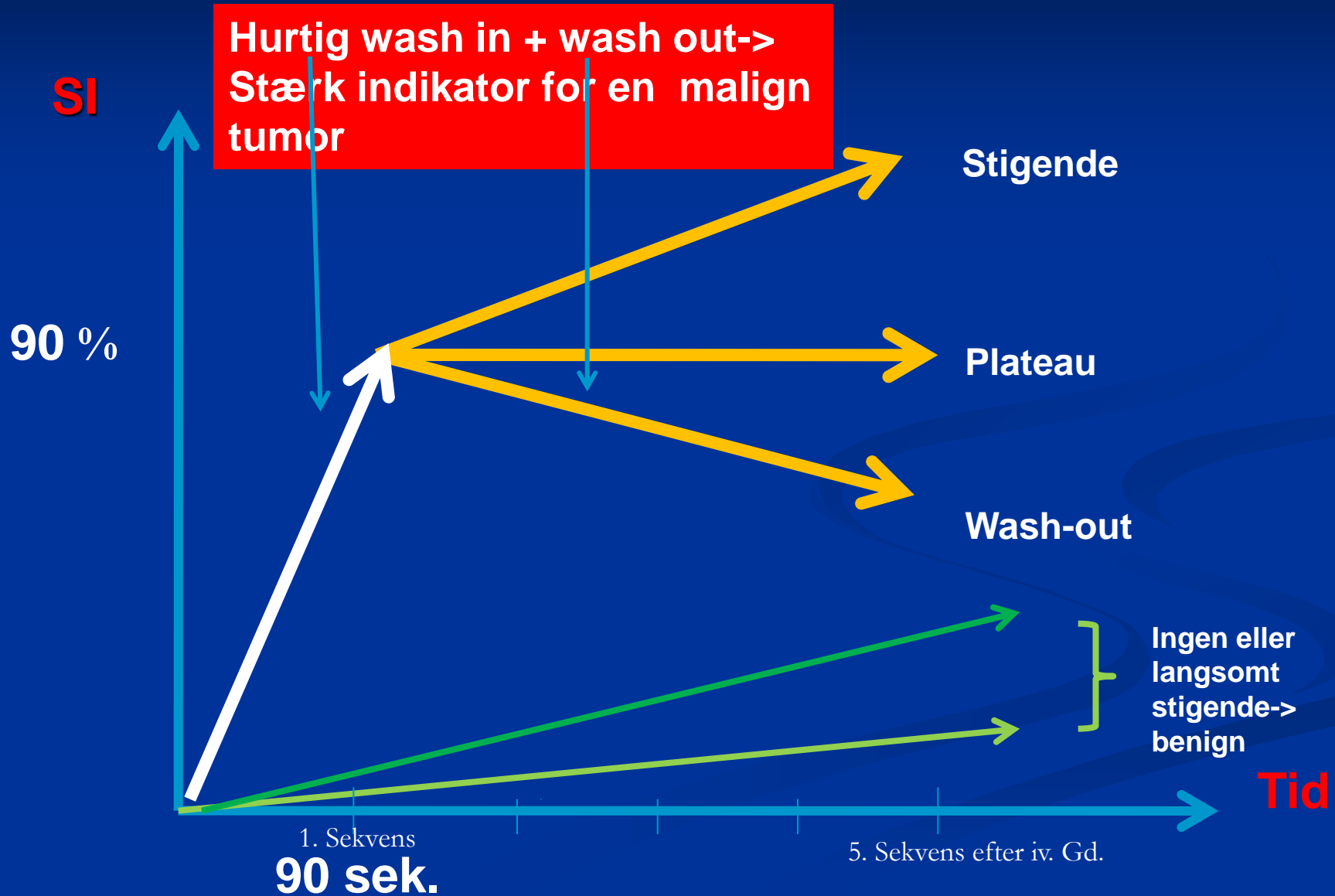
Dynamisk vurdering af neo-vaskulariserede forandringer

Kontrastoptagelsen i maligne læsioner fluktuerer meget sjældent, men..

kontrastoptagelsen i brystvævet varierer med menstruationscyklus og er **mindst i anden uge i cyklus**

-> denne uge er den optimale til dynamisk MR mammografi undersøgelse af præmenopausale kvinder

Wash in / Wash out & Temporal opløselighed



Hurtig wash-in

(> 90% SI stigning på < 90 sek.)

- **Typisk for invasivt carcinom !**
(..og kan også ses ved CIS)

..men kan (i ca. 20%) ses ved:

- **Papillomer & Myxoide fibroadenomer**
NB! Differentialdiagnosen stilles ved: velafgrænset, negativ blooming sign, T2W-signal, intet wash-out
- **Svær inflammation** (er ikke mørk på T2W)

Wash-out

Vigtigste kinetiske kriterium for carcinomer !

(Arterivenøse shunts!)

Ses sjældnere ved:

Papillomer (ca. 20%) & myxoide fibroadenomer

(NB! Kombiner m. øvrige differentialdiagnostiske kriterier!)

NB! Samme tumor kan have forskellige kurver afhængig af placering af ROI. Mest maligne tæller!

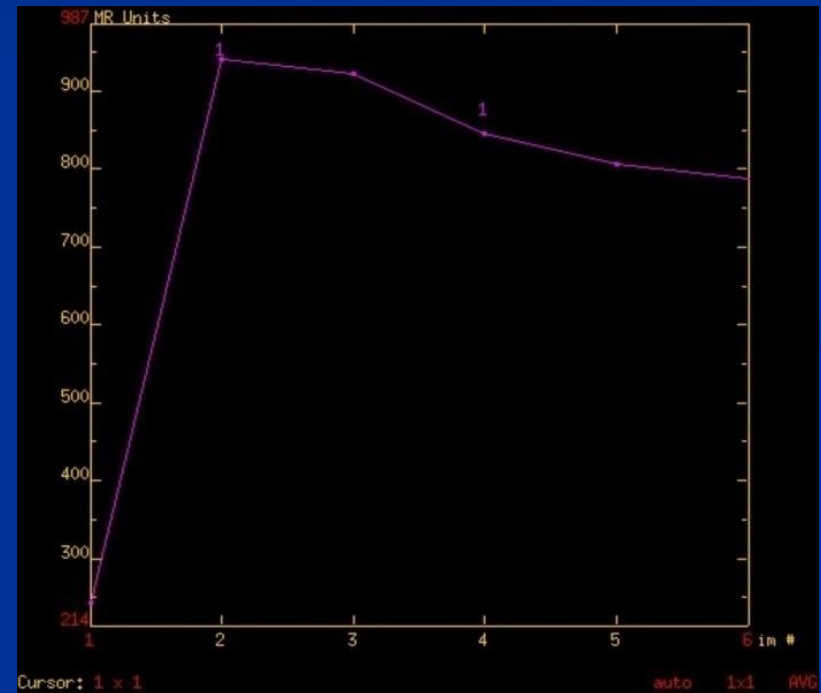
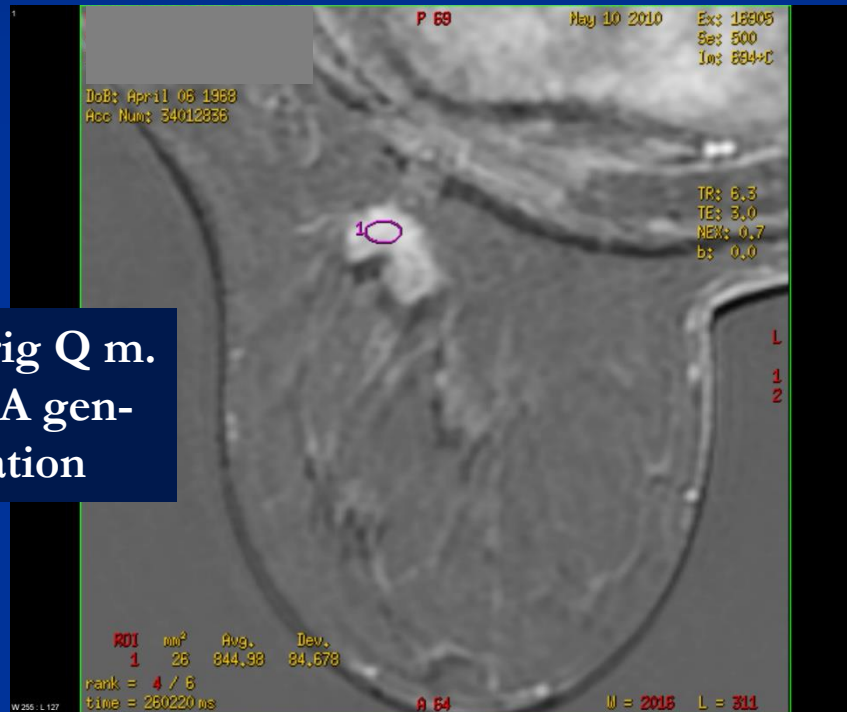
MR

