

Aus dem Institut für Klinische Radiologie
der Ludwig-Maximilians-Universität München
Direktor: Prof. Dr. med. Dr. h.c. M. Reiser,
FACR, FRCR

**Prognosepotenzial der MRT in der
neoadjuvanten Chemotherapiebehandlung des Mammakarzinoms**

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Solveigh Höller
aus München
2013

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. med. Dr. h.c. M. Reiser, FACR, FRCR
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. Harald L. Sommer
Mitbetreuung durch den promovierten Mitarbeiter:	Dr. med. Thomas Schloßbauer
Dekan:	Prof. Dr. med. Dr. h.c. M. Reiser, FACR, FRCR
Tag der mündlichen Prüfung:	31.01.2013

Diese Dissertation widme ich meiner Familie, insbesondere meinen Eltern Reiner und Angelika sowie meinem Bruder Raoul, und meinem Freund Steffen, denen ich zu besonderem Dank für die stete und liebevolle Unterstützung verpflichtet bin.

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung	7
1.1 Das Mammakarzinom	8
1.1.1 WHO-Klassifikation der Mammakarzinome	8
1.1.2 Pathologisch-anatomischer Befund und Lokalisation maligner Läsionen	9
1.1.3 Das TNM-System und das Grading	10
1.1.4 Lobuläre Neoplasie	12
1.1.5 Duktales Carcinoma in situ (DCIS)	14
1.1.6 Invasive Karzinome	16
1.1.7 Invasives duktales Karzinom und invasives lobuläres Karzinom	16
1.2 Einsatz der Magnetresonanztomographie in der Mammadiagnostik	18
1.3 Therapie des Mammakarzinoms	20
1.3.1 Allgemeine Therapierichtlinien nach dem Konsens von St. Gallen	20
1.3.2 Bedeutung molekularbiologischer und histopathologischer Parameter für Therapie und Krankheitsverlauf	22
1.3.3 Operative Verfahren	25
1.3.4 Die neoadjuvante Chemotherapie	26
1.3.5 Die endokrine Therapie und die „targeted therapies“	28
1.4 Zielsetzung	32
2 Material und Methoden	33
2.1 Grundlagen der MRT	33
2.1.1 Physikalische Grundlagen der MRT	33
2.1.1.1 Atomkerne und Kernspin	33
2.1.1.2 Protonen im externen Magnetfeld	33
2.1.1.3 Longitudinalmagnetisierung im externen Magnetfeld	35
2.1.1.4 Hochfrequenzimpuls und Transversalmagnetisierung	36
2.1.2 Bildentstehung	37
2.1.2.1 Longitudinalrelaxation	38
2.1.2.2 Transversalrelaxation	39
2.1.2.3 FID- Free induction decay	40

2.1.2.4 Die Bedeutung der Gewebe- (T1, T2, PD) und Sequenzparameter (TR, TE) für die Bildentstehung	42
2.1.2.5 Kontrastmittel	43
2.1.2.6 Die Spin-Echo-Sequenz	44
2.1.2.7 Die Inversion-Recovery-Sequenz	44
2.1.2.8 Die Gradientenechosequenzen	45
2.1.2.9 Festlegung von Schichtebene und Schichtdicke	45
2.1.3 Bildrekonstruktion	46
2.1.4 Parameter der Bildqualität	48
2.2 Mamma-MRT	50
2.2.1 Technische Voraussetzungen	50
2.2.2 Untersuchungsmethoden und –parameter der Mamma-MRT	51
2.2.2.1 T1-gewichtete Sequenzen mit und ohne Kontrastmittel	51
2.2.2.2 T2-gewichtete Sequenzen	52
2.2.2.3 Notwendigkeit und Möglichkeiten der Fettsuppression	53
2.2.2.4 Zeitliche und örtliche Auflösung	53
2.2.2.5 Artefakte in der Mamma-MRT	54
2.2.3 Befunde im Mamma-MRT	55
2.2.3.1 Benigne Befunde in der Mamma-MRT	58
2.2.3.1.1 Das Fibroadenom	58
2.2.3.1.2 Die Mastopathie	59
2.2.3.1.3 Phylloides tumor, Keloide und hypertrophe Narben	60
2.2.3.2 Maligne Befunde in der Mamma-MRT	61
2.2.3.2.1 Duktales Carcinoma in situ (DCIS)	61
2.2.3.2.2 Invasive Karzinome: Invasives duktales und invasives lobuläres Karzinom	62
2.3 Patientenkollektiv	63
2.4 Klinische und histopathologische Untersuchung	65
2.5 MRT-spezifische Untersuchungsparameter	66
2.6 Statistische Methoden	70

3 Ergebnisse	71
3.1 Klinische Ergebnisse	71
3.2 Histopathologische Ergebnisse	72
3.3 Kernspintomographische Ergebnisse	75
3.4 Nebenbefunde	76
3.5 Korrelation der klinischen, histologischen und kernspintomographischen Ergebnisse	78
3.6 Fallbeispiele	81
4 Diskussion	84
5 Zusammenfassung	91
6 Literaturverzeichnis	94
7 Anhang	112
8 Danksagung	115
9 Lebenslauf	116

1 Einleitung

Krebserkrankungen gelten als eine der führenden Todesursachen weltweit. Dem Lungenkrebs mit etwa 1,3 Millionen Todesopfern pro Jahr folgend befinden sich Magen- (803.000 Tote), Darm- (639.000 Tote) und Leberkrebs (610.000 Tote) auf den Plätzen zwei, drei und vier der Statistik. Auf Platz fünf folgt schließlich die häufigste Krebserkrankung bei Frauen, das Mammakarzinom mit etwa 519.000 Todesopfern jährlich (146).

Die Wahrscheinlichkeit an Brustkrebs zu erkranken, das sog. Lifetimerisk, beträgt für jede Frau in den westlichen Industrienationen Europas derzeit etwa 10 % (28), Brustkrebs gilt als häufigste Todesursache zwischen dem 35. und 55. Lebensjahr (129). Das Erkrankungsrisiko steigt mit dem Lebensalter an.

Durch den flächendeckenden Einsatz der Mammographie zur Früherkennung konnte jedoch eine deutliche Mortalitätsreduktion erreicht werden, in Angaben der Oestergoetlandstudie bei Patientinnen zwischen dem 40. und 74. Lebensjahr um ca. 31 %, der HIPstudie zufolge sogar um 40 % bei über 50-jährigen (29). Im Mittel wird von einem Rückgang von etwa 35 % bei den 50- bis 69-jährigen ausgegangen (29).

Aktuell sind diese Zahlen jedoch wieder in der Diskussion. Im Rahmen einer dänischen Studie beispielsweise, die Daten von Teilnehmerinnen der Mammographie-Screening-Programme und vergleichbarer Populationen nicht gescreenter Probandinnen von 1971 bis 2006 untersuchte, konnte hinsichtlich der Mortalitätsreduktion beim Mammakarzinom kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen festgestellt werden. Insgesamt wird ein leichter Rückgang zwischen 1 % (Screeninggruppe) bzw. 2 % (Gruppe ohne Screening) bei den 55- bis 74-jährigen sowie 5 % (Screeninggruppe) bzw. 6 % (Gruppe ohne Screening) bei den 35- bis 55-jährigen zwischen 1997 und 2006 beschrieben. Dieser sei jedoch auf verbesserte Behandlungsmethoden und veränderte Risikofaktoren zurückzuführen (63). Trotzdem spielt letztlich auch die Beteiligung der Frauen am Screening eine große Rolle für den Behandlungserfolg.

1.1 Das Mammakarzinom

1.1.1 WHO- Klassifikation der Mammakarzinome

Das Mammakarzinom ist ein bösartiger, vom Eptithel der Drüsenlobuli (= lobuläre Karzinome) oder der Milchgänge (= duktale Karzinome) ausgehender Tumor.

Es werden intraepitheliale, sog. in-situ-Karzinome, die definitionsgemäß die Basalmembran noch nicht überschritten haben, von invasiven Formen unterschieden.

Letztere können sich nach mehrjähriger Latenz durch infiltratives Wachstum aus den in-situ-Stadien entwickeln.

WHO- Klassifikation der Mammakarzinome (129)	
nicht invasiv	<ul style="list-style-type: none">• duktales Carcinoma in situ (DCIS)• lobuläre Neoplasie (LN)
Invasiv	<ul style="list-style-type: none">• invasives duktales Karzinom• invasives duktales Karzinom mit dominierender intraduktaler Komponente• invasives lobuläres Karzinom• muzinöses Karzinom• medulläres Karzinom• papilläres Karzinom• tubuläres Karzinom• adenoid-zystisches Karzinom• sekretorisches (juveniles) Karzinom• apokrines Karzinom• Karzinom mit Metaplasie<ul style="list-style-type: none">- squamöser Typ- Spindelzelltyp- kartilaginärer und ossärer Typ- gemischter Typ• andere
invasive & nicht invasive Formen	Morbus Paget der Mamille

Tabelle 1

Etwa 85 - 90 % aller Mammakarzinome sind duktales Ursprungs (DCIS und invasives duktales Karzinom), d.h. gehen von den Epithelien der Milchgänge oder der terminalen Ductuli aus. Nur etwa 15 % entwickeln sich aus den Epithelien der Drüsenläppchen (CLIS und invasives lobuläres Karzinom) und eine Minderheit stellen Mischformen invasiver und nicht-invasiver Tumore dar (42, 129). Als Mischformen werden den „European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis“ (2006) zufolge jene Tumore bezeichnet, bei denen ein zweiter histologischer Typ zu mehr als 10 % vorkommt (96).

1.1.2 Pathologisch-anatomischer Befund und Lokalisation maligner Läsionen

Der pathologisch-anatomische Befund ist entscheidend für die Therapie des Mammakarzinoms und sollte daher anhand standardisierter Kriterien beurteilt werden.

Er sollte Aussagen treffen über (137):

- den histopathologischen Typ,
- die Graduierung bzw. das Grading (invasives Karzinom und DCIS),
- Tumorgöße (invasives Karzinom und DCIS, ggf. Gesamtgröße und Größe der Komponenten),
- Angaben zur Multifokalität (≥ 2 Tumorherde in einem Quadranten) bzw. Angaben zur Multizentrität (≥ 2 Quadranten einer Brust mit Tumorbefall),
- R-Klassifikation und Sicherheitsabstände (ggf. getrennt für invasives Karzinom und DCIS),
- peritumorale (Lymph-) Gefäßinvasion,
- pTNM-Klassifikation,
- Hormonrezeptorstatus (invasives Karzinom und DCIS) sowie
- Her (human epidermal growth factor receptor) 2/neu-Status (invasives Karzinom).

In Abbildung 1 (Abb.1) ist die Häufigkeitsverteilung befallener Brustareale zu sehen. Zu berücksichtigen bleibt, dass etwa 5-25 % aller Mammakarzinome in mehreren Quadranten einer Brust gleichzeitig, d.h. multizentrisch, auftreten und bei etwa 1-3 % initial beide Mammae betroffen sind (42). Dies trifft insbesondere für das invasive lobuläre Mammakarzinom zu.

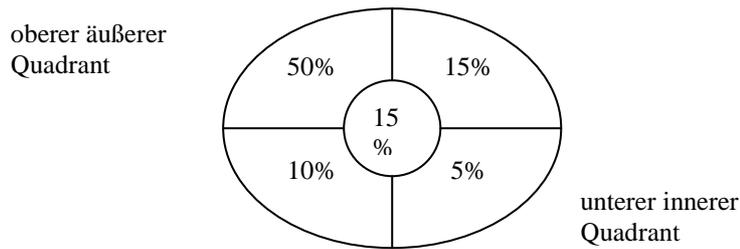


Abbildung 1: Lokalisation und Häufigkeitsverteilung des Mammakarzinoms (42)

1.1.3 Das TNM-System und das Grading

Die Einteilung des Mammakarzinoms erfolgt nach dem TNM-System (siehe Tabelle 2) (42, 129). T steht für die Größe des Primärtumors. Im Falle multifokaler Tumorherde wird jeweils der größte Tumordurchmesser angegeben. N bezeichnet die lokal befallenen Lymphknotenstationen. Dazu gehören die axillären, subklavikulären bzw. infraklavikulären und supraclavikulären und die ipsilateralen Lymphknoten an der A.mammaria interna.

Die axillären Lymphknotenstationen werden gemäß einer klinischen Einteilung beschrieben:

Level I: untere axilläre Nodi (lateral des Randes des M. pectoralis minor)

Level II: mittlere axilläre Nodi und interpektorale (Rotter-) Lymphknoten

Level III: apikale Axilla und Lymphknoten medial des medialen Randes des M. pectoralis minor, ausschließlich der als subklavikulär bzw. infraklavikulär bezeichneten Nodi

Der Grad der Fernmetastasierung wird mit den Abkürzungen M_x (Fernmetastasierung kann nicht beurteilt werden), M_0 (keine Fernmetastasierung) und M_1 (gesicherte Fernmetastasierung) benannt.

T ₀	keinen Anhalt für Primärtumor
T _{is}	Carcinoma in situ = DCIS oder CLIS oder Morbus Paget* der Mamille ohne nachweisbarem Tumor
T ₁	T ₁ ≤ 2,0cm: T _{1mic} < 0,1cm T _{1a} : 0,1- 0,5 cm T _{1b} : 0,5- 1,0 cm T _{1c} : 1,0- 2,0 cm
T ₂	Tumor > 2,0 bis 5,0 cm
T ₃	Tumor > 5,0 cm
T ₄	1.Tumor jeglicher Größe mit Infiltration: <ul style="list-style-type: none"> • der Brustwand (T_{4a}) • der Haut (T_{4b}) • der Brustwand und der Haut (T_{4c} = T_{4a} + T_{4b}) <u>oder</u> 2.entzündliches (inflammatorisches) Karzinom (T _{4d})
N ₀	keine Lymphknoten (LK) befallen, isolierte Tumorzellen (ITC, < 0,2mm werden ebenfalls als N0 klassifiziert)
N _{1mic}	LK-Mikrometastase (> 0,2 mm bis 0,2 cm)
N ₁	<ul style="list-style-type: none"> • Metastasen in 1-3 beweglichen ipsilateralen axillären LK (N_{1a}) • ipsilaterale Mikrometastase(n) in LK entlang der A.mammaria interna (N_{1b}) • N_{1c} = N_{1a} + N_{1b}
N ₂	<ul style="list-style-type: none"> • Metastasen in 4-9 fixierten ipsilateralen axillären LK (N_{2a}) • ipsilaterale klinisch erkennbare Metastase(n) in LK entlang der A.mammaria interna (N_{2b}) ohne gleichzeitige axilläre LK-Metastasen
N ₃	<ul style="list-style-type: none"> • Metastasen in ≥ 10 ipsilateralen axillären LK oder ipsilaterale infraklavikuläre LK (N_{3a}) • Metastasen in LK entlang der ipsilateralen A.mammaria interna + axilläre LK (N_{3b}) • Metastasen in supraklavikulären LK
M ₁	Fernmetastasen (auch kontralaterale Mamma, LK ab zervikaler Lokalisation, LK entlang der kontralateralen A. mammaria interna)

Tabelle 2: * ekzematöse Veränderung der Mamille mit Carcinoma in situ in den großen Ausführungsgängen (42)

Anlehnend an die TNM-Klassifikation ergibt sich daraus folgende Stadieneinteilung:

I: $T_1 N_0 M_0$

II A: $T_2 N_0 M_0$ und $T_1 N_1 M_0$

II B: $T_3 N_0 M_0$ und $T_2 N_1 M_0$

III A: $T_{1-2} N_2 M_0$ und $T_3 N_{1-2} M_0$

III B: $T_4 N_{0-2} M_0$

III C: alle $N_3 M_0$

IV: alle M_1

Der Schweregrad der Malignität eines Tumors wird histopathologisch in der Graduierung bzw. im Grading (G1-G4) festgelegt:

G1: gut differenzierter Tumor

G2: mäßig differenzierter Tumor

G3: schlecht differenzierter Tumor

G4: undifferenzierter (entdifferenzierter, anaplastischer) Tumor

1.1.4 Lobuläre Neoplasie

Der Begriff der lobulären Neoplasie (LN oder LIN) umfasst alle intraepithelialen neoplastischen Veränderungen der Drüsenläppchen. Dazu gehören nach WHO-Definition alle Varianten kleinzelliger Epitheltypen auf dem Niveau der Azini von der atypischen lobulären Hyperplasie (ALH) bis zum Carcinoma lobulare in situ (105, 147).

