Aus dem Institut für Radiologie Campus Mitte der Medizinischen Fakultät Charité - Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Radiologisch-histopathologische Korrelation

Untersuchung des Zusammenhangs zwischen dem Kontrastmittelenhancement in der MR-Mammographie und der Kapillardichte von Brustläsionen

zur Erlangung des akademischen Grades Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät Charité - Universitätsmedizin Berlin

> von Sahra El-Ghannam aus Bombay, Indien

Gutachter:

1. PD Dr. med. F. Diekmann

2. Prof. Dr. med. G. Kristiansen

3. PD Dr. med. A. Thomas

Datum der Promotion: 09.09.2011

Meinen Eltern und meinem Bruder gewidmet

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungen	6
1. Einleitung	8
1.1 Epidemiologie des Mammakarzinoms	8
1.2 Tumoren der Mamma	8
1.2.1 Benigne Veränderungen	9
1.2.2 Maligne Veränderungen	9
1.3 Tumorneoangiogenese	11
1.4 Immunhistochemie und spezifische Färbungen	
1.5 Mammadiagnostik	
1.5.1 Röntgen-Mammographie	14
1.5.2 Mammasonographie	16
1.5.3 Computertomographie	16
1.5.4 Magnetresonanztomographie	17
1.5.4.1 Physikalische Grundlagen der MRT	17
1.5.4.2 MR-Mammographie	
1.5.4.3 Bildauswertung und Malignitätskriterien	21
1.5.5 Histologische Verifizierung	
1.6 MRT-gesteuerte Biopsien und Problematik	
1.7 Zielsetzung und Fragestellung	25
2. Material und Methoden	26
2.1 Patientinnen	
2.2 Histologische Befunde	
2.2.1 Benigne Läsionen	
2.2.2 Maligne Läsionen	
2.3 Histopathologie	
2.4 MR-Mammographie	
2.4.1 Untersuchungsablauf	
2.4.2 Bildgebung	
2.4.3 Retrospektive Datenauswertung	
2.5 Statistik	

3. Ergebnisse	
3.1 Kontrastmittelenhancement zum Zeitpunkt T1 und Signalverlauf	
3.1.1 Benigne Läsionen	
3.1.2 Maligne Läsionen	41
3.2 Immunhistochemisch dargestellte Anzahl der Gefäße	45
3.2.1 Benigne Läsionen	46
3.2.2 Maligne Läsionen	
3.3 Statistische Angaben und Untersuchungen auf Signifikanz	52
3.3.1 Kontrastmittelenhancement und Kapillardichte im Tumor	52
3.3.2 Kontrastmittelenhancement und Kapillardichte im Umgebungsgewebe	55
3.3.3 Signalverlauf und Kapillardichte im Tumor	56
4. Diskussion	59
4. Diskussion	59 59
 4. Diskussion 4.1 Signalverhalten in der dynamischen MR-Mammographie 4.2 Kontrastmittelenhancement und Kapillardichte 	59 63
 4. Diskussion 4.1 Signalverhalten in der dynamischen MR-Mammographie 4.2 Kontrastmittelenhancement und Kapillardichte 4.3 Limitationen der Arbeit 	59 63 70
 4. Diskussion 4.1 Signalverhalten in der dynamischen MR-Mammographie 4.2 Kontrastmittelenhancement und Kapillardichte 4.3 Limitationen der Arbeit 4.4 Schlussfolgerung und Ausblick 	59 63 70 73
 4. Diskussion 4.1 Signalverhalten in der dynamischen MR-Mammographie 4.2 Kontrastmittelenhancement und Kapillardichte 4.3 Limitationen der Arbeit 4.4 Schlussfolgerung und Ausblick 5. Zusammenfassung 	59 63 70 73 76
 4. Diskussion 4.1 Signalverhalten in der dynamischen MR-Mammographie 4.2 Kontrastmittelenhancement und Kapillardichte 4.3 Limitationen der Arbeit 4.4 Schlussfolgerung und Ausblick 5. Zusammenfassung Literaturverzeichnis 	59 63 70 73 76 78
 4. Diskussion	59 59 63 70 73 76 76 78
 4. Diskussion	59 63 70 73 76 78

Abkürzungen

ACR	American College of Radiology
ADH	Atypisch duktale Hyperplasie
ALH	Atypisch lobuläre Hyperplasie
BET	Brusterhaltende Therapie
BI-RADS	Breast Imaging Reporting and Data System
BRCA1 / BRCA2	Breast Cancer Gene 1 / Breast Cancer Gene 2
CAD	Computerassistierte Diagnose
CC	Cranio-caudale Mammographie
CD	Cluster of Differentiation
CIS	Carcinoma in situ
cTNM	Klinische Klassifikation von malignen Tumoren
CUP	Cancer of unknown primary
DCIS	Duktales Carcinoma in situ
Et al.	Et alii = und andere (Mitarbeiter)
FGF	Fibroblast Growth Factor
FOV	Field of View
Gd-DTPA	Gadolinium-Diethylentriaminpentaessigsäure
IDC	Invasives duktales Karzinom
ILC	Invasives lobuläres Karzinom
kDa	Kilodalton
KM	Kontrastmittel
LCIS	Lobuläres Carcinoma in situ
LIN	Lobuläre Intraepitheliale Neoplasie
MLO	Medio-lateral-oblique Mammographie
MR	Magnetresonanz
MRM	Magnetresonanz-Mammographie
MRT	Magnetresonanztomographie
MVD	Microvessel density
р	pathologische Diagnose
pМ	Vorhandensein von Fernmetastasen
pN	Vorhandensein von Lymphknotenmetastasen
рТ	Ausdehnung des Primärtumors

pTNM	Pathologisch-anatomische Klassifikation von malignen Tumoren
ROI	Region of Interest
SD	Standardabweichung
T1	T1-gewichtete Aufnahme
T2	T2-gewichtete Aufnahme
ТЕ	Echozeit
TIRM	Turbo Inversion Recovery Magnitude
TR	Repetitionszeit
TSE	Turbo Spin Echo
UDH	Gewöhnlich duktale Hyperplasie
UICC	Union internationale contre le cancer
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
WHO	World Health Organization
Zeitpunkt T1	Eine Minute nach Kontrastmittelgabe

1. Einleitung

1.1 Epidemiologie des Mammakarzinoms

Das Mammakarzinom ist in Deutschland mit einer jährlichen Neuerkrankungsrate von 55.100 der häufigste maligne Tumor der Frau [1]. Unter den Krebserkrankungen bei Frauen stellt es mit einer Mortalitätsrate von 18% in Deutschland die führende Todesursache dar [2]. Allein im Jahr 2003 verstarben nach Angaben des Robert Koch-Institutes 17.173 Frauen an Brustkrebs [3]. Die kumulative Inzidenz beträgt für Frauen in Deutschland 9,2%. Dies bedeutet, dass gegenwärtig mehr als jede elfte Frau im Laufe ihres Lebens an Brustkrebs erkrankt [4]. Risikofaktoren für die Entstehung des Mammakarzinoms sind neben dem weiblichen Geschlecht und zunehmenden Alter, eine familiäre Prädisposition bzw. eine Mutation der Tumorsuppressorgene BRCA1 und BRCA2. Zu den relativen Risikofaktoren gehören eine frühe Menarche, eine späte Menopause, Kinderlosigkeit bzw. eine späte erste Entbindung, ein erhöhter Alkoholkonsum, deutliches Übergewicht sowie stattgehabte Tumorerkrankungen [5, 6]. Auch die Hormonersatztherapie in der Postmenopause zählt heute nach langen kontroversen Diskussionen zumindest nach Einschätzung der Weltgesundheitsorganisation (WHO) zu den Risikofaktoren [3, 5, 7, 8]. Die Prognose der Brustkrebserkrankung hängt unter anderem von Tumorgröße, Lymphknotenbefall, Fernmetastasierung und histologischem Typ ab. Die Früherkennung spielt dabei eine entscheidende Rolle. Für die in den Jahren 1994 bis 1998 an Brustkrebs erkrankten und im deutschen Krebsregister registrierten Frauen beträgt die 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit 79% [4].

1.2 Tumoren der Mamma

Die Brust besteht aus Drüsen-, Fett- und Bindegewebe. Das Drüsengewebe wird in einen duktalen (Drüsengänge) und einen lobulären (Drüsenlappen) Anteil unterteilt. Die ca. 15-20 Drüsenlappen setzen sich aus mehreren Lobuli (Drüsenläppchen) zusammen, deren terminale Gangsegmente sich zu den Milchgängen (Ductus lactiferi) vereinigen. Diese münden über den Ductus excretorius im Bereich der Mamille. In allen Arealen der Brust kann es zu Veränderungen kommen, die je nach ihrer biologischen Wertigkeit in benigne, borderline oder maligne Tumoren eingeteilt werden.

1.2.1 Benigne Veränderungen

Zu den benignen Veränderungen der Brust gehören die fibrozystische und diabetische Mastopathie, sekretorische Erkrankungen (Galaktorrhoe), entzündliche Läsionen (Mastitis puerperalis/nonpuerperalis) und benigne Tumoren. Abgesehen von Zysten ist das Fibroadenom der häufigste gutartige Tumor der Mamma [9] und entsteht durch knotige Vermehrung des Bindegewebes der Drüsenläppchen. Eine duktale Hyperplasie beim Fibroadenom ist nicht selten und muss von gewöhnlichen duktalen Hyperplasien (UDH) sowie den atypischen duktalen Hyperplasien (ADH) differenziert werden. Mammazysten sind Flüssigkeitsansammlungen in den Ausführungsgängen und machen etwa 15% aller scharf begrenzten Knotenbildungen aus [10]. Papillome (solitär oder multipel) sind histopathologisch intraduktale Tumoren und bestehen aus epithelialen Zellen. Eine weitere relativ häufig vorkommende gutartige Veränderung der Mamma ist die Adenose, die durch eine epithelial-myoepitheliale Proliferation kleiner Gangsegmente und Endstücke entsteht. Zu den selten histologisch gesicherten Raumforderungen der Mamma zählen das aus Fettzellen bestehende Lipom und das aus fibrotischem Stroma, Drüsenparenchym und Fettgewebe zusammengesetzte Hamartom.

1.2.2 Maligne Veränderungen

Unter dem Oberbegriff "Brustkrebs" werden eine Vielzahl unterschiedlicher Veränderungen zusammengefasst, die nach WHO-Klassifikation und der von der Union Internationale Contre le Cancer (UICC) entwickelten TNM-Klassifikation in verschiedene Gruppen eingeteilt werden können. Das TNM System richtet sich nach der Ausdehnung des Primärtumors (T), dem Fehlen oder Vorhandensein von Lymphknotenmetastasen (N) sowie dem Fehlen oder Vorhandensein von Fernmetastasen (M). Bei der TNM Klassifikation unterschieden. Histologisch erfolgt die Unterteilung der malignen Läsionen in nichtinvasive und invasive Mammakarzinome sowie in einige zusätzliche Sonderformen. Zu den nichtinvasiven Karzinomen gehören das duktale Carcinoma in situ (DCIS) und das lobuläre Carcinoma in situ (LCIS). Letztgenanntes wird nach neuerer Klassifikation als Lobuläre Intraepitheliale Neoplasie (LIN) bezeichnet. Unter dem Begriff LIN werden alle Tumoren mit atypischer Epithelproliferation der Drüsenläppchen zusammengefasst, zu denen neben den LCIS auch die atypisch lobulären Hyperplasien (ALH) gehören. Morphologisch lassen sich die LIN in die Malignitätsgrade LIN 1 bis LIN 3 einteilen. Den LIN 1 und 2 wird dabei ein niedrigeres Risiko für die Entwicklung eines invasiven

Karzinoms zugeschrieben als den LIN 3 [11]. Das duktale Carcinoma in situ durchbricht nicht die Basalmembran der Milchgänge. Beim invasiv duktalen Karzinom hingegen breiten sich Karzinomzellen auch außerhalb der Basalmembran, der Drüsengänge und Drüsenlappen im umgebenden Gewebe aus. Das häufigste invasive Karzinom ist mit ca. 80% der Karzinomfälle das duktale Mammakarzinom. Das deutlich schwieriger zu diagnostizierende invasive lobuläre Karzinom macht dagegen ca. 9-13% aller Mammakarzinomfälle aus [10]. Seltenere Formen sind das tubuläre, medulläre, papilläre und das muzinös invasiv wachsende Mammakarzinom [9]. Zu den Sonderformen zählen das inflammatorische Mammakarzinom und das Paget-Karzinom. Des Weiteren existieren Mischtumoren, zu denen der Phylloidestumor zählt [12]. Bösartige Veränderungen wie Angiosarkome, Liposarkome oder primäre Lymphome der Brust sind Raritäten. Ungefähr die Hälfte aller Karzinome entstehen im äußeren oberen Quadranten der Brust, je 10% in den restlichen Quadranten und 20% im Bereich der Mamille [13]. Tabelle 1 stellt einen Überblick der malignen Tumoren und deren Charakteristika dar.

Karzinomtyp	Häufigkeit	Eigenschaften
Nichtinvasive Mammakarzinome		
Duktales Carcinoma in situ (DCIS)	Ca. 90% der CIS und 5-30% aller Mammakarzinome	 Proliferation maligner epithelialer Zellen innerhalb des Milchgangsystems Unterschiedliche Differenzierung: low-grade, intermediate und high-grade
Lobuläres Carcinoma in situ (LCIS)	Ca. 10% der CIS und 1-5% aller Mammakarzinome	 Proliferation maligner epithelialer Zellen in den Lobuli und terminalen Abschnitten der Milchgänge
Invasive Mammakarzinome		
Invasives duktales Karzinom	Ca. 80%	 Entstehungsort in terminalen Milchgängen, deren Basalmembran infiltriert wird
Invasives lobuläres Karzinom	Ca. 9-13%	 Tumorzellen wachsen zirkulär um Milchgänge und Drüsenläppchen in umgebendes Stroma ein
Tubuläres Karzinom	1-2%	 Hoher Anteil hochdifferenzierter Tubuli mit einreihigem kubischen Epithel
Medulläres Karzinom	< 1%	 Große, solide Zellverbände ohne deutliche Zellgrenzen, stromaarm, lymphozytäres Stroma
Papilläres Karzinom	< 1%	 Papillärer Aufbau Häufig zystische Formationen
Muzinöses Karzinom	2%	 Ausgeprägte Bildung von Schleim, Tumorzell- verbände liegen inselartig in muzinösen Seen
Sonderformen		
Inflammatorisches Karzinom	1-4%	 Makroskopisch stark entzündliche Rötung der Mamma, diffuse Ausbreitung eines wenig differenzierten Karzinoms
Morbus Paget	Ca. 2%	 Metastatische Ausbreitung eines Milchgangkarzinoms in Mamillenregion mit großen intraepidermalen Tumorzellen
Mischtumor		
Phylloidestumor	< 1%	- Ca. 20% der Tumoren sind maligne Tumoren

 Tabelle 1:
 Häufigkeit und Eigenschaften maligner Mammatumoren [12-14]

1.3 Tumorneoangiogenese

Tumorneoangiogenese bezeichnet die Neubildung von Blutgefäßen innerhalb eines Tumors. Sie nimmt im Mammakarzinom eine Schlüsselrolle für das Wachstum des Tumors sowie für die hämatogene und lymphogene Metastasierung ein [15-18]. Zu den wesentlichen Elementen der Neoangiogenese gehört der proteolytische Abbau der Basalmembran des bestehenden Gefäßes, gefolgt von der Migration, Proliferation und Differenzierung der Endothelzellen mit Ausbildung einer neuen Gefäßlichtung. Tumorzellen und tumorassoziiertes Gewebe können sowohl angiogenetische als auch antiangiogenetische Faktoren bilden. Das Gleichgewicht von Angiogenesefaktoren und Angiogeneseinhibitoren bewirkt einen Stillstand des Tumorwachstums und seiner Metastasen. Diese Phase wird als "tumor dormancy" bezeichnet [19, 20]. Kommt es zu einer Störung des Gleichgewichts, so können Angiogenesefaktoren vermehrt exprimiert werden und solche "schlafenden Zellkolonien" auch noch Jahre später zum Ausgangspunkt der Entwicklung von Metastasen werden. Zu den bedeutenden Angiogenesefaktoren zählen der von der Tumorzelle gebildete basische Fibroblastenwachstumsfaktor (bFGF) und der vaskuläre endotheliale Wachstumsfaktor (VEGF), der auch als vaskulärer Permeabilitätsfaktor (VPF) bezeichnet wird [21].

Bis zu einer Tumorgröße von ca. 2 Millimetern reicht die Diffusion aus der Umgebung zur Versorgung der Tumorzellen mit Sauerstoff und Nährstoffen aus. Für das weitere Wachstum des Tumors ist die Induktion von Gefäßneubildungen unentbehrlich [21]. Die anfängliche Tumorneoangiogenese ermöglicht dem Tumor zunächst ein exponentielles Wachstum. Da die Gefäßversorgung und -neubildung jedoch oft nicht mehr mit dem Tumorwachstum im fortgeschrittenen Stadium mithalten kann, kommt es häufig zu ischämischen Nekrosen im Zentrum bei noch ausgeprägter Randzone des Tumors.

Die neu gebildeten Gefäße bestehen lediglich aus Endothelzellen und einer undichten Basalmembran, die den Austritt von Proteinen in den Extravaskulärraum zulässt. Da Tumorzellen aufgrund der diskontinuierlichen Basalmembran leichter in neue Gefäße eindringen können und die Neoangiogenese in unmittelbarer Nachbarschaft von Tumorzellen erfolgt, nimmt die Metastasierungswahrscheinlichkeit mit steigender Gefäßdichte zu [22]. Das Ausmaß der Gefäßdichte kann unter anderem anhand immunhistochemischer Färbungen dargestellt werden. Dazu eignen sich besonders gut Antikörper aus der CD-Reihe [14]. Unter dem Aspekt, dass die Gefäßdichte mit einer Verschlechterung der Prognose bzw. 5-Jahres-Überlebensrate korreliert [22] und Therapien immer weiter der individuellen Patientinnensituation angepasst werden, kommt der Bestimmung der Kapillardichte zukünftig gegebenenfalls eine größere Bedeutung zu.

1.4 Immunhistochemie und spezifische Färbungen

Das Prinzip der Immunhistochemie basiert auf der Tatsache, dass Antikörper spezifisch an Antigene binden. Der entstandene Antigen-Antikörper-Komplex kann anschließend durch eine Farbreaktion sichtbar gemacht werden, so dass sich bestimmte Zellsorten im Schnitt gezielt darstellen lassen. Heutzutage existiert für diverse Zelltypen bzw. für spezifische Antigene eine große Anzahl kommerziell erhältlicher monoklonaler Antikörper, was sowohl in der onkologischen Diagnostik als auch im Rahmen der Therapieplanung von herausragender Bedeutung ist. So lassen sich beispielsweise beim Mammakarzinom Progesteron- und Östrogenrezeptoren immunhistologisch darstellen. Je nach Färbeintensität und Anzahl der positiven Zellkerne kann über eine antihormonelle Behandlungsindikation entschieden werden. Im Folgenden werden ausschließlich Eigenschaften der drei Färbungen beschrieben, die in der vorliegenden Arbeit zur immunhistochemischen Darstellung der Blut- und Lymphgefäße zum Einsatz kamen.

D2-40 ist ein geeigneter und kommerziell erhältlicher Antikörper mit dem sowohl gesunde als auch reaktive und neoplastische Lymphgefäße durch Markierung der Endothelien dargestellt werden können [23-25]. Er reagiert mit einem O-Sialoglykoprotein, das über eine OH-Gruppe mit einem endständigen Sialinsäurerest verbunden ist und sich unter anderem auf Endothelzellen von Lymphgefäßen befindet [26]. Neben den Endothelzellen der Lymphgefäße werden mit einer meist geringeren Reaktivität auch Lymphleitungsbahnen des Lymphknotens markiert [23, 27]. Aber auch nicht endotheliale Zellen können auf D2-40 positiv reagieren. Dazu gehören unter anderem Myoepithelien der Mamma. Blutgefäße hingegen reagieren bei immunhistochemischer Färbung mit D2-40 sowohl im normalen Gewebe als auch im reaktiven Gewebe (z.B. Narbengewebe) immer negativ [23], so dass sich der Antikörper D2-40 zur spezifischen Darstellung von Lymphgefäßen eignet. Mehreren Untersuchungen zufolge kann D2-40 auch zur Identifikation einer Lymphangiosis carcinomatosa, wie sie beim metastasierten Mammakarzinom häufig vorkommt, herangezogen werden [23, 28, 29].

CD31 wird mitunter auch als PECAM-1 (Platelet Endothelial Cell Adhesion Molecule 1) bezeichnet und ist ein transmembranöses Glykoprotein mit einem Molekulargewicht von 130 KDa. Es wird überwiegend von Endothelzellen aber auch von einigen Leukozyten exprimiert [30]. Ein CD31 Antikörperklon dient dem Nachweis von Endothelzellen in formalinfixiertem Gewebe und wird unter anderem zur Beurteilung der Angiogenese proliferierender Mammatumore verwendet. Er markiert lediglich die Endothelzellen von Blutgefäßen, nicht aber

die von Lymphgefäßen [31]. Verschiedene Autoren kamen in ihren Untersuchungen zu dem Ergebnis, dass sich das Ausmaß der Tumorangiogenese anhand der immunhistochemischen Färbung mit dem CD31 Antikörper gut quantifizieren lässt [25, 27, 30, 32].

CD34 ist ein membranständiges Glykoprotein mit einem Molekulargewicht von 116 kDa. Die Bildung der CD34 Antigene erfolgt in hämatopoetischen Stammzellen. Bei einer Stammzelltransplantation kann das CD34 Antigen zur Anreicherung von hämatopoetischen Stammzellen aus dem peripheren Blut dienen, indem die Blutstammzellen durch das CD34 Antigen erkannt und so von anderen Blutzellen getrennt werden können [30]. Der CD34 Antikörper eignet sich insbesondere zur Markierung von Endothelzellen der Blutgefäße [25, 33, 34]. Im Gegensatz zum Antikörper CD31 reagiert CD34 jedoch auch in geringer Menge mit den Endothelzellen von Lymphgefäßen [30, 35].

1.5 Mammadiagnostik

Zu den diagnostischen Maßnahmen im Bereich der Brust zählt primär die klinische Untersuchung. Sie beinhaltet Inspektion und Palpation der Mammae unter Einbeziehung der axillären, infra- und supraclaviculären Lymphknoten. Da in den vergangenen Jahren ein Großteil der Brusttumoren durch einen Tastbefund aufgefallen ist [9], gehört die ärztliche Anleitung zur monatlichen Brustselbstuntersuchung für Frauen ab dem 30. Lebensjahr zum Bestandteil des gesetzlichen Krebsfrüherkennungsprogramms in Deutschland [36]. Neben der klinischen Untersuchung kommen bildgebende Verfahren zum Einsatz, durch die ein Tumor bereits mit einer Zellzahl von 10^8 - 10^9 Tumorzellen erkannt werden kann. Dies entspricht einem Tumorgrößendurchmesser von ca. 0,5-1,0 cm [13]. Aufgrund eines engen Zusammenhangs zwischen der Prognose und der Tumorgröße bei der Erstdiagnose, wird weiterhin intensiv nach Verfahren gesucht, die eine verbesserte Detektion von Tumoren ermöglichen. Sowohl zu den herkömmlichen bildgebenden Verfahren (Röntgen-Mammographie, Mammasonographie und Kernspintomographie) als auch zu weiterführenden Verfahren wie der Lasermammographie [37, 38] gibt es dabei Ansätze, die Neoangiogenese mit Kontrastmitteln zu visualisieren. Ergeben sich bei der klinischen Untersuchung und/oder den bildgebenden Verfahren suspekte Befunde, so erfolgt zusätzlich als dritte Maßnahme die histologische Verifizierung der Brustveränderung.

1.5.1 Röntgen-Mammographie

Unter den bildgebenden Verfahren kommt der Mammographie zur Zeit ein sehr hoher Stellenwert zu. Abhängig von Tumorgröße, Tumorart und Drüsenparenchym schwanken die Angaben zur Sensitivität zwischen 42% und 90% [39-41]. Im Fettgewebe erreicht die Sensitivität Werte von nahezu 100% und nimmt mit zunehmender Röntgendichte und damit meist jüngerem Patientinnenalter ab [42, 43]. Für das gesamte Patientinnenkollektiv liegt die Sensitivität der Mammographie bei ca. 75%. Man geht davon aus, dass ca. 25% aller Mammakarzinome mithilfe einer alleinigen Mammographie nicht entdeckt werden können. Verkalkungen der Brust lassen sich gemäß der Richtlinien der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung der Mammographie bereits ab einer Größe von 0,1 - 0,2 mm erkennen [44]. Ca. 50% der Mammakarzinome enthalten Mikrokalk, von denen es sich je nach Kollektiv in bis zu 90% der Fälle um In-Situ-Karzinome handelt [41]. Bedenkt man, dass die In-Situ-Karzinome nicht tastbar sind, gleichzeitig jedoch bei rechtzeitiger Erkennung eine gute Prognose haben, so zeichnet sich hier die Mammographie im Rahmen der Sekundärprävention durch die Detektion der Mikroverkalkungen besonders aus.

Die Mammographie wird unter Kompression der Brust routinemäßig in 2 Ebenen (craniocaudal = CC und mediolateral oblique = MLO) durchgeführt. Mit der MLO-Aufnahme können das thoraxwandnahe Gewebe und der axilläre Ausläufer erfasst werden, während auf der CC-Aufnahme bei optimaler Aufnahme der gesamte Drüsenkörper mit dem retromammären Fett medial und lateral abgebildet wird. Die Einschätzung der Dignität erfolgt gemäß BI-RADS Katalog (Breast Imaging – Reporting and Data System). Diese von der ACR (American College of Radiology) entwickelte standardisierte Befundung (Tabelle 2) ermöglicht eine reproduzierbare vereinfachte Befundinterpretation und dient damit der Qualitätssicherung in der Mammographie.