BIRADS 5 tumor

Dynamisk evaluering: **Betydning af placering af ROI**

ROI placeres på det mest intense område.

Mest "maligne kurve" tæller!



Wash-in / wash-out

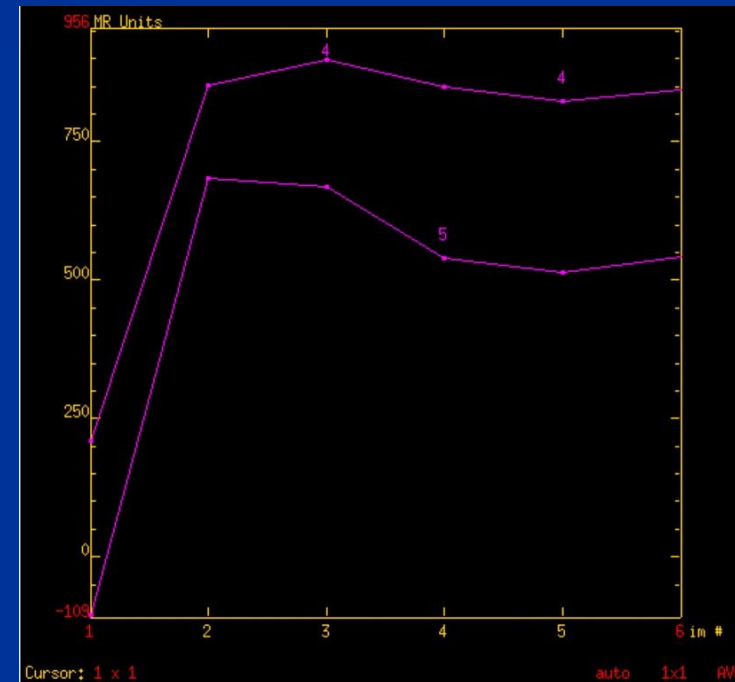
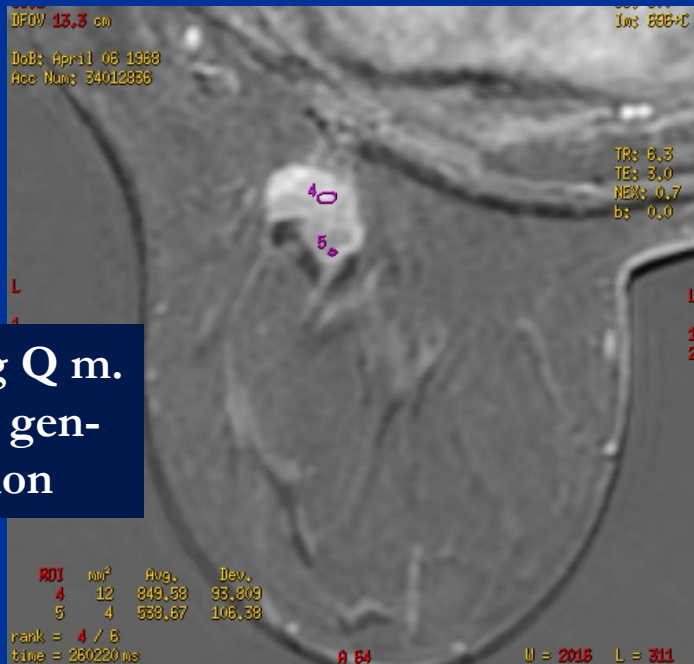
RH: 1 serie ~ 77sek. Alle 6 serier ~ 7 min.

BIRADS 5 tumor

Dynamisk evaluering. **Betydning af placering af ROI**

ROI placeres på det mest intense område.

Mest "maligne kurve" tæller!



- Wash-in/wash-out
- Plateau

42-årig Q m.
BRCA gen-
mutation

MR-mammae

Stærke tegn på malign tumor

- Irregulær afgrænset/ spikuleret
- Mørk på T2W (eksklusiv mucinøst carcinom m. stor mucinkomponent)
- Positiv "Blooming Sign"
- "Hook sign"
- Ring enhancement
- Centripetal opladning (ude fra og ind)
- Hurtig "Wash-in" (>90 SI på <90 sek.)
- Wash-out / plateau
- Perifokalt ødem
- Præpektoralt ødem (bag tumor)
- Opladning af interne septae
- Segmentær, granulær/retikulær /punktat, opladning (CIS)

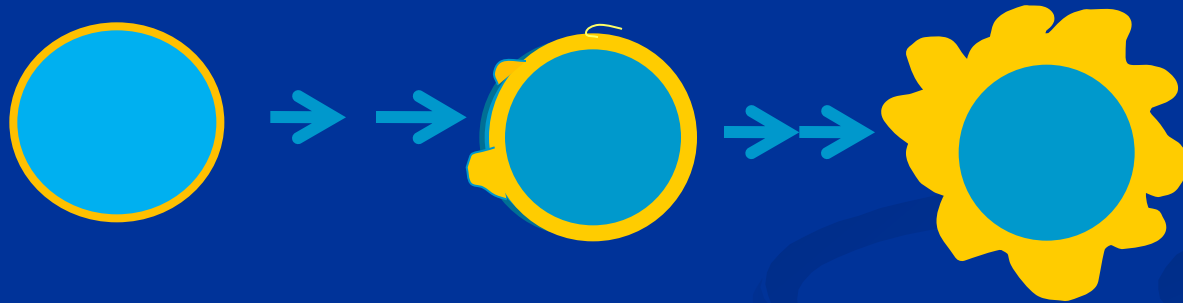
MR-mammae

Stærke tegn på malign tumor

- Irregulær afgrænset/ spikuleret
- Mørk på T2W (eksklusiv mucinøst carcinom m.stor mucinkomponent)
- **Positiv "Blooming Sign"**
- "Hook sign"
- **Ring enhancement**
- **Centripetal opladning (ude fra og ind)**
- **Hurtig "Wash-in" (>90 SI på <90 sek.)**
- **'Wash-out / plateau**
- Perifokalt ødem
- Præpektoralt ødem (bag tumor)
- **Opladning af interne septae**
- **Segmentær, granulær/retikulær /punktat, opladning (CIS)**