Die Diagnose einer lobulären Neoplasie, die weder klinisch, tastbar noch radiologisch imponiert, wird in der Regel als Zufallsbefund bei anderweitig indizierten Mammabiopsien gestellt. Die Prävalenz beispielsweise eines Carcinoma lobulare in situ variiert dabei zwischen 0,5 und 3,8 % (123). Die Dignitätsbeurteilung einer entnommenen Histologie erfolgt gemäß der Empfehlung der European Working Group for Breast Screening Pathology der Europäischen Kommission (siehe Abbildung 2) in Kategorie B3, einem Stadium unsicherer Dignitätsbeurteilung, für eine lobuläre Neoplasie und empfiehlt eine weitere diagnostische Abklärung mittels offener Probeexzision.

Tab. 5: B-Klassifikation zur histologischen Beurteilung (Empfehlung der European Working Group for Breast Screening Pathology der Europäischen Kommission)		
Klassifikation	Definition	Empfehlung
<i>B1</i>	nicht interpretierbares oder normales Gewebe z. B. Artefakte, Blutungen	weitere Diagnostik erforderlich
<i>B2</i>	benigne Läsion z. B. Fibroadenom, fibrozystische Veränderungen, Fettgewebnekrosen, Abszess, Zylinderzellmeta- plasie oder Zylinderzellhyperplasie ohne Atypien	Diagnostik ist abgeschlossen
<i>B3</i>	Läsion mit unsicherem malignem Potenzial - papilläre Läsionen - radiäre Narbe, komplexe sklerosierende Adenose - lobuläre intraepitheliale Neoplasie - atypische duktale Hyperplasie - Phylloides-Tumor, - Zylinderzellmetaplasie oder Zylinderzellhyperplasie mit Atypien	interdisziplinäres Konsilium! weitere Therapie erst nach interdisziplinärem Konsilium erlaubt! in der Regel weitere diagnostische Biopsie nötig
<i>B4</i>	Verdacht auf Malignität z. B. tumorverdächtige Zellen an der Außenfläche der Stanze, tumorverdächtige Zellen in Blutgerinnsel	weitere diagnostische Biopsie erforderlich (Rebiopsie oder offene Biopsie) KEINE sofortige Therapie erlaubt!
<i>B5</i> <i>B5a</i> <i>B5b</i> <i>B5c</i> <i>B5d</i>	maligne Läsion a) DCIS/auch: lobuläre Neoplasie (CLIS) pleomorpher Subtyp G3 oder lobuläre Neoplasie mit Komedonekrosen b) invasives Karzinom c) maligne, Invasion nicht sicher beurteilbar d) anderes Malignom (z. B. Lymphom)	Therapie erforderlich

Abbildung 2 (97)

Anders formuliert gilt die LIN als Risikofaktor für die Entwicklung eines Mammakarzinoms. Die Wahrscheinlichkeit für die Entartung ist abhängig von dem Grad der Differenzierung, angegeben in den Stadien LIN 1-3 nach Bratthauer und Tavassoli (siehe Abbildung 3) mit ansteigender Entartungstendenz (124). Unter LIN 1 versteht man den Befall nur kleiner Teile eines Läppchens mit nur geringer Läppchendistension. Darunter fällt auch die atypische lobuläre Hyperplasie (ALH), die durch einen geringeren Differenzierungsgrad als das Carcinoma lobulare in situ und mit Zellwachstum innerhalb eines nicht vergrößerten Azinus charakterisiert ist und weniger als die Hälfte des Azinus befällt (92, 105, 123). Die Anzahl eines damit assoziierten invasiven duktales (IDC) oder lobulären Karzinoms (ILC) liegt bei etwa 12,3 % und 1,5 % (124).

Der Terminus des Carcinoma lobulare in situ wurde 1941 eingeführt und sollte die morphologische Ähnlichkeit einer Gruppe atypischer Zellen mit denen des invasiven lobulären Karzinoms aufzeigen (92). Dieses Carcinoma gehört zur LIN 2 mit einer Entartungswahrschein-

lichkeit von 15 % in der ipsilateralen Brust, das Risiko für das Auftreten eines invasiven Karzinoms in der kontralateralen Brust liegt Studien zufolge bei 9,3 %. (123)

Histomorphologisch wird das Carcinoma lobulare in situ als Ansammlung kleiner, runder, polygonaler oder kubusförmiger Zellen mit vergrößerter Kern-Plasma-Relation beschrieben, die > 50 % der Azini eines Läppchens befallen.

LIN 3 beschreibt eine Gruppe von seltenen Subtypen, die nekrotisierenden und makroazinären LIN, die sich mammographisch als Mikrokalzifikationen darstellen und häufiger in Assoziation mit invasiven Formen auftreten (134).

	Histologische Kriterien	Anzahl	Assoziierte DCIS	Häufigkeit assoziierter IDC	Häufigkeit assoziierter ILC
LIN 1	Locker kohäsive Zellproliferationen, die TDLU partiell oder vollständig ausfüllen und nicht nennenswert distendieren. Häufig Ausbildung von Restlumina	65 (8,4%)	5 (7,7%)	8 (12,3%)	1 (1,5%)
LIN 2	Atypische Zellproliferationen, die zumindest einige Ductuli in der TDLU ausfüllen Die TDLU distendiert, die typische Architektur aber erhalten	618 (79,7%)	91 (14,7%)	58 (9,4%)	52 (8,2%)
LIN 3	Atypische Zellproliferationen, die die TDLU ausfüllen und maximal distendieren, oder seltener mit signifikanter Kempleomorphie oder einer reinen Population von Siegelringzellen	92 (11,9%)	17 (18,5%)	3 (3,3%)	18 (19,6%)

TDLU terminale duktolobuläre Einheit, DCIS duktales Carcinoma in situ, ILC invasives lobuläres Karzinom, IDC invasives duktales Karzinom.

Abbildung 3: histologische Kriterien, Häufigkeiten und Tumorrisiko der Subklassifikation der lobulären intraepithelialen Neoplasie (LIN) von Bratthauer und Tavassoli 2002 (124)

1.1.5 Duktales Carcinoma in situ (DCIS)

Als duktales Carcinoma in situ (DCIS) bezeichnet man eine neoplastische Läsion der Milchgänge mit verstärkter Epithelproliferation und gleichzeitigem Auftreten von Zellatypien. Als möglicher Vorläufer des invasiven Mammakarzinoms stellt das duktales Carcinoma in situ eine fakultative Präkanzerose dar (75). Die Wahrscheinlichkeit, dass sich tatsächlich ein invasives Karzinom aus einem unbehandelten DCIS entwickelt, liegt ungefähr bei 30 bis 50 %

(29). Die Latenzzeit, d.h. die Zeit bis zur Entwicklung eines invasiven Karzinoms aus einem DCIS, beträgt dabei i.d.R. weniger als 10 Jahre (129).

Aufgrund der verbesserten Diagnostik und der Einführung der Mammographie-Screeninguntersuchung ist der Anteil diagnostizierter DCIS sprunghaft angestiegen, von etwa 3-5 % vor Einführung des Screenings auf 15-20 % der neudiagnostizierten Karzinome (75, 100).

Mammographisch gelingt die Früherkennung des DCIS durch Nachweis duktaler Mikroverkalkungen (= Kalziumpräzipitate) in etwa 50 % aller Fälle, kernspintomographisch in etwa 90% aller Fälle (72). Die häufigste DCIS-Form, der Komedotyp, beispielsweise präsentiert sich typischerweise mit Y- oder linearförmigen Mikroverkalkungen (29, 137). Für die endgültige Diagnosesicherung ist jedoch zumeist eine gleichzeitige histologische Sicherung unabdingbar. Nur sie ermöglicht auch die genaue Beurteilung der Dignität. Die Bestimmung der Tumorgröße, die durch eine heterogene Kalzifizierung mammographisch oftmals falsch eingeschätzt werden kann, gelingt näherungsweise am besten mittels MRT. Sie stimmt mit der operativ erfassten Tumorausdehnung am genauesten überein.

Mit einer noch weitaus höheren Sensitivität als mittels mammographischer Verfahren gelingt die Detektion des - vor allem high-grade - DCIS durch die magnetresonanztomographische Untersuchung der Brust (69).

Die Klassifikation des DCIS erfolgt derzeit international nicht einheitlich. Als klinisch relevante Einteilungen, etwa für die Beurteilung des Rezidivrisikos, hat sich unter anderem die Van-Nuys- DCIS-Klassifikation bewährt (31, 137).

Van-Nuys- DCIS-Klassifikation (31, 137)	
Van-Nuys-Gruppe 1	non-high grade - ohne Komedonekrosen
Van-Nuys-Gruppe 2	non-high grade - mit Komedonekrosen
Van-Nuys-Gruppe 3	high grade mit/ohne Komedonekrosen

Tabelle 3

Davon abgeleitet entstand schließlich der Van Nuys Prognostic Index (siehe Abbildung 4), der die Entscheidung über das therapeutische Vorgehen erleichtern soll und aus einer Studie hervorging, die das rezidivfreie Überleben der drei Scoregruppen beobachtete. So waren nach

10 Jahren noch 97 % der Patienten mit einem Summscore zwischen 4 und 6,73 % der Patienten mit einem Summscore zwischen 7 und 9 und 34 % der Patienten mit einem Summscore zwischen 10 und 12 am Leben (75).

Scorewert	1	2	3
Größe (mm)	≤15	16–40	≥41
Abstand vom Resektionsrand (mm)	≥10	1–9	<1
Pathomorphologische Klassifikation	Non high grade ohne Nekrosen	Non high grade mit Nekrosen	High grade ohne/mit Nekrosen
Alter (Jahre)	>60	40–60	<40
VNPI = Scorewert (Größe + Resektionsrand + pathologische Klassifikation + Alter)			
VNPI (Summscore)	Rezidivrisiko		Therapieempfehlung
4–6	Niedrig		Exzision
7–9	Intermediär		Exzision und Bestrahlung
10–12	Hoch		Mastektomie

Abbildung 4: University of Southern California/ Van-Nuys Prognostic-Index (USC/VNPI) (75)

1.1.6 Invasive Karzinome

„Das invasive Mammakarzinom ist ein infiltrativ wachsender epithelialer Tumor“ (31).

Entsprechend dem histologischen Muster werden einige Subformen invasiver Karzinome unterschieden. Tubuläre, muzinöse und papilläre Karzinome, jeweils mit einer Häufigkeit von 1-2 %, sollen mit einer günstigeren Prognose assoziiert sein. Daneben wird der medulläre Typus (1-7 %), das invasive lobuläre Karzinom (5-15 %) und als häufigstes histologisches Befallsmuster das invasive duktales Karzinom mit 40-75 % beschrieben. Andere Karzinome kommen mit weniger als 1 % eher selten vor (137).

1.1.7 Invasives duktales Karzinom und invasives lobuläres Karzinom

Das invasive duktales Karzinom kann sich morphologisch vielfältig präsentieren.

Es imponiert histologisch häufig als Komedo- (=Mitesser-)Typ, der seinen Namen durch mikroskopisch nachweisbare nekrotische Tumorzellen, dem sog. Detritus, im Gangsystem trägt. Daneben existieren Spezialformen, zu denen gemäß der WHO-Klassifikation der bereits erwähnte medulläre, tubuläre, papilläre, muzinöse sowie inflammatorische Typus gehören.

Das invasive lobuläre Karzinom stellt sich makroskopisch, ähnlich der Mammographie, meist unspezifisch und ohne typischen Tumor, sondern vielmehr mit Induration dar. Histologisch imponiert es als dissoziierte Zellansammlung. Seine Zellen sind charakteristischerweise in einem sog. Gänsemarsch- oder Schießscheibenmuster angeordnet. Letzteres meint eine Aufreihung der Tumorzellen um die Ausführungsgänge, wohingegen als Gänsemarschmuster eine Anordnung der Tumorzellen hintereinander in einer Reihe bezeichnet wird (31).

Im Gegensatz zum invasiven duktalem Karzinom manifestiert sich das invasive lobuläre Karzinom in einem Patientenkollektiv höheren Alters und weist einen größeren Tumorumfang mit oftmals multifokalem oder multizentrischem Auftreten und höherer Wahrscheinlichkeit eines bilateralen Mammabefalls auf. Invasive lobuläre Karzinome sind meist höheren Differenzierungsgrades mit geringerer Gefäßinvasion und exprimieren häufiger Hormonrezeptoren, zu geringerem Grad Her2/neu (76).

Die Abgrenzung des invasiven lobulären Karzinoms vom invasiven duktalem Karzinom gelingt unter anderem auch durch den Nachweis einer gleichzeitigen lobulären Neoplasie. Immunhistochemisch zeigt sich eine Reduktion in 50 % aller invasiven duktalem Karzinome und ein vollkommener Verlust des membranösen E-Cadherin, einem Zelladhäsionsprotein, beim invasiven lobulären Karzinom. Dieses Verfahren gilt als beweisend für den vorliegenden Zelltypus (13, 24).

Histologischer Vergleich vom invasiven duktalem Karzinom (IDC) und invasiven lobulären Karzinom (ILC) (127)		
	IDC	ILC, usual type
Architectural features		
Glands	+	-
Nests	+	-
Solid growth	+	-
Single file growth	- / +	+
Targetoid arrangements	- / +	+
Cytologic features		
Low nuclear grade	+	+
Intermediate and high Nuclear grade	+	-

Tabelle 4

Zur Prognose der beiden Entitäten ist bislang wenig bekannt, sie wird kontrovers diskutiert. Unterschiedlichen Studien zufolge werden beispielsweise dem invasiven lobulären Karzinom sowohl bessere, ähnliche, als auch schlechtere Verläufe im Vergleich zum invasiven duktalem Karzinom bescheinigt (85, 93, 132).

1.2 Einsatz der Magnetresonanztomographie in der Mammadiagnostik

Empfohlene Einsatzbereiche der MRT sind gemäß der sog. Stufe 3-(S3-) Leitlinie zur Brustkrebsfrüherkennung in Deutschland 2008 (130, 131):

- die Kontrastmittel (KM)-MRT als ergänzende Methode bei familiär erhöhtem Risiko (Mutationsträgerinnen BRCA1 oder BRCA2 oder bei hohem Risiko, definiert als ein Heterozygotenrisiko > 20 % oder ein verbleibendes lebenslanges Erkrankungsrisiko > 30 %),
- eine präoperative KM-MRT für das lokale Staging (Exzisionsgrenzen) beim lobulären Mammakarzinom,
- eine strenge Kopplung zwischen KM-MRT und der Möglichkeit für MRT-gestützte Interventionen soll für die Nutzung der Empfehlungen gewährleistet sein.

Weitere Indikationen für eine Mamma-MRT sind (30, 136):

- die differentialdiagnostische Beurteilung Narbe vs. Rezidiv nach brusterhaltender OP (BET) oder Radiotherapie oder nach Wiederaufbauplastik,
- die differentialdiagnostische Beurteilung Fibroadenom vs. Karzinom,
- das CUP-Syndrom bei auffälligen Axillalympfknoten,
- die präoperative Planung zum lokalen Staging beim lobulären Mammakarzinom sowie vor BET bei dichtem Drüsengewebe und relevant erhöhtem Risiko der Patientin,
- Z.n. Implantateinlage und aufgetretene Komplikationen bzw. V.a. Implantatruptur,
- mammographisch dichtes Drüsengewebe in einer Ebene ohne sonographisches Korrelat.

Wie in den Leitlinien beschrieben, sollte die Mamma-MRT zur Früherkennung lediglich ergänzend nebst der klinischen Untersuchung, der Mammographie und der Sonographie bei weiter unklaren Befunden eingesetzt werden (136). Ein einmalig nachgewiesener Herdbefund (z.B. Mikrokalk) sollte mittels histologischer Verfahren weiter abgeklärt werden. Dabei ist

der sonographischen gegenüber der mammographisch gesteuerten Biopsie der Vorzug zu geben. Eine Indikation für ein allgemeines Screening, d.h. auch von Nicht-Hochrisikopatientinnen, mittels MR-Mammographie ist derzeit noch nicht gegeben (131). Die MRT stellt zwar das Verfahren mit der höchsten Sensitivität in der bildgebenden Mammadiagnostik dar, weist jedoch aufgrund einer niedrigen und sehr variablen Spezifität (im Mittel eine Sensitivität von 90 % bei einer Spezifität von 72 %), eine hohe Anzahl falsch positiver Befunde auf (136). So werden in Abhängigkeit der Autoren Werte von 90 bis nahezu 100 % für die Sensitivität und für die Spezifität Werte von 37 % bis 97 % angegeben (98, 136). Die starke Varianz der Spezifität soll dabei vor allem auf die Verwendung unterschiedlicher Patientenkohorten, technischer Faktoren sowie Befundkriterien zurückzuführen sein und darüber hinaus stark von der Erfahrung des beurteilenden Radiologen abhängen (28, 82).

