

**Aus der Radiologischen Universitätsklinik Tübingen
Abteilung Radiologische Diagnostik
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. C. D. Claussen**

**Evaluation des Göttinger Scores an nur
MR-tomografisch sichtbaren Mammaläsionen mit
histologischer Korrelation nach MRT-gesteuerter
Spiralmarkierung und offener Biopsie**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen**

**vorgelegt von
Heidrun Ursula Moron, geb. Hasenkrug
aus
Magdeburg**

2007

Dekan:	Professor Dr. I. B. Autenrieth
1. Berichterstatter:	Professor Dr. Michael Bitzer
2. Berichterstatter:	Professor Dr. E. Solomayer

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	7
1.1. Stellenwert der MR-Mammografie in der Diagnostik des Mammakarzinoms	7
1.2. Epidemiologie des Mammakarzinoms	9
1.3. Pathophysiologische Grundlagen	10
1.3.1. Benigne Erkrankungen der Brustdrüse	10
1.3.1.1. Tumorähnliche Läsionen	10
1.3.1.1.1. Mastopathie	10
1.3.1.1.2. Radiäre Narbe	11
1.3.1.2. Benigne Tumoren	11
1.3.1.2.1. Fibroadenom	11
1.3.1.2.2. Intraduktales Papillom	12
1.3.1.2.3. Phylloides tumor	12
1.3.1.3. Entzündliche Brusterkrankungen	12
1.3.1.3.1. Akute eitrige Mastitis	12
1.3.1.3.2. Chronische Mastitis	12
1.3.2. Maligne Erkrankungen der Brustdrüse	13
1.3.2.1. In situ Karzinome	14
1.3.2.1.1. Lobuläres Carcinoma in situ (LCIS)	14
1.3.2.1.2. Duktales Carcinoma in situ (DCIS)	14
1.3.2.2. Invasives Mammakarzinom	15
1.3.2.2.1. Invasiv duktales Mammakarzinom (IDC)	15
1.3.2.2.2. Invasiv lobuläres Mammakarzinom (ILC)	15
1.3.2.2.3. Seltene invasive Mammakarzinome	16
1.3.3. Histopathologische und tumorbiologische Aspekte der MRT-Bildgebung	17
1.4. Magnetresonanztomografie der Brust	18
1.4.1. Historisches zur MRT	19

1.4.2. Charakterisierung von Mammopathologien mit der MRT	18
1.4.2.1. Terminologie in der dynamischen kontrastverstärkten MR-Mammografie (BI-RADS - Klassifikation)	19
1.4.2.2. Morphologische Kriterien	20
1.4.2.3. Kriterien der Kontrastmitteldynamik	22
1.4.2.4. Kombinierte Interpretationsmodelle aus morphologischen und dynamischen Parametern	23
1.4.2.5. Göttinger Score	25
1.4.2.6. Spezielle MR-Messverfahren zur Gewebecharakterisierung	26
1.5. MRT-gestützte Markierungs- und Biopsieverfahren	26
1.6. Bedeutung und Häufigkeit nur MRT-sichtbarer Mammaläsionen	28
1.7. Zielauftrag der Arbeit	30
2. Material und Methode	31
2.1. Studienpopulation und Patientenauswahl	31
2.2. Durchführung der diagnostischen MR-Mammografie	32
2.2.1. Vorbereitung	32
2.2.2. Lagerung	32
2.2.3. Sequenzprotokoll	34
2.2.3.1. T2w-STIR-Sequenz	34
2.2.3.2. Dynamische T1w-3D-FFE-Sequenz	35
2.3. Durchführung der MRT-gestützten Mamma-Markierung	36
2.3.1. Vorbereitung und Lagerung	36
2.3.2. Ablauf der Markierung	37
2.3.2.1. Sequenzprotokoll	37
2.3.2.2. Bestimmung des Punktionszugangs für die Markierung	38
2.3.2.3. Applikation der Markierungs-Spirale	39
2.4. Erhebung der MR-mammografischen Läsionsdaten	39
2.4.1. Interventionelle MR-Mammografie	40
2.4.2. Diagnostische MR-Mammografie	40

2.4.3. Beispiele für die Klassifikation nach dem Göttinger Score	42
2.4.3.1. Fallbeispiel für Göttinger Score 8	42
2.4.3.2. Fallbeispiel für Göttinger Score 7	43
2.4.3.3. Fallbeispiel für Göttinger Score 6	44
2.4.3.4. Fallbeispiel für Göttinger Score 5	45
2.4.3.5. Fallbeispiel für Göttinger Score 4	46
2.5. Histologische Sicherung der Diagnose	47
2.6. Statistische Auswertung	49
3. Ergebnisse	51
3.1. Beschreibung der Studienpopulation	51
3.1.1. Ein- und Ausschlusskriterien	51
3.1.2. Altersverteilung und Läsionsanzahl	52
3.1.3. Fallzahlen nach Indikationsgruppen	53
3.1.4. Häufigkeit synchroner und metachroner Mammakarzinome	55
3.1.5. Histologie der untersuchten Läsionen	56
3.1.5.1. Histologisch maligne Befunde	57
3.1.5.2. Histologisch benigne Befunde	58
3.1.6. Größe der markierten Befunde	59
3.2. MR-tomografische Läsionsbeurteilung	60
3.2.1. Verteilungsmuster der Anreicherungen in der Brust	60
3.2.2. Auswertung der Göttinger Score - Einzelkriterien	60
3.2.3. Auswertung des Gesamt-Scores	66
3.2.4. Auswertung der BI-RADS – Kategorien	69
3.2.5. Auswertung der relativen Signalintensität in der T2w-STIR-Sequenz	70
3.3. Ergebnisse der MRT-gesteuerten Markierung	71
3.3.1. Positiver Vorhersagewert (ppv) der MRT-gesteuerten Markierung	71
3.3.2. Durchführbarkeit der Markierung mittels Metallspirale	71
3.3.3. Zeitabstände Diagnostik – Markierung – Operation	72

3.3.4. Genauigkeit der Spiralmarkierung	72
3.4. Überprüfung des Erfolgs der Läsionsentfernung	73
3.4.1. Entfernung der Markierungsspirale	73
3.4.2. Verlauf und Nachbeobachtung der malignen Fälle	73
3.4.3. Verlauf und Nachbeobachtung der benignen Fälle	73
4. Diskussion	75
4.1. Problemstellung der Arbeit	75
4.2. Methodische Aspekte	76
4.3. Diskussion der Ergebnisse	77
4.3.1. Positiver prädiktiver Wert des Göttinger Scores	77
4.3.2. Evaluation der Einzelkriterien des Göttinger Scores	81
4.3.3. Übertragung des Göttinger Scores in die BI-RADS - Klassifikation	83
4.3.4. Zusatzkriterium Mammakarzinomanamnese	85
4.3.5. Zusatzkriterium Signalintensität in der T2w-STIR-Sequenz	86
4.3.6. Therapeutische Konsequenz der nur MRT-sichtbaren Mammakarzinome	86
4.3.7. Genauigkeit und Praktikabilität der MRT-Markierungsmethode	87
4.4. Schlussfolgerungen	90
5. Zusammenfassung	92
6. Literaturverzeichnis	95
7. Anhang	110
7.1. Abkürzungsverzeichnis	110
7.2. Ergebnistabellen	113
8. Danksagung	121
9. Lebenslauf	122

1. Einleitung

1.1. Stellenwert der MR-Mammografie in der Diagnostik des Mammakarzinoms

Nach der Anamnese und klinischen Untersuchung mit Inspektion und Palpation der Brust und ihrer Lymphabflusswege schließt sich meist als erste bildgebende Diagnostik die Röntgenmammografie in zwei Ebenen an, bei der sich das Mammakarzinom durch unscharfe Verdichtungen, evtl. mit Spikulae, Architekturstörungen oder charakteristische Mikroverkalkungen erkennen lässt. Kompressionszielaufnahmen und Vergrößerungsaufnahmen von Verkalkungen können die mammografische Beurteilung verbessern. Suspekte Mamillensekretion kann durch eine Galaktografie weiter abgeklärt werden (58). Für Frauen ab dem 40. Lebensjahr ist die Mammografie als Mammakarzinom-Früherkennungsmethode anerkannt (25). Vor allem für mammografisch dichte Brüste (ACR 3-4) stellt die hochauflösende Ultraschalluntersuchung die wichtigste ergänzende Untersuchungsmodalität zur Differentialdiagnose mammografischer Verdichtungen und Tastbefunde sowie zum präoperativen Staging bei geplanter brusterhaltender Therapie (BET) dar (21, 8).

Es gibt anerkannte Indikationen zur Magnetresonanz-Mammografie. Dazu gehören der Ausschluss eines Lokalrezidivs bei Z.n. Mammakarzinom-Operation (11, 18, 37, 3) und die Primärtumorsuche bei CUP-Syndrom, wenn auf Grund des histologischen Befundes ein Mammakarzinom anzunehmen ist, insbesondere bei gesicherten axillären Lymphknotenmetastasen und unergiebigem mammografischer und sonografischer Diagnostik (99, 107, 126). Diese beiden Indikationen sind auch im Leistungskatalog der gesetzlichen Krankenversicherung in Deutschland enthalten (72).

Ferner kann die MRM wegen des relativ hohen negativen prädiktiven Wertes von 96% für invasive Karzinome bei schwer beurteilbarer Mammografie und Sonografie sowie diskrepanten Befunden der vorausgehenden Diagnostik zum Tumorausschluss eingesetzt werden (118). Aus der höchsten Sensitivität aller bildgebenden Verfahren von 92-100% und der genauesten

Ausdehnungsbeurteilung ergibt sich die Bedeutung der MRM beim präoperativen Staging von Mammakarzinom-Patientinnen mit geplanter BET zur Detektion multifokalen oder multizentrischen Wachstums und des kontralateralen mammografisch und sonografisch okkulten Mammakarzinoms (12, 24, 94, 20, 44, 37, 149, 144). Sie wird vor allem bei Diskrepanzen zwischen klinischem, mammografischem und sonografischem Befund empfohlen (24). Kontroversen bestehen allerdings darüber, ob die Erweiterung des operativen Eingriffs in Kenntnis zusätzlicher ipsilateraler maligner Befunde aus der MRM das Outcome der Patientinnen verbessert oder eine Übertherapie darstellt im Vergleich zur ursprünglich geplanten brusterhaltenden Operation mit anschließender Bestrahlung und Chemotherapie (94, 24).

Neben der Sonografie wird die MR-Mammografie zur Diagnostik bei Verdacht auf Komplikationen nach Prothesenimplantation eingesetzt (64, 65).

Als Früherkennungsmethode für Patientinnen mit genetisch bedingt erhöhtem Mammakarzinomrisiko wurde die MRM als vielversprechend evaluiert (87, 147). Die Untersuchung solcher Frauen sollte allerdings derzeit noch im Rahmen von Studien erfolgen (25). Auch zum Monitoring des Therapieerfolgs einer neoadjuvanten Chemotherapie des Mammakarzinoms hat sich die MRM als valide Methode gezeigt (105, 119).

Ungeeignet ist die MRM zur generellen Früherkennung, bei klinisch geringem Karzinomverdacht, zur Differentialdiagnose unklarer, aber einer Punktion zugänglicher Herdbefunde (21) oder suspekter Mikroverkalkungen und, wegen überwiegend unspezifischer Zeichen, bei entzündlichen Brusterkrankungen (34).

Je nach Zusammensetzung der Studienpopulation ist für die MRM eine Sensitivität für maligne Befunde von 83 – 100% nachgewiesen. Die mit 83% niedrigste Sensitivität findet sich in einer Multicenter-Studie an asymptomatischen Screeningpatientinnen mit hohem genetischen Brustkrebsrisiko (87). Für symptomatische Patientinnen mit präoperativer MRM-Indikation wurde sie mit 92-100% (94, 18, 149, 44, 37) angegeben und im Fall

einer MRM auf Grund unklarer mammografischer, sonografischer oder klinischer Befunde mit 92-98% (6, 47, 106, 139, 62). Diese hohe Sensitivität wird durch eine z.T. niedrige Spezifität von 30,6% (62) relativiert, die neben Unterschieden in der verwendeten MRT-Technik hauptsächlich davon abhängt, auf welche MRT-Kriterien sich die maligne Verdachtsdiagnose stützt.

Vor der definitiven Therapie wird die histopathologische Sicherung eines Mammakarzinoms gefordert (25). Perkutane Biopsieverfahren, vor allem die sonografisch gesteuerten als technisch einfachste und kostengünstigste Verfahren, haben die offene Biopsie weitgehend ersetzt. Nur in der Mammografie erkennbare Veränderungen, insbesondere suspekte Verkalkungen, werden mammografisch-stereotaktisch gesteuert biopsiert. Statt der Feinnadelaspirationszytologie, bei der keine Unterscheidung zwischen invasiven und nicht invasiven Karzinomen möglich ist, wird die Hochgeschwindigkeitsstanz- oder Vakuumbiopsie eingesetzt (26).

1.2. Epidemiologie des Mammakarzinoms

Brustkrebs ist die häufigste maligne Tumorerkrankung von Frauen in Deutschland und weltweit. In Deutschland betrug die Inzidenz für Brustkrebs (Neuerkrankungen) nach Schätzungen der Dachorganisation Krebs beim Robert Koch Institut 47.500 für das Jahr 2003 und machte damit 24% aller Krebsneuerkrankungen aus. Bei einem mittleren Lebenszeitrisiko von 9,2% erkrankt etwa jede 11. Frau im Laufe ihres Lebens (42). Populationsbezogene Feldstudien in Deutschland zeigten, dass im Durchschnitt 79% der Erkrankungen nach dem 50. Lebensjahr diagnostiziert werden (127). Mit einem Anteil von 18% an den Krebstodesfällen ist das Mammakarzinom auch die häufigste zum Tode führende Krebserkrankung bei Frauen. Im Vergleich der EU-Länder belegt Deutschland sowohl hinsichtlich der Inzidenz als auch der Mortalität einen mittleren Platz (42). In den westlichen Industrieländern steigt die Inzidenz aus nicht sicherer Ursache leicht an. Diskutiert wird ein scheinbarer

Anstieg durch frühere Diagnosestellung im Rahmen verbesserter Diagnostik. Die Mortalität sinkt in Deutschland seit den 1990er Jahren, was vor allem auf Fortschritte in der Therapie zurückgeführt wird (7).

1.3. Pathophysiologische Grundlagen

Die Brustdrüse als Hautanhangsgebilde besteht aus 12-20 Einzeldrüsen, deren an der Mamille endende Ausführungsgänge sich bis zu den Drüsenendstücken (terminale duktulo-lobuläre Einheit = TDLE) verzweigen und die durch Binde- und Fettgewebe voneinander getrennt sind. Pathologische Veränderungen können vom Epithel der TDLE und dem mesenchymalen Mantelgewebe (Stroma) ausgehen, die der hormonellen Regulation durch den ovariellen Zyklus unterliegen (92, 151).

1.3.1. Benigne Erkrankungen der Brustdrüse

1.3.1.1. Tumorähnliche Läsionen

1.3.1.1.1. Mastopathie

Mastopathie ist ein komplexer Begriff, der eine Vielzahl involutiver und hyperplastischer Veränderungen des Epithels mit sekundärer Stromareaktion umfasst (117). Pathogenetisch werden hormonelle Inbalancen diskutiert, die über eine gesteigerte Sekretion und Sekretretention zu Zystenbildungen führen. Endokrin stimulierte Proliferationen des duktales und lobulären Gewebes führen zu verschiedenen Mustern und Graden von Hyperplasien. Lokal besonders ausgeprägte mastopathische Veränderungen können zu einem Herdbefund in klinischer und bildgebender Diagnostik führen (56).

Nach Prechtel werden drei Schweregrade der Mastopathie unterschieden (117). Mastopathie Grad I (ca. 70% der Mastopathieformen) umfasst nicht proliferative Mammaveränderungen mit zystischer Umwandlung der Milchgänge, Hypertrophie und apokriner Metaplasie der Epithelien sowie Fibrose durch Faservermehrung in und zwischen den Läppchen (151).

Mastopathie Grad II (ca.20%) beinhaltet gutartige intraluminale Zellproliferationen ohne (Epitheliose) oder mit (Papillomatose) Begleitstroma. Eine

Sonderform ist die sklerosierende Adenose, bei der es zu bündelartiger Proliferation in der TDLE kommt, die von einer ausgeprägten Vermehrung des lobulären Mantelgewebes begleitet wird (117,151). Der Begriff usual ductal hyperplasia (UDH) der WHO-Klassifikation der intraduktalen proliferativen Läsionen entspricht Veränderungen der Grad II – Mastopathie synonym zum Begriff Epitheliose (142).

Mastopathie Grad III bezeichnet die proliferative Mastopathie, die mit intraluminalen atypischen duktalem (atypisch duktalem Hyperplasie = ADH) oder lobulären (atypisch lobuläre Hyperplasie = ALH) Hyperplasien verbunden sind. Im Gegensatz zum duotonen Zellbild der Grad II-Mastopathie liegen hier monotone Zellverbände mit Kernpolymorphismen vor. Für ADH-Läsionen besteht ein um den Faktor 4 erhöhtes Risiko für ein nachfolgendes invasives Karzinom (117,128). Zum klinischen Vorgehen reichen die Empfehlungen von jährlichen Mammografien und Überwachung der Frauen im Rahmen von Studien (25) bis zur Exzision sowohl der ADH-Läsionen (129) als auch der ALH-Herde (41,143).

1.3.1.1.2. Radiäre Narbe

Der Begriff bezeichnet nicht neoplastische, fokale, tubulär proliferierende Adenosen, die sich um ein fibrös-elastoides Zentrum entwickeln, nach außen strahlig fortsetzen und mit intraduktalen Epithelhyperplasien verbunden sind. Sie können bildgebend wie ein invasives Karzinom imponieren. Im Bereich radiärer Narben können sich atypische Hyperplasien und Karzinome entwickeln (56).

1.3.1.2. Benigne Tumoren

1.3.1.2.1. Fibroadenom

Das Fibroadenom ist der häufigste benigne Mammatumor. Es ist ein Misch tumor aus Proliferationen der epithelialen und mesenchymalen Anteile der TDLE. Makroskopisch imponieren die meist 1-2 cm großen Tumoren als grauweiße, lobulierte Knoten. Regressive Veränderungen mit Hyalinisierungen, Verkalkungen und Verknöcherungen kommen vor (151).

1.3.1.2.2. Intraduktales Papillom

Das intraduktales Papillom ist ein solitär in größeren Milchgängen oder multipel in kleineren Milchgängen vorkommender Tumor ausgehend von den Gangepithelien. Es ist ein bäumchenartig papillär aufgebauter Tumor aus gleichförmigen Zellen. Die multiplen Papillome entarten im Gegensatz zu den solitären häufiger (151).

1.3.1.2.3. Phylloides Tumor

Dieser seltene Mammamisch tumor ähnelt histologisch dem intrakanalikulären Fibroadenom, unterscheidet sich von diesem aber vor allem durch fingerartige Ausläufer in das umgebende Mammagewebe, eine ausgeprägtere und zellreichere Stromawucherung und kann Zelltypen aufweisen. Der Tumor rezidiert oft und kann in seltenen Fällen als maligner Tumor mit Metastasierung vorkommen (151).

1.3.1.3. Entzündliche Brusterkrankungen

1.3.1.3.1. Akute eitrige Mastitis

Die akute eitrige Mastitis tritt meist in der Laktationsperiode auf und wird durch pathogene Eitererreger verursacht. Bei der häufigeren interstitiellen Form gelangen die Keime ins interstitielle Stroma und führen zu einer phlegmonösen Entzündung. Die parenchymatöse Entzündung entsteht bei primärer Keimausbreitung entlang der Milchgänge (Galaktophoritis) mit sekundärer Einbeziehung des periduktalen Bindegewebes, woraus Einschmelzungen im Sinne einer abszedierenden Mastitis entstehen können (151).

1.3.1.3.2. Chronische Mastitis

Die periduktale Mastitis ist eine häufige, nicht eitrige Entzündung meist außerhalb der Laktation (non-puerperal), bei der gestautes, eingedicktes Sekret zu einer zunächst intraduktalen Entzündung und später zu periduktalen entzündlichen Veränderungen meist mit plasmazellulärer Infiltration („Plasmazellmastitis“) führt.

Chronisch granulomatöse Mastitiden auf dem Boden einer Tuberkulose, Sarkoidose oder Pilzinfektion und chronisch aseptische granulomatöse Mastitiden sind selten (151).

1.3.2. Maligne Erkrankungen der Brustdrüse

Unter dem Begriff Mammakarzinom werden maligne Tumoren zusammengefasst, die von den Epithelien mit Merkmalen von Milchgängen (duktale Karzinome) oder von lobulären Drüsenendstücken (lobuläre Karzinome) ausgehen. Dabei werden die nicht invasiven Karzinome (DCIS und LCIS), bei denen sich die malignen Zellen entlang der Lumina der TDLE ausbreiten, von den invasiven Karzinomen unterschieden, bei denen maligne Zellen die Basalmembran durchbrochen haben, und somit die Möglichkeit einer lymphogenen oder hämatogenen Metastasierung besteht. (151)

Die Ätiologie des Mammakarzinoms ist noch nicht endgültig geklärt. Etwa 5% der Fälle entstehen auf Grund erblicher Disposition, wobei in 20% der betroffenen Familien eine kausale Mutation (BRCA-1 oder BRCA-2) gefunden werden kann (25). Als weitere Risikofaktoren wurden die positive Eigenanamnese für ein Mammakarzinom und die ADH, eine frühe Menarche, späte Menopause, Nulliparität und eine vermehrte Nahrungsfettaufnahme ermittelt (151).

Pathogenetisch spielt die Überexpression der Onkogenfamilie c-ras und c-myc als Proliferationsstimulatoren eine Rolle. Die Zellen reagieren verstärkt auf Wachstumsfaktoren, vor allem unter dem Einfluss des c-erb-B2(neu)-Onkogens (HER-2/neu), das für einen durch Punktmutation verstümmelten Rezeptor des epithelialen Wachstumsfaktors kodiert (151).

Die nachfolgend verwendete histologische Typisierung der Mammakarzinome wurde im „Armed Forces Institute of Pathology: Tumors of the Mammary Gland“ veröffentlicht und stellt eine Erweiterung der WHO-Klassifikation von 1981 dar (27).

1.3.2.1. In situ Karzinome

1.3.2.1.1. Lobuläres Carcinoma in situ (LCIS)

Die TDLE werden beim LCIS von kleinen isomorphen Zellen ausgefüllt, die die Basalmembran nicht überschreiten. Häufig werden aber extralobäre Gangsegmente und Gruppen von Lobuli im Sinne eines multifokalen oder multizentrischen Wachstums einbezogen. Die Proliferationen entwickeln sich langsam. Bei einer Nachbeobachtung von 15 Jahren sind invasive Karzinome ipsilateral in 15-23% und kontralateral in 9-20% zu erwarten. Sowohl klinisch als auch bildgebend gibt es für das LCIS keinen charakteristischen Befund. Verkalkungen sind selten (57).

1.3.2.1.2. Duktales Carcinoma in situ (DCIS)

Beim DCIS breiten sich die Tumorzellen entlang der Milchgänge unter Respektierung der Basalmembran aus. Sie stellen eine heterogene Gruppe hinsichtlich histopathologischer und prognostischer Kriterien dar und neigen zu Verkalkungen, wodurch sie mammografisch erkannt werden können (57, 142). Je nach nukleärem Grading, dem Auftreten von Nekrosen und der Wuchsform werden drei histologische Grade unterschieden (low, intermediate, high grade – Synonyme: DIN 1C bis DIN 3) (142). DCIS breiten sich typischerweise segmental aus. Durch diskontinuierliches Wachstum kann aber ein multifokaler Befund im selben Segment vorliegen, vor allem bei den höher differenzierten Karzinomen (142).

Die histologische Abgrenzung der ADH, die noch zu den Mastopathieformen gezählt wird, von dem in der Literatur als maligne eingestuftem duktalem Carcinoma in situ ist schwierig (117, 97). Diskutiert wird, ob es sich überwiegend um quantitative statt qualitative Unterschiede zwischen diesen Entitäten handelt. In der WHO-Klassifikation von 2003 wird der von Tavassoli vorgeschlagene Begriff ductal intraepithelial neoplasia (DIN) eingeführt, der unterstreicht, dass es sich um echte neoplastische Veränderungen handelt (142). Die synonymen Begriffe der 5 Schweregrade der DIN sind in Tabelle 1 dargestellt. Danach gehören auch die verschiedenen DCIS zu dieser Gruppe,

welche im Folgenden zur Vergleichbarkeit der Ergebnisse, wie von anderen Autoren (27,148,145,45,6,16,23,151), zur Gruppe der malignen Veränderungen gezählt werden.

Tabelle 1: Synonyme der DIN-Klassifikation

Ductal intraepithelial neoplasia	DIN - Terminologie
Flat epithelial atypia	DIN 1A
Atypical ductal hyperplasia (ADH)	DIN 1B
DCIS low grade	DIN 1C
DCIS intermediate grade	DIN 2
DCIS high grade	DIN 3

1.3.2.2. Invasives Mammakarzinom

1.3.2.2.1. Invasiv duktales Mammakarzinom (IDC)

Das IDC ist mit ca. 70% - 80% die häufigste Karzinomart in der Brust. Die Tumorzellen ahmen entweder Drüsenschläuche nach oder bilden nur noch solide Zellbalken mit Überschreitung der Basalmembran, was von einer unterschiedlich starken Stromabildung begleitet wird (151). Die Wachstumsform bestimmt das Erscheinungsbild in bildgebenden Methoden wobei am häufigsten ein sternförmig knotiges Wachstum mit unregelmäßiger Begrenzung besteht. Seltener ist das polyzyklisch knotige oder diffuse Wachstum. Ca. 20% - 40% der IDC enthalten Mikroverkalkungen (58).

Eine Sonderform des duktales Karzinoms ist das Paget-Karzinom mit sub- und/oder intramamillärer Ausbreitung der Tumorzellen. Klinisch imponiert es als chronisches Ekzem (151).

1.3.2.2.2. Invasiv lobuläres Mammakarzinom (ILC)

Als zweithäufigster invasiver Karzinomtyp (ca. 10%) wächst das ILC meist diffus und besteht aus gänsemarschartigen Tumorzellreihen, die von reichlich Stroma umgeben sind. Milchgänge werden oft umschieden und es finden sich intra- und interzelluläre Lumenbildungen im Sinne von Siegelringzellen. Häufig enthalten

ILC Areale mit LCIS (151). Verkalkungen fehlen. Häufig tritt es multifokal oder bilateral auf (58).

1.3.2.2.3. Seltene invasive Mammakarzinome

Das medulläre Karzinom besteht als zellreicher, stromaarmer Tumor aus großen Zellen, die Nester, aber keine Drüsenformationen bilden und von Infiltraten aus Lymphozyten und Plasmazellen umgeben sind (151). Meist ist der Tumor glatt begrenzt, gelegentlich lobuliert und kann zentral verkalken. Trotz Mitosereichtum hat der Tumor eine bessere Prognose als das IDC (58).

Das tubuläre Karzinom ist hochdifferenziert und hat eine relativ günstige Prognose. Oft entsteht es im Bereich radiärer Narben, ist durch drüsenartig angeordnete Tubuli charakterisiert und führt zu sehr starker fibrotischer Reaktion mit langen Spikulae, die mammografisch wegweisend sein können (58).

Das muzinöse Karzinom mit ebenfalls günstiger Prognose tritt vor allem bei älteren Frauen auf, wächst glatt begrenzt und besteht aus Tumorzellverbänden, die in großen Seen extrazellulären Schleims schwimmen (58).

Das papilläre Karzinom wächst vorwiegend nodulär mit papillären Epithelproliferationen und unterschiedlich starkem fibrovaskulären Stroma. Feingranulärer Mikrokalk ist möglich. Bei intrazystischem Wachstum spricht man von einem invasiven Karzinom nach Überschreiten der Zystenwand. Die Zyste enthält oft Blut (58).

Die histologischen Tumortypen werden als rein bezeichnet, wenn mehr als 90% des Tumors das typische Wachstumsmuster aufweisen, ansonsten werden sie als Mischtumoren (z.B. duktulo-lobulär) benannt (27).

1.3.3. Histopathologische und tumorbiologische Aspekte der MRT-Bildgebung

Für Wachstum und Metastasierungspotential maligner Tumoren ist die Angiogenese erforderlich. Dazu verändern die Tumoren die lokale Balance zwischen pro- und antiangiogenetischen Faktoren, wobei dem vascular endothelial growth factor (VEGF) eine besondere Rolle zukommt (40). VEGF stimuliert das endotheliale Zellwachstum und erhöht die Permeabilität kleiner Gefäße. Vermehrte Expression des VEGF wurde insbesondere in invasiv duktalem Mammakarzinomen und in der Umgebung von DCIS nachgewiesen, seltener dagegen bei lobulären Karzinomen (15). Das in der MRM etablierte niedermolekulare Gd-DTPA diffundiert nach intravenöser Applikation reversibel in das Interstitium, was zu einer Signalsteigerung in T1-gewichteten Sequenzen führt. Knopp postulierte anhand eines pharmakokinetischen Zwei-Kompartiment-Modells, dass die Erhöhung von Gefäßdichte und Gefäßpermeabilität die gesteigerte Signalintensität sowie den Signalintensitäts-Zeit-Kurvenverlauf in Brusttumoren erklären (76,51). Die positive Korrelation zwischen der Stärke des initialen KM-Enhancements und die negative Korrelation der postinitialen Signalintensität in Mammatumoren mit der Kapillardichte, der Zellularität und Proliferationsmarkern stützt diese Aussage (103,16). Unterschiede in der Kapillarpermeabilität maligner Tumoren und benigner Veränderungen sind auch die Grundlage experimenteller Studien zur Verbesserung der Spezifität der MRM mit Hilfe makromolekularer Kontrastmittel (19).

Wiig et al. wiesen an experimentellem Brustkrebs intratumorale Druckgradienten mit zentral erhöhtem Flüssigkeitsdruck nach, die wahrscheinlich durch Faktoren wie insuffiziente Lymphdrainage, erhöhte Permeabilität für Proteine, kontinuierliche Tumorzellproliferation auf relativ engem Raum und ischämische Zellschwellung beeinflusst werden. Mussurakis vermutete, dass diese intratumoralen Druckgradienten für die Verteilung des Kontrastmittels im Tumorinterstitium vor allem für die Inhomogenitäten und randliche Betonung verantwortlich sind (104, 150, 67).

1.4. Magnetresonanz-Tomografie der Brust

1.4.1. Historisches zur MRT

Grundlage der MRT ist die von Felix Bloch und Edward M. Purcell 1946 unabhängig voneinander gemachte Entdeckung der Kernspinresonanz.

Atomkerne führen in einem äußeren Magnetfeld eine Kreiselbewegung (Präzession) aus. Bei Einstrahlung von elektromagnetischer Energie passender Wellenlänge wird diese absorbiert und beim Übergang in den Ausgangszustand in Form eines Resonanzsignals wieder abgegeben (Nobelpreis für Physik 1995). Die 1973 veröffentlichte Kombination eines äußeren Magnetfeldes mit dreidimensionalen Gradientenfeldern durch Paul Lauterbur, die 1975 von Richard Ernst beschriebene Nutzung der Fouriertransformation als Rekonstruktionsverfahren und die von Peter Mansfield 1975 vorgeschlagene Linientechnik ermöglichten die räumliche Verschlüsselung der Resonanzsignale als Voraussetzung für die MRT-Bildgebung biologischen Gewebes (120).

Brustuntersuchungen in den 1970er und Anfang der 1980er Jahre wurden ohne intravenöses Kontrastmittel durchgeführt. Der Einsatz von Oberflächenspulen verbesserte die Darstellbarkeit der Brust. Tumoren wurden anhand morphologischer Kriterien und der Signalintensität in nativen T1- und T2-gewichteten Bildern bewertet (52, 69, 68), was in Einzelfällen Zusatzinformationen, aber nicht die erhoffte Gewebedifferenzierung, möglich machte (53). Einen entscheidenden Fortschritt sowohl hinsichtlich der Malignomdetektion als auch der Differenzierung von Läsionen stellte die Einführung des paramagnetischen Kontrastmittels Gd-DTPA Mitte der 1980er Jahre dar (113, 53).

Um die Erkennbarkeit der kontrastmittelaufnehmenden Läsionen vor allem gegenüber dem Fettgewebe zu verbessern, werden in Europa meist Subtraktionsverfahren verwendet, bei denen das Nativbild von den zu unterschiedlichen Untersuchungszeitpunkten gemessenen kontrast- angehobenen Aufnahmen subtrahiert wird (147, 87, 85, 2, 88, 31, 76, 71, 146, 136). In den USA ist dagegen die Fettsuppressionstechnik verbreitet (112, 93, 73, 106, 14, 47, 74).

1.4.2. Charakterisierung von Mammopathologien mit der MRT

Die Anreicherung von Gd-DTPA in invasiven Karzinomen im Gegensatz zu normalem Drüsengewebe ist Hauptgrund für die hohe Sensitivität der MRM für diese Tumoren. Fehlende Kontrastmittelaufnahme in mammografisch und/oder klinisch auffälligen Brustarealen hat dadurch einen hohen negativen Vorhersagewert für invasive Mammakarzinome (94% in einer Multicenter-Studie (124)) vor allem im Zusammenhang mit posttherapeutischen Veränderungen wie Narben nach BET des Mammakarzinoms (145,118). Einschränkungen bestehen allerdings für Vorstufen des invasiven Karzinoms (DCIS), für die mit 58% - 77% eine niedrigere Sensitivität dokumentiert wurde (37,136,35,111).