MR-Mammae

Blooming

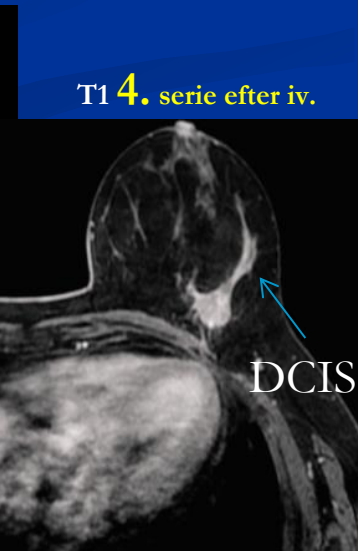
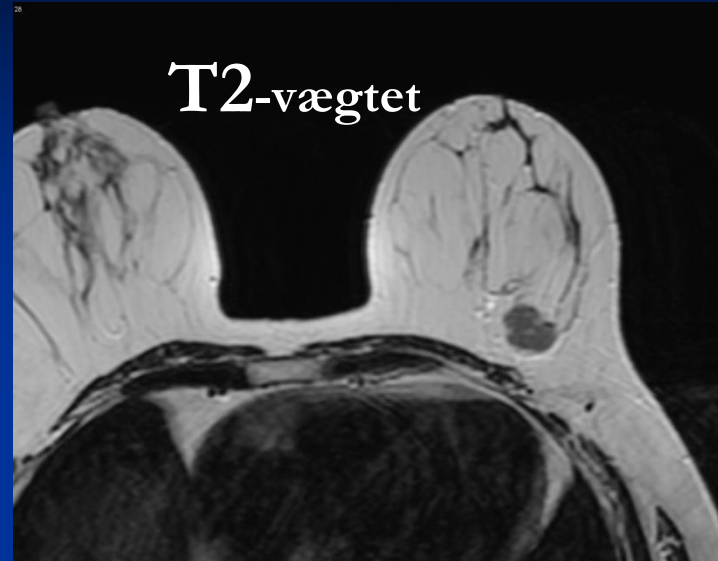


Typisk for invasivt carcinom!

Ved ekstensiv blooming -> obs. perifokal DCIS

BIRADS 5 tumor

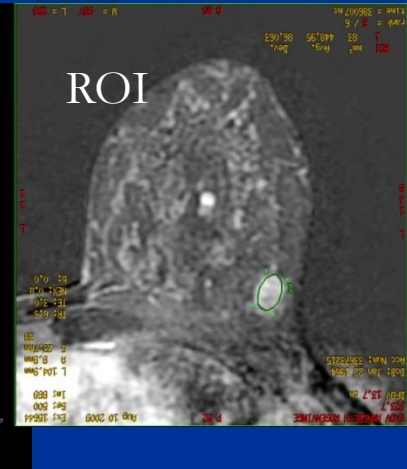
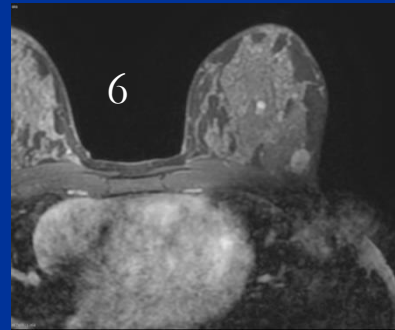
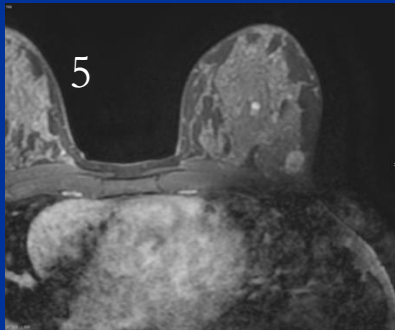
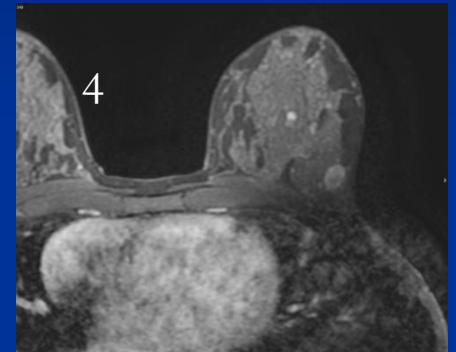
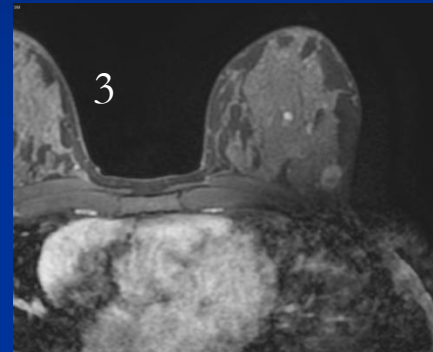
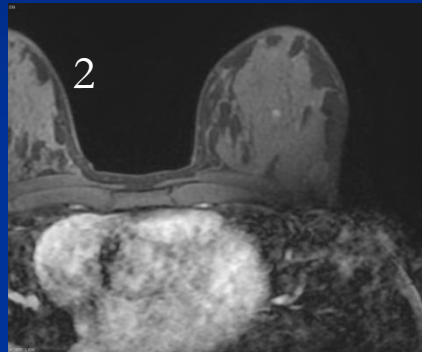
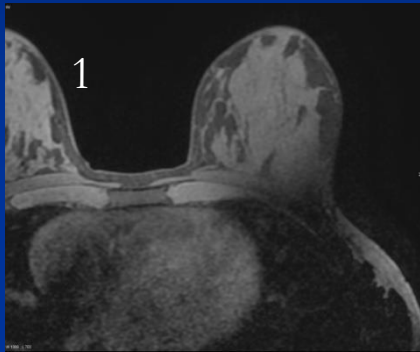
42 år q. med
BRCA gen mutation



- Irregulær afgrænsning
- Fokal, intens, hurtig opladning
- Positiv "Hook sign"