Ähnliche Angaben werden auch für den negativen Vorhersagewert (NPV), auch als Segreganz oder Trennfähigkeit bezeichnet, gemacht.

$$[\text{NPV} = \frac{\sum \text{richtignegativer Befunde}}{\sum \text{richtignegativer} + \text{falschnegativer Befunde}}] \quad (88)$$

Unter NPV versteht man die Wahrscheinlichkeit, dass ein negatives Ergebnis auch tatsächlich als solches durch ein bestimmtes Testverfahren erkannt wird, z.B. dass bei tatsächlich gesunden Patientinnen durch ein bestimmtes diagnostisches Verfahren keine malignitätsverdächtigen oder suspekten Befunde erhoben werden (88).

In single-center studies ergaben sich hierbei für die Mamma-MRT zwar die höchsten Werte mit bis zu 98 %, welche in Vergleichstudien mit PET- oder Szintigraphie-Einsatz nicht erzielt werden konnten (31). Diese Werte ließen sich jedoch in Multicenter-Studien mit einem Ergebnis von 85,4 % nicht reproduzieren, so dass, vom derzeitigen Kenntnisstand aus betrachtet, die MRT keine ausreichende Aussage über die mögliche Dignität eines in konventionellen Verfahren detektierten, verdächtigen Befundes treffen kann (69). Zu berücksichtigen bleibt zudem, dass die NPV ähnlich der Spezifität maßgeblich von zusätzlichen Kofaktoren beeinflusst wird (69).

1.3 Therapie des Mammakarzinoms

1.3.1 Allgemeine Therapierichtlinien nach dem Konsens von St. Gallen (41, 57)

Nach der initialen Diagnosestellung erfolgt zur genauen Stadieneinteilung der Erkrankung, die Staginguntersuchung. Bildgebende Verfahren können Auskunft über die Tumorgöße, das Ausmaß einer lymphogenen und hämatogenen Metastasierung, also das TNM-Stadium, geben.

Mit Hilfe histologischer Methoden werden der Differenzierungsgrad, das Grading, sowie Her2/neu- und Hormonrezeptorstatus (Östrogenrezeptor (ER): ER+/ ER- und Progesteronrezeptor (PR): PR+/ PR-) als wichtige Prognosefaktoren bestimmt.

Anhand dieser und zusätzlicher anderer Faktoren wie z.B. dem Maß der Vaskualisierung und dem Alter der Patientin bzw. des Patienten erfolgte bisher die Erstellung eines Risikoprofils anhand der Einteilung nach dem Konsens von St. Gallen. Hierbei handelt es sich um eine Risikoklassifikation, die alle zwei Jahre überarbeitet wird.

niedriges Risiko	pT < 1 cm und N0; (kein weiteres Risiko) oder alle der folgenden Kriterien: N0, HR+, pT≤2 cm, G1, Alter≥35 Jahre, Her2-, VI0
mittleres Risiko	N0 und HR+ und ein weiteres Risiko: pT>2cm, G2-3, Her2+, VI0 oder N1-3, und HR+ und kein weiteres Risiko
hohes Risiko	N≥4 oder N1-3 und weiteres Risiko

Tabelle 5: Risikoklassifikation nach St. Gallen 2007. N = Nodalstatus; HR = Hormonrezeptorstatus; T = Tumorgöße; G = Tumordifferenzierung (Grading), VI = vaskuläre Invasion (57)

2009 distanzierte sich das St. Gallener Expertengremium von der bestehenden, in Tabelle 5 dargestellten Risikoeinteilung, die zuvor Grundlage allgemeiner Therapieempfehlungen war.

Deshalb gilt fortan die in Abbildung 5 gezeigte Richtlinie, die sich nicht mehr an Risikogruppen orientiert, sondern Therapieempfehlungen in Abhängigkeit des Her2/neu- und Hormonrezeptorstatus gibt.

Treatment modality	Indication	Comments
Endocrine therapy	Any ER staining ^b	ER negative and PgR positive are probably artefactual [73]
Anti-HER2 therapy	ASCO/CAP HER2 positive [$>30\%$ intense and complete staining (IHC) or FISH $>2.2+$] ^b	May use clinical trial definitions
Chemotherapy		
In HER2-positive disease (with anti-HER2 therapy)	Trial evidence for trastuzumab is limited to use with or following chemotherapy ^b	Combined endocrine therapy + anti-HER2 therapy without chemotherapy in strongly ER-positive, HER2-positive is logical but unproven
In triple-negative disease	Most patients ^{b,c}	No proven alternative; most at elevated risk
In ER-positive, HER2-negative disease (with endocrine therapy)	Variable according to risk ^b	See Table 3

^aMost factors are continuous but a binary decision needs to be made at some level.
^bPatients with tumours of <1 cm in size without axillary nodal involvement and without other features indicating increased metastatic potential (e.g. vascular invasion) might not need adjuvant systemic therapy. If the tumour is, however, endocrine responsive, endocrine therapy should be considered.
^cMedullary carcinoma, apocrine carcinoma, and adenoid cystic carcinoma do not require chemotherapy due to low risk despite being triple negative (provided that, as is usually the case, they have no axillary node involvement and no other signs of increased metastatic risk).
ER, estrogen receptor; PgR, progesterone receptor; ASCO, American Society of Clinical Oncology; CAP, College of American Pathologists; IHC, immunohistochemistry.

Abbildung. 5: Therapierichtlinie St. Gallen 2009 (41)

Demnach ist die Chemotherapie, insbesondere adjuvant eingesetzt, unter anderem indiziert in Fällen mit negativem Progesteronrezeptor-, negativem Östrogenrezeptor- und negativem Her2/neu-Status, einer sog. „triple-negative disease“, die mit einem hohen Rückfallrisiko assoziiert ist. Eine Ausnahme davon bildet die „triple-negative disease“ ohne axillären Lymphknotenbefall und ohne erhöhtes Metastasierungsrisiko. Patienten, die im Falle eines positiven Her2/neu-Status eine Antikörpertherapie, eine sog. “targeted therapy“, gegen Her2/neu erhalten, werden zusätzlich regelhaft chemotherapeutisch behandelt. Dabei ist ein positiver Her2/neu-Status wie folgt definiert:

1. der immunhistologische Nachweis von Her2/neu an mehr als 30 % der Tumorzellen oder
2. der Nachweis von Genamplifikationen durch Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH):
Verhältnis von Her2/neu-Genamplifikationen zu Chromosom-17-Zentromeren > 2.2 oder
3. der Nachweis mittels CISH (chromogenic in situ hybridisation) mit mehr als 6 Her2-Nachweisen im Zellkern.

Im Falle eines positiven Östrogenrezeptor(ER+)- und gleichzeitig negativen Her2/neu (Her2/neu-)-Status soll die Entscheidung für ein Therapieregime mit folgendem Leitfaden erleichtert werden (siehe Abbildung 6)

	Relative indications for chemoendocrine therapy	Factors not useful for decision	Relative indications for endocrine therapy alone
Clinicopathological features			
ER and PgR	Lower ER and PgR level		Higher ER and PgR level
Histological grade	Grade 3	Grade 2	Grade 1
Proliferation	High ^a	Intermediate ^a	Low ^a
Nodes	Node positive (four or more involved nodes)	Node positive (one to three involved nodes)	Node negative
PVI	Presence of extensive PVI		Absence of extensive PVI
pT size	>5 cm	2.1–5 cm	≤2 cm
Patient preference	Use all available treatments		Avoid chemotherapy-related side-effects
Multigene assays			
Gene signature ^b	High score	Intermediate score	Low score

^aConventional measures of proliferation include assessment of Ki67-labelling index (e.g. low, ≤15%; intermediate, 16%–30%; high, >30%) [77] and pathological description of the frequency of mitoses. The reliability of these measures will vary in different geographic settings. First-generation genetic signatures contain genes sampling the ER, HER2, and proliferative pathways [78, 79]. Meta-analysis indicates that much of the prognostic information in these signatures resides in their sampling of proliferative genes [80], but their respective total scores may be the only form in which information is provided at present and could be used in this component of assessment of relative indications for chemotherapy.

^bThe Panel agreed that validated multigene tests, if readily available, could assist in deciding whether to add chemotherapy in cases where its use was uncertain after consideration of conventional markers.

ER, estrogen receptor; PgR, progesterone receptor; pT, pathological tumour size (i.e. size of the invasive component); PVI, peritumoral vascular invasion.

Abbildung 6: Chemoendokrine Therapie bei Patienten mit ER+ und Her2/neu - (41)

Im Zweifel, d.h. wenn keine klare Therapieempfehlung gegeben werden kann, wie in Abbildung 6 Mitte illustriert, geht die Tendenz zur chemotherapeutischen Behandlung.

1.3.2 Bedeutung molekularbiologischer und histopathologischer Parameter für Therapie und Krankheitsverlauf

Für die Therapieplanung kann nach Ansicht einiger Experten auch die Ermittlung sog. „multigene (profiling) assays“, den Genexpressionsprofilen, von Bedeutung sein. Aus entnommenem Tumorgewebe wird dabei die DNS extrahiert und mittels einer speziellen molekularbiologischen Technik, der Hybridisierung, auf Genveränderungen untersucht. Genexpressionsprofile sollen z.B. Auskunft darüber geben, ob und inwiefern ein/e Patient/in von einer entsprechenden Behandlung, etwa einer adjuvanten Chemotherapie, profitieren würde; sie

erlauben darüber hinaus auch eine Prognoseeinschätzung, die ähnlich derer pathologisch-anatomischer Parameter sein soll (38, 86).

In einer Vielzahl von Studien konnte daneben auch die Bedeutung von sog. Biomarkern aufgezeigt werden. Sie sind Indikatoren, z.B. als Zellen, Gene, Genprodukte oder bestimmte Moleküle wie Enzyme oder Hormone, für einen krankhaften Prozess im Körper. Darüber hinaus haben sie Aussagekraft bei der Wahl möglicher Therapieoptionen, wie bei der Indikation zur chemotherapeutischen und endokrinen Behandlung oder den „targeted therapies“ und als Prognosefaktoren. Im Gegensatz zu Tumormarkern, die gleich auf mehrere, verschiedene Krebserkrankungen hinweisen können (z.B. CEA bei kolorektalem Karzinom, Mamma-, Magen- und Ovarialkarzinom und anderen), sind Biomarker spezifisch für die maligne Entartung eines Gewebes. Ihre Bestimmung erfolgt immunhistochemisch im entnommenen Tumormaterial. Neben dem bereits erwähnten, dem Hormonrezeptorstatus und der Her2/neu-Status, existieren weitere wichtige Biomarker.

Die Enzyme Urokinase-Typ Plasminogen Aktivator (uPA) und Plasminogen-Aktivator-Inhibitoren (PAI-1) gelten Studien zufolge als entscheidende Prognosefaktoren in der Behandlung des Mammakarzinoms. PAI-1 und uPA nehmen eine Schlüsselposition in der Proteolyse, Adhäsion und Migration von Tumorzellen und somit in der Invasion und Metastasierung von Tumorgewebe ein. Sie sind daher von entscheidender Bedeutung für die Beurteilung des krankheitsfreien Überlebens (DFS = disease-free survival) und des Gesamtüberlebens (OAS = overall survival) (44). Ihr Nachweis in histopathologischen Untersuchungen dient auch der Beurteilung der Notwendigkeit einer anschließenden postoperativen Chemotherapie. Hohe uPA- und PAI-1-Konzentrationen im Tumorgewebe zeigen auch bei nicht befallenen Lymphknoten (N₀) ein zweifach bis achtfach erhöhtes Rezidivrisiko auf und untermauern damit die Indikation zur adjuvanten Chemotherapie (44, 45).

Diese und eine Vielzahl weiterer Marker wurden von der „American Society of Clinical Oncology“ (ASCO) auf ihre Bedeutung für die Behandlung, Verlaufsbeurteilung und in Hinsicht ihres Einsatzes zu Screeningzwecken untersucht. Schließlich wurde eine einheitliche Empfehlung für ihre Verwendung im klinischen Alltag herausgegeben (siehe Tabelle 6) (45).

Auszug aus der Empfehlung der „American Society of Clinical Oncology“ 2007 zur Verwendung von Tumor- und Biomarkern sowie von Genexpressionsprofilen bei der Behandlung des Mammakarzinoms (45) (Tabelle 6)

wichtige Parameter	Bedeutung
Her2-Status	<p>Her2-Status-Evaluation routinemäßig in allen Stadien des invasiven Mamma-Cas</p> <p>Anti-Her2- Therapie bei positivem Her2-Status</p> <p>ungeeignet als Prognosemarker:</p> <ul style="list-style-type: none"> - in frühen Stadien - für das Ansprechen auf eine Chemotherapie - für das Ansprechen auf eine endokrine Therapie
Hormonstatus: ER und PR	<p>Hormonstatus-Evaluation routinemäßig in allen Stadien des invasiven Mamma-Cas</p> <p>endokrine Behandlung bei positivem ER- und PR-Status (ER+, PR+) in allen Stadien des invasiven Mamma-Cas</p> <p>(DCIS: Hormonstatus-Bestimmung nicht routinemäßig empfohlen)</p>
uPA und PAI-1	<p>Prognoseparameter in Frühstadien des Mamma-Cas ohne Lymphknotenmetastasen (N₀) mit Therapiekonsequenz</p>
CA 15-3 und CA 27.29	<p>Verlaufparameter bei der Behandlung des metastasierten Mammakarzinoms in Zusammenschau mit Anamnese, körperlicher Untersuchung, Bildgebung</p> <p>ungeeignet: - als alleiniger Verlaufparameter</p> <ul style="list-style-type: none"> - zu Screening- und Diagnosezwecken - als Nachweis eines Rezidivs
Carcinoembryonic antigen (CEA)	<p>Verlaufparameter bei der Behandlung des metastasierten Mammakarzinoms in Zusammenschau mit Anamnese, körperlicher Untersuchung, Bildgebung</p> <p>ungeeignet: - als alleiniger Verlaufparameter</p> <ul style="list-style-type: none"> - zu Screening- und Diagnosezwecken
<p>Genexpressionsprofile</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Oncotype DX assay ● Rotterdam Signature ● Breast Cancer Gene Expression Ratio ● Mamma-Print assay 	<p>Oncotype DX assay als</p> <p>Prognosefaktor für ein Rezidivrisiko bei Patienten mit ER+ und N₀, die mit dem ER-Antagonist Tamoxifen behandelt werden</p> <p>Indikator für eine Behandlung mit Tamoxifen und ohne Chemotherapie</p>

1.3.3 Operative Verfahren

Die Behandlung der Patientinnen erfolgt je nach Progredienz der Erkrankung, des TNM-Stadiums und häufig im Rahmen von Studien.

Dabei gilt die brusterhaltende Therapie (BET), d.h. die Tumorexzision mit Sicherheitsabstand (tumorfreier Resektionsrand R0) zwischen mehr als 1 mm bei invasiven Tumorformen und mindestens 5 mm bei intraduktalen Tumoren, als das operative Verfahren der Wahl bei über 70 % der Patientinnen (138). Routinemäßig wird zusätzlich eine postoperative Radiatio angeschlossen. Grundsätzlich werden im Rahmen der BET verschiedene operative Methoden unterschieden: die Lumpektomie (= Tumorektomie) meint die komplette Ausschälung des Tumors. Daneben besteht die Möglichkeit der Quadrantenresektion oder der Segmentresektion. Unabhängig vom operativen Vorgehen, BET oder Mastektomie bzw. modifiziert radikale Mastektomie (MRM) wird im Falle radiologisch unauffälliger Lymphknoten zusätzlich eine Sentinellymphknotenbiopsie durchgeführt, um einer lymphogenen Metastasierung frühzeitig vorbeugen bzw. entgegenwirken zu können (138). Wird in der anschließenden intraoperativen Schnellschnittuntersuchung ein Befall des Sentinellymphknotens bestätigt, erfolgt noch in der gleichen OP die komplette Ausräumung der axillären Lymphknoten, die Axilladissektion. Wird bereits in der Bildgebung, meist anhand sonographischer Kriterien, eine pathologische Lymphknotenveränderung festgestellt, erfolgt primär, d.h. unter Verzicht auf die Sentinellymphknotenbiopsie, die Axilladissektion. Dies Verfahren wurde aber jedoch zuletzt durch eine Studie der ACOSOG (American College Of Surgeons Oncology Group) erstmals in Frage gestellt (8). Für Patienten dieser Studie, die bei positivem Sentinellymphknoten, eine Axilladissektion erhielten, konnte kein langfristiger Benefit nachgewiesen werden. In einigen Studien werden daher, abweichend vom bisherigen Verfahren der kompletten Ausräumung der axillären Lymphknoten, lediglich die befallenen Lymphknoten entnommen (8,23).