Das Kriterium Kontrastmittelaufnahme einer Läsion allein zeigte aber nur eine geringe Spezifität für Malignität von 37% (47), da sowohl normales Drüsenparenchym, mastopathische Veränderungen vor allem bei prämenopausalen Frauen als auch benigne Mammatumoren Kontrastmittel aufnehmen können.

Um die Spezifität der MRM zu erhöhen, wurden verschiedene Ansätze verfolgt, die sich unterteilen lassen in Bewertung morphologischer und kontrastmitteldynamischer Kriterien, verschiedene Kombinationen dieser Parameter in Interpretationsmodellen und Scores z.T. unter Einsatz automatisierter ROI-Techniken oder Bewertungsalgorithmen sowie Nutzung spezieller MR-Messverfahren zur Gewebecharakterisierung.

1.4.2.1. Terminologie in der dynamischen kontrastverstärkten

MR-Mammografie (BI-RADS - Klassifikation)

Im Zusammenhang mit Qualitätssicherungsmaßnahmen in der Röntgen-Mammografie wurde in den 1980er Jahren vom American College of Radiology (ACR) in Zusammenarbeit mit zahlreichen Organisationen das Breast Imaging Reporting and Data System (BI-RADS) entwickelt und 1993 veröffentlicht. Es vereinheitlicht die Terminologie in der mammografischen Befundung und soll damit verschiedene Studien vergleichbar machen (4, 122). 2003 folgte eine solche Einteilung auch für die MR-Mammografie (5). Anormales

KM-Enhancement wird in Form von Raumforderungen (masses) und in nicht raumfordernder Art (non-mass-like Enhancement) beschrieben, wobei für die Beurteilung von non-mass-like Enhancement vor allem die Verteilungsform (linear, regional, segmental, diffus) von Bedeutung ist. Dagegen werden Raumforderungen nach Form, Randbegrenzung und Homogenität beurteilt. Als dynamische Kriterien sind drei Signalintensitäts-Zeit-Kurven-Typen beschrieben.

Zusammenfassende Bewertungskategorien (BI-RADS 0 bis 6) sollen Entscheidungshilfe zum weiteren diagnostischen und therapeutischen Vorgehen sein (Tabelle 2).

Tabelle 2: Übersicht BI-RADS - Kategorien

Kategorie	BI-RADS – Bewertung	Vorgehen
0	inkomplette nicht invasive Diagnostik	geeignete weitere bildgebende Diagnostik
1	negativ, unauffällig	Routine-Beobachtung
2	gutartiger Befund	Routine-Beobachtung
3	wahrscheinlich benigner Befund	kurzfristige Kontrolle, i.d.R. nach 6 Monaten
4	suspekter Befund	Biopsieempfehlung
5	hochverdächtig auf Malignität	geeignete Maßnahme erforderlich
6	histologisch gesichertes Malignom	definitive Therapie

1.4.2.2. Morphologische Kriterien

Wie in der Mammografie werden die morphologischen Kriterien Läsionsform und Randbegrenzung beurteilt. In der Mammografie reflektiert die Begrenzung allerdings die Dichte der Läsion, während es in der MRM die Kontrastmittelaufnahme ist (43). Runde, ovale und lobulierte Form sowie glatte Begrenzung wiesen auf benigne Tumoren hin, während unregelmäßige Konturen, unscharfe Begrenzung und vor allem Spikulae häufiger bei Malignomen gefunden wurden (10, 148, 109, 93, 106, 74, 75). Die räumliche

Auflösung der MR-tomografischen Bilder, die u.a. von den verwendeten T1w-Sequenzen (2D- meist höher als 3D-Gradientenecho-Sequenz), der Spulentechnik, der Akquisitionsmatrix und dem FOV abhängt, ist dabei wichtiger Faktor für die Erkennbarkeit und Bewertung morphologischer Kriterien und hat sich seit Einführung der MRM deutlich verbessert (146, 88, 108).

Hinsichtlich des Anreicherungsmusters stellte homogenes Enhancement ein unspezifisches Zeichen dar (31). Inhomogenität hatte bei einer Sensitivität von 85% nur eine Spezifität von 42% (148). Ringförmiges, randlich betontes Enhancement dagegen wies mit einer Prävalenz bei invasiven Karzinomen von 16% - 51% (16, 74, 109, 31, 148, 104, 139) eine hohe Spezifität von 73% - 100% (148, 31, 139, 109, 104) auf. Dieses Zeichen wurde histopathologisch mit erhöhter peripherer Kapillardichte und zentralen Nekrosen oder Desmoplasien in Verbindung gebracht (16, 139).

Malich et al. beschrieben weitere morphologische Zeichen, die eine mindestens 1,5 fache Prävalenz bei malignen Läsionen im Vergleich zu benignen aufwiesen, wozu das Hakenzeichen (hakenartiger, langer Ausläufer vom Zentrum einer Läsion zum Pectoralmuskel), perifokales Ödem auf T2-gewichteten Aufnahmen, unterbrochene Grenzlinie zur Mamille, Hautverdickung in nativen T1-gewichteten Bildern, ein prominentes Blutgefäß in direkter Herdnachbarschaft im subtrahierten T1-gewichteten Bild (96, 30) und das „Blooming-Zeichen“, eine zunehmende Unschärfe der Läsionsgrenze auf Spätaufnahmen bei anfangs scharf abgrenzbaren Herden, zählen (29). Interne Septen ohne KM-Aufnahme wurden dagegen als typisch für Fibroadenome und damit Benignität bezeichnet (96, 106).

Bei nicht fokalen Kontrastmittelanreicherungen ist das Verteilungsmuster von besonderer Bedeutung, wobei duktale und segmentale Anreicherungen als verdächtig angesehen wurden und vor allem beim DCIS vorkamen (98, 95), während die regionale Kontrastmittelaufnahme häufiger bei fibrozystischen Mammaveränderungen auftrat (13).

Die Signalintensität einer Läsion im T2-gewichteten Bild ist abhängig vom Grad des Fett- und Flüssigkeitsgehaltes sowie der fibrotischen Komponente. Das

normale Brustgewebe hatte meist eine niedrige Signalintensität in dieser flüssigkeitssensitiven Sequenz. Sie wurde deshalb vorwiegend zur Detektion zystischer und ödematöser Veränderungen genutzt, die sich signalreich darstellten. Muzinöse Karzinome zeigten in T2-gewichteten Bildern meist ein hyperintenses Signal, während nach Untersuchungen mehrerer Autoren invasive Karzinome vor allem in ihrem kontrastmittelaufnehmenden, vitalen Anteil hypointens waren (96, 30, 86). Andere Arbeitsgruppen konnten dagegen keine Verbesserung der Aussagekraft der MRM durch die Berücksichtigung des relativ zum fibroglandulären Gewebe bestimmten T2-Signals suspekter Läsionen nachweisen (94, 106, 109, 131).

1.4.2.3. Kriterien der Kontrastmitteldynamik

Mit z.T. sehr unterschiedlichen Sequenzprotokollen (2D- oder 3D-Gradientenechosequenzen mit differierender zeitlicher Auflösung der Einzelstudien) und Nachbearbeitungsalgorithmen wurden von verschiedenen Arbeitsgruppen diverse Einzelparameter des Signalintensitäts-Zeit-Verlaufs nach intravenöser Gabe gadoliniumhaltigen Kontrastmittels untersucht (u.a. Signalintensitätsanstieg, Steilheit der Signalintensitäts-Zeit-Kurve, Zeit bis zum Signalmaximum, Auswaschrage). Die Abhängigkeit quantitativer Parameter von der verwendeten Untersuchungstechnik und Feldstärke des MRT-Gerätes schränkt ihre Übertragbarkeit auf andere MRT-Geräte und Sequenzprotokolle ein (147, 10, 80, 79).

Maligne Läsionen zeigten in den ersten 2-3 Minuten nach bolusförmiger Kontrastmittelgabe einen stärkeren relativen Signalintensitätsanstieg als benigne, es wurden aber deutliche Überlappungen der SI-Maximalwerte zwischen malignen und benignen Läsionen beschrieben (109, 139, 131). Zwischen den Arbeitsgruppen unterscheiden sich dadurch auch die Schwellenwerte für die Bewertung einer Läsion als malignitätssuspekt und reichen von 70% bis 180% relativem initialen SI-Anstieg (73, 54, 46, 85).

Eine qualitative Bewertung der Form der Signalintensitäts-Zeit-Kurve hat sich für die Beurteilung der Kontrastmitteldynamik etabliert (5, 124, 75, 93, 131, 31,

85, 104). Dabei wird ab dem Zeitpunkt des initialen Signalintensitätsmaximums in der 2.-3. Minute nach Kontrastmittelgabe unterschieden zwischen einem weiteren kontinuierlichen Kurvenanstieg, keinem weiteren Anstieg sondern einer Plateaubildung und einem Kurvenabfall (Auswaschphänomen, wash-out) um mindestens 10% im Vergleich zum Signalintensitätsmaximum. Auswaschphänomen trat bevorzugt bei invasiven Karzinomen auf (85, 75, 130, 31), zeigte als Einzelkriterium aber keine signifikante Korrelation mit Malignität (109, 139, 93, 131). Der ppv für Malignität dieses Zeichens reichte von 33% bis 90% (93, 75, 85).

Die Dynamikkriterien wurden mittels ROI bestimmt. Diese ROI wurde jeweils in die Region mit der stärksten Kontrastmittelaufnahme platziert und sollte so groß wie möglich sein, ohne durch Partialvolumeneffekte am Rand der Läsion oder an nur gering enhancenden Läsionsanteilen verfälscht zu werden (46, 62, 85). Als hilfreich bei der ROI-Platzierung haben sich dazu Parameterbilder (81, 149) oder automatisierte ROI-Verfahren (81, 85, 104) erwiesen. Eine Verbesserung der Kurveneinschätzung vor allem bei kleinen Läsionen erreichte eine Arbeitsgruppe um Leinsinger durch die semiautomatische Segmentierung der Läsion in 3D-Ausdehnung und die Anwendung einer Vektorquantifizierung (91).

1.4.2.4. Kombinierte Interpretationsmodelle aus morphologischen und dynamischen Parametern

Hinsichtlich der Steigerung der Spezifität der MRM findet sich in der Literatur übereinstimmend die Aussage, dass sowohl morphologische als auch dynamische Kriterien beurteilt werden sollten (88, 6, 85, 75, 124, 149, 2), wobei aber eine Vielfalt an Untersuchungsprotokollen und Bewertungsalgorithmen existiert. Eine Standardisierung der Bewertung diverser Parameter wurde bislang nicht erreicht.

Die von Szabò et al. durchgeführte computergestützte Bewertung morphologischer und dynamischer Parameter mit Hilfe eines künstlichen neuronalen Netzwerkes zeigte die beste Aussage in der Kombination der Parameter Rand- und Formbeurteilung, Zeit bis zum Signalmaximum und

Auswaschraten (141). Multicenter-Studien zur Evaluation verschiedener morphologischer und dynamischer Kriterien zeigten kein einheitliches Bild bezüglich der Eignung diverser Kriterien. Die Diskriminanzanalyse von 519 Läsionen legte nahe, dass dynamische Parameter schlechter zur Läsionscharakterisierung geeignet sind als morphologische (62), wohingegen eine andere Studie mit 995 ausgewerteten Läsionen die beste Aussagekraft für die Form der Signalintensitäts-Zeit-Kurve, die Randbegrenzung der Läsion und die maximale relative Signalintensität ergab (124).

Kuhl et al. stellten bei Untersuchungen an einem modernen MRT-Gerät bei einer Feldstärke von 1,5 Tesla und Verwendung von 2D-Gradienten-echosequenzen fest, dass eine hohe räumliche Auflösung für die Beurteilung morphologischer Parameter die diagnostische Genauigkeit erhöht, ohne dass die damit verbundene Reduktion der zeitlicher Auflösung (116 Sekunden je dynamische Akquisition) eine relevante Beeinträchtigung der Beurteilung von Signalintensitäts-Zeit-Kurven verursacht, was einen akzeptablen Kompromiss zwischen diesen gegensätzlich wirkenden Faktoren darstellte (88).

Bei der multimodalen Beurteilung der MRM wurde von den meisten Autoren die Dignitätsabschätzung aus der Kombination bestimmter Einzelparameter ohne Wichtung mit einer Punkteskala abgeleitet (149, 18, 145, 23, 43). Warren et al. (147) und Fischer et al. (31) entwickelten unterschiedliche Scoresysteme, um die Spezifität der multifaktoriellen Beurteilung zu verbessern. Das System von Fischer wurde mit geringen Modifikationen für verschiedene Studien benutzt (91, 6, 132, 131, 37, 144) und wird in der vorliegenden Arbeit an nur MRT-sichtbaren Läsionen untersucht.

Malich et al. erweiterten diesen Score um morphologische Parameter, die insbesondere bei der Bewertung der indifferenten Läsionen die Spezifität verbesserten. Dazu zählten Lymphknoten-Status, innere Läsionsarchitektur in nativen T1w-Sequenzen, Septierungen, Hautverdickung, das sog. Haken- und Blooming-Zeichen, zuführende Gefäße und Parenchymödem (30, 96).

1.4.2.5. Göttinger Score

Das in der vorliegenden Arbeit untersuchte Bewertungskonzept wurde von der Göttinger Arbeitsgruppe unter Leitung von Uwe Fischer entwickelt. Es beruht auf der Abschätzung der Dignität einer Läsion mit Hilfe eines Scores aus den morphologischen Kriterien Läsionsform, Randbegrenzung, Anreicherungsmuster und den dynamischen Kriterien initialer prozentualer Signalintensitätsanstieg in den ersten 3 Minuten nach Kontrastmittelgabe (initiales Maximum) und postinitialem Kurvenverlauf bis zur letzten dynamischen Serie nach KM-Gabe. Je nach Stärke des Hinweises auf Malignität wird jedem Kriterium ein Punktwert zwischen 0 und 2 zugeordnet und die Summe der Punkte als Scorewert dahingehend interpretiert, dass Werte <3 auf einen benignen und Werte >3 auf einen malignen Befund hindeuten. Läsionen mit Score 3 gelten als unklar bzw. indifferent hinsichtlich Malignität. Eine Übersicht der einzelnen Kriterien und ihrer Ausprägungen sowie die Bewertungen finden sich in Tabelle 3 (31, 38).

Tabelle 3: Kriterien des Göttinger Scores

Kriterium	Merkmalsausprägung	Punktwert
Form	rund, oval, polygonal, linear	0
	dendritisch, sternförmig, spikuliert	1
Begrenzung	scharf	0
	unscharf	1
KM-Anreicherungsmuster bzw. Homogenität	homogen, septiert	0
	inhomogen	1
	randständig	2
initialer Signalanstieg	$< 50\%$	0
	$50 - 100\%$	1
	$> 100\%$	2
postinitialer Signalverlauf	kontinuierlich steigend	0
	plateauförmig	1
	Auswascheffekt (wash-out)	2

Fischer et al. nutzten dabei T1-gewichtete 2D-Gradientenechosequenzen mit einer zeitlichen Auflösung von 60 (31) bzw. 87 (6) Sekunden. Bei Übersetzung

des Göttinger Scores in die BI-RADS – Klassifikation, wobei Scorewerte 0 bis 2 als BI-RADS 2, Scorewert 3 als BI-RADS 3, Scorewerte 4 und 5 als BI-RADS 4 und Scorewerte 6 bis 8 als BI-RADS 5 gewertet wurden, konnte bei unterschiedlichem Patientengut jeweils ein signifikanter Zusammenhang mit maligner Histologie nachgewiesen werden (6, 132).

1.4.2.6. Spezielle MR-Messverfahren zur Gewebecharakterisierung

Als vielversprechende ergänzende Verfahren zur T1-gewichteten dynamischen MRM wurden die Protonen-MR-Spektroskopie (121, 63), die T2*-gewichtete Perfusions-Messung (82, 63), die Bestimmung des scheinbaren Diffusionskoeffizienten (ADC) in diffusionsgewichteten Sequenzen (133) und die MR-Elastografie (152) beschrieben. Allerdings befinden sich sämtliche Spezialverfahren noch im Stadium der klinischen Forschung und werden nicht als Routinesequenzen verwendet.

1.5. MRT-gestützte Markierungs- und Biopsieverfahren

Zur präoperativen Markierung nur MRT-sichtbarer suspekter Läsionen werden über nicht ferromagnetische Nadelsysteme entweder MR-kompatible Hakendrähte (89, 135, 125, 49, 110, 100, 84, 134) unmittelbar vor der Operation oder Metallmarker mit der Möglichkeit einer zeitlichen Latenz zur Operation (102, 132) möglichst nah (nach der Leitlinie der Deutschen Röntgengesellschaft (28) und der EUSOMA sind <10 mm anzustreben) an die Läsion platziert. Im letztgenannten Fall erfolgt in einem zweiten Schritt eine sonografisch oder mammografisch gesteuerte Drahtmarkierung des Metallmarkers direkt präoperativ. Da mit der MRT im Gegensatz zu mammografisch nachweisbaren Herden kein direkter Läsionsnachweis am OP-Präparat möglich ist (36), eröffnet sich mit dem zweistufigen Markierungsverfahren die Möglichkeit einer indirekten Kontrolle der Herdentfernung durch Nachweis des Markierungsmaterials in der Präparateradiografie (102, 132).

Die anfangs erfolgte Freihandtechnik zur MRT-gesteuerten Markierung (123) wurde durch Verfahren mit unterschiedlichen Zielvorrichtungen abgelöst, die eine bessere Kontrolle des Markierungsvorgangs erlauben (36, 61). Dem Vorteil einer direkten Visualisierung des Punktionsvorgangs in offenen MRT-Systemen steht deren geringe Verbreitung entgegen. Ferner ist die Bildqualität und damit die Erkennbarkeit der Läsionen bei Niederfeldgeräten schlechter, und die Sequenzen erfordern zudem eine längere Messzeit als beim geschlossenen Hochfeldgerät (135, 125, 61). Die für geschlossene MRT-Systeme entwickelten Zielvorrichtungen bestehen meist aus Lochplatten, Gittern oder Netzen, in die MRT-sichtbare Materialien eingearbeitet sind, welche eine Orientierung während der Intervention erlauben (61, 36). Die meisten Systeme sind für einen Eingriff in Bauch- oder schräger Bauchlage der Patientin konzipiert. Bei einem System erfolgt die Intervention in Rückenlage der Patientin, wodurch ein kurzstreckiger freier Zugang zu allen Brustregionen möglich ist (32). Jedoch wurden das Risiko der Verletzung intrathorakaler Organe wegen der auf die Thoraxwand orientierten Punktionsrichtung und die Anfälligkeit für Atembewegungsartefakte als Nachteile angesehen (61). Zur Vermeidung einer Gewebeverschiebung während des Punktionsvorgangs wurde immer eine mäßige Kompression der Brust angewendet (102, 89, 100, 84, 110, 132).

Dass einige der in der diagnostischen MRT suspekten Befunde unter Markierungsbedingungen nicht mehr nachweisbar waren, wurde auf die verminderte Läsionsperfusion durch zu starke Kompression zurückgeführt, oder auf eine nur temporär nachweisbare Läsion, wie z.B. bei mastopathischen oder entzündlichen Veränderungen. Für diese Fälle wurde eine kurzfristige MRT-Verlaufskontrolle ohne Kompression wegen beobachteter maligner Befunde empfohlen (48, 61).

Zielvorrichtungen mit ausschließlich lateralem Zugang hatten bei Drahtmarkierungen medial lokalisierter Läsionen den Nachteil eines vergleichsweise langen intramammären operativen Präparationsweges (102, 61).

Die Stärke des durch die metallhaltigen Markierungsmaterialien erzeugten suszeptibilitätsbedingten Auslöschungsartefaktes ist von der Stärke des Hauptmagnetfeldes, der gewählten Sequenz (Gradientenechosequenzen erzeugen größere Artefakte als Spin-Echo-Sequenzen), dem Winkel zwischen Nadel und Hauptmagnetfeld, dem Phasenkodiergradienten und der Zusammensetzung des Nadelmaterials abhängig. Das Artefakt überschreitet die reellen Abmessungen des Materials immer. Die hierdurch mögliche Überlagerung der suspekten Läsion war bei der Markierung allerdings weniger bedeutsam als bei MRT-gesteuerten Biopsieverfahren (36, 49).

Durch die Konfiguration der Zielvorrichtungen ergaben sich unterschiedliche Einschränkungen bei sehr nah an der Thoraxwand, der Axilla oder retromamillär gelegenen Läsionen (36, 61). Für oberflächlich lokalisierte Läsionen wurden Hautmarkierungen beschrieben (134).

Moderne Zielvorrichtungen zur MRT-gestützten Markierung eigneten sich mit geringen Modifikationen auch zur MRT-gesteuerten Biopsie, die als perkutane Stanzbiopsie (84) oder für ein größeres Biopsatvolumen als Vakuumbiopsie (113, 116, 60, 114) erfolgten. Die Markierung der Biopsieregion mit Metallclips wurde für sonografisch oder mammografisch gesteuerte Vakuumbiopsien für den Fall beschrieben, dass die Läsion bei der Biopsie vollständig entfernt wurde, aber eine Nachresektion wegen malignem oder Risiko-Befund notwendig werden konnte (137, 78). Sie ist inzwischen auch für die MRT-gesteuerte Vakuumbiopsie verfügbar, wurde aber auf Grund der möglichen Überlagerung kleiner Läsionen, den entstehenden Zusatzkosten und dem Risiko einer Clipdislokation kritisch gesehen (115).

1.6. Bedeutung und Häufigkeit nur MRT-sichtbarer Mammaläsionen

Die Entdeckung zusätzlicher Malignome durch die MRM ist vor allem bedeutsam für Patientinnen bei denen eine BET wegen schon gesichertem Mammakarzinom geplant ist. In Studien von Fischer und Liberman resultierte hieraus eine Änderung des operativen Konzeptes bei 10% bis 21% der Patientinnen (33, 37, 94). Im Rahmen des präoperativen Stagings wurde

außerdem über eine Rate von 4,5% bis 24% der Patientinnen berichtet, die ein durch die MRM detektiertes, kontralaterales Mammakarzinom aufwiesen (37, 138).

Die Häufigkeit inzidenteller Läsionen in der MR-Mammografie ist abhängig von der Indikation zur Untersuchung (59) und von der Definition des Begriffes „inzidentell“. Meist wurden alle kontrastmittelaufnehmenden Läsionen als „inzidentell“ oder „MR-mammografisch zusätzlich erkannt“ bezeichnet, die vor der MRM klinisch, sonografisch und mammografisch nicht entdeckt worden waren und die auf Grund unterschiedlicher MRM-Kriterien für weiter abklärungsbedürftig, also malignitätssuspekt, gehalten wurden. In Studien an symptomatischen Frauen wurde ihre Häufigkeit mit 10% bis 51% der Patientinnen angegeben, wobei die Malignomrate von 3% bis 52% reichte (59, 14, 37, 47, 144, 94). Aus den meisten Veröffentlichungen geht allerdings hervor, dass ein Teil dieser inzidentellen Mammaläsionen in Kenntnis des MRM-Befundes bei gezielter Ultraschalluntersuchung nachvollziehbar war und über die technisch weniger aufwändige und besser verfügbare sonografisch gesteuerte perkutane Biopsie abgeklärt werden konnte (144, 107, 87, 37). Teifke et al. und La Trenta berichteten, dass vor allem maligne Herde in der retrospektiven Sonografie erkennbar waren (144, 90). Die Malignomrate der ausschließlich MRT-sichtbaren Befunde war in den zuvor genannten Arbeiten lediglich der Studie von Fischer et al. zu entnehmen. Von insgesamt 548 untersuchten Läsionen waren 8% (n=45) nur MRT-sichtbar mit einer Malignomrate von 86% (n=39) (37). In einer Multicenterstudie zum Screening von Hochrisikopatientinnen mittels Mammografie, Sonografie und MRM wurden bei 2,7% der Patienten (n=19/696) nur MRT-sichtbare, suspekte Herde gefunden, die in 31,6% (n=6/19) maligne waren (87).

Zur histologischen Abklärung von nur MRT-sichtbaren Läsionen ist die Markierung mit anschließender offener oder die perkutane Biopsie mit Hilfe der MR-Bildgebung erforderlich. Studien zu dieser Methodik zeigten eine Malignitätsrate der Läsionen von 25% bis 61% (84, 113, 100, 132). Während die Arbeitsgruppe um Liberman dabei vorrangig morphologische Kriterien zur

Dignitätseinschätzung heranzog, verwendeten Siegmann et al. morphologische und dynamische Kriterien in Anlehnung an den Göttinger Score (100, 132). Die Kriterien für die Biopsieindikation bei Orel et al. und Kuhl et al. wurden nicht angegeben (84, 113). Bislang sind wenige Studien veröffentlicht, die MRM-Kriterien zur Dignitätsbeurteilung ausschließlich bei nur MRT-sichtbaren Läsionen untersuchten oder diese Läsionsgruppe gesondert bewerteten (93, 132).

1.7. Zielauftrag der Arbeit

In der vorliegenden Arbeit soll der von Fischer et al. an auch mammografisch und/oder sonografisch sichtbaren Läsionen entwickelte, sogenannte Göttinger Score auf seine Aussagekraft für nur MRT-detektierbare Mammaläsionen geprüft werden. Von der Malignomvorhersage des Scores soll ein Algorithmus zur Abklärung solcher Läsionen abgeleitet werden. Darüber hinaus besteht die Aufgabe, die Praktikabilität und Genauigkeit der MRT-gestützten Läsionsmarkierung mittels der an der Universitätsklinik Tübingen entwickelten Markierungsmethode mit einer Metallspirale und unmittelbar präoperativ sonografisch gesteuerter Drahtmarkierung zu evaluieren.

2. Material und Methode

2.1. Studienpopulation und Patientenauswahl

Die Daten der vorliegenden Arbeit wurden retrospektiv erhoben.

Mit Hilfe des elektronischen Radiologie-Information-Systems der Universität Tübingen wurden alle im Zeitraum vom 1.8.2002 (Inbetriebnahme des MRT-Gerätes an der Frauenklinik) bis 31.12.2005 im Brustzentrum durchgeführten MRT-gesteuerten Markierungen von Mammaläsionen ermittelt.

Dabei handelt es sich ausschließlich um Fälle mit MR-tomografisch entdeckten Läsionen, die unter Kenntnis des MRT-Befundes mittels gezielter Sonografie nicht oder nur unsicher erkennbar waren, und die auch mammografisch kein in zwei Ebenen sicher nachweisbares Korrelat hatten.

Von der Studie ausgeschlossen wurden Fälle mit einer in einem auswärtigen Institut durchgeführten diagnostischen MR-Mammografie und/oder in einer auswärtigen Klinik erfolgten Operation, da hier keine auswertbare diagnostische MR-Mammografie bzw. kein histologischer Befund vorlagen. Nach neoadjuvanter Therapie kann eine maligne Läsion histologisch nicht mehr nachweisbar sein. Deshalb wurden auch Patientinnen, die zwischen der MRT-Markierung und der offenen Biopsie eine neoadjuvante Chemotherapie erhalten hatten, nicht in die Studie aufgenommen. Ferner wurden auch die Fälle ausgeschlossen, bei denen die MRT-markierte Läsion wegen mehrerer dafür in Frage kommender Anreicherungen nicht zweifelsfrei einer Läsion in der diagnostischen MR-Mammografie zugeordnet werden konnte. Hier ist mittels ROI-Analyse eine sichere Auswertung der biopsierten Läsion nicht möglich gewesen.

Die im digitalen Pathologiebefundsystem verfügbaren histologischen Originalbefunde wurden zur Feststellung der histologischen Diagnose der markierten Läsionen gesichtet. War im schriftlichen Befund keine Markierungsspirale im Präparat erwähnt, wurde der Fall wegen zu ungenauer Korrelation zwischen Histologie und MRT-Befund aus der Studie ausgeschlossen.

2.2. Durchführung der diagnostischen MR-Mammografie

2.2.1. Vorbereitung

Bei prämenopausalen Frauen wurde die Untersuchung möglichst in der 2. oder 3. Zykluswoche durchgeführt, da hormonell verursachte unspezifische KM-Anreicherungen in diesem Zeitraum am geringsten sind (83,101). Um Zeitverzug bei der operativen Therapie zu vermeiden, wurde von dieser Regel gelegentlich abgewichen, wenn die MRM zum präoperativen Staging bei bereits gesichertem Mammakarzinom erfolgte.

Nach Ausschluss allgemeiner Kontraindikationen für eine MRT wie z.B. das Tragen eines Herzschrittmachers, ferromagnetischer Prothesen oder Fremdkörper und cerebraler Aneurysma-Clips wurden die Patientinnen über den Ablauf der Untersuchung und die Notwendigkeit der Applikation eines MR-spezifischen Kontrastmittels einschließlich der hierbei möglichen Nebenwirkungen (z.B. Unverträglichkeitsreaktionen) informiert. Es wurde nach aktuellen Beschwerden, bekannten Brustkrankungen in der Anamnese und erfolgten Behandlungen, dem Zeitpunkt der letzten Menstruationsblutung und der Einnahme von Medikamenten insbesondere von Hormonpräparaten gefragt. Das Einverständnis der Patientinnen zur Untersuchung wurde schriftlich dokumentiert. Anschließend wurde in einer Armvene, bevorzugt in einer Cubitalvene, mit einer 19 G-Venenverweilkanüle ein venöser Zugang für die Kontrastmittelapplikation geschaffen.

Patientinnen mit Klaustrophobie wurde bei fehlenden Kontraindikationen eine Sedierung mit einem mittellang wirksamen Benzodiazepin (Wirkstoff: Lorazepam; Präparat: Tavor 1,0 Expidet; Firma Merck dura GmbH, Darmstadt) angeboten, das sublingual einige Minuten vor Beginn der Lagerung eingenommen werden konnte.

2.2.2. Lagerung

Nachdem jede Patientin nochmals über die Notwendigkeit, sich während der Untersuchung nicht zu bewegen, instruiert worden war, erfolgte die Lagerung auf dem Untersuchungstisch. In Bauchlage mit seitlich am Rumpf

ausgestreckten Armen wurden die Brüste in die Vertiefung einer MRT-Spule positioniert.

Im Zeitraum von August 2002 bis September 2004 wurde eine speziell für die gleichzeitige Untersuchung beider Brüste geeignete Mammaoberflächenspule verwendet, die keine Vorrichtung zur Fixierung der Brüste enthielt, so dass dies zur Vermeidung von Bewegungsartefakten mit Schaumstoffmaterialien erfolgte. Mit Einführung der SENSE-Technik in der MR-Mammografie in Tübingen ab Oktober 2004 wurde eine hierfür konzipierte Mammaoberflächenspule verwendet (Abb.1). Mit dieser konnte die Fixierung der Brüste durch ein verstellbares Kompressorium erfolgen. Um die Brust nicht zu stark zu verformen und eine ausreichende Perfusion des Gewebes zu gewährleisten, wurde nur eine mäßige Kompression durchgeführt.

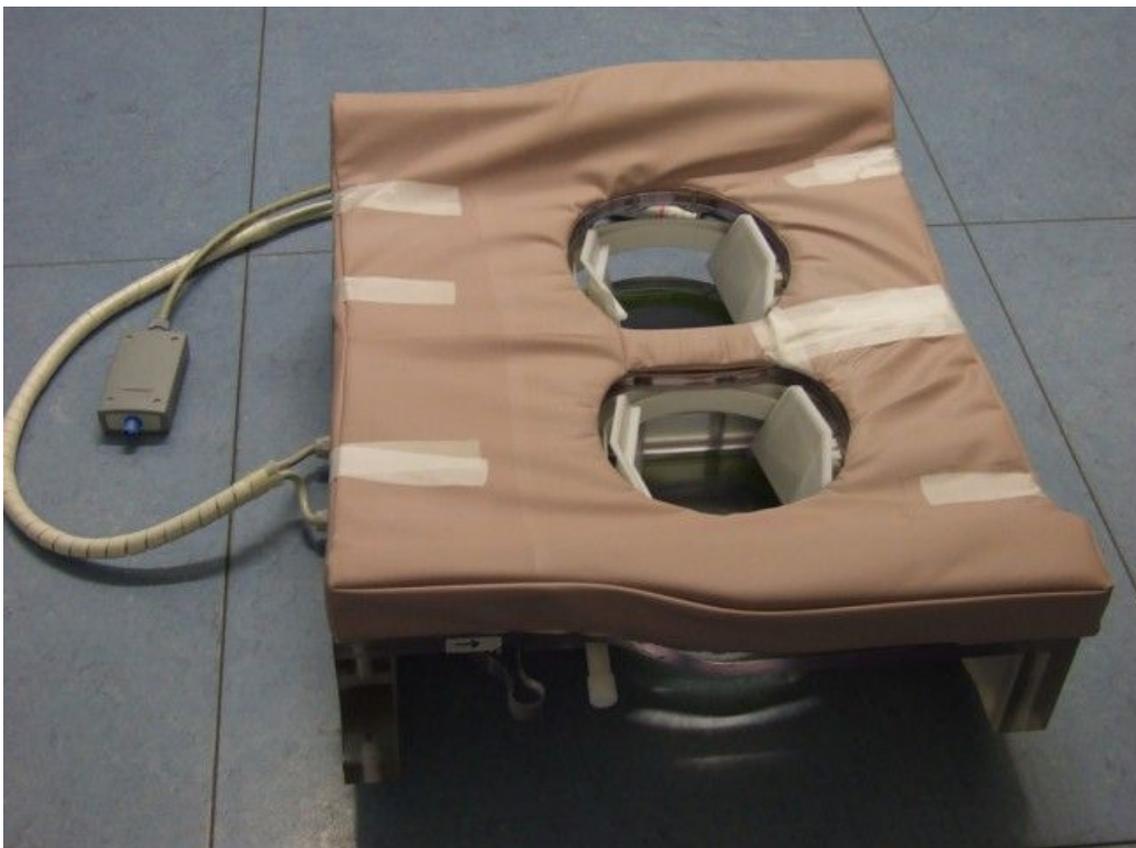


Abbildung 1: SENSE-Mammadoppelspule mit integrierter Kompressionseinrichtung

Über ein ca. 1m langes Schlauchsystem wurde eine Pumpe für die maschinelle Kontrastmittelapplikation (Spectris MR Injektor, Fa. MEDRAD Medizinische Systeme GmbH, Volkach) an die Venenverweilkanüle angeschlossen und mittels Probeinjektion einiger Milliliter einer 0,9%igen NaCl-Lösung die Sicherheit des venösen Zugangs überprüft.