BI-RADS	Beurteilung
0	Bildgebung unvollständig, weitere bildgebende Abklärung notwendig
1	Unauffälliger Befund
2	Benigner Befund
3	Wahrscheinlich benigner Befund, kurzfristige Kontrolle, Malignitätsrisiko < 3%
4	Malignitätsverdächtiger Befund, Biopsie erforderlich, Malignitätsrisiko 3-90%
5	Typischer maligner Befund, Indikation zur Biopsie, Malignitätsrisiko > 90%
6	Malignität 100% nach histologischer Verifikation

Tabelle 2:BI-RADS-Einteilung [45, 46]

Die Röntgen-Mammographie wird sowohl bei der Abklärung symptomatischer Patientinnen (kurative Mammographie) als auch im Rahmen des Mammographie-Screening Programms eingesetzt. Am 15.12.2003 wurde das Mammographie-Screening zur Früherkennung von Brustkrebs in die Krebsfrüherkennungsrichtlinien aufgenommen [47] und wird seit 2008 flächendeckend in Deutschland angeboten. Frauen im Alter zwischen 50 und 69 Jahren haben seither alle 2 Jahre Anspruch auf eine qualitätsgesicherte Mammographie zur Früherkennung von Brustkrebs. Untersuchungen mehrerer Studien [48-51] kamen zu dem Ergebnis, dass durch die Sreening-Mammographie eine Senkung der Brustkrebssterblichkeit um 20-40% erreicht werden kann. Seit Mai 2005 können Mammographie-Screeningaufnahmen entweder in analoger oder in digitaler Technik erfolgen [52]. Im Vergleich zur konventionellen analogen Technik weist die digitale Mammographie mehrere Vorteile auf. So ermöglicht die Kontrastoptimierung und Bildnachbearbeitung der digitalen Aufnahmen beispielsweise eine verbesserte Beurteilung von sehr dichtem Drüsenparenchym [53, 54]. Des Weiteren können durch die Bildnachbearbeitung Wiederholungsaufnahmen aufgrund einer Fehlbelichtung insbesondere bei Überexposition verringert werden [41]. Bezüglich der Darstellung von Mikrokalk zeigt die digitale im Vergleich zur analogen Mammographie nach Meinung einzelner Autoren keine signifikanten Unterschiede [55]. Offensichtliche Vorteile der digitalen Mammographie ergeben sich jedoch durch die einfachere Anwendung der computergestützten Auswertung (CAD) und eine vereinfachte Archivierung der digitalen Daten, die ohne Informationsverlust zu jeder Zeit dupliziert werden können. Im Gegensatz zur sekundären Digitalisierung, bei der ein digitales Bild aus einer konventionell erstellten Film/Folien-Mammographie erzeugt wird, ermöglicht die direkte digitale Mammographie auch den Einsatz von Kontrastmitteln. Hierzu wurden mehrere experimentelle Arbeiten veröffentlicht [54, 56-58]. Darüber hinaus ermöglicht die digitale Mammographie zukünftig Anwendungen wie die sogenannte "Tomosynthese", bei der die Sensitivität und Spezifität eventuell durch Vorteile des 3D-Verfahrens (keine Überlagerung von Tumoren durch dichtes Drüsengewebe) weiter gesteigert werden könnten [59]. Neben den zahlreichen Vorteilen der digitalen im Vergleich zur konventionellen Mammographie werden in der Literatur auch einige Nachteile beschrieben, wie beispielsweise eine geringere Ortsauflösung, die durch die begrenzte Pixelgröße des digitalen Detektors zustande kommt. Auch die hohen Kosten, die sich durch Anschaffung und Betrieb digitaler Systeme sowie durch Speicherung der großen Datenmengen ergeben, zählen zu den Nachteilen der digitalen Mammographie, die gegen die Vorteile abgewogen werden müssen [41].

1.5.2 Mammasonographie

Die Ultraschalluntersuchung der Brust ist eine wichtige Ergänzungsmethode bei unklaren mammographischen Verdichtungen. Zur Standardisierung der Dokumentation erfolgt die Dignitätseinstufung analog zur BI-RADS Klassifikation. Setzt man Sonographie und Mammographie zusammen ein, so lässt sich die Treffsicherheit bei malignen Tumoren erhöhen [60, 61]. Besonders im dichten Gewebe junger Frauen liefert die Sonographie wichtige Zusatzinformationen für den Malignomnachweis. Weitere Einsatzgebiete der Mammasonographie umfassen die Differenzierung zwischen soliden und zystischen Befunden durch Beurteilung ihrer Echostruktur, Form und Kontur sowie die Diagnostik bei Zustand nach Augmentation und Rekonstruktion mit Silikonimplantaten [62]. Eine wesentliche Bedeutung kommt der Sonographie bei der bildgebenden Steuerung minimalinvasiver Mammainterventionen (Biopsie) zu. Auch für die engmaschige Kontrolle bei Frauen mit familiärer Belastung ist der Ultraschall aufgrund seiner breiten, kostengünstigen Verfügbarkeit und der fehlenden Strahlenexposition gut geeignet. Als Screeningmethode konnte sich die Mammasonographie jedoch bisher aufgrund hoher falsch-positiver Raten und starker Abhängigkeit der Ergebnisqualität von der Erfahrung des Untersuchers nicht durchsetzen [41, 63].

1.5.3 Computertomographie

Die Computertomographie (CT) spielt in der bildgebenden Mammadiagnostik eine untergeordnete Rolle. Obwohl ein vermehrtes Kontrastmittelenhancement von Brusttumoren im CT schon früh in Studien nachgewiesen wurde [64-66], kommen Kontrastmitteluntersuchungen im Klinikalltag primär bei der Magnetresonanztomographie (MRT) der Brust zum Einsatz. Als Vorteile der CT gegenüber der MRT beschreiben Miyake et al. ein geringeres Risiko für falschpositives Enhancement, eine wesentlich kürzere Untersuchungszeit und geringere Kosten [67]. Aufgrund der Strahlenexposition und den geringeren klinischen Erfahrungen mit dem Verfahren wird die CT jedoch, zumindest im europäischen und angelsächsischen Raum, lediglich zur Ausbreitungsdiagnostik bzw. Metastasensuche routinemäßig eingesetzt [68, 69]. Neuere CT-Verfahren wie beispielsweise die strahlungsfreie CT-Lasermammographie werden derzeit evaluiert [37, 38]. Auch hier kommen spezielle Kontrastmittel zum Einsatz.

1.5.4 Magnetresonanztomographie

Die Magnetresonanztomographie (MRT) ist ein bildgebendes Verfahren, bei dem keine ionisierende Strahlung, sondern ein starkes Magnetfeld und Hochfrequenzimpulse zur Anwendung kommen. Die MRT ermöglicht die Anfertigung und Darstellung von Schnittbildern in unterschiedlichen Raumebenen beziehungsweise das Gewinnen von primär dreidimensionalen Datensätzen. Das Phänomen der Kernspinresonanz wurde 1946 von den Naturwissenschaftlern Purcell und Bloch entdeckt [70, 71]. Durch die Weiterentwicklung des Verfahrens gelang es Lauterbur und Mansfield Anfang der siebziger Jahre, die Nuklearmagnetresonanz zur Bildgebung von biologischem Gewebe einzusetzen [72], wofür sie im Jahr 2003 den Nobelpreis für Medizin erhielten. Ende der siebziger Jahre beschäftigten sich Mansfield et al. erstmals mit der Darstellung von Mammaläsionen in der MRT [73]. Sie kamen in ihren Untersuchungen zu dem Ergebnis, dass Tumoren der Brust durch die MRT-Untersuchung gut darstellbar sind, sich benigne von malignen Läsionen jedoch nicht ausreichend differenzieren lassen. Im Jahr 1984 führten Arbeitsgruppen wie Kaiser et al. erstmals dynamische Untersuchungen durch repetitive schichtidentische Messungen vor und nach Kontrastmittelgabe durch [74]. Der Einsatz eines Kontrastmittels sowie die Einführung schneller Untersuchungssequenzen trugen Mitte der achtziger Jahre entscheidend zur Entwicklung der heute eingesetzten dynamischen MR-Mammographie bei [75].

1.5.4.1 Physikalische Grundlagen der MRT

Atome mit einer ungeraden Anzahl von Nukleonen (Protonen und Neutronen) besitzen einen Drehimpuls um die eigene Achse, der als Kernspin bezeichnet wird. In der MRT spielt der Kern des Wasserstoffatoms die entscheidende Rolle, da er im menschlichen Organismus, gebunden an Sauerstoff, häufig vorkommt. Der Eigendrehimpuls des geladenen Atomkerns induziert ein lokales Magnetfeld. Richtung und Stärke dieses Magnetfeldes werden durch das magnetische Moment (m) beschrieben. Ohne äußeres Magnetfeld sind die magnetischen Momente der einzelnen Atomkerne ungeordnet und energetisch gleichwertig. Da sie sich gegenseitig neutralisieren, sind sie nach außen hin unmagnetisch. Anders verhalten sie sich, wenn sie in ein äußeres Magnetfeld (B_0) gebracht werden. Die Atomkerne richten sich dann parallel (energiearm) und in einigen wenigen Fällen antiparallel (Energie verbrauchend) entlang der Feldlinien des Magnetfelds aus. Dabei werden die Kernspins zum externen Magnetfeld (B_0) ausgelenkt, wodurch sich eine Kreiselbewegung (Präzession) in bestimmter Frequenz um die Achse des äußeren Magnetfeldes (z-Achse) ergibt. Die Frequenz ist dabei abhängig von der Stärke des äußeren Magnetfelds B_0 und wird Lamor- oder auch Präzessionsfrequenz genannt.



Abbildung 1: Präzessionsbewegung des Atomkerns im Magnetfeld; Abbildung mit Genehmigung entnommen aus www.wikipedia.de

Durch das Einstrahlen eines Hochfrequenzpulses (HF-Puls) aus einem zweiten externen Feld, welches rechtwinklig zum ersten steht, werden die Kerne aus der z-Achse in die xy-Ebene ausgelenkt. Der eingestrahlte HF-Puls ermöglicht durch Energieübertragung eine Anregung der Protonen, vorausgesetzt, er entspricht der Lamorfrequenz. Wird der HF-Puls wieder abgeschaltet, so kehren die Kerne in ihre ursprüngliche Position zur z-Achse zurück, was als Relaxation bezeichnet wird. Dabei wird die zuvor aufgenommene Energie in Form von Hochfrequenzwellen (HF-Welle) abgegeben und kann mit Hilfe geeigneter Spulen gemessen werden. Die Rückkehr der Kerne zum Ausgangszustand erfolgt exponentiell. Die T1-Relaxationszeit (Spin-Gitter-Relaxation) beschreibt dabei die Zunahme der Längsmagnetisierung und entspricht der longitudinalen Relaxationszeit, während die T2-Relaxationszeit (Spin-Spin-Relaxation) die Abnahme der Quermagnetisierung darstellt. T1- und T2-Relaxationszeiten sind für unterschiedliche Gewebe spezifisch. So haben beispielsweise Fett- und Weichteilgewebe kurze und Wasser lange T1-Zeiten.

Zur Darstellung eines Bildes müssen die Signale der einzelnen Voxel (Volumenelemente im Körper) den drei Raumachsen zugeordnet werden können (Ortskodierung), was durch drei orthogonal zueinander stehende Gradientenfelder ermöglicht wird. Es wird zwischen Raumkodierungen in 2-D Messung (schichtselektive Anregung) und 3-D-Messung (volumenselektive Anregung) unterschieden. Die HF-Pulse, die von einer Hochfrequenz-Spule

in bestimmten Sequenzen gesendet werden, bewirken im Körper ein Echosignal, welches mit Hilfe einer integrierten Empfangsspule als Resonanzsignal aufgefangen wird. Die Zeit zwischen gesendetem HF-Puls und Echosignal wird als Echozeit (TE), die Zeit zwischen zwei Anregungen als Repetitionszeit (TR) bezeichnet. Das Resonanzsignal ist ein Summensignal aus den einzelnen Signalen eines jeden Voxel, aus dem mittels Fourier-Transformation Bilder in beliebiger Schichtführung erstellt werden können. Die Signalstärke der einzelnen Voxel wird dabei in unterschiedlichen Grauwerten abgebildet. Je nach Gewebe werden charakteristische Echosignale verschiedener Signalintensität aufgenommen. Signalreiche Gewebe erscheinen im MRT-Bild hyperintens, signalarme Gewebe hypointens.

1.5.4.2 MR-Mammographie

In den letzten Jahren kommt die MR-Mammographie als ergänzende Untersuchung in der bildgebenden Mammadiagnostik zunehmend zum Einsatz. Indiziert ist sie im Rahmen der erweiterten Mammakarzinom-Früherkennung als zusätzliche Screeningmethode bei Frauen mit einem familiär erhöhten Brustkrebsrisiko, bei der Suche nach einem mammographisch und sonographisch okkulten Primarius bei nachgewiesenen axillären Lymphknotenmetastasen sowie zur Differenzierung zwischen Narbengewebe versus Rezidiv nach brusterhaltender Therapie (BET). Zudem dient sie in vielen Brustzentren präoperativ dem Monitoring bei neoadjuvanter Therapie sowie dem Tumorstaging bei nachgewiesenem Mammakarzinom zur Frage eines kontralateralen Tumorbefalls und zur Abklärung der Multifokalität bzw. Multizentrizität mit entsprechender Entscheidung für oder gegen eine brusterhaltende Therapie [76-78]. Sie ist damit wegweisend in der operativen Therapieplanung [79, 80]. Insbesondere Patientinnen mit einem histologisch gesicherten invasiven lobulären Karzinom, für die ein erhöhtes Risiko eines weiteren Herdes besteht, können von einer präoperativen MR-Mammographie zur Abklärung einer Multizentrizität und -fokalität bzw. eines kontralateralen Mammakarzinoms profitieren [81]. Bei Frauen nach Wiederaufbauplastik und Implantateinbringung ist die MRM hilfreich zum Nachweis bzw. Ausschluss eines Mammakarzinoms oder Implantatdefekts. Weitere Indikationen für die MRM stellen die Abklärung unklarer klinischer, röntgenmammographischer und sonographischer Befunde dar [62, 75, 82]. Zu den Kontraindikationen für die Durchführung einer MR-Mammographie zählen MRT-inkompatible ferromagnetische Materialien im Körper z.B. MRT-inkompatible Gehörimplantate, der Patientin. wie Herzklappen oder Herzschrittmacher. Auch bekannte Kontrastmittelallergien bei früheren kontrastmittelgestützten

MRT-Untersuchungen sowie eine bestehende Schwangerschaft führen zum Ausschluss einer dynamischen MRT-Untersuchung.

Nach der Entwicklung eines MRT-geeigneten Kontrastmittels Gadolinium Diethylen-triaminpenta-acetat (Gd-DTPA) durch Weinmann und Speck im Jahr 1984 [83, 84], wurde bereits Ende der achtziger Jahre in MR-Aufnahmen der Brust vor und nach Gabe von Gd-DTPA ein vermehrtes Kontrastmittelenhancement in Tumoren beschrieben [85, 86]. Die Kontrastmittel-MRM (KM-MRM) beruht auf dem oben beschriebenen Prinzip der Tumorangiogenese. Die neu gebildeten Blutgefäße weisen eine erhöhte Permeabilität auf, die auf strukturelle Wanddefekte der Endothelzellen zurückzuführen ist [14]. Dadurch kann Kontrastmittel vermehrt in den Extravaskulärraum austreten, was in der KM-MRM als Kontrastmittelanreicherung in Arealen mit verstärkter Vaskularisation imponiert. Im Vergleich zu nativen MRM-Aufnahmen können sich Tumoren in kontrastverstärkten Aufnahmen durch Zunahme der Signalintensität im Tumor besser vom Drüsenparenchym abheben, so dass zur Detektion von Mammatumoren die intravenöse KM-Applikation unverzichtbar ist [14]. Die Anfertigung von Subtraktionsbildern erleichtert dabei in vielen Fällen das Auffinden suspekter Läsionen. Da eine erhöhte Gefäßpermeabilität und damit ein vermehrtes KM-Enhancement jedoch auch in einigen benignen Läsionen zu finden ist [87], müssen zur Differenzierung zwischen benignen und malignen Tumoren in der MR-Mammographie weitere Kriterien zur Auswertung berücksichtigt werden. Von Bedeutung sind hier neben den Informationen aus Mammographie- und Sonographie-Vorbefunden insbesondere die in Abschnitt 1.5.4.3 beschriebene Kontrastmittel-Dynamik und der Signalverlauf sowie die Kinetik, Form und Begrenzung der Läsionen [41, 62]. Einer der Vorteile der kontrastmittelgestützten MR-Mammographie besteht in der Detektion brustwandnaher und sehr kleiner Tumoren, die in der Röntgen-Mammographie und der Sonographie besonders bei dichtem Brustdrüsengewebe schwer zu diagnostizieren sind [42]. Mit einer Sensitivität von über 95% für den Nachweis von invasiven Karzinomen ist die MR-Mammographie das sensitivste Ergänzungsverfahren in der bildgebenden Mammadiagnostik [88-91]. Je nach angiogener Potenz des Tumors schwankt die Sensitivität für den Nachweis von In-situ-Karzinomen in der MR-Mammographie zwischen 50 und 80% [88, 91]. Da sich Mikrokalk gut in der Röntgenmammographie darstellen lässt und ein DCIS oft anhand von Mikroverkalkungen diagnostiziert wird, können in diesem Fall ergänzende Mammographieaufnahmen angebracht sein [92]. In einer Studie von Kuhl et al. [93] zeigte sich allerdings, dass zur Detektion eines DCIS die MR-Mammographie der Röntgenmammographie überlegen sein könnte. Die Spezifität der MRM wird im allgemeinen mit 30 bis 90% angegeben und oft als ein Nachteil der MR-Mammographie bezeichnet [46, 63]. Die Angaben in der Literatur variieren jedoch stark. Neuere Untersuchungen weisen dabei auf ein Potential zur Verbesserung der Spezifität, beispielsweise durch die Spektroskopie, hin [94, 95]. Sensitivität und Spezifität verhalten sich in der Regel invers, so dass eine höhere Spezifität oft nur mit Verlusten in der Sensitivität erreicht werden kann und umgekehrt. Um unnötige Biopsien aufgrund hoher Raten falsch-positiver Befunde limitieren zu können, muss die MR-Mammographie daher als Zusatzuntersuchung entsprechend der Stufe-3-Leitlinie zur Brustkrebsfrüherkennung auf ein enges Spektrum von Indikationen begrenzt werden.

1.5.4.3 Bildauswertung und Malignitätskriterien

Zur besseren Detektion kontrastmittelanreichernder Herde und zur Elimination des signalintensiven Fettgewebes werden Subtraktionsbilder aus schichtidentischen Aufnahmen vor und nach Kontrastmittelgabe erstellt. Als Herd wird dabei jede umschriebene und für das Gewebeareal untypische fokale Kontrastmittelanreicherung (Enhancement) oder eine morphologisch auffällige Region bezeichnet. Bei der Befundung gehen nach den Kriterien des sogenannten "Göttinger Scores" zur Unterscheidung von benignen und malignen Herdbefunden sowohl morphologische als auch dynamische Enhancementparameter ein [14]. Zu den morphologischen Kriterien zählen die Form, Begrenzung und das Muster der Herde. Die einzelnen Merkmale zur Morphologie des Kontrastmittelenhancements sind in Tabelle 3 dargestellt.

Merkmal	Beschreibung	Charakteristika		
		• Rund		
		• Oval		
Form	Konfiguration der KM-anreichernden Region	• Linear		
		• Dendritisch		
		• Sternförmig		
Begrenzung	Äußere Kontur der KM-anreichernden Region	• Scharf		
Degrenzung	Aubere Kontur der Kivi-amerenernden Region	• Unscharf		
		• Homogen		
Muster	Räumliche KM-Verteilung in der KM-anreichernden Region	• Inhomogen		
		Randständig		
		• Zentrifugal (Blooming)		
Kinetik	KM-Verteilung im zeitlichen Verlauf der Untersuchung	Gleich bleibend		
		• Zentripetal		

 Tabelle 3:
 Morphologie der kontrastmittelgestützten MRT-Untersuchung nach Fischer [14]

Dendritisch oder sternförmig und unscharf begrenzte Herde mit inhomogener oder randständiger KM-Anreicherung werden dabei ebenso als malignomverdächtig eingestuft wie eine zentripetale Kontrastmittelanreicherung mit primärem Ring-Enhancement. Bei der Beurteilung der Kontrastmitteldynamik wird zwischen einer initialen und einer postinitialen Phase unterschieden. Der initiale Signalanstieg beschreibt dabei die maximale Signalzunahme im Zeitintervall bis zu einer Minute nach KM-Applikation im Vergleich zum Ausgangswert der Nativuntersuchung. Ein sehr starker Signalanstieg in der Frühphase (über 100% im Vergleich zur Nativmessung = Washin [14]) der dynamischen Untersuchung und ein früher Rückgang der Anreicherung (Wash-out) nach einem Maximum innerhalb der ersten ein bis drei Minuten nach KM-Injektion gilt als dringend malignomverdächtig [41, 82, 96]. Auch ein Sistieren der Kontrastmittelanreicherung (Plateauphänomen) nach einem Signalmaximum innerhalb der ersten Minute kann als ein Hinweis auf ein malignes Geschehen angesehen werden. Ein kontinuierlicher (protrahierter) Anstieg der Signalintensität im postinitialen Verlauf hingegen, meist im Zusammenhang mit einem prozentual geringen initialen Signalanstieg nach intravenöser Kontrastmittelgabe, zählt zu den nicht malignomtypischen Merkmalen [14, 96, 97]. Da das Verhalten des Kontrastmittels jedoch auch bei malignen Tumoren variiert, kann durch das Fehlen dieser Zeichen die Malignität des Tumors nicht immer sicher ausgeschlossen werden [82, 98]. Abbildung 2 stellt die Darstellung der Kurvenverläufe schematisch dar.



Abbildung 2: Schematische Darstellung des Signalverhaltens nach Kontrastmittelgabe. Die gestrichelte Linie unterteilt die initiale von der postinitialen Kontrastmittelanreicherungsphase.

1.5.5 Histologische Verifizierung

Besteht nach abgeschlossener bildgebender Diagnostik der Verdacht auf ein Mammakarzinom (BI-RADS Kategorie 4 und 5, in Ausnahmefällen auch BI-RADS Kategorie 3), so ermöglichen interventionelle Verfahren die histologische Abklärung und Beurteilung der Dignität. Als transkutane Biopsieverfahren kommen überwiegend die Stanz- und Vakuumbiopsie von Herdbefunden unter sonographischer, mammographisch-stereotaktischer bzw. magnetresonanz-tomographischer Steuerung zum Einsatz. Die Feinnadelaspirationszytologie hat aufgrund ihrer vergleichsweise schlechteren Sensitivität und ihrer geringeren Verfügbarkeit ihren Stellenwert im klinischen Alltag in Deutschland verloren [42, 62]. Bei der Stanz- und Vakuumbiopsie werden unter Lokalanästhesie Hohlnadeln in die Läsion eingebracht und Gewebezylinder über ein Hochgeschwindigkeitsschussgerät bzw. durch Vakuum zur histologischen Verifizierung gewonnen. Bei histologisch gesicherten benignen Befunden kann auf eine weitaus risikoreichere und kostenintensivere offene Biopsie verzichtet und bei malignen Befunden ein einzeitiges operatives Vorgehen ermöglicht werden [41, 99].

1.6 MRT-gesteuerte Biopsien und Problematik

Die MR-Mammographie kommt aufgrund ihrer hohen Sensitivität für den Nachweis invasiv wachsender Tumoren der Brust als ergänzendes Untersuchungsverfahren in der bildgebenden Mammadiagnostik zunehmend zum Einsatz. Damit steigt die Anzahl der MR-tomographisch detektierten Läsionen, die sich mit anderen bildgebenden Verfahren nicht reproduzieren lassen [100, 101]. Zur Abklärung der lediglich in der MR-Mammographie sichtbaren Mammaläsionen hat sich in den letzten Jahren die MRT-gesteuerte transkutane Biopsie etabliert [100-103]. Dabei zeigt sich unter den MR-mammographisch als suspekt eingestuften Läsionen eine hohe Anzahl benigner Befunde. Im Durchschnitt ist von zwei bis vier MR-tomographisch entdeckten Läsionen ein Befund maligne [41]. Entsprechend der Stufe-3-Leitlinie sollte bei ausschließlich MR-tomographisch sichtbaren und malignitätsverdächtigen Befunden in mehr als 95% der Fälle eine MRT-gesteuerte perkutane Biopsie erfolgen [76, 104]. Als problematisch erweist sich dabei, dass Kontrastmittel anreichernde Tumorareale oft postinterventionell durch eine Präparateradiographie oder Präparatesonographie nicht mehr dargestellt werden können und daher eine Fehlpunktion nicht sicher ausgeschlossen werden kann. Während nach S3-Leitlinie eine Präparateradiographie bei mammographisch sichtbaren Läsionen bzw. eine Präparatesonographie bei sonographisch sichtbaren Läsionen vorgesehen ist [76], fehlt eine

solche Empfehlung für MRT-gesteuerte Biopsien naturgemäß. Perlet et al. berichten in einer Multizenterstudie mit 538 eingeschlossenen MR-mammographisch detektierten und histologisch gesicherten Brustläsionen über eine "sampling error" Rate der MRT-gesteuerten Biopsien von circa 3% [105]. In einer weiteren Studie von Liberman et al. [106] wurden histopathologische Befunde in neun von 98 MRT-gesteuerten Vakuumbiopsien (9%) als nicht kompatibel mit den Befunden der MR-Mammographie beurteilt. Vier Tumoren dieser neun Fälle erwiesen sich in einer anschließenden Exzisionsbiopsie als maligne. Um falsch-negative Ergebnisse so weit wie möglich zu vermeiden, erfolgt in zertifizierten Brustzentren zum Ausschluss einer Fehlpunktion die Ergebniskontrolle in interdisziplinären Konferenzen durch die Korrelation der bildgebenden Diagnostik mit dem histopathologischen Befund [41, 76, 77, 104, 107, 108]. Bei auftretender Diskrepanz zwischen den Ergebnissen der Radiologie und Histologie muss eine perkutane Re-Biopsie oder offene Biopsie erwogen werden. Um die Anzahl solcher Re-Interventionen reduzieren zu können, wird die Forderung nach weiteren Verfahren erhoben, die eine sichere Korrelation zwischen den radiologischen und histopathologischen Parametern ermöglichen. Wünschenswert wären Studienergebnisse zur radiologisch-histopathologischen Korrelation von Brustläsionen, mit denen ein numerischer Wert in der Radiologie und Pathologie unabhängig voneinander bestimmt werden könnte. Ein solcher Wert könnte dabei zum Ausschluss oder Nachweis einer MRT-gesteuerten Fehlpunktion hilfreich sein und in einer interdisziplinären Tumorkonferenz zur Entscheidungshilfe für beziehungsweise gegen eine Re-Biopsie herangezogen werden.