Die BET als Methode der Wahl wird durch verschiedene Langzeituntersuchungen gestützt (36, 140). So konnte u.a. nachgewiesen werden, dass sich für Patientinnen im Frühstadium mit einem Tumordurchmesser $\leq 2\text{cm}$ (T1) und ohne nodulären Befall (N_0), die sich einer radikalen Mastektomie unterzogen, keine signifikant längere Überlebenszeit ergab, als sie im Rahmen einer BET mit Axillaresektion und postoperativer Radiotherapie erreicht wurde (140).

1.3.4 Die neoadjuvante Chemotherapie

Die neoadjuvante, auch primär systemische oder präoperative Chemotherapie wurde ursprünglich entwickelt, um große inoperable Tumore oder inflammatorische Karzinome zu verkleinern (Downstaging) und so einer Operation zuführen zu können. So stellt bis heute das lokal extendierte Tumorstadium, ein T₃-Stadium (> 5,0 cm) mit Infiltration der Haut oder der Brustwand und/oder mit Befall ipsilateraler Lymphknoten, eine der Hauptindikationen der neoadjuvanten Chemotherapie dar (6, 139).

Mit Einführung der brusterhaltenden Therapie (BET) stieg auch die Anzahl der Patientinnen, die im Anschluss einer präoperativen Chemotherapie brusterhaltend operiert werden konnten. Studien belegen, dass in bis zu 90 % aller Fälle, die chemotherapeutisch vorbehandelt wurden, später eine BET durchgeführt werden konnte (139, 141).

Indikationen der neoadjuvanten Chemotherapie (139)
<ul style="list-style-type: none">* das inflammatorische Mammakarzinom* das primär inoperable bzw. primär nicht sinnvoll operable Mammakarzinom* Ermöglichen einer brusterhaltenden Therapie (BET)* „jedes durch Stanzbiopsie histologisch gesicherte Karzinom, bei dem durch klinische, bildgebende und histologische Beurteilung der Prognosefaktoren davon ausgegangen werden kann, dass auch eine ähnlich dosierte adjuvante (postoperative) Chemotherapie indiziert wäre“ (AGO- und S3-Leitlinie)

Tabelle 7

Zunehmende Bedeutung findet die neoadjuvante Chemotherapie auch bei der Behandlung von frühen, operablen Krebsstadien. Entscheidend hierfür ist unter anderem sicherlich auch, dass Studien unabhängig von der Primärgröße des Tumors eine Verbesserung des Gesamtüberlebens zusprechen (117, 135). In Zusammenhang hiermit steht auch, dass mit Hilfe einer primären Chemotherapie potentielle Mikrometastasen, d.h. Tumorherde < 2mm, frühzeitig mitbehandelt werden können (137). Ein weiterer Vorteil der neoadjuvanten Chemotherapie liegt in der präoperativen Beurteilung der Sensibilität des Karzinoms für eine mögliche zusätzliche adjuvante Chemotherapie.

Zu den Surrogatmarkern, die das Ansprechen des Tumors auf eine primäre Chemotherapie darlegen sollen, gehört neben der Größenregredienz, die pathologische Komplettremission

(pCR = pathologic complete response). Sie ermöglicht es auch, eine Vorhersage über das krankheitsfreie Intervall, das krankheitsfreie Überleben (DFS = disease-free survival) und das Gesamtüberleben (OAS = overall survival) zu treffen (60, 135, 139).

Allerdings konnte dabei, trotz einer Vielzahl von Studien, bisher noch keine signifikante Verlängerung des krankheitsfreien Überlebens und des Gesamtüberlebens durch die primär systemische Chemotherapie im Vergleich etwa zur adjuvanten Chemotherapie nachgewiesen werden (37, 109).

Dass die neoadjuvante Therapie jedoch zumindest gleichwertig der postoperativen Chemotherapie ist, konnten mehrere Studien belegen. Pionier war dabei die NSABP (National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project)-B18-Studie, in der erstmals 1500 Patientinnen (Stadium T1-3, N0, M0) randomisiert kontrolliert mit 4 Zyklen Doxorubicin und Cyclophosphamid prä- oder postoperativ behandelt wurden und das Gesamtoutcome der beiden Gruppen miteinander verglichen wurde. Es zeigte sich, dass zwar der Anteil brusterhaltender Therapie nach neoadjuvanter Behandlung um etwa 7 % gesteigert werden konnte, in Bezug auf das krankheitsfreie Überleben und das Gesamtüberleben konnte jedoch auch nach neun Jahren kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen festgestellt werden (108, 109, 139). Als entscheidender Prognosefaktor für das Gesamtüberleben konnte neben der pathologischen auch die klinische Tumoransprache herausgestellt werden (10).

In weiteren Untersuchungen, etwa der NSABP-B27- und der GEPARUO-(German Preoperative Adriamycin Docetaxel Study Group) Studie, konnte für die pathologische und klinische Tumoransprache durch die ergänzende Behandlung mit dem Taxan Docetaxel ein zusätzlicher Heilungseffekt erreicht werden (10). So stieg die Quote der pathologischen Komplettremission von 9,6 % bei alleiniger Behandlung mit Cyclophosphamid auf 18,9 % bei Kombination mit Docetaxel (79, 139).

Aufgrund der entsprechenden Datenlage werden daher gemäß dem Evidenzlevel I (Beleg durch randomisierte Studien) folgende Therapieschemata empfohlen (108):

- 1) anthrazyklinhaltige Schemata (mit Daunorubizin, Doxorubizin, Epirubizin oder Idarubizin)
- 2) sequentielle Gabe einer anthrazyklinhaltigen Therapie gefolgt von einem Taxan (Pacitaxel, Docetaxel)
- 3) Zyklenzahl > 4

Ziel ist es dabei, eine möglichst hohe Rate pathologischer Komplettremissionen zu erreichen (108).

1.3.5 Die endokrine Therapie und die „targeted therapies“

Eine weitere Behandlungsmöglichkeit des Mammakarzinoms besteht in der primären oder adjuvanten endokrinen oder „targeted“ Therapie.

Der Ursprung der „targeted therapy“ liegt im 19. Jahrhundert, als George Thomas Beatson erstmals die Adnektomie als Behandlungsansatz inoperabler Mammakarzinome erprobte und dabei postoperativ eine Regression der Tumormasse und ihrer Metastasen feststellte. Damit konnte erstmals nachgewiesen werden, dass malignes Gewebe im Rahmen einer Brustkebserkrankung auch unter hormonellem Einfluss steht, der es für therapeutische Ansätze zugänglich macht (11).

Das moderne Verständnis der „targeted therapy“ meint die Anwendung von Medikamenten, die zielgerichtet (engl. target = Ziel) und spezifisch gegen Mediatoren, etwa als Antikörper gegen Rezeptoren oder Enzyme einer Zelle, fungieren. Gegenüber den Zytostatika treten hier die bekannten Nebenwirkungen einer chemotherapeutischen Behandlung, die vor allem durch den gleichzeitig inhibitorischen Effekt an gesunden, sich schnell teilenden Zellen im Knochenmark, an den Schleimhäuten des Gastrointestinaltrakts, den Keimdrüsen und Haarwurzeln zustande kommen (Haarausfall, Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Unfruchtbarkeit usw.), bei Einsatz der „targeted therapies“ deutlicher weniger häufig auf (12). Mögliche Begleiterscheinungen reichen von grippeähnlichen Symptomen, gastrointestinalen Beschwerden und Hautveränderungen bis hin zur Pneumonitis und Kardiotoxizität (65).

Medikamente dieser Gruppe werden in der Behandlung verschiedener maligner Erkrankungen, aber auch von Autoimmunerkrankungen wie dem rheumatischen Formenkreis eingesetzt. Unter der „targeted therapy“ der Brustkrebsbehandlung versteht man drei verschiedene Therapieoptionen:

- die Hemmung des Zellwachstums durch
 - a) Blockade eines Rezeptors an der Zelloberfläche,
 - b) Blockade der nachfolgenden Signaltransduktion in die bzw. innerhalb der Zelle,
- die Hemmung des Gefäßwachstums

Das Prinzip der „targeted therapy“ besteht in der Gabe rekombinierter monoklonaler Antikörper gegen Strukturen des Zell- (Rezeptor, das Enzym Tyrosinkinase) und Gefäßwachstums (Wachstumsfaktor VEGF = vascular endothelial growth factor). Zudem sollen sie durch Akti-

vierung von Abwehrzellen immunmodulierend wirken sowie in Synergie mit Chemotherapeutika und Radiatio die DNS-Reparaturmechanismen von Tumorzellen außer Kraft setzen, als auch indirekt zu einer Apoptose des Tumorgewebes führen (12).

Einer der ersten Entwicklungen der „targeted therapy“ ist Trastuzumab, ein Antikörper gegen den Her2/neu (human epidermal growth factor receptor), der bei Brustkrebspatienten in zirka 20 % bis 25 % der Fälle überexprimiert wird und als Prognosefaktor für ein erhöhtes Rezidiv- und Mortalitätsrisiko steht (12, 62, 65). Die Her-Familie (Her1-Her4) ist mitverantwortlich für unbegrenztes, aggressives Zellwachstum mit gleichzeitig herabgesetzter Apoptose und vermehrter Angiogenese. Ihre Wirkung entfaltet sich intrazellulär durch die Bildung eines Hetero- oder Homodimers aus zwei Her-Einheiten und die anschließende Aktivierung einer Tyrosinkinase. Letztere gilt als Angriffspunkt des Enzyminhibitors Lapatinib, der durch Bindung an den intrazellulären Teil der Her1 und Her2, die Tyrosinkinase, eine Signaltransduktion verhindert. Vorteile von Lapatinib liegen in der oralen Applikation und der ZNS-Permeabilität, die für die Behandlung von Hirnmetastasen von Bedeutung sein kann. Zudem soll Lapatinib auch in der Behandlung des inflammatorischen Mammakarzinoms Wirkung zeigen (25).

Antikörper, die wie Lapatinib die Signaltransduktion durch Bindung an einen intrazellulären Ligand hemmen, werden aufgrund ihrer Größe als „small molecules“ bezeichnet. Zu ihnen gehören auch die Tyrosinkinaseinhibitoren Imatinib, Gefitinib, Sorafenib und Erlotinib, sowie die Farnesyl Transferase Inhibitoren Tipifarnib und Lonafarnib (58).

Diese Weiterentwicklungen waren notwendig, nachdem nur bei etwa 35 % aller Her2/neu-positiven Patienten mit metastasiertem Mammakarzinom eine Therapieresponse auf Trastuzumab vorhanden ist bzw. 66-88 % aller Patientinnen mit metastasierendem Brustkrebs eine primäre oder intrinsische Resistenz aufweisen und sich weitere Resistenzen im Behandlungsverlauf entwickeln können (sekundäre Resistenz) (9, 12, 33, 126, 142). Zurückzuführen sind diese unter anderem auf Mutationen im Her2/neu oder die Maskierung des Her2/neu durch andere Membranproteine (62). Zudem kann Trastuzumab eine autokrine Her2/neu-Aktivierung oder die oben beschriebene Dimerbildung der Rezeptoren nicht verhindern (12).

In der Praxis werden „targeted therapies“ bei positivem Her2/neu-Status solitär oder zusammen mit Chemotherapeutika und einer Hormonbehandlung eingesetzt.

Die Kombinationsmöglichkeit der „targeted therapies“ mit einer endokrinen Medikation wird auch bei Resistenzentwicklungen gegen die Hormontherapie genutzt. Resistenzmechanismen der Tumorzellen gegen eine hormontherapeutische Behandlung sind unter anderem auch auf die vermehrte Aktivierung der Wachstumsfaktoren und ihrer Signaltransduktionswege zu-

rückzuführen. Durch eine gleichzeitige Applikation von Hormontherapie und „targeted therapy“ kann die Rate therapierefraktärer Verläufe gesenkt werden (58).

Eine Hormontherapie wird empfohlen, sobald ein positiver ER-Status vorhanden ist, d.h. der Nachweis eines Östrogenrezeptors ist für die Indikation ausreichend, ein Mindestprozentsatz wird nicht mehr gefordert (siehe Abbildung 3). Wird in mindestens 50 % der Tumorzellen ein Hormonrezeptor nachgewiesen, kann von einer hohen Ansprechrate des Tumors auf die endokrine Therapie ausgegangen werden (41). In diesen Fällen, wie auch bei einer Tumorgroße ≤ 2 cm, dem Status N₀, einer geringen peritumoralen Gefäßneubildung und dem histologischen Grad 1, kann eine alleinige endokrine Therapie ausreichend sein. Bei Patientinnen mit geringer Hormonrezeptordichte, einer Tumorgroße > 5 cm, einer hohen vaskulären Invasion im Tumorgewebe, einer hohen Proliferationsrate und positivem Lymphknotenstatus hingegen besteht weiterhin die Indikation zu einer chemoendokrinen Behandlung. Für Patientinnen, die keiner der beiden Gruppen zugeordnet werden können, muss individuell eine Entscheidung getroffen werden. Die Tendenz geht dann im Zweifel zur chemotherapeutischen und gleichzeitig antihormonellen Behandlung (siehe Abbildung 6). Einen Überblick über die verschiedenen Therapieansätze einer endokrinen Behandlung gibt die nachfolgende Tabelle.

Antihormonelle Therapien im Überblick (56)				
Wirkgruppe	Zyklus	Indikation	Wirkmechanismus	Wirkstoff-Beispiele
GnRH-Analoga	prä-menopausal	adjuvant (vorbeugend bei frühem Brustkrebs); palliativ bei fortgeschrittenem, metastasiertem Brustkrebs	Unterdrückung der Östrogenproduktion in den Ovarien durch funktionelle Überstimulation der Hypophyse mit verminderter FSH- und LH-Ausschüttung	Buserelin, Goserelin, Leuporelin
Antiöstrogene	prä- und postmenopausal	adjuvant (vorbeugend bei frühem Brustkrebs); palliativ bei fortgeschrittenem, metastasiertem Brustkrebs	Blockade des Östrogenrezeptors der Tumorzellen	Tamoxifen, Fulvestrant
Aromatasehemmer	postmenopausal	adjuvant (vorbeugend bei frühem Brustkrebs); palliativ bei fortgeschrittenem, metastasiertem Brustkrebs	Hemmung der Umwandlung von Testosteron in Östradiol durch Blockade des Enzyms Aromatase	Anastrozol, Letrozol, Exemestan
Gestagene	postmenopausal	palliativ bei fortgeschrittenem, metastasiertem Brustkrebs	Verminderung der Östrogenbildung und Blockade der Östrogenrezeptoren auf den Tumorzellen	Medroxyprogesteronacetat, Megestrolacetat

Tabelle 8

1.4. Zielsetzung

Ziel der vorliegenden Arbeit war die Untersuchung des Stellenwerts der Mamma-MRT als Untersuchungsverfahren im Rahmen der neoadjuvanten Chemotherapie. Dabei galt es zu eruieren, inwieweit neben einer alleinigen Evaluation des Therapieerfolges durch die MRT auch eine Vorhersagekraft bezüglich der Gesamtprognose der Patientinnen besteht und ob sich die Mamma-MRT langfristig gegenüber bereits etablierten Prognosefaktoren behaupten kann. Es stellt sich folgende Frage: Wird die Mamma-MRT auch als unabhängiger Prognosefaktor eingesetzt werden können?

2 Methoden

2.1. Grundlagen der MRT

Die Magnetresonanztomographie (Kernspintomographie, MRT) ist ein Verfahren zur Erzeugung von Schnittbildern in einer frei wählbaren Raumebene und ohne Verwendung von Röntgenstrahlung (102).

2.1.1 Physikalische Grundlagen der MRT (50, 102, 111)

2.1.1.1 Atomkerne und Kernspin

Jedes Atom besteht aus zahlreichen subatomaren Partikeln, den Elementarteilchen. Unterschieden werden neben positiv geladenen Protonen und ungeladenen Neutronen (= Nukleonen) des Atomkerns negativ geladene Elektronen der Atomhülle. Protonen haben dabei die Eigenschaft, sich um die eigene Achse zu bewegen, den Kernspin. Er induziert einen elektrischen Strom, der für die Entstehung eines magnetischen Feldes bzw. eines magnetischen Dipols verantwortlich ist. Charakterisiert wird ein Magnetfeld durch das magnetische Dipolmoment D , einem Vektor der Größe und Richtung des magnetischen Feldes (siehe Abbildung 1 links). Der hier beschriebene Effekt kommt zum Tragen, sobald im Atomkern ein Überschuss von Protonen bei ungerader Nukleonenzahl besteht, im menschlichen Körper vor allem in dem in Wasser gebundenen Wasserstoff ${}^1_1\text{H}$.