MR Mammografi Fibroadenom

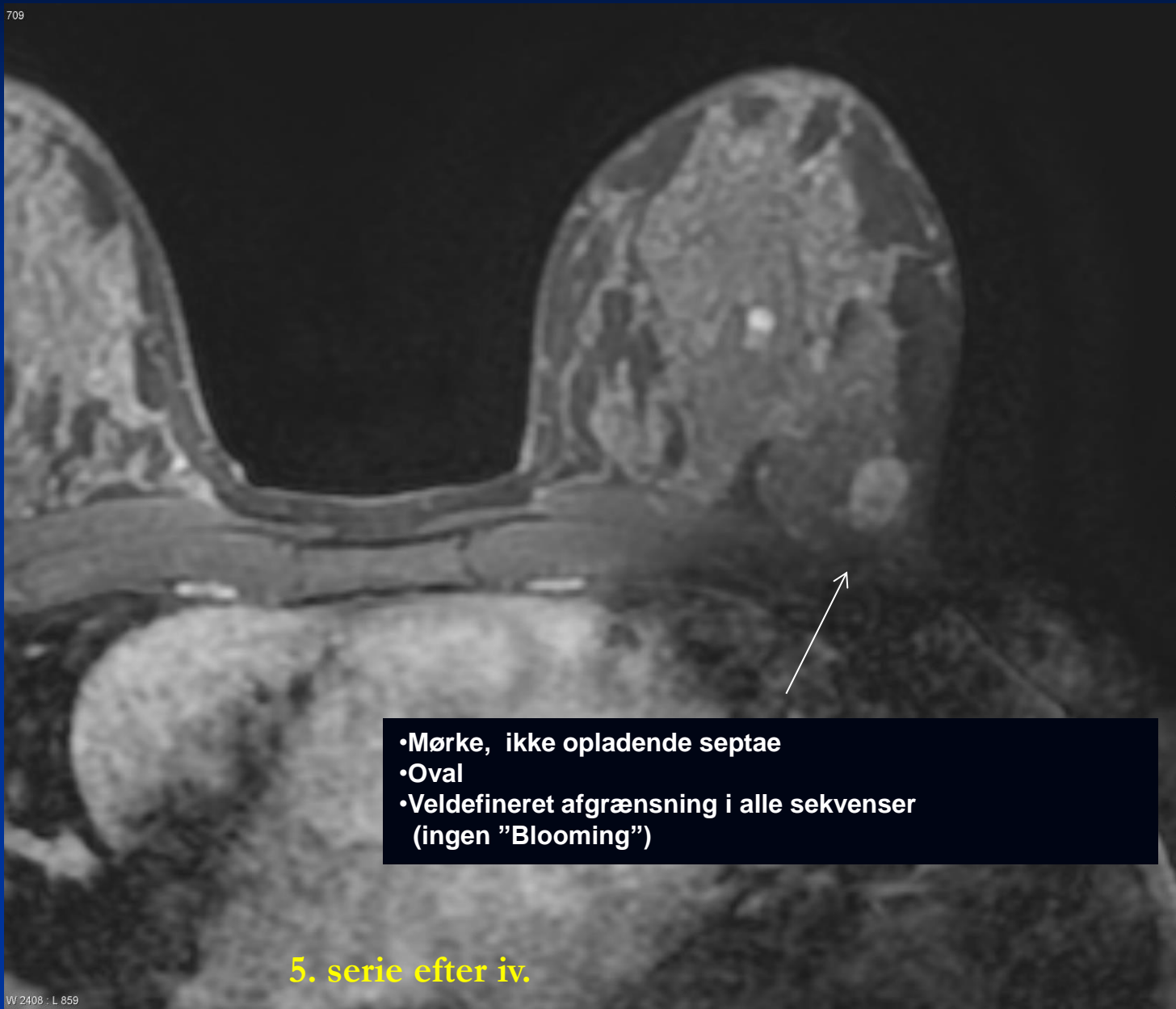
T1-W sekvenser : 1 serie før iv + 5. serier efter iv



Moderat og gradvis stigning i SI efter
initiale wash-in

Fibroadenom

709

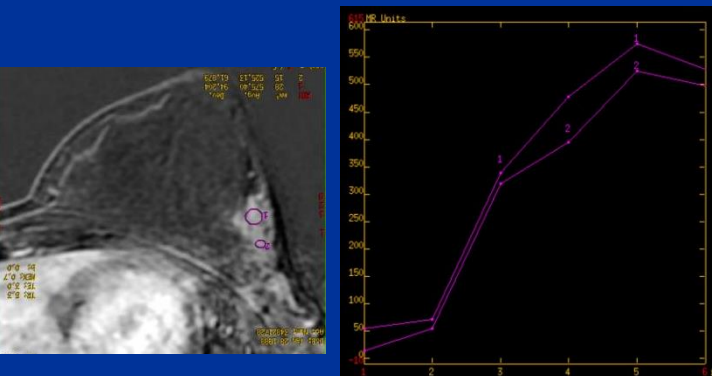
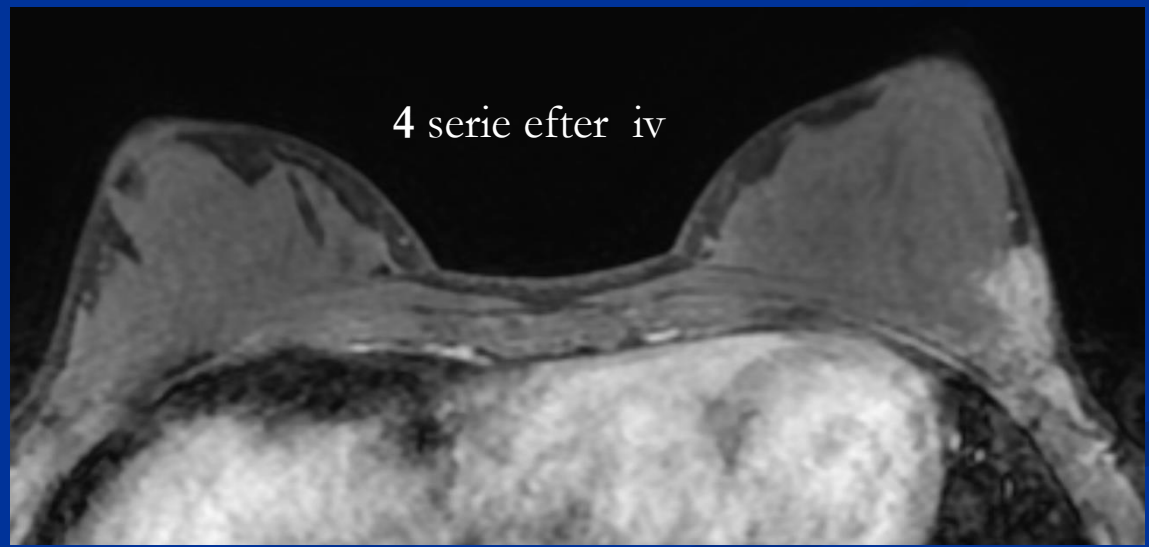
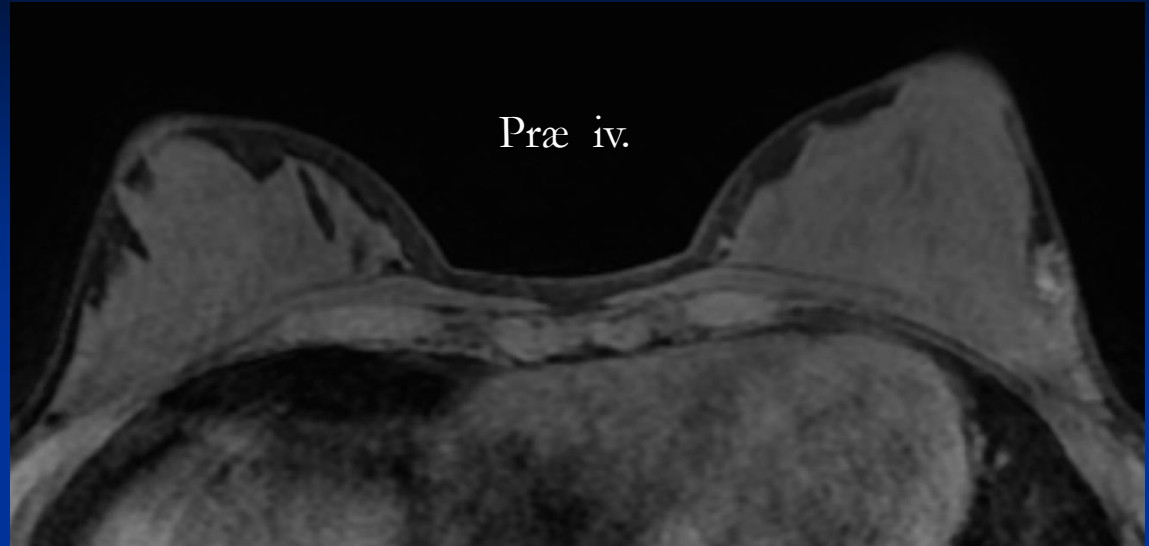


46- årig q

- Mørke, ikke opladende septae
- Oval
- Veldefineret afgrænsning i alle sekvenser (ingen "Blooming")

5. serie efter iv.