2.2.3. Sequenzprotokoll

Alle Untersuchungen wurden an einem 1,5 Tesla MRT-Gerät (Gyrosan Intera) der Firma Philips Medizin Systeme GmbH, Hamburg, durchgeführt. Die Archivierung der Bilddaten ohne Rohdaten erfolgte im PACS.

Seit Oktober 2004 wurde zur Verbesserung der Bildqualität die SENSE-Technik eingesetzt. Hierfür mussten die Sequenzprotokolle angepasst werden, wobei in der dynamischen T1w-Sequenz (3D-FFE) außerdem von coronarer auf transversale Schichtorientierung übergegangen wurde. Die effektive Schichtdicke blieb unverändert. Die Anwendung der SENSE-Mammaspule optimierte das Signal-zu-Rausch-Verhältnis und ermöglichte eine homogenere Signalgebung im FOV. Die wesentlichen Merkmale der beiden Sequenzprotokolle blieben jedoch gleich, so dass vergleichbare Bilddaten vorlagen. Als erste Sequenz erfolgte ein Surveyscan in 3 Ebenen mit jeweils 30 Schichten in coronarer, transversaler und sagittaler Ausrichtung. Alle weiteren Sequenzen wurden anhand dieser Bilder geplant.

2.2.3.1. T2w-STIR-Sequenz

Die T2w-STIR-Sequenz wurde in transversaler Schichtorientierung mit folgenden Parametern akquiriert:

a) August 2002 - September 2004:

TR = 2800 ms; TE = 10 ms; TI = 170 ms; Akquisitionsmatrix 512 x 512 Pixel; FOV 380 mm; effektive Schichtdicke 2,7 mm

b) Oktober 2004 - Dezember 2005:

TR = 2400 ms; TE = 50 ms; TI = 160 ms; Akquisitionsmatrix 512 x 512 Pixel; FOV 370 mm; 34 Schichten mit effektiver Schichtdicke von 3,1 mm

In der vorliegenden Arbeit wurde die relative T2-Signalintensität der betrachteten Läsion im T2w-STIR-Bild im Vergleich zum Drüsenparenchym bewertet und in die vier Intensitätsstufen zytenäquivalent, hyperintens, isointens oder hypointens eingestuft.

2.2.3.2. Dynamische T1w-3D-FFE-Sequenz

Die Erfassung der Kontrastmitteldynamik erfordert eine T1-gewichtete Sequenz mit hoher zeitlicher Auflösung, wobei für die morphologische Beurteilung von Läsionen gleichzeitig eine gute räumliche Auflösung notwendig ist. Spinecho- und Turbospinechosequenzen arbeiten mit Repetitionszeiten (TR) im Sekundenbereich, so dass eine lange Messzeit pro Messvolumen notwendig ist.

Für die dynamische Untersuchung mit lückenloser Volumenerfassung wurde deshalb eine schnelle T1-gewichtete Gradientenechosequenz (T1-gewichtete 3D-FFE), mit folgenden Parametern eingesetzt:

a) August 2002 - September 2004:

TR = 7,5 ms; TE = 3,6 ms; Flipwinkel 20°; Akquisitionsmatrix 512 x 512 Pixel; FOV 350 mm; 50 Schichten mit 1,5 mm effektiver Schichtdicke; coronare Schichtorientierung

b) Oktober 2004 – Dezember 2005:

TR = 8,2 ms; TE = 4,0 ms; Flipwinkel 20°; Akquisitionsmatrix 512 x 512 Pixel; FOV 380 mm; 73 Schichten mit 1,5 mm effektiver Schichtdicke; transversale Schichtorientierung

Zur Vermeidung von Pulsationsartefakten durch Herz und mediastinale Gefäße, vor allem in den transversalen Aufnahmen, wurde die Phasenkodierrichtung von rechts nach links gewählt.

Die dynamische Sequenz bestand aus 8 Serien von Datenakquisitionen mit jeweils 75 Sekunden Messzeit. Die erste Messung wurde nativ durchgeführt. Der Start der ohne weitere Pausen anschließenden 7 Akquisitionsserien erfolgte zeitgleich mit dem Beginn der Injektion des paramagnetischen Kontrastmittels Gd-DTPA (Magnevist, Fa. Schering, Berlin), das in einer

Dosierung von 0,16 mmol/kg Körpergewicht, gefolgt von 30 ml 0,9%iger NaCl-Lösung mit einer Flussrate von 2 ml/sec intravenös verabreicht wurde.

Um die kontrastmittelaufnehmenden Strukturen besser darzustellen, wurden Subtraktionsbilder für jede Kontrastmittelserie erzeugt, indem die Bilddaten der Nativserie von denen nach Kontrastmittelgabe subtrahiert wurden. Zu Demonstrationszwecken und zur besseren räumlichen Zuordnung von kontrastmittelaufnehmenden Läsionen wurden Maximum-Intensitäts-Projektionen in coronarer, transversaler und, für jede Brust getrennt, in sagittaler Orientierung aus den Subtraktionsbildern der 2., 4. und 7. Studie nach Kontrastmittelapplikation berechnet.

2.3. Durchführung der MRT-gestützten Mamma-Markierung

2.3.1. Vorbereitung und Lagerung

In einem Gespräch mit dem Arzt wurde die Patientin vor der Intervention über deren Ablauf und die speziellen Risiken wie mögliche Hämatome und Infektionen informiert. Die übrigen Patienten-Vorbereitungen unterschieden sich nicht von denen der diagnostischen MRM (siehe Kapitel 2.2.1.)

Während der Intervention lag die Patientin auf dem MRT-Untersuchungstisch in schräger Bauchlage mit seitlich am Körper positionierten Armen, wobei die Seite der zu markierenden Brust mittels einer kommerziell erhältlichen Lagerungshilfe (Firma Philips Medizin Systeme GmbH, Hamburg) ca. 30° angehoben wurde. Diese Lagerungshilfe (Abb.2) besteht aus einer gepolsterten Kunststoffschale mit einer seitlichen Öffnung, an der eine Oberflächenringspule mit 25 cm Durchmesser mittels Pflasterstreifen fixiert werden kann. Die Brust wurde so in der Spule positioniert, dass ihre mediale Seite auf einem integrierten Polster ruhte. In den Rahmen sind ölhaltige Markierungen in Form eines Kreuzes aus senkrecht aufeinander stehenden Linien eingearbeitet. Eine desinfizierbare Lochplatte aus Acryl mit 4 mm durchmessenden Löchern in 20 Reihen und 25 Spalten mit einem Abstand des Zentrums benachbarter Löcher von jeweils 5 mm, wurde zur Lokalisation und Fixierung der Brust von lateral über Führungsstifte geschoben und unter mäßiger Brustkompression arretiert.

Auf die Acrylplatte wurde ein Kreuz aus ölhaltigen Markierungslinien aufgesteckt. Vor der Anbringung der Lochplatte wurde die Brust mit alkoholischem Hautdesinfektionsmittel besprüht.

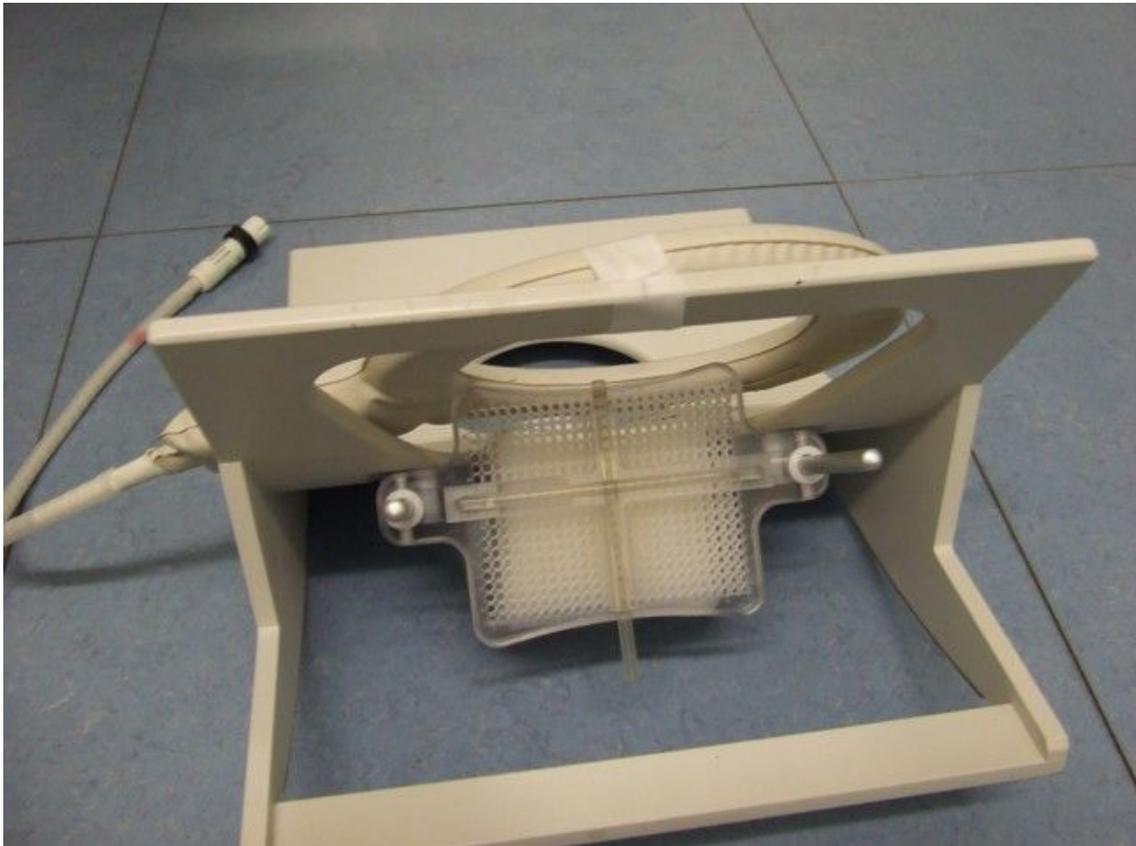


Abbildung 2: Lagerungshilfe mit Markierungsvorrichtung und Ringspule

2.3.2. Ablauf der Markierung

2.3.2.1. Sequenzprotokoll

Planungssequenzen (Surveyscan) wurden in transversaler und sagittaler Orientierung mit jeweils 5 Schichten á 10 mm Schichtdicke und einem FOV von 450 mm angefertigt. Auf diesen Aufnahmen wurde die in transversaler Orientierung erstellte dynamische T1-gewichtete 3D-FFE-Sequenz mit den Parametern TR = 6,8 ms; TE = 3,6 ms; Flipwinkel 20°; Akquisitionsmatrix 256 x 256 Pixel; FOV 250 mm; Schichtanzahl 56 und einer Schichtdicke von 2,5 mm

geplant. Mit einer Messzeit von je 77 Sekunden erfolgten eine Serie nativ und vier nach bolusförmiger Applikation von Gd-DTPA (Magnevist, Fa. Schering, Berlin) in einer Konzentration von 0,16 mmol/kg Körpergewicht und 30 ml 0,9%iger NaCl-Lösung i.v. Sowohl die direkt anschließende sagittal orientierte T1-gewichtete Gradientenechosequenz als auch die im Verlauf der Markierung durchgeführten Kontrollsequenzen erfolgten mit den gleichen Parametern. Aus den Messungen der dynamischen Sequenz wurden Subtraktionsbilder berechnet, die in erster Linie zur Identifikation der suspekten Läsion aus der diagnostischen MRM dienten.

2.3.2.2. Bestimmung des Punktionszugangs für die Markierung

Die Berechnung des für den Markierungszugang zu nutzenden Lochs in der Acrylplatte erfolgte auf den transversalen, unsubtrahierten Aufnahmen. Die Lochreihe in Kopf- bzw. Fussrichtung errechnete sich aus der Anzahl der Schichten zwischen der Läsion und der senkrecht zur Untersuchungstischebene verlaufenden, in den Fixationsplatten eingearbeiteten Ölmarkierungen, welche auf den Aufnahmen als hyperintense Linien außerhalb der Brust sichtbar waren. Die Lochreihe in der Orientierung Mamille – Brustwand war aus dem im Bild messbaren Abstand zwischen dem Läsionszentrum und einer Hilfslinie zwischen den horizontal zur Untersuchungstischebene verlaufenden Markierungen in den Fixationsplatten bestimmbar. Aus dem Läsionsabstand zu den Markierungslinien der Acrylplatte war die erforderliche Punktionstiefe direkt messbar.

Nachdem ein 3,5 mm dicker, ca. 4 cm langer mit Öl gefüllter Kunststoffstift als Marker in das berechnete Loch der Acrylplatte gesteckt worden war, erfolgte zur Kontrolle eine transversale T1-gewichtete 3D-FFE-Sequenz mit den gleichen Parametern wie zur dynamischen Untersuchung. Lag der Marker nicht exakt in der Schicht und Höhe der Läsion, so erfolgten eine Repositionierung des Markers und eine erneute Bildkontrolle.

2.3.2.3. Applikation der Markierungs-Spirale

Nach Sprühdesinfektion der Lochplatte wurde durch das für die Punktion als optimal ermittelte Loch der Acrylplatte eine sterile Aluminiumhülse eingebracht, die der sterilen Punktionsnadel als Führung diente und gleichzeitig die Sterilität des Punktionszugangs sicherte. Das MR-kompatible Markierungsset (MR-eye Brustlokalisationskanüle mit Lokalisierungsspirale, Fa. William Cook, Bjaeverskov, Dänemark) besteht aus einer 19,5 G-Koaxialkanüle mit Trokarspitze, einem Draht mit darauf gestreckt vormontierter Markierungsspirale und einem Platzierungsmandrin.

Die Markierungsspirale ist aus nicht ferromagnetischem Material gefertigt und zur besseren sonografischen Sichtbarkeit beschichtet.

Die Koaxialkanüle wurde senkrecht durch die Lochplattenbohrung bis zur berechneten Läsionstiefe in die Brust eingestochen und die korrekte Position mit einer erneuten transversalen T1-gewichteten 3D-FFE-Sequenz überprüft. Bei korrekter Nadelposition wurde die Spirale mit dem Platzierungsmandrin aus der Kanüle in das Brustgewebe freigesetzt, wo sie die gewundene Form annahm und sich dadurch verankerte.

Abschließend erfolgten T1-gewichtete 3D-FFE-Sequenzen in transversaler und sagittaler Orientierung zur Dokumentation der Spirallage in Relation zur suspekten Läsion.

2.4. Erhebung der MR-mammografischen Läsionsdaten

Die Auswertung der MRT-Untersuchungen erfolgte an einer Workstation (View Forum, Fa. Philips Medizin Systeme GmbH, Hamburg) mit einem für die MR-Mammografie optimierten Programm. Für die gleiche Schichtposition war damit eine simultane Darstellung von Originalbildern der T1-gewichteten 3D-FFE-Sequenz, eines Parameterbildes mit farbkodierter Darstellung der relativen Signalintensitätszunahme der angewählten post-KM-Aufnahme in Relation zu einer frei wählbaren Bezugsreihe, der dazugehörigen Subtraktionsbilder und der korrespondierenden Schicht aus der T2w-STIR-Sequenz oder, bei MR-Interventionen, einer Kontrollsequenz möglich. Mittels

ROI-Technik wurden interaktiv auf Aufnahmen der dynamischen T1w-Sequenz der diagnostischen MRM die Signalintensitäts-Zeit-Kurve berechnet und die absoluten und relativen Signalintensitäten grafisch sowie tabellarisch dargestellt. Der Läsionsdurchmesser wurde auf den T1w-Subtraktionsaufnahmen der Serie mit dem jeweiligen Signalmaximum der Läsion gemessen.

2.4.1. Interventionelle MR-Mammografie

Anhand der interventionellen MR-Mammografieaufnahmen erfolgte in der vorliegenden Arbeit die Identifikation und Lagebestimmung der jeweils markierten Läsion, um diese anschließend in der diagnostischen MRM retrospektiv aufsuchen und bewerten zu können. Der Abstand zwischen dem Rand des von der Markierungsspirale erzeugten Artefaktes und dem Rand der suspekten Läsion wurde zur Beurteilung der Genauigkeit der Läsionsmarkierung gemessen. (Abb.3)



Abbildung 3: Suspekte Läsion (roter Kreis) auf unsubtrahierter (linker Abbildungsteil) und subtrahierter (Mitte) T1w-Aufnahme nach KM-Gabe während der Intervention. Dokumentation der Spirallage exakt am lateralen Rand der Läsion bei noch liegender Platzierungskanüle (rechter Abbildungsteil).

2.4.2. Diagnostische MR-Mammografie

Auf den Subtraktionsbildern der diagnostischen MR-Mammografie wurden die in den Göttinger Score einfließenden morphologischen Kriterien Läsionsform (Form), Randbegrenzung (Begrenzung) und Kontrastmittel-Anreicherungsmuster (Homogenität) beurteilt und ein Punktwert zwischen 0 und 2 nach dem

von der Göttinger Arbeitsgruppe beschriebenen Schema zugeordnet (siehe Tab.3 auf Seite 25) (38).

Die Bewertung der dynamischen Kriterien initialer Signalintensitätsanstieg innerhalb der ersten 3 Minuten nach Beginn der Kontrastmittelapplikation und postinitialer Signalintensitäts-Zeit-Kurvenverlauf (postinitialer Signalverlauf) ab der 4. Minute bis zum Ende der Sequenz wurde mittels ROI-Technik vorgenommen. Dazu wurde manuell eine mindestens 5 Pixel große, runde oder ovale ROI so auf den Subtraktionsbildern in die Läsion platziert, dass der Bereich mit der stärksten Kontrastmittelaufnahme eingeschlossen, die Läsion umgebendes Gewebe und möglichst auch inhomogen kontrastmittelaufnehmende Läsionsbereiche aber nicht miterfasst wurden. Der erreichte Punktwert entsprechend dem von Fischer (38) beschriebenen Score (siehe Tab.3 auf Seite 25) wurde notiert.

Die Berechnung der dynamischen Parameter erfolgte nach folgenden Formeln:

- Initialer Signalanstieg [%] = $(\text{Signal}_{\text{post KM}} - \text{Signal}_{\text{nativ}}) : \text{Signal}_{\text{nativ}} \times 100$
- Postinitialer Signalverlauf [%] = $(\text{Signal}_{\text{MAXab4.min}} - \text{Signal}_{\text{MAX1.-3.min}}) : \text{Signal}_{\text{MAX1.-3.min}} \times 100$

Als kontinuierlicher Anstieg der Kurve im postinitialen Signalverlauf gilt ein Signalanstieg von >10%, ein Auswascheffekt (wash out) ab einem Signalabfall von >10% in Bezug auf das Signalintensitätsmaximum. Als plateauförmig wird ein Signalverlauf mit einer Signalintensitätsänderung von +/- 0 bis 10% bezeichnet.

Die Summe der Punktwerte jedes Einzelkriteriums ergab den Gesamtscorewert. Diesem wurde eine BI-RADS - Kategorie zugeordnet, um eine Dignitätseinschätzung der Läsion zu formulieren. Nach dem Vorschlag von Baum et al. entspricht ein Gesamtscorewert von 3 der BI-RADS - Kategorie 3, Scorewerte 4 und 5 der BI-RADS - Kategorie 4 und Scorewerte 6, 7 und 8 der BI-RADS - Kategorie 5 (6). Die Bewertung der Läsionen erfolgte im Konsens durch 2 Befunder (HM, KS), die ein bzw. mehr als 5 Jahre Erfahrung in der Beurteilung von MR-Mammografien hatten.

2.4.3. Beispiele für die Klassifikation nach dem Göttinger Score

2.4.3.1. Fallbeispiel für Göttinger Score 8

Eine 55-jährige Patientin ohne Mammakarzinom in der Anamnese mit unklarem Mammografiebefund links oben aussen zeigte in der MRM bei 8 Uhr eine Läsion mit starker initialer Kontrastmittelaufnahme (2 Punkte) und Auswaschphänomen in der postinitialen Phase (2 Punkte). Morphologisch fand sich ein sternförmiger Herd (1 Punkt) mit unscharfer Begrenzung (1 Punkt) und randständig betonter Kontrastmittelaufnahme (2 Punkte). Histologisch wurde eine fibröse Mastopathie mit sklerosierender Adenose nachgewiesen. Eine Kontroll-MRM 6 Monate nach offener Biopsie zeigte keinen suspekten Befund.

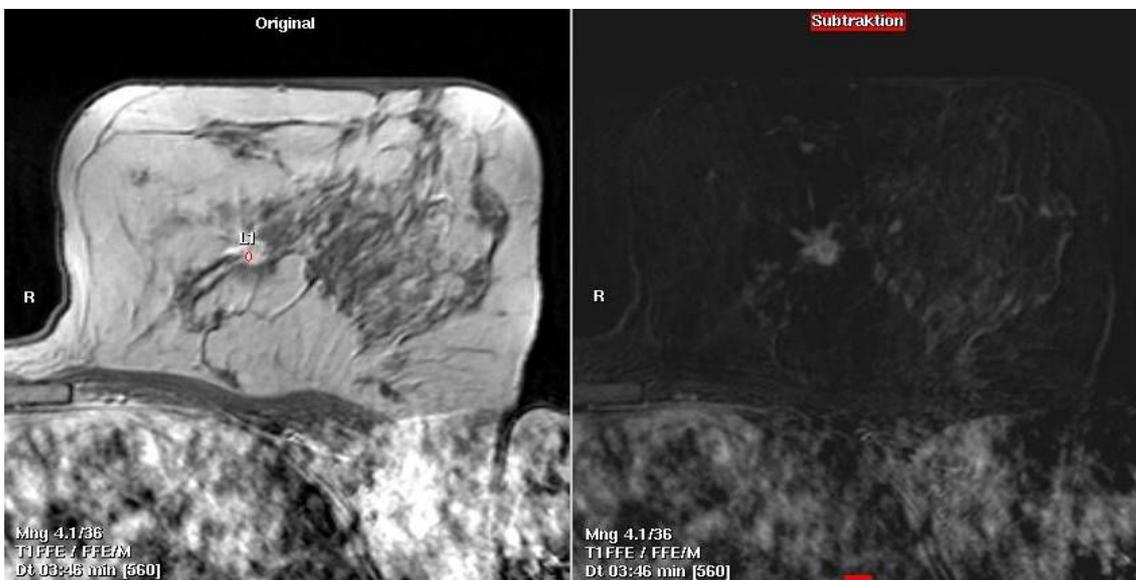


Abbildung 4: Fallbeispiel Göttinger Score 8: unsubtrahiertes T1w-Bild in der 4. Minute nach KM-Applikation mit ROI (links), korrespondierendes Subtraktionsbild (rechts)

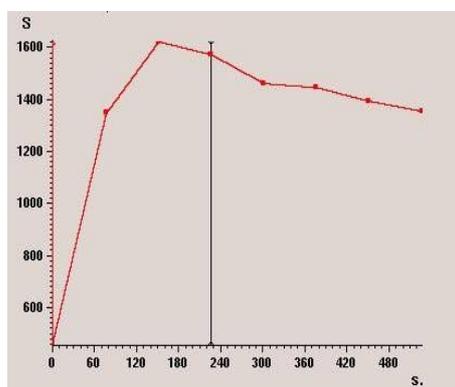


Abbildung 5: SI-Zeit-Kurve
Fallbeispiel Score 8 - Auswascheffekt

Tabelle 4: Fallbeispiel Göttinger Score 8

Morphologische Kriterien	Ausprägung	Punkte
Form	sternförmig	1
Begrenzung	unscharf	1
Anreicherungsmuster	randständig	2
Dynamische Kriterien		
initialer SI-Anstieg	193%	2
postinitialer SI-Verlauf	Auswascheffekt	2

2.4.3.2. Fallbeispiel für Göttinger Score 7

Die 49-jährige Patientin mit stanzbioptisch gesichertem Mammakarzinom zeigte in der MRM ipsilateral eine 13 mm große zusätzliche Läsion bei 3 Uhr, die nicht sonografisch nachvollziehbar war. Dieser MR-tomografisch markierte Herd war sternförmig konfiguriert (1 Punkt) mit partiell unscharfem Rand (1 Punkt) und inhomogener Kontrastmittelanreicherung (1 Punkt). Initial bestand ein Signalintensitätsanstieg von 380% (2 Punkte) und postinitial ein Auswascheffekt (2 Punkte). Histologisch fand sich ein 13 mm großes invasives duktulo-lobuläres Karzinom mit extensiver DCIS-Komponente. Wegen des bifokal multizentrischen Karzinombefalls wurde eine Mastektomie durchgeführt.

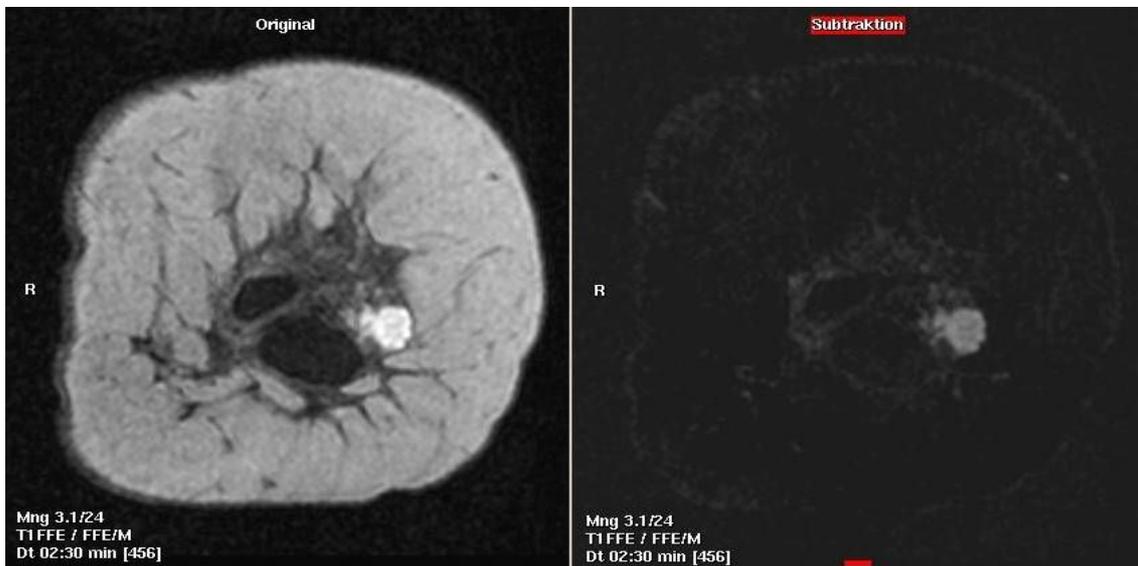


Abbildung 6: Fallbeispiel Göttinger Score 7: unsubtrahiertes T1w-Bild in der 3. Minute nach KM-Applikation (links), korrespondierendes Subtraktionsbild (rechts)

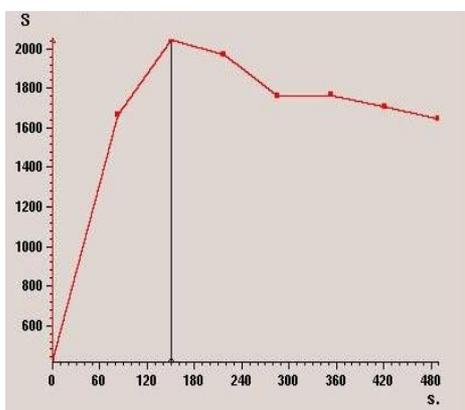


Abbildung 7: SI-Zeit-Kurve Fallbeispiel Score 7 - Auswascheffekt

Tabelle 5: Fallbeispiel Göttinger Score 7

Morphologische Kriterien	Ausprägung	Punkte
Form	sternförmig	1
Begrenzung	unscharf	1
Anreicherungsmuster	inhomogen	1
Dynamische Kriterien		
initialer SI-Anstieg	380%	2
postinitialer SI-Verlauf	Auswascheffekt	2

2.4.3.3. Fallbeispiel für Göttinger Score 6

Eine 62-jährige Patientin mit langjähriger Hormonersatztherapie erhielt wegen bds. sonografisch unklaren Herden ohne mammografisches Korrelat eine MRM. Eine dabei entdeckte 12 mm große Läsion rechts bei 8 Uhr war sonografisch nicht sichtbar und wurde deshalb MR-tomografisch markiert. Sie stellte sich morphologisch als homogen enhancender (0 Punkte), partiell unscharfer Herd (1 Punkt) mit spikulierter Form (1 Punkt) dar. Der maximale initiale Signalanstieg betrug 296% (2 Punkte) mit postinitialem Auswascheffekt (2 Punkte). Der markierte und durch die offene Biopsie primär im Gesunden resezierte Befund war histologisch ein 7 mm großes DCIS (DIN 2). Die initial sonografisch auffälligen Areale zeigten in der MRM kein KM-Enhancement.

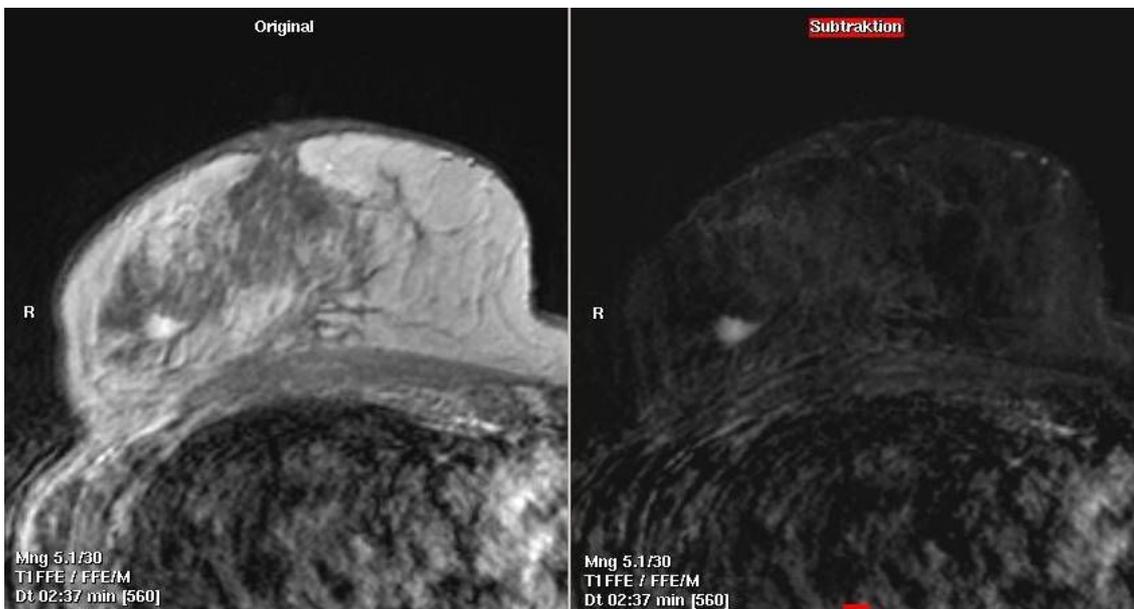


Abbildung 8: Fallbeispiel Göttinger Score 6: unsubtrahiertes T1w-Bild in der 3. Minute nach KM-Applikation (links), korrespondierendes Subtraktionsbild (rechts)

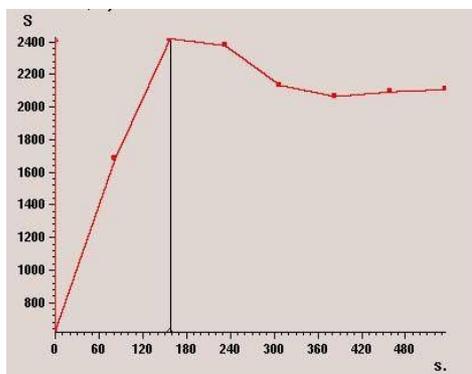


Abbildung 9: SI-Zeit-Kurve
Fallbeispiel Score 6 - Auswascheffekt

Tabelle 6: Fallbeispiel Göttinger Score 6

Morphologische Kriterien	Ausprägung	Punkte
Form	unregelmäßig	1
Begrenzung	unscharf	1
Anreicherungsmuster	homogen	0
Dynamische Kriterien		
initialer SI-Anstieg	296%	2
postinitialer SI-Verlauf	Auswascheffekt	2

2.4.3.4. Fallbeispiel für Göttinger Score 5

Bei einer 58-jährigen Frau wurde die präoperative MRM nach stanzbioptischer Sicherung eines mammografisch sichtbaren invasiv duktales Karzinoms durchgeführt. Dabei fand sich mit ca. 2 cm Distanz zum brustwandnah gelegenen Karzinom ein 10 mm durchmessender, bildgebend sonst okkult, runder (0 Punkte), scharf begrenzter (0 Punkte) Herd mit inhomogener Kontrastmittelaufnahme (1 Punkt). Die Auswertung der Kontrastmittel-Dynamik zeigte einen maximalen initialen Signalanstieg von 277% (2 Punkte) und einen postinitialen Auswascheffekt (2 Punkte). Histologisch wurde an der Spiralmarkierung ein Satellit des invasiv duktales Karzinoms mit 6 mm Durchmesser nachgewiesen. Die Patientin konnte bei bifokalem Befund durch erweiterte Segmentresektion brusterhaltend operiert werden.