2.1.1.2 Protonen im externen Magnetfeld

Ohne äußeren Einfluss sind Protonen vollkommen willkürlich angeordnet, so auch im menschlichen Körper. Sie neutralisieren sich dabei gegenseitig, d.h. nach außen besteht elektromagnetische Neutralität und das magnetische Dipolmoment M ist null (siehe Abbildung 7 rechts).

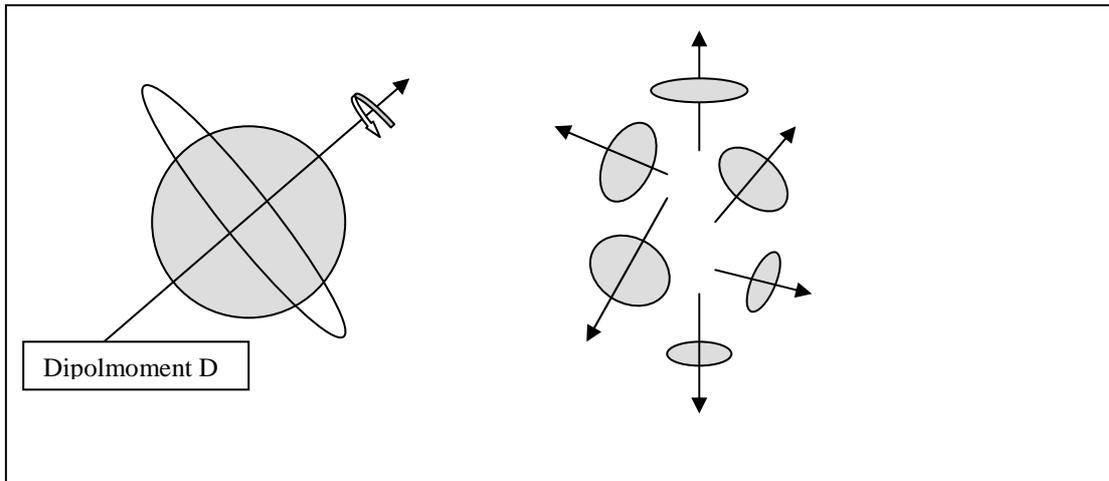


Abbildung 7: links: Eigenrotation bzw. Kernspin eines Protons
rechts: Willkürliche Anordnung der Protonen im menschlichen Körper ohne Magnetfeld

Wird jedoch von außen ein Magnetfeld angelegt, so erfährt der durch den Kernspin induzierte magnetische Dipol ein Drehmoment (magnetisches Dipolmoment M), der ihn in Feldrichtung einstellt. Dabei können sich die Protonen entlang der Feldlinien entweder parallel (in Richtung des Magnetfeldes) oder antiparallel (entgegengesetzt zum externen Magnetfeld) ausrichten. Die Mehrheit der Atomkerne richtet sich in der energieärmsten und somit günstigeren Parallelposition aus (siehe Abbildung 8).

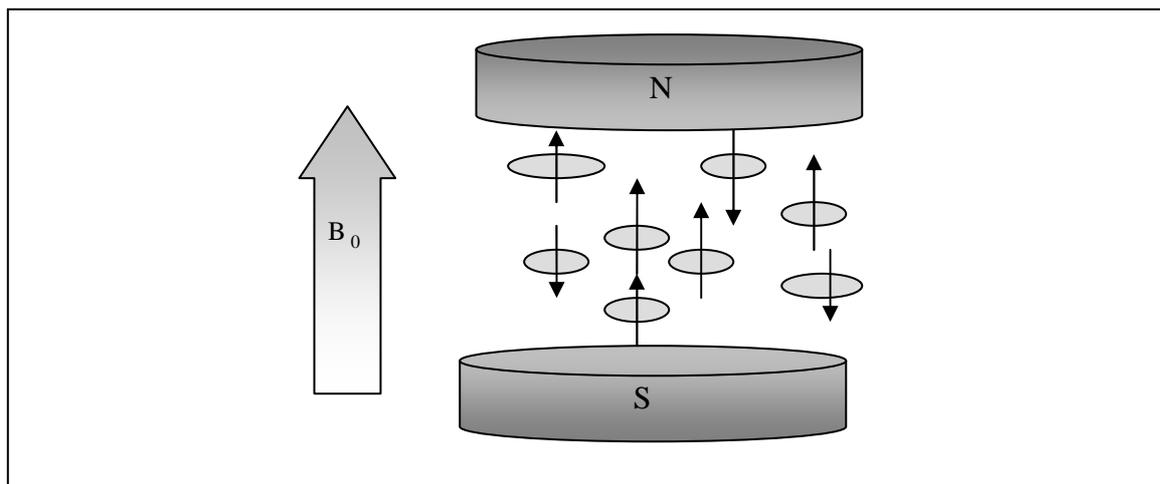


Abbildung 8: Protonen im externen Magnetfeld

Neben dem Kernspin (Eigenrotation) bewegen sich die Protonen entlang des magnetischen Feldes mit der Feldstärke B_0 um eine imaginäre Achse. Dieses Phänomen wird als Präzession bezeichnet und durch die sog. „Larmorgleichung“ beschrieben.

Danach gilt:

„Larmorgleichung“

$$\omega_0 = \gamma \cdot B_0$$

wobei die Präzessionsfrequenz ω_0 die Geschwindigkeit angibt, mit der die Umdrehungen um die imaginäre Achse erfolgen und ein Produkt aus dem gyromagnetischen Verhältnis γ und der Stärke des externen Magnetfeldes B_0 , gemessen in Tesla (T), bildet. Das gyromagnetische Verhältnis γ ist eine stoffabhängige Konstante und beträgt für Wasserstoffprotonen ca. 42,5 MHz/T. Daher besteht eine direkte Proportionalität zwischen ω_0 und B_0 . Je höher die Stärke des externen Magnetfeldes ist, desto höher ist auch die dabei resultierende Präzisionsfrequenz ω_0 , d.h. desto schneller bewegen sich die Protonen um die angegebene imaginäre Achse.

2.1.1.3 Longitudinalmagnetisierung im externen Magnetfeld

Im externen Magnetfeld können sich Protonen dreidimensional in verschiedene Richtungen orientieren (siehe Abbildung 9). Entgegengesetzt gerichtete Kräfte innerhalb des Magnetfeldes heben sich gegenseitig auf. Da die Mehrheit der Protonen die energetisch günstigere Parallelposition im Verlauf der Z-Achse einnimmt, resultiert eine Magnetisierung längs des externen Magnetfeldes, die auch als Longitudinal- oder Längsmagnetisierung bezeichnet wird.

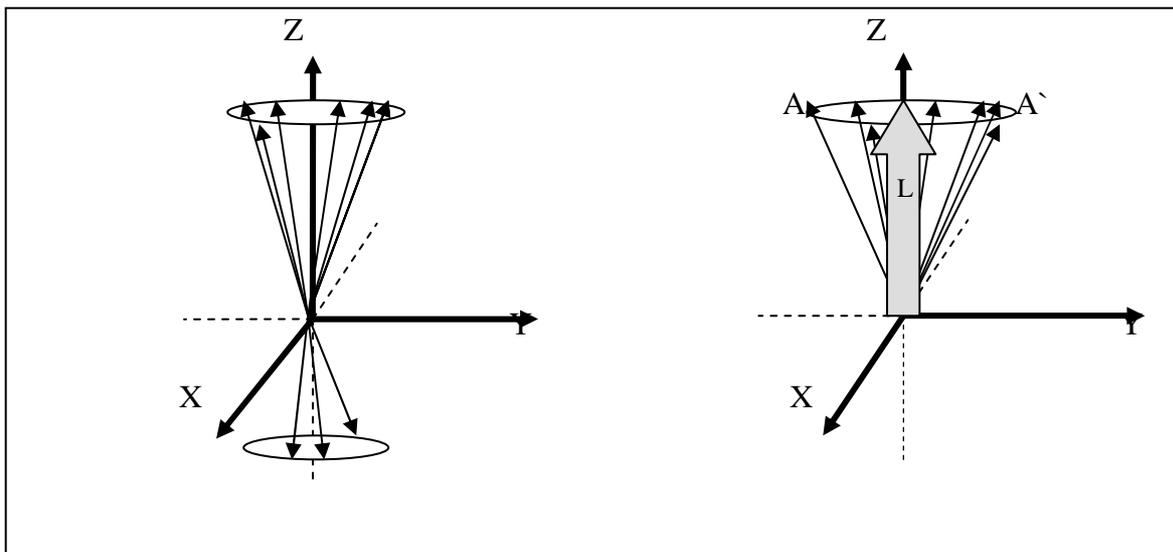


Abbildung 9: Die Magnetkraft entgegengesetzt ausgerichteter Protonen neutralisiert sich. Die resultierende Magnetkraft L zeigt in Richtung des externen Magnetfelds (Verlauf von Z).

2.1.1.4 Hochfrequenzimpuls und Transversalmagnetisierung

Unter Einwirkung eines Hochfrequenz(HF)-Impulses werden die Wasserstoffkerne energetisch angeregt. Dabei gelangt ein Teil der Protonen von einem niedrigeren auf ein energetisch höheres Niveau, wechselt von der ursprünglich parallelen in die antiparallele Ausrichtung.

Dadurch nimmt der Anteil der Längsmagnetisierung ab, der resultierende Magnetfeldvektor verkürzt sich. Um eine Energieübertragung mittels HF-Impuls auf die Wasserstoffprotonen zu ermöglichen, muss die Resonanzbedingung erfüllt sein, d.h. die HF-Impuls-Frequenz muss mit der Präzessionsfrequenz der Protonen ω_0 übereinstimmen.

Gleichzeitig werden die Protonen unter Einwirkung des HF-Impulses in ihrer Präzession synchronisiert, die Protonen bewegen sich fortan in Phase. Dadurch wird die zuvor beschriebene energetische Kompensation entgegengesetzt verlaufender Magnetvektoren in Richtung der X- und Y-Achse verhindert. Sie addieren sich zu einem neuen, zusätzlichen Magnetvektor, so dass neben der oben genannten Longitudinalmagnetisierung eine Transversal- oder Quermagnetisierung resultiert (siehe Abbildung 10).

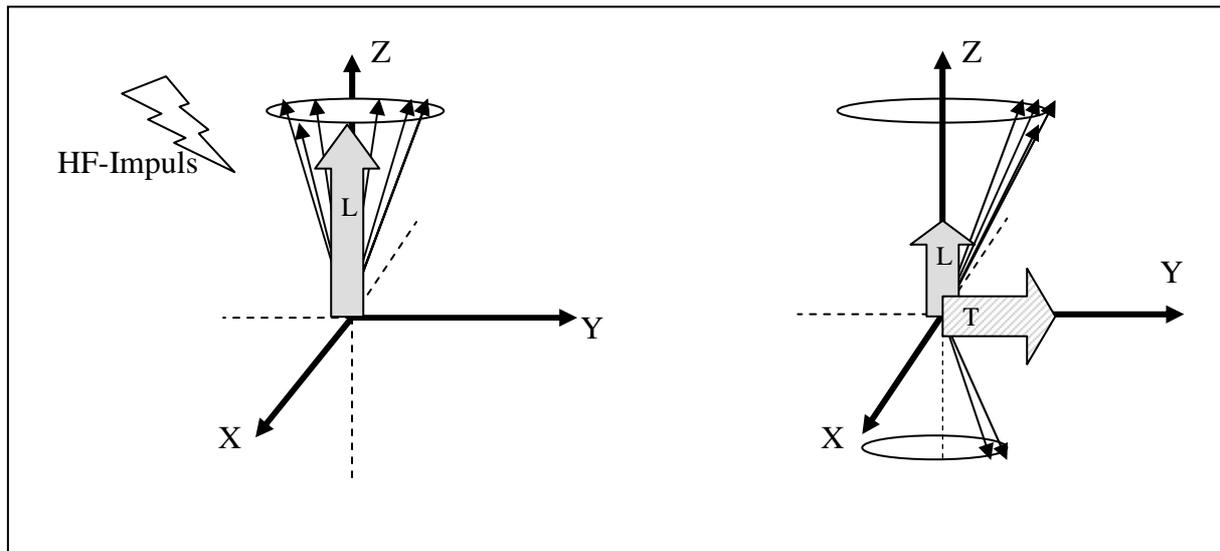


Abbildung 10: Unter Einwirkung des HF-Impulses (links) resultiert eine Transversalmagnetisierung T und eine Verringerung der Longitudinalmagnetisierung L (rechts).

Der dabei entstehende Magnetvektor T bewegt sich mit der Präzessionsfrequenz ω_0 in einem bestimmten Winkel um die Z-Achse bzw. in der XY-Ebene und in Phase mit den präzedierenden Protonen. Daraus resultiert ein sich ständig in ihrer Richtung veränderndes Magnetfeld, welches einen elektrischen Strom induziert. Dieser kann später bei der Bilderzeugung als MR-Signal gemessen werden.

Um unterschiedliche MR-Signale zu erhalten und somit eine örtliche Diskrepanz zu ermöglichen, müssen an unterschiedlichen Körperregionen unterschiedliche Magnetfeldstärken angelegt werden. Dies gilt entsprechend der „Larmor-Gleichung“, wonach sich die Präzessionsfrequenz ω_0 proportional zur angelegten Magnetfeldstärke B_0 verhält. Unterschiedliche Präzessionsfrequenzen resultieren in verschieden großen transversalen Magnetfeldvektoren T und damit in MR-Signalen unterschiedlicher Frequenz.

2.1.2 Bildentstehung (50, 102, 111)

Wird der HF-Impuls wieder abgeschaltet, so kehren die zuvor angeregten Protonen wieder in ihren Ausgangszustand zurück. Dieser Vorgang wird als Relaxation bezeichnet. Entsprechend der bereits beschriebenen Längs- bzw. Longitudinalmagnetisierung und Quer- bzw. Transversalmagnetisierung kann auch hier eine Längs- bzw. Longitudinalrelaxation von einer Quer- bzw. Transversalrelaxation unterschieden werden.

2.1.2.1 Longitudinalrelaxation

Unter Einwirkung des HF-Impulses geht ein Teil der Protonen von der energetisch günstigeren Parallelposition in die energetisch höhere antiparallele Position über. Daraus resultierte eine Abnahme der Longitudinalmagnetisierung. Entsprechend nimmt diese mit Beginn der Relaxation und unter Abgabe der zugeführten Energie wieder zu, bis der Ausgangswert unter der energetisch günstigeren Parallelposition wieder erreicht ist (siehe Abbildung 11). Dieser Vorgang wird mit Hilfe der T1-Kurve beschrieben und auch als „Spin-Gitter-Relaxation“ bezeichnet, da die über den HF-Impuls gewonnene Energie an die Umgebung der Protonen, das Gitter, abgegeben wird. Die Zeit, nach der ca. 63 % der ursprünglichen Longitudinalmagnetisierung wieder erreicht ist, heißt longitudinale Relaxationszeit und wird mit Hilfe einer Zeitkonstante T1 beschrieben. Diese variiert in Abhängigkeit der jeweiligen Gitterbeschaffenheit und kann Werte zwischen 300 ms und 2 s annehmen. Präzedieren die Magnetfelder der Umgebung, des Gitters, mit einer Frequenz ähnlich der Larmorfrequenz, werden eine schnelle Energieübertragung und kurze T1- Zeiten begünstigt. Beispielsweise besitzen Fett und Weichteilgewebe kurze T1- Zeiten. Flüssigkeiten wie Wasser hingegen weisen eine hohe Molekülbeweglichkeit und damit verbunden eine hohe Frequenz mit langen T1- Zeiten auf.