Verschiedene Arbeitsgruppen haben im Rahmen ihrer Studien die Kapillardichte der Tumoren anhand immunhistochemischer Färbungen quantifiziert und versucht, diese mit dem Signalverhalten in der dynamischen MR-Mammographie zu korrelieren [34, 109-112]. Bereits 1996 konnte in einer Studie von Buadu et al. [109] ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Kontrastmittelenhancement in der MR-Mammographie und der Tumorkapillardichte beschrieben werden. Auch Teifke et al. [112] fanden in einer aktuelleren Arbeit eine statistisch signifikante Korrelation zwischen der immunhistochemisch quantifizierten Tumorkapillardichte und dem frühen Kontrastmittelenhancement im Tumor. Müller-Schimpfle et al. [111] differenzierten in ihrer Studie zwischen der Signalintensität im Zentrum und in der Peripherie der Tumoren und konnten dabei lediglich einen geringen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Kontrastmittelenhancement in der Peripherie der Läsionen und der Kapillardichte im Tumorrand nachweisen. Demgegenüber standen die Ergebnisse von Knopp et al. [110] und Su et al. [34], deren Arbeiten weder in der Peripherie noch im Zentrum der Läsionen eine signifikante Korrelation zwischen dem Kontrastmittelenhancement in der MR-Mammographie und der Signifikanten zusammenhang zwischen der Sumorrand nachweisen. Demgegenüber standen die Ergebnisse von Knopp et al. [110] und Su et al. [34], deren Arbeiten weder in der Peripherie noch im Zentrum der Läsionen eine signifikante

Kapillardichte aufzeigten. Fallzahlen sowie radiologische und histopathologische Untersuchungstechniken variieren zwischen den Studien und unterscheiden sich auch von der hier vorliegenden Arbeit. Die heterogen ausfallenden Ergebnisse zeigen, dass im Interesse einer besseren Evaluation zukünftiger Kontrastmittel-MR-Mammographien weitere Untersuchungen zur Aufklärung eines Zusammenhangs zwischen dem Ausmaß der Tumorangiogenese und dem Signalverhalten in der dynamischen MR-Mammographie notwendig sind.

1.7 Zielsetzung und Fragestellung

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, die Anzahl der Gefäße anhand der immunhistochemischen Färbungen D2-40, CD31 und CD34 innerhalb der Tumoren und im unmittelbar benachbarten Gewebe der Läsionen darzustellen und anschließend mit dem frühen Kontrastmittelenhancement innerhalb der Tumoren und im umliegenden Fettgewebe in der MR-Mammographie zu korrelieren. Zudem soll Einfluss der der Tumorkapillardichte auf das späte Kontrastmittelenhancement der Läsionen untersucht werden. Daraus ergeben sich folgende Fragestellungen:

- Besteht zwischen der immunhistochemisch dargestellten Anzahl der Gefäße im Tumor bzw. im Tumorumgebungsgewebe eine Korrelation mit dem Kontrastmittelenhancement im Tumor bzw. Umgebungsgewebe der Läsionen?
- 2. Wie unterscheiden sich die Ergebnisse der immunhistochemischen F\u00e4rbungen D2-40, CD31 und CD34 bez\u00fcglich der Korrelationen mit dem fr\u00fchen Kontrastmittelenhancement im Tumor und Tumorumgebungsgewebe voneinander?
- 3. Unterscheiden sich die drei Gruppen mit protrahiertem Anstieg der Signalintensität bzw. mit Plateauphänomen oder Wash-out Phänomen hinsichtlich der immunhistochemisch dargestellten Tumorkapillardichte voneinander?
- 4. Kann eine Korrelation zwischen den gemessenen histopathologischen und radiologischen Parametern zum Ausschluss bzw. Nachweis einer MRT-gesteuerten Fehlpunktion der Mammaläsionen herangezogen werden?

2. Material und Methoden

2.1 Patientinnen

Die vorliegende retrospektive Studie wurde von der Ethikkommission der Charité Berlin mit dem Votum EA/112/09 positiv beschieden. Es konnten insgesamt 77 Patientinnen ausgewählt werden, bei denen zwischen Februar 2003 und Oktober 2007 eine Magnetresonanz-Mammographie am Institut für Radiologie der Charité am Campus Mitte durchgeführt wurde und eine anschließende Probeexzision der suspekten Mammaläsionen indiziert worden war. Die histopathologische Aufarbeitung und Verifizierung der durch Biopsie oder Operation gewonnenen Gewebeproben erfolgte am Institut für Pathologie der Charité am Campus Mitte. Der Zeitraum zwischen MR-Mammographie und histologischer Verifizierung betrug maximal 90 Tage (Median: 9 Tage). Um eine möglichst umfassende radiologisch-histopathologische Korrelation zu erhalten, wurden ausschließlich Patientinnen in die Bewertung eingeschlossen, die im Brustzentrum der Charité ambulant oder stationär betreut wurden. Auswärtige MR-Mammographien blieben unberücksichtigt. In allen Fällen eine schriftliche lag Einverständniserklärung der Patientinnen nach einem ausführlichen Aufklärungsgespräch vor. Neben der radiologischen Auswertung der MR-Mammographien erfolgten zur Quantifizierung der Kapillardichte der Tumoren und des Tumorumgebungsgewebes immunhistochemische Färbungen mit D2-40, CD31 und CD34. Diese wurden zusätzlich zu den bereits diagnostisch durchgeführten Färbungen an noch vorhandenen Präparaten durchgeführt. Einschlusskriterium hierfür war das Vorliegen eines immunhistochemisch auswertbaren und ausreichenden Gewebeanteils im restlichen Paraffinblock, der für Forschungszwecke verwendet werden konnte. Unter Berücksichtigung der Ein- und Ausschlusskriterien gelang eine vollständige Erfassung der radiologischen und histopathologischen Daten bei 64 Patientinnen mit insgesamt 66 Herden. Acht der ursprünglich 77 Patientinnen konnten nicht in die Studie einbezogen werden, da der Zeitraum zwischen MR-Mammographie und histologischer Verifizierung nicht den Einschlusskriterien entsprach. Bei einer Patientin lagen lediglich Bilder einer auswärtigen MR-Mammographie vor. Weitere vier Patientinnen schieden aus der Studie aus, da die Qualität der Gewebeschnitte zur Durchführung der immunhistochemischen Färbungen nicht ausreichend war. Die häufigste Indikation für die MR-Mammographie stellte mit 23 Fällen die Abklärung unklarer klinischer, röntgenmammographischer und/oder sonographischer Vorbefunde dar. Bei weiteren 20 Patientinnen war die MRT-Untersuchung der Brust zur präoperativen Abklärung bei bereits histologisch nachgewiesenem Mammakarzinom mit der Fragestellung eines kontralateralen Tumorbefalls bzw. zur Abklärung der Multizentrizität und Multifokalität indiziert worden. Zwölf Patientinnen nahmen im Rahmen der Tumornachsorge bei bereits stattgehabtem Mammakarzinom eine MR-Mammographie zum Rezidivausschluss in Anspruch. Als zusätzliche Screeningmethode zur Mammakarzinom-Früherkennung kam die MR-Mammographie bei sieben der insgesamt 64 Patientinnen zum Einsatz. Bei zwei Patientinnen erfolgte die Indikationsstellung zur Suche nach einem mammographisch und sonographisch okkulten Primarius bei nachgewiesenen Lymphknotenmetastasen im Abflussgebiet der Mamma.

Unter den 66 eingeschlossenen Läsionen befanden sich 25 benigne und 41 maligne Histologien. Bei 55 Patientinnen mit insgesamt 57 Herden lag eine diagnostische MR-Mammographie vor, während bei neun Patientinnen mit neun Herden ausschließlich Interventions-MRT-Untersuchungen der Brust ausgewertet wurden, davon acht MR-tomographisch gesteuerte Mamma-Vakuumbiopsien und eine MR-tomographisch gesteuerte Markierung. Das Alter der Patientinnen lag zum Zeitpunkt der MRT-Untersuchung zwischen 25 und 79 Jahren (Durchschnittsalter: 52,14 \pm 11,65 Jahre; Median: 50 Jahre). Sämtliche MRT-Untersuchungen wurden bezüglich des Enhancements der histologisch gesicherten Läsionen ausgewertet. Auf den genauen Auswertealgorithmus und die Quotientenbildung (T1/T0) bzw. (T1/T1Fett) wird in Kapitel 2.4.3 eingegangen. Abbildung 3 dient der Veranschaulichung des Studienablaufs.



Abbildung 3: Schematische Darstellung des Studienablaufs

2.2 Histologische Befunde

2.2.1 Benigne Läsionen

Das Alter der 24 Patientinnen mit insgesamt 25 benignen Läsionen lag zum Zeitpunkt der Diagnosestellung zwischen 25 und 74 Jahren (Durchschnittsalter: 49,4 Jahre ± 11,53 Jahre). Als benigne Befunde konnten in der vorliegenden Studie sowohl entzündliche als auch mastopathische und neoplastische Veränderungen verifiziert werden. Zudem trat in acht Fällen als benigne Veränderung des Brustgewebes eine Fibrose/Sklerose auf. Als häufigste benigne Neoplasie kam das Fibroadenom vor. Die Ergebnisse zur Häufigkeit einzelner benigner Läsionen sind der Tabelle 4 zu entnehmen.

Benigne Histologien	Anzahl
Mastitis	5 (20%)
Mastopathie	2 (8%)
Gewöhnlich duktale Hyperplasie	2 (8%)
Lobuläre Hyperplasie	1 (4%)
Fibrose/Sklerose	8 (32%)
Fibroadenom	3 (12%)
Papillom	2 (8%)
Adenose	2 (8%)
Σ	25 (100%)

 Tabelle 4:
 Typisierung und Anzahl der benignen Läsionen

2.2.2 Maligne Läsionen

Unter den 41 malignen Herden trat als größte Gruppe der invasiven Karzinome das invasive duktale Karzinom (IDC) auf. 22 Patientinnen mit insgesamt 23 malignen Herden wiesen ein IDC auf. Prozentual lag die Anzahl der invasiven duktalen Karzinome in dem vorliegenden Patientinnenkollektiv damit bei 56,1%. Im Vergleich dazu konnte bei 12 der 41 malignen Herde ein invasives lobuläres Karzinom (ILC) verifiziert werden, was einen prozentualen Anteil von 29,3% ausmachte. Unter den nichtinvasiven Karzinomen lag in 5 Fällen (12,2%) ein duktales Carcinoma in situ (DCIS) vor, während das lobuläre Carcinoma in situ (LCIS) lediglich bei einer Patientin (2,4%) beschrieben wurde. Die Altersspannweite der 40 Patientinnen mit den

insgesamt 41 malignen Läsionen betrug zum Zeitpunkt der MR-Mammographie 50 Jahre und reichte von 29 bis 79 Jahre (Durchschnittsalter: $53,8 \pm 11,54$ Jahre). Tabelle 5 stellt den absoluten und prozentualen Anteil der einzelnen Gruppen histopathologisch maligner Läsionen an der Gesamtzahl aller malignen Läsionen dar.

Maligne Histologien	Anzahl
Invasives duktales Karzinom	23 (56,1%)
Invasives lobuläres Karzinom	12 (29,3%)
Duktales Carcinoma in situ	5 (12,2%)
Lobuläres Carcinoma in situ	1 (2,4%)
	∑ 41 (100%)

 Tabelle 5:
 Typisierung und Anzahl der malignen Läsionen

2.3 Histopathologie

Das entnommene Gewebe der 66 Läsionen wurde in Formalin fixiert und nach makroskopischer Untersuchung am Institut für Pathologie der Charité Campus Mitte in Paraffin eingebettet. Von den in Paraffin konservierten Proben wurden zwei bis drei Mikrometer dünne Schnitte angefertigt und anschließend auf Glasobjektträger aufgezogen. Im Rahmen der vorliegenden Studie wurden zur Quantifizierung der Kapillardichte im Tumor und Tumorumgebungsgewebe nach ärztlicher mikroskopischer Beurteilung der Gewebeproben immunhistochemische Färbungen mit D2-40, CD31 und CD34 vorgenommen. Es wurden monoklonale Mausantikörper der Firma Dako (Dako Deutschland GmbH, Hamburg) verwendet. Der Klon D2-40 wurde dabei mit einer Verdünnung von 1:100, der Antikörperklon JC/70A (CD31) mit einer Konzentration von 1:25 und der Antikörperklon QBEnd1 (CD34) mit einer Verdünnung von 1:100 eingesetzt. Alle Färbungen wurden durch das Färbesystem Ventana BenchMark[®] XT (Ventana, Tucson, AZ, USA) automatisiert durchgeführt.

Für jede Läsion und jede Färbung wurden mikroskopisch fünf Gesichtsfelder im Tumor und im Umgebungsgewebe ausgezählt. Ein Gesichtsfelddurchmesser betrug 0,5 mm. Die Auszählung erfolgte bei 400-facher Vergrößerung. Es wurden möglichst repräsentative Areale mit hoher Kapillardichte im Tumor und Umgebungsgewebe herausgesucht. Aus der Summe der ausgezählten Gefäße der fünf Gesichtsfelder wurden anschließend für jede Läsion und jedes

Umgebungsgewebe arithmetische Mittelwerte gebildet. Die Mittelwerte wurden zur Berechnung der Korrelation mit dem Kontrastmittelenhancement im Tumor bzw. Umgebungsgewebe herangezogen.

Zur Untersuchung der radiologisch-histopathologischen Korrelationen im Umgebungsgewebe der Läsionen wurden die Quotienten D2-40Tumor/D2-40Normal, CD31Tumor/CD31Normal und CD34Tumor/CD34Normal gebildet, wobei *Normal* das Umgebungsgewebe der Läsionen beschrieb. Es wurden lediglich die histopathologischen Präparate in die Studie einbezogen, deren Umgebungsgewebe ausschließlich aus Fettgewebe bestanden. Bindegewebe, Drüsengewebe oder Lymphfollikel als histopathologisches Tumorumgebungsgewebe wurden ausgeschlossen, da als radiologischer Wert das Kontrastmittelenhancement im umliegenden Fettgewebe der Läsionen quantifiziert worden war. Insgesamt konnten damit Umgebungsgewebe von 40 Brustläsionen zur Berechnung der Korrelation zwischen dem Kontrastmittelenhancement im Fettgewebe außerhalb der Läsion und der immunhistochemisch dargestellten Gefäßanzahl im umliegenden Fettgewebe herangezogen werden. In 26 Fällen bestand das Areal im Umgebungsgewebe des Tumors nicht aus reinem Fettgewebe. Die histologische Zusammensetzung der Umgebungsgewebe aller 66 Läsionen ist Tabelle 6 zu entnehmen.

Histologie		Anzahl
Fettgewebe		40 (60,6%)
Fett- und Drüsengewebe		12 (18,3%)
Fett- und Bindegewebe		3 (4,5%)
Drüsengewebe		3 (4,5%)
Fibrosiertes Drüsengewebe		3 (4,5%)
Fibrose		3 (4,5%)
Fettgewebe und einzelnes Drüsenaggregat		1 (1,5%)
Fettgewebe mit Lymphfollikeln		1 (1,5%)
	Σ	66 (100%)

 Tabelle 6:
 Histologische Zusammensetzung der Tumorumgebungsgewebe

2.4 MR-Mammographie

2.4.1 Untersuchungsablauf

Alle MR-Mammographien wurden an einem Magnetresonanztomographen (Siemens Magnetom, SymphonyVision[®], Erlangen, Deutschland) mit einer Feldstärke von 1,5 Tesla durchgeführt. Für die diagnostischen MRT-Untersuchungen der Brust wurde eine handelsübliche Mamma-Doppelspule (Siemens, NORAS[®]) verwendet, während bei den Interventions-MRT-Untersuchungen der Brust eine unilaterale Mamma-Biopsiespule mit einer integrierten Kompressionsvorrichtung zum Einsatz kam.

Aufgrund vermehrter unspezifischer und diffuser, teilweise aber auch herdförmiger Kontrastmittelanreicherungen in der ersten und vierten Zykluswoche erfolgte die MR-Mammographie bei prämenopausalen Patientinnen zwischen dem 7. und 15. Zyklustag. Nach Anamneseerhebung, Ausschluss von Kontraindikationen, klinischer Untersuchung und abgeschlossenem Aufklärungsgespräch erhielten die Patientinnen einen venösen Zugang und wurden anschließend in Bauchlage auf dem Untersuchungstisch gelagert. Für die diagnostischen MR-Mammographien wurden zur Erzielung einer ausreichenden Ortsauflösung bei simultaner bilateraler Untersuchung beide Brüste in die Mamma-Doppelspule platziert und mit einer Kompressionsvorrichtung zur Reduzierung von Bewegungsartefakten fixiert. Des Weiteren wurde hierfür jede Patientin aufgefordert, während der gesamten Untersuchung möglichst ruhig zu liegen. Nach Information über die Möglichkeit der Kommunikation mit dem Personal im Kontrollraum für den Fall eventuellen Unwohlseins und nach Aufklärung über die Lautstärke während der Messung, erhielt die Patientin einen Kopfhörer zum Gehörschutz und wurde anschließend auf dem Untersuchungstisch mit Mamma-Oberflächenspule in den Magnetresonanztomographen gefahren. Jede Untersuchung dauerte insgesamt ca. 20 bis 30 Minuten.

2.4.2 Bildgebung

Die Bedienkonsole im Kontrollraum ermöglichte die Planung und Durchführung der einzelnen Messungen sowie die Auswertung der Bilder. Alle Patientinnen mit diagnostischer MR-Mammographie wurden nach einer standardisierten Sequenzabfolge untersucht:

- Die Messung begann mit einer Übersichtssequenz (localizer) in sagittaler, axialer (Synonym: transversaler) und coronarer Ebene. Sie diente der Überprüfung der korrekten Lage der Mammae in der Oberflächenspule sowie der Planung der anschließenden Sequenzen.
- Als Nativuntersuchung folgte eine coronare T1-gewichtete 2D Turbo-Spin-Echo (TSE) Sequenz. Diese Sequenz eignete sich besonders gut zur Visualisierung von Lymphknoten und Läsionen in den axillären Ausläufern. Die Aufnahmen wurden bezüglich ihrer Artefakte beurteilt und die Messungen gegebenenfalls wiederholt. Die Abstimmung der Messparameter verlief vollautomatisch. Sie wurde für jede Patientin neu berechnet und während der gesamten Untersuchung beibehalten.
- Eine sich anschließende native T2-gewichtete 2D Turbo-Spin-Echo Sequenz in axialer Schnittführung ermöglichte die signalreiche Darstellung wasserhaltiger (beispielsweise zystische Veränderungen) oder stark ödematöser Strukturen.
- Die dynamische Messung wurde als T1-gewichtete Flash 3D Gradientenecho-Sequenz in coronarer Orientierung durchgeführt. Sie bestand aus sechs Messungen. Auf eine initiale native Messung folgte eine Pause von 14 Sekunden, in der die intravenöse maschinelle Applikation von 0,2 mmol/kg Körpergewicht Gd-DTPA (Magnevist[®], Schering, Berlin) als Bolusgabe und eine anschließende Nachinjektion mit 20 ml physiologischer Natriumchlorid-Lösung erfolgte. Die Sequenzdauer der zweiten bis sechsten Messung betrug jeweils 68 Sekunden, wobei zwischen den einzelnen Messungen keine Pausenintervalle lagen.
- Zur besseren morphologischen Darstellung der Läsionen kam als weitere Sequenz die T1-gewichtete-fettgesättigte Spin-Echo Sequenz in axialer Schnittführung als Spätaufnahme zum Einsatz.
- Bei Patientinnen nach Implantateinbringung erfolgte im Anschluss an eine transversale T2-gewichtete Turbo Inversion Recovery Magnitude (TIRM) Übersichtssequenz eine T2gewichtete 2D TIRM Sequenz in transversaler Orientierung.

Alle Bilder wurden im elektronischen Archiv des Instituts für Radiologie der Charité im DICOM-Format (Siemens MagicStore[®]) gespeichert. In Tabelle 7 werden die einzelnen Sequenzparameter der MR-Mammographie detailliert dargestellt. Bei der grau markierten dritten Messung handelt es sich um die T1-gewichtete dynamische Messung, die im Rahmen der hier vorliegenden Studie von Bedeutung war.

	1	2	3*	4	5**
Wichtung	T1	T2	T1	T1	T2
Sequenz	TSE	TSE	Flash 3D	SE FS	TIRM
Orientierung	Coronar	Axial	Coronar	Axial	Axial
TR (ms)	820	8150	8.1	864	9000
TE (ms)	10	230	4.48	9.8	70
Anzahl der Schichten	21	23	64	23	28
Schichtdicke (mm)	4	6	2	6	4
Flipwinkel (°)	150	150	25	90	150
Field of View (mm)	450	300	320	350	320
Bildmatrix ⁽²⁾	512	512	256	512	256

 Tabelle 7:
 Untersuchungsprotokoll der diagnostischen MR-Mammographien

* dynamische Messung

** optional durchgeführt

Die MR-Mammographien im Rahmen der MRT-gestützten Interventionen begannen mit einem Lokalisationsscan in drei Ebenen. Es folgte eine axiale T1-gewichtete 2D Turbo-Spin-Echo (TSE) Sequenz vor und zu zwei Zeitpunkten nach intravenöser maschineller Applikation von 0,2 mmol/kg Körpergewicht Gd-DTPA (Magnevist[®], Schering, Berlin) mit folgenden Messparametern:

- TR: 450 ms
- TE: 14 ms
- Schichtdicke: 4 mm
- Flipwinkel: 150°
- Field of View: 220 mm
- Bildmatrix: 512 x 512

2.4.3 Retrospektive Datenauswertung

In der primären Befundung wurden zur Elimination des signalintensiven Fettgewebes und zur besseren Detektion kontrastmittelanreichernder Herde Subtraktionsbilder aus schichtidentischen Aufnahmen vor und nach Kontrastmittelgabe erstellt. Im Rahmen der vorliegenden Studie wurden die Bilddaten der dynamischen Mamma-MRT-Untersuchungen retrospektiv und in

Kenntnis der Erstbefundung der MR-Mammographien ausgewertet. Für die Quantifizierung der Signalintensität im zeitlichen Verlauf erfolgte die Bestimmung der Messregionen (Region of Interest = ROI) durch einen Oberarzt für Radiologische Diagnostik mit langjähriger Befundungserfahrung von MR-Mammographien am Institut für Radiologie der Charité Campus Mitte. Dabei wurden die ROIs auf dem Bild (Subtraktions- oder Originalbild) eingezeichnet, auf dem die entsprechende Läsion am deutlichsten sichtbar war und in das Gewebeareal platziert, in dem in der ersten Minute nach Kontrastmittelapplikation (T1) die höchste Signalintensität vorlag. Um eine Fehlbeurteilung des Kontrastmittelenhancements zu vermeiden, betrug die Größe der Messregionen jeweils mindestens 5 Pixel. Die Signalintensitäten wurden mittels der Software Centricity® RA 1000 (GE Healthcare, Dornstadt, Deutschland) innerhalb der ROI gemessen und als durchschnittlicher Punktwert des maximalen Enhancements der gewählten ROI angegeben. Durch die Verbindung der einzelnen Signalintensitätswerte in Abhängigkeit zur Zeit konnten mit der Softwareoption FuncTool® (GE Healthcare, Dornstadt, Deutschland) die Signalintensitätszeitkurven der einzelnen MRT-Untersuchungen graphisch dargestellt und so der jeweilige Signalverlauf dokumentiert werden. Dabei wurde zwischen den drei von Kuhl et al. [96] beschriebenen Kurvenverlaufstypen differenziert. Ein kontinuierlicher Anstieg der Signalintensität ab dem Zeitpunkt des initialen Signalintensitätsmaximums nach Kontrastmittelgabe um mindestens 10% wurde als protrahierter Signalverlauf (Typ I) gewertet, ein Signalabfall um mindestens 10% als wash-out Phänomen (Typ III) und ein unverändertes Signalverhalten in der postinitialen Phase mit Werten ± 10% als Plateauphänomen (Typ II). Abbildung 2 der vorliegenden Arbeit stellt die Kurvenverläufe schematisch dar. Folgende Werte der MR-Mammographien wurden mit Hilfe von Microsoft Excel erfasst:

Werte	Beschreibung
T1	Signalintensität im Tumor zum Zeitpunkt eine Minute nach KM-Gabe
TO	Native Signalintensität im Tumor
T1-Fett	Signalintensität im umliegenden Fettgewebe eine Minute nach KM-Gabe
Signalverlauf	Protrahiert / Plateau / Wash-out

 Tabelle 8:
 Erhobene Daten der MR-Mammographien

Zur Berechnung des relativen Signalanstiegs zum Zeitpunkt T1 wurde der ermittelte Punktwert der ROI bei T1 auf den Ausgangssignalwert des Tumors T0 bezogen, so dass sich daraus der Quotient T1/T0 ergab. Der prozentuale Anstieg der Signalintensität innerhalb der ersten Minute nach Kontrastmittelgabe wurde mit der Formel (T1-T0)/T0*100 [%] berechnet. Neben dem

Enhancement im Tumor wurde auch das Enhancement im unmittelbar um den Tumor liegenden Fettgewebe eine Minute nach KM-Gabe gemessen und als T1-Fett angegeben. Um die Signalintensität des Tumors in Relation zur Signalintensität des umliegenden Fettgewebes zu setzen, wurde der Quotient T1/T1-Fett gebildet.

2.5 Statistik

Die Datenerfassung erfolgte mit Hilfe von Microsoft Excel. Die statistische Auswertung wurde mit dem Programm SPSS Software, Version 14.0 (Chicago, Illinois, USA) durchgeführt.