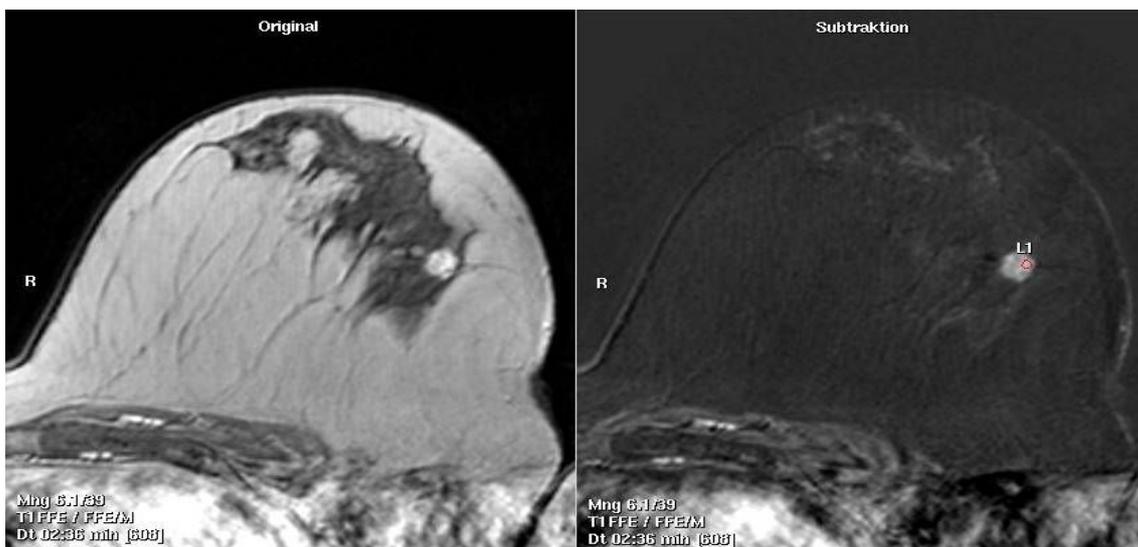


Abbildung 10: Fallbeispiel Göttinger Score 5: unsubtrahiertes T1w-Bild in der 3. Minute nach KM-Applikation (links), korrespondierendes Subtraktionsbild mit ROI in der Läsion L1 (rechts)

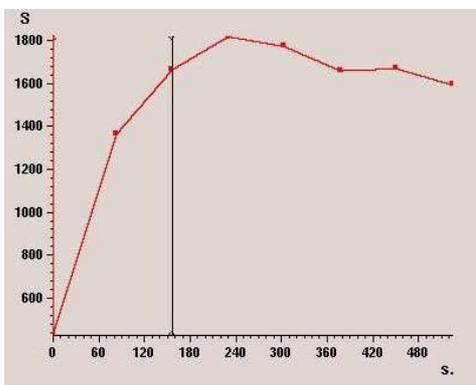


Abbildung 11: SI-Zeit-Kurve
Fallbeispiel Score 5 - Auswascheffekt

Tabelle 7: Fallbeispiel Göttinger Score 5

Morphologische Kriterien	Ausprägung	Punkte
Form	rund	0
Begrenzung	scharf	0
Anreicherungsmuster	inhomogen	1
Dynamische Kriterien		
initialer SI-Anstieg	277%	2
postinitialer SI-Verlauf	Auswascheffekt	2

2.4.3.5. Fallbeispiel für Göttinger Score 4

Bei der 55-jährigen Patientin war stanzbioptisch ein invasiv duktales Karzinom mit DCIS-Komponente rechts oben innen gesichert worden. Sie erhielt präoperativ eine MRM bei schwer beurteilbarer Mammografie mit disseminiertem Mikrokalk und sonografisch multiplen Zysten. Neben fleckigem Enhancement fand sich ipsilateral zum Karzinom eine Läsion mit unscharfem Rand (1 Punkt) und unregelmäßiger Form (1 Punkt) sowie homogener Kontrastmittelaufnahme (0 Punkte). Initial wurde ein maximaler Signalintensitätsanstieg von 60% (1 Punkt) und postinitial eine plateauförmige SI-Zeit-Kurve (1 Punkt) gefunden. Die Histologie an der spiralmarkierten Stelle zeigte lediglich eine fibröse Mastopathie mit apokriner Metaplasie. Es wurde eine BET durchgeführt.

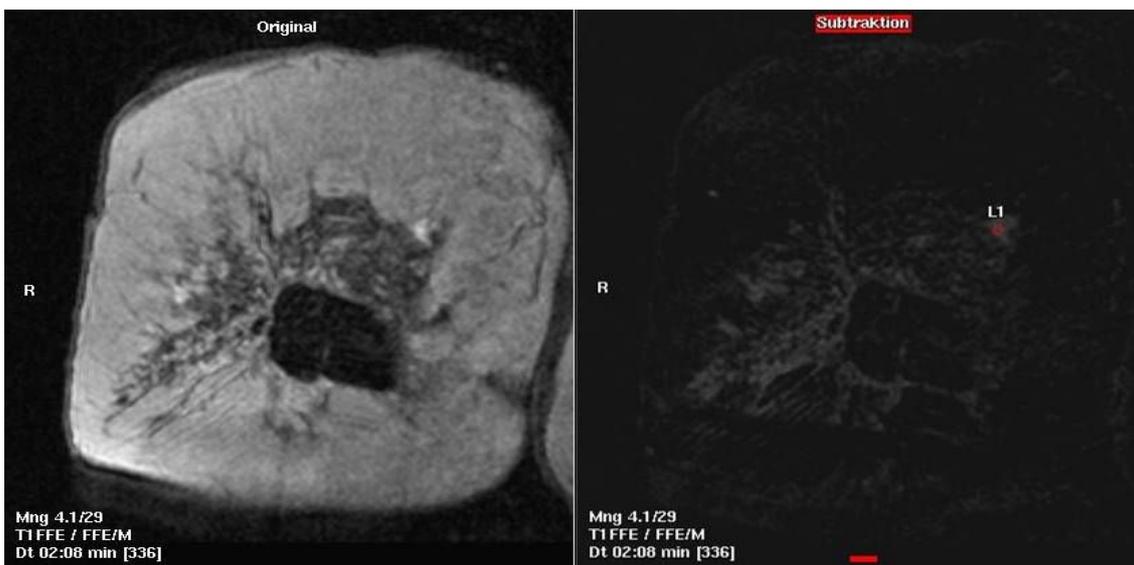


Abbildung 12: Fallbeispiel Göttinger Score 4 - unsubtrahiertes T1w-Bild in der 3. Minute nach KM-Applikation (links) und Subtraktionsbild mit ROI in der Läsion L1 (rechts)

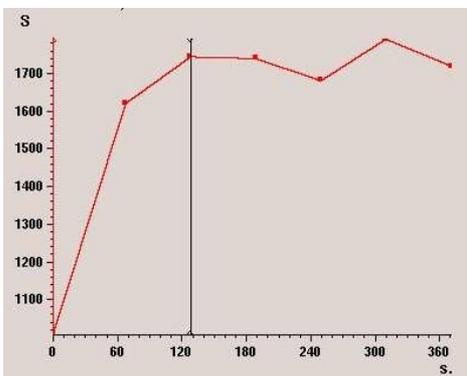


Abbildung 13: SI-Zeit-Kurve Fallbeispiel Göttinger Score 4 - Plateau

Tabelle 8: Fallbeispiel Göttinger Score 4

Morphologische Kriterien	Ausprägung	Punkte
Form	unregelmäßig	1
Begrenzung	unscharf	1
Anreicherungsmuster	homogen	0
Dynamische Kriterien		
initialer SI-Anstieg	60%	1
postinitialer SI-Verlauf	plateauförmig	1

2.5. Histologische Sicherung der Diagnose

Die MR-tomografisch an der suspekten Läsion platzierte Spirale wurde am Operationstag mit einem 19,5 G-Markierungsdraht (Somatex Lokalisations-Set; Fa. Medical Technologies GmbH, Teltow) meist unter sonografischer, selten unter rein mammografischer Kontrolle markiert. Zur Lagedokumentation und Orientierung für den Operateur wurden in allen Fällen Mammografieaufnahmen in cranio-caudaler und medio-lateraler Projektion angefertigt (Abb.14). Durch Präparateradiografieaufnahmen (Abb.15) wurde intraoperativ die korrekte Entfernung der Markierungsspirale überprüft.

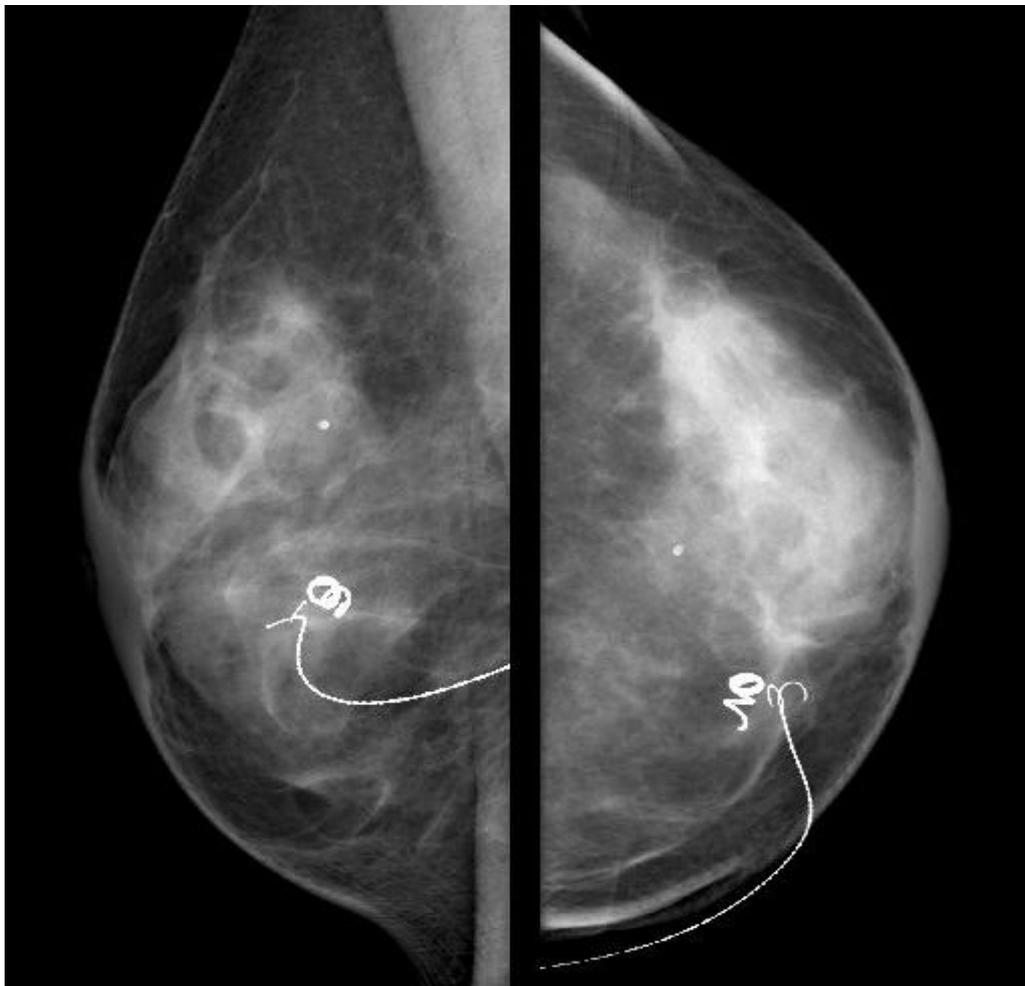


Abbildung 14: Mammografie zur präoperativen Dokumentation der Lage von MR-tomografisch platzierter Markierungsspirale und sonografisch gesteuert eingebrachtem Markierungsdraht in medio-lateraler (linker Bildteil) und cranio-caudaler (rechter Bildteil) Projektion. Die Läsion ist in der Mammografie nicht sichtbar.

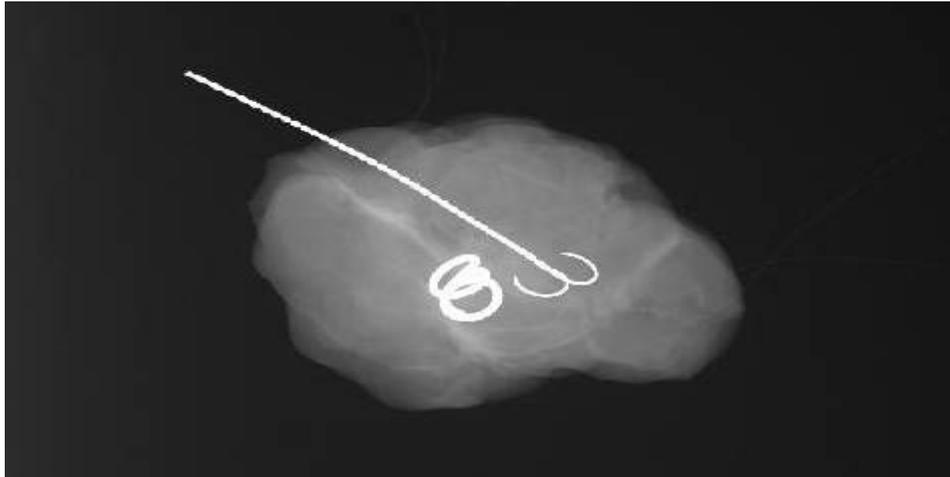


Abbildung 15: Präparateradiografie des Falls aus Abbildung 14

Die histologische Aufarbeitung erfolgte am Pathologischen Institut der Universität Tübingen (Leiter: Prof. Dr. med. Bültmann). Nach Entfernung der Markierungsspirale wurden die Präparate formalinfixiert lamelliert (ca. 3 mm dicke Scheiben) und dokumentiert, welche Lamellen die Markierungsspirale enthielten. Nach Paraffineinbettung wurden Schnitte mit 500 – 700 µm Dicke angefertigt. Alle Präparate wurden mit Hämatoxylin-Eosin-Färbung untersucht. Bei unklaren Befunden erfolgten immunhistochemische Färbungen und bei malignen Befunden außerdem die Bestimmung des Östrogen- und Progesteronrezeptorstatus sowie die Expression des Herzeptin-Onkogens. Für die vorliegende Arbeit wurde der im KIS gespeicherte schriftliche Originalbefund gesichtet und die Artdiagnose und Dignität des im Bereich der erwähnten Markierungsspirale nachgewiesenen Gewebes notiert. Außerdem wurde erfasst, ob in der gleichen oder kontralateralen Brust synchron ein maligner Tumor diagnostiziert worden war. Die elektronisch einsehbare Historie der pathologischen Vorbefunde und die klinischen Angaben zur MR-Mammografie wurden zur Erfassung metachroner Brustmalignome genutzt. Angaben zur Nachbeobachtung der biopsierten Läsion wurden aus den im RIS dokumentierten Folgeuntersuchungen (MR-Mammografie, Röntgen-Mammografie, Sonografie) entnommen.

2.6. Statistische Auswertung

Der positive Vorhersagewert (positive predictive value = ppv) bzw. der negative Vorhersagewert (negative predictive value = npv) werden nach folgenden Formeln berechnet:

- $ppv = \text{richtig positive Aussagen} / (\text{richtig} + \text{falsche positive Aussagen})$
- $npv = \text{richtig negative Aussagen} / (\text{richtig} + \text{falsch negative Aussagen})$

Sensitivität und Spezifität ergeben sich aus den folgenden Formeln:

- $\text{Sensitivität} = \text{richtig positiv} / (\text{richtig positiv} + \text{falsch negativ})$
- $\text{Spezifität} = \text{richtig negativ} / (\text{richtig negativ} + \text{falsch positiv})$

Richtig positiv bedeutet, es war ein maligner Befund in der MRM diagnostiziert worden, der sich auch in der histologischen Untersuchung bestätigt hatte. Richtig negativ sind Fälle, die in der MRM als benigne eingestuft worden waren und das histologische Ergebnis ebenfalls benigne war. Wenn eine Läsion in der MRM als maligne bewertet worden war und histologisch eine benigne Diagnose gefunden wurde, handelte es sich um einen falsch positiven Befund. Als falsch negativ wurde ein Befund gewertet, wenn ein benigner Befund in der MRM diagnostiziert worden war und die Histologie eine maligne Diagnose ergeben hatte.

In der Studienpopulation waren mit den Scorestufen 3 bis 8 nur Fälle vorhanden, die als malignitätsverdächtig eingestuft und deshalb offen biopsiert worden war. Fälle, die als benigne bewertet worden waren, also den Scorestufen 1 oder 2 zuzuordnen waren, kamen in dieser Studie nicht vor, da bei solchen Läsionen keine histologische Sicherung erfolgt war. Die Berechnung der Sensitivität und Spezifität des Gesamtscores ist dadurch aber nicht möglich, denn es gibt keine Aussage zu richtig negativen Fällen.

Der ppv für Malignität wurde für das Verfahren der MRT-gesteuerten Markierung bestimmt als Zahl der markierten malignen Fälle dividiert durch die Gesamtzahl markierter, suspekter Läsionen.

Für die Stufen des Göttinger Scores, die Scoreeinkriterien und für die BI-RADS - Kategorien wurde der ppv jeweils als Zahl der malignen Fälle dividiert durch die Gesamtzahl der Fälle pro Scorestufe, pro Merkmalsausprägung der Scoreeinkriterien bzw. pro BI-RADS - Kategorie berechnet.

Für die Prüfung der Korrelation gegenüber der histologisch gesicherten Dignität fand der Chi-Quadrat-Test für unabhängige Variablen Anwendung. Bei Fallzahlen <5 in mehr als 20% der Zellen der Kontingenztabellen wurde Fisher's exakt-Test eingesetzt. Ein p-Wert von <0,05 wurde als signifikant gewertet.

Die Berechnung erfolgte für die Parameter Läsionsgröße, Patientinnenalter, Mammakarzinom-Anamnese, relative Signalintensität in der T2w-STIR-Sequenz, Göttinger-Score, Einzelkriterien des Göttinger Scores (Form, Begrenzung, Homogenität der KM-Aufnahme, initialer Signalintensitätsanstieg, postinitialer Signalintensitäts-Zeit-Kurvenverlauf) und für die BI-RADS - Kategorien.

Mit multipler logistischer Regression wurde aus den Einzelparametern des Göttinger Scores und den möglichen Kombinationen ihrer Merkmalsausprägungen über die Bestimmung der p-Werte die aussagefähigste Parameterkombination und für diese die Odds Ratio ermittelt.

Für die statistische Auswertung wurde das Programm JMP Version 6.0.3 (SAS Institute, Cary, NC, USA) verwendet.

3. Ergebnisse

3.1. Beschreibung der Studienpopulation

3.1.1. Ein- und Ausschlusskriterien

Im Zeitraum vom 1.8.2002 bis 31.12.2005 wurden im Brustzentrum der Universitätsklinik Tübingen 211 MRT-gesteuerte Läsionsmarkierungen vorgenommen, von denen in 100 Fällen komplette Daten der diagnostischen MRM und der Histologie (ohne vorherige neoadjuvante Chemo- oder Hormontherapie) vorhanden waren und damit in der vorliegenden Studie ausgewertet werden konnten. Gründe für den Ausschluss der übrigen 111 Fälle sind mit der jeweiligen Anzahl in Tabelle 9 aufgeführt.

Tabelle 9: Häufigkeit der Ausschlussgründe für die Auswertung der MRT-Markierung

Ausschlussgrund	Fallzahl
neoadjuvante Therapie vor histologischer Sicherung des markierten Befundes	29
kein histologischer Befund wegen auswärtiger Operation	5
Markierung abgebrochen	8
keine diagnostische MRM zur retrospektiven Bewertung verfügbar (in auswärtigem Institut durchgeführt oder nicht im PACS aufrufbar)	57
diagnostische MRM erst nach stereotaktischer Vakuumbiopsie der Läsion erfolgt	1
unsichere Korrelation von Befunden in diagnostischer MRM – Histologie – Markierungs-MRT	11

Die Umstände, die zum Abbruch der Markierungsprozedur führten, sind in Kapitel 3.3.2. näher beschrieben.

3.1.2. Altersverteilung und Läsionsanzahl

Es wurden Daten von 86 Patientinnen mit einem Alter zum Zeitpunkt der diagnostischen MRM von 33 bis 80 Jahren (Median 52 Jahre) erhoben. Bei 12 Frauen gingen je 2 Läsionen und bei einer Frau 3 Läsionen in die Auswertung ein, so dass insgesamt 100 Läsionen (im Folgenden auch als Indexläsionen oder Fälle bezeichnet) ausgewertet wurden.

Die meisten Markierungen nur MRT-sichtbarer Mammaläsionen erfolgten in den Altersklassen der 40-49 und 50-59jährigen Frauen (Abb.16). In nur zwei Fällen waren die Patientinnen 70 Jahre oder älter. Wie aus Abb.16 ebenfalls erkennbar ist, stieg die Häufigkeit maligner Diagnosen mit dem Patientinnenalter bis zur Altersklasse der 70-79jährigen Frauen an. Zwischen Patientinnenalter und Malignität der Läsion wurde jedoch mit Hilfe des Pearson Chi-Quadrat-Testes kein signifikanter Zusammenhang gefunden ($p=0,1$).

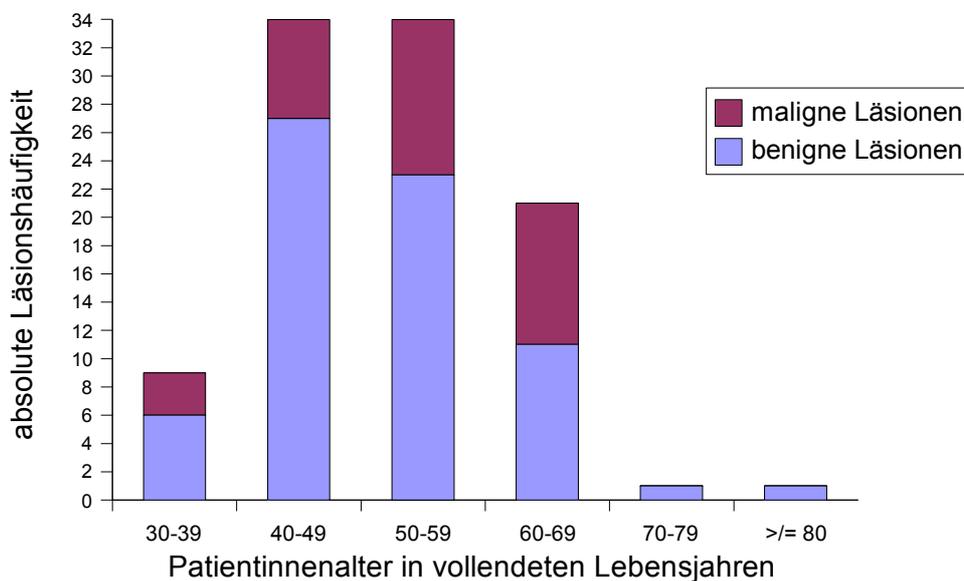


Abbildung 16: Häufigkeit maligner und benigner Läsionen je Altersklasse

3.1.3. Fallzahlen nach Indikationsgruppen

Eine Übersicht über die Läsionshäufigkeiten und Malignomraten je nach Indikation zur MR-Mammografie findet sich in Tabelle 10 und Abbildung 17.

Bei 9 Patientinnen mit 10 Läsionen wurde die diagnostische MRM zum Rezidivausschluss nach brusterhaltender Therapie durchgeführt. Zum präoperativen Staging bei bereits gesichertem Karzinom erfolgte bei 33 Patientinnen mit 41 ausgewerteten Läsionen die MRT-Diagnostik. Unklare konventionelle Bildgebung wie Ein-Ebenenbefund in der Mammografie, unsicherer sonografischer Befund bei mammografisch dichter Brust, nicht gelungene Galaktografie bei blutiger Mamillensekretion oder Tastbefund ohne bzw. mit unsicherem Korrelat in der Mammografie und Sonografie führten bei 37 Patientinnen mit 41 Läsionen zur diagnostischen MRM. Bei 5 Patientinnen mit 6 Läsionen wurde ein BI-RADS 3 - Befund einer MRT-Voruntersuchung kontrolliert, und bei 2 Patientinnen mit CUP-Syndrom erfolgte die MRM zur Primärtumorsuche bei bekannter axillärer bzw. infraclaviculärer Lymphknotenmetastase. Hochrisikopatientinnen mit nachgewiesener Mutationen des BRCA-1 bzw. BRCA-2 oder anderweitigem Verdacht auf ein genetisch bedingt erhöhtes Brustkrebsrisiko kamen in der untersuchten Population nicht vor.

Die höchste Malignomrate bei ausschließlich MRT-sichtbaren Läsionen wurde beim CUP-Syndrom (100% bei 2/2 Fällen) und die niedrigste bei Verlaufskontrollen von BI-RADS 3 - Befunden aus MRT-Voruntersuchungen (17% bei n=1 von 6 Fällen) gefunden.

Tabelle 10: Läsionshäufigkeiten und Malignomraten je nach Indikation zur MR-Mammografie

Indikation	Anzahl Patientinnen	Gesamtzahl Läsionen	Anzahl maligner Läsionen	Malignomrate in %
Rezidivausschluss nach BET	9	10	3	30
präoperatives Staging	33	41	9	22
unklare konventionelle Bildgebung	37	41	16	39
Primärtumorsuche bei CUP-Syndrom	2	2	2	100
Kontrolle BI-RADS 3 MRT-Vorbefund	5	6	1	17
Summe	86	100	31	31

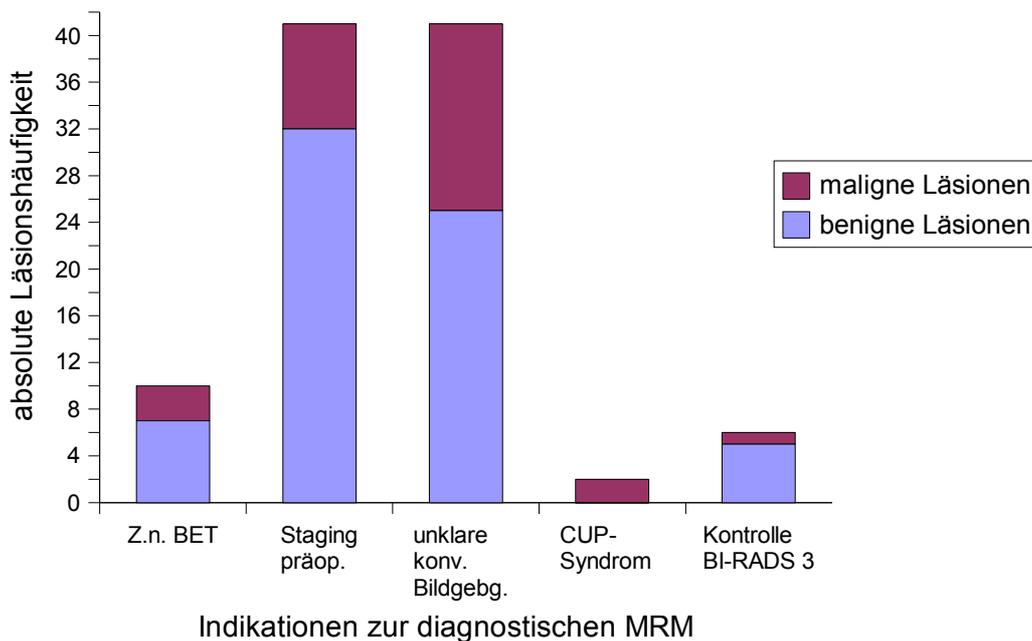


Abbildung 17: Häufigkeit maligner und benigner nur MRT-sichtbarer Läsionen abhängig von der Indikation zur MRM

3.1.4. Häufigkeit synchroner und metachroner Mammakarzinome

Die Verwendung der Begriffe synchrones und metachrones Mammakarzinom bezieht sich im Rahmen dieser Studie jeweils auf die inzidentelle MRT-markierte Indexläsion. Unabhängig von der Dignität dieser Indexläsion ist mit synchronem Mammakarzinom ein an einer anderen Lokalisation als der markierten Läsion im gleichen Zeitraum neu entdecktes, histologisch gesichertes Mammakarzinom gemeint. Dieses konnte ipsilateral oder kontralateral zu der MRT-markierten Indexläsion liegen.

Tabelle 11 gibt die Häufigkeit maligner und benigner Diagnosen der markierten Läsionen in Bezug auf die Mammakarzinom-Anamnese wider.

65 der insgesamt 100 MRT-markierten Läsionen fanden sich bei 63 Patientinnen mit einem synchronen Mammakarzinom. Bei 17 Patientinnen (27% der Patientinnen mit synchronen Karzinomen) waren diese Läsionen (n=19) maligne. 4 dieser Malignome waren okkulte kontralaterale Karzinome. Die im MRT zusätzlich erkannten ipsilateralen Malignome bedeuteten für 5 Patientinnen einen multifokalen und für 9 einen multizentrischen Karzinombefund. Bei 6 Frauen war statt einer initial erwogenen BET eine Mastektomie durchgeführt worden. In den übrigen Fällen war eine erweiterte Resektion en bloc mit dem bereits bekannten Karzinom (5 Patientinnen) oder die Resektion eines weiteren Mammasegmentes (3 Patientinnen) erfolgt. Das T-Stadium nach der TNM-Klassifikation änderte sich durch die zusätzlich entdeckten Karzinome nicht.

Bei 15 Fällen war ein Mammakarzinom aus der Vorgeschichte der Patientin bekannt (metachron), wobei 3 Fälle ipsilateral und 12 kontralateral lokalisiert waren. Bei 20 Läsionen von 18 Patientinnen war weder aktuell noch aus der Anamnese ein Mammakarzinom bekannt. Eine dieser Patientinnen hatte aber eine bereits gesicherte axilläre Lymphknotenmetastase, und die MRM zeigte den gesuchten Primärtumor.

Tabelle 11: Absolute Häufigkeit maligner und benigner Diagnosen der markierten Läsionen in Bezug auf die Mammakarzinom-Anamnese

Mammakarzinom außer MRT-markierte Läsion	markierte Läsionen gesamt	markierte Läsion benigne	markierte Läsion maligne
synchron ipsilateral	38	23	15
synchron kontralateral	27	23	4
metachron ipsilateral	3	1	2
metachron kontralateral	12	10	2
synchron	65	46	19
metachron	15	11	4
ipsilateral	41	24	17
kontralateral	39	33	6
aktuell oder in der Vorgeschichte vorhandenes Mammakarzinom	80	57 (71%)	23 (29%)
keine Mammakarzinomanamnese	20	12 (60%)	8 (40%)

Die relative Häufigkeit maligner Befunde bei inzidentellen Läsionen war in der Patientinnengruppe mit negativer Mammakarzinom-Anamnese etwas höher als in der Gruppe mit syn- oder metachronem Mammakarzinom (40% versus 29%).

Der p-Wert im Pearson Chi-Quadrat-Test von 0,07 zeigte keinen signifikanten Zusammenhang zwischen dem gleichzeitigen oder früheren Auftreten eines Mammakarzinoms und Malignität einer neu entdeckten, nur MR-tomografisch sichtbaren Läsion.

3.1.5. Histologie der untersuchten Läsionen

Die ausschließlich MRT-sichtbaren Läsionen im hier untersuchten Kollektiv waren in 31% der Fälle maligne (n=31 von 100 Läsionen).

3.1.5.1. Histologisch maligne Befunde

Die 31 malignen Befunde wurden bei 29 Patientinnen (34% aller Patientinnen) gefunden. 2 Frauen hatten je 2 nur MRT-sichtbare Mammakarzinome, eine davon bilateral.

Es handelte sich um n=22 (71% der Malignome) invasive Karzinome und n=9 (29% der Malignome) reine DCIS (DIN 1c bis DIN 3). Bei den invasiven Karzinomen handelte es sich um n=9 duktale Karzinome (davon n=4 mit DCIS-Komponente), n=5 duktulo-lobuläre Karzinome (davon n=3 mit DCIS-Komponente), n=5 lobuläre, n=2 tubuläre und n=1 muzinöses Karzinom (Abb.18).

Nach der TNM-Klassifikation wurde ein Tumor im Stadium pT2 entdeckt, während die restlichen 21 invasiven Karzinome dem Stadium pT1 (pT1a n=2; pT1b n=10; pT1c n=9) zuzuordnen waren. Unter den DCIS war ein Fall, der sich als Morbus Paget manifestierte.

Bei 8 von 33 Patientinnen (24%) mit bereits vor der MRM gesichertem Mammakarzinom fanden sich zusätzliche maligne nur MRT-sichtbare Läsionen. Bei zwei Frauen waren diese kontralateral lokalisiert.