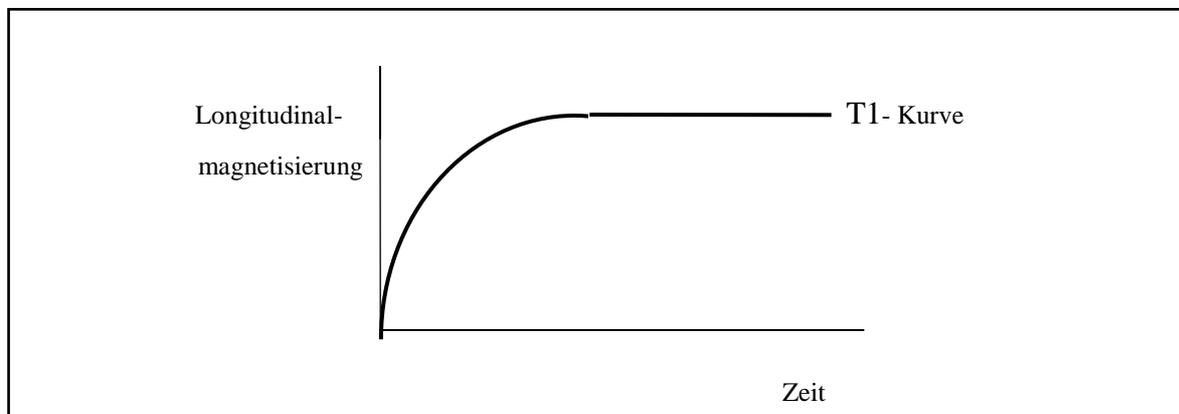


Abbildung 11: Die Zeit, in der die Longitudinalmagnetisierung nach Abschalten des HF-Impulses wieder ihren Ausgangswert erreicht, wird mit der T1-Kurve beschrieben.

2.1.2.2 Transversalrelaxation

Unter Transversal- bzw. Querrelaxation versteht man den Rückgang in den Grundmodus unter Verlust der synchronen Protonenpräzession (Dephasierung oder Desynchronisierung). Dies passiert ohne Energieabgabe.

Ohne Einwirkung bzw. nach Abschalten des HF-Impulses bewegen sich die Protonen mit unterschiedlichen Präzessionsfrequenzen. Dies ist auf Inhomogenitäten im externen Magnetfeld sowie gewebsspezifische Magnetfeldschwankungen zwischen den Protonen zurückzuführen. Minimale Schwankungen in der Magnetfeldstärke führen zu einer unterschiedlichen Exposition der Protonen im externen Magnetfeld und somit zu Abweichungen in den Präzessionsfrequenzen. Gleichzeitig beeinflussen sich die Protonen gegenseitig in ihren Magnetfeldern und provozieren so ebenfalls geringe Veränderungen der Präzessionsfrequenzen. Diese internen oder lokalen Magnetfeldschwankungen variieren in Abhängigkeit des jeweiligen Gewebes. Die Zeit bis zum Erreichen des dephasischen Grundmodus wird mit der Zeitkonstante der Transversalrelaxation T_2 (siehe Abbildung 12) beschrieben und auch als Spin-Spin-Relaxationszeit bezeichnet. T_2 beschreibt einen Zeitraum, in dem die Transversalmagnetsierung auf 37 % des Ausgangswertes zurückgegangen ist und nimmt Werte ungefähr zwischen 30 und 150 ms an. In Flüssigkeiten wie Wasser gleichen sich die lokalen Magnetfeldschwankungen aufgrund der geringen Molekülgröße und einer hohen Molekülbeweglichkeit rasch aus, so dass eine Desynchronisierung erst spät eintritt. Hier liegen lange T_2 -Zeiten vor. Für Gewebe hoher Moleküldichte und geringer Molekülbeweglichkeit ist eine rasche Dephasierung charakteristisch. So weisen Fett, Weichteilgewebe und insbesondere Knochen typischerweise kurze T_2 -Zeiten auf.

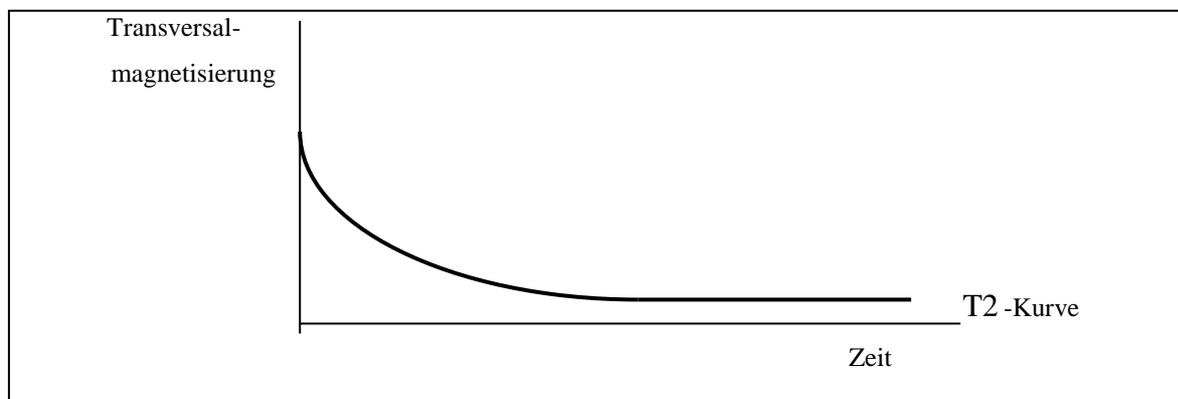


Abbildung 12: Die Zeit, in der die Transversalmagnetsierung nach Abschalten des HF-Impulses wieder ihren Ausgangswert erreicht, wird mit der T_2 -Kurve beschrieben.

Erkranktes, entzündetes Gewebe besitzt aufgrund eines vermehrten Wassergehaltes sowohl längere T1- als auch längere T2-Zeiten.

2.1.2.3 FID- Free induction decay

Wie bereits in 2.1.1.4 beschrieben, wird mittels HF-Impuls sowohl eine Verkürzung des Vektors der Longitudinalmagnetisierung L als auch ein neuer Vektor der Transversalmagnetisierung T induziert.

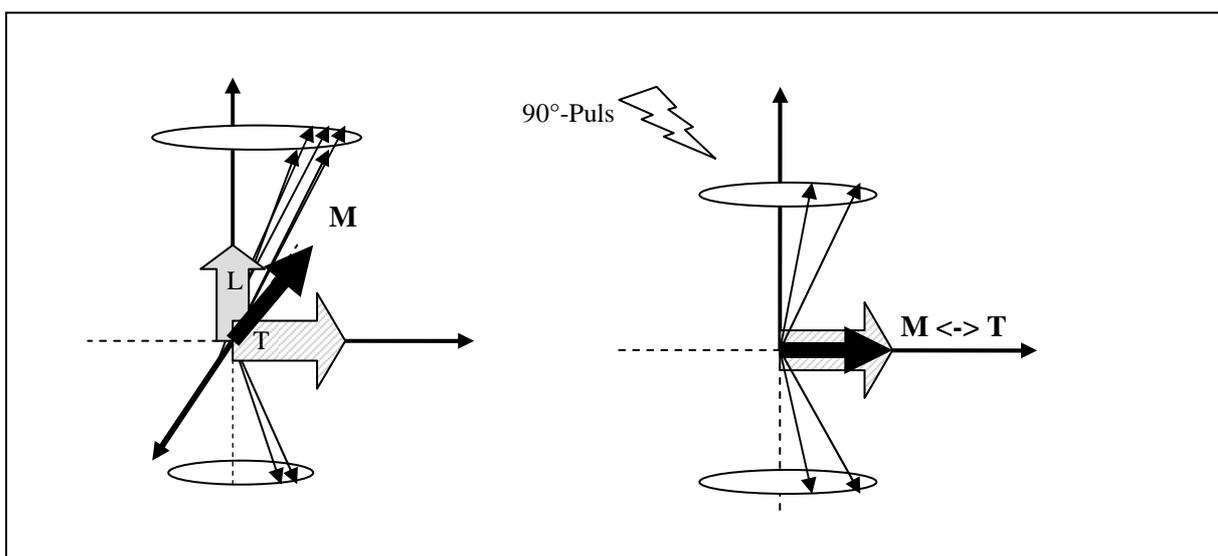


Abbildung 13: links: Aus den Vektoren L und T resultiert der Summenvektor M.
rechts: Ein 90°-HF-Puls induziert einen Summenvektor M, der dem Vektor der Transversalmagnetisierung T entspricht.

In Addition beider Vektoren L und T resultiert ein neuer Summenvektor M, der sich entsprechend der Größe und Richtung von L und T ausrichtet. Er präzediert mit Larmorfrequenz um die Z-Achse bzw. in der X-Y-Ebene.

Sowohl L als auch T verändern sich dabei in Abhängigkeit des eingestrahlteten HF-Impulses. Eine vollständige Eradikation der Longitudinalmagnetisierung L wird beispielsweise mit einem HF-Impuls erreicht, der auch als 90°-Puls bezeichnet wird. Dabei führt die Energieübertragung mittels HF-Impuls zu einer Neutralisierung paralleler und antiparallel ausgerichteter Kräfte, so dass lediglich ein Vektor der Transversalmagnetisierung bestehen bleibt.

In der darauf folgenden Relaxation nimmt der Longitudinalmagnetisierungsvektor L unter Energieabgabe wieder sukzessiv an Größe zu, während der Transversalmagnetisierungsvektor

T nach und nach an Größe verliert. Es resultiert ein sich in Richtung und Größe ständig ändernder Summenvektor, der entsprechend seines jeweiligen Magnetfeldes einen elektrischen Strom induziert. Die unterschiedlichen Stromgrößen werden von einem Spulensystem des MR-Gerätes empfangen und mittels eines Rechnersystems zur Bildrekonstruktion umgewandelt. Mit Abnahme der Transversalmagnetisierung und Zunahme der Longitudinalmagnetisierung bewegt sich der Summenvektor M mit Larmorfrequenz gen Z-Achse. Er präzediert scheinbar in Spiralbewegungen um die Z-Achse auf das Messsystem zu und wieder weg. Daraus resultiert eine sich ständig ändernde, abnehmende Signalintensität, bis der Relaxationsvorgang schließlich beendet ist und kein Signal mehr gemessen werden kann.

Dieser Vorgang wird als „free induction decay“ (FID, Abklingen der freien Induktion) bezeichnet. Das entsprechend gemessene Signal nennt man FID-Signal (siehe Abbildung 14).

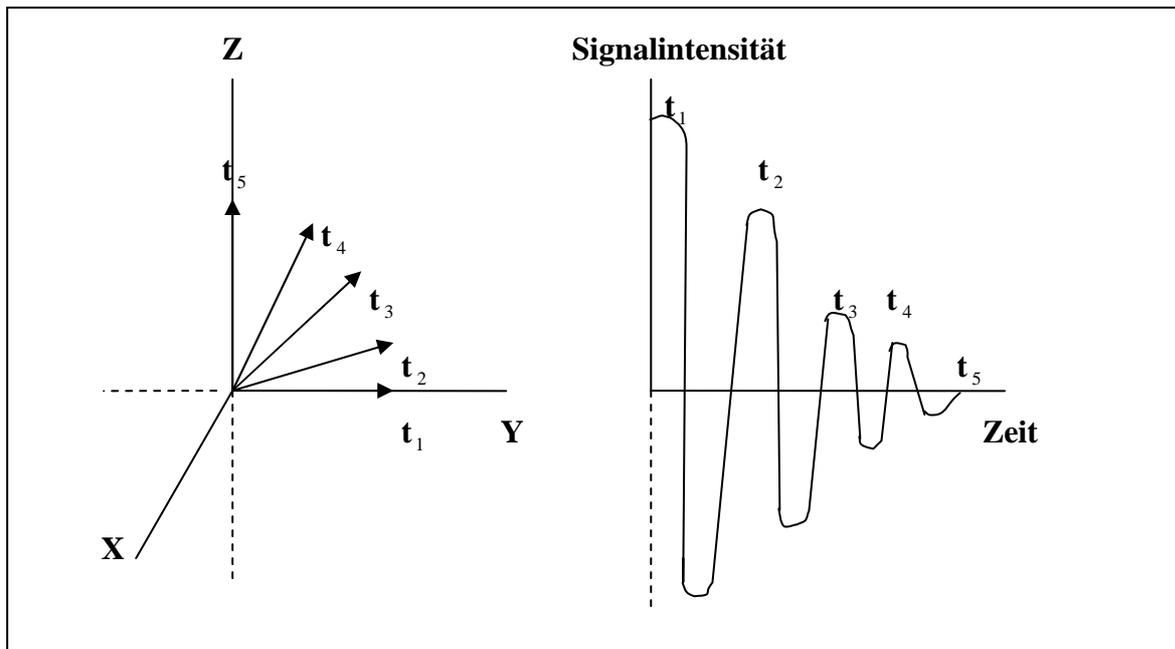


Abbildung 14: links : Darstellung des Summenvektors M zum Zeitpunkt T_1 bis t_5
rechts: FID-Signal (Abklingen der freien Induktion im Verlauf von t_1 bis t_5)

2.1.2.4. Die Bedeutung der Gewebeparameter (T1, T2, PD) und der Sequenzparameter (TR, TE) für die Bildentstehung

Gewebeparameter, Sequenzparameter und Sequenztyp sind für die spätere Bildinterpretation von entscheidender Bedeutung. Die unterschiedlichen Größen bewirken Helligkeitsunterschiede und ermöglichen so später eine Differenzierung der Gewebe, den Bildkontrast.

Als Pulssequenzen (z.B. Spinecho- und Gradientenechosequenzen) bezeichnet man eine repetitive Abfolge von HF-Impulsen. Sie werden mit Hilfe der Sequenzparameter TR (= „time to repeat“) und TE (= „time to echo“) beschrieben. Unter Einsatz unterschiedlicher Impulse dieser Art entstehen verschiedene solcher Abfolgen, sog. (Puls-) Sequenztypen.

Durch mehrmaliges Einstrahlen beispielsweise eines 90° -HF-Impulses mit anschließender Relaxation können Störquellen der späteren Bildinterpretation wie etwa Rauschen eliminiert und so die Bildqualität verbessert werden. Dieser Vorgang wird als „Averaging“ bezeichnet. Die dabei empfangenen Signale werden elektronisch gemittelt. Die Zeit zwischen zwei aufeinander folgenden 90° -Impulsen heißt „repetition time“ oder „time to repeat“ (kurz TR). Sie beschreibt die Zunahme der Longitudinalmagnetisierung bei Longitudinalrelaxation und unter Abnahme der Transversalmagnetisierung.

Der für die radiologische Befunderhebung wichtige Gewebekontrast entsteht durch Signalunterschiede der Gewebe während der Longitudinalrelaxation. Veränderungen der Signalstärke sind daher vorrangig auf verschiedene T1-Werte zurückzuführen. Eine kurze TR (< 500 ms) mit hoher Signaldiskrepanz erlaubt eine bessere Differenzierung der Gewebe, während eine lange TR (> 1500 ms) mit ähnlichen Signalen aus unterschiedlichen Geweben einhergeht.

Die Zeit zwischen dem 90° -HF-Impuls und einem Signal wird als „echo time“ (TE) bezeichnet.

Die T1-Sequenz weist eine kurze TR (400 bis 800 ms) und eine kurze TE (< 30 ms) auf, wohingegen größere TR- (> 2000 ms) und TE-Werte (70 bis 150 ms) kennzeichnend für die T2-Sequenz sind. Gewebe mit kurzen T1-Werten wie Fett, Weichteilgewebe und weiße Hirnsubstanz erscheinen hell (hyperintens), mit langen T1-Werten (z.B. Wasser, Liquor und graue Hirnsubstanz) dunkel (hypointens).

In der T2-Sequenz sind dunkel (hypointens) dargestellte Gewebe wie Knochen, Fett und Weichteilgewebe sowie weiße Hirnsubstanz durch eine kurze T2 charakterisiert. Hell (hyperintens) hingegen erscheinen Gewebe wie graue Hirnsubstanz oder auch Wasser und Liquor. Die längste TR (> 2500 ms) und eine kurze TE (< 30 ms) weist die PD-Gewichtung auf. Während in den Sequenzen T1 und T2 nach langer TR keine Signalunterschiede mehr messbar sind, können diese in der PD-Sequenz noch nachweisbar sein.

Die PD-Gewichtung, auch Spindichte genannt, stellt Gewebe in Abhängigkeit ihrer Protonendichte dar. So erscheinen Gewebe mit hohem Protonenanteil (hoher PD) wie Wasser oder Bindegewebe hell (hyperintens), Knochen oder Luft mit geringer PD hingegen dunkel (hypointens). Entsprechend stellt sich graue Hirnsubstanz hyperintens dar, weiße Hirnsubstanz hypointens und Liquor weist eine mittlere Signalintensität auf.