Um die Kapillardichte mit dem Kontrastmittelenhancement korrelieren zu können, wurde nach immunhistochemischer Färbung mit D2-40, CD31 und CD34 für jede Läsion sowie für jede Färbung der arithmetische Mittelwert der quantifizierten Gefäßanzahl im Tumor bzw. Umgebungsgewebe berechnet. Die Mittelwerte wurden mit dem gemessenen Kontrastmittelenhancement im Tumor (T1/T0) bzw. im Umgebungsgewebe der Läsionen (T1/T1-Fett) korreliert. Zur Darstellung der Korrelationen wurde der Korrelationskoeffizient zweiseitig nach Spearman-Rho berechnet. Die Nullhypothese (H₀) postulierte, dass zwischen der immunhistochemisch quantifizierten Anzahl der Gefäße im Tumor bzw. im umliegenden Gewebe der Läsionen keine Korrelation mit dem Kontrastmittelenhancement im Tumorgewebe bzw. umliegenden Fettgewebe vorlag. Demgegenüber ging die Alternativhypothese (H₁) von einer signifikanten Korrelation zwischen den gemessenen radiologischen und histopathologischen Parametern aus.

Mit dem Kruskal-Wallis-Test wurde geprüft, ob sich die drei Gruppen mit einem protrahierten Anstieg der Signalintensität beziehungsweise mit Plateauphänomen oder Wash-out Phänomen hinsichtlich der durchschnittlichen Tumorkapillardichte voneinander unterscheiden. Die Nullhypothese (H_0) ging im Gegensatz zur Alternativhypothese (H_1) davon aus, dass zwischen den drei Gruppen kein signifikanter Unterschied bezüglich der Kapillardichte bestand.

Für alle Signifikanzprüfungen lag das Signifikanzniveau bei 0,05. Bei Werten von $p \le 0,05$ wurde ein Unterschied der drei Gruppen bzw. eine Korrelation zwischen den radiologischen und histopathologischen Parametern mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5% als signifikant angesehen und die Nullhypothese (H₀) zugunsten der Alternativhypothese (H₁) abgelehnt.

3. Ergebnisse

3.1 Kontrastmittelenhancement zum Zeitpunkt T1 und Signalverlauf

Das Kontrastmittelenhancement wurde in den T1-gewichteten Bildern der dynamischen Messung im Tumor und im Tumorumgebungsgewebe ausgewertet und betrug eine Minute nach intravenöser Kontrastmittelapplikation für alle Läsionen insgesamt (n = 66) durchschnittlich 2,88 (\pm 1,19 SD) im Tumor und 1,00 (\pm 0,40 SD) im umliegenden Fettgewebe der Läsionen. Nach Berechnung der prozentualen Zunahme der Signalintensität zeigte sich innerhalb der ersten Minute nach Kontrastmittelgabe für 20 der insgesamt 66 Mammaläsionen ein initialer Signalanstieg unter 100% im Vergleich zur Nativmessung. Darunter befanden sich 9 der 25 benignen und 11 der 41 malignen Tumoren. 46 Läsionen hingegen wiesen einen initialen Signalanstieg über 100% auf. Dabei handelte es sich in 16 Fällen um benigne und in 30 Fällen um maligne Tumoren.

Der postinitiale Signalverlauf konnte aus den einzelnen Messungen der dynamischen MR-Mammographie dokumentiert werden. Insgesamt zeigten 24 der 66 Läsionen einen protrahierten Signalverlauf, darunter 10 benigne und 14 maligne Läsionen. 30 Läsionen wiesen ein Plateauphänomen auf unter denen sich wiederum 14 benigne und 16 maligne Läsionen befanden. Ein Wash-out Phänomen konnte für keine benigne Läsionen, jedoch für 12 maligne Läsionen dokumentiert werden. Tabelle 9 veranschaulicht die Angaben zum initialen Signalanstieg und postinitialen Signalverlauf der 66 Läsionen.

Signalverlauf				
Signalanstieg	Protrahiert	Plateau	Wash-out	Gesamtzahl
< 100 %	16	4	0	20 (30%)
> 100 %	8	26	12	46 (70%)
Gesamtzahl	24 (36%)	30 (46%)	12 (18%)	66 (100%)

 Tabelle 9:
 Initialer Signalanstieg und Signalverlauf der 66 Läsionen

Die Ergebnisse der einzelnen Werte zum Kontrastmittelenhancement im Tumor und Umgebungsgewebe der Läsionen sowie die Angaben zum Signalverlauf für die benignen und malignen Tumoren werden in Tabelle 10 und 13 (Abschnitt 3.1.1 bzw. 3.1.2) detailliert dargestellt.
3.1.1 Benigne Läsionen

Tabelle 10 gibt die gemessenen Werte der Signalintensität eine Minute nach Kontrastmittelgabe im Tumor (T1/T0) und im Umgebungsgewebe (T1/T1-Fett) der 25 benignen Läsionen an. Zudem werden die jeweilige Tumorentität und der Signalverlauf sowie die histologische Zusammensetzung der entsprechenden Umgebungsgewebe dargestellt. Die durchschnittliche Signalintensität im Tumor betrug 2,53 (\pm 0,97 SD) versus 0,92 (\pm 0,27 SD) im unmittelbar benachbarten Fettgewebe der Läsionen. Die Angaben in Tabelle 10 für die fünf Läsionen mit den Nummern 5, 8, 17, 20 und 24 stammen aus Interventions-MRT-Untersuchungen der Brust.

Läsion	Tumortyp	T1/T0	Signalverlauf	T1/T1-Fett	Umgebungsgewebe
1	Fibrose	1,37	Protrahiert	0,54	Fett u. Drüsenaggregat
2	Mastitis	1,40	Protrahiert	0,88	Fett
3	UDH	1,45	Protrahiert	0,93	Fett
4	UDH	1,46	Plateau	1,02	Fett
5*	Mastitis	1,48	Plateau	0,87	Fett
6	Fibrose	1,64	Plateau	1,04	Fett
7	Fibrose	1,70	Protrahiert	0,62	Fett
8*	Fibrose	1,73	Protrahiert	0,44	Fett
9	ALH	1,73	Protrahiert	0,70	Fett u. Drüsengewebe
10	Mastopathie	2,10	Plateau	0,77	Fett
11	Mastitis	2,19	Plateau	1,51	Fett
12	Adenose	2,24	Protrahiert	0,71	Fett u. Drüsengewebe
13	Papillom	2,37	Plateau	1,19	Fett
14	Mastopathie	2,37	Plateau	0,88	Fett
15	Adenose	2,59	Wash-out	0,83	Fett u. Drüsengewebe
16	Fibrose	2,67	Protrahiert	0,61	Fett
17*	Fibrose	2,93	Plateau	0,81	Fett
18	Fibroadenom	3,02	Plateau	0,91	Fett
19	Papillom	3,32	Plateau	0,86	Fibrose
20*	Fibroadenom	3,52	Plateau	1,30	Fibrose
21	Mastitis	3,94	Plateau	1,17	Fett
22	Mastitis	3,97	Plateau	1,27	Fettbindegewebe
23	Fibroadenom	4,00	Protrahiert	1,19	Fett u. Drüsengewebe
24*	Fibrose	4,09	Plateau	1,32	Fett u. Drüsengewebe
25	Sklerose	4,10	Protrahiert	0,67	Fett

 Tabelle 10:
 Individuelle Charakteristika der 25 benignen Läsionen

* Interventions-MR-Mammographien

In Abbildung 4 und 5 werden die Läsionen mit der Nr. 21 bzw. Nr. 15 (Tabelle 10) als Beispiele benigner Läsionen mit unterschiedlich starkem Kontrastmittelenhancement und Signalverlauf in der MR-Mammographie dargestellt.



Abbildung 4:

Bei dieser 25-jährigen Patientin konnte bereits in der Sonographie und in der Mammographie ein 5x7 cm großer Tumor der linken Brust ohne eindeutigen Befund dargestellt werden. In der MRT zeigte sich in der koronaren T1-gewichteten Sequenz besonders links außen oben ein größeres homogen enhancendes Areal. Aufgrund der Morphologie und der primär starken Kontrastmittelanreicherung mit Plateauphänomen bestand Malignitätsverdacht. Die Histologie ergab eine Mastitis. In Abbildung 9 (Kapitel 3.2.1) werden die histologischen Bilder aus Stanzbiopsaten der Läsion dieser Patientin dargestellt.

- A Nativaufnahme.
- B Eine Minute nach Kontrastmittelgabe zeigt sich bereits deutlich die Kontrastmittelanreicherung.
- C Schichtidentische Aufnahme drei Minuten nach Kontrastmittelgabe.
- D Schichtidentische Aufnahme fünf Minuten nach Kontrastmittelgabe.
 Die Kontrastmitteldynamik weist ein Plateauphänomen auf.
- E Subtraktionsbild.





Abbildung 5:

Die MR-Mammographie dieser 49jährigen Patientin zeigt in der koronaren T1-gewichteten Flash 3D Sequenz bereits in der ersten Minute nach Kontrastmittelgabe in beiden Mammae ein multiples knotiges Kontrastmittelenhancement in allen vier Quadranten. Die Läsionen haben eine Größe von bis zu 1,2 cm. Die dynamische Auswertung wies ein frühes Enhancement mit einem Washout Phänomen auf. Die Histologie ergab eine Adenose.

- A Nativ-MRT, repräsentative Schicht.
- B Eine Minute nach Gabe des Kontrastmittels stellt sich ein ausgeprägtes Enhancement in den Läsionen dar.
- C Schichtidentische Aufnahme vier Minuten nach Kontrastmittelgabe. Es zeigt sich ein Wash-out Phänomen mit Abnahme der Signalintensität in den Läsionen.

D Subtraktionsbild.

In die Beurteilung von Kontrastmittelanreicherungen zur Differenzierung zwischen benignen und malignen Läsionen ging in der primären Befundung neben der Tumormorphologie besonders die Änderung der Signalintensität im zeitlichen Verlauf der Untersuchung ein. Ein Signalanstieg über 100% im Vergleich zur Nativmessung innerhalb der ersten Minute nach Kontrastmittelgabe, gefolgt von einem Plateau oder Wash-out Signalverlauf, gehörte zu den Kriterien, die auf einen malignen Tumor hinwiesen. Aus Abbildung 6 ist zu entnehmen, dass lediglich 9 der insgesamt 25 benignen Läsionen einen initialen Signalanstieg unter 100% aufwiesen.



Abbildung 6: Prozentualer Signalanstieg der benignen Läsionen Nr. 1 bis 25 zum Zeitpunkt T1 in Relation zur Nativmessung T0

Nach Berechnung des prozentualen Signalanstiegs und Betrachtung des entsprechenden Signalverlaufs der Tumore ergab sich bei 16 der insgesamt 25 benignen Läsionen ein initialer Signalanstieg >100% (wash-in) im Vergleich zur nativen Signalintensität. 12 der 16 Läsionen wiesen zudem einen malignomverdächtigen Signalverlauf mit einem Plateau- bzw. Wash-out Phänomen auf. Demgegenüber standen 9 benigne Läsionen, die einen initialen Signalanstieg unter 100% aufzeigten, 6 davon hatten einen protrahierten Signalverlauf. Ebenso zeigte sich ein protrahierter Signalverlauf bei 4 benignen Läsionen, die einen starken Signalanstieg zum Zeitpunkt T1 aufwiesen. Tabelle 11 verdeutlicht die Angaben zum Signalanstieg und Signalverlauf der 25 benignen Läsionen der vorliegenden Studie.

Signalverlauf					
Signalanstieg	Protrahiert	Plateau	Wash-out	Gesamtzahl	
< 100 %	6	3	0	9 (36%)	
> 100 %	4	11	1	16 (64%)	
Gesamtzahl	10 (40%)	14 (56%)	1 (4%)	25 (100%)	

 Tabelle 11:
 Initialer Signalanstieg und Signalverlauf der 25 benignen Läsionen

3.1.2 Maligne Läsionen

Unter den 41 malignen Tumoren zeigten 30 Läsionen einen initialen Signalanstieg >100%, gefolgt von einem karzinomverdächtigen Signalverlauf mit Plateauphänomen bzw. Wash-out Phänomen bei 26 der 30 Karzinome. Bei 14 malignen Läsionen konnte ein protrahierter Signalverlauf dokumentiert werden, wobei 10 der 14 Karzinome zusätzlich einen geringen initialen Signalanstieg <100% aufwiesen. Tabelle 12 veranschaulicht die Angaben zum initialen Signalanstieg und Signalverlauf der 41 malignen Läsionen.

Tabelle 12: Initialer Signalanstieg und Signalverlauf der 41 mälignen Lasio
--

Signalverlauf					
Signalanstieg	Protrahiert	Plateau	Wash-out	Gesamtzahl	
< 100 %	10	1	0	11 (27%)	
> 100 %	4	15	11	30 (73%)	
Gesamtzahl	14 (34%)	16 (39%)	11 (27%)	41 (100%)	

Analog zu Tabelle 10 stellt Tabelle 13 die gemessenen Signalintensitätswerte im Tumor (T1/T0) und im Tumorumgebungsgewebe (T1/T1Fett) der 41 malignen Läsionen dar. Des Weiteren werden der Signalverlauf, Tumortyp und die histologische Zusammensetzung des Umgebungsgewebes beschrieben. Für die vier Läsionen mit den Nummern 5, 7,13 und 25 lagen Interventions-MR-Mammographien zur Auswertung vor. Für die 41 malignen Tumoren konnte eine Minute nach Kontrastmittelapplikation eine durchschnittliche Signalintensität von 3,14 (\pm 1,25 SD) im Tumor festgestellt werden. Im Umgebungsgewebe der Karzinome betrug die Signalintensität zum Zeitpunkt T1 durchschnittlich 1,07 (\pm 0,44 SD).

Läsion	Tumortyp	T1/T0	Signalverlauf	T1/T1Fett	Umgebungsgewebe
1	ILC	1,10	Protrahiert	0,61	Fett
2	ILC	1,20	Protrahiert	0,97	Fett und Drüsengewebe
3	IDC	1,26	Protrahiert	0,49	Fett
4	ILC	1,30	Protrahiert	0,50	Fett
5 *	IDC	1,32	Plateau	0,79	Fett
6	IDC	1,45	Protrahiert	0,37	Fett
7 *	IDC	1,48	Protrahiert	0,74	Fett
8	ILC	1,51	Protrahiert	0,48	Drüsengewebe
9	ILC	1,52	Protrahiert	0,54	Fett
10	IDC	1,80	Protrahiert	0,76	Fett
11	DCIS	1,86	Protrahiert	0,73	Fett und Bindegewebe
12	IDC	2,53	Plateau	1,52	Fibrose
13 *	IDC	2,54	Plateau	1,13	Drüsengewebe
14	ILC	2,65	Wash-out	0,84	Fett
15	IDC	2,77	Plateau	1,05	Fett und Drüsengewebe
16	DCIS	2,83	Protrahiert	0,86	Fibrosiertes Drüsengewebe
17	IDC	2,84	Wash-out	1,08	Fett
18	IDC	3,15	Protrahiert	0,97	Fett
19	ILC	3,24	Wash-out	0,99	Drüsengewebe
20	IDC	3,24	Plateau	0,97	Fett und Drüsengewebe
21	ILC	3,46	Protrahiert	1,36	Fett
22	DCIS	3,47	Plateau	0,94	Fett
23	IDC	3,49	Plateau	1,21	Fett
24	IDC	3,62	Plateau	1,22	Fett und Drüsengewebe
25 *	IDC	3,63	Plateau	1,28	Fett
26	IDC	3,67	Plateau	1,12	Fett
27	IDC	3,78	Wash-out	1,13	Fett
28	IDC	3,86	Plateau	1,23	Fett mit Lymphfollikeln
29	IDC	3,88	Wash-out	1,60	Fett
30	DCIS	3,96	Wash-out	1,23	Fibrosiertes Drüsengewebe
31	IDC	4,11	Wash-out	1,49	Fett
32	IDC	4,18	Wash-out	1,31	Fett
33	DCIS	4,18	Wash-out	1,26	Fett und Drüsengewebe
34	ILC	4,20	Protrahiert	0,78	Fett und Drüsengewebe
35	LCIS	4,32	Wash-out	1,37	Fibrosiertes Drüsengewebe
36	ILC	4,36	Plateau	1,54	Fett
37	IDC	4,45	Plateau	0,92	Fett
38	IDC	4,79	Wash-out	1,37	Fett und Drüsengewebe
39	IDC	4,83	Plateau	1,01	Fett
40	ILC	4,89	Plateau	1,22	Fett und Bindegewebe
41	ILC	6,05	Plateau	3,01	Fett

 Tabelle 13:
 Individuelle Charakteristika der 41 malignen Läsionen

* Interventions-MR-Mammographien

Die Abbildungen 7 und 8 zeigen die Läsionen Nr. 10 bzw. Nr. 27 (Tabelle 13) als Beispiele maligner Läsionen mit unterschiedlich starkem Kontrastmittelenhancement und Signalverlauf.



Abbildung 7:

Zu sehen sind die MRT-Bilder in koronarer Schichtorientierung und T1-gewichteter Sequenz einer 51jährigen Patientin bei Zustand nach Ablatio links aufgrund eines DCIS. Bei der Patientin erfolgte ein unmittelbarer Wiederaufbau. Nach Kontrastmittelgabe zeigte sich links außen unten (Pfeil) ein unregelmäßiges Kontrastmittelenhancement in einem flächigen Areal mit einer Größe von zwei cm Durchmesser, welches unmittelbar dem Implantat anliegt und einen protrahierten Signalverlauf aufwies.

Die Histologie ergab ein invasives duktales Karzinom. Histologisch dargestellt ist die Läsion dieser Patientin in Abbildung 10.

A Nativaufnahme.

- B Eine Minute nach KM-Gabe zeigt sich eine gering ausgeprägte Zunahme der Signalintensität der oben beschriebenen Läsion.
- C Protrahierter Signalverlauf. Fünf Minuten nach KM-Gabe zeigt sich eine vermehrte Signalintensität in der Läsion.

D Subtraktionsbild.









Abbildung 8:

Dargestellt sind hier die MRT-Bilder in koronarer T1-gewichteter Sequenz einer 62-jährigen Patientin bei Zustand nach brusterhaltender Therapie rechts und Mastektomie links bei Mammakarzinom beidseits. In der rechten Mamma stellen sich elf Kontrastmittel anreichernde Läsionen dar. Die größte davon hat einen Durchmesser von einem cm und befindet sich im rechten unteren Quadranten. Aufgrund einer starken frühen Kontrastmittelanreicherung mit anschließendem Wash-out Phänomen bestand Malignitätsverdacht.

Die Histologie ergab ein invasives duktales Karzinom.

- A Nativaufnahme.
- B Eine Minute nach Kontrastmittelgabe zeigt sich ein stark ausgeprägtes Kontrastmittelenhancement in den Läsionen.
- C Drei Minuten nach KM-Gabe.
- D Fünf Minuten nach KM-Gabe.
 Durch die Involution des
 Drüsenparenchyms mit Durchsatz von Fettläppchen in allen
 Quadranten sind einige der
 Läsionen erst im Subtraktionsbild deutlich erkennbar.

E Subtraktionsbild.

3.2 Immunhistochemisch dargestellte Anzahl der Gefäße

Die Kapillardichte der benignen und malignen Läsionen wurde als arithmetischer Mittelwert der fünf ausgezählten Gesichtsfelder im Tumor und im Tumorumgebungsgewebe (Normal) für die immunhistochemischen Färbungen D2-40, CD31 und CD34 angegeben. Die Mittelwerte wurden zur Berechnung der Korrelationen mit dem Kontrastmittelenhancement im Tumor (T1/T0) und im umliegenden Fettgewebe (T1/T1Fett) herangezogen.

Zur Erstellung einer Übersicht der immunhistochemisch ausgezählten Kapillardichte im Tumor und im Umgebungsgewebe der Läsionen wurde zudem aus den Mittelwerten der einzelnen Läsionen der arithmetische Mittelwert der Gefäßanzahl und dessen Standardabweichung für die 66 einbezogenen Läsionen insgesamt und anschließend für die benignen und malignen Läsionen separat berechnet (Tabelle 14). Für den Marker D2-40 zeigte sich dabei sowohl im Tumor als auch im umliegenden Gewebe durchschnittlich weniger als ein Gefäß, sowohl bei der Betrachtung der 66 Läsionen insgesamt als auch bei separater Betrachtung der benignen und malignen Läsionen. Die arithmetischen Mittelwerte der immunhistochemisch dargestellten Gefäßanzahl mit den Markern CD31 und CD34 hingegen lagen sowohl im Tumor als auch im umliegenden Gewebe der malignen und benignen Tumoren deutlich höher.

Marker	Alle Läsionen (n = 66)	Benigne Läsionen (n = 25)	Maligne Läsionen (n = 41)
D2-40 Tumor	$0,84 \pm 1,54$	$0,81 \pm 0,98$	$0,86 \pm 1,81$
D2-40 Normal	$0,\!43 \pm 0,\!69$	$0,22 \pm 0,31$	$0,56 \pm 0,83$
CD31 Tumor	$7,\!88 \pm 6,\!49$	$5,72 \pm 2,47$	$9,20 \pm 7,75$
CD31 Normal	$3,02 \pm 2,11$	$2,69 \pm 1,88$	$3,23 \pm 2,24$
CD34 Tumor	$7,\!47 \pm 3,\!80$	6,48 ± 3,01	$8,08 \pm 4,14$
CD34 Normal	$3,\!44 \pm 2,\!60$	$3,20 \pm 2,32$	$3,\!58 \pm 2,\!78$

 Tabelle 14:
 Immunhistochemische F\u00e4rbungen und durchschnittliche Kapillardichte mit Standardabweichung

3.2.1 Benigne Läsionen

In Tabelle 15 wird die quantifizierte Gefäßanzahl der fünf Gesichtsfelder im Tumor beziehungsweise Umgebungsgewebe der Tumoren (Normal) als arithmetischer Mittelwert für jede benigne Läsion (Nr. 1-25) und die drei verwendeten immunhistochemischen Färbungen einzeln angegeben. Für alle drei Marker konnte erwartungsgemäß eine durchschnittlich höhere Gefäßanzahl im Tumor ausgezählt werden als im Umgebungsgewebe der Läsionen.

Nr.	Tumortyp	Umgebungsgewebe	D2-40 Tumor	D2-40 Normal	CD31 Tumor	CD31 Normal	CD34 Tumor	CD34 Normal
1	Fibrose	Fett u. Drüsenaggregat	1,80	0,00	4,20	1,00	6,00	4,00
2	Mastitis	Fett	0,00	0,00	4,67	0,80	5,20	3,40
3	UDH	Fett	2,75	0,20	8,75	1,40	14,50	2,80
4	UDH	Fett	0,00	0,00	7,00	3,20	8,33	2,60
5*	Mastitis	Fett	1,20	0,20	4,20	2,80	6,60	3,40
6	Fibrose	Fett	0,00	0,00	5,60	0,40	4,40	2,40
7	Fibrose	Fett	3,40	0,00	8,40	0,80	3,60	0,20
8*	Fibrose	Fett	0,20	0,00	4,40	1,40	4,20	0,40
9	ALH	Fett u. Drüsengewebe	0,20	0,40	3,20	6,60	6,20	4,40
10	Mastopathie	Fett	0,00	0,20	3,80	3,00	4,60	1,40
11	Mastitis	Fett	0,00	0,60	2,60	1,40	4,00	8,20
12	Adenose	Fett u. Drüsengewebe	1,00	0,00	9,60	3,60	5,20	0,60
13	Papillom	Fett	2,40	0,00	8,60	0,80	7,80	0,80
14	Mastopathie	Fett	0,20	0,20	4,80	3,20	2,40	1,60
15	Adenose	Fett u. Drüsengewebe	1,00	0,00	6,80	3,40	9,00	3,00
16	Fibrose	Fett	0,40	0,00	4,25	2,80	5,60	1,20
17*	Fibrose	Fett	0,80	0,00	3,60	0,00	2,40	0,20
18	Fibroadenom	Fett	0,60	0,80	3,20	1,00	7,60	2,20
19	Papillom	Fibrose	0,20	0,80	8,20	5,80	10,00	6,80
20*	Fibroadenom	Fibrose	1,80	0,00	10,80	4,20	7,80	6,00
21	Mastitis	Fett	1,80	1,00	5,00	3,80	8,80	4,80
22	Mastitis	Fettbindegewebe	0,00	0,40	4,00	4,40	5,60	3,60
23	Fibroadenom	Fett u. Drüsengewebe	0,60	0,00	8,60	3,80	11,80	8,20
24*	Fibrose	Fett u. Drüsengewebe	0,00	0,60	7,20	6,40	1,80	4,80
25	Sklerose	Fett	0,00	0,00	1,60	1,20	8,60	3,00

Tabelle 15:Immunhistochemische F\u00e4rbungen und Kapillardichte als arithmetischer Mittelwert im Tumor und
im Tumorumgebungsgewebe (Normal) der 25 benignen L\u00e4sionen

* Interventions-MR-Mammographien

Im Folgenden werden histologische Bilder der benignen Läsion Nr. 21 aus Tabelle 15 in unterschiedlicher Färbung gezeigt. Es handelt sich in diesem Fall um ein Stanzbiopsat aus der linken Brust einer 25-jährigen Patientin. Histologisch konnte eine non-puerperale Mastitis verifiziert werden. Bilder der MRT-Untersuchung der Patientin mit der hier aufgezeigten Läsion sind in Abbildung 4 (Abschnitt 3.1.1) dargestellt.



С



Abbildung 9: A - D

- А Dieses Bild zeigt einen Ausschnitt des Mastitisareals in Hämatoxylin-Eosin (H.E.) Färbung. Zu erkennen ist eine zellreiche Entzündungsreaktion. Die Milchgänge (Pfeile) lassen sich, bedingt durch die massive Entzündung und Zellproliferation, mikroskopisch kaum mehr darstellen.
- Dargestellt ist hier ein Ausschnitt des umliegenden Gewebes der Läsion in H.E. Färbung. В
- С Zu erkennen ist in diesem Bild ein mit der immunhistochemischen Färbung D2-40 dargestelltes Lymphgefäß (Pfeil) im entzündeten Areal der Gewebeprobe.
- D Auch hier zeigt sich deutlich ein mit dem Marker D2-40 dargestelltes Lymphgefäß (schwarzer Pfeil), diesmal im Umgebungsgewebe der Läsion. Die beiden Gefäße rechts oben im Bild (rote Pfeile) weisen hingegen keine Anfärbung auf, so dass es sich hier um Blutgefäße handelt.