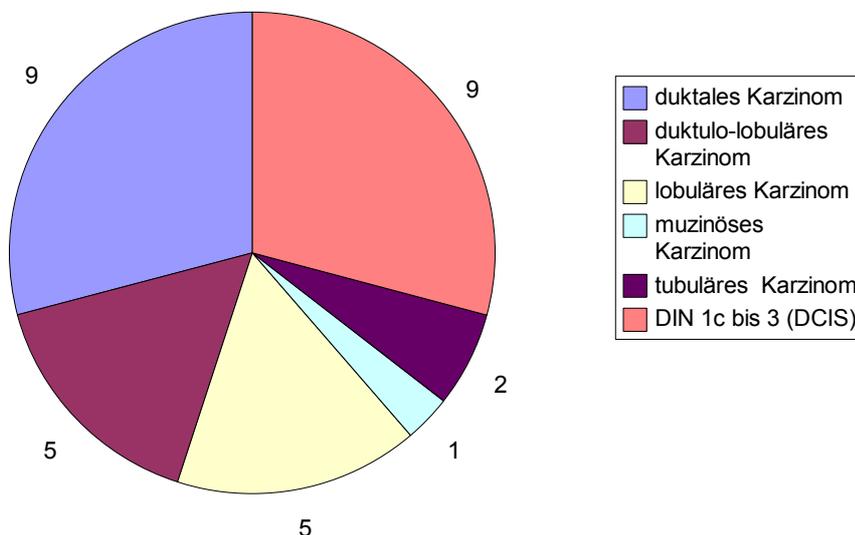


Abbildung 18: Absolute Häufigkeit maligner Diagnosen bei n=31 Läsionen von n=100 ausschließlich MRT-detektierten Mammaläsionen

3.1.5.2. Histologisch benigne Befunde

Die benignen Diagnosen wurden in 5 Kategorien unterteilt, deren zugeordnete Entitäten und die gefundenen Häufigkeiten in Tab.12 und Abb.19 aufgeführt sind.

Die häufigsten benignen Läsionen waren mit n=41 (70%) proliferative nicht tumoröse Mammaveränderungen, worunter sich n=9 Risikoläsionen wie ADH, LIN und radiäre Narbe fanden.

Tabelle 12: Absolute Häufigkeit der benignen histologischen Diagnosen

Kategorie	Entität	Häufigkeit
benigne Tumoren	• Fibroadenom	3
	• Papillom	4
	gesamt	7
proliferative, nicht tumoröse Läsionen	• UDH (usual ductal hyperplasia)	13
	• DIN 1a (ductal intraepithelial neoplasia - flat type)	2
	• DIN 1b (ductal intraepithelial neoplasia) = ADH (atypical ductal hyperplasia)	4
	• ULH (usual lobular hyperplasia)	1
	• LIN (lobular intraepithelial neoplasia)	2
	• radiäre Narbe	3
	• sklerosierende Adenose (mit/ohne fibrös-zystische Mastopathie)	16
	gesamt	41
nicht proliferative, nicht tumoröse Läsionen	• fibröse, fibrös-zystische Mastopathie (ohne zusätzliche sklerosierende Adenose)	16
	• Fibrose	2
	gesamt	18
Entzündung	• Galaktophoritis	2
sonstige benigne Befunde	• Lymphknoten	1

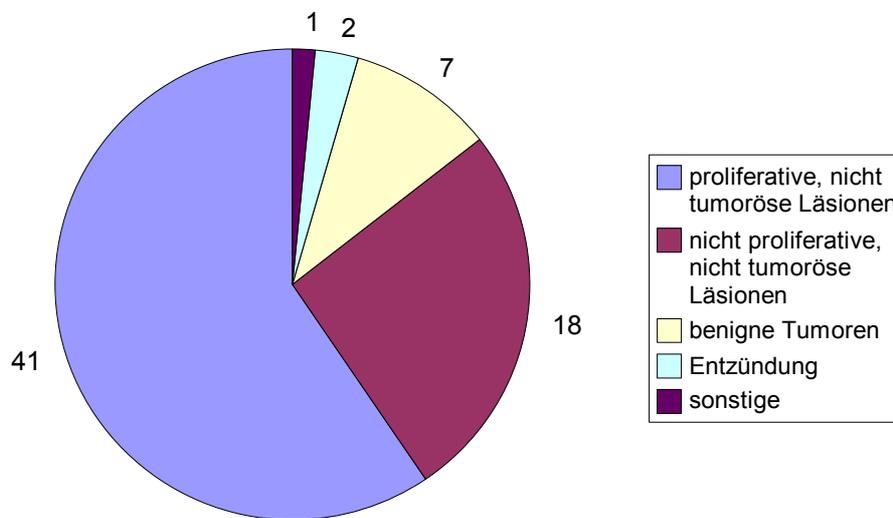


Abbildung 19: Absolute Häufigkeit benigner Diagnosen bei n=69 Läsionen von n=100 ausschließlich MRT-detektierten Mammaläsionen

3.1.6. Größe der markierten Befunde

Die im Bild der diagnostischen MRM gemessene Größe der MR-tomografisch markierten Befunde betrug zwischen 4 und 67 mm (Median 8 mm; Mittelwert 12,3 mm; Standardabweichung $S = 11,42$ mm).

Die benignen Läsionen hatten einen Durchmesser von 4 bis 40 mm (Median 8 mm; Mittelwert 10,5 mm; Standardabweichung $S = 7,29$ mm).

Der Durchmesser der malignen Läsionen betrug 5 bis 67 mm (Median 9,5 mm; Mittelwert 16,4 mm; Standardabweichung $S = 16,86$ mm). Die reinen DCIS hatten eine Größe von 5 bis 50 mm (Median 12 mm; Mittelwert 21 mm).

Da die Werte für die Läsionsgröße eine logarithmische Normalverteilung aufwiesen, wurde der Chi-Quadrat-Test für die logarithmierten Messwerte angewendet. Dabei konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen steigender Läsionsgröße und Malignität festgestellt werden ($p < 0,05$).

3.2. MR-tomografische Läsionsbeurteilung

3.2.1. Verteilungsmuster der Anreicherungen in der Brust

Von den 100 Läsionen stellten sich 84 als herdförmige und 14 als nicht herdförmige Kontrastmittelanreicherungen dar. Das Anreicherungsmuster der 14 nicht herdförmigen Läsionen war duktal (n=1), segmental (n=6) oder regional (n=7). Von den nicht herdförmigen Läsionen waren 8 benigne und 6 maligne. 5 dieser 6 Malignome waren entweder reine DCIS oder hatten DCIS-Anteile bei einem invasiven Karzinom und stellten sich als segmentale Anreicherung dar. Ein ca. 4 cm großes invasiv duktales Karzinom in Form disseminierter Einzelläsionen imponierte als regionale Anreicherung.

3.2.2. Auswertung der Göttinger Score - Einzelkriterien

Alle 100 Läsionen wurden nach dem Göttinger Score klassifiziert.

Den folgenden modifizierten Kontingenztabellen (Tab.13 bis Tab.17) sind die absoluten und relativen Häufigkeiten der Merkmalsausprägungen für die Einzelkriterien des Göttinger Scores zu entnehmen. Der Prozentsatz in Position (a) der Tabellenzellen bezieht sich auf die Spaltensumme als Grundwert und gibt an, mit welcher relativen Häufigkeit die benignen bzw. malignen Läsionen die jeweilige Merkmalsausprägung aufwiesen. Der Prozentsatz in Position (b) der Tabellenzellen bezieht sich auf die Zeilensumme als Grundwert und ist damit der Vorhersagewert für Malignität der jeweiligen Merkmalsausprägung. In der Spalte der benignen Befunde ist dies der negative und in der Spalte der malignen Befunde der positive Vorhersagewert.

Tabelle 13: Modifizierte Kontingenztabelle für das Scorekriterium Läsionsform

(a)% bedeutet Prozentsatz in Bezug auf Spaltensumme
 (b)% bedeutet Prozentsatz in Bezug auf Zeilensumme = npv für Malignität bei benignen Läsionen und ppv für Malignität bei malignen Läsionen
 Scorepunktwert 0 steht für rund, oval, polygonal, linear
 Scorepunktwert 1 steht für sternförmig, spikuliert, dendritisch

Anzahl (a)%	benigne		maligne		Zeilensumme
	(b)% Läsionen	Läsionen	Läsionen	Läsionen	
Scorepunktwert 0	43		12		55
	62,3	78,2	38,7	21,8	
Scorepunktwert 1	26		19		45
	37,7	57,8	61,3	42,2	
Spaltensumme	69		31		100

Tabelle 14: Modifizierte Kontingenztabelle für das Scorekriterium Läsionsbegrenzung

(a)% bedeutet Prozentsatz in Bezug auf Spaltensumme
 (b)% bedeutet Prozentsatz in Bezug auf Zeilensumme = npv für Malignität bei benignen Läsionen und ppv für Malignität bei malignen Läsionen
 Scorepunktwert 0 steht für scharf begrenzt
 Scorepunktwert 1 steht für unscharf begrenzt

Anzahl (a)%	benigne		maligne		Zeilensumme
	(b)% Läsionen	Läsionen	Läsionen	Läsionen	
Scorepunktwert 0	31		11		42
	44,9	73,8	35,5	26,2	
Scorepunktwert 1	38		20		58
	55,1	65,5	64,5	34,5	
Spaltensumme	69		31		100

Tabelle 15: Modifizierte Kontingenztabelle für das Scorekriterium Homogenität

(a)% bedeutet Prozentsatz in Bezug auf Spaltensumme
 (b)% bedeutet Prozentsatz in Bezug auf Zeilensumme = npv für Malignität bei benignen Läsionen und ppv für Malignität bei malignen Läsionen
 Scorepunktwert 0 steht für homogene oder septierte KM-Anreicherung
 Scorepunktwert 1 steht für inhomogene KM-Anreicherung
 Scorepunktwert 2 steht für randständige/ringförmige KM-Anreicherung

Anzahl (a)%	benigne Läsionen		maligne Läsionen		Zeilensumme
	(b)%				
Scorepunktwert 0	41		11		52
	59,4	78,8	35,5	21,2	
Scorepunktwert 1	23		18		41
	33,3	56,1	58,1	43,9	
Scorepunktwert 2	5		2		7
	7,3	71,4	6,4	28,6	
Spaltensumme	69		31		100

Tabelle 16: Modifizierte Kontingenztabelle für das Scorekriterium initialer Signalintensitätsanstieg

(a)% bedeutet Prozentsatz in Bezug auf Spaltensumme
 (b)% bedeutet Prozentsatz in Bezug auf Zeilensumme = npv für Malignität bei benignen Läsionen und ppv für Malignität bei malignen Läsionen
 Scorepunktwert 0 steht für <50% initialer SI-Anstieg
 Scorepunktwert 1 steht für 50 bis 100% initialer SI-Anstieg
 Scorepunktwert 2 steht für >100% initialer SI-Anstieg

Anzahl (a)%	benigne Läsionen		maligne Läsionen		Zeilensumme
	(b)%				
Scorepunktwert 0	0		0		0
Scorepunktwert 1	2		2		4
	2,9	50,0	6,5	50,0	
Scorepunktwert 2	67		29		96
	97,1	69,8	93,5	30,2	
Spaltensumme	69		31		100

Tabelle 17: Modifizierte Kontingenztabelle für das Scorekriterium postinitialer Signalintensitäts-Zeit-Kurvenverlauf

(a)% bedeutet Prozentsatz in Bezug auf Spaltensumme
 (b)% bedeutet Prozentsatz in Bezug auf Zeilensumme = npv für Malignität bei benignen Läsionen und ppv für Malignität bei malignen Läsionen
 Scorepunktwert 0 steht für kontinuierlich steigende Signalintensität
 Scorepunktwert 1 steht für plateauförmige SI-Zeit-Kurve
 Scorepunktwert 2 steht für Auswascheffekt

Anzahl (a)%	benigne		maligne		Zeilensumme
	(b)%	Läsionen	Läsionen		
Scorepunktwert 0		10	1		11
		14,5	90,9	3,2	
Scorepunktwert 1		22	11		33
		31,9	66,7	35,5	
Scorepunktwert 2		37	19		56
		53,6	66,1	61,3	
Spaltensumme		69	31		100

Tabelle 18: Zusammenfassung: Absolute Häufigkeit der Merkmalsausprägungen für jedes Scorekriterium gegliedert nach benignen und malignen Diagnosen und jeweiliger ppv für Malignität

Scorekriterium	Punkt-wert	benigne Befunde	maligne Befunde	Fallzahl gesamt	ppv
Läsionsform	0	43	12	55	21,8 %
	1	26	19	45	42,2 %
Läsionsbegrenzung	0	31	11	42	26,2 %
	1	38	20	58	34,5 %
Homogenität	0	41	11	52	21,1 %
	1	23	18	41	43,9 %
	2	5	2	7	28,6 %
initialer Signalintensitätsanstieg	0	0	0	0	0
	1	2	2	4	50,0 %
	2	67	29	96	30,2 %
Signalintensitäts-Zeit-Kurvenverlauf	0	10	1	11	9,1 %
	1	22	11	33	33,3 %
	2	37	19	56	33,9 %

Bei isolierter Betrachtung der Scoreeinzelkriterien zeigte der Pearson-Chi-Quadrat-Test nur für das Kriterium „Form“ einen signifikanten Zusammenhang mit Malignität der Läsion ($p < 0,05$). Die Odds Ratio zwischen Punktwert 0 (benigne Zeichen) und 1 (suspekte Zeichen) für dieses Kriterium betrug 2,6 (95%-Konfidenzintervall 1,1 bis 6,2).

Tabelle 19: p-Werte des Chi-Quadrat-Testes für den Zusammenhang zwischen Merkmalsausprägungen der Einzelkriterien des Göttinger Scores und Malignität

Scorekriterium	p-Wert (Chi-Quadrat-Test)
Form	0,03
Begrenzung	0,37
Anreicherungsmuster	0,06
initialer Signalintensitätsanstieg	0,40
postinitialer Signalintensitäts-Zeit-Kurvenverlauf	0,25

Alle Einzelmerkmale des Göttinger Scores mit den möglichen Kombinationen der Merkmalsausprägungen wurden mittels multipler logistischer Regression in einem statistischen Stufenmodell hinsichtlich der Wahrscheinlichkeit für Malignität untersucht. Dabei ergab sich nur für die Merkmalskombination „Homogenität“ und „postinitialer Signalintensitäts-Zeit-Kurvenverlauf“ ein signifikanter Zusammenhang mit Malignität, dies aber nur, wenn die Merkmalsausprägung mit Punktwert 0 den Punktwerten >0 , also 1 und 2 zusammen, gegenübergestellt wurden. Das heißt Läsionen, die inhomogenes oder randliches KM-Enhancement und gleichzeitig einen Auswascheffekt oder eine plateauförmige SI-Zeit-Kurve aufwiesen, waren signifikant häufiger maligne als Läsionen mit anderen Merkmalskombinationen.

Die Odds Ratio betrug dabei für das Kriterium Homogenität 3,01 und für SI-Zeit-Kurvenverlauf 6,53. Für die Kombination des Punktwertes Homogenität >0 und SI-Zeit-Kurve >0 betrug die Odds Ratio 19,65. Das bedeutet, im Fall einer Läsion mit Punktwert für Homogenität 1 oder 2 und gleichzeitigem Punktwert für SI-Zeit-Kurvenverlauf 1 oder 2 war das Risiko für Malignität um den Faktor

19,65 höher als bei der Kombination Punktwert 0 sowohl für Homogenität als auch SI-Zeit-Kurvenverlauf.

In der Subgruppe der Läsionen mit Auswascheffekt (Punktwert 2 für SI-Zeit-Kurvenverlauf) (n=56) fand sich im Chi-Quadrat-Test signifikant häufiger ein maligner Befund, wenn die Läsion gleichzeitig eine unregelmäßige, spikulierte oder dendritische Form (Scorepunktwert 1 für Form) aufwies (p=0,01) oder ein inhomogenes bzw. randliches KM-Enhancement (Scorepunktwert 1 oder 2 für Homogenität) hatte (p=0,02). Kein signifikanter Unterschied fand sich dagegen zwischen glatt und unscharf begrenzten Läsionen, die zusätzlich einen Auswascheffekt aufwiesen (p=0,93).

3.2.3. Auswertung des Gesamt-Scores

In der Scorestufe 4 waren 18,2% der Befunde maligne und in der Scorestufe 5 32,2%. Die Malignitätsrate in den Scorestufen 6 und 7 betrug jeweils 50%. In den Scorestufen 3 mit insgesamt nur 6 Fällen und Scorestufe 8 mit nur einem Fall kamen maligne Befunde nicht vor. Tabelle 20 und die Abbildungen 20 und 21 geben eine Übersicht über die absoluten und relativen Häufigkeiten der Scoreeinstufungen jeweils für die benignen und malignen Befunde.

Tabelle 20: Modifizierte Kontingenztabelle der Göttinger Scorestufen

(a)% bedeutet Prozentsatz in Bezug auf Spaltensumme

(b)% bedeutet Prozentsatz in Bezug auf Zeilensumme

Anzahl (a)%	(b)%	benigne Läsionen	maligne Läsionen		Zeilensumme
Score 3	6 8,7	100,0	0 0	0	6
Score 4	27 39,1	81,8	6 19,3	18,2	33
Score 5	19 27,5	67,8	9 29,0	32,2	28
Score 6	11 15,9	50,0	11 35,5	50,0	22
Score 7	5 7,2	50,0	5 16,1	50,0	10
Score 8	1 1,4	100,0	0 0	0	1
Spaltensumme	69		31		100

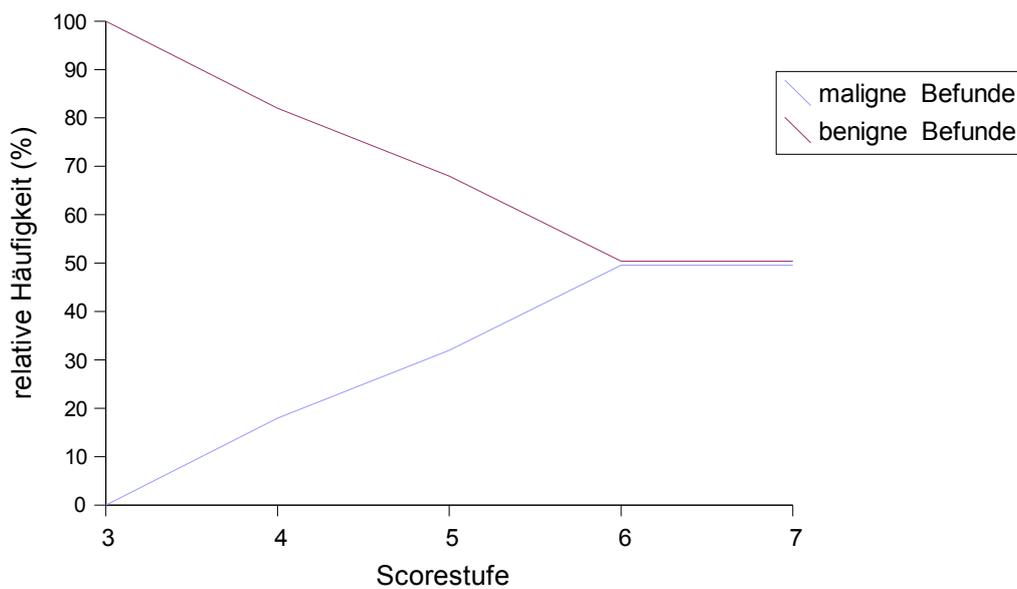


Abbildung 20: Relative Häufigkeit maligner und benigner Befunde je Scorestufe

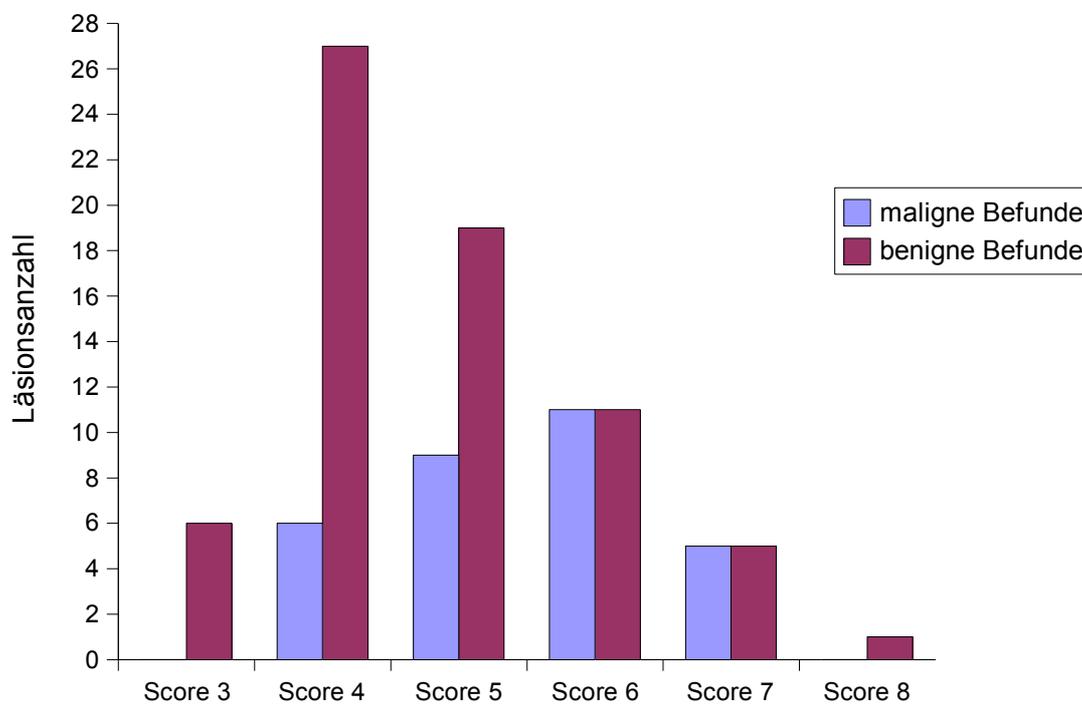


Abbildung 21: Absolute Häufigkeit maligner und benigner Diagnosen je Scorestufe

Für die Dignitätsaussage des Göttinger Scores lag der p-Wert im Chi-Quadrat-Test mit 0,05 an der Grenze zur statistischen Signifikanz. Da aber mehr als 20% der Felder der Kontingenztafel Werte unter 5 aufwiesen, war dieser Test nicht valide. Es wurde deshalb mit dem Chi-Quadrat-Test zusätzlich eine Analyse unter Zusammenfassung von Scorestufen vorgenommen. Bei der Gegenüberstellung der Scorestufen 3 und 4 versus 5 bis 8 ($p=0,005$) bestand wie auch für den Vergleich der Scorestufen 3 bis 5 versus 6 bis 8 ($p=0,008$) ein signifikanter Unterschied in der Wahrscheinlichkeit für Malignität einer Läsion.

Die multiple logistische Regression der Göttinger Score-Stufen zeigte, dass der größte Unterschied im Malignitätsrisiko einer Läsion bestand, wenn die Scorestufen 3 und 4 zusammen den Scorestufen 5 bis 8 gegenübergestellt wurden. Die Odds Ratio betrug dafür 3,8 (95%-Konfidenzintervall 1,5 bis 11,3). Für die Gegenüberstellung der Scorestufen 3 bis 5 versus 6 bis 8 betrug die Odds Ratio 3,3 (95%-Konfidenzintervall 1,3 bis 8,0). Ein Vergleich der Scorestufen 3 versus >3 war wegen des großen Fallzahlunterschiedes (nur 6 von 100 Fällen in Scorestufe 3) nicht sinnvoll.

Eine Subgruppenauswertung wurde für Läsionen der Scorestufe 4 ($n=33$) vorgenommen, um daraus mögliche zusätzliche Entscheidungshilfen für oder gegen die Indikation zur histologischen Abklärung zu erhalten.

Folgende Vergleiche wurden angestellt:

- Score 4-Herde mit einem Durchmesser unter 10 mm versus Herde größer oder gleich 10 mm Durchmesser
- Herde, die 4 Scorepunkte nur aus dynamischen Kriterien erhalten hatten (d.h. Läsionen mit SI-Anstieg >100% und Auswaschphänomen) versus Herde, die 2 Scorepunkte aus dynamischen und 2 aus morphologischen Kriterien erhalten hatten
- Score 4-Herde mit synchronem Mammakarzinom versus Herde mit metachronem oder keinem Mammakarzinom in der Anamnese

Für keinen dieser untersuchten Faktoren konnte ein statistisch signifikanter Unterschied in der Malignitätswahrscheinlichkeit nachgewiesen werden.

3.2.4. Auswertung der BI-RADS – Kategorien

In der BI-RADS - Kategorie 3, d.h. unter den wahrscheinlich benignen Fällen waren alle Läsionen tatsächlich benigne. In der BI-RADS - Kategorie 4, die für möglicherweise maligne Läsionen steht, war etwa ein Viertel aller Fälle (24,6%) maligne. BI-RADS - Kategorie 5 bedeutet hochsuspekt für Malignität. Die hier eingestuft Läsionen wiesen aber nur in etwa der Hälfte der Fälle (48,5%) eine maligne Histologie auf (Tab.21).

Tabelle 21: Modifizierte Kontingenztabelle für den Zusammenhang zwischen Dignität von 100 nur MRT-sichtbaren Läsionen und ihrer BI-RADS - Kategorien nach Übertragung des Göttinger Scores entsprechend Vorschlag von Baum et al. (6):
Score 3 = BI-RADS 3; Score 4 und 5 = BI-RADS 4; Score 6 bis 8 = BI-RADS 5

(a)% bedeutet Prozentsatz in Bezug auf Spaltensumme

(b)% bedeutet Prozentsatz in Bezug auf Zeilensumme = npv bei benignen Läsionen und ppv bei malignen Läsionen

Anzahl	benigne		maligne		Zeilensumme
(a)%	(b)%	Läsionen	Läsionen		
BI-RADS – Kategorie 3	6		0		6
	8,7	100,0	0	0	
BI-RADS – Kategorie 4	46		15		61
	66,7	75,4	48,4	24,6	
BI-RADS – Kategorie 5	17		16		33
	24,6	51,5	51,6	48,5	
Spaltensumme	69		31		100

Der p-Wert im Pearson Chi-Quadrat-Test betrug 0,014. Danach bestand zwar ein signifikanter Zusammenhang zwischen den BI-RADS - Kategorien und Malignität, allerdings war in einer Zelle der Kontingenztabelle der Wert = 0, so dass der Test nicht als zuverlässig angesehen werden konnte.

Deshalb wurde der Chi-Quadrat-Test auch für den Vergleich der BI-RADS - Kategorien 4 und 5 (unter Ausschluss der Kategorie 3) durchgeführt, wobei ein signifikanter Unterschied in der Malignitätswahrscheinlichkeit ($p=0,02$) gefunden wurde und die Odds Ratio 2,9 (95%-Konfidenzintervall 1,2 bis 7,1) betrug.

3.2.5. Auswertung der Signalintensität in der T2w-STIR-Sequenz

Hypointensität einer Läsion in der T2w-STIR-Sequenz in Relation zum fibroglandulären Gewebe kam bei malignen Befunden doppelt so häufig vor wie bei benignen (ppv 66,7%) (Tab.22). Die Sensitivität dieses Kriteriums für Malignität betrug aber nur 13% und die Spezifität 1%. Dagegen betrug der npv für Malignität im Fall relativer Hyperintensität einschließlich zystenäquivalenter Signalintensität 70%. Die überwiegende Zahl der Läsionen (64%) war aber isointens und ließ sich dadurch vom umgebenden Drüsengewebe in der T2w-STIR-Sequenz nicht abgrenzen.

Tabelle 22: Modifizierte Kontingenztabelle für relative Signalintensität der Läsion in der T2w-STIR-Sequenz

(a)% bedeutet Prozentsatz in Bezug auf Spaltensumme

(b)% bedeutet Prozentsatz in Bezug auf Zeilensumme = npv bei benignen Läsionen und ppv bei malignen Läsionen

Anzahl (a)%	(b)%	benigne		maligne		Zeilensumme
		Läsionen		Läsionen		
zystenäquivalentes STIR-Signal = 1		5		1		6
		7,2	83,3	3,2	16,7	
hyperintenses STIR-Signal = 2		16		8		24
		23,2	66,7	25,8	33,3	
isointenses STIR-Signal = 3		46		18		64
		66,7	71,9	58,1	28,1	
hypointenses STIR-Signal = 4		2		4		6
		2,9	33,3	12,9	66,7	
Spaltensumme		69		31		100

Der p-Wert im Pearson Chi-Quadrat-Test betrug 0,2. Danach bestand kein signifikanter Zusammenhang zwischen der zum umgebenden fibroglandulären Gewebe relativen Signalintensität einer Läsion in der T2w-STIR-Sequenz und Malignität.

3.3. Ergebnisse der MRT-gesteuerten Markierung

3.3.1. Positiver Vorhersagewert (ppv) der MRT-gesteuerten Markierung

Die Indikationsstellung zur MRT-gesteuerten Markierung hatte einen ppv für Malignität von 31%, da von n=100 insgesamt markierten, nur MR-tomografisch sichtbaren, hypervaskularisierten Läsionen n=31 maligne waren.

3.3.2. Durchführbarkeit der Markierung mittels Metallspirale

Von allen 211 im Untersuchungszeitraum am Brustzentrum der Universitätsklinik Tübingen durchgeführten MRT-Markierungsprozeduren war in 6 Fällen die in der diagnostischen MRM als suspekt eingestufte Läsion wegen fehlender KM-Aufnahme unter Kompressionsbedingungen in der Markierungsvorrichtung nicht mehr nachvollziehbar. Bei 4 dieser Patientinnen war die Läsion in einer Kontroll-MRM ohne Kompression ebenfalls nicht mehr nachweisbar und bei einer weiteren Patientin über 1 Jahr größenkonstant. Zu einem Fall lagen keine Verlaufsinformationen vor.

In 4 der verbleibenden 205 Fälle war technisch eine Spiralmarkierung nach der in Kapitel 2.3. beschriebenen Methode nicht möglich. Die technische Erfolgsrate der Prozedur betrug damit 98%. In einem dieser Fälle lag die Läsion im Areolabereich direkt subcutan, so dass hier lediglich eine Farbstiftmarkierung auf der Haut durch das ermittelte Loch der Lochplatte hindurch erfolgte. Bei einer anderen Patientin gelang mit der 19,5-G-Platzierungskanüle für die Lokalisationsspirale eine Hautpenetration trotz Vorpunktion der Haut mit einer Stahlkanüle (18 G-Injektionsnadel) nicht. Es wurde deshalb ein MRT-kompatibler 18 G-Markierungsdraht statt der Spirale benutzt. Wegen deutlicher Bewegung während des Nadelvorschubs konnte in einem Fall die avisierte Läsion auf Kontrollsequenzen der gleichen Sitzung nicht mehr sicher identifiziert werden. Es sollte ein potentieller Satellit bei bekanntem Mammakarzinom markiert werden. Die Exzision erfolgte nach Beratung mit dem Operateur en bloc mit dem Primarius. Histologisch wurde neben dem tubulären Mammakarzinom am Primärort kein weiterer maligner Befund nachgewiesen. Eine Kontroll-MRM 10 Monate postoperativ ergab keinen suspekten Befund.

Eine Markierung musste abgebrochen werden, da der suspekter Herd weit oben außen lag und bei fehlender Angulierbarkeit der Nadel mit einer Punktion durch die verwendete Lochplatte nicht erreichbar war. Die Läsion war in der Nähe einer ebenfalls suspekten, sonografisch sichtbaren Narbe nach vorausgegangener benigner Biopsie lokalisiert und konnte nach sonografischer Markierung mitreseziert werden. Die Histologie ergab ein invasiv lobuläres Karzinom.

3.3.3. Zeitabstände Diagnostik – Markierung – Operation

Im Folgenden werden die 98 Fälle, die nach MRT-gesteuerter Spiralmarkierung auch hinsichtlich der Göttinger Scorekriterien weiter ausgewertet wurden, betrachtet.

Zwischen der diagnostischen MRM und der MRT-gesteuerten Markierung vergingen zwischen 1 und 63 Tage (Median 8 Tage). Die Operation erfolgte mit einem Abstand von 0 bis 48 Tagen (Median 1 Tag) zur MRT-Markierung.

13 Patientinnen hatten mehr als eine zu markierende Läsion. Alle in der gleichen Brust lokalisierten Herde (n=5) wurden in einer Sitzung markiert. Bei beidseitigen Befunden (n=9) wurde die Markierung mit einem Abstand von 1 bis 2 Tagen durchgeführt.

3.3.4. Genauigkeit der Spiralmarkierung

Von den 98 platzierten Markierungsspiralen lagen 92,8% (n=91) exakt, d.h. das Spiralartefakt überdeckte oder berührte die Läsion im MRT-Bild der Kontrollsequenzen. In n=6 (6,1%) weiteren Fällen betrug der Abstand zwischen 2 und 10 mm zur Läsion, was keine zusätzliche MR-Intervention zur Folge hatte. Wegen derbem Drüsengewebe verbog die Platzierungskanüle in einem Fall so stark, dass der Spiralabstand 15 mm betrug. Es wurde deshalb zusätzlich ein MR-kompatibler 18 G-Markierungsdraht mit einem Abstand der Spitze zur Läsion von 5 mm eingebracht. Die in den Leitlinien der Deutschen Röntgengesellschaft und der EUSOMA erhobene Forderung eines maximalen

Abstandes zwischen Läsion und Markierung von 10 mm wurde damit in 99% der Fälle allein mit der Spiralmarkierung erreicht.