2.1.2.5 Kontrastmittel

Durch den Einsatz von Kontrastmitteln in der Bildgebung können Gewebeunterschiede stärker hervorgehoben werden. Das am häufigsten verwendete Kontrastmittel in der Magnetresonanztomographie ist Gadolinium, eine paramagnetische Substanz, die unter Bindung des Chelatbildners Diäthylentriaminpentaessigsäure (DTPA) in ihrer Toxizität neutralisiert wird. Paramagnetische Substanzen besitzen die Fähigkeit der Suszeptibilität, d.h. sie bewirken eine Verstärkung oder Abschwächung eines Magnetfelds, wenn sie in dieses eingebracht werden (Suszeptibilität > 0 oder < 0).

Das als Gadolinium-DTPA (Magnevist®, Schering) applizierte MR-Kontrastmittel bewirkt eine Verkürzung von T1 und T2 in seiner Umgebung. Dies führt zu einer Signalverstärkung in der T1-gewichteten Aufnahme, der üblicherweise durchgeführten Sequenz nach KM-Gabe, und zu einer Signalabschwächung in der T2-gewichteten Sequenz.

Intravenös appliziertes Gadolinium-DTPA, das die intakte Blut-Hirn-Schranke nicht passieren kann, lagert sich bei Schrankenstörungen wie z.B. im Rahmen entzündlicher oder maligner Prozesse intrazerebral an, führt dort zu einer Signalverstärkung und ermöglicht so den Nachweis mit hoher Sensitivität. Darüber hinaus gelingt unter KM-Gabe beispielsweise auch die Differenzierung der eigentlichen Läsion von einem möglicherweise vorhandenen Umgebungsödem.

Die im Rahmen radiologischer Untersuchungen auftretenden Nebenwirkungen sind deutlich seltener auf gadoliniumhaltiges Kontrastmittel als auf jodhaltige Röntgenkontrastmittel zurückzuführen. Beispielsweise treten Überempfindlichkeitsreaktionen auf Gadolinium-DTPA Studien zufolge bei etwa 0,17- 2,40 % der Patienten auf. Am häufigsten wird über milde Nebenwirkungen (ungefähr 75-96 %) wie Übelkeit und Erbrechen (40-42 %), gefolgt von Hautausschlägen und Urtikaria (33 %) berichtet (74, 82). Schwere anaphylakoide Verläufe treten bei 0,01 % auf (74, 82). Eine seltene, aber gefürchtete Spätfolge von Gadolinium-DTPA ist die Nierenfibrose.

Andere organspezifische Kontrastmittel sind SPIO, superparamagnetisches Eisenoxid, und Mangan-DPDP, die vor allem in der Diagnostik von Lebererkrankungen und hepatischen Prozessen eingesetzt werden. SPIO reichert sich durch Phagozytose in den gesunden Zellen des Retikuloendothelialen Systems (RES) der Leber an und führt so zu einer T2-Verkürzung. Gesundes Lebergewebe erscheint daher im Vergleich zu pathologischen Läsionen hypointens. Mangan-DPDP, das ausschließlich von gesunden Hepatozyten resorbiert wird, lässt diese hingegen im Vergleich zu Tumorzellen signalverstärkt, hyperintens, erscheinen.

2.1.2.6 Die Spin-Echo-Sequenz

Das am häufigsten verwendete MR-Verfahren beruht auf dem Einsatz der Spin-Echo-Sequenz. Durch Abfolge eines 90° -HF-Impulses und eines 180° -HF-Impulses können externe Magnetfeldschwankungen neutralisiert werden. Der 180° -Impuls führt zu einer Rephasierung der nach dem 90° -Impuls desynchronisierten Protonen. Es resultiert eine Zunahme der Transversalmagnetisierung in den unterschiedlichen Geweben, die in Signalen, den Spin-Echos, unterschiedlicher Intensität gemessen werden kann. Der zeitliche Verlauf der Spin-Echo-Intensitäten wird mit Hilfe der T2-Kurve beschrieben. Ohne Einwirkung des 180° -HF-Impulses, d.h. unter Einfluss sowohl externer als auch interner Magnetfeldinhomogenitäten, resultiert ein zeitnahe stärkerer Abfall der Signalintensitäten. Diese werden durch die T2*-Kurve abgebildet.

2.1.2.7 Die Inversion-Recovery-Sequenz

Ähnlich der Spin-Echo-Sequenz bedient sich auch die Inversion-Recovery-Sequenz eines 90° -Impulses und eines 180° -Impulses. Zunächst wird der Vektor der Longitudinalmagnetisierung L unter Einstrahlung eines 180° -HF-Impulses invertiert. Nach einer Pause, die als Inversion time (Inversionszeit) TI bezeichnet wird und mit einer longitudinalen Relaxation der Gewebe einhergeht, erfolgt die Einstrahlung eines 90° -HF-Impulses. Die resultierende Transversalmagnetisierung erzeugt das zu messende Signal. Sowohl die gewebsspezifischen T1 als auch die Wahl unterschiedlicher TI beeinflussen die Signalintensität eines Gewebes und dadurch den Gewebekontrast. Entsprechend können die Signale bestimmter Gewebe durch geeignete TI vollkommen supprimiert und der Gewebekontrast so verstärkt werden.

2.1.2.8 Die Gradientenechosequenz (111, 119)

Eine weitere Möglichkeit, eine Rephasierung der Protonen ohne Verwendung eines 180° -Pulses zu erreichen, stellt die Verwendung eines Magnetfeldgradienten dar.

An Stelle des 180° -Impulses wird ein zusätzliches inhomogenes Magnetfeld angelegt, das in sich eine abnehmende Feldstärke aufweist (Magnetfeldgradient bzw. Gradientenfeld). Die bereits bestehenden natürlichen internen und externen Magnetfeldinhomogenitäten werden hierdurch verstärkt, es resultiert eine schnellere Dephasierung der Protonen. Der zunächst dephasierende Gradient wird unmittelbar danach in entgegengesetzter Richtung als rephasierender Gradient eingesetzt (Umkehr des Magnetfeldgradienten) und so ein Signal, das Gradienten-Echo, erzeugt.

Im Gegensatz zur Spin-Echo-Sequenz, bei der die Applikation des 180° -Pulses zeitaufwändig ist und so die Repetitionszeit limitiert, ist bei der Gradientenechosequenz auch eine sehr kurze TR möglich. Um bei abnehmender TR nicht gleichzeitig auch immer schwächer werdende Signale zu erhalten, werden bei der Gradientenechosequenz statt des 90° -HF-Pulses Impulse kleinerer Auslenkwinkel (Flippwinkel) gewählt, i.d.R. zwischen 10° und 35° .

Neben der TR minimiert sich durch diese Bedingungen auch die TE und ermöglicht so eine Verringerung der Akquisitionszeit (siehe **2.1.4**) und eine rasche Signalakquisition. Die Gradientenechosequenz gehört daher auch zu den schnellen Sequenzen und wird vorzugsweise bei der dynamischen Mamma-MRT eingesetzt.

2.1.2.9 Festlegung von Schichtebene und Schichtdicke (111)

Um eine bestimmte Schicht zu untersuchen, muss mit Hilfe sog. Gradientenspulen zusätzlich zu dem bestehenden externen Magnetfeld ein zweites induziert werden. Dadurch entsteht ein Gradientenfeld, ein Magnetfeld, das in den einzelnen Körperarealen unterschiedlich stark ist. Die Protonen dieser Körperregionen weisen aufgrund der Magnetfeldunterschiede auch verschiedene Präzessionsfrequenzen auf und werden durch HF-Impulse unterschiedlicher Frequenz angeregt. Ein HF-Impuls besteht zumeist aus einem Frequenzspektrum, der Bandbreite. Diese korreliert mit der Schichtdicke. Je größer ein Frequenzbereich ist, desto dicker ist die entstehende Schicht.

Eine weitere Möglichkeit, die Schichtdicke zu variieren, besteht in der Festlegung der Steilheit des Gradientenfeldes, d.h. der Unterschiede der Feldstärke von einer Körperregion zur gegenüberliegenden (Kopf und Fuß). Je stärker Kopf- und Fußregion in der Feldstärke differieren, desto steiler das Gradientenfeld und desto dünnere Schichten entstehen auch bei un-

veränderter Bandbreite. Gradientenfelder können dem Magnetfeld in beliebiger Richtung überlagert werden, so dass mehrere mögliche Schichten entstehen können. Ein Gradientenfeld, das der Rekonstruktion einer bestimmten Schicht dient, wird auch als Schichtselektionsgradient bezeichnet.

2.1.3 Bildrekonstruktion

Die Bildrekonstruktion erfolgt aus einzelnen MR-Signalen des Körpers, den Resonanzsignalen, als Antwort auf einen HF-Impuls, der aus einer Sendespule emittiert wird. Sie werden mit Hilfe einer Empfängerspule aufgenommen, über ein anschließendes Rechnersystem entsprechend ihrer örtlichen und zeitlichen Auflösung analysiert und schließlich in einzelne Bildelemente umgewandelt.

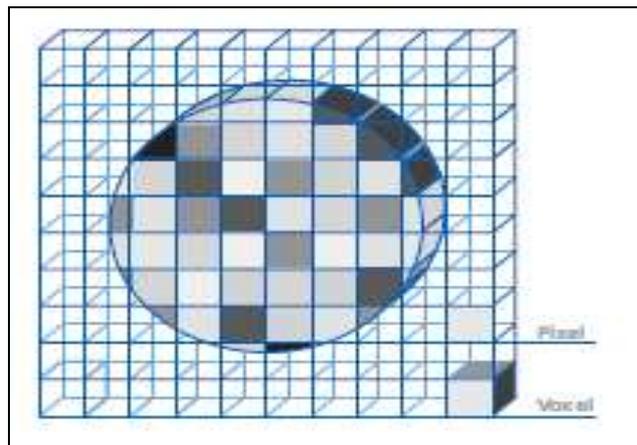


Abbildung 15: Aufbau eines MRT-Bildes (120)

Diese Bildelemente, die im Zweidimensionalen als Pixel (engl. picture elements) bezeichnet werden, sind in einem MR-Bild (siehe Abbildung 15) in einer Bildmatrix angeordnet. Sie repräsentieren die zuvor aufgenommenen Signalintensitäten, die mittels unterschiedlicher Graustufen wiedergegeben werden. Durch Überlagerung bzw. Summation lässt sich ein dreidimensionales Bild, das resultierende Monitorbild, rekonstruieren, dessen Grundstruktur aus entsprechend räumlich orientierten Bildwürfeln, den Voxel, besteht. Ein Voxel ist definiert als Volumeneinheit einer bestimmten Grundfläche und Schichtdicke (52, 102, 111).

$$\text{Voxel} = \text{Pixel} \times \text{Schichtdicke}$$

Die räumliche Auflösung eines MR-Bildes wird maßgeblich von der Schichtdicke d , dem Bildbereich und der Matrixgröße bestimmt. Der zu betrachtende Bildbereich, das Messfeld oder field of view (FOV), beschreibt die Dimensionen des geometrischen Ausschnitts aus der angeregten Schicht, der zur Darstellung kommen soll. Dieser wird anhand einer vorgegebenen Matrixgröße unterteilt, bestehend aus einer frei wählbaren Anzahl von Zeilen multipliziert mit der Anzahl der Spalten, z.B. 256 Zeilen x 256 Spalten.

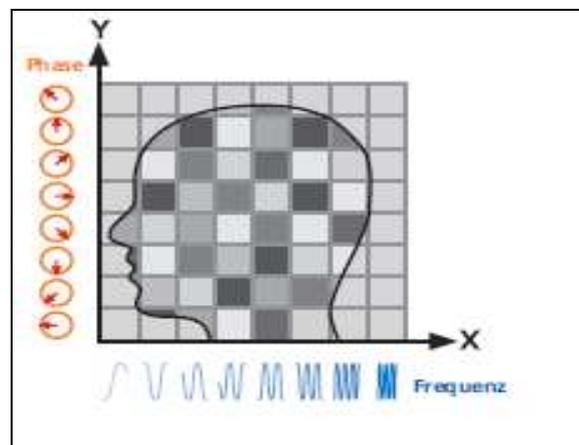


Abbildung 16: phasen- und frequenzabhängige Anordnung (120)

Während die einzelnen Zeilen phasenkodiert sind, d.h. in Einzelschritten gescannt werden, sind die Spalten frequenzabhängig, werden also simultan gescannt. Eine Bildmatrix (siehe Abbildung 16) von 256 x 256 Pixel erfordert 256 Phasenkodierschritte, anders gesagt, der HF-Impuls muss 256-mal eingestrahlt werden. Die verschiedenen Resonanzsignale, die man in jedem Phasenkodierschritt misst, werden in einer Rohdatenmatrix, dem sog. k-Raum, an drei verschiedenen Achsen angeordnet. Dies passiert mit Hilfe der Fourier-Transformation, einem mathematischen Verfahren, das sowohl die einzelnen Frequenzen als auch Phasen eines Spektrums wieder herausfiltern kann. Eine erste Fourier-Transformation führt zur Zuordnung der Signale entlang der Richtung des Frequenzcodiergradienten (X-Achse). Jedes dieser Signale weist aufgrund unterschiedlicher Phasencodierung eine andere Phasenmodulation auf. Durch eine zweite Fourier-Transformation in Phasencodierichtung (Y-Achse) entsteht

schließlich ein Bild mit rein räumlicher Information. Wird ein zweiter Phasencodiergradient (Z-Achse) hinzugefügt, erhält man eine dreidimensionale Darstellung (3D-MR-Tomographie) (118). Anschließend errechnet sich - wieder mit Hilfe der Fourier-Transformation - aus der Dateninformation des k-Raums eine relative Signalintensität für jedes Voxel, die in Grauwerten wiedergegeben wird. Jeder Grauwert entspricht der Stärke des HF-Signals, das aus dem jeweiligen Voxel empfangen wurde. Es entsteht ein interpretierbares MR-Bild.

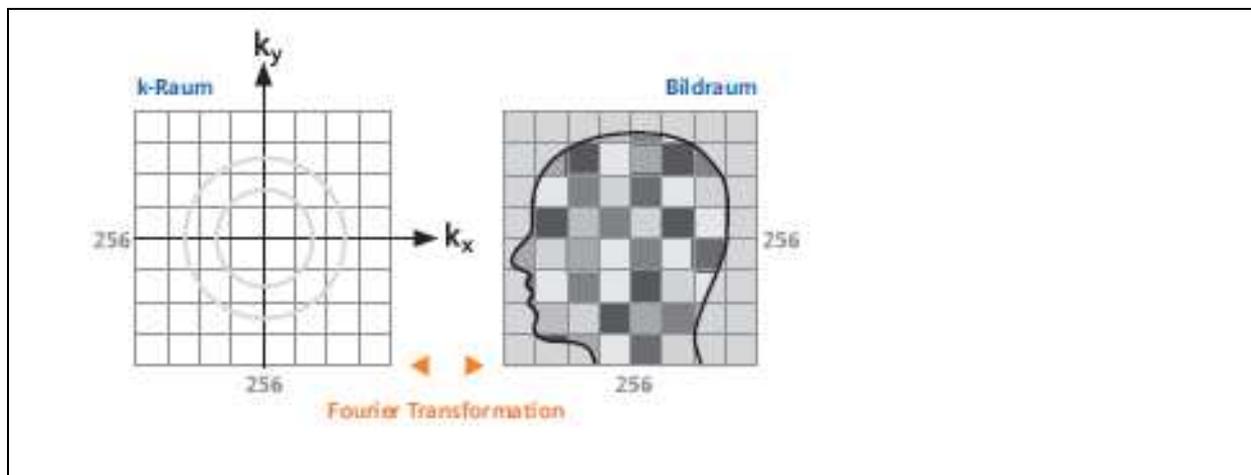


Abbildung 17: vom k-Raum zum Bild - die Fourier-Transformation (120)

2.1.4 Parameter der Bildqualität

Im Rahmen der MR-Bildgebung gilt es neben der Vermeidung von Störquellen, den Artefakten (siehe 2.2.2.5), auch andere Parameter zu beachten, die die Bildqualität maßgeblich beeinflussen. Dazu gehören neben der Wahl des FOV auch die Angabe der Signal-to-noise ratio (SNR) und der in-plane-Auflösung. Letztere wird als Verhältnis des FOV zur Matrixgröße definiert. Sie sollte im Idealfall nicht mehr als 1 mm betragen (4, 145).