G



Abbildung 9: Fortsetzung E – H

- E Durch die immunhistochemische Färbung CD31 lassen sich zahlreiche Blut- und Lymphgefäße (Pfeile) im Bereich der Entzündung darstellen. Nicht jedes dargestellte Gefäß ist mit einem Pfeil markiert.
- F Im Gegensatz dazu weist das umliegende Gewebe der Läsion mit dem Marker CD31 weitaus weniger Gefäße (Pfeile) auf.
- G Dieses Bild zeigt ein Gesichtsfeld aus dem entzündeten Bereich, gefärbt mit dem Marker CD34. Auch hier erkennt man gut die Darstellung der Blut- und Lymphgefäße (Pfeile).
- H Deutlich zu erkennen sind hier die drei CD34-gefärbten Gefäße (Pfeile). Es handelt sich um ein Areal im Umgebungsgewebe der Läsion.

3.2.2 Maligne Läsionen

In Tabelle 16 ist die mit den immunhistochemischen Färbungen D2-40, CD31 und CD34 dargestellte Gefäßanzahl als arithmetischer Mittelwert der fünf ausgezählten Gesichtsfelder im Tumor und im Tumorumgebungsgewebe (Normal) für jede maligne Läsion (Nr. 1-41) separat dargestellt. Zudem werden der Karzinomtyp und das histologische Umgebungsgewebe der malignen Läsionen angegeben.

Tabelle 16:	Immunhistochemische Färbungen und Kapillardichte als arithmetischer Mittelwert im Tumor und
	im Tumorumgebungsgewebe (Normal) der 41 malignen Läsionen

Nr	Typ	Umaehunasaewebe	D2-40	D2-40	CD31	CD31	CD34	CD34
INI.	тур	Unigebuligsgewebe	Tumor	Normal	Tumor	Normal	Tumor	Normal
1	ILC	Fett	0,00	0,00	3,60	3,40	3,20	3,00
2	ILC	Fett und Drüsengewebe	0,00	0,00	5,00	5,60	4,00	5,80
3	IDC	Fett	0,20	0,00	4,80	1,60	4,40	1,40
4	ILC	Fett	8,60	3,20	15,00	3,80	7,00	2,80
5 *	IDC	Fett	0,20	0,00	12,80	1,00	12,00	3,20
6	IDC	Fett	0,00	0,40	3,80	1,40	2,60	0,60
7 *	IDC	Fett	0,00	0,00	7,20	1,60	7,20	0,20
8	ILC	Drüsengewebe	7,20	3,40	15,60	7,20	8,20	7,40
9	ILC	Fett	0,00	0,00	7,20	0,60	8,80	1,60
10	IDC	Fett	0,80	0,00	15,60	2,40	12,20	2,00
11	DCIS	Fett und Bindegewebe	0,20	0,00	5,40	4,40	2,80	2,20
12	IDC	Fibrose	0,80	1,00	3,20	4,60	16,00	2,60
13 *	IDC	Drüsengewebe	0,00	0,00	9,20	4,40	5,60	4,80
14	ILC	Fett	0,00	0,40	5,60	0,80	11,00	1,40
15	IDC	Fett und Drüsengewebe	2,40	0,60	50,00	4,80	4,40	7,00
16	DCIS	Fibrosiertes Drüsengewebe	2,40	0,80	7,20	4,60	5,00	7,80
17	IDC	Fett	0,00	0,00	6,80	0,20	4,40	0,40
18	IDC	Fett	0,00	0,40	9,40	3,00	19,40	6,80
19	ILC	Drüsengewebe	1,80	1,60	5,00	5,00	6,20	5,80
20	IDC	Fett und Drüsengewebe	0,00	0,40	3,00	2,80	8,20	2,40
21	ILC	Fett	2,00	0,00	8,20	1,20	7,40	1,40
22	DCIS	Fett	2,60	1,40	11,40	3.20	9,40	1,60
23	IDC	Fett	0.00	0.60	14.00	1.00	9.80	1.40
24	IDC	Fett und Drüsengewebe	0,00	0,00	4,00	4,80	3.20	4,20
25 *	IDC	Fett	1.20	0.40	12.80	1.60	12.60	3.20
26	IDC	Fett	0.00	0.80	5.40	2.00	1.60	2.20
27	IDC	Fett	0.60	0.00	6.40	1.80	7.20	1.60
28	IDC	Fett mit Lymphfollikeln	0.00	0.00	14.00	8.80	11.40	13.60
29	IDC	Fett	0,00	1,20	4,80	2,40	6.00	1,60
30	DCIS	Fibrosiertes Drüsengewebe	1,67	1,40	7,33	8,60	5,67	3,60
31	IDC	Fett	0,00	0,00	11,20	1,80	11,20	3,60
32	IDC	Fett	0.00	0.00	5.40	0.00	8.20	3.60
33	DCIS	Fett und Drüsengewebe	0.00	0.00	8.80	3.40	8.40	4.20
34	ILC	Fett und Drüsengewebe	2,00	0,00	20,20	5.80	16,25	11,00
35	LCIS	Fibrosiertes Drüsengewebe	0.40	1.00	10.20	7.00	10.80	3.60
36	ILC	Fett	0.00	0.00	4.60	2.20	3.60	2.40
37	IDC	Fett	0.00	2.00	11.80	6.00	9.40	4.20
38	IDC	Fett und Drüsengewebe	0.00	1.00	7.20	2.40	8,60	3.60
39	IDC	Fett	0.00	0.60	4.00	0.40	11.80	0.80
40	ILC	Fett und Bindegewebe	0.20	0.00	6.20	2.80	13,40	4.20
41	ILC	Fett	0,00	0,20	3,80	2,00	2,60	2,00

* Interventions-MR-Mammographien

Die in Abbildung 10 dargestellten histologischen Bilder zeigen Ausschnitte der malignen Läsion Nr. 10 (Tabelle 16) in unterschiedlicher Färbung. Es handelt sich um ein Exzisat aus der linken Brust einer 51-jährigen Patientin. Histologisch erwies sich die Läsion als ein invasives duktales Karzinom. Die entsprechenden Bilder der MR-Mammographie mit der hier vorgestellten Läsion sind in Abbildung 7 (Abschnitt 3.1.2) zu sehen.



С

Abbildung 10: A – D

- А Dieses Bild zeigt ein invasives duktales Karzinom in H.E. Färbung. Zu erkennen sind die erweiterten Milchgänge mit Epithelzellproliferation (Pfeile) und zahlreiche Tumorzellen im Stroma.
- В Dargestellt ist hier das Umgebungsgewebe der Läsion in H.E. Färbung.
- С Zu sehen sind die immunhistochemisch dargestellten Lymphgefäße im Tumor mit dem Marker D2-40 (Pfeile).
- D Im Umgebungsgewebe der Läsion stellt sich ein einziges D2-40-gefärbtes Lymphgefäß (Pfeil) dar.



G



Abbildung 10: Fortsetzung E – H

- E Zu sehen ist hier ein Ausschnitt des invasiv duktalen Karzinoms mit zahlreichen CD31 markierten Gefäßen (Pfeile). Nicht jedes markierte Gefäß ist mit einem Pfeil gekennzeichnet.
- F Im Umgebungsgewebe der Läsion lassen sich in diesem Bildausschnitt zwei Gefäße (Pfeile) mit der immunhistochemischen Färbung CD31 auszählen.
- G Im Tumorareal stellen sich mit der CD34 Färbung mehrere Gefäße (Pfeile als Beispiel, nicht jedes Gefäß ist mit einem Pfeil gekennzeichnet) dar. Bei der dunkelblau gefärbten streifigen Struktur in der Mitte des Bildes handelt es sich um ein Artefakt.
- H Im Umgebungsgewebe des invasiven duktalen Karzinoms lassen sich mit dem Marker CD34 ebenfalls mehrere Gefäße auszählen, von denen ein Gefäß (Pfeil) mit erkennbaren Erythrozyten in der Gefäßlichtung besonders hervorsticht.

3.3 Statistische Angaben und Untersuchungen auf Signifikanz

3.3.1 Kontrastmittelenhancement und Kapillardichte im Tumor

Untersucht wurde der Zusammenhang zwischen dem Kontrastmittelenhancement im Tumor und der immunhistochemisch dargestellten Gefäßanzahl im Tumor. Für die benignen und malignen Läsionen insgesamt (n=66) zeigte sich bei zweiseitiger Testung nach Spearman-Rho eine signifikante Korrelation zwischen dem Kontrastmittelenhancement im Tumor eine Minute nach Kontrastmittelgabe (T1/T0) und der CD34 dargestellten Tumorgefäßanzahl (r=0,259; p=0,035). Für die quantifizierte Gefäßanzahl mit den Markern D2-40 und CD31 konnte hingegen kein statistisch signifikanter Zusammenhang mit den Signalintensitätswerten im Tumor nachgewiesen werden. Die Korrelationskoeffizienten (r) sind mit den jeweiligen Signifikanzwerten (p) für die drei immunhistochemischen Färbungen in Tabelle 17 aufgeführt.

Tabelle 17:Korrelation der D2-40, CD31 und CD34 Expression mit dem Kontrastmittelenhancement im
Tumor der Läsionen insgesamt (n=66), zweiseitig getestet nach Spearman-Rho

	D2-40 Tumor	CD31 Tumor	CD34 Tumor
T1/T0	r = -0,188	r = 0,095	r = 0,259*
11/10	p = 0,130	p = 0,448	p = 0,035
* 1' TZ 1 C1 NT	0.05 1.101		

* die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,05 signifikant

r = Korrelationskoeffizient

 $\mathbf{p} = \mathbf{Signifikanz}$

Nach Ausschluss der neun interventionellen MRT-Untersuchungen der Brust ergab sich für die diagnostischen MR-Mammographien trotz reduzierter Fallzahl (n=57) ein verstärkter statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem Kontrastmittelenhancement im Tumor (T1/T0) und der CD34 quantifizierten Tumorkapillardichte (r=0,329; p=0,012). Tabelle 18 stellt die Korrelationskoeffizienten (r) sowie die entsprechenden Signifikanzwerte (p) dar.

Tabelle 18:Korrelation der D2-40, CD31 und CD34 Expression mit dem Kontrastmittelenhancement im
Tumor der Läsionen mit diagnostischer MRT (n=57), zweiseitig getestet nach Spearman-Rho

	D2-40 Tumor	CD31 Tumor	CD34 Tumor
T1/T0	r = -0,219	r = 0,099	r = 0,329*
11/10	p = 0,102	p = 0,465	p = 0,012

* die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,05 signifikant

r = Korrelationskoeffizient

 $\mathbf{p} = \mathbf{Signifikanz}$

Für die Marker CD31 und D2-40 zeigte sich auch nach Ausschluss der neun interventionellen MRT-Untersuchungen der Brust, die im Vergleich zu den diagnostischen MR-Mammographien mit einer anderen Sequenzabfolge durchgeführt wurden, kein signifikanter Zusammenhang zwischen der dargestellten Kapillardichte und dem Kontrastmittelenhancement im Tumor. Das Streudiagramm in Abbildung 11 verdeutlicht den statistischen Zusammenhang zwischen der quantifizierten Gefäßanzahl mit dem Marker CD34 und dem Kontrastmittelenhancement im Tumor (T1/T0) aller Läsionen (n=66) insgesamt. Zu erkennen ist dabei eine recht ausgeprägte Residualstreuung mit einzelnen Residuen, die sehr stark von der Regressionsgrade abweichen wie zum Beispiel Läsion Nr. 41 (Tabelle 16 und 13) mit einer CD34-dargestellten durchschnittlichen Tumorgefäßanzahl von 2,60 und einer Signalintensität (T1/T0) von 6,05 im Tumor.



Abbildung 11: Zusammenhang zwischen der CD34-dargestellten Anzahl der Gefäße im Tumor und dem Kontrastmittelenhancement im Tumor (T1/T0) für alle Läsionen insgesamt (n = 66)

Für die 25 benignen Läsionen allein ergab die Untersuchung eines Zusammenhangs zwischen dem Kontrastmittelenhancement im Tumor (T1/T0) und der immunhistochemisch dargestellten Gefäßanzahl im Tumor nach zweiseitiger Testung mit dem Spearman-Rho-Test weder für den Marker D2-40 noch für die Färbungen CD31 und CD34 eine statistisch signifikante Korrelation. Die Größe der Spearmanschen Rangkorrelationskoeffizienten (r) mit Angabe zur Signifikanz (p) ist für die drei immunhistochemischen Färbungen der Tabelle 19 zu entnehmen.

Tabelle 19:Korrelation der D2-40, CD31 und CD34 Expression mit dem Kontrastmittelenhancement im
Tumor (T1/T0) der benignen Läsionen (n = 25), zweiseitig getestet nach Spearman-Rho

	D2-40 Tumor	CD31 Tumor	CD34 Tumor
T1/T0	r = -0,127	r = -0,018	r = 0,146
11/10	p = 0,545	p = 0,932	p = 0,485
r = Korrelationskoeffizient			

r = Korrelationskoeint

 $\mathbf{p} = \mathbf{Signifikanz}$

Auch für die 41 malignen Läsionen der vorliegenden Studie konnte bei separater Berechnung kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem Kontrastmittelenhancement (T1/T0) und der Gefäßanzahl im Tumor nachgewiesen werden. Tabelle 20 stellt die Spearmanschen Korrelationskoeffizienten rho (r) mit entsprechender Signifikanz (p) nach Testung einer Korrelation zwischen der dargestellten Tumorkapillaranzahl mit D2-40, CD31 und CD34 und der jeweiligen MR-mammographisch dargestellten Tumorsignalintensität (T1/T0) für die 41 Karzinome dar.

Tabelle 20:Korrelation der D2-40, CD31 und CD34 Expression mit dem Kontrastmittelenhancement im
Tumor (T1/T0) der malignen Läsionen (n = 41), zweiseitig getestet nach Spearman-Rho

	D2-40 Tumor	CD31 Tumor	CD34 Tumor
T1/T0	r = -0,185	r = 0,001	r = 0,236
	p = 0,248	p = 0,996	p = 0,137

r = Korrelationskoeffizient

p = Signifikanz

3.3.2 Kontrastmittelenhancement und Kapillardichte im Umgebungsgewebe

Das Kontrastmittelenhancement wurde im umliegenden Fettgewebe der Läsionen eine Minute nach Kontrastmittelgabe (T1/T1-Fett) quantifiziert. Zur Berechnung der Korrelation zwischen dem Kontrastmittelenhancement und der Gefäßanzahl im Tumorumgebungsgewebe wurden daher lediglich die histopathologischen Präparate der vorliegenden Studie einbezogen, deren Umgebungsgewebe ausschließlich aus Fettgewebe bestanden. Drüsengewebe als Umgebungsgewebe der Läsionen wurde ausgeschlossen, da es in der MRT eine massive Varianz im Kontrastmittelenhancement aufweist und nicht sichergestellt werden kann, dass in der MR-Mammographie und in den histopathologischen Präparaten zur Quantifizierung des Enhancements bzw. der Gefäßanzahl im Tumorumgebungsgewebe identische Stellen gemessen werden. Es ergab sich daraus eine Reduktion der Fallzahl um n=26, so dass insgesamt 40 Läsionen, darunter 16 benigne und 24 maligne Tumoren, auf einen signifikanten Zusammenhang zwischen den radiologischen und histopathologischen Messwerten im Umgebungsgewebe der Läsionen untersucht werden konnten. Tabelle 6 (Abschnitt 2.3) der vorliegenden Arbeit stellt die histologische Zusammensetzung der Tumorumgebungsgewebe dar. Die Überprüfung eines signifikanten Zusammenhangs mit dem Spearman-Rho Test erfolgte zweiseitig und ergab für keinen der Marker eine signifikante Korrelation zwischen der Gefäßdichte im umliegenden Gewebe der Läsionen und dem Kontrastmittelenhancement im Tumorumgebungsgewebe zum Zeitpunkt der ersten Messung nach Kontrastmittelapplikation. Tabelle 21 gibt die Korrelationskoeffizienten (r) mit entsprechender Signifikanz (p-Werte) an.

Tabelle 21:Korrelation der D2-40, CD31 und CD34 Expression im Tumorumgebungsgewebe (Normal) mit
dem Kontrastmittelenhancement im umliegenden Fettgewebe (T1/T1-Fett) der Läsionen (n = 40),
zweiseitig getestet nach Spearman-Rho

	D2-40Tumor/D2-40Normal	CD31Tumor/CD31Normal	CD34Tumor/CD34Normal
T1/T1 Fett	r =-0,233	r = 0,102	r = 0,266
	p = 0,149	p = 0,533	p = 0,097

r = Korrelationskoeffizient

p = Signifikanz

3.3.3 Signalverlauf und Kapillardichte im Tumor

Mit dem Kruskal-Wallis Test wurde geprüft, ob sich die drei Gruppen mit unterschiedlichem Signalverlauf hinsichtlich der Tumorkapillardichte voneinander unterscheiden. Es wurden 24 Läsionen mit einem protrahierten Signalanstieg, 30 Läsionen mit Plateauphänomen und 12 Läsionen mit Wash-out Phänomen eingeschlossen. Als Prüfvariable wurde die quantifizierte Tumorkapillardichte der immunhistochemischen Färbungen D2-40, CD31 und CD34 herangezogen. Tabelle 22 stellt eine Fünf-Punkte-Zusammenfassung der drei Gruppen mit unterschiedlichem Signalverlauf dar, in der für die jeweilige immunhistochemische Färbung neben dem Median auch die Werte der 25. und 75. Perzentile sowie das Minimum und Maximum der Kapillardichte angegeben werden.

Signalverlauf		D2-40 Tumor	CD31 Tumor	CD34 Tumor
Protrahiert	Perzentile 25	0,00	4,29	4,25
	Median	0,30	7,20	6,10
	Perzentile 75	2,00	9,24	8,75
	Minimum	0,00	2,00	2,60
	Maximum	8,60	20,00	19,40
Plateau	Perzentile 25	0,00	3,95	3,90
	Median	0,00	5,50	7,70
	Perzentile 75	0,90	10,95	9,85
	Minimum	0,00	3,00	1,60
	Maximum	2,60	50,00	16,00
Wash-out	Perzentile 25	0,00	5,45	6,05
	Median	0,00	6,80	8,30
	Perzentile 75	0,90	8,43	10,35
	Minimum	0,00	5,00	4,40
	Maximum	1,80	11,00	11,20

Tabelle 22:Fünf-Punkte-Zusammenfassung der drei Gruppen mit unterschiedlichem Signalverlauf für die
immunhistochemischen Färbungen D2-40, CD31 und CD34

Lediglich der Marker CD34 zeigte für Läsionen mit Wash-out Phänomen einen höheren Median der Kapillardichte im Tumor als für Läsionen mit Plateauphänomen und einem protrahierten Anstieg der Signalintensität. Der Unterschied zwischen den Gruppen erreichte jedoch kein statistisches Signifikanzniveau (Tabelle 23). Die Werte der Fünf-Punkte-Zusammenfassung für die CD34 quantifizierte Tumorkapillardichte und die drei Gruppen mit unterschiedlichem Signalverlauf sind in Abbildung 12 graphisch dargestellt. Unter den 24 Läsionen mit protrahiertem Signalverlauf befanden sich zwei Ausreißer, die als Kreise oberhalb des oberen Whiskers abgebildet sind. Der obere Whisker stellt den maximalen Wert der Daten dar, der im Bereich des 1,5-fachen Interquartilsabstands liegt. Bei den beiden Ausreißern handelt es sich um das in Tabelle 13 und 16 aufgezeigte invasiv lobuläre Karzinom mit der Nr. 34 bzw. das invasive duktale Karzinom mit der Nr. 18. Die Tumorkapillardichte der Läsion Nr. 34 betrug 16,25. Läsion Nr. 18 stellte mit 19,40 Gefäßen für den Marker CD34 das Maximum der durchschnittlichen Kapillardichte dar.



Abbildung 12: Boxplot zur Darstellung der Fünf-Punkte-Zusammenfassung für Gruppen mit unterschiedlichem Signalverlauf und CD34-quantifizierter Tumorkapillardichte

Die Prüfung mit dem parameterfreien statistischen Test nach Kruskal und Wallis ergab zwischen den Läsionen mit protrahiertem Signalverlauf bzw. Plateauphänomen und Wash-out Phänomen hinsichtlich der Tumorkapillardichte keinen statistisch signifikanten Unterschied. Dies traf sowohl für die quantifizierte Kapillardichte mit der immunhistochemischen Färbung D2-40 als auch für die CD31 und CD34 ausgezählte Anzahl der Gefäße zu. Tabelle 23 stellt die Signifikanzwerte der Gruppendifferenzen in Hinblick auf die Tumorkapillardichte für die einzelnen immunhistochemischen Färbungen dar.

Tabelle 23:Kruskal-Wallis Test: Signifikanz der Differenzen zwischen Gruppen mit unterschiedlichem
Signalverlauf hinsichtlich der D2-40, CD31 und CD34 quantifizierten Tumorkapillardichte

	D2-40 Tumor	CD31 Tumor	CD34 Tumor
Signifikanz (p)	p = 0,173	p = 0,647	p = 0,515

Das Signifikanzniveau liegt bei 0,05

4. Diskussion

4.1 Signalverhalten in der dynamischen MR-Mammographie

Die MR-Mammographie hat sich seit der Einführung des paramagnetischen Kontrastmittels Gd-DTPA Anfang der achtziger Jahre ständig weiter entwickelt und konnte sich in den letzten Jahren als ein sensitives Ergänzungsverfahren in der bildgebenden Mammadiagnostik etablieren. Im Hinblick auf eine verbesserte Detektion der Brustläsionen und eine mögliche Differenzierung zwischen benignen und malignen Befunden haben sich seitdem multiple Arbeiten mit dem Signalverhalten in der MR-Mammographie befasst [82, 96, 113-118]. Die Tumorneoangiogenese bildet eine histologische Grundlage der dynamischen MRT-Untersuchung zur Diagnostik von Brusttumoren. Bedingt durch die höhere Kapillardichte kommt es nach intravenöser Kontrastmittelapplikation zu einer intensiven Anflutung des Kontrastmittels in den Läsionen. In der MR-Mammographie stellt sich der vermehrte Antransport des Kontrastmittels als ein starkes frühes Enhancement bzw. als ein initialer starker Signalanstieg dar. Obwohl einzelne Arbeitsgruppen unterschiedliche Untersuchungstechniken und Kriterien zur Beurteilung der Läsionen heranziehen, herrscht in der Literatur Konsens darüber, dass maligne Tumoren in der Regel eine stärkere und schnellere Anreicherung des Kontrastmittels aufzeigen als benigne Läsionen [82, 91, 98, 104, 114, 119, 120].

In der vorliegenden Studie lagen MR-Mammographien von 64 Patientinnen mit insgesamt 66 Läsionen vor. Darunter befanden sich 25 benigne und 41 maligne Histologien. Die durchschnittliche Signalintensität der 41 Karzinome betrug eine Minute nach intravenöser Kontrastmittelgabe 3,14 (±1,25). Die geringste Signalintensität verzeichnete mit einem Wert von 1,10 ein invasives lobuläres Karzinom. Auch die höchste gemessene Signalintensität unter den malignen Tumoren ging von einem invasiven lobulären Karzinom aus. Sie betrug 6,05. Im unmittelbaren Umgebungsgewebe der Karzinome lag die durchschnittliche Signalintensität zum Zeitpunkt T1 mit 1,07 (± 0,44) erwartungsgemäß unter dem durchschnittlichen Wert der intratumoralen Signalintensität. Insgesamt konnte für 73% (30 von 41) der malignen Läsionen innerhalb der ersten Minute nach Kontrastmittelgabe ein starker Anstieg der Signalintensität von über 100% in Relation zum nativen Ausgangswert ermittelt werden. Nach Heywang-Köbrunner et al. reichern etwa 50% der In-situ-Karzinome und 90% der invasiv wachsenden Tumoren das Kontrastmittel innerhalb der ersten ein bis drei Minuten stark an [41]. Das bedeutet jedoch auch, dass etwa 50% der In-situ-Karzinome beziehungsweise 10% der invasiven Karzinome nur ein gering ausgeprägtes initiales Kontrastmittelenhancement aufweisen. Zudem reichern circa 10 bis 20% der In-situ-Karzinome und ca. 2% der invasiven Karzinome kein Kontrastmittel an [41].

Kuhl et al. und Gilles et al. kommen in ihren Studien zu dem Ergebnis, dass etwa 5% der invasiv wachsenden Tumoren ein verzögertes und geringes Kontrastmittelenhancement in der MR-Mammographie zeigen [96, 121].