3.4. Überprüfung des Erfolgs der Läsionsentfernung

3.4.1. Entfernung der Markierungsspirale

Bei allen n=98 mit einer Spirale markierten Befunden wurde durch intraoperativ durchgeführte Präparateradiografieaufnahmen die Entfernung der Spirale dokumentiert.

3.4.2. Verlauf und Nachbeobachtung der malignen Fälle

Bei n=23 malignen Fällen (74%) wurde eine brusterhaltende Operation mit anschließender Strahlentherapie durchgeführt. Im Abstand von 9 bis 19 Monaten zur Operation erhielten n=5 Patientinnen eine MR-Mammografie, alle ohne suspekten Befunde. Von n=6 Patientinnen lagen Befunde zu Röntgenmammografien im Abstand von 3 bis 26 Monaten zur Operation vor, ebenfalls ohne suspekten Befund. Keine Informationen zu bildgebenden Untersuchungen nach der Therapie waren zu n=12 Fällen (n=11 Patientinnen, davon eine mit bds. malignem Befund) verfügbar.

Eine Mastektomie erfolgte bei n=8 malignen Fällen (26%).

3.4.3. Verlauf und Nachbeobachtung der benignen Fälle

Keine Verlaufsinformationen waren zu n=26 benignen Fällen (38%) vorhanden. Bei n=21 Fällen (30%) wurden MRM-Kontrollen im Abstand von 16 Tagen bis 30 Monaten nach OP durchgeführt. Dabei waren bei einer Patientin (Kontrolle 13 Monate nach OP) bds. multiple wahrscheinlich benigne Läsionen der Kategorie BI-RADS 3 feststellbar und in einem weiteren Fall (6 Monate postoperativ) lag ein diffuses Kontrastmittelenhancement vor. Diese beiden Patientinnen erhielten auf Grund der eingeschränkten Beurteilbarkeit keine weitere dokumentierte MRM, aber Röntgenmammografien ohne suspekten Befund. Die anderen 19 Kontroll-MRM-Untersuchungen dokumentierten die vollständige Entfernung der markierten Läsion.

Wegen kontralateralem multifokalen lobulären Karzinom erhielt eine Frau trotz benigner Histologie des markierten Befundes eine prophylaktische Mastektomie ohne Nachweis eines Malignoms im diesem Abladat.

Von n=21 Fällen (30%) lagen Röntgenmammografie-Befunde im Abstand von 7 bis 37 Monaten nach Operation vor. Eine Patientin wies bds. mehrere wahrscheinlich benigne und deshalb in die BI-RADS - Kategorie 3 eingeordnete Mikroverkalkungen auf, für die bis zum Abschluss der Datenerhebung für diese Studie noch keine Kontrolle dokumentiert war. Bei einer Patientin wurde 18 Monate postoperativ mittels Vakuumbiopsie ein DCIS im Bereich einer Mikrokalkgruppe nachgewiesen, die in einem anderen Quadranten als die MRT-markierte Läsion lag.

Zusammengefasst bestand bei den im Verlauf bewertbaren 62% der benignen Befunde kein Hinweis darauf, dass bei der offenen Biopsie ein maligner Befund nicht entfernt worden war.

4. Diskussion

4.1. Problemstellung der Arbeit

Seit der klinischen Einführung der kontrastverstärkten MR-Mammografie in den 1980er Jahren wurde in zahlreichen Studien ihre hohe Sensitivität von 92% bis 100% für Mammakarzinome nachgewiesen. Wichtigstes Kriterium ist dabei die verstärkte Kontrastmittelaufnahme maligner Läsionen auf Grund ihrer pathologischen Vaskularisation. So sind vor allem invasive Mammakarzinome mit der MRM in vielen Fällen auch dann nachweisbar, wenn der klinische, mammografische und sonografische Befund negativ ist, was vor allem in der präoperativen MR-Mammografie zum lokalen Mammakarzinom-Staging und bei Patientinnen mit CUP-Syndrom von Bedeutung ist (12, 24, 94, 20, 44, 37, 149, 144, 99, 107, 126).

Ein bislang ungelöstes Problem der MR-Mammografie ist die vergleichsweise niedrige Spezifität, da es sich bei den KM-aufnehmenden Läsionen auch um benigne Veränderungen wie z.B. Fibroadenome, fibrozystische Brustveränderungen oder Entzündungen handeln kann (47, 34, 59). Je nach Patientenauswahl und verwendeten MRT-Kriterien schwanken Literaturangaben zur Spezifität zwischen 31% und 92% (62, 6, 31, 139, 30, 147, 18, 145, 37, 47, 106, 149).

Diverse morphologische und dynamische Kriterien wurden für die Dignitätsabschätzung einer Läsion herangezogen. Ihre Auswahl und Bewertung ist allerdings bisher nicht standardisiert. Mit dem BI-RADS wurde ein Hilfsmittel zur einheitlichen Beschreibung von MRM-Läsionen geschaffen. Die Zuordnung zu den BI-RADS - Kategorien in der Beurteilung weist den Weg für das weitere diagnostische und therapeutische Prozedere (5), folgt jedoch keinem starren Schema, sondern dem Ermessen des Befunders. Welche Merkmale in welcher Kombination die Einteilung in die jeweilige BI-RADS - Kategorie zur Folge hat, wird von verschiedenen Arbeitsgruppen unterschiedlich gehandhabt, was eine Ursache für Spezifitätsunterschiede sein dürfte und die Vergleichbarkeit der Studien reduziert.

Als Ansatz zur Standardisierung und Hilfestellung für die Entscheidung zum Prozedere wurde von der Göttinger Arbeitsgruppe um U. Fischer ein 8-stufiges Scoresystem entwickelt. Dieses lässt sich in BI-RADS - Kategorien übersetzen und ermöglicht so eine standardisierte Befundklassifikation (6, 37).

Bei der Entscheidung zum klinisch-therapeutischen Prozedere stellen vor allem die Läsionen ein Problem dar, die ausschließlich MR-tomografisch sichtbar sind, da ihre Verlaufskontrolle oder histologische Sicherung einen im Vergleich zur Sonografie oder Röntgenmammografie vergleichsweise hohen technischen und logistischen Aufwand erfordert. Diese Läsionen werden in der vorliegenden Arbeit untersucht. Zielauftrag ist die Bewertung des Göttinger Scores für die Dignitätsabschätzung nur MR-tomografisch sichtbarer Läsionen am Patientengut eines Brustzentrums.

Außerdem sollte eine Aussage getroffen werden zur Praktikabilität und Genauigkeit des an der Universitätsklinik Tübingen in den 1990er Jahren entwickelten Verfahrens der Doppelmarkierung mittels MR-tomografisch platzierter Metallspirale und direkt präoperativ sonografisch gesteuerter Drahtmarkierung. Im Unterschied zu den früheren Untersuchungen wurde für die vorliegende Arbeit eine kommerziell erhältliche Markierungsvorrichtung verwendet.

4.2. Methodische Aspekte

In der vorliegenden Arbeit wurden bereits durchgeführte MRT-Untersuchungen im Sinne einer retrospektiven Studie ausgewertet. Wichtigste Auswahlkriterien der Fälle waren die ausschließliche MR-tomografische Sichtbarkeit und die sichere Kenntnis der Dignität. Da am Brustzentrum der Universitätsklinik Tübingen nur die Läsionen MR-tomografisch markiert werden, die weder mammografisch noch bei gezielter Sonografie sichtbar sind, wurde die Studienpopulation im ersten Schritt auf die MRT-Markierungsfälle begrenzt.

Eine Dignitätssicherung kann durch histologische Untersuchung oder langfristige Kontrolluntersuchungen erfolgen, wobei die höchste diagnostische

Sicherheit mit der Histologie zu erreichen ist. Deshalb wurde auf den Einschluss nur verlaufskontrollierter Befunde verzichtet.

Das bedeutet allerdings, dass keine bei der ursprünglichen Bewertung der diagnostischen MRM als unverdächtig eingestuften Herde (Göttinger Score 1 bis 2) oder nur verlaufskontrollierten wahrscheinlich benignen Herde (Göttinger Score 3) in die Arbeit aufgenommen wurden. Eine Aussage zu diesen Läsionen ist dadurch nicht möglich, was als Limitation der Arbeit anzusehen ist.

Weitere Gründe sprachen gegen den Einschluss von nur verlaufskontrollierten Befunden in diese Studie, weil dadurch keine repräsentative Stichprobe der als unverdächtig eingestuften Läsionen möglich war. MRT-Verlaufskontrollen für unverdächtige Befunde wurden nur zufällig bei aus anderen Gründen indizierter erneuter MRM z.B. zum Rezidivausschluss nach BET durchgeführt. Außerdem war retrospektiv nicht sicherzustellen, dass die Herde ausschließlich MR-tomografisch sichtbar gewesen waren, weil bei relativ unverdächtigen Befunden keine regelmäßige Sonografie erfolgt war.

4.3. Diskussion der Ergebnisse

4.3.1. Positiver prädiktiver Wert des Göttinger Scores

Aus der Übertragung des Göttinger Scores in die BI-RADS - Klassifikation ergibt sich die Indikationsstellung zur Biopsie.

In der vorliegenden Arbeit betrug der ppv für die Indikation zur histologischen Abklärung ausschließlich MR-tomografisch sichtbarer Läsionen 31%. Ähnliche Ergebnisse mit Malignomraten zwischen 25% bis 37,3% zeigten auch Untersuchungen von Liberman und Siegmann et al. (93, 100, 132, 131).

In einer Studie von Teifke et al. zu 1086 inzidentellen MRT-Herden bei 1273 Patienten wurden 113 Läsionen histologisch untersucht mit einem ppv der Biopsie von 48%. Da 44 dieser 113 Läsionen aber retrospektiv in Kenntnis des MRT-Befundes in der Mammografie oder Sonografie nachweisbar waren, reduzierte sich der ppv für die Biopsie ausschließlich MRT-sichtbarer Herde auf 33,3% (144). Auch die Untersuchung von La Trenta et al. (90) zur sonografischen Reevaluation suspekter MRM-Läsionen, bei der die

Karzinomrate für die auch sonografisch sichtbaren Befunde 43% im Vergleich zu 14% bei Herden ohne Ultraschallkorrelat betrug, stützt die Aussage, dass nur bei etwa einem Drittel der suspekten, ausschließlich MRT-sichtbaren Herdbefunde mit einem malignen Befund zu rechnen ist. Dabei handelte es sich jeweils um Patienten, die eine MRM auf Grund eines auffälligen klinischen, mammografischen oder sonografischen Befundes, oft im Rahmen des präoperativen Stagings bei Mammakarzinom erhalten hatten. In der Zwischenauswertung der „EVA“-Studie zum Screening bei Hochrisikopatientinnen mittels Mammografie, Sonografie und MR-Mammografie waren 6 von 19 Läsionen maligne, die nur im MRT gesehen und dort als suspekt eingestuft worden waren, so dass auch hier der ppv für die Biopsieindikation auf Grund eines MRM-Befundes bei 31,6% lag, allerdings bei kleiner Gesamtfallzahl (87). Die Studie von Kuhl et al. (84) zur Drahtmarkierung oder Stanzbiopsie nur MRT-sichtbarer Herde wies einen ppv für die Indikation zur Biopsie von 55% und die Arbeit von Orel et al. (113) für die MRT-gesteuerte 9 Gauge-Vakuumbiopsie einen ppv von 61% aus, allerdings geht aus beiden Veröffentlichungen nicht hervor, nach welchen Kriterien die Entscheidung zur Biopsieindikation getroffen worden war.

Der moderate ppv der Indikationsstellung zur Biopsie von ca. 30% ist einerseits Folge der niedrigen Spezifität der MR-Mammografie. Andererseits ist die Beurteilung der überwiegend kleinen, ausschließlich MRT-sichtbaren Läsionen diffiziler als solcher, die größer sind und ein mammografisches oder sonografisches Korrelat besitzen.

Fischer et al. fanden bei Läsionen mit einem Score ≥ 3 einen ppv für Malignität von 67% bis 95% [95,3% (43/62 Herde) (31), 89% (405/455 Herde) (37) bzw. 67,3% (130/193Herde) (6)], wobei es sich allerdings überwiegend um Läsionen handelte, die auch mammografisch und/oder sonografisch erkennbar waren. In der Studie an 463 Patientinnen waren 45 der 455 suspekten Läsionen nur im MRT detektierbar. Für diese Subgruppe betrug der ppv immerhin 86% (39/45 Herde) (37).

Faktoren wie Patientinnenselektion, unterschiedliche MRM-Techniken und die Einschätzung der Merkmalsausprägungen der Scoreeinkriterien können die von der Göttinger Arbeitsgruppe abweichenden Ergebnisse in der vorliegenden Arbeit erklären.

Bei Fischer et al. wurden Frauen präoperativ wegen klinisch, mammografisch oder sonografisch suspektem Brustbefund untersucht. In der vorliegenden Studie erfolgte eine stärkere Selektion durch Beschränkung auf Problemfälle mit nicht konkordanter konventioneller Bildgebung und Klinik, Zustand nach BET, präoperativer Ausbreitungsdiagnostik bei gesichertem Mammakarzinom und schwer beurteilbarer Mammografie/Sonografie sowie Primärtumorsuche bei CUP.

Fischer et al. verwendeten eine dynamische T1w-2D-FLASH-Sequenz mit räumlicher Auflösung von 1,25 x 1,25 x 4 mm und zeitlicher Auflösung von 97 Sekunden. Für die vorliegende Arbeit wurde eine T1w-3D-FFE-Sequenz mit räumlicher Auflösung von 0,7 x 0,7 x 1,5 mm und zeitlicher Auflösung von 75 Sekunden verwendet. Mit verbesserter räumlicher Auflösung ist zu erwarten, dass die Beurteilung der Randschärfe einer Läsion und die Erkennung kleiner Details wie einzelner Spikulae und Formunregelmäßigkeiten verbessert werden, wie Arbeiten von Kuhl und Obenauer (88, 108) zeigten. Die Zahl der falsch positiven Befunde bei der Bewertung mit dem Göttinger Score steigt eventuell dadurch an, dass mit höherer Ortsauflösung kleinere Läsionen im Parenchym detektierbar werden und dass fokale Unschärfen und Unregelmäßigkeiten vor allem mastopathischer Läsionen deutlicher werden und so die Scorepunktzahl erhöhen. Einfluss auf die Genauigkeit der Scores kann auch die Übernahme der Schwellenwerte für den initialen Signalintensitätsanstieg von den Untersuchungen mit 2D-GE- auf 3D-FFE-Sequenzen haben. Dem geringeren T1-Effekt von Gadolinium-Kontrastmittel in 3D-Sequenzen wurde mit der Applikation höherer Kontrastmitteldosen begegnet (39). Auf Einschränkungen der Übertragbarkeit quantitativer Parameter bei differierender MRT-Technik wiesen bereits mehrere Autoren hin. Hieraus resultierten auch unterschiedliche Schwellenwerte des Signalintensitätsanstiegs für die Abgrenzung benigner

Befunde von malignen Befunden bei verschiedenen Arbeitsgruppen (37, 80, 108, 54, 73, 91).

Die unterschiedliche Einschätzung der Merkmalsausprägungen für die Scoreeinzelkriterien durch verschiedene Befunder kann die Kategorisierung nach dem Göttinger Score ebenfalls beeinflussen. Untersuchungen zur Interobservervariabilität bei der Beurteilung von morphologischen MRT-Kriterien zeigten meist nur eine mäßig gute bis moderate Übereinstimmung (148, 74, 124, 66). Der Göttinger Score wurde vor Einführung des BI-RADS - Lexikons entwickelt, so dass sich hier bereits Unterschiede in der Begriffsdefinition und deren Zuordnung zu den Einzelkriterien ergeben. Beispielsweise wurden selbst von der Arbeitsgruppe um U. Fischer für die Beschreibung der Randbegrenzung neben den Begriffen scharf oder unscharf, wie sie für den ursprünglichen Score beschrieben sind, auch Bezeichnungen wie „schlecht begrenzt“, „umschrieben“, „glatt“ verwendet. Der Begriff „irregulär“, der in der Begriffliste des Göttinger Scores ursprünglich nicht angegeben war (37, 38), wird nach dem BI-RADS - Lexikon sowohl für die Beschreibung der Form einer Läsion als auch der Randbegrenzung verwendet (5). Dies kann dazu führen, dass diese beiden Kriterien nicht unabhängig voneinander bewertet werden, wodurch der Score verfälscht werden könnte. Auf Schwierigkeiten bei der Trennung von Form und Randbegrenzung eines Herdbefundes wiesen auch Ikeda et al. in ihrer Untersuchung zur Reproduzierbarkeit morphologischer Deskriptoren des MRT-BI-RADS - Lexikons hin. Sie empfahlen deshalb eine Kategorie, die Form und Randbegrenzung zusammenfasst (66). Die mittels ROI beurteilten dynamischen Kriterien zeigten in Studien von Knopp et al. (77) und Kinkel et al. (75) eine geringere Interobservervariabilität als morphologische Kriterien. Stoutjesdijk schlussfolgerte aus seinen Untersuchungen, dass nicht die Bewertung der Kurvenform die Interobservervariabilität erhöht, sondern die Wahl der Größe und Lage der ROI (140). Die Bedeutung einer standardisierten ROI-Findung betonte auch Kuhl (85) und empfahl dazu ein automatisiertes Verfahren. Mittels Parameterbildern konnten die Areale mit der schnellsten und stärksten Kontrastmittelaufnahme z.B. farbkodiert werden. Die ROI-Setzung

erfolgte dann manuell semiautomatisch, so dass ein möglichst großes Areal erfasst wurde, das aber zur Vermeidung von Partialvolumeneffekten kein Umgebungsgewebe enthalten durfte (81). Für die vorliegende Arbeit wurde die ROI manuell im Subtraktionsbild eingezeichnet und dabei ein Parameterbild mit farbkodiertem prozentualen Signalintensitätsanstieg als Orientierungshilfe benutzt, um nur Gewebeareale mit dem stärksten initialen SI-Anstieg innerhalb einer Läsion zu erfassen. Das von Leinsinger et al. vorgestellte Verfahren zur ROI-Findung durch Segmentation von Läsionen mittels hierarchischer Vektorquantifizierung zeigte nur eine geringe Verbesserung der Diskrimination zwischen malignen und benignen Herden der BI-RADS - Kategorie 3 im Vergleich zur manuellen ROI-Definition (91). Die Beurteilung dynamischer Parameter nach ROI-Setzung mit Hilfe eines CAD-Systems erhöhte nach einer Untersuchung von DeMartini et al. an 154 Läsionen die Spezifität der MRM vor allem bei solchen mit einem initialen Signalintensitätsanstieg von >100%. Die Überprüfung an größeren Fallzahlen wurde aber für notwendig erachtet (22).

4.3.2. Evaluation der Einzelkriterien des Göttinger Scores

Unter den Scoreeinzelkriterien erwies sich das Merkmal Form mit Punktzahl 1, d.h. sternförmig oder verzweigend, als Parameter mit der besten Differenzierung zwischen malignen und benignen Befunden und war als einziger Einzelparameter diesbezüglich statistisch signifikant. Diese Aussage steht im Einklang mit Ergebnissen von Liberman, die die spikulierte Form eines Herdes ebenfalls als morphologischen Parameter mit dem höchsten ppv (67%) für nur MRT-sichtbare Befunde ermittelte (94). Auch Wedegärtner et al. kamen zu dem Schluss, dass eine irreguläre Form das spezifischste morphologische Kriterium für Malignität ist (148).

Für das Kriterium Ringenhancement ist bei mammografisch sichtbaren und/oder tastbaren Befunden eine sehr hohe Spezifität für Malignität von 95% bis 100% beschrieben worden (31, 139, 109). In der vorliegenden Arbeit konnte dagegen für dieses Zeichen bei nur MR-tomografisch sichtbaren Herden keine Bedeutung für die Dignitätseinschätzung nachgewiesen werden. Die

Spezifität betrug nur 7%, da eine ringförmige Kontrastmittelaufnahme auch bei 5 von 69 benignen Befunden gesehen wurde, aber nur bei 2 von 31 Malignomen. Da als Ursache für Ringenhancement zentrale desmoplastische Reaktionen oder Nekrosen verantwortlich gemacht werden (16, 17, 139), könnte der vergleichsweise geringe Durchmesser der Läsionen, die deshalb noch nicht diese histologischen Merkmale aufweisen, eine Erklärung für dieses Ergebnis sein. Auch eine Untersuchung von Kim et al. zeigte einen größeren mittleren Läsionsdurchmesser bei vorhandenem inhomogenen oder Ringenhancement im Vergleich zu homogen kontrastmittelaufnehmenden Herden (74). Buadu et al. (17) beschrieben drei Formen des ringförmigen Enhancements je nachdem ob im Verlauf der dynamischen Studie innerhalb der Läsion eine zentripetale, zentrifugale oder keine bzw. nur eine minimale Ausbreitung des Kontrastmittels erkennbar war. Die letztgenannte Erscheinungsform war im Gegensatz zu den anderen auch bei mehreren benignen Befunden nachweisbar, ohne dass eine histologische Erklärung dafür angegeben wurde. Da in dieser Studie relativ große Läsionen (1,0 bis 22,8 cm; Median 3,9 cm) untersucht wurden, ist fraglich, ob diese Unterscheidung bei den überwiegend kleineren, nur MRT-sichtbaren Befunden hilfreich ist. Zudem war die Prävalenz des Ringenhancements in der hier vorliegenden Studienpopulation nur sehr gering (7%), was für diese Läsionen möglicherweise charakteristisch ist. Diese Annahme wird durch die Untersuchung von Liberman an ausschließlich MRT-sichtbaren Läsionen unterstützt. Hier trat randliches Enhancement ebenfalls nur in 8% der untersuchten Befunde auf (93).

Untersuchungen von Kuhl et al. zum postinitialen Signalintensitäts-Zeit-Kurvenverlauf mit der Definition der drei Kurventypen, die sich auch in den drei Punktstufen dieses Merkmals im Göttinger Score wiederfinden, zeigten mit 87% einen relativ hohen ppv für das Auswaschphänomen (wash-out) (85). Es handelte sich aber um eine Studie mit 266 Läsionen, die nicht ausschließlich MR-tomografisch sichtbar waren und deren Dignität z.T. durch Verlaufskontrollen über 2 Jahre überprüft wurde. Bei nur MRT-sichtbaren Läsionen war der ppv für das Auswaschphänomen geringer. In der

vorliegenden Arbeit betrug er 34% und ist vergleichbar mit Ergebnissen von Liberman (ppv 33%) an einem ähnlichen Patientengut (93). Die Aussagekraft erhöhte sich bei Kombination des Merkmals postinitialer Signalintensitäts-Zeit-Kurvenverlauf mit morphologischen Kriterien. In der vorliegenden Studie war eine signifikant größere Zahl der Läsionen maligne, wenn neben dem Auswaschphänomen gleichzeitig auch eine suspekte Form (Punktwert 1) oder inhomogenes bzw. randliches Enhancement (Punktwerte 1 und 2 für Homogenität) bestanden. Für das Merkmal initialer Signalintensitätsanstieg war dagegen kein signifikanter Unterschied zwischen malignen und benignen Läsionen zu erwarten, da die initial starke Kontrastmittelaufnahme Voraussetzung für die Detektion der suspekten Läsion und damit Eigenschaft aller ausgewerteten Läsionen war.

4.3.3. Übertragung des Göttinger Scores in die BI-RADS - Klassifikation

Durch die Wichtung der Einzelfaktoren und Erstellung eines Scores soll eine Hilfestellung zur Entscheidung über das weitere diagnostische und therapeutische Prozedere gegeben werden. Von Baum et al. (Mitarbeiter der Göttinger Arbeitsgruppe) wurde deshalb eine Übertragung des Göttinger Scores in die BI-RADS - Klassifikation vorgeschlagen. Danach ist der Scorestufe 3 die BI-RADS - Kategorie 3, den Scorestufen 4 und 5 die BI-RADS - Kategorie 4 und den Scorestufen 6 bis 8 die BI-RADS - Kategorie 5 zuzuordnen (6). Diese Einteilung wurde allerdings im Zusammenhang mit zumindest teilweise auch mammografisch und/oder sonografisch sichtbaren Läsionen vorgestellt.

Die vorliegende Untersuchung zeigte für Läsionen, die weder mammografisch noch sonografisch sichtbar waren, den statistisch größten Unterschied im Malignitätsrisiko einer Läsion für die Scorestufe 3 und 4 gegenüber den Stufen 5 bis 8 (Odds Ratio 3,8) und einen npv für Malignität des Score 3 von 100%. Dabei betrug die Malignomrate in den Scorestufen 6 und 7 aber nur jeweils 50% und lag somit deutlich unter der Malignomrate von >95%, die für die BI-RADS 5 - Kategorie in der Röntgenmammografie gefordert wird. Auch die

Untersuchung von Siegmann et al. an 131 nur MRT-sichtbaren Herden ergab bei Score 7 eine Malignitätsrate von 48% (132).

Es wird deshalb vorgeschlagen, die BI-RADS - Kategorie 5 für ausschließlich MRT-sichtbare Läsionen nicht zu verwenden, sondern die Einteilung in Anlehnung an die überarbeitete BI-RADS - Kategorisierung in der Röntgenmammografie nach folgendem Schema vorzunehmen:

Göttinger Score 3 = BI-RADS 3 (wahrscheinlich benigne)

Göttinger Score 4 und 5 = BI-RADS 4a (geringgradig malignomsuspekt)

Göttinger Score 6 bis 8 = BI-RADS 4b (mittelgradig malignomsuspekt)

Das American College of Radiology empfiehlt im BI-RADS - Lexikon bei Befunden der BI-RADS - Kategorie 3 unter Annahme einer wahrscheinlich benignen Läsion zunächst nur eine kurzfristige Verlaufskontrolle (in der Regel nach 6 Monaten) (5). Dagegen gab Fischer die Empfehlung zur histologischen Abklärung bei Befunden ab Scorestufe 3 und mindestens 5 mm Größe (37). Baum ergänzte, dass dies unter Einbeziehung von Informationen aus der Sonografie und Mammografie erfolgen soll (6). Außer der Tatsache, dass sie nicht sonografisch oder mammografisch sichtbar waren, stehen solche Informationen allerdings für die in der vorliegenden Arbeit untersuchten Läsionen nicht zur Verfügung. Bei nur MRT-sichtbaren Läsionen mit Score 3 fanden Siegmann et al. in 18,8% (n=3 von 16 Läsionen) maligne Diagnosen (132). In der vorliegenden Studie betrug der npv für Malignität bei Score 3 - Läsionen 100%. Auch gering größenprogrediente und deshalb biopsierte Befunde, die in einer MRT-Voruntersuchung der BI-RADS - Kategorie 3 zugeordnet worden waren, zeigten nur in einem von 6 Fällen eine maligne Histologie.

Nach diesen Ergebnissen wäre es vertretbar, Befunde mit Score 3 zunächst nur nach 6 Monaten mittels MRM zu kontrollieren. Allerdings sind Score 3-Befunde in der vorliegenden Arbeit unterrepräsentiert, da nicht alle im gewählten Untersuchungszeitraum diagnostizierten Herde mit einem Göttinger Score 3 einer histologischen Sicherung unterzogen worden waren, was die

Aussagekraft der vorliegenden Studie zu dieser Gruppe eingeschränkt. Es ist dazu eine Studie anzuregen, die diese Untergruppe der MRT-Läsionen gezielt hinsichtlich der Dignität und Erkennbarkeit in der Mammografie und Sonografie untersucht.

Nach den vorliegenden Ergebnissen sollten aber alle Befunde mit Score 4 bis 8 wegen relevantem Malignomrisiko einer histologischen Sicherung zugeführt werden, auch wenn die Rate falsch positiver Befunde 67% beträgt. Auch die Score 4-Läsionen zunächst nur zu kontrollieren, um damit die Rate offener Biopsien bei benignem Befund auf 59% zu reduzieren, ist nicht zu rechtfertigen, da 19% aller Malignome dieser Studie (n=6 von 31) in diesem Fall nicht oder erst verzögert diagnostiziert worden wären. Es konnten auch keine Zusatzfaktoren in der Gruppe der Score 4-Läsionen ermittelt werden, die eine Abwägung für oder gegen eine histologische Sicherung unterstützen. Insbesondere erwiesen sich die Läsionsgröße mit einem Schwellenwert von 10 mm, das Vorhandensein morphologischer versus nur dynamischer suspekter Zeichen oder ein synchrones Mammakarzinom nicht als signifikante Risikofaktoren.

Die Veröffentlichung eines differenzierteren Scores wurde von Kuhl auf dem 2. Frankfurter Interdisziplinären Symposium für Mamma-Diagnostik und Interventionen am 8.7.2006 angekündigt. Es ist abzuwarten, ob damit eine bessere Einschätzung vor allem der nur MRT-sichtbaren Läsionen, die nach dem Göttinger Score in die Scorestufe 4 eingeordnet werden, möglich sein wird, wodurch die Rate der Biopsien mit benigner Histologie reduziert werden könnte.

4.3.4. Zusatzkriterium Mammakarzinomanamnese

Eine positive Eigenanamnese für ein Mammakarzinom stellte kein hilfreiches Zusatzkriterium zur Bewertung der Malignitätswahrscheinlichkeit für nur MRT-sichtbare Läsionen in der vorliegenden Untersuchung dar. Die relative Häufigkeit für Malignität war sogar bei den Fällen ohne positive Anamnese größer als bei zusätzlich entweder syn- oder metachron diagnostiziertem Mammakarzinom. Der Widerspruch zu der Erfahrung, dass eine positive

Eigenanamnese einen Risikofaktor für ein weiteres Mammakarzinom darstellt (55), ist wahrscheinlich auf die starke Selektion des Untersuchungsgutes, das überproportional viele Fälle mit positiver Anamnese (80%) enthält, zurückzuführen.

4.3.5. Zusatzkriterium Signalintensität in der T2w-STIR-Sequenz

Die in der T2w-STIR-Sequenz im Vergleich zum umgebenden fibroglandulären Gewebe bewertete Signalintensität der suspekten Läsion war in der vorliegenden Arbeit für die Dignitätsbeurteilung nicht aussagefähig. Damit werden Ergebnisse von Liberman et al. (93) und Orel et al. (109) bestätigt, die ebenfalls fettsupprimierte T2w-Sequenzen verwendeten und die relative Signalintensität untersuchten. Kuhl et al. berichteten, dass in nicht fettsupprimierten T2w-Sequenzen eine Unterscheidung zwischen Fibroadenomen und Mammakarzinomen möglich war, konnten dies in den fettsupprimierten Sequenzen aber ebenfalls nicht nachweisen (86). Die hypointense Darstellung in T2w-Sequenzen ohne Fettsuppression war nach Untersuchungen von Malich et al. im vitalen Teil maligner Befunde signifikant häufiger als bei benignen (96). An der Universitätsklinik Tübingen wird die T2w-Sequenz ohne Fettsuppression jedoch nicht routinemäßig eingesetzt, da sonst typische Merkmale dieser flüssigkeitssensitiven Sequenz wie Darstellung von Ödemen, Zysten und Wassergehalt des fibroglandulären Gewebes gegenüber dem hyperintensiven Fettgewebe schlechter abgrenzbar sind.

4.3.6. Therapeutische Konsequenz der ausschließlich MRT-sichtbaren Mammakarzinome

Bei 25% (n=17) der in der vorliegenden Studie untersuchten Patientinnen mit einem synchronen Mammakarzinom, welches auch mit anderen bildgebenden Methoden nachweisbar war, wurden durch die MRM zusätzliche Mammakarzinome (n=19) gefunden. Ein kontralaterales Karzinom wurde bei 6% der Patientinnen mit synchronem Karzinom entdeckt. Das therapeutische Prozedere änderte sich durch diese Zusatzbefunde für alle betroffenen

Patientinnen in Form eines vergrößerten Resektionsvolumens en bloc, der Resektion eines zusätzlichen Mammasegmentes oder einer Mastektomie bzw. gleichzeitiger Operation der Gegenseite. Das präoperative lokale Mammakarzinomstaging stellte mit 38% (n=33 von 86 Frauen) die zweithäufigste Indikation zur MRM dar und führte dabei in 22% dieser Fälle zu einer zusätzlichen Malignomdiagnose. Diese Ergebnisse unterstreichen die Bedeutung der MRM im präoperativen Staging des Mammakarzinoms und stehen im Einklang mit Ergebnissen anderer Arbeitsgruppen. Slanetz et al. berichteten über 17 präoperativ untersuchte Patientinnen, bei denen die MRM 4 (24%) okkulte kontralaterale Karzinome zeigte (138). In einer Studie von Fischer et al. mit 76 Patientinnen wurden in 5,3% zusätzliche kontralaterale Karzinome entdeckt (33). Das operative Prozedere änderte sich infolge der MRM-Diagnostik bezogen auf ipsi- und kontralaterale Befunde bei 10% bis 27% der Patienten in Untersuchungen von Fischer und Liberman (37, 33, 94).

Für die Beurteilung des Wertes der präoperativen MR-Mammografie wird in der Literatur allerdings auch die Frage diskutiert, ob die Änderung des operativen Vorgehens, insbesondere die Durchführung einer Mastektomie statt einer BET, bei MR-tomografisch entdeckten, sonst okkulten Zusatzkarzinomen eine Übertherapie darstellt oder die Rate an Lokalrezidiven senken und die Überlebensraten erhöhen kann (94, 24). Dazu sind Studien erforderlich, die auch den langfristigen Krankheitsverlauf beobachten. Wegen der moderaten Spezifität der MRM ist die in der Literatur (24, 61) erhobene Forderung nach histologischer Befundssicherung vor Durchführung der definitiven operativen Therapie zu unterstützen.