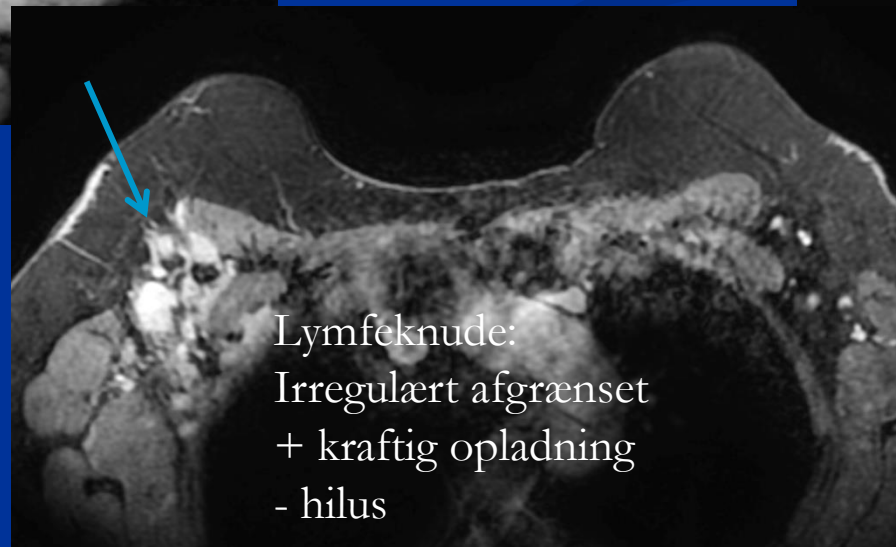
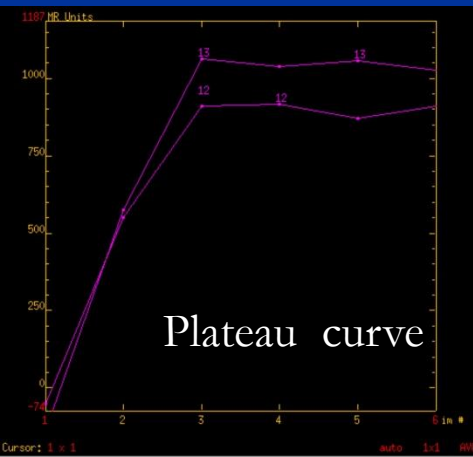
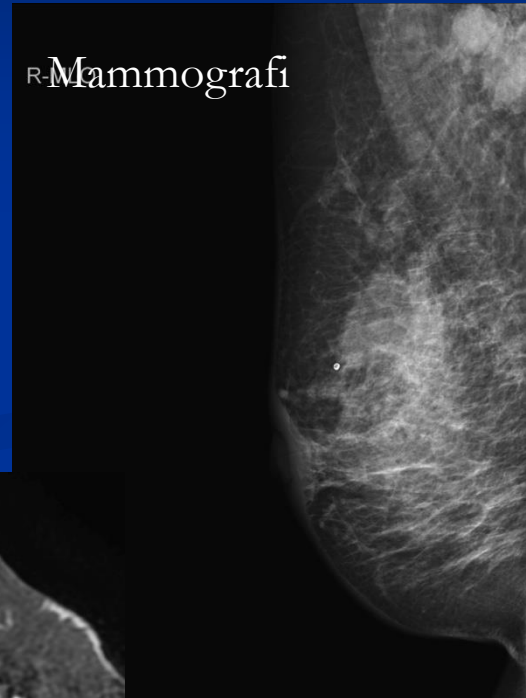
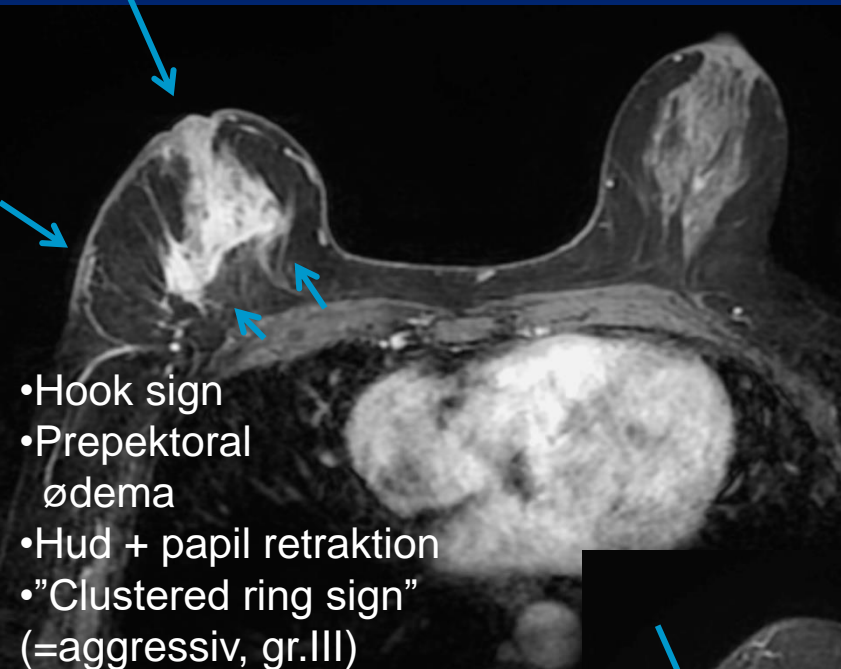
Palpabel **DCIS** hos 23-årig q



- Segmentær, unilateral lokalisation
- “Brostens” opladning
- Uspecifik opladningskurve

Avanceret IDC + involvering af hud, papil og aksil

Kandidat til NACT



NACT & MRI Mammografi

- Dynamisk kontrast enhanced-MRI har potentiale til at facilitere billede guidet behandling og personlig behandling af patienter, der gennemgår NACT

Chen JH, SU MN. BiMEEd Research International 2013

- MRI er dokumenteret bedre end klinisk us, mammografi og UI til at monitorere NACT-effekt

European Journal of Cancer 46 (2010) 1296-1316

NACT & MRI Mammografi

NACT gør det muligt at monitorere behandlingsrespons på sygdommen in vivo

MRI viser både størrelse, udbredning og mikrovaskulære egenskaber

MRI er bedre end klinisk undersøgelse, UI og mammografi til at monitorere behandlingsrespons

Lobbes M et al. Journal of Cancer Therapeutics & Research .2012

Hylton NM et al. Results from ACRIN 66657/I-SPY Trial. Radiology 2012

Dialani V et al. Ann Surg Oncol 2015

European Journal of Cancer 46 (2010) 1296-1316

DCE-MRI Mammografi kan bruges ved forskellige trin af NACT:

- Evaluering før behandlingsstart

(NB! Hvis der ikke er udført MRI før NACT, så kan behandlingsrespons ikke måles ved MRI!)