In unserer Studie wurde für 27% (11 von 41) der malignen Läsionen ein geringer initialer Signalanstieg gemessen. Dabei muss berücksichtigt werden, dass sich unter den insgesamt 41 Karzinomen sechs nicht invasiv wachsende Mammakarzinome befanden, von denen jedoch lediglich ein duktales Carcinoma in situ einen geringen initialen Signalanstieg unter 100% im Verhältnis zur nativen Signalintensität aufwies. Zudem befanden sich unter den insgesamt 35 invasiven Karzinomen zwölf (29,3%) invasiv lobuläre Karzinome, von denen wiederum fünf einen geringen initialen Signalanstieg unter 100% aufzeigten. Der hohe Anteil der ILC in der Studienpopulation lässt sich durch die Einschlusskriterien bzw. Indikationsstellung für eine MR-Mammographie erklären. Unter anderem können Patientinnen mit einem bereits histologisch verifizierten ILC von einer präoperativen Abklärung einer Multizentrizität und Multifokalität beziehungsweise eines kontralateralen Mammakarzinoms den profitieren. Unter Teilnehmerinnen der vorliegenden Studie erfolgte die Indikationsstellung bei 20 Patientinnen zur präoperativen Abklärung bei bereits histologisch gesichertem Mammakarzinom. Darunter befanden sich sechs Patientinnen mit einem ILC.

einem für maligne Tumoren atypisch vorkommenden gering Neben ausgeprägten Kontrastmittelenhancement existieren eine Reihe verschiedener benigner Veränderungen der Mamma, die sich in der MR-Mammographie mit einem starken Enhancement in der initialen Phase nach Kontrastmittelgabe darstellen. Zu erwähnen ist hier insbesondere das Fibroadenom, das als häufigste benigne Neoplasie eine sehr unterschiedliche Kontrastmittelanreicherung aufweist. Fischer und Weinstein berichten in ihren Studien über die Beobachtung einer sehr starken initialen Kontrastmittelanreicherung der Fibroadenome bis hin zu einer ausbleibenden Zunahme der Signalintensität in der MR-Mammographie [14, 122]. Auch Bick beschreibt ein in Abhängigkeit von der histologischen Zusammensetzung des Fibroadenoms unterschiedlich starkes Kontrastmittelanreicherungsverhalten [82]. In der hier vorliegenden Studie konnten drei der insgesamt 25 benignen Läsionen histologisch als Fibroadenom gesichert werden. Diese wiesen alle ein starkes initiales Enhancement von über 100% im Vergleich zur Ausgangssignalintensität auf. Die durchschnittliche Signalintensität der insgesamt 25 benignen Läsionen betrug eine Minute nach Kontrastmittelapplikation 2,53 (± 0,97) und reichte von 1,37 bis 4,10. Im Umgebungsgewebe zeigte sich eine geringere Signalintensität von durchschnittlich 0,92 (± 0,27). Prozentual berechnet wiesen 36% (9 von 25) der benignen Läsionen eine Anreicherung des Kontrastmittels unter 100% im Vergleich zur nativen Signalintensität

60

innerhalb der ersten Minute nach Gabe des Kontrastmittels auf, während 64% (16 von 25) der benignen Läsionen einen malignomverdächtigen starken Signalanstieg zum Zeitpunkt T1 hatten. Damit zeigte sich ein überdurchschnittlich starker Signalanstieg der benignen Läsionen, der sich dadurch begründen lässt, dass es sich bei der vorliegenden Arbeit um eine retrospektive Auswertung handelt. In die Studie aufgenommen wurden lediglich Patientinnen, bei denen aufgrund einer MR-mammographisch suspekten Läsion eine Probeexzision indiziert worden war. Trotz dieser selektionsbedingten Verzerrung verdeutlichen die Ergebnisse, dass die Höhe des Signalanstiegs in der initialen Phase nach intravenöser Kontrastmittelgabe zur Differenzierung zwischen benignen und malignen Tumoren nicht ausreichend ist. Dies entspricht den Erkenntnissen der derzeitigen Studienlage [14, 41, 76]. Zur besseren Beurteilung der Dignität der Tumoren gehen daher neben der Höhe des Enhancements auch die Herdmorphologie und die Änderung der Signalintensität der Kontrastmittel anreichernden Läsionen im zeitlichen Verlauf ein. Zu den dringend malignomverdächtigen Merkmalen zählt dabei ein früh auftretendes randständiges Anreicherungsmuster, das auch als Ring Enhancement oder Rim Sign bezeichnet wird [119, 123]. Bei Betrachtung des Signalverlaufs gehört ein Washout Phänomen zu den wichtigen malignomtypischen Merkmalen [41]. Auch ein Plateauphänomen nach Erreichen einer maximalen Signalintensität innerhalb der ersten ein bis drei Minuten nach Kontrastmittelgabe zählt zu den Kriterien, die auf ein malignes Geschehen hinweisen. Ein protrahierter Signalanstieg im zeitlichen Verlauf der dynamischen MRT-Untersuchung, meist in Kombination mit einer langsamen Kontrastmittelanreicherung in der initialen Phase, spricht hingegen eher für benigne Veränderungen [96, 124].

Die morphologischen Parameter der 66 Läsionen wurden im Rahmen der retrospektiven Datenerfassung nicht berücksichtigt, da sie für die Fragestellung der hier vorliegenden Arbeit nicht relevant sind. Der Signalverlauf der 41 malignen Läsionen ergab in 27% (11 von 41) der Fälle ein malignomtypisches Wash-out Phänomen. Alle elf Läsionen mit Wash-out Phänomen wiesen zudem einen initialen Signalanstieg über 100% auf. Unter den 16 malignen Läsionen (39%) mit Plateauphänomen zeigte lediglich eine Läsion einen gering ausgeprägten frühen Signalanstieg von unter 100%. Dabei handelte es sich um eine Interventions-MRmammographisch dargestellte Läsion, die histologisch ein invasives duktales Karzinom ergab. 14 der 41 Karzinome (34%) hatten einen malignomuntypischen protrahierten Anstieg der Signalintensität in der dynamischen MR-Mammographie. Der relativ hohe Anteil der Karzinome mit protrahiertem Signalverlauf lässt sich auch hier wieder damit begründen, dass insgesamt 18 (43,9%) ILC bzw. nichtinvasive Karzinome in die Studie einbezogen wurden. Unter den 14 malignen Läsionen mit protrahiertem Signalverlauf befanden sich sieben ILC und zwei DCIS. Zehn der 14 Karzinome mit protrahiertem Signalverlauf wiesen zudem einen geringen initialen Signalanstieg unter 100% auf. In einer schwedischen Studie [118], in der unter anderem der Signalverlauf von 61 invasiven Mammakarzinomen retrospektiv ausgewertet wurde, ergab sich für 48 der 61 Läsionen (78%) ein Wash-out Phänomen. Lediglich eine Läsion (2%) zeigte einen protrahierten Signalverlauf, während zwölf Tumoren (20%) ein Plateauphänomen aufwiesen. Die Ergebnisse dieser und unserer Studie untermauern die Tatsache, dass ein Wash-out Phänomen als Merkmal der Malignität von Tumoren nur inkonstant nachweisbar ist, so dass ein Fehlen dieses Zeichens die Malignität von Läsionen nicht ausschließt.

Umgekehrt konnte in der vorliegenden Studie ein Wash-out Phänomen auch bei einer benignen Läsion beobachtet werden. Ebenso verzeichneten 14 der 25 benignen Läsionen (56%) ein Plateauphänomen, während lediglich zehn der 25 benignen Tumoren (40%) einen protrahierten Anstieg der Signalintensität aufwiesen. Bei Betrachtung der Ergebnisse zum Signalverlauf der benignen Läsionen muss an dieser Stelle erneut berücksichtigt werden, dass ein selektiertes Patientinnenkollektiv mit MR-mammographisch suspekten Läsionen und Vorliegen einer durch Biopsie oder offenen Operation gewonnenen Gewebeprobe in diese retrospektive Studie einbezogen wurde und es somit zu einem selektionsbedingten Bias kommt. Dennoch bestärken die vorliegenden Ergebnisse zum Kontrastmittelenhancement und Angaben zum Signalverlauf der 66 Läsionen dieser Studie die Ansicht mehrerer Autoren [82, 98, 118, 125], dass durch die alleinige Analyse der Kontrastmitteldynamik in der MR-Mammographie nicht in jedem Fall sicher zwischen benignen und malignen Tumoren differenziert werden kann. Auch eine im Jahr 2001 veröffentlichte Multizenterstudie [89] mit 519 MR-mammographisch ausgewerteten und histologisch verifizierten Läsionen kam zu dem Ergebnis, dass ein früher starker Signalanstieg gefolgt von einem Wash-out Phänomen zwar durchaus als ein Hinweis auf ein malignes Geschehen gewertet werden kann, ein Fehlen dieser Zeichen jedoch keineswegs beweisgebend für ein benignes Geschehen ist. Bei MR-mammographisch unklaren Herdbefunden, die sich durch keine anderen bildgebenden Verfahren reproduzieren lassen, kommen folglich als minimalinvasive Verfahren zur histologischen Abklärung und Beurteilung der Dignität eine Stanz- oder Vakuumbiopsie unter magnetresonanztomographischer Steuerung zum Einsatz.

4.2 Kontrastmittelenhancement und Kapillardichte

In der vorliegenden Arbeit wurde die Kapillardichte im Tumor und im Tumorumgebungsgewebe der Läsionen mit den immunhistochemischen Färbungen CD34, CD31 und D2-40 quantifiziert und mit dem frühen Kontrastmittelenhancement in der MR-Mammographie korreliert. Die Untersuchung eines Zusammenhangs zwischen den radiologisch-histopathologischen Parametern ergab dabei lediglich für die CD34-quantifizierte Gefäßanzahl im Tumor unter Einschluss der 66 Mammaläsionen eine statistisch signifikante Korrelation mit dem Kontrastmittelenhancement im Tumor. Bei Ausschluss der neun interventionellen MRT-Untersuchungen der Brust, die mit einer anderen Sequenzabfolge durchgeführt wurden als die 57 diagnostischen MR-Mammographien, erhöhte sich zudem der Korrelationskoeffizient bei gleichzeitig zunehmender Signifikanz. Demzufolge wurde für den Marker CD34 die Alternativhypothese, die von einer signifikanten Korrelation zwischen der Signalintensität und der Kapillardichte im Tumor ausging, angenommen und die Nullhypothese abgelehnt. Eine Korrelation zwischen dem frühen Kontrastmittelenhancement in den Läsionen und einer erhöhten Anzahl der Gefäße im Tumor erscheint im Sinne einer raschen und intensiven Anflutung des Kontrastmittels in die Kapillaren der Tumoren nachvollziehbar. Seit Einführung des Kontrastmittels Gd-DTPA Mitte der achtziger Jahre haben sich mehrere Autoren mit dem Einfluss der Tumorkapillardichte auf das Signalverhalten der Läsionen in der dynamischen MR-Mammographie befasst [34, 110-113, 126-128].

Teifke et al. fanden in ihrer Studie einen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen der CD34-quantifizierten Kapillardichte im Tumor und dem frühen Kontrastmittelenhancement im Tumorzentrum [112]. Zudem differenzierten sie zwischen dem Kontrastmittelverhalten der benignen und malignen Läsionen und konnten auch hier sowohl für die benignen als auch für die malignen Histologien eine signifikante Korrelation zwischen der Stärke des Enhancements und der Gefäßanzahl der Läsionen feststellen. Für die Karzinome lag der Korrelationskoeffizient dabei höher als für die benignen Läsionen. Die separate Auswertung der benignen und malignen Läsionen unserer Studie ergab keinen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Kontrastmittelenhancement und der Kapillardichte der Tumoren. Aufgrund der für die benignen und malignen Tumoren dargestellten Korrelationskoeffizienten und Signifikanzwerte in Tabelle 19 und 20 der vorliegenden Arbeit kann jedoch vermutet werden, dass eine Erhöhung der Fallzahl (n) zumindest für die malignen Läsionen eine statistisch signifikante Korrelation zwischen den radiologischen und histopathologischen Parametern für den Marker CD34 zur Folge hätte.

In einer Studie von Buadu et al. [109] wurden 71 benigne und maligne Läsionen auf eine statistisch signifikante Korrelation zwischen dem Kontrastmittelenhancement in der MR-Mammographie und der Kapillardichte untersucht. Auch hier zeigte sich im Einklang mit unseren Studienergebnissen eine Minute nach Kontrastmittelgabe ein Enhancement in den Läsionen, das mit der CD34-quantifizierten Gefäßanzahl im Tumor korrelierte. Eine Differenzierung zwischen malignen und benignen Läsionen anhand der frühen Kontrastmittelanreicherung und der dazu korrelierenden Kapillardichte der Tumoren gelang Buadu et al. aufgrund der großen Heterogenität der Tumorkapillardichte nicht. In der vorliegenden Studie wurde die Kapillardichte der Tumoren nicht auf einen signifikanten Unterschied zwischen malignen und benignen Läsionen getestet. Die dargestellten arithmetischen Mittelwerte der Kapillardichte für die einzelnen benignen und malignen Läsionen (Tabelle 15 und 16) veranschaulichen jedoch, dass selbst innerhalb eines gleichen histologischen Tumortyps eine weite Spannbreite der Kapillardichte besteht. So wurde beispielsweise sowohl die geringste CD34-quantifizierte Gefäßanzahl mit durchschnittlich 1,60 Gefäßen im Tumor (Läsion Nr. 26, Tabelle 16) als auch die höchste Kapillardichte mit durchschnittlich 19,40 Gefäßen (Läsion Nr. 18, Tabelle 16) für ein invasives duktales Karzinom erhoben. Für die benignen Läsionen konnte eine ähnlich große Heterogenität der Gefäßdichte besonders unter den Fibroadenomen nachgewiesen werden. Auch ergab die Auswertung der Kapillardichte einiger benigner Läsionen eine durchaus höhere Gefäßdichte als für vereinzelte maligne Läsionen. Geht man von einer signifikanten Korrelation zwischen dem Kontrastmittelenhancement und der Kapillardichte aus, so unterstützen diese Ergebnisse erneut die Ansicht zahlreicher Autoren [14, 41, 82, 96, 109, 116, 129, 130], dass zur Beurteilung der Dignität der Läsionen in der MR-Mammographie neben der Stärke der Kontrastmittelanreicherung als weitere Kriterien die Kontrastmitteldynamik und Herdmorphologie herangezogen werden müssen.

Bei Betrachtung der durchschnittlichen Anzahl der Gefäße im Tumor und im umliegenden Gewebe der Läsionen (Tabelle 14) der hier vorliegenden Studie fällt eine teils recht große Abweichung zu den Ergebnissen anderer Arbeitsgruppen [34, 109, 111, 112] auf, die zum Nachweis der Neoangiogenese identische immunhistochemische Färbungen einsetzten. Ein unterschiedlich stark ausgeprägtes Ausmaß der Neoangiogenese in den Tumoren wird zum einen durch die große Heterogenität der Gefäßdichte innerhalb einzelner Tumorentitäten begründet. Zum anderen ist zu vermuten, dass die unterschiedlichen Ergebnisse einzelner Publikationen durch die verschiedenen Methoden zur Quantifizierung der Gefäßdichte verursacht werden. So teilten beispielsweise Buadu et al. [109] die Mammaläsionen nach Gefäßdichte in zwei Gruppen ein. Dazu identifizierten sie primär ein Areal mit möglichst hoher Kapillardichte im Tumor und zählten dann zehn Gesichtsfelder bei 200-facher Vergrößerung dieses Areals aus. Sie unterschieden dabei zwischen hoher (high microvessel density) und mittlerer (mean microvessel density) Gefäßdichte und bildeten für diese beiden Gruppen einen Durchschnittswert, den sie jeweils mit dem Kontrastmittelenhancement korrelierten. Teifke et al. [112] hingegen quantifizierten die Kapillardichte im Zentrum und in der Peripherie des Tumors. Sie verwendeten dafür spezielle Schablonen und zählten Gefäße bei 400-facher Vergrößerung in Gesichtsfeldern mit einer Größe von 0,47mm² bei jeweils drei, sechs, neun, zwölf Uhr und im Zentrum des Schablonenareals aus. Ein direkter Vergleich der durchschnittlichen Anzahl der Gefäße unserer Studie mit den Ergebnissen anderer Publikationen zum Ausmaß der Neoangiogenese wird durch die unterschiedlich angewandten Methoden zur Quantifizierung der Kapillardichte erschwert. Die Ergebnisse der einzelnen Untersuchungen hinsichtlich einer Korrelation zwischen dem Kontrastmittelenhancement und der Kapillardichte werden dadurch jedoch nicht beeinflusst.

Die Darstellung der Tumorkapillardichte mit der immunhistochemischen Färbung CD31 und die Untersuchung eines Zusammenhangs mit dem Kontrastmittelenhancement im Tumor ergab für die vorliegende Studie keine statistisch signifikante Korrelation. Damit wurde für den Marker CD31 die Alternativhypothese zugunsten der Nullhypothese abgelehnt. Auch Knopp et al. und Müller-Schimpfle et al. untersuchten in ihren Studien den Einfluss der Kapillardichte von Mammatumoren auf das Kontrastmittelverhalten in der dynamischen MR-Mammographie und verwendeten zur Darstellung der Gefäße die immunhistochemische Färbung CD31 [110, 111]. Beide Arbeitsgruppen kamen dabei zu unterschiedlichen Schlussfolgerungen. In die Studie von Knopp et al. wurden 20 maligne und sieben benigne Histologien eingeschlossen. Das Kontrastmittelverhalten wurde in den Läsionen eine Minute nach Kontrastmittelgabe ausgewertet. Hierbei wurde jedoch nicht allein die Signalintensität zu diesem Zeitpunkt identifiziert, sondern zusätzlich nach einem so genannten Zwei-Kompartimente-Modell die Geschwindigkeit des Signalanstiegs in und die Eliminationsgeschwindigkeit des Kontrastmittels aus den Läsionen in den Extravasalraum berechnet. Zur Quantifizierung der Kapillardichte wurden Areale mit der höchsten Gefäßdichte aufgesucht. Anschließend wurde die Anzahl der Gefäße mikroskopisch bei 400-facher Vergrößerung der entsprechenden Areale ausgezählt und dokumentiert. Die Gefäßdichte wurde als durchschnittlicher Wert mit Standardabweichung für maligne und benigne Läsionen angegeben. Obwohl sich die CD31-quantifizierte durchschnittliche Kapillardichte der benignen Läsionen mit 16 (±6) Gefäßen nicht signifikant von der Gefäßdichte der malignen Läsionen 13 (±5) unterschied, beobachteten Knopp et al. eine

signifikant höhere Geschwindigkeit des Signalanstiegs bei den malignen Läsionen im Vergleich zu den benignen Läsionen. Ein signifikanter Zusammenhang von Kapillardichte und Signalintensität im Tumor eine Minute nach Kontrastmittelgabe konnte hingegen nicht nachgewiesen werden. Knopp et al. schlussfolgern daraus, dass die Signalintensität in den Läsionen weniger durch die numerische Anzahl der Kapillaren im Tumor als vielmehr durch die Permeabilität der Kapillaren in Verbindung mit einer hohen VEGF-Expression beeinflusst wird, da VEGF die Fähigkeit zur Erhöhung der Gefäßpermeabilität besitzt.

Müller-Schimpfle et al. korrelierten in ihrer Studie die Signalintensität von insgesamt 58 Läsionen, darunter 34 maligne und 24 benigne Entitäten, mit der CD31-quantifizierten Kapillardichte [111]. Auch sie wählten dabei eine von unserer Studie abweichende Methode zur Quantifizierung der Kapillardichte und zählten Gefäße im Tumorzentrum, im Tumorrand und in der Umgebung aus. Sie werteten, im Gegensatz zu der hier vorliegenden Arbeit, pro Areal drei mikroskopische Felder bei 200-facher Vergrößerung aus. Zudem differenzierten sie bei der Quantifizierung der Signalintensität zwischen Kontrastmittelenhancement dem im Tumorzentrum und in der Peripherie der Tumoren. Während eine gering ausgeprägte (r=0,311) signifikante Korrelation zwischen dem Enhancement in der Peripherie der Läsionen mit der Kapillardichte im Tumorrand nachgewiesen wurde, erreichte die Korrelation zwischen dem Kontrastmittelenhancement im Tumorzentrum und der Anzahl der Gefäße im Zentrum der Läsionen kein statistisches Signifikanzniveau. Eine mögliche Erklärung könnte darauf beruhen, dass die Neoangiogenese ab einer bestimmten Tumorgröße nicht mehr mit dem Wachstum des Tumors mithalten kann. Folglich kommt es zu ischämischen Nekrosen im Zentrum der Läsionen bei gleichzeitig ausgeprägter Gefäßversorgung und Neoangiogenese in der Tumorrandzone. Letztere stellt sich in der MR-Mammographie als frühes und starkes randständiges Enhancement (Ring-Enhancement) in den Läsionen dar und ist als ein Hinweis auf ein malignes Geschehen zu werten [14, 41]. Denkbar wäre, dass ein maximales Enhancement vermehrt in der Peripherie der Läsionen gemessen wird und ein schwaches Enhancement im Tumorzentrum für eine signifikante Korrelation mit der quantifizierten maximalen Gefäßanzahl nicht ausreicht.

Eine aktuellere Untersuchung von Su et al [34] zur Korrelation zwischen dem initialen Kontrastmittelenhancement und der CD31-quantifizierten Kapillardichte von insgesamt 71 Mammakarzinomen ergab weder in der Tumorperipherie noch im Zentrum der Läsionen einen signifikanten Zusammenhang zwischen den radiologisch-histopathologischen Parametern. Diese Ergebnisse stimmen mit denen der hier vorliegenden Studie überein. Kritisch anzumerken ist dabei jedoch, dass ein direkter Vergleich durch die unterschiedlich verwendeten Methoden zur Quantifizierung der Kapillardichte und Signalintensität nicht möglich ist und dadurch eine eindeutige Interpretation der Ergebnisse erschwert wird. So wurde in unserer Studie anstelle der Signalintensität im Zentrum des Tumors und in der Tumorperipherie, die maximale Signalintensität eine Minute nach Kontrastmittelgabe einer vorher definierten ROI erhoben und auf den nativen Signalwert bezogen. Auch wenn sich die Diskrepanz zwischen den Ergebnissen einzelner Studien abschließend nicht eindeutig klären lässt, ist es anzunehmen, dass die Signifikanzwerte der untersuchten Korrelationen zumindest teilweise durch die verschiedenen Methoden zur Quantifizierung der Gefäßdichte und Signalintensität sowie durch unterschiedlich angewendete statistische Tests beeinflusst werden.

Zur Identifikation und Quantifikation der Lymphgefäße kam in der vorliegenden Studie der Endothelmarker D2-40 zum Einsatz. Im Gegensatz zu den immunhistochemischen Färbungen CD34 und CD31, markiert D2-40 keine Endothelzellen von Blutgefäßen, so dass sich der Antikörper zur spezifischen Darstellung von Lymphgefäßen gut eignet. Die Untersuchung des Zusammenhangs zwischen dem Kontrastmittelenhancement in der MR-Mammographie und der Kapillardichte von Brustläsionen ergab für D2-40 keine signifikante Korrelation, so dass auch hier die Nullhypothese angenommen und die Alternativhypothese, die von einem statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen der Anzahl der Lymphgefäße im Tumor und dem Kontrastmittelenhancement in den Brustläsionen ausging, Die abgelehnt wurde. immunhistochemische Färbung von Lymphgefäßen gestaltete sich bis Anfang dieses Jahrzehnts in der diagnostischen Pathologie und Wissenschaft problematisch, bedingt durch fehlende zuverlässige Lymphgefäßendothelmarker. Über eine selektive Darstellung der Endothelzellen von Lymphgefäßen mit D2-40 wurde erstmals im Jahr 2002 berichtet [26, 28]. Seither haben sich einige Studien mit dem Ausmaß der Lymphkapillardichte von Brustläsionen befasst [25, 27, 131]. Gegenstand der Untersuchungen war jedoch bis dato nicht die Frage nach einer Korrelation zwischen der Lymphgefäßdichte und dem Kontrastmittelenhancement in der dynamischen MR-Mammographie, sondern die prognostische Relevanz der Tumorkapillardichte im Hinblick auf die Tendenz zur Metastasierung, eine rezidivfreie Überlebenszeit und die Gesamtüberlebenszeit. Die Autoren El-Gohary et al. und Mohammed et al. fanden in ihren Untersuchungen einen signifikanten Zusammenhang zwischen der intratumoralen Lymphgefäßdichte und dem Vorhandensein von Fernmetastasen, das wiederum mit einer kürzeren Gesamtüberlebenszeit korrelierte [25, 27]. In beiden Studien konnten Lymphgefäße mit D2-40 in 50% von insgesamt 48 Mammakarzinomen bzw. 41% von 177 Karzinomen nachgewiesen werden. Auch in unserer Studie konnten in 46% (19 von 41) der Karzinome sowie in 68% (17 von 25) der benignen Läsionen Lymphgefäße im Tumor mit dem Marker D2-40 identifiziert werden. Im Vergleich zu dem Ausmaß der Blutkapillardichte im Tumor zeigte sich eine deutlich geringere intratumorale Anzahl an Lymphgefäßen. Diese Ergebnisse stimmen mit den Ergebnissen von El-Gohary und Mohammed überein. Die Anzahl der Lymphgefäße lag in unserer Studie sowohl für die malignen als auch benignen Läsionen durchschnittlich unter einem Gefäß pro Tumor (Tabelle 14). Diese geringe und zudem stark variierende Dichte an Lymphgefäßen im Tumor kann als ein möglicher Grund für einen fehlenden signifikanten Zusammenhang mit dem maximalen Kontrastmittelenhancement im Tumor angesehen werden, zumal insgesamt 47% der 66 Mammaläsionen in der vorliegenden Studie gar keine Lymphgefäße aufweisen (Tabelle 15 und 16). Da sich jedoch bisher keine Publikation mit dem Einfluss der Lymphgefäßdichte im Tumor auf das Signalverhalten in der MR-Mammographie befasst hat, kann hier nicht von gesicherten Hintergründen ausgegangen werden. Für eine fundierte Datenlage wären zusätzliche Ergebnisse weiterer Untersuchungen zum Zusammenhang zwischen der Anzahl der Lymphgefäße und dem Kontrastmittelenhancement in Brustläsionen erforderlich.

Nur wenige Publikationen widmeten sich bislang dem Einfluss der Kapillardichte auf das späte Kontrastmittelenhancement in der MR-Mammographie. In einer Studie von Müller-Schimpfle et al. konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen der CD34-quantifizierten Kapillardichte im Tumor und einer negativen Steigung (Wash-out) des Kontrastmittelenhancements in der MR-Mammographie [111] nachgewiesen werden. Sie untersuchten 58 Läsionen, darunter 34 maligne und 24 benigne Tumoren. Dabei zeigte sich in Bezug auf das späte Kontrastmittelenhancement lediglich eine signifikante Korrelation zwischen der histologischen Diagnose eines Malignoms und einem Wash-out Phänomen. Auch Stomper et al. korrelierten in ihrer Arbeit die Tumorkapillardichte mit dem späten Enhancement, wobei auch sie sich auf Läsionen mit einem Wash-out Phänomen konzentrierten [128]. Sie schlossen 25 maligne und 23 benigne Läsionen in ihre Untersuchung ein. Von den insgesamt 48 Tumoren wiesen 26 Läsionen ein Wash-out Phänomen auf. Darunter befanden sich 13 benigne und 13 maligne Histologien. Die Kapillardichte korrelierte nicht signifikant mit dem Kontrastmittelenhancement der Läsionen mit Wash-out Phänomen.