4.3.7. Genauigkeit und Praktikabilität der MRT-Markierungsmethode

Zur histopathologischen Untersuchung nur MRT-sichtbarer Läsionen werden MRT-gesteuerte Biopsien oder Markierungen mit anschließender offener Biopsie durchgeführt (100, 49, 89, 102, 125, 134, 135, 110, 32, 116). Die Abklärung von Läsionen unter 10 mm Durchmesser war mittels Stanzbiopsie oft schwierig und wird mittlerweile nicht mehr empfohlen (50, 61). Hier sollte die

vakuumassistierte perkutane Biopsie erfolgen, da sie eine sicherere Abklärung ermöglicht (60, 116, 114, 113). Abrahamson et al. zeigten anhand mammografisch gesteuerter Nadelmarkierungen, dass der Erfolg der anschließenden offenen Biopsie signifikant vom Abstand der Nadel zur Läsion abhängt und eine Distanz bis 5 mm angestrebt werden sollte (1). Die Leitlinien von EUSOMA und der Deutschen Röntgengesellschaft fordern einen maximalen Abstand zwischen Markierungsdraht und Läsionsrand von <10 mm (28).

Diese Forderung wurde mit der in der vorliegenden Arbeit verwendeten Markierungsmethode in 99% der Fälle erfüllt. Eine Läsionsresektion bei der ersten Operation war dadurch in allen Fällen möglich. Damit werden Ergebnisse von Siegmann et al. bestätigt, die ebenfalls die MRT-gesteuerte Einbringung einer Metallspirale und anschließende präoperative sonografisch und/oder mammografisch geführte Drahtmarkierung der Spirale anwendeten (132). Die Nutzung einer kommerziell erhältlichen Markierungsvorrichtung statt des in der Arbeit von Siegmann et al. verwendeten Eigenbaus erwies sich als vergleichbar praktikabel. Nur bei einer von 211 Markierungen war die weit oben außen gelegene Läsion auf Grund der Konstruktion der Punktionshilfe nicht erreichbar. Die Unmöglichkeit eines medialen Zugangs bei Läsionen in den inneren Brustquadranten stellte keinen Nachteil dar, da im Gegensatz zu einer von lateral durchgeführten MR-tomografisch gesteuerten Drahtmarkierung (102, 61) der operative Zugang nach Spiralmarkierung von medial möglich ist, indem die sonografisch gesteuerte Drahtmarkierung der Spirale von medial erfolgen kann und damit den kürzesten Weg zur Läsion weist. In Kenntnis der relativen Lage der Läsion zur Markierungsspirale kann eine geringe Ungenauigkeit der MRT-Markierung durch die sonografische Drahtmarkierung ausgeglichen werden. Andererseits besteht bei zur Spirale distanter Einbringung des Markierungsdrahtes auch die Gefahr der Vergrößerung von Markierungsungenauigkeiten. Die genaue Beschreibung der Lage von Läsion, Spirale und Markierungsdraht für den Operateur erscheint deshalb besonders wichtig.

Bedeutsamer Vorteil der Spiralmarkierung gegenüber anderen Markierungsmethoden ist die Möglichkeit einer indirekten Überprüfung der Läsionsentfernung mit Hilfe der Präparateradiografie. Für die hier vorgestellte Studie lagen bei 22 von 69 Fällen mit benigner Diagnose MRT-Verlaufskontrollen bzw. das Ergebnis einer prophylaktischen Mastektomie vor. Diese dokumentierten die vollständige Läsionsentfernung. Deshalb erfordert eine benigne offene Biopsie nach MRT-gesteuerter Spiralmarkierung dann eine möglichst kurzfristige (vorzugsweise innerhalb der ersten Tage nach Operation durchzuführende) Verlaufs-MRM, wenn bei exakter Markierung mit einem maximalen Abstand zwischen Läsion und Spirale von 10 mm die Spirale nicht in der Präparateradiografie aufgefunden wurde. Auch wenn eine herdförmige MRT-Läsion trotz Entfernung der Markierungsspirale kein Korrelat im histologischen Präparat hat, ist eine MRM-Verlaufskontrolle zu erwägen, da so nicht sicher von einer Entfernung der Läsion ausgegangen werden kann.

Dem Nachteil eines notwendigen zweistufigen Vorgehens beim Spiralmarkierungsverfahren steht der Vorteil einer möglichen größeren zeitlichen Distanz zwischen MRT-gesteuerter Markierung und Operation im Vergleich zur alleinigen Drahtmarkierung (in der vorliegenden Arbeit bis zu 48 Tage) gegenüber. Dies bietet logistische Vorteile bei der Planung sowohl des Operations- als auch Markierungszeitpunktes und erlaubt der Patientin ggf. eine Operation in einem heimatnahen Klinikum, das nicht über die Option einer MRT-gesteuerten Markierung verfügt.

4.4. Schlussfolgerungen

- Der Göttinger Score erlaubt durch standardisierte Klassifikation auch bei nur MRT-sichtbaren Läsionen eine ungefähre Abschätzung des Malignitätsrisikos und damit eine Entscheidung zum weiteren Prozedere.
- Bei der Übertragung des Göttinger Scores in die BI-RADS - Klassifikation wird empfohlen, die BI-RADS - Kategorie 5 für nur MRT-sichtbare Läsionen nicht zu verwenden, da die Malignitätsrate von 50% der Läsionen mit Göttinger Score 6 und 7 nicht das entsprechende Niveau von ca. 95% erreichte und Score 8-Läsionen sehr selten vorkamen. Die Übertragung könnte nach folgendem Schema erfolgen:
Göttinger Score 3 = BI-RADS 3 (wahrscheinlich benigne)
Göttinger Score 4 und 5 = BI-RADS 4a (geringgradig malignomsuspekt)
Göttinger Score 6 bis 8 = BI-RADS 4b (mittelgradig malignomsuspekt)
- Läsionen mit Göttinger Score 3 könnten zunächst nur verlaufskontrolliert werden, während alle Läsionen des Scores 4 bis 8 einer histologischen Untersuchung zugeführt werden sollten. Angesichts der relativ hohen Rate falsch positiver Befunde der MR-Mammografie ist vor allem für die Läsionen mit Score 4 die im Vergleich zur offenen Biopsie weniger invasive histologische Sicherung mittels MRT-gesteuerter Vakuumbiopsie zu empfehlen.
- In der Literatur als malignitätstypisch eingestufte Einzelkriterien für Malignität, wie Ringenhancement und Auswaschphänomen in der späten Kontrastmittelpphase, sind bei nur MRT-sichtbaren Herden weniger aussagekräftig als bei gleichzeitig klinisch, mammografisch oder sonografisch suspekten Befunden. Als malignitätssuspekt ist dagegen die verzweigende oder spikulierte Form einer ausschließlich MRT-sichtbaren Läsion anzusehen.

- Die Markierungsmethode für nur MRT-sichtbare Läsionen mittels MRT-gesteuerter Spiralmarkierung und unmittelbar präoperativer sonografisch und/oder mammografisch gesteuerter Drahtmarkierung der Spirale ist sicher und genau. Deshalb ist bei benigner Histologie nach offener Biopsie eine Kontroll-MRM nur erforderlich, wenn die Markierungsspirale in der Präparateradiografie nicht enthalten ist, und/oder kein histologisches Korrelat für eine fokale Läsion im Präparat gefunden wurde, sofern eine herdförmige Läsion markiert worden war.
- Die nicht seltene Entdeckung zusätzlicher Karzinomherde durch die präoperative MRM bei bereits gesichertem Mammakarzinom (im vorgestellten Patientengut 22% der Fälle mit dieser MRM-Indikation) unterstreicht die Bedeutung der MRM für das lokale Mammakarzinomstaging.
- Die größte Bedeutung hat die MRM für die Problemlösung bei unklarer konventioneller Bildgebung der Mamma. Diese Indikationsgruppe war die häufigste im Untersuchungsgut und hatte mit 39% nach dem CUP-Syndrom (100%) die zweithöchste Malignomrate.

5. Zusammenfassung

Klinischer Aspekt und Fragestellung:

Der hohen Sensitivität der MRM für Brustmalignome steht die moderate Spezifität des Verfahrens gegenüber. Vor allem nur MRT-sichtbare Läsionen stellen ein Problem dar, da ihre Abklärung einen im Vergleich zu Sonografie und Mammografie vergleichsweise hohen technischen und logistischen Aufwand bedeutet. Zielauftrag der Arbeit war deshalb die Prüfung der Aussagekraft des von der Göttinger Arbeitsgruppe um U. Fischer entwickelten Scores für die Dignitätseinschätzung nur MR-tomografisch sichtbarer Läsionen. Darüberhinaus war zu prüfen wie sicher und praktikabel die verwendete Methode der MRT-gesteuerten Spiralmarkierung mit direkt präoperativ sonografisch oder mammografisch gesteuerter Drahtmarkierung der Spirale und anschließender offener Biopsie ist.

Material und Methode:

Alle n=100 im Untersuchungszeitraum 1.8.2002 bis 31.12.2005 am Brustzentrum der Universitätsklinik Tübingen MRT-gesteuert markierten und offen biopsierten Läsionen mit vollständig verfügbaren Daten wurden retrospektiv mittels Göttinger Score beurteilt, und der Gesamtscore sowie die Einzelkriterien nach histopathologischer Korrelation statistisch ausgewertet.

Ergebnisse:

Bei nur MRT-sichtbaren Läsionen nahm die Rate der malignen Befunde mit steigendem Score zwar zu, erreichte bei Score 6 und 7 aber nur 50%. Läsionen mit einem Score von 4 waren in 18,2% und mit Score 5 in 32,2% maligne, dagegen keine der Score 3-Läsionen. Die Inzidenz für Score 8-Herde war mit 1% sehr gering. Der ppv für die Indikationsstellung zur Biopsie auf Grund der Scoreeinstufung betrug 31%. Die Läsionsform mit spikulierter oder verzweigender versus runder, ovaler oder lobulierter Ausprägung war das

einziges Einzelkriterium des Göttinger Scores mit statistisch signifikantem Unterschied hinsichtlich Malignität.

Die technische Erfolgsrate der MRT-gesteuerten Spiralmarkierung betrug 98% aller Prozeduren. Dabei wurde eine exakte Markierung, also Kontakt des Spiralartefaktes zur Läsion oder deren Überdeckung im MRT-Bild, in 93% und eine Markierung mit maximal 10 mm Abstand in 98% der Fälle erreicht.

Diskussion und Schlussfolgerungen:

Verglichen mit der Malignomrate von Läsionen, die auch klinisch, mammografisch oder sonografisch detektierbar sind, war die Malignomrate für ausschließlich MRT-sichtbare Befunde mit maximal 50% bei Göttinger Score 6 und 7 niedriger und lag auch deutlich unter der Malignomrate von ca. 95% für BI-RADS 5 - Befunde in der Mammografie. Daher wird die Adaptation der von Baum et al. vorgestellten Übertragung des Göttinger Scores in die BI-RADS - Klassifikation nach folgendem Schema vorgeschlagen:

Göttinger Score 3 = BI-RADS 3 (wahrscheinlich benigne)

Göttinger Score 4 und 5 = BI-RADS 4a (geringgradig malignomsuspekt)

Göttinger Score 6 bis 8 = BI-RADS 4b (mittelgradig malignomsuspekt)

Keine Einstufung in die BI-RADS - Kategorie 5.

Der Göttinger Score ermöglicht eine standardisierte Läsionsklassifikation und somit eine ungefähre Dignitätsabschätzung zur Entscheidung über das weitere Prozedere. Es scheint vertretbar, Göttinger Score 3-Befunde zunächst nur kurzfristig (nach 6 Monaten) mittels MRM zu kontrollieren. Dagegen sollten alle Befunde ab Göttinger Score 4 histologisch untersucht werden, da hier ein relevantes Malignomrisiko besteht.

Die Doppelmarkierung von suspekten Brustbefunden vor offener Biopsie mittels MRT-gesteuerter Platzierung einer Metallspirale und direkt präoperativ durchgeführter sonografisch oder mammografisch gesteuerter Drahtmarkierung der Spirale ist ein sicheres und gut praktikables Verfahren.

Eine routinemäßige Kontroll-MRM benigner Befunde nach 6 Monaten scheint auch für Herde mit Göttinger Score > 4 nicht erforderlich, sofern mittels

Präparateradiografie die Entfernung der Markierungsspirale dokumentiert wurde und ein histopathologisches Korrelat für eine fokale Läsion vorhanden ist, wodurch die offene Biopsie als repräsentativ eingeschätzt wird.

6. Literaturverzeichnis

- (1) Abrahamson PE, Dunlap LA, Amamoo MA, Schell MJ, Bräuning MP, Pisano ED: Factors predicting successful needle-localized breast biopsy. Acad Radiol. 2003;19:601-606
- (2) AG Mammadiagnostik der Deutschen Röntgengesellschaft: Empfehlungen zur MR-Mammographie. Fortschr Roentgenstr. 2005;177:474-475
- (3) Aichinger U, Schulz-Wendtland R, Krämer S, Lell M, Bautz W: Narbe oder Rezidiv? Einsatz der signalverstärkten Doppler-Sonographie im Vergleich zur MRT. Fortschr Roentgenstr. 2002;174:1395-1401
- (4) American College of Radiology: Breast imaging reporting and data system (BI-RADS). Reston VA: American College of Radiology;1993
- (5) American College of Radiology: BI-RADS – magnetic resonance imaging. in: ACR breast imaging reporting and data system, breast imaging atlas. Reston VA: American College of Radiology;2003
- (6) Baum F, Fischer U, Vosshenrich R, Grabbe E: Classification of hypervascularized lesions in CE MR imaging of the breast. Eur Radiol. 2002;12:1087-1092
- (7) Becker N: Entwicklung der Inzidenz und Mortalität an Brustkrebs. Radiologe. 2001;41:337-343
- (8) Berg WA, Gilbreath PL: Multicentric and multifocal cancer:whole-breast US in preoperative evaluation. Radiology. 2000;214:59-66
- (9) Betsch A, Arndt E, Stern W, Wallwiener D, Claussen CD, Müller-Schimpfle M: Können Verlaufskontrollen die diagnostische Sicherheit der MR-Mammographie erhöhen? Eine retrospektive Analyse MR-mammographischer Verlaufsuntersuchungen. Fortsch Roentgenstr. 2001;173:24-30
- (10) Bick U: Typische und ungewöhnliche Befunde in der MR-Mammographie. Fortschr Roentgenstr. 2000;172:415-428
- (11) Birrenbach S, Miller S, Stern W, Xydeas T, Pietsch-Breitfeld B, Belka C, Fersis N, Claussen CD, Müller-Schimpfle M: Klinischer Stellenwert bildgebender Verfahren im ersten Jahr nach brusterhaltender Therapie des Mammakarzinoms. Fortschr Röntgenstr. 2004;176:1423-1430

- (12) Boetes C, Mus RDM, Holland R, Barentsz JO, Strijk SP, Wobbes T, Hendriks JHCL, Ruys SHJ: Breast tumors: Comparative accuracy of MR imaging relative to mammography and US for demonstrating extent. *Radiology*. 1995;197:743-747
- (13) van den Bosch MAAJ, Daniel BL, Mariano MN, Nowels KN, Birdwell RL, Fong KJ, Desmond PS, Plevritis S, Stables LA, Zakhour M, Herfkens RJ, Ikeda DM: Magnetic resonance imaging characteristics of fibrocystic change of the breast. *Invest Radiol*. 2005;40:436-441
- (14) Brown J, Smith RC, Lee CH: Incidental enhancing lesions found on MR imaging of the breast. *AJR*. 2001;176:1249-1254
- (15) Brown LF, Berse B, Jackman RW, Tognazzi K, Guidi AJ, Dvorak HF, Senger DR, Connolly JL, Schnitt SJ: Expression of vascular permeability factor (vascular endothelial growth factor) and its receptors in breast cancer. *Human pathology*. 1995;26:86-91
- (16) Buadu LD, Murakami ChB, Murayama S, Hashiguchi N, Sakai S, Masuda K, Toyoshima S, Kuroki S, Ohno S: Breast Lesions: correlation of contrast medium enhancement patterns on MR images with histopathologic findings and tumor angiogenesis. *Radiology*. 1996;200:639-649
- (17) Buadu LD, Murakami J, Murayama S, Hashiguchi N, Sakai S, Toyoshima S, Masuda K, Kuroki S, Ohno S: Patterns of peripheral enhancement in breast masses: correlation of findings on contrast medium enhanced MRI with histologic features and tumor angiogenesis. *J Comput Assist Tomogr*. 1997;21:421-430
- (18) Buchberger W, DeKoekkoek-Doll P, Obrist P, Dünser M: Der Stellenwert der MR-Tomographie beim unklaren Mammographiebefund. *Radiologe*. 1997;37:702-709
- (19) Daldrup HE, Roberts TPL, Mühler A, Gossmann A, Roberts HC, Wendland M, Rosenau W, Brasch RC: Makromolekulare Kontrastmittel für die MR-Mammographie. *Radiologe*. 1997;37:733-740
- (20) Davis PL, McCarty KS Jr: Sensitivity of enhanced MRI for the detection of breast cancer: new, multicentric, residual, and recurrent. *Eur Radiol*. 1997;7 Suppl.5:289-298
- (21) Delorme S: Mammasonographie und Magnetresonanz-Mammographie als ergänzende Methoden im Mammografiescreening. *Radiologe*. 2001;41:371-378

- (22) DeMartini WB, Williams TC, Lehmann CD, Peacock S, Partridge SC: Analysis of a computer aided evaluation program for breast MRI in discriminating benign from malignant lesions. RSNA Chicago 30.11.2005
- (23) Deurloo EE, Muller SH, Peterse JL, Besnard APE, Gilhuijs KGA: Clinically and mammographically occult breast lesions on MR images: potential effect of computerized assessment on clinical reading. Radiology. 2005;234:693-701
- (24) Deurloo EE, Klein Zeggelink WFA, Jelle Teertstra H, Peterse JL, Rutgers EJTh, Muller SH, Bartelink H, Gilhuijs KGA: Contrast-enhanced MRI in breast cancer patients eligible for breast-conserving therapy: complementary value for subgroups of patients. Eur Radiol. 2006;16:692-701
- (25) Deutsche Krebsgesellschaft e.V.: Nationale S3-Leitlinie: Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms der Frau. Frankfurt; 2004: p 7-9
- (26) Deutsche Krebsgesellschaft e.V.: Nationale S3-Leitlinie: Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms der Frau. Frankfurt; 2004: p 20-22
- (27) Deutsche Krebsgesellschaft e.V.: Nationale S3-Leitlinie: Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms der Frau. Frankfurt; 2004: p 71-73
- (28) Deutsche Röntgengesellschaft: AWMF-Leitlinie: Präoperative Nadellokalisation und perkutane Biopsie. 2002; AWMF-Leitlinien-Register Nr.039/077
- (29) Fischer DR, Baltzer P, Malich A, Wurdinger S, Freesmeyer MG, Marx C, Kaiser WA: Is the „blooming sign“ a promising additional tool to determine malignancy in MR mammography? Eur Radiol. 2004;14:394-401
- (30) Fischer DR, Wurdinger S, Boettcher J, Malich A, Kaiser WA: Further signs in the evaluation of magnetic resonance mammography: a retrospective study. Invest Radiol. 2005;40:430-435
- (31) Fischer U, von Heyden D, Voshenrich R, Vieweg I, Grabbe E: Signalverhalten maligner und benigner Läsionen in der dynamischen 2D-MRT der Mamma. Fortschr Roentgenstr. 1993;158,4:287-292

- (32) Fischer U, Vosshenrich R, Keating D, Bruhn H, Döler W, Oestmann JW, Grabbe E: MR-guided biopsy of suspect breast lesion with a simple stereotaxic add-on device for surface coils. *Radiology*. 1994;192:272-273
- (33) Fischer U, Vosshenrich R, Probst A, Burchhardt H, Grabbe E: Präoperative MR-Mammographie bei bekanntem Mammakarzinom. Sinnvolle Mehrinformation oder sinnloser Mehraufwand? *Fortschr Roentgenstr*. 1994;161,4:300-306
- (34) Fischer U, Vosshenrich R, von Heyden D, Knipper H, Oestmann JW, Grabbe E: Entzündliche Veränderungen der Mamma – Indikation zur MR-Mammographie? *Fortschr Roentgenstr*. 1994;161,4:307-311
- (35) Fischer U, Westerhof JP, Brinck U, Korabiowska M, Schauer A, Grabbe E: Das duktales In-situ-Karzinom in der dynamischen MR-Mammographie bei 1,5 T. *Fortschr Roentgenstr*. 1996;164,4:290-294
- (36) Fischer U, Rodenwaldt J, Hundertmark C, Döler W, Grabbe E: MRT-gestützte Biopsie und Lokalisation der Mamma. *Radiologe*. 1997;37:692-701
- (37) Fischer U, Kopka L, Grabbe E: Breast carcinoma: Effect of preoperative contrast-enhanced MR Imaging on the therapeutic approach. *Radiology*. 1999;21:881-888
- (38) Fischer U, Brinck U (Mitarb.): Kapitel Auswertekriterien in: *Lehratlas der MR-Mammographie*. Stuttgart, New York: Thieme; 2000
- (39) Fischer U, Brinck U (Mitarb.): Kapitel Technik und Methodik in: *Lehratlas der MR-Mammographie*. Stuttgart, New York: Thieme; 2000
- (40) Folkman J: Role of angiogenesis in tumor growth and metastasis. *Seminars in oncology*. 2002;29(Suppl.16):15-18
- (41) Foster MC, Helvie MA, Gregory NE, Rebner M, Nees AV, Paramagul C: Lobular carcinoma in situ or atypical lobular hyperplasia at core-needle biopsy: Is excisional biopsy necessary? *Radiology*. 2004;231:813-819
- (42) Giersiepen K, Heitmann C, Janhsen K, Lange C, Robert-Koch-Institut (Hrsg.): *Brustkrebs. Gesundheitsberichterstattung des Bundes*. 2005; Heft 25
- (43) Gilhuijs KGA, Deurloo EE, Muller SH, Peterse JL, Schultze Kool LJ: Breast MR imaging in women at increased lifetime risk of breast cancer: clinical system for computerized assessment of breast lesions – initial results. *Radiology*. 2002;225:907-916

- (44) van Goethem M, Schelfout K, Dijckmans L, Van der Auwera JC, Weyler J, Verslegers I, Biltjes I, De Schepper A: MR mammography in the preoperative staging of breast cancer in patients with dense breast tissue: comparison with mammography and ultrasound. *Eur Radiol.* 2004;14:809-816
- (45) van Goethem M, Schelfout K, Kersschot E, Colpaert C, Verslegers I, Biltjes I, Tjalma WA, Weyler J: Enhancing area surrounding breast carcinoma on MR mammography: comparison with pathological examination. *Eur Radiol.* 2004;14:1363-1370
- (46) Gribbestad IS, Nilsen G, Fjosne HE, Kvinnsland S, Haugen OA, Rinck PA: Comparative signal intensity measurements in dynamic gadolinium-enhanced MR mammography. *JMRI.* 1994;4:477-480
- (47) Harms SE, Flamig DP, Hesley KL, Meiches MD, Jensen RA, Evans WP, Savino DA, Wells RV: MR imaging of the breast with rotating delivery of excitation off resonance: clinical experience with pathologic correlation. *Radiology.* 1993;187:493-501
- (48) Hefler L, Casselman J, Amaya B, Heinig A, Alberich T, Koelbl H, Heywang-Köbrunner SH: Follow-up of breast lesions detected by MRI not biopsied due to absent enhancement of contrast medium. *Eur Radiol.* 2003;13:344-346
- (49) Heinig A, Heywang-Köbrunner SH, Viehweg P, Schaumlöffel U, Heske N: Ein neues Nadelsystem zur MR-gestützten Lokalisation und transkutanen Biopsie von suspekten Befunden in der Brust. In-vitro-Untersuchungen bei 1,0 Tesla. *Fortschr Roentgenstr.* 1997;166,4:342-345
- (50) Helbich TH: Localization and biopsy of breast lesions by magnetic resonance imaging guidance. *J Magn Reson Imaging.* 2001;13:903-911
- (51) Heß T, Knopp MV, Hoffmann U, Brix G, Junkermann H, Zuna I, von Fournier D, van Kaick G: Pharmakokinetische Analyse der Gd-DTPA-Anreicherung in der MRT beim Mammakarzinom. *Fortschr Roentgenstr.* 1994;160,6:518-523
- (52) Heywang SH, Fenzl G, Edmaier M, Eiermann W, Bassermann R, Krischke I: Kernspintomographie in der Mammadiagnostik. *Fortschr Roentgenstr.* 1985;143,2:207-212
- (53) Heywang SH, Fenzl G, Beck R, Hahn D, Eiermann W, Permanetter W, Lissner J: Anwendung von Gd-DTPA bei der kernspintomographischen Untersuchung der Mamma. *Fortschr Roentgenstr.* 1986;145,5:565-571

- (54) Heywang SH, Wolf A, Pruss E, Hilbertz T, Eiermann W, Permanetter W: MR imaging of the breast with Gd-DTPA: use and limitations. *Radiology*. 1989;171:95-103
- (55) Heywang-Köbrunner S, Schreer I, Bässler R (Mitarb.): Bildgebende Mammadiagnostik: Untersuchungstechnik, Befundungsmuster und Differenzialdiagnostik in Mammographie, Sonographie und Kernspintomographie. Stuttgart, New York: Thieme; 1996: p 3
- (56) Heywang-Köbrunner S, Schreer I, Bässler R (Mitarb.): Bildgebende Mammadiagnostik: Untersuchungstechnik, Befundungsmuster und Differenzialdiagnostik in Mammographie, Sonographie und Kernspintomographie. Stuttgart, New York: Thieme; 1996: p 146-149
- (57) Heywang-Köbrunner S, Schreer I, Bässler R (Mitarb.): Bildgebende Mammadiagnostik: Untersuchungstechnik, Befundungsmuster und Differenzialdiagnostik in Mammographie, Sonographie und Kernspintomographie. Stuttgart, New York: Thieme; 1996: p 217-220
- (58) Heywang-Köbrunner S, Schreer I, Bässler R (Mitarb.): Bildgebende Mammadiagnostik: Untersuchungstechnik, Befundungsmuster und Differenzialdiagnostik in Mammographie, Sonographie und Kernspintomographie. Stuttgart, New York: Thieme; 1996: p 234-239
- (59) Heywang-Köbrunner SH, Viehweg P, Heinig A, Küchler Ch: Contrast-enhanced MRI of the breast: accuracy, value, controversies, solutions. *Eur J Radiol*. 1997;24:94-108
- (60) Heywang-Köbrunner SH, Heinig A, Schaumlöffel u, Viehweg P, Buchmann J, Lampe D, Spielmann RP: MR-guided percutaneous excisional and incisional biopsy of breast lesions. *Eur Radiol*. 1999;9:1656-1665
- (61) Heywang-Köbrunner SH, Heinig A, Pickuth D, Alberich T, Spielmann RP: Interventional MRI of the breast: lesion localization and biopsy. *Eur Radiol*. 2000;10:36-45
- (62) Heywang-Köbrunner SH, Bick U, Bradley Jr. WG, Boné B, Casselman J, Coulthard A, Fischer U, Müller-Schimpfle M, Oellinger H, Patt R, Teubner J, Friedrich M, Newstead G, Holland R, Schauer A, Sickles EA, Tabar L, Waisman J, Wernecke KD: International investigation of breast MRI: results of a multicentre study (11 sites) concerning diagnostic parameters for contrast-enhanced MRI based on 519 histopathologically correlated lesions. *Eur Radiol*. 2001;11:531-546

- (63) Huang W, Fisher PR, Dulaimy K, Tudorica LA, O'Hea B, Button TM: Detection of breast malignancy: diagnostic MR protocol for improved specificity. *Radiology*. 2004;232:585-591
- (64) Huch RA, Kuenzi W, Debatin JF, Wiesner W, Krestin GP: MR imaging of the augmented breast. *Eur Radiol*. 1998;8:371-376
- (65) Ikeda DM, Borofsky HB, Herfkens RJ, Sawyer-Glover AM, Birdwell RL, Glover GH: Silicone breast implant rupture: pitfalls of magnetic resonance imaging and relative efficacies of magnetic resonance, mammography, and ultrasound. *Plastic and reconstructive surgery*. 1999;104:2054-2062
- (66) Ikeda DM, Hylton NM, Kinkel K, Hochman MG, Kuhl CK, Kaiser WA, Weinreb JC, Smazal SF, Degani H, Viehweg P, Barclay J, Schnall MD: Development, standardization, and testing of a lexicon for reporting contrast-enhanced breast magnetic resonance imaging studies. *J Magn Reson Imaging*. 2001;13:889-895
- (67) Jain RK: Transport of molecules in the tumor interstitium: a review. *Cancer research*. 1987;47:3039-3051
- (68) Kaiser W, Zeitler E: Kernspintomographie der Mamma: Diagnose, Differentialdiagnose, Probleme und Lösungsmöglichkeiten. Teil I: Untersuchungsverfahren. *Fortschr Roentgenstr*. 1986;144,4:459-465
- (69) Kaiser W, Zeitler E: Kernspintomographie der Mamma: Diagnose, Differentialdiagnose, Probleme und Lösungsmöglichkeiten. Teil II: Diagnostik. *Fortschr Roentgenstr*. 1986;144,5:572-579
- (70) Kaiser WA, Zeitler E: MR imaging of the breast: fast imaging sequences with and without Gd-DTPA. *Radiology*. 1989;170:681-686
- (71) Kaiser WA: MR-Mammographie. *Radiologe*. 1993;33:292-299
- (72) Kassenärztliche Bundesvereinigung: Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM) in der Fassung des Beschlusses des Bewertungsausschusses gem. §87 Abs.3 SGB V vom 4.4.2005
- (73) Khatri VP, Stuppino JJ, Espinosa MH, Pollack MS: Improved accuracy in differentiating malignant from benign mammographic abnormalities. *Cancer*. 2001;92:471-478
- (74) Kim SJ, Morris EA, Liberman L, Ballon DJ, La Trenta LR, Hadar O, Abramson A, Dershaw DD: Observer variability and applicability of

BI-RADS terminology for breast MR imaging: invasive carcinomas as focal mass. AJR. 2001;177:551-557

- (75) Kinkel K, Helbich TH, Esserman LJ, Barclay J, Schwerin EH, Sickles EA, Hylton NM: Dynamic high-spatial-resolution MR imaging of suspicious breast lesions: diagnostic criteria and interobserver variability. AJR. 2000;175:35-43
- (76) Knopp MV, Hoffmann U, Brix G, Hawighorst H, Junkermann HJ, van Kaick G: Schnelle MR-Kontrastmitteldynamik zur Charakterisierung von Tumoren. Radiologe. 1995;35:964-972
- (77) Knopp MV, Obier C, Zuna I, Junkermann H, Heß T, Junkermann I, Brix G: Multi-Reader-Analyse zur Beurteilung der funktionellen MR-Mammographie. Radiologe. 1998;38:307-314
- (78) Kubota K, Gomi N, Wakita T, Shibuya H, Kakimoto M, Osanai T: Magnetic resonance imaging of the metal clip in a breast: safety and its availability as a negative marker. Breast cancer:the journal of the Japanese Breast Cancer Society. 2004;11:55-59
- (79) Kuhl CK, Kreft BP, Hauswirth A, Elevelt A, Steudel A, Reiser M, Schild HH: MR-Mammographie bei 0,5 Tesla. Teil I. Fortschr Roentgenstr. 1995;162,5:381-389
- (80) Kuhl CK, Kreft BP, Hauswirth A, Elevelt A, Steudel A, Reiser M, Schild HH: MR-Mammographie bei 0,5 Tesla. Teil II. Fortschr Roentgenstr. 1995;162,5:482-491
- (81) Kuhl CK, Bieling HB, Lutterbey G, Sommer T, Keller E, Schild HH: Standardisierung und Beschleunigung der quantitativen Analyse dynamischer MR-Mammographien durch Parameterbilder und automatisierte ROI-Definition. Fortschr Roentgenstr. 1996;164,6:475-482
- (82) Kuhl CK, Bieling H, Gieseke J, Ebel T, Mielcareck P, Far F, Folkers P, Elevelt A, Schild HH: Breast neoplasms: T2* susceptibility-contrast, first-pass perfusion MR imaging. Radiology. 1997;202:87-95
- (83) Kuhl CK, Bieling HB, Gieseke J, Kreft BP, Sommer T, Lutterbey G, Schild HH: Healthy premenopausal breast parenchyma in dynamic contrast-enhanced MR imaging of the breast: normal contrast medium enhancement and cyclical-phase dependency. Radiology. 1997;203:137-144