- Prædiktion af behandlingsrespons

- Respons monitorering under NACT

- Vurdering af Residuale tumorbyrde efter NACT mhp. Operations Planlægning

- Har potentialet til at blive en Prognostisk biomarkør for sygdomsfri og overall overlevelse

Chen JH, SU MN. BioMed Research International 2013

Sonia PLI et al. Radiology 2011

Lobbes M et al. Journal of Cancer Therapeutics & Research .2012

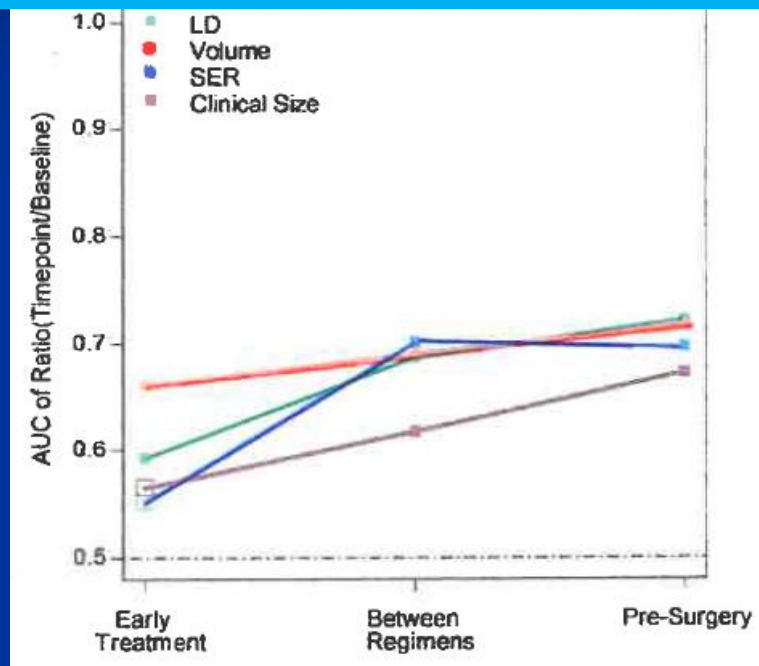
Hylton NM et al. Radiology 2016

- NACT & MRI

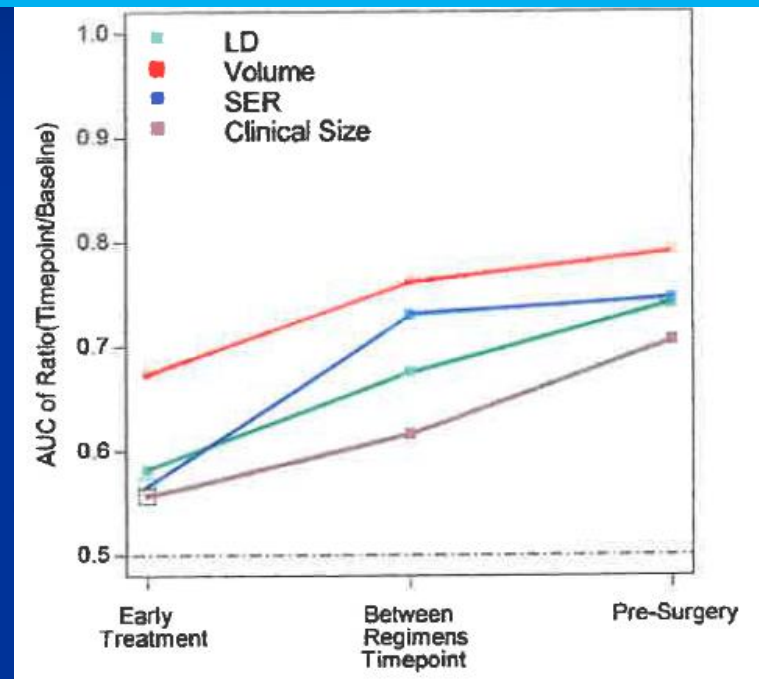
Prædiktions af Patologisk Respons

Korrelation mellem MRI og patologi

Prediction of Pathologic CR (invasive only)



Prediction of Residual Cancer Burden (invasive & CIS)



LD = Længste diameter på MRI

Volume = Volumen målt på MRI

SER = Signal enhancement Ratio (NB! Kompromiteret af en lav temporal opløselighed i første del af studiet)

Clinical size = Længste diameter ved klinisk undersøgelse

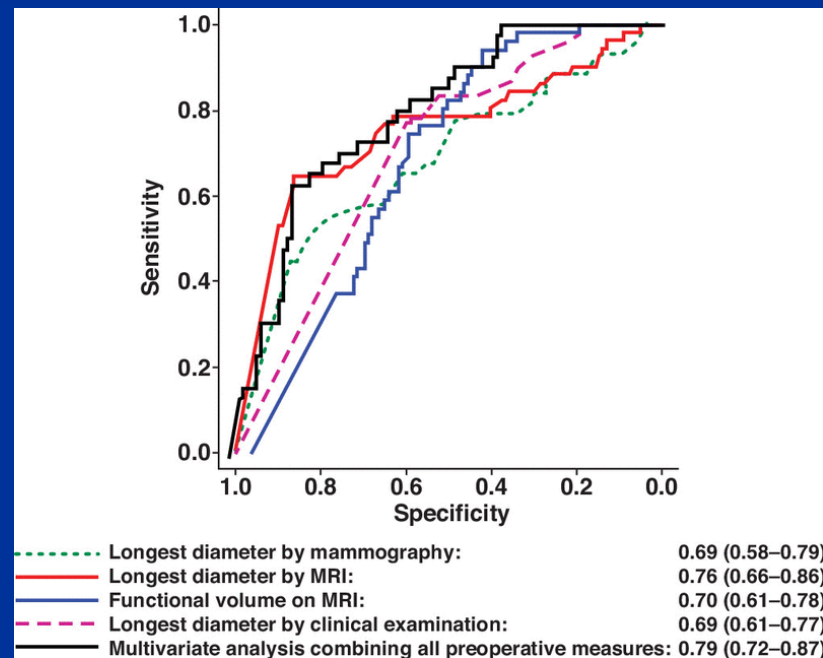
- **NACT & MRI**

Prædiktion af Patologisk Respons

Korrelation mellem MRI og patologi

MRI, Clinical Examination, and Mammography for Preoperative Assessment of Residual Disease and Pathologic Complete Response After NACT.