Um den Einfluss der Tumorkapillardichte auf das späte Kontrastmittelenhancement in der MR-Mammographie zu untersuchen, wurde in der vorliegenden Arbeit geprüft, ob sich Läsionen mit protrahiertem Signalanstieg bzw. Plateauphänomen und Wash-out Phänomen hinsichtlich ihrer Tumorkapillardichte voneinander unterscheiden. Die immunhistochemisch dargestellte Anzahl der Gefäße im Tumor mit den Markern D2-40, CD31 und CD34 unterschied sich dabei nicht signifikant zwischen den drei Gruppen mit unterschiedlichem Signalverlauf. Damit wurde die Nullhypothese angenommen und die Alternativhypothese verworfen. Letztere ging von einem signifikanten Unterschied der Gruppen mit protrahiertem Signalverlauf bzw. Plateauphänomen und Wash-out Phänomen bezüglich der Tumorkapillardichte aus.

Die Ergebnisse unserer Studie sowie die Untersuchungen der Arbeitsgruppen Müller-Schimpfle et al. und Stomper et al. lassen vermuten, dass die Tumorkapillardichte keinen unmittelbaren Einfluss auf den postinitialen Signalverlauf hat. Im Kontext einer fehlenden signifikanten Korrelation zwischen der Tumorkapillardichte und dem späten Kontrastmittelenhancement in der MR-Mammographie wäre es denkbar, dass andere histopathologische Parameter einen stärkeren Einfluss auf das späte Kontrastmittelenhancement der Läsionen ausüben als die Kapillaranzahl der Tumoren. Müller-Schimpfle et al. erwähnen in diesem Zusammenhang insbesondere eine hohe VEGF Expression in Verbindung mit einer gesteigerten Permeabilität der Kapillaren sowie Größe die des extravasalen Verteilungsraums (Interstitium). Als eine weitere Erklärungsmöglichkeit für einen schnelleren An- und Abtransport des Kontrastmittels werden eine verminderte interkapillare Distanz und arteriovenöse Shunts in Betracht gezogen [111, 132]. Um allgemeingültige Aussagen treffen zu können, wären auch an dieser Stelle zusätzliche Untersuchungen und Ergebnisse sowie standardisierte Kriterien zur Quantifizierung der Kontrastmittelanreicherung und Kapillardichte notwendig.

Neben der Untersuchung eines Zusammenhangs zwischen den radiologisch-histopathologischen Parametern im Tumor wurde in der vorliegenden Studie auch die Kapillardichte im umliegenden Gewebe der Mammatumoren quantifiziert und mit dem frühen Kontrastmittelenhancement im umliegenden Fettgewebe der Läsionen korreliert. Die Untersuchung ergab weder für den Lymphgefäßendothelmarker D2-40 noch für die Färbungen CD31 und CD34 eine statistisch signifikante Korrelation zwischen den gemessenen radiologischen und histopathologischen Werten im Umgebungsgewebe der benignen und malignen Läsionen.

Während mehrere Studien die Höhe des Kontrastmittelenhancements lediglich im Tumorzentrum und in der Tumorperipherie mit der Kapillardichte des entsprechenden Tumorareals korrelierten [27, 112, 113], befassten sich Müller-Schimpfle et al. auch mit dem Einfluss der Kapillardichte Läsionen auf Kontrastmittelenhancement im umliegenden Gewebe der das im Tumorumgebungsgewebe. Sie quantifizierten in ihrer Studie die Kapillardichte mit dem Marker CD31 im ausschließlich benignen Umgebungsgewebe von insgesamt 46 Mammaläsionen und korrelierten sie mit dem Kontrastmittelenhancement im umliegenden Tumorgewebe eine Minute nach Applikation von Gd-DTPA [111]. Im Gegensatz zu den Ergebnissen unserer Studie

konnten Müller-Schimpfle et al. eine statistisch signifikante Korrelation zwischen der Kapillardichte im umliegenden Gewebe der Tumoren und der Signalintensität im Tumorumgebungsgewebe feststellen. Bei Betrachtung der Ergebnisse der vorliegenden Studie zur Korrelation der radiologisch-histopathologischen Parameter im Umgebungsgewebe der Mammaläsionen muss berücksichtigt werden, dass lediglich die Präparate in die Studie eingeschlossen werden konnten, deren Umgebungsgewebe ausschließlich aus Fettgewebe bestanden, da das Enhancement im umliegenden Fettgewebe der Läsionen quantifiziert worden war. In 26 Fällen lag heterogenes histopathologisches Umgebungsgewebe der Tumoren vor, so dass aus methodischen Gründen eine Korrelation mit dem Kontrastmittelenhancement im umliegenden Fettgewebe der Tumoren nicht möglich war. Daraus resultierte eine Verringerung der Fallzahl auf n = 40. Aufgrund der beschriebenen methodischen Vorgehensweise sowie der bestehenden Diskrepanz zu Studienresultaten von Müller-Schimpfle et al. müssen die hier erzielten Ergebnisse zur Untersuchung eines radiologisch-histopathologischen Zusammenhangs im Umgebungsgewebe der Mammatumoren mit großer Zurückhaltung betrachtet werden. Die Wahl der unterschiedlichen histopathologischen Methoden und Auswertungstechniken sowie die Verwendung verschiedener Formeln zur Berechnung des relativen Signalanstiegs können als ein Baustein der kontroversen Studienergebnisse in Erwägung gezogen werden. Zur Aufklärung eines Zusammenhangs zwischen dem Kontrastmittelenhancement im umliegenden Gewebe der Tumoren und der Kapillardichte im Umgebungsgewebe wäre eine standardisierte radiologische sowie histopathologische und statistische Vorgehensweise weiterer Studien von hoher Bedeutung.

4.3 Limitationen der Arbeit

In der vorliegenden Arbeit müssen einige methodische Limitationen eingeräumt werden:

1. Die Daten der Studie wurden retrospektiv erfasst. Zu den Einschlusskriterien gehörten unter anderem das Vorliegen der digitalen MRT Bilder der 64 Patientinnen und eine histologisch verifizierte Gewebeprobe der MR-mammographisch suspekten Läsionen. Da lediglich malignomverdächtig erscheinende Läsionen histopathologisch verifiziert werden, kommt es hier zu einer Verzerrung durch Selektion, die bereits in Abschnitt 4.1 beschrieben wurde. Diese Verzerrung wirkt sich jedoch überwiegend auf den Signalanstieg und Signalverlauf der benignen Läsionen aus. Sie bedingt die in dieser Studie überdurchschnittlich häufig vorkommenden Signalintensitätszeitkurven mit Wash-out bzw. Plateauphänomen unter den benignen Entitäten. Auf die Daten zur Korrelation zwischen der Kapillardichte und dem Kontrastmittelenhancement im Tumor beziehungsweise im Tumorumgebungsgewebe hat die Verzerrung keinen unmittelbaren Einfluss. Sie kann aus diesem Grund für die Fragestellung der vorliegenden Studie vernachlässigt werden.

- 2. Der zeitliche Abstand zwischen MR-Mammographie und histologischer Verifizierung betrug maximal 90 Tage. Eine im Jahr 2008 publizierte norwegische Studie evaluierte das durchschnittliche Wachstum von Mammakarzinomen und verwendete dafür Daten von 395.188 Frauen, bei denen im Alter zwischen 50 und 69 Jahren ein Mammakarzinom in der Röntgen-Mammographie detektiert worden war [133]. Durchschnittlich betrug die Wachstumsrate der Karzinome 0,6 mm pro Monat und zeigte eine höhere Wachstumsgeschwindigkeit bei jüngeren Patientinnen sowie bei Karzinomen mit einer noch kleineren Tumorausgangsgröße. Ein zeitlicher Abstand von 90 Tagen zwischen MR-Mammographie und histologischer Verifizierung der suspekten Läsionen bedarf bei Berücksichtigung der Wachstumsgeschwindigkeit der Tumoren einer kritischen Bewertung. Entsprechend den Studienergebnissen von Weedon-Fekjaer et al. [133] weist ein Tumor in der Regel 90 Tage nach Visualisierung in der MR-Mammographie in unserer Studienpopulation ein Größenwachstum von mindestens 1,8 mm auf. Die parallel mit dem Wachstum der Tumoren ansteigende Anzahl der Gefäße lässt sich nicht kritiklos mit dem Kontrastmittelenhancement bei noch kleinerer Tumorgröße in der MR-Mammographie korrelieren. Da jedoch das Median für den zeitlichen Abstand zwischen MRT-Untersuchung der Brust und histologischer Verifizierung in der vorliegenden Studie neun Tage beträgt und lediglich fünf von 66 Läsionen einen Zeitabstand von 30 Tagen zwischen MR-Mammographie und histologischer Verifizierung überschreiten, kann eine statistische Verschiebung aufgrund einer Größendifferenz des Tumors in der MR-Mammographie und Histologie als vernachlässigbar klein angenommen werden.
- 3. In der MR-Mammographie wurde das Gewebeareal der Läsionen zur Auswertung herangezogen, in dem eine Minute nach Kontrastmittelgabe die höchste Signalintensität vorlag. Zur Quantifizierung der Tumorkapillardichte wurden entsprechend Areale mit einer hohen Gefäßanzahl ausgewählt und für jede Läsion mikroskopisch fünf Gesichtsfelder ausgezählt. Dadurch konnte ein möglichst repräsentativer arithmetischer Mittelwert der Kapillardichte berechnet werden. Dennoch kann an dieser Stelle nicht gewährleistet werden,

dass radiologisch und histopathologisch exakt identische Tumorareale zur Auswertung und Berechnung der Korrelation herangezogen wurden. Eine weitere Limitation besteht darin, dass die Angaben zur Signalintensität im Tumor und im Tumorumgebungsgewebe der Studie aufgrund einer rein visuellen Bewertung der Bilder und subjektiven Bestimmung der Messregionen (ROI) bei Wiederholung der Auswertung nicht identisch reproduzierbar sind. Im Rahmen der vorliegenden Arbeit erfolgte die Auswertung sowohl in der Pathologie als auch in der Radiologie lediglich durch einen Arzt und nicht im Konsens mehrerer Untersucher. Kuhl et al. verglich in einer Studie die Auswertungsergebnisse unterschiedlicher Reader miteinander und konnte dabei ein Interreader-agreement für die visuelle Auswertung der Signalintensität im zeitlichen Verlauf bei 242 von 266 Mammaläsionen feststellen [96]. Dies entspricht einer 91-prozentigen Übereinstimmung der Auswertungsergebnisse zwischen den einzelnen Readern. Die visuelle Bewertung der Messregionen und Signalintensitätszeitkurven wird damit von Kuhl et al. als ausreichend reproduzierbar angesehen.

- 4. In der vorliegenden Studie wurden sowohl diagnostische als auch interventionelle MR-Mammographien zur radiologisch-histopathologischen Korrelation herangezogen. Da diagnostische MRT-Untersuchungen der Brust mit einer anderen Sequenzabfolge durchgeführt werden als interventionelle MR-Mammographien, kann es hier zu einem Measurement Bias (Verzerrung durch Messung) und einer daraus resultierenden Verschiebung der Korrelationskoeffizienten und Signifikanzwerte kommen. Um einen systematischen Fehler an dieser Stelle minimieren zu können, erfolgte in unserer Studie im Anschluss an die Untersuchung eines Zusammenhangs zwischen den radiologischhistopathologischen Werten unter Einschluss der diagnostischen und interventionellen MR-Mammographien die Berechnung der Korrelationskoeffizienten erneut unter Ausschluss der neun interventionellen MR-Mammographien. Trotz der dadurch bedingten Reduktion der Fallzahl konnte aufgrund des identischen Untersuchungsablaufs der 57 diagnostischen MRT-Untersuchungen der Brust ein stärkerer Zusammenhang der radiologisch-histopathologischen Parameter bei gleichzeitig höherem Signifikanzwert festgestellt werden.
- 5. Einschränkend an der vorliegenden Arbeit ist zudem zu bewerten, dass zur Untersuchung des Zusammenhangs zwischen dem Kontrastmittelenhancement und der Kapillardichte im umliegenden Gewebe der Tumoren lediglich das Umgebungsgewebe von 40 Läsionen in die Studie einbezogen werden konnte. Die methodische Vorgehensweise und die daraus
resultierende Verringerung der Fallzahl für das Tumorumgebungsgewebe sind in Abschnitt 3.3.2 beschrieben. Aufgrund der geringen Fallzahl wurden hier sowohl die diagnostischen MR-Mammographien als auch die Interventions-MRT-Untersuchungen zur Berechnung der Korrelationskoeffizienten berücksichtigt. Zudem wurde auf eine Differenzierung zwischen den benignen und malignen Tumoren und deren Umgebungsgewebe verzichtet. Die Validität ist daher für die Untersuchungen eines radiologisch-histopathologischen Zusammenhangs im Tumorumgebungsgewebe als nicht ausreichend anzusehen, so dass die Ergebnisse zur Korrelation zwischen dem Kontrastmittelenhancement und der Kapillardichte im Umgebungsgewebe der Tumoren mit großer Zurückhaltung betrachtet werden müssen.

4.4 Schlussfolgerung und Ausblick

In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse dieser Arbeit konnte ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem frühen Kontrastmittelenhancement im Tumor und der CD34 dargestellten Gefäßanzahl der Mammaläsionen nachgewiesen werden. Prinzipiell scheint damit die immunhistochemische Färbung CD34 besser geeignet zu sein als der Neoangiogenesemarker CD31 und der Lymphgefäßendothelmarker D2-40, um eine numerische Korrelation zwischen den radiologischen und histopathologischen Parametern erreichen zu können. Aufgrund einer großen Residualstreuung der einzelnen radiologisch-histopathologischen Wertepaare und einer nur schwach ausgeprägten signifikanten Korrelation, muss jedoch einschränkend gesagt werden, dass die hier vorgestellten Studienergebnisse für den Ausschluss bzw. Nachweis einer Fehlpunktion nicht ausreichend erscheinen. Es gilt daher weiterhin, dass nach histologischer Verifizierung der entnommenen Präparate eine Korrelation mit der Bildgebung erfolgen und überprüft werden sollte, ob durch die MRT-gesteuerte Biopsie repräsentatives Tumorgewebe entnommen wurde. Bei auftretender Diskrepanz zwischen Radiologie und Histopathologie muss eine kurzfristige Verlaufskontrolle oder eine Re-Biopsie erfolgen.

Zur Kontrolle eines Biopsieerfolgs wäre an dieser Stelle auch eine postinterventionelle, kontrastverstärkte MR-Mammographie am Folgetag der MRT-gesteuerten Biopsie denkbar. Hauth et al. führten in einer prospektiven Studie unmittelbar nach Beendigung der Vakuumbiopsie eine MR-Kontrollsequenz ohne Kontrastmittelgabe durch und ergänzten diese zur Verlaufskontrolle und zum Ausschluss einer Fehlpunktion mit einer kontrastverstärkten erneuten MR-Mammographie 24 Stunden nach Punktion [107]. Sie kamen in ihren Untersuchungen zu dem Ergebnis, dass die Kontroll-MRT am Folgetag der Biopsie zur

Dokumentation des Biopsieerfolgs ausreichend ist. Auch Perlet et al. führten in einer Untersuchung zur Evaluation der Wertigkeit und klinischen Anwendbarkeit MRT-gestützter Vakuumbiopsien bei 206 Kontrastmittel anreichernden Mammaläsionen eine Kontroll-MRT zum Ausschluss einer MRT-gesteuerten Fehlbiopsie durch [134]. Sie gehen in ihrer Studie davon aus, dass postinterventionell durchgeführte MR-Mammographien im Zeitraum von bis zu maximal vier Tagen nach Intervention den Beweis einer korrekten Entnahme ermöglichen und so eine potentielle MRT-gesteuerte Fehlpunktion verlässlich ausgeschlossen werden kann. Zumindest in den Fällen, in denen das histologische Ergebnis des biopsierten Präparates nicht mit dem Befund in der MR-Mammographie korreliert, wäre eine solche postinterventionelle Kontroll-MRT-Untersuchung gerechtfertigt und sinnvoll, um eine Fehlbiopsie und einen dadurch bedingten falsch-negativen Befund zu identifizieren und entsprechend rechtzeitig handeln zu können. Ein weiterer Schritt zur verbesserten radiologisch-histopathologischen Korrelation könnte durch den Einsatz einer zusätzlichen immunhistochemischen Färbung zur Darstellung der VEGF-Expression erreicht werden. Mehrere Arbeitsgruppen verwendeten in ihren Studien VEGF-Marker und konnten einen Zusammenhang zwischen der Höhe der VEGF-Expression und dem Signalverhalten in der MR-Mammographie nachweisen [34, 110, 113]. Auch Verbesserungen einiger in der vorliegenden Arbeit beschriebenen und in Abschnitt 4.3 kritisch bewerteten Methoden wären vorstellbar, um eine stärkere Korrelation zwischen den radiologischhistopathologischen Parametern zu erzielen. So könnte beispielsweise eine Erhöhung der Fallzahl der diagnostischen MR-Mammographien und der Ausschluss der interventionellen MRT-Untersuchungen der Brust einen Beitrag dazu leisten, einen engeren Zusammenhang zwischen dem Kontrastmittelenhancement und der Kapillardichte der Mammaläsionen aufzuzeigen. Auch die in dieser Arbeit vorgestellte methodische Vorgehensweise für die Untersuchung des Zusammenhangs zwischen den radiologischen und histopathologischen Parametern im Umgebungsgewebe der Läsionen bedürfte einer besseren und einheitlich gehaltenen Methode, um valide Ergebnisse zur Korrelation im umliegenden Gewebe der Tumoren erzielen zu können.

Insgesamt wären zur Aufklärung eines Zusammenhangs zwischen der immunhistochemisch dargestellten Anzahl der Gefäße und dem Kontrastmittelenhancement im Tumor bzw. Umgebungsgewebe der Läsionen und für den Erhalt einer fundierten Datenlage zusätzliche Ergebnisse weiterer Studien mit einer einheitlichen und vergleichbaren radiologischen und histopathologischen Vorgehensweise notwendig. Nur so könnten Ergebnisse einer statistisch signifikanten und starken radiologisch-histopathologischen Korrelation zum Ausschluss bzw. Nachweis einer MRT-gesteuerten Fehlpunktion herangezogen werden. Abschließend muss dabei

erwähnt werden, dass eine postinterventionelle MRT-Kontrolluntersuchung und eine starke numerische Korrelation zwischen den radiologisch-histopathologisch quantifizierten Parametern lediglich als Entscheidungshilfe für das weitere Vorgehen nach perkutaner MRT-gesteuerter Biopsie und histologischer Verifizierung der Tumoren dienen können. Zur Vermeidung falschnegativer Befunde bleibt die konsequente Korrelation von Bildgebung und histologischen Befunden in interdisziplinären Tumorkonferenzen weiterhin unerlässlich.

5. Zusammenfassung

Hintergrund: Die MRT-gesteuerte transkutane Biopsie kommt zur Abklärung suspekter Läsionen, die lediglich in der MR-Mammographie dargestellt werden können, zunehmend zum Einsatz. Zum Ausschluss einer Fehlpunktion erfolgt die Ergebniskontrolle in interdisziplinären Konferenzen durch Korrelation der bildgebenden Diagnostik mit dem histopathologischen Befund. Bei auftretender Diskrepanz muss eine Re-Biopsie erwogen werden. Um die Anzahl solcher Re-Interventionen minimieren zu können, wird die Forderung nach weiteren Verfahren erhoben, die eine sichere Korrelation zwischen den radiologischen und histopathologischen Parametern ermöglichen und in einer interdisziplinären Tumorkonferenz zur Entscheidungshilfe für bzw. gegen eine Re-Biopsie herangezogen werden können. Ziel der vorliegenden Studie war es, die Kapillardichte von Brustläsionen mit den immunhistochemischen Färbungen D2-40, CD31 und CD34 zu quantifizieren und anschließend mit dem frühen Kontrastmittelenhancement in der MR-Mammographie zu korrelieren. Zudem wurde der Einfluss der Tumorkapillardichte auf das späte Kontrastmittelenhancement der Läsionen untersucht.

Material und Methoden: In die Studie einbezogen wurden 64 Patientinnen mit insgesamt 66 histologisch verifizierten Brustläsionen, darunter 41 maligne und 25 benigne Tumoren. Es lagen 55 diagnostische und neun interventionelle MR-Mammographien vor. Die Sequenzabfolge der interventionellen Untersuchungen unterschied sich von der standardisierten Sequenzabfolge der diagnostischen MR-Mammographien. Alle MRT-Untersuchungen der Brust erfolgten an einem Magnetresonanztomographen mit einer Feldstärke von 1,5 Tesla. Zur Quantifizierung der Signalintensität im zeitlichen Verlauf wurden Messregionen (ROI) auf dem Bild eingezeichnet, auf dem die entsprechende Läsion am deutlichsten sichtbar war. Das Kontrastmittelenhancement wurde eine Minute nach Kontrastmittelgabe im Tumor (T1/T0) und im Umgebungsgewebe der Läsionen (T1/T1-Fett) bestimmt. Zudem wurde der Verlauf der Signalintensitätszeitkurve der 66 Läsionen dokumentiert. Zur Quantifizierung der Kapillardichte erfolgten immunhistochemische Färbungen mit D2-40, CD31 und CD34. Für jede Läsion wurde die Anzahl der Gefäße im Tumor und im Umgebungsgewebe mikroskopisch in je fünf Gesichtsfeldern ausgezählt. Das frühe Kontrastmittelenhancement im Tumor und Umgebungsgewebe wurde mit der Kapillardichte im Tumor bzw. Umgebungsgewebe korreliert. Der Korrelationskoeffizient wurde zweiseitig nach Spearman-Rho berechnet. Mit dem Kruskal-Wallis Test wurde geprüft, ob sich Läsionen mit protrahiertem Signalverlauf bzw. mit Plateauphänomen oder Wash-out Phänomen hinsichtlich der Tumorkapillardichte voneinander unterscheiden.

Ergebnisse: Die immunhistochemisch dargestellte Anzahl der Gefäße mit den Markern D2-40 und CD31 zeigte keine signifikante Korrelation mit dem Kontrastmittelenhancement im Tumor (D2-40: r=-0,188; p=0,130 und CD31: r=0,095; p=0,448). Für den Marker CD34 hingegen konnte für die 66 Läsionen eine statistisch signifikante Korrelation zwischen der Kapillardichte und dem Kontrastmittelenhancement im Tumor nachgewiesen werden (CD34: r=0,259; p=0,035). Unter Ausschluss der neun interventionellen MRT-Untersuchungen der Brust verstärkte sich zudem der radiologisch-histopathologische Zusammenhang für CD34 (CD34: r=0,329; p=0,012) trotz reduzierter Fallzahl (n=57). Für die immunhistochemischen Färbungen D2-40 und CD31 zeigte sich auch unter Ausschluss der interventionellen MR-Mammographien keine statistisch signifikante Korrelation zwischen den radiologischen und histopathologischen Wertepaaren (D2-40: r=-0,219; p=0,102 und CD31: r=0,099; p=0,465). Im Umgebungsgewebe der Läsionen konnte für keine der immunhistochemischen Färbungen eine signifikante Korrelation zwischen der Kapillardichte und dem Kontrastmittelenhancement nachgewiesen werden (D2-40: r=-0,233; p=0,149 und CD31: r=0,102; p=0,533 und CD34: r=0,266; p=0,097). Die Prüfung mit dem Kruskal-Wallis Test ergab hinsichtlich der Tumorkapillardichte keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Läsionen mit protrahiertem Signalverlauf bzw. Plateauphänomen und Wash-out Phänomen. Dies traf sowohl für die immunhistochemisch quantifizierte Kapillardichte mit der Färbung D2-40 (p=0,173) als auch für die CD31 (p=0,647) und die CD34 (p=0,515) quantifizierte Kapillardichte zu.

Schlussfolgerung: Die immunhistochemische Färbung CD34 scheint von den untersuchten Markern am besten geeignet zu sein, um eine numerische Korrelation zwischen dem frühen Kontrastmittelenhancement und der Kapillardichte der Läsionen erreichen zu können. Aufgrund des niedrigen Korrelationskoeffizienten muss jedoch einschränkend gesagt werden, dass die hier vorgestellten Ergebnisse der Studie für den Ausschluss einer MRT-gesteuerten Fehlpunktion nicht ausreichen. Für eine fundierte Datenlage wird die Durchführung mehrerer Studien mit einer vergleichbaren methodischen Vorgehensweise notwendig sein. Eine starke Korrelation zwischen den radiologisch-histopathologischen Werten könnte so auf eine erfolgreiche Biopsie hinweisen, während eine schwache Korrelation bei eventuell bereits bestehender Diskrepanz zwischen den radiologischen und histopathologischen Ergebnissen ein weiterer Baustein in der Entscheidung zur Re-Intervention wäre. Auf den Signalverlauf in der MR-Mammographie scheint die Kapillardichte der Tumoren keinen unmittelbaren Einfluss zu haben.

Literaturverzeichnis

- 1. Bertz, J., et al., *Krebs in Deutschland. Häufigkeiten und Trends*. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. in Zusammenarbeit mit dem Robert Koch-Institut. 5. Auflage. Saarbrücken: 2006.
- 2. Fuchsjager, M.H., et al., *[Electrical impedance scanning in the differentiation of suspicious breast lesions: comparison with mammography, ultrasound and histopathology]*. Rofo, 2002. 174(12): p. 1522-9.
- 3. Giersiepen, K., et al., *Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Brustkrebs.* Robert Koch-Institut. Berlin: 2005.
- 4. Achterberg, P., et al., *Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Gesundheit in Deutschland.* Robert Koch-Institut. Berlin: 2007.
- 5. Albert, U.S., [Good clinical practice guideline-guidelines of the health care chain cancer of the breast: stage 3 guideline "Early Recognition of Cancer of the Breast in Germany" Lecture: International Cancer of the Breast Symposium on the occasion of the retirement of Professor Dr. med K.-D. Schultz, 27.-29. September 2002 in Marburg]. Zentralbl Gynakol, 2002. 124(12): p. 541-7.
- 6. Trentham-Dietz, A., et al., *Breast cancer risk factors and second primary malignancies among women with breast cancer*. Breast Cancer Res Treat, 2007. 105(2): p. 195-207.
- 7. Peterson, H.B., et al., *Hormone therapy: making decisions in the face of uncertainty*. Arch Intern Med, 2004. 164(21): p. 2308-12.
- 8. Rosenberg, L.U., et al., *Menopausal hormone therapy and other breast cancer risk factors in relation to the risk of different histological subtypes of breast cancer: a case-control study.* Breast Cancer Res, 2006. 8(1): p. 11.
- 9. Bühling, K. and W. Friedmann, *Intensivkurs. Gynäkologie und Geburtshilfe.* 1. Auflage. München, Jena: Urban&Fischer 2004.
- 10. Oertli, D., *Benigne und maligne Tumoren der Mamma*. 2. Auflage. Berlin, Heidelberg: Springer 2006: p. 689-731.
- 11. Sinn, H.P., B. Helmchen, and S. Aulmann, [Concepts and problems of lobular neoplasia]. Pathologe, 2006. 27(5): p. 373-80.
- 12. Thomas, C., *Histopathologie. Lehrbuch und Atlas zur Befunderhebung und Differentialdiagnostik.* 14. Auflage. Stuttgart, New York: Schattauer 2006.
- 13. Böcker, W., H. Denk, and P. Heitz, *Pathologie*. 3. Auflage. München, Jena: Urban&Fischer 2004.
- 14. Fischer, U., Lehratlas der MR-Mammographie. Stuttgart, New York: Thieme 2000.