- (84) Kuhl CK, Elevelt A, Leutner CC, Gieseke J, Pakos E, Schild HH: Interventional breast MR imaging: clinical use of a stereotactic localization and biopsy device. *Radiology*. 1997;204:667-675
- (85) Kuhl CK, Mielcareck P, Klaschik S, Leutner C, Wardelmann E, Gieseke J, Schild HH: Dynamic breast MR imaging: are signal intensity time course data useful for differential diagnosis of enhancing lesions? *Radiology*. 1999;211:101-110
- (86) Kuhl CK, Klaschik S, Mielcarek P, Gieseke J, Wardelmann E, Schild HH: Do T2-weighted pulse sequences help with the differential diagnosis of enhancing lesions in dynamic breast MRI? *JMRI*. 1999;9:187-196
- (87) Kuhl CK, Schradling S, Weigel S, Nüssle-Kügele K, Sitttek H, Arand B, Morakkabati N, Leutner C, Tombach B, Nordhoff D, Rieber A, Heindel W, Brambs HJ, Reiser M, Schild H: Die „EVA“-Studie: Evaluierung der Leistungsfähigkeit diagnostischer Verfahren (Mammographie, Sonographie, MRT) zur sekundären und tertiären Prävention des familiären Mammakarzinoms – Zwischenergebnisse nach der ersten Hälfte der Förderungsperiode. *Fortschr Roentgenstr*. 2005;177:818-827
- (88) Kuhl CK, Schild HH, Morakkabati N: Dynamic bilateral contrastenhanced MR imaging of the breast: trade-off between spatial and temporal resolution. *Radiology*. 2005;236:789-800
- (89) Langen HJ, Kugel H, Grewe S, Landwehr P, Schmidt T, Schäfer R, Mallmann P, Lackner K: MR-gesteuerte präoperative Drahtmarkierung unklarer Mammaläsionen. *Fortschr Roentgenstr*. 2000;172:764-769
- (90) LaTrenta LR, Menell JH, Morris EA, Abramson AF, Dershaw DD, Liberman L: Breast lesions detected with MR imaging: utility and histopathologic importance of identification with US. *Radiology*. 2003;227:856-861
- (91) Leinsinger G, Schlossbauer T, Scherr M, Lange O, Reiser M, Wismüller A: Cluster analysis of signal-intensity time course in dynamic breast MRI: does unsupervised vector quantization help to evaluate small mammographic lesions? *Eur Radiol*. 2006;16:1138-1146
- (92) Leonhardt, H: *Histologie, Zytologie und Mikroanatomie des Menschen*. Stuttgart, New York:Thieme; 7.Aufl. 1985, p 318
- (93) Liberman L, Morris EA, Joo-Young Lee M, Kaplan JB, Menell JH, Abramson AF, Dashnaw SM, Ballon DJ, Dershaw DD: Breast lesions detected on MR imaging: features and positive predictive value. *AJR*. 2002;179:171-178

- (94) Liberman L, Morris EA, Dershaw DD, Abrahamson AF, Tan LK: MR imaging of the ipsilateral breast in women with percutaneously proven breast cancer. *AJR*. 2003;180:901-910
- (95) Liberman L, Morris EA, Dershaw DD, Abramson AF, Tan LK: Ductal enhancement on MR imaging of the breast. *AJR*. 2003;181:519-525
- (96) Malich A, Fischer DR, Wurdinger S, Boettcher J, Marx C, Facius M, Kaiser WA: Potential MRI interpretation model: differentiation of benign from malignant breast masses. *AJR*. 2005;185:964-970
- (97) Moinfar F: „Ductale intraepitheliale Neoplasie (DIN)“ oder „Ductales Carcinoma in situ (DCIS)“: Eine Diskussion über die neue WHO-Klassifikation der intraductalen proliferativen Mammaläsionen. Wissenschaftliche Sitzung des Instituts für Pathologie, Medizinische Universität Graz, 1.4.2004
- (98) Morakkabati-Spitz N, Leutner C, Schild H, Traeber F, Kuhl C: Diagnostic usefulness of segmental and linear enhancement in dynamic breast MRI. *Eur Radiol*. 2005;15:2010-2017
- (99) Morris EA, Schwartz LH, Dershaw DD, Van Zee KJ, Abrahamson AF, Liberman L: MR Imaging of the breast in patients with occult primary breast carcinoma. *Radiology*. 1997;205:437-440
- (100) Morris EA, Liberman L, Dershaw DD, Kaplan JB, LaTrenta LR, Abramson AF, Ballon DJ: Preoperative MR imaging-guided needle localization of breast lesions. *AJR*. 2002;178:1211-1220
- (101) Müller-Schimpfle M, Ohmenhäuser K, Stoll P, Dietz K, Claussen CD: Menstrual cycle and age: influence on parenchymal contrast medium enhancement in MR imaging of the breast. *Radiology*. 1997;203:145-149
- (102) Müller-Schimpfle M, Stoll P, Stern W, Huppert PE, Claussen CD: Präzise MR-gestützte präoperative Markierung von Mammaläsionen mit einer Embolisationsspirale unter Verwendung einer Standard-MR-Spule. *Fortschr Roentgenstr*. 1998;168,2:195-199
- (103) Müller-Schimpfle M, Noack F, Oettling G, Haug G, Kienzler D, Geppert M, Dietz K, Claussen CD: Einfluss histopathologischer Faktoren auf die dynamische MR-Tomographie der Mamma. *Fortschr Roentgenstr*. 2000;172:894-900
- (104) Mussurakis S, Gibbs P, Horsman A: Peripheral enhancement and spatial contrast uptake heterogeneity of primary breast tumours: quantitative assessment with dynamic MRI. *J Comput Assist Tomogr*. 1998;22:35-46

- (105) Nagashima T, Sakakibara M, Nakamura R, Arai M, Kadowaki M, Kazama T, Nakatani Y, Koda K, Miyazaki M: Dynamic enhanced MRI predicts chemosensitivity in breast cancer patients. *Eur J Radiol.* 2006;60:270-274
- (106) Nunes LW, Schnall MD, Orel SG: Update of breast MR imaging architectural interpretation model. *Radiology.* 2001;219:484-494
- (107) Obdeijn IM, Brouwers-Kuyper EM, Tilanus-Linthorst MM, Wiggers T, Oudkerk M: MR imaging-guided sonography followed by fine-needle aspiration cytology in occult carcinoma of the breast. *AJR.* 2000;174:1079-1084
- (108) Obenauer S, Schorn C, Stelter B, Fischer U, Grabbe E: Contrast-enhanced high in-plane resolution dynamic MRI of the breast: are there advantages in comparison to standard dynamic MRI? *J Clin Imag.* 2002;26:161-165
- (109) Orel SG, Schnall MD, LiVolsi VA, Troupin RH: Suspicious breast lesions: MR imaging with radiologic-pathologic correlation. *Radiology.* 1994;190:485-493
- (110) Orel SG, Schnall MD, Newman RW, Powell CM, Torosian MH, Rosato EF: MR imaging-guided localization and biopsy of breast lesions: initial experience. *Radiology.* 1994;193:97-102
- (111) Orel SG, Mendonca MH, Reynolds C, Schnall MD, Solin LJ, Sullivan DC: MR imaging of ductal carcinoma in situ. *Radiology.* 1997;202:413-420
- (112) Orel SG, Schnall MD: MR imaging of the breast for the detection, diagnosis, and staging of breast cancer. *Radiology.* 2001;220:13-30
- (113) Orel SG, Rosen M, Mies C, Schnall MD: MR imaging-guided 9-gauge vacuum-assisted core-needle breast biopsy: initial experience. *Radiology.* 2006;238:54-61
- (114) Perlet C, Heinig A, Prat X, Casselman J, Baath L, Sittek H, Stets C, Lamarque J, Anderson I, Schneider P, Taourel P, Reiser M, Heywang-Köbrunner SH: Multicenter study for the evaluation of a dedicated biopsy device for MR-guided vacuum biopsy of the breast. *Eur Radiol.* 2002;12:1463-1470
- (115) Perlet C, Sittek h, Reiser M, Heywang-Köbrunner SH: Clipmarkierung nach MRT-gesteuerter Vakuumbiopsie der Mamma. *Radiologe.* 2005;45:230-236

- (116) Prat X, Sittek H, Grosse A, Baath L, Perlet C, Alberich T, Lamarque JM, Andersson I, Reiser M, Taourel P, Fischer H, Heywang-Köbrunner SH: European quadricentric evaluation of a breast MR biopsy and localization device: technical improvements based on phase-I evaluation. *Eur Radiol.* 2002;12:1720-1727
- (117) Prechtel K: Pathologie der Mastopathie und des Mammakarzinoms. *Radiologe.* 1993; 33:236-242
- (118) Rieber A, Merkle E, Zeitler H, Adler S, Kreienberg R, Brambs HJ, Tomczak R: Der unklare Mammabefund – Wert der negativen MR-Mammographie zum Tumorauschluss. *Fortschr Roentgenstr.* 1997;167,4:392-398
- (119) Rieber A, Brambs HJ, Gabelmann A, Heilmann V, Kreienberg R, Kühn T: Breast MRI for monitoring response of primary breast cancer to neo-adjuvant chemotherapy. *Eur Radiol.* 2002;12:1711-1719
- (120) Rinck PA: Kapitel: Die MR-Bildgebung aus europäischer Sicht in: *Magnetresonanz in der Medizin - Lehrbuch des European Magnetic Resonance Forum.* Berlin: APW-Wissenschaftsverlag; 2003
- (121) Roebuck JR, Cecil KM, Schnall MD, Lenkinski RE: Human breast lesions: characterization with proton MR spectroscopy. *Radiology.* 1998;209:269-275
- (122) Saleh A, Kurz KD, Mödder U: BI-RADS: Mammographie, Brustultraschall und Kernspintomographie. *Radiologie up2date.* 2005;4:286-316
- (123) Schmitt R, Helmberger T, Fellner F, Obletter N: Markierung nicht-palpabler Mammatumoren in der MRT. *Fortschr Roentgenstr.* 1993;159,5:484-486
- (124) Schnall MD, Blume J, Bluemke DA, DeAngelis GA, DeBruhl N, Harms S, Heywang-Köbrunner SH, Hylton N, Kuhl CK, Pisano ED, Causer P, Schnitt SJ, Thickman D, Stelling CB, Weatherall PT, Lehmann C, Gatsonis CA: Diagnostic architectural and dynamic features at breast MR imaging: multicenter study. *Radiology.* 2006;238:42-53
- (125) Schneider JP, Schulz T, Rüger S, Horn LC, Leinung S, Briest S, Schmidt F, Kahn T: MRT-gestützte Markierung und Stanzbiopsie suspekter Mammaläsionen. *Radiologe.* 2002;42:33-41
- (126) Schorn C, Fischer U, Luftner-Nagel S, Westerhof JP, Grabbe E: MRI of the breast in patients with metastatic disease of unknown primary. *Eur Radiol.* 1999;9:470-473

- (127) Schulz KD, Albert US (Hrsg.): Stufe-3-Leitlinie Brustkrebsfrüherkennung in Deutschland. München: Zuckschwerdt-Verlag; 2003; p 12
- (128) Schulz KD, Albert US (Hrsg.): Stufe-3-Leitlinie Brustkrebsfrüherkennung in Deutschland. München: Zuckschwerdt-Verlag; 2003; p 41
- (129) Schulz KD, Albert US (Hrsg.): Stufe-3-Leitlinie Brustkrebsfrüherkennung in Deutschland. München: Zuckschwerdt-Verlag; 2003; p 112
- (130) Sherif H, Mahfouz AE, Oellinger H, Hadijuana J, Blohmer JU, Taupitz M, Felix R, Hamm B: Peripheral washout sign on contrast-enhanced MR images of the breast. *Radiology*. 1997;205:209-213
- (131) Siegmann KC, Müller-Schimpfle M, Schick F, Remy ChT, Fersis N, Ruck P, Gorriz C, Claussen CD: MR imaging-detected breast lesions: histopathologic correlation of lesion characteristics and signal intensity data. *AJR*. 2002;178:1403-1409
- (132) Siegmann KC, Gorriz C, Xydeas T, Krainick-Strobel U, Sotlar K, Claussen CD, Müller-Schimpfle M: Preoperative magnetic resonance imaging-guided localization of 131 breast lesions with modified embolization coils. *Invest Radiol*. 2005;40:368-377
- (133) Sinha S, Lucas-Quesada FA, Sinha U, DeBruhl N, Bassett LW: In vivo diffusion-weighted MRI of the breast: potential for lesion characterization. *JMRI*. 2002;15:693-704
- (134) Sittek H, Kessler M, Müller-Lisse U, Untch M, Bohmert H, Reiser M: Techniken der präoperativen Markierung nicht-palpabler Mammaläsionen in der MRT. *Fortschr Roentgenstr*. 1996;165,1:84-87
- (135) Sittek H, Perlet C, Herrmann K, Linsmeier E, Kolem H, Untch M, Kessler M, Reiser M: MR-Mammographie – Präoperative Markierung nichtpalpabler Mammaläsionen am Magnetom Open bei 0,2 T. *Radiologe*. 1997;37:685-691
- (136) Sittek H, Kessler M, Heuck AF, Bredl T, Perlet C, Künzer I, Lebeau A, Untch M, Reiser M: Morphologie und Anreicherungsverhalten des duktales In-situ-Karzinoms in der dynamischen MR-Mammographie bei 1,0 T. *Fortschr Roentgenstr*. 1997;167,3:247-251
- (137) Sittek H; Heske N, Kessler M, Britsch S, Vick C, Untch M, Reiser M: O-Twist-Marker zur postinterventionellen Markierung in der Bildgebung suspekter Mammaläsionen. *Radiologe*. 2005;45:223-229

- (138) Slanetz PJ, Edmister WB, Yeh ED, Talele AC, Kopans DB: Occult contralateral breast carcinoma incidentally detected by breast magnetic resonance imaging. *The breast journal*. 2002;8:145-148
- (139) Stomper PC, Herman S, Klippenstein DL, Winston JS, Edge SB, Arredondo MA, Mazurchuk RV, Blumenson LE: Suspect breast lesions: findings at dynamic gadolinium-enhanced MR imaging correlated with mammographic and pathologic features. *Radiology*. 1995;197:387-395
- (140) Stoutjesdijk MJ, Fütterer JJ, Boetes C, van Die LE, Jager G, Barentsz JO: Variability in the description of morphologic and contrast enhancement characteristics of breast lesions on magnetic resonance imaging. *Invest Radiol*. 2005;40:355-362
- (141) Szabó BK, Kristoffersen Wiberg M, Boné B, Aspelin P: Application of artificial neural network to the analysis of dynamic MR imaging features of the breast. *Eur Radiol*. 2004;14:1217-1225
- (142) Tavassoli FA, Hoefler H, Rosai J, Holland R, Ellis IO, Schnitt SJ, Boecker W, Heywang-Köbrunner SH, Moinfar F, Lakhani SR: Kapitel Intraductal proliferative lesions. in:Tavassoli FA, Devilee P (Hrsg.): *World Health Organisation Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Breast and Female Genitale Organs*. Lyon: IARC Press; 2003
- (143) Tavassoli FA, Millis RR, Boecker W, Lakhani SR: Kapitel Lobular neoplasia. in:Tavassoli FA, Devilee P (Hrsg.): *World Health Organisation Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Breast and Female Genitale Organs*. Lyon: IARC Press; 2003
- (144) Teifke A, Lehr HA, Vomweg TW, Hlawatsch A, Thelen M: Outcome analysis and rational management of enhancing lesions incidentally detected on contrast-enhanced MRI of the breast. *AJR*. 2003;181:655-662
- (145) Viehweg P, Rotter K, Laniado M, Lampe D, Buchmann J, Kölbl H, Heywang-Köbrunner S: MR imaging of the contralateral breast in patients after breast-conserving therapy. *Eur Radiol*. 2004;14:402-408
- (146) Vomweg TW, Teifke A, Kunz RP, Hintze Ch, Hlawatsch A, Kern A, Kreitner KF, Thelen M: Combination of low and high resolution sequences in two orientations for dynamic contrast-enhanced MRI of the breast: more than a compromise. *Eur Radiol*. 2004;14:1732-1742
- (147) Warren RML, Pointon L, Thompson D, Hoff R, Gilbert FJ, Padhani A, Easton D, Lakhani SR, Leach MO: Reading protocol for dynamic

contrast-enhanced MR images of the breast: Sensitivity and Specificity analysis. *Radiology*. 2005;236:779-788

- (148) Wedegärtner U, Bick U, Wörtler K, Rummeny E, Bongartz G: Differentiation between benign and malignant findings on MR-mammography: usefulness of morphological criteria. *Eur Radiol*. 2001;11:1645-1650
- (149) Wiener JI, Schilling KJ, Adami C, Obuchowski NA: Assessment of suspected breast cancer by MRI: a prospective clinical trial using a combined kinetic and morphologic analysis. *AJR*. 2005;184:878-886
- (150) Wiig H, Tveit E, Hultborn R, Reed RK, Weiss L: Interstitial fluid pressure in DMBA-induced rat mammary tumours. *Scand J Clin Lab Invest*. 1982;42:159-164
- (151) Wittekind Ch, Riede UN: Kapitel Brustdrüse, in: Riede UN, Schaefer HE (Hrsg.): *Allgemeine und spezielle Pathologie*. Stuttgart, New York: Thieme; 1993
- (152) Xydeas T, Siegmann K, Sinkus R, Krainick-Strobel U, Miller S, Claussen CD: Magnetic resonance elastography of the breast: correlation of signal intensity data with viscoelastic properties. *Invest Radiol*. 2005;40:412-420

7. Anhang

7.1. Abkürzungsverzeichnis

<u>Abkürzung</u>	<u>Bedeutung</u>
Abb.	Abbildung
ACR	American College of Radiology
ADH	atypical ductal hyperplasia
ALH	atypical lobular hyperplasia
bds.	beidseits
BI-RADS	Breast Imaging Reporting and Data System
BET	brusterhaltende Therapie
BRCA-1 / BRCA-2	breast cancer gene 1 / breast cancer gene 2
bzw.	beziehungsweise
DCIS	ductal carcinoma in situ
ca.	circa
CAD	computer aided detection
CUP	carcinoma unknown primary
DIN	ductal intraepithelial neoplasia
et al.	und Mitarbeiter
EU	Europäische Union
EUSOMA	Europäische Gesellschaft für Brustkunde
evtl.	eventuell
FFE	fast field echo
FOV	field of view
Gd-DTPA	Gadolinium-Diethylen-triamin-pentaessigsäure
GE	Gradienten-Echo-Sequenz
ggf.	gegebenenfalls
IDC	invasiv ductal carcinoma
IDLC	invasiv ductal lobular carcinoma

i.d.R.	in der Regel
ILC	invasiv lobular carcinoma
ITC	invasiv tubular carcinoma
i.v.	intravenös
KIS	Krankenhaus-Informationen-System
KM	Kontrastmittel
konv.	konventionell
LCIS	lobular carcinoma in situ
LIN	lobular intraepithelial neoplasia
min	Minute
MRM	Magnetresonanz-Mammografie
MRT	Magnetresonanz-Tomografie
n	Anzahl
NaCl	Natriumchlorid
o.g.	oben genannte
npv	negative predictive value
PACS	Picture Archiving and Communication System
präop.	präoperativ
ppv	positive predictive value
RIS	Radiologie-Informationen-System
ROI	region of interest
SENSE	sensitivity encoding
SI	Signalintensität
STIR	short time inversion-recovery
T1w	T1-gewichtet
T2w	T2-gewichtet
Tab.	Tabelle
TDLE	terminale duktulo-lobuläre Einheit
TE	Echozeit
TI	Inversionszeit

TNM	Tumor Nodulus Metastasis (WHO-Klassifikation der soliden Tumoren)
TR	Repetitionszeit
u.a.	unter anderem
UDH	usual ductal hyperplasia
VEGF	vascular endothelial growth factor
WHO	World Health Organisation
z.B.	zum Beispiel
Z.n.	Zustand nach
z.T.	zum Teil

7.2. Ergebnistabellen

Tabelle 23: Absolute Häufigkeit der Merkmalsausprägungen für das Kriterium Läsionsform bei malignen Diagnosen

Punktwert 0 steht für rund, oval, polygonal, linear

Punktwert 1 steht für sternförmig, spikuliert, dendritisch

<i>Histologie</i>	<i>Fallzahl gesamt</i>	<i>Punktwert 0</i>	<i>Punktwert 1</i>
IDC	9	5	4
IDLC	4	0	4
ILC	6	3	3
ITC	2	2	0
muzinöses Karzinom	1	1	0
Summe invasive Karzinome	22	11	11
DCIS	9	1	8
Summe alle Malignome	31	12	19

Tabelle 24: Absolute Häufigkeit der Merkmalsausprägungen für das Kriterium Läsionsform bei benignen Diagnosen

Punktwert 0 steht für rund, oval, polygonal, linear

Punktwert 1 steht für sternförmig, spikuliert, dendritisch

<i>Histologie</i>	<i>Fallzahl gesamt</i>	<i>Punktwert 0</i>	<i>Punktwert 1</i>
benigne Tumoren	7	5	2
proliferative, nicht tumoröse Läsionen	41	20	21
nicht proliferative, nicht tumoröse Läsionen	18	15	3
Entzündung	2	2	0
sonstige (Lymphknoten)	1	1	0
Summe aller benignen Befunde	69	43	26

Tabelle 25: Absolute Häufigkeit der Merkmalsausprägungen für das Kriterium
 Läsionsbegrenzung bei malignen Diagnosen
 Punktwert 0 steht für scharf begrenzt
 Punktwert 1 steht für unscharf begrenzt

<i>Histologie</i>	<i>Fallzahl gesamt</i>	<i>Punktwert 0</i>	<i>Punktwert 1</i>
IDC	9	4	5
IDLC	4	3	1
ILC	6	1	5
ITC	2	1	1
muzinöses Karzinom	1	1	0
Summe invasive Karzinome	22	10	12
DCIS	9	1	8
Summe alle Malignome	31	11	20

Tabelle 26: Absolute Häufigkeit der Merkmalsausprägungen für das Kriterium
 Läsionsbegrenzung bei benignen Diagnosen
 Punktwert 0 steht für scharf begrenzt
 Punktwert 1 steht für unscharf begrenzt

<i>Histologie</i>	<i>Fallzahl gesamt</i>	<i>Punktwert 0</i>	<i>Punktwert 1</i>
benigne Tumoren	7	2	5
proliferative, nicht tumoröse Läsionen	41	18	23
nicht proliferative, nicht tumoröse Läsionen	18	8	10
Entzündung	2	2	0
sonstige (Lymphknoten)	1	1	0
Summe aller benignen Befunde	69	31	38

Tabelle 27: Absolute Häufigkeit der Merkmalsausprägungen für das Kriterium Homogenität bei malignen Diagnosen

Punktwert 0 steht für homogene oder septierte KM-Anreicherung

Punktwert 1 steht für inhomogene KM-Anreicherung

Punktwert 2 steht für randständige/ringförmige KM-Anreicherung

<i>Histologie</i>	<i>Fallzahl gesamt</i>	<i>Punktwert 0</i>	<i>Punktwert 1</i>	<i>Punktwert 2</i>
IDC	9	2	6	1
IDLC	4	1	3	0
ILC	6	1	5	0
ITC	2	2	0	0
muzinöses Karzinom	1	0	1	0
Summe invasive Karzinome	22	6	15	1
DCIS	9	5	3	1
Summe alle Malignome	31	11	18	2

Tabelle 28: Absolute Häufigkeit der Merkmalsausprägungen für das Kriterium Homogenität bei benignen Diagnosen

Punktwert 0 steht für homogene oder septierte KM-Anreicherung

Punktwert 1 steht für inhomogene KM-Anreicherung

Punktwert 2 steht für randständige/ringförmige KM-Anreicherung

<i>Histologie</i>	<i>Fallzahl gesamt</i>	<i>Punktwert 0</i>	<i>Punktwert 1</i>	<i>Punktwert 2</i>
benigne Tumoren	7	4	1	2
proliferative, nicht tumoröse Läsionen	41	21	17	3
nicht proliferative, nicht tumoröse Läsionen	18	13	5	0
Entzündung	2	2	0	0
sonstige (Lymphknoten)	1	1	0	0
Summe aller benignen Befunde	69	41	23	5

Tabelle 29: Absolute Häufigkeit der Merkmalsausprägungen für das Kriterium initialer Signalintensitätsanstieg bei malignen Diagnosen
 Punktwert 0 steht für <50% initialer SI-Anstieg
 Punktwert 1 steht für 50 bis 100% initialer SI-Anstieg
 Punktwert 2 steht für >100% initialer SI-Anstieg

Histologie	Fallzahl gesamt	Punktwert 0	Punktwert 1	Punktwert 2
IDC	9	0	0	9
IDLC	4	0	0	4
ILC	6	0	1	5
ITC	2	0	0	2
muzinöses Karzinom	1	0	0	1
Summe invasive Karzinome	22	0	1	21
DCIS	9	0	1	8
Summe alle Malignome	31	0	2	29

Tabelle 30: Absolute Häufigkeit der Merkmalsausprägungen für das Kriterium initialer Signalintensitätsanstieg bei benignen Diagnosen
 Punktwert 0 steht für <50% initialer SI-Anstieg
 Punktwert 1 steht für 50 bis 100% initialer SI-Anstieg
 Punktwert 2 steht für >100% initialer SI-Anstieg

Histologie	Fallzahl gesamt	Punktwert 0	Punktwert 1	Punktwert 2
benigne Tumoren	7	0	0	7
proliferative, nicht tumoröse Läsionen	41	0	1	40
nicht proliferative, nicht tumoröse Läsionen	18	0	1	17
Entzündung	2	0	0	2
sonstige (Lymphknoten)	1	0	0	1
Summe aller benignen Befunde	69	0	2	67

Tabelle 31: Absolute Häufigkeit der Merkmalsausprägungen für das Kriterium postinitialer Signalintensitäts-Zeit-Kurvenverlauf bei malignen Diagnosen
 Punktwert 0 steht für kontinuierlich steigende Signalintensität
 Punktwert 1 steht für plateauförmige SI-Zeit-Kurve
 Punktwert 2 steht für Auswascheffekt

<i>Histologie</i>	<i>Fallzahl gesamt</i>	<i>Punktwert 0</i>	<i>Punktwert 1</i>	<i>Punktwert 2</i>
IDC	9	0	2	7
IDLC	4	0	2	2
ILC	6	1	1	4
ITC	2	0	1	1
muzinöses Karzinom	1	0	0	1
Summe invasive Karzinome	22	1	6	15
DCIS	9	0	5	4
Summe alle Malignome	31	1	11	19

Tabelle 32: Absolute Häufigkeit der Merkmalsausprägungen für das Kriterium postinitialer Signalintensitäts-Zeit-Kurvenverlauf bei benignen Diagnosen
 Punktwert 0 steht für kontinuierlich steigende Signalintensität
 Punktwert 1 steht für plateauförmige SI-Zeit-Kurve
 Punktwert 2 steht für Auswascheffekt

<i>Histologie</i>	<i>Fallzahl gesamt</i>	<i>Punktwert 0</i>	<i>Punktwert 1</i>	<i>Punktwert 2</i>
benigne Tumoren	7	0	3	4
proliferative, nicht tumoröse Läsionen	41	9	12	20
nicht proliferative, nicht tumoröse Läsionen	18	1	7	10
Entzündung	2	0	0	2
sonstige (Lymphknoten)	1	0	0	1
Summe aller benignen Befunde	69	10	22	37

Tabelle 33: Absolute Häufigkeit der malignen Diagnosen je Stufe des Göttinger Scores

<i>Histologie</i>	Score 3	Score 4	Score 5	Score 6	Score 7	Score 8
IDC	0	1	3	3	2	0
IDLC	0	0	2	2	0	0
ILC	0	2	1	1	2	0
ITC	0	2	0	0	0	0
muzinöses Karzinom	0	0	1	0	0	0
Summe invasive Karzinome	0	5	7	6	4	0
DCIS	0	1	2	5	1	0
Summe alle Malignome	0	6	9	11	5	0

Tabelle 34: Absolute Häufigkeit der benignen Diagnosen je Stufe des Göttinger Scores

<i>Histologie</i>	Score 3	Score 4	Score 5	Score 6	Score 7	Score 8
benigne Tumoren	0	3	1	1	2	0
proliferative, nicht tumoröse Läsionen	3	13	15	7	2	1
nicht proliferative, nicht tumoröse Läsionen	3	8	3	3	1	0
Entzündung	0	2	0	0	0	0
sonstige (Lymphknoten)	0	1	0	0	0	0
Summe aller benignen Befunde	6	27	19	11	5	1

Tabelle 35: Absolute Häufigkeit der malignen Diagnosen nach jeweiliger relativer Signalintensität in der ---Sequenz

Bedeutung der Nummernverschlüsselung der Signalintensitätsstufen:

- 1 = zystenäquivalente Signalintensität
- 2 = zum Drüsengewebe hyperintense Signalintensität
- 3 = zum Drüsengewebe isointense Signalintensität
- 4 = zum Drüsengewebe hypointense Signalintensität

Histologie	Fallzahl gesamt	1	2	3	4
IDC	9	0	1	7	1
IDLC	4	0	0	4	0
ILC	6	0	2	3	1
ITC	2	0	1	1	0
muzinöses Karzinom	1	0	1	0	0
Summe invasive Karzinome	22	0	5	15	2
DCIS	9	1	3	3	2
Summe alle Malignome	31	1	8	18	4

Tabelle 36: Absolute Häufigkeit der benignen Diagnosen nach jeweiliger relativer Signalintensität in der T2w-STIR-Sequenz

Bedeutung der Nummernverschlüsselung der Signalintensitätsstufen:

- 1 = zystenäquivalente Signalintensität
- 2 = zum Drüsengewebe hyperintense Signalintensität
- 3 = zum Drüsengewebe isointense Signalintensität
- 4 = zum Drüsengewebe hypointense Signalintensität

Histologie	Fallzahl gesamt	1	2	3	4
benigne Tumoren	7	0	2	5	0
proliferative, nicht tumoröse Läsionen	41	2	12	25	2
nicht proliferative, nicht tumoröse Läsionen	18	2	2	14	0
Entzündung	2	1	0	1	0
sonstige (Lymphknoten)	1	0	0	1	0
Summe aller benignen Befunde	69	5	16	46	2

Tabelle 37: Absolute Häufigkeit maligner Diagnosen je BI-RADS - Kategorie nach Übertragung des Göttinger Scores entsprechend Vorschlag von Baum et al. (6):

Score 3 = BI-RADS 3; Score 4 und 5 = BI-RADS 4; Score 6 bis 8 = BI-RADS 5

<i>Histologie</i>	<i>BI-RADS 3</i>	<i>BI-RADS 4</i>	<i>BI-RADS 5</i>
IDC	0	4	5
IDLC	0	2	2
ILC	0	3	3
ITC	0	2	0
muzinöses Karzinom	0	1	0
Summe invasive Karzinome	0	12	10
DCIS	0	3	6
Summe alle Malignome	0	15	16

Tabelle 38: Absolute Häufigkeit benigner Diagnosen je BI-RADS - Kategorie nach Übertragung des Göttinger Scores entsprechend Vorschlag von Baum et al. (6):

Score 3 = BI-RADS 3; Score 4 und 5 = BI-RADS 4; Score 6 bis 8 = BI-RADS 5

<i>Histologie</i>	<i>BI-RADS 3</i>	<i>BI-RADS 4</i>	<i>BI-RADS 5</i>
benigne Tumoren	0	4	3
proliferative, nicht tumoröse Läsionen	3	28	10
nicht proliferative, nicht tumoröse Läsionen	3	11	4
Entzündung	0	2	0
sonstige (Lymphknoten)	0	1	0
Summe aller benignen Befunde	6	46	17

8. Danksagung

Herrn Prof. Dr. med. Michael Bitzer danke ich herzlich für seine Anregung, dieses interessante Thema zu bearbeiten, die Durchsicht und Korrektur der Arbeit und die gute Betreuung des gesamten Promotionsvorhabens.

Bei Herrn Prof. Dr. med. C. Claussen bedanke ich mich für die Möglichkeit, als externe Doktorandin an der von ihm geleiteten Radiologischen Klinik der Universität Tübingen diese Arbeit zu verwirklichen.

Mein besonderer Dank gilt Frau Dr. med. Katja Siegmann für ihr persönliches Engagement in allen Phasen dieser Promotion und besonders für die Korrektur des Manuskripts. Sie stand mir mit ihren Ideen und Hinweisen stets hilfreich zur Seite und hat einen großen Beitrag zur Strukturierung und Realisierung dieser Arbeit geleistet.

Für die Geduld und Hilfe bei der statistischen Auswertung bedanke ich mich bei Herrn Prof. Dr. rer. nat. K. Dietz.

Meinem Mann Volker Moron danke ich herzlich für die geduldige Hilfestellung bei computertechnischen Problemen, sein Verständnis und die moralische Unterstützung, die großen Anteil an der Fertigstellung dieser Arbeit hatte.

Meinen Eltern danke ich für ihre langjährige Unterstützung und all das, was sie mir im Leben ermöglicht haben.

Heidrun Moron

9. Lebenslauf

Personalien:

Name: Heidrun Ursula Moron geb. Hasenkrug

geboren: 12. Juni 1966

Geburtsort: Magdeburg

Familienstand: verheiratet seit 19.8.1989

Kinder: keine

Schulbildung:

1973 - 1983 Polytechnische Oberschule Niederndodeleben

1983 - 1985 Erweiterte Oberschule Otto von Guericke Magdeburg

Juni 1985 Abitur

Studium:

1985 -1986 Vorpraktikum zum Humanmedizinstudium in der
Augenlinik der Medizinischen Akademie Magdeburg

1988 Physikum an der Medizinischen Akademie Magdeburg

30.9.1992 Abschluss des Humanmedizinstudiums an der
Medizinischen Akademie Magdeburg

Berufliche Entwicklung:

1992 - 1994 Ärztin im Praktikum in der Radiologischen Abteilung des
Kreiskrankenhauses Albstadt

1.4.1994 Approbation als Ärztin

1994 - 2005 Assistenzärztin in der Radiologischen Abteilung des
Kreiskrankenhauses Albstadt / Zollernalbklinikum Albstadt

30.3.1999 Facharztanerkennung Gebiet Radiologische Diagnostik

seit 1.8.2005 Oberärztin in der Radiologischen Abteilung des
Zollernalbklinikums Albstadt