ACRIN 6657/I-SPY Trial. AJR Am J Roentgenol.2018; 210(6): 1376-1385



Længste diameter, inkl. "skip lesions" uden kontrastoplading på MRI korrelerer bedst til pCR

NACT & DCE-MRI Mammografi

Evaluering *før* behandlingsstart: Prædiktion af behandlingsrespons

Tegn der tyder på **kemoresistens**:

- Stor tumor størrelse
- Irregulær tumor form
 - Diffus læsion
- Højt intratumoral signal på T2 W (nekrose, mucin, hæmorrhagi)

Tegn der tyder på **kemosensitivitet**:

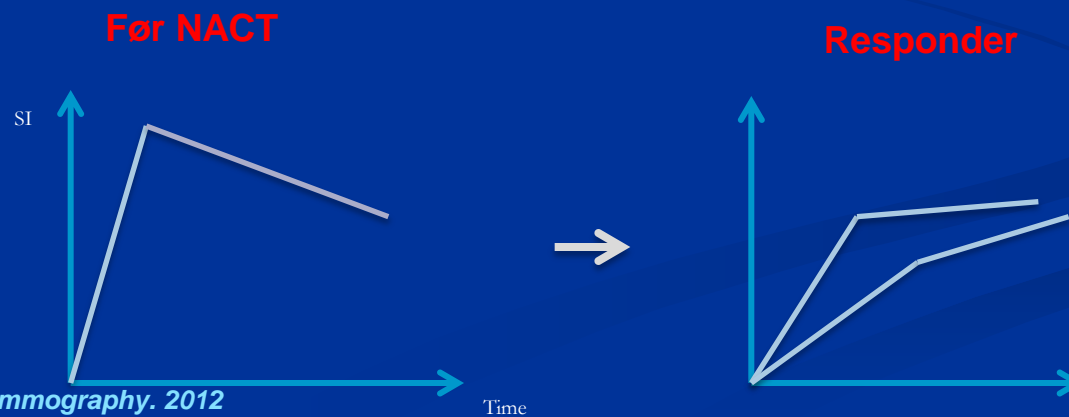
- Tumor med masse effekt
- Wash out (-> antiangiogentiske agenter)
 - Høj vaskularitet
- Høj stromal enhancement

• Respons Monitorering med MRI

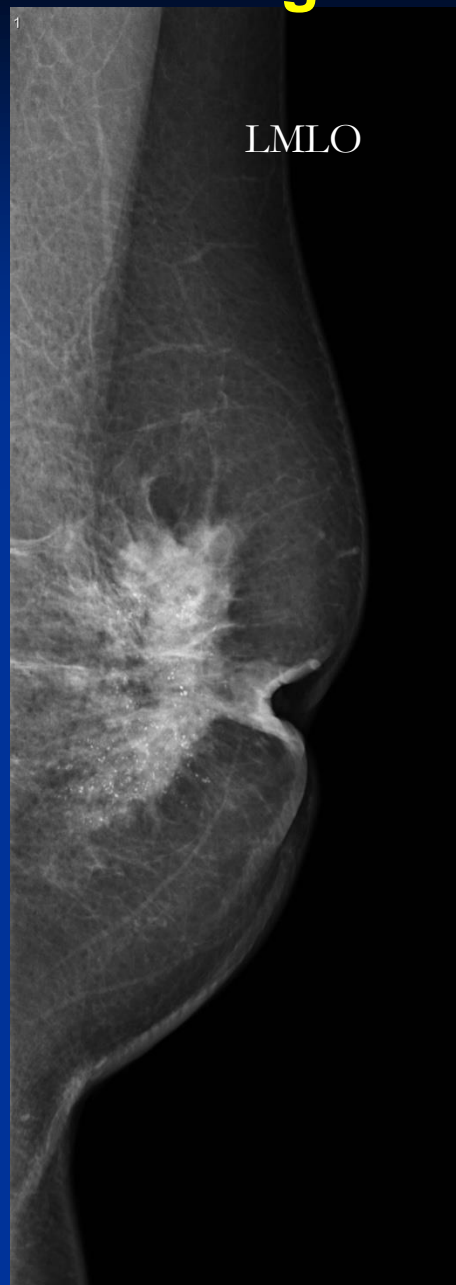
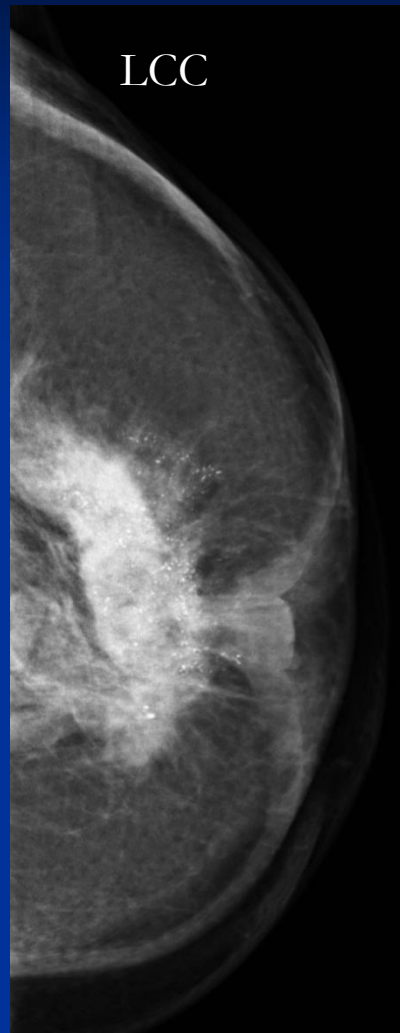
Responders

Evaluering starter sædvanligvis efter 2. og igen evt. efter 4. serie samt præoperativt indenfor 2 uger fra operation

- Tumor størrelses reduktion $>25\%$
- DW MRI kan vise tidligere forandringer end tumor reduktion på DCE-MRI
- Reduktion i maksimale kontrast opladning (DCE-MRI)
- Afpladning af kurven (Nb! Evaluering kræver en høj temporal opløselighed!)



- Respons evaluering



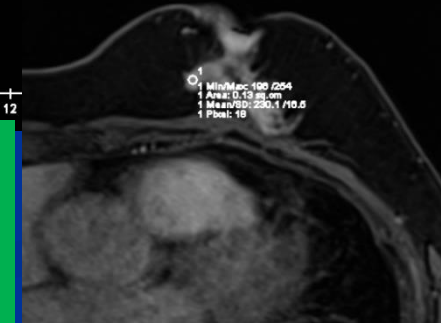
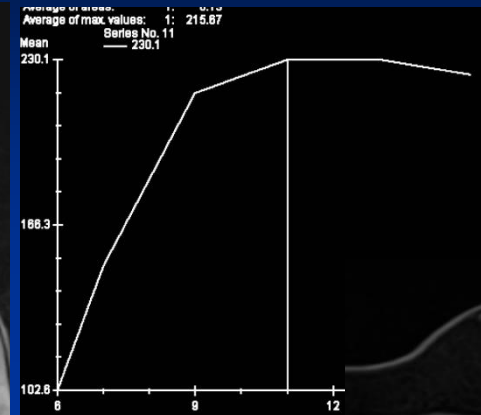
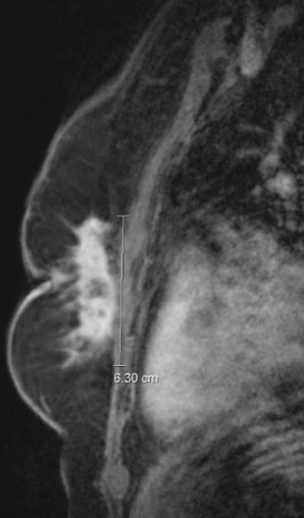
Lokal avanceret brystkræft