- 15. Folkman, J., *Tumor angiogenesis: therapeutic implications*. N Engl J Med, 1971. 285(21): p. 1182-6.
- 16. Folkman, J., *The role of angiogenesis in tumor growth*. Semin Cancer Biol, 1992. 3(2): p. 65-71.
- 17. Lee, A.H., et al., *Invasive lobular and invasive ductal carcinoma of the breast show distinct patterns of vascular endothelial growth factor expression and angiogenesis.* J Pathol, 1998. 185(4): p. 394-401.
- 18. Zetter, B.R., Angiogenesis and tumor metastasis. Annu Rev Med, 1998. 49: p. 407-24.
- 19. Folkman, J., *Angiogenesis in cancer, vascular, rheumatoid and other disease.* Nat Med, 1995. 1(1): p. 27-31.
- 20. Pluda, J.M., *Tumor-associated angiogenesis: mechanisms, clinical implications, and therapeutic strategies.* Semin Oncol, 1997. 24(2): p. 203-18.
- 21. Siewert, J., F. Harder, and M. Rothmund, *Praxis der Viszeralchirurgie. Onkologische Chirurgie.* Berlin, Heidelberg, New York: Springer 2001.
- 22. Bicknell, R. and A.L. Harris, *Mechanisms and therapeutic implications of angiogenesis*. Curr Opin Oncol, 1996. 8(1): p. 60-5.
- 23. Kaiserling, E., [Immunohistochemical identification of lymph vessels with D2-40 in diagnostic pathology]. Pathologe, 2004. 25(5): p. 362-74.
- 24. Marinho, V.F., et al., *Lymph vascular invasion in invasive mammary carcinomas identified by the endothelial lymphatic marker D2-40 is associated with other indicators of poor prognosis.* BMC Cancer, 2008. 8: p. 64.
- 25. Mohammed, R.A., et al., *Lymphatic and angiogenic characteristics in breast cancer: morphometric analysis and prognostic implications.* Breast Cancer Res Treat, 2008.
- 26. Kahn, H.J., D. Bailey, and A. Marks, *Monoclonal antibody D2-40, a new marker of lymphatic endothelium, reacts with Kaposi's sarcoma and a subset of angiosarcomas.* Mod Pathol, 2002. 15(4): p. 434-40.
- 27. El-Gohary, Y.M., et al., *Prognostic significance of intratumoral and peritumoral lymphatic density and blood vessel density in invasive breast carcinomas*. Am J Clin Pathol, 2008. 129(4): p. 578-86.
- 28. Kahn, H.J. and A. Marks, *A new monoclonal antibody*, *D2-40*, *for detection of lymphatic invasion in primary tumors*. Lab Invest, 2002. 82(9): p. 1255-7.
- 29. Laser, J., et al., *Invasive lobular carcinoma of the breast: role of endothelial lymphatic marker D2-40.* Ann Clin Lab Sci, 2008. 38(2): p. 99-104.
- 30. Pusztaszeri, M.P., W. Seelentag, and F.T. Bosman, *Immunohistochemical expression of endothelial markers CD31, CD34, von Willebrand factor, and Fli-1 in normal human tissues.* J Histochem Cytochem, 2006. 54(4): p. 385-95.

- 31. Remmele, W., Pathologie. 2. Auflage. Heidelberg: Springer Verlag 1997. p. 733.
- 32. De Young, B.R., et al., *CD31 immunoreactivity in carcinomas and mesotheliomas*. Am J Clin Pathol, 1998. 110(3): p. 374-7.
- 33. Mohammed, R.A., et al., *Prognostic significance of vascular endothelial cell growth factors -A, -C and -D in breast cancer and their relationship with angio- and lymphangiogenesis.* Br J Cancer, 2007. 96(7): p. 1092-100.
- 34. Su, M.Y., et al., *Correlation of dynamic contrast enhancement MRI parameters with microvessel density and VEGF for assessment of angiogenesis in breast cancer.* J Magn Reson Imaging, 2003. 18(4): p. 467-77.
- 35. Guinebretiere, J.M., [Angiogenesis and breast neoplasms. The pathologist's point of view]. Gynecol Obstet Fertil, 2005. 33(3): p. 140-6.
- 36. Kreienberg, R., et al., *Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzimoms der Frau. Inderdisziplinäre Leitlinie der Deutschen Krebsgesellschaft.* Frankfurt/Main: 2004.
- Floery, D., et al., Characterization of benign and malignant breast lesions with computed tomography laser mammography (CTLM): initial experience. Invest Radiol, 2005. 40(6): p. 328-35.
- 38. Poellinger, A., et al., *Near-infrared laser computed tomography of the breast first clinical experience*. Acad Radiol, 2008. 15(12): p. 1545-53.
- 39. Berg, W.A., et al., *Diagnostic accuracy of mammography, clinical examination, US, and MR imaging in preoperative assessment of breast cancer.* Radiology, 2004. 233(3): p. 830-49.
- 40. Carney, P.A., et al., *Individual and combined effects of age, breast density, and hormone replacement therapy use on the accuracy of screening mammography.* Ann Intern Med, 2003. 138(3): p. 168-75.
- 41. Heywang-Köbrunner, S.H. and I. Schreer, *Bildgebende Mammadiagnostik. Untersuchungstechnik, Befundmuster, Differentialdiagnose und Interventionen.* 2. Auflage. Stuttgart, New York: Thieme 2003.
- 42. Delorme, S., R. Schulz-Wendtland, and S. Fuxius, *Radiologische Diagnostik in der Onkologie. Mammakarzinom.* Berlin, Heidelberg: Springer 2006.
- 43. Rosenberg, R.D., et al., *Effects of age, breast density, ethnicity, and estrogen replacement therapy on screening mammographic sensitivity and cancer stage at diagnosis: review of 183,134 screening mammograms in Albuquerque, New Mexico.* Radiology, 1998. 209(2): p. 511-8.
- 44. Bundesärztekammer und Kassenärztliche Bundesvereinigung (Hrsg.), *Leitlinien der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung in der Röntgendiagnostik.* Deutsches Ärzteblatt 1995. 92(Heft 34/35).

- 45. American College of Radiology (ACR), *BI-RADS Mammography. Guidance Chapter*. Fourth Edition. 2003
- 46. Schulz-Wendtland, R., et al., *Risiko und Früherkennung des Mammakarzinoms. Teil 2.* Geburtshilfe Frauenheilkd, 2005. 65.
- 47. Bick, U., *[Mammography screening in Germany: how, when and why?]*. Rofo, 2006. 178(10): p. 957-69.
- 48. Dean, P.B., *Final comment. The articles by Gotzsche and Olsen are not official Cochrane reviews and lack scientific merit.* Lakartidningen, 2000. 97(25): p. 3106.
- 49. Duffy, S.W. and L. Tabar, *Screening mammography re-evaluated*. Lancet, 2000. 355(9205): p. 747-8.
- 50. Nystrom, L., et al., *Long-term effects of mammography screening: updated overview of the Swedish randomised trials.* Lancet, 2002. 359(9310): p. 909-19.
- 51. Tabar, L., et al., *The Swedish Two-County Trial twenty years later. Updated mortality results and new insights from long-term follow-up.* Radiol Clin North Am, 2000. 38(4): p. 625-51.
- 52. Schulz-Wendtland, R., et al., *[Mammography screening]*. Radiologe, 2007. 47(4): p. 359-69.
- 53. Bick, U. and F. Diekmann, *Digital mammography: what do we and what don't we know?* Eur Radiol, 2007. 17(8): p. 1931-42.
- 54. Jong, R.A., et al., *Contrast-enhanced digital mammography: initial clinical experience*. Radiology, 2003. 228(3): p. 842-50.
- 55. Diekmann, S., et al., [Visualization of microcalcifications on mammographies obtained by digital full-field mammography in comparison to conventional film-screen mammography]. Rofo, 2003. 175(6): p. 775-9.
- 56. Diekmann, F., et al., *Digital mammography using iodine-based contrast media: initial clinical experience with dynamic contrast medium enhancement.* Invest Radiol, 2005. 40(7): p. 397-404.
- 57. Lewin, J.M., C.J. D'Orsi, and R.E. Hendrick, *Digital mammography*. Radiol Clin North Am, 2004. 42(5): p. 871-84.
- 58. Rafferty, E.A., *Digital mammography: novel applications*. Radiol Clin North Am, 2007. 45(5): p. 831-43.
- 59. Diekmann, F., et al., *Thick Slices from Tomosynthesis Data Sets: Phantom Study for the Evaluation of Different Algorithms*. J Digit Imaging, 2007.
- 60. Durfee, S.M., et al., *Sonographic Evaluation of Clinically Palpable Breast Cancers Invisible on Mammography.* Breast J, 2000. 6(4): p. 247-251.

- 61. Krainick-Strobel, U., et al., *Aktueller Stellenwert des Ultraschalls*. Geburtshilfe Frauenheilkd, 2004. 64.
- 62. Schulz, K.D. and U.S. Albert, *Stufe-3-Leitlinie. Brustkrebsfrüherkennung in Deutschland.* München, Wien, New York: Zuckschwerdt Verlag 2003.
- 63. Beckmann, M. and L. Kiesel, *Mammadiagnostik Teil 1*. Geburtshilfe Frauenheilkd, 2001. 61.
- 64. Chang, C.H., et al., *Computed tomographic mammography using a conventional body scanner*. AJR Am J Roentgenol, 1982. 138(3): p. 553-8.
- 65. Sardanelli, F., et al., *Dynamic helical CT of breast tumors*. J Comput Assist Tomogr, 1998. 22(3): p. 398-407.
- 66. Teifke, A., et al., *[Spiral computerized tomography of the breast]*. Rofo, 1994. 161(6): p. 495-500.
- 67. Miyake, K., et al., *Benign or malignant? differentiating breast lesions with computed tomography attenuation values on dynamic computed tomography mammography.* J Comput Assist Tomogr, 2005. 29(6): p. 772-9.
- 68. Harvey, C., et al., *Imaging of tumour therapy responses by dynamic CT*. Eur J Radiol, 1999. 30(3): p. 221-6.
- 69. Lim, T.S., V. Petersen, and Y. Zissiadis, *CT planning for breast cancer*. Australas Radiol, 2007. 51(3): p. 289-95.
- 70. Bloch, F., Nuclear induction. Phys Rev, 1946. 69: p. 127-136.
- 71. Purcell, E., *Resonance absorption by nuclear magnetic moments in a solid*. Phys Rev, 1946. 69: p. 37-43.
- 72. Lauterbur, P., *Image formation by induced local interactions: Exapmles emplying Nuclear Magnetic Resonance*. Nature, 1973. 242: p. 190-191.
- 73. Mansfield, P., et al., *Carcinoma of the breast imaged by nuclear magnetic resonance* (*NMR*). Br J Radiol, 1979. 52(615): p. 242-3.
- 74. Kaiser, W., *MRI of the female breast. First clinical results.* Arch Int Physiol Biochim, 1985. 93(5): p. 67-76.
- 75. Gätje, R., et al., *Der Gynäkologe. Apparative Diagnostik.* 2. Auflage. Berlin, Heidelberg: Springer 2006.
- 76. Albert, U.S., *Stufe-3-Leitlinie. Brustkrebsfrüherkennung in Deutschland.* 1. Aktualisierung. München, Wien, New York: Zuckschwerdt Verlag 2008.
- 77. Albert, U.S., et al., [Summary of the updated stage 3 guideline for early detection of breast cancer in Germany 2008]. Rofo, 2008. 180(5): p. 455-65.

- 78. Winnekendonk, G., et al., [Diagnostic value of preoperative contrast-enhanced MR imaging of the breast]. Rofo, 2004. 176(5): p. 688-93.
- 79. Braun, M., et al., *Influence of preoperative MRI on the surgical management of patients with operable breast cancer*. Breast Cancer Res Treat, 2008. 111(1): p. 179-87.
- 80. Kuhl, C., et al., *Pre-operative staging of breast cancer with breast MRI: one step forward, two steps back?* Breast, 2007. 16 Suppl 2: p. 34-44.
- 81. Diekmann, F., et al., [*Preoperative MRT of the breast in invasive lobular carcinoma in comparison with invasive ductal carcinoma*]. Rofo, 2004. 176(4): p. 544-9.
- 82. Bick, U., *[Typical and unusual findings in MR mammography]*. Rofo, 2000. 172(5): p. 415-28.
- 83. Schorner, W., et al., [Human testing of the nuclear spin tomographic contrast medium gadolinium-DTPA. Tolerance, contrast affect and the 1st clinical results]. Rofo, 1984. 140(5): p. 493-500.
- 84. Weinmann, H.J., M. Laniado, and W. Mutzel, *Pharmacokinetics of GdDTPA/dimeglumine after intravenous injection into healthy volunteers*. Physiol Chem Phys Med NMR, 1984. 16(2): p. 167-72.
- 85. Heywang, S.H., et al., *MR imaging of the breast using gadolinium-DTPA*. J Comput Assist Tomogr, 1986. 10(2): p. 199-204.
- 86. Kaiser, W.A. and E. Zeitler, *MR imaging of the breast: fast imaging sequences with and without Gd-DTPA. Preliminary observations.* Radiology, 1989. 170(3): p. 681-6.
- 87. Vincensini, D., et al., *Magnetic resonance imaging measurements of vascular permeability and extracellular volume fraction of breast tumors by dynamic Gd-DTPAenhanced relaxometry*. Magn Reson Imaging, 2007. 25(3): p. 293-302.
- 88. Fischer, U. and T. Liersch, *Aktueller Stellenwert der Röntgen-Mammographie, der* Sonographie und der MR-Mammographie in der Detektion präinvasiver/invasiver Malignomerkrankungen der weiblichen Brust. Vizeralchirurgie, 2002. 37: p. 99-105.
- 89. Heywang-Kobrunner, S.H., et al., 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(4): p. 531-46.
- 90. Kaiser, W.A., S.O. Pfleiderer, and P.A. Baltzer, *MRI-guided interventions of the breast.* J Magn Reson Imaging, 2008. 27(2): p. 347-55.
- 91. Morris, E.A., *Diagnostic breast MR imaging: current status and future directions*. Radiol Clin North Am, 2007. 45(5): p. 863-80.
- 92. Cilotti, A., et al., *Contrast-enhanced MR imaging in patients with BI-RADS 3-5 microcalcifications*. Radiol Med (Torino), 2007. 112(2): p. 272-86.
- 93. Kuhl, C.K., et al., *MRI for diagnosis of pure ductal carcinoma in situ: a prospective observational study.* Lancet, 2007. 370(9586): p. 485-92.

- 94. Volynskaya, Z., et al., *Diagnosing breast cancer using diffuse reflectance spectroscopy and intrinsic fluorescence spectroscopy*. J Biomed Opt, 2008. 13(2): p. 2401.
- 95. Zhu, C., et al., *Diagnosis of breast cancer using fluorescence and diffuse reflectance spectroscopy: a Monte-Carlo-model-based approach.* J Biomed Opt, 2008. 13(3): p. 3401-5.
- 96. Kuhl, C.K., et al., Dynamic breast MR imaging: are signal intensity time course data useful for differential diagnosis of enhancing lesions? Radiology, 1999. 211(1): p. 101-10.
- 97. Kitagawa, K., et al., *Contrast-enhanced high-resolution MRI of invasive breast cancer: correlation with histopathologic subtypes.* AJR Am J Roentgenol, 2004. 183(6): p. 1805-9.
- 98. Heywang-Kobrunner, S.H., et al., *Contrast-enhanced MRI of the breast: accuracy, value, controversies, solutions.* Eur J Radiol, 1997. 24(2): p. 94-108.
- 99. Schulz-Wendtland, R., et al., [Mammography/stereotactically controlled vacuum excisional biopsy. Interventional methods in breast diagnosis]. Radiologe, 2001. 41(4): p. 379-84.
- 100. Heywang-Kobrunner, S.H., et al., *MR-guided percutaneous excisional and incisional biopsy of breast lesions*. Eur Radiol, 1999. 9(8): p. 1656-65.
- 101. Kluttig, A., et al., *Reliability and validity of needle biopsy evaluation of breastabnormalities using the B-categorization--design and objectives of the Diagnosis Optimisation Study (DIOS).* BMC Cancer, 2007. 7: p. 100.
- 102. Kuhl, C.K., et al., *MR imaging--guided large-core (14-gauge) needle biopsy of small lesions visible at breast MR imaging alone.* Radiology, 2001. 220(1): p. 31-9.
- 103. Viehweg, P., et al., *MR-guided interventional breast procedures considering vacuum biopsy in particular*. Eur J Radiol, 2002. 42(1): p. 32-9.
- 104. Heywang-Kobrunner, S.H., et al., Interdisciplinary consensus on the uses and technique of MR-guided vacuum-assisted breast biopsy (VAB): Results of a European consensus meeting. Eur J Radiol, 2008.
- 105. Perlet, C., et al., *Magnetic resonance-guided, vacuum-assisted breast biopsy: results* from a European multicenter study of 538 lesions. Cancer, 2006. 106(5): p. 982-90.
- 106. Liberman, L., et al., *MRI-guided 9-gauge vacuum-assisted breast biopsy: initial clinical experience*. AJR Am J Roentgenol, 2005. 185(1): p. 183-93.
- 107. Hauth, E.A., et al., *MR-guided vacuum-assisted breast biopsy with a handheld biopsy system: clinical experience and results in postinterventional MR mammography after 24h.* Eur Radiol, 2008. 18(1): p. 168-76.
- 108. Perry, N., et al., *European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis. Fourth edition--summary document.* Ann Oncol, 2008. 19(4): p. 614-22.

- Buadu, L.D., et al., Breast lesions: correlation of contrast medium enhancement patterns on MR images with histopathologic findings and tumor angiogenesis. Radiology, 1996. 200(3): p. 639-49.
- 110. Knopp, M.V., et al., *Pathophysiologic basis of contrast enhancement in breast tumors*. J Magn Reson Imaging, 1999. 10(3): p. 260-6.
- 111. Muller-Schimpfle, M., et al., [Influence of histopathological factors on dynamic MR mammography]. Rofo, 2000. 172(11): p. 894-900.
- Teifke, A., et al., Dynamic MR imaging of breast lesions: correlation with microvessel distribution pattern and histologic characteristics of prognosis. Radiology, 2006. 239(2): p. 351-60.
- 113. Ikeda, O., et al., *Evaluation of tumor angiogenesis using dynamic enhanced magnetic resonance imaging: comparison of plasma vascular endothelial growth factor, hemodynamic, and pharmacokinetic parameters.* Acta Radiol, 2004. 45(4): p. 446-52.
- 114. Knopp, M.V., et al., [Comparison of methods for quantifying contrast enhancement exemplified by dynamic MRI mammography]. Radiologe, 2002. 42(4): p. 280-90.
- 115. Narisada, H., et al., *Correlation between numeric gadolinium-enhanced dynamic MRI ratios and prognostic factors and histologic type of breast carcinoma*. AJR Am J Roentgenol, 2006. 187(2): p. 297-306.
- Siegmann, K.C., et al., *MR imaging-detected breast lesions: histopathologic correlation* of lesion characteristics and signal intensity data. AJR Am J Roentgenol, 2002. 178(6): p. 1403-9.
- Stomper, P.C., et al., Suspect breast lesions: findings at dynamic gadolinium-enhanced MR imaging correlated with mammographic and pathologic features. Radiology, 1995. 197(2): p. 387-95.
- 118. Szabo, B.K., et al., *Invasive breast cancer: correlation of dynamic MR features with prognostic factors*. Eur Radiol, 2003. 13(11): p. 2425-35.
- 119. Kuhl, C., *The current status of breast MR imaging. Part I. Choice of technique, image interpretation, diagnostic accuracy, and transfer to clinical practice.* Radiology, 2007. 244(2): p. 356-78.
- 120. Orel, S.G. and M.D. Schnall, *MR imaging of the breast for the detection, diagnosis, and staging of breast cancer.* Radiology, 2001. 220(1): p. 13-30.
- 121. Gilles, R., et al., *Nonpalpable breast tumors: diagnosis with contrast-enhanced subtraction dynamic MR imaging*. Radiology, 1994. 191(3): p. 625-31.
- 122. Weinstein, D., et al., *Breast fibroadenoma: mapping of pathophysiologic features with three-time-point, contrast-enhanced MR imaging--pilot study.* Radiology, 1999. 210(1): p. 233-40.

- 123. Mussurakis, S., D.L. Buckley, and A. Horsman, *Dynamic MR imaging of invasive breast cancer: correlation with tumour grade and other histological factors.* Br J Radiol, 1997. 70(833): p. 446-51.
- 124. Fischer, D.R., et al., *Further signs in the evaluation of magnetic resonance mammography: a retrospective study.* Invest Radiol, 2005. 40(7): p. 430-5.
- 125. Betsch, A., et al., [Can follow-up controls improve the accuracy of MR mammography? A retrospective analysis of MR mammography follow-up studies]. Rofo, 2001. 173(1): p. 24-30.
- 126. Buadu, L.D., et al., *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(3): p. 421-30.
- 127. Oshida, K., et al., *Pharmacokinetic analysis of ductal carcinoma in situ of the breast using dynamic MR mammography*. Eur Radiol, 2005. 15(7): p. 1353-60.
- 128. Stomper, P.C., et al., Angiogenesis and dynamic MR imaging gadolinium enhancement of malignant and benign breast lesions. Breast Cancer Res Treat, 1997. 45(1): p. 39-46.
- 129. Schedel, H., et al., Magnetic Resonance Female Breast Imaging (MRFBI) Evaluation of the Changes in Signal Intensity over Time Pre- and Post-administration of 0.2 mmol/kg Gd-DTPA. Zentralbl Gynakol, 2002. 124(2): p. 104-10.
- 130. Vomweg, T.W., et al., [Self-organizing neural networks for automatic detection and classification of contrast (media) enhancement of lesions in dynamic MR-mammography]. Rofo, 2005. 177(5): p. 703-13.
- 131. Van der Auwera, I., et al., Increased angiogenesis and lymphangiogenesis in inflammatory versus noninflammatory breast cancer by real-time reverse transcriptase-PCR gene expression quantification. Clin Cancer Res, 2004. 10(23): p. 7965-71.
- 132. Sterns, E.E., S. SenGupta, and B. Zee, *Macromolecular interstitial clearance, tumour vascularity, other prognostic factors and breast cancer survival.* Breast Cancer Res Treat, 1997. 42(2): p. 113-20.
- 133. Weedon-Fekjaer, H., et al., *Breast cancer tumor growth estimated through mammography screening data*. Breast Cancer Res, 2008. 10(3): p. 41.
- 134. Perlet, C., et al., *MR-Guided vacuum biopsy of 206 contrast-enhancing breast lesions*. Rofo, 2002. 174(1): p. 88-95.

Danksagung

Meinem Doktorvater Herrn PD Dr. med. Felix Diekmann danke ich für die Überlassung des Themas sowie für sein hohes Engagement bei der abendlichen Datenerfassung. Die stetige Erreichbarkeit und zeitnahe Beantwortung meiner E-Mails habe ich bei der Durchführung der Arbeit sehr zu schätzen gewusst. Des Weiteren möchte ich mich bei Herrn PD Dr. med. Felix Diekmann für die Bereitstellung der MRT-Bilder und ganz besonders für die hilfreiche Kritik bei der Korrektur des Manuskripts bedanken.

Herrn Dr. med. Florian Fritzsche und Herrn Dr. med. Lars Morawietz danke ich für die exzellente Kooperation, ohne die die Erstellung der Dissertationsschrift nicht möglich gewesen wäre und dafür, dass sie mir in allen methodischen und fachlichen Fragen zur Histopathologie stets zur Seite standen. Herrn Dr. med. Lars Morawietz möchte ich zudem für die Photographie der histopathologischen Präparate danken.

Für die geduldige Beratung und Hilfe bei der statistischen Auswertung bedanke ich mich bei Herrn Dr. rer. nat. Ekkehart Dietz.

Ganz herzlich danke ich Annemarie Kruse, Gisa Schütze, Björn Menkhaus und Dr. rer. nat. Maria von Korff Schmising sowie Andreas Schwinn und meiner Cousine Marie Naumann für das Korrekturlesen und die unermüdliche moralische Unterstützung.

Special thanks are due to Dr. Giovanni Tafuri as well as to Isabelle Nissolle for encouraging and supporting me with my decision to leave Geneva and start Medical School in Berlin instead of moving to London.

Der größte Dank gebührt meinem Vater Dr. phil. Abdel Asis El-Ghannam und meiner Mutter Ursula El-Ghannam für die vielseitige Unterstützung, die Ermöglichung meines Erst- und Zweitstudiums sowie die ausdauernde Zuversicht und den steten Rückhalt auf dem Weg meines beruflichen Werdegangs.

Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Erklärung an Eides Statt

Hiermit erkläre ich, dass die vorliegende Dissertation von mir selbst und ohne die unzulässige Hilfe Dritter verfasst wurde, auch in Teilen keine Kopie anderer Arbeiten darstellt und die benutzten Quellen und Hilfsmittel sowie die Literatur vollständig angegeben sind.

Berlin, den 4. Oktober 2009

Sahra El-Ghannam