Kandidat til NACT

Mammografi

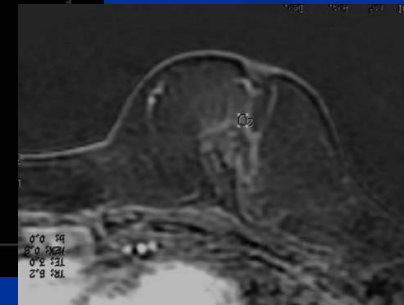
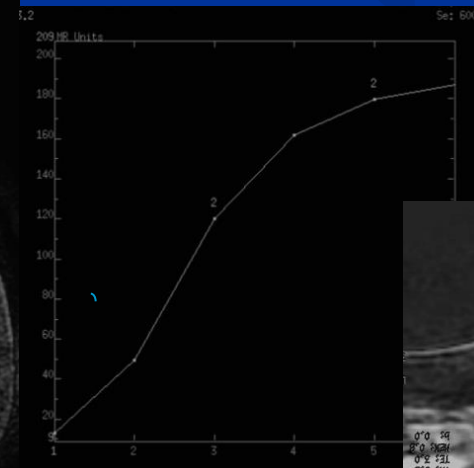
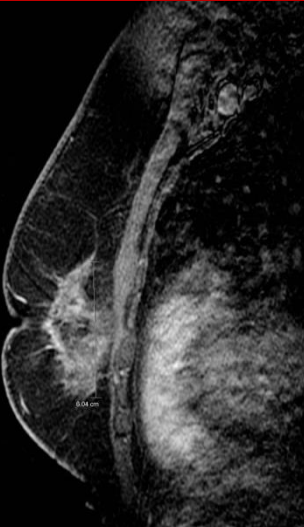
■ Respons evaluering med DCE-MRI NACT

Før kemoterapi



Malign kurve
(før NACT)
-> benign
(efter)

Efter sidste serie kemo



MRI & NACT

Respons Evaluering

- Ingen ændring i tidligere malign kurve efter 2. serie => **Intet respons**
Behandlingsskift må overvejes!

Patienter med høj grad af vaskularisering efter 2.serie NAC synes at have dårligere disease free og overall survival.

Sonia PLI et al. Radiology 2011

Loo Ce et al. AJR Am J Roentgenol 2008

- Ændring til mere benign kurve, men tumor stadig synlig på T2W => **Partielt Radiologisk Respons**
- Aftagende ødem => **Partielt Radiologisk Respons**
- Ingen synlig tumor + ingen opladning => **Komplet Radiologisk Respons**

Le-Petross HC et al. Magn Reson Imaging Clin N AM 2010

Fischer U. Pratical MR Mammography. 2012

Chen JH, SU MN. BioMED Research International 2013

Neoadjuvant Chemotherapy & MRI

•Vurdering af Residual Tumorbyrde efter NACT mhp. Operationsplanlægning

Bloom et al. Magn.Reson Imaging Clin N Am 2010

“An increasing body of literature suggests that MRI is more accurate than ultrasound, physical examination or mammography in predicting extent of disease after neoadjuvant therapy”

Dialani V et al. Ann Surg Oncol 2015

“Current evidence supports pre- and posttreatment MRI as the most accurate method for determining disease extent and response to treatment *despite MRI underestimate residual disease in up to 20% of the patients*”

Vriens et al. European Journal of Cancer 52 2016: 67-76

” UI is at least as good as MRI in predicting tumor size post NACT. Both methods have extremely low NP in ER/PR pos. cancers”

NACT & DCE-MRI Mammography

■ Vurdering af Residual Sygdom efter NAC mhp. Operationsplanlægning

Accuracy ved MRI er god og højere end med mammografi og UL men MR kan både over- og underestimere residuale tumorbyrde

MRI er meget præcis ved tumorer med tydelig afgrænsning og koncentrisk skrumpning efter NACT

MRI er ikke præcis ved tumorer, der bryder op i små foci og spredte celler/cluster (lobulære carcinomer, HER2-neg. carcinomer)

MRI er mest præcis ved Triple neg., Her-2 pos. and ER neg. tumorer

Chen JH, SU MN. BioMEd Research International 2013

De Los Santos Jf et al. Cancer 2013

Nakahara H et al. Breast Cancer 2011

Lobbes M et al. Journal of Cancer Therapeutics & Research 2012

Dialani V et al. Ann Surg Oncol 2015

European Journal of Cancer 46 (2010) 1296-1316)

Clinical Breast Cancer 18; 2017:128-34

- **Vurdering af Residual Sygdom efter NAC mhp. Operationsplanlægning**

Bemærk!

Selv en beskeden opladning svt. den tidligere tumorlokalisering skal betragtes som tegn på residual sygdom!

Lobbes et.al. Insight Imaging 4; 163-175. 2013

NACT & MRI

Fremtidsaspekter:

Har MRI en potentiel rolle ved identifikation af kandidater egnede til alene bestråling?

MRI har en høj sensitivitet, specielt ved hormon receptor negative og HER2 pos. tumorer

Radiologisk CR efter NACT kan supportere en potentiel undladelse af kirurgi (eventuelt i kombination med tumorleje biopsier)

Prospektive trials er nødvendige!

De los Santos JF et al. Cancer 2013

Flere studier er undervejs vedr. vurdering af UL-vejledte biopsier i tumorlejet på patienter med rCR på MRI, herunder MICRA-studiet (Rel. :The Breast 40 (2018) 76-81)

Fra diagnose til prognose?

DCE-MRI kan hjælpe med at forudsige sygdomsfri og overall overlevelse

Chen JH, SU MN. BioMED Research International 2013:

- Store tumorer og høj vaskularitet på præbehandlings DCE-MRI er associeret med en dårligere prognose
- Patienter med høj grad af vaskulær perfusion på DCE-MRI har en signifikant lavere sygdomsfri og overall overlevelse
- Det totale opladende volumen kombineret med wash out kurver synes at være en signifikant prædikator på lav overall overlevelse

Yi A et al. Radiology 2013:

- Lille reduktion i tumor volumen og en beskedent reduktion i wash-out kurver er uafhængige parametre på dårligere sygdomsfri og overall overlevelse

Fra diagnose til prognose?

DCE-MRI kan hjælpe med at forudsige sygdomsfri og overall overlevelse

Hylton NM et al. ACRIN 6657/CALGB 150007 I.SPY 1 Trial. Radiology 2016

- MRI kan forudse Recurrence free survival (RFS) så tidligt som efter 1 serie kemo
- Functional tumor volume (FTV) er en stærk prædikator for RFS, stærkere end pCR
- Prædiktiv performance er bedst når MRI kombineres med histopatologi; begge dele bidrager uafhængigt

Konklusion

- Optimal teknik med en høj temporal opløselighed er essential ved evaluering af NACT
- MRI reflekterer både størrelse og mikrovaskulære egenskaber
- MRI er den bedste billeddiagnostiske modalitet til at monitøre behandlingsrespons
- Ved evaluering efter NACT er MRI meget præcis ved evaluering af tumormasse med koncentrisk skrumpning
- ..men er ikke præcis ved non-mass tumorer som bryder op i små foci og spredte celler/clusters
- MRI er mest akkurat ved Triple neg., Her-2 pos. and ER neg. tumorer
- MRI har potentialet til at identificere en subgruppe af patients med rCR efter NACT som kan undgå kirurgi
- MRI har potentialet til at være en prædikator for sygdomsfri og overall overlevelse

Tak for opmærksomheden!