Rauschsignale, die durch Bewegungen geladener Teilchen im Körper oder aufgrund kleiner Unregelmäßigkeiten in der Messelektronik entstehen, überlagern sich mit dem eigentlich zu messenden Signal, dem Nutzsignal. Sie mindern die Bildqualität. Charakterisiert wird diese

Eigenschaft durch die Signal-to-noise ratio (SNR), einem Maß der Bildqualität. Sie setzt Nutz- und Rauschsignale zueinander in Relation.

$$\text{SNR} = \frac{\text{Nutzsiganalleistung}}{\text{Rauschsignalleistung}} \quad (122)$$

Eine möglichst hohe SNR kann durch eine Erhöhung der Feldstärke B_0 , durch Verwendung sog. Oberflächenspulen - dies entspricht einer Verringerung des Abstands zwischen Signalquelle und -empfänger, aber auch durch entsprechend oftmalig wiederholte Messungen erreicht werden. Umgekehrt geht die Auswahl einer hohen räumlichen Auflösung zu Lasten der Bildqualität. Je größer die Anzahl der zu messenden Raumelemente und je geringer die Schichtdicke d - optimale Schichtdicken betragen 3 mm oder weniger (4) -, desto geringer die SNR.

Insgesamt gilt Folgendes: „Das SNR ist proportional zum Quadrat des Bildbereichs, unter der Annahme, dass die Matrixgröße konstant gehalten wird. Diese Tatsache ergibt sich aus dem linearen Zusammenhang zwischen SNR und der Anzahl der Protonen in einem Raumelement (89).“ Zu berücksichtigen bleibt jedoch, dass mit der SNR oftmals auch die benötigte Untersuchungszeit, die Akquisitionszeit (engl. aquisition time, a.t.) steigt. Sie wird beschrieben als Funktion der Anzahl phasenkodierter Zeilen N , der Anzahl der Einzelmessungen N_{ex} sowie der TR.

$$\text{a.t.} = \text{TR} \times N \times N_{\text{ex}} \quad (111)$$

Die Guidelines des American College of Radiology (ACR) empfehlen, die a.t. betreffend, Folgendes: neben der Bildgebung vor KM-Gabe eine erneute Aufnahme nach höchstens fünf Minuten nach Bolusgabe und im Falle der Diagnostik kinetischer Prozesse Aufnahmen in Abständen von drei Minuten oder weniger (4).

2.2 Die Mamma-MRT

Den internationalen Empfehlungen gemäß sollte die Mamma-MRT stets in Zusammenschau mit klinischen, mammographischen und sonographischen Befunden beurteilt werden (4, 98). Zudem sollte sie nur in Kliniken und Zentren durchgeführt werden, die selbst oder deren Kooperationspartner die Möglichkeit einer MRT-gestützten stereotaktischen Biopsie anbieten (82).

2.2.1 Technische Voraussetzungen

Für eine optimale, qualitativ-hochwertige Bildgebung, die den geforderten Standards entspricht, ist neben der Wahl adäquater Untersuchungsparameter (Sequenz, Stärke des Magnetfelds und der Schichtdicke sowie eine suffiziente Fettsuppression usw.; siehe **2.1.2.** und **2.2.2**) auch die Verwendung einer geeigneten Spule und die optimale Patientenlagerung (siehe Abbildung 18) von Bedeutung. Im Rahmen der Mammadiagnostik findet in der Regel eine meist bilaterale Oberflächenspule Anwendung, die eine Lagerung der Patientin auf dem Bauch ermöglicht und so atmungsbedingte Artefakte vermeiden lässt. Dem Auftreten anderer patientenbedingter Bewegungsartefakte lässt sich vorbeugen, indem eine genaue Positionierung der Mammae in vorgegebene Lagerungsschalen unter ausreichender, jedoch nicht zu starker Kompression erfolgt, welche zu neuen Störeinflüssen führen und die Kontrastmittelaufnahme in die Mammae behindern kann. Die Arme der Patientin sollten seitlich oder über dem Kopf positioniert werden (59, 101).

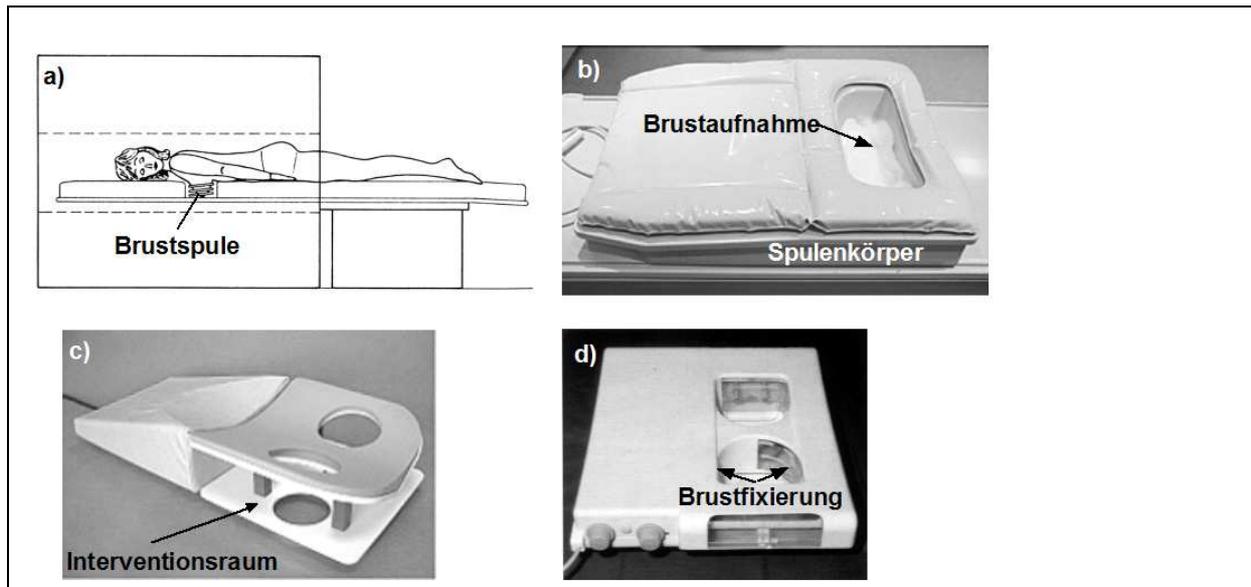


Abbildung 18: a) Prinzip der Lagerung in Bauchlage, b) und d) verschiedene Brustspulen, c) mit Interventionsraum (54)

Die bilaterale Aufnahmetechnik erlaubt die Beurteilung von Symmetrie bzw. Asymmetrie des Brustgewebes und senkt außerdem den Anteil falsch-positiver Befunde. Bei positiver Anamnese eines Mammakarzinoms werden mit Hilfe dieser Technik in 20% aller Fälle Zweitbefunde detektiert. Bei etwa 50% davon wird ipsilateral, in 3-5% der Fälle auch kontralateral ein weiterer maligner Herd gefunden (101). Multizeilen-Spulen, sog. phased-array Spulen, enthalten eine größere Anzahl von Spulenelementen und sollen so das Signal-Rausch-Verhältnis und damit die Sensitivität verbessern. Sie ermöglichen zudem die parallele Aufnahmetechnik, d.h. eine simultane bilaterale Bilderfassung. Im Vergleich zur Verwendung konventioneller Verfahren kann mit der parallelen Aufnahmetechnik die Akquisitionszeit um bis zu 50 % reduziert werden, ein Aspekt, der vor allem für die dynamische Mamma-MRT von erheblicher Bedeutung ist (59, 69).

2.2.2 Untersuchungsmethoden und –parameter der Mamma-MRT

2.2.2.1 T1 – gewichtete Sequenzen mit und ohne Kontrastmittel

Der Einsatz der MRT im Rahmen der bildgebenden Diagnostik liefert neben einer rein anatomisch-morphologischen Darstellung der Mammæ, wie sie auch durch Sonographie und Mammographie möglich ist, Informationen über die Durchblutung des Gewebes. Nativaufnahmen der Brust im Mamma-MRT sind im Rahmen der Dignitätsbewertung eher von unter-

geordneter Bedeutung (82) und finden allenfalls Anwendung bei der Beurteilung von Brustprothesen, etwa bei Verdacht auf Prothesenmigration oder –defekte (4, 30). Von höherer diagnostischer Relevanz ist die Untersuchung in einer Sequenz von Aufnahmen nach definierten Zeitabständen vor und nach Kontrastmittelgabe, die den zeitlichen Verlauf der Kontrastmittelanflutung anzeigen. Diese Technik wird daher auch dynamische, d.h. kontrastverstärkte MRT genannt und zeichnet sich durch eine hohe differentialdiagnostische Aussagekraft aus (103). Beschrieben werden Parameter wie die Gewebepfusion und die Kontrastmittelaufnahme, das Enhancement, mit Kontrastmittelintensität, -dynamik, -form sowie die Dynamik der Kontrastmittelabgabe und die Morphologie der Läsionen (30). Sie ermöglichen es so z.B., maligne und benigne Brustläsionen voneinander zu differenzieren oder malignes Gewebe mit Hilfe von Mehrphasenaufnahmen von physiologischem Gewebe abzugrenzen (69). Für Gewebe, das im MRT kein Enhancement aufweist, kann zudem ein Mammakarzinom mit einer Sicherheit von 88 % ausgeschlossen werden (negativer Vorhersagewert) (115). Zu beachten bleibt jedoch, dass etwa 1% aller invasiven Karzinome kein Enhancement aufweisen. Entscheidend für eine genaue Abgrenzung und um Fehlinterpretationen durch Kontrastmittelanreicherung in physiologischem Gewebe zu vermeiden, erscheint jedoch die Durchführung in der geeigneten Zyklusphase erforderlich, idealerweise zwischen dem fünften und zwölften Tag (82).

2.2.2.2 T2 -gewichtete Sequenzen

Von nachrangiger, aber nicht minderer Bedeutung ist der Einsatz T2 -gewichteter Sequenzen in der Mamma-Diagnostik. Sie finden Verwendung bei der differentialdiagnostischen Beurteilung, insbesondere zur Abgrenzung benigner von malignen Prozessen. Gutartige Läsionen, vor allem mit hohem Wassergehalt wie Zysten oder myxoide Fibroadenome, zeichnen sich durch eine hohe Signalintensität aus. Sie erscheinen hyperintens in T2 (82).

Dem entgegen zeigen sich invasive Karzinome aufgrund einer oftmals überschießenden Bindegewebsvermehrung (desmoplastische Reaktion) hypointens zum umgebenden Drüsenparenchym (7).

Die eigentliche Beurteilung der Größe bzw. Ausdehnung einer Läsion gelingt, wie bereits zuvor beschrieben, jedoch besser und mit höherer Sensitivität in dynamischen T1 – Sequenzen.

2.2.2.3 Notwendigkeit und Möglichkeiten der Fettsuppression (69, 78)

Ein wichtiger Bestandteil im Rahmen der dynamischen Mamma-MRT ist der Einsatz der Fettunterdrückung, der Fettsuppression. Erst dadurch wird eine Differenzierung kontrastmittelaufnehmender Areale vom umliegenden Fettgewebe möglich. Anderenfalls verhielten sich beide Areale isointens zueinander.

Prinzipiell stehen zwei verschiedene Verfahren der Fettsuppression zur Wahl. Neben einer aktiven Fettsuppression besteht die Möglichkeit der Subtraktion einer vorangegangenen Nativaufnahme. Erstere erfolgt durch Einbringung zusätzlicher Radiofrequenzimpulse in Form vom chemical shift selective saturation (CHESS) oder short-tau inversion recovery (STIR) sowie durch zusätzliche Anregung wasserhaltiger Substrate. Da dies jedoch zusätzliche Akquisitionszeit beansprucht, die für eine möglichst hohe Sensitivität nicht mehr als 120 s betragen sollte (siehe **2.2.2.4**), ist die Fettsaturation im Rahmen der dynamischen MRT von untergeordneter Bedeutung. Zudem ist die aktive Fettsuppression anfällig gegenüber Magnetfeldinhomogenitäten, die jedoch z.B. aufgrund des Anspruchs der bilateralen Aufnahmen mit einem großen FOV kaum eliminierbar sind. Die Fettsuppression sollte daher nur bei unilateralen Aufnahmen mit kleinem FOV und ohne Kontrastmittelgabe erfolgen.

Die Fettsubtraktion, die weder Störeinflüssen durch Magnetfeldinhomogenitäten unterliegt noch zu einer Verlängerung der Akquisitionszeit führt, ist die gängige Methode der Fettunterdrückung in dynamischen Untersuchungen und wird zudem auch gerne in Ergänzung zur aktiven Fettsuppression eingesetzt. Letztere wird notwendig, wenn sich Gewebe unter Fettsaturation bereits vor Kontrastmittelapplikation hyperintens darstellt, so z.B. gefüllte Milchgänge oder proteinhaltige Zysten.

Der Nachteil der Fettsubtraktion besteht in der Anfälligkeit gegenüber Bewegungsartefakten, die mit hoher örtlicher Auflösung zunehmend auftreten.

2.2.2.4 Zeitliche und örtliche Auflösung

Während kanzeröse Veränderungen frühzeitig Kontrastmittel aufnehmen, es aber auch schnell wieder abflutet, reichert sich Kontrastmittel in gesundem Brustdrüsengewebe später und zeitlich versetzt an. Eine ideale Distinktion der Gewebe gelingt in den frühen Phasen, also etwa 60 bis 120 s nach Kontrastmittelinjektion, und erlaubt es dabei auch, feine morphologische Details wie z.B. Spikulae darzustellen (69). Eine dabei ideale örtliche Auflösung erreicht man bei unilateralen Aufnahmen (FOV, 180-200 mm) in 256 x 256 Pixel sowie bei bilateraler

Bildgebung in 512 x 512 Pixel (FOV 320-350 mm). Es resultiert dabei eine Pixelgröße von 0,5 x 0,5 mm bis 0,8 x 0,8 mm im Durchmesser und 1 bis 3 mm Dicke (69).

2.2.2.5 Artefakte in der Mamma-MRT

Im Rahmen der MRT-Untersuchung können sowohl technisch- als auch patientenbedingte Artefakte entstehen, welche die Bildinterpretation erschweren und unter Umständen zu falsch positiven oder falsch negativen Ergebnissen führen.

Insbesondere die Mamma-MRT erfordert eine gute örtliche Auflösung und vor allem eine schnelle Durchführung der dynamischen Sequenzen, welche durch die Berechnung von Subtraktionsaufnahmen erreicht werden kann.

Für die Vermeidung technisch bedingter Artefakte sind folgende Faktoren von entscheidender Bedeutung: die Wahl des FOV, der Spulentyp, die Technik der Fettsuppression und eine eindeutige Ortskodierung (46).

Patientenbedingte Artefakte entstehen durch falsche Lagerung der Patientin, durch metallhaltige Gegenstände am Körper bzw. in der Umgebung des Patienten oder als Bewegungs- und Flussartefakte (46). Störeinflüsse im Rahmen falscher Lagerung können durch die falsche Positionierung der Brust mit zu starker oder zu geringer Kompression auftreten, aber z.B. auch durch den Habitus des Patienten bedingt sein (Übergewicht, Kyphose oder andere Haltungsschwierigkeiten) (22, 46). Bewegt sich der Patient während der Aufnahme, spricht man von Artefakten durch eine nicht-physiologische Bewegung (91). Zu ähnlich negativen Effekten führen physiologische Bewegungen (91). Fluss- bzw. Pulsationsartefakte sind auf lokale Signaländerungen während der Messung zurückzuführen. Sie entstehen in Blutgefäßen, Pleuraflüssigkeit oder sind durch Atmung und Darmperistaltik bedingt. Wird beispielsweise nach Einstrahlung eines HF-Impulses auf einen Gefäßquerschnitt ein Bildsignal aufgezeichnet, hat das angeregte Blut das zu untersuchende Areal i.d.R. bereits verlassen. Aus dem zuvor angeregten Querschnitt wird kein Signal registriert, es erscheint schwarz. Dieses Phänomen wird als „Flow void“- Phänomen bezeichnet (111).

Durch den pulsatilen Blutstrom kommt es zu periodischen Signalveränderungen, die sich in transversalen Aufnahmen als Geisterbilder (engl. ghosting) der großen Gefäße zeigen. Jedoch kann durch die entsprechende Wahl der Phasenkodierrichtung, in der Mamma-MRT links-rechts, eine Projektion beispielsweise von Pulsationsartefakten des Herzens auf die Axilla anstatt auf das zu untersuchende Drüsenparenchym erreicht werden.

Demgegenüber entstehen sog. Verschmierungsartefakte bei nichtperiodischen Signalveränderungen, wie turbulentem Blutstrom oder Augenbewegungen (121).

Metallhaltige Gegenstände (Nickel, Eisen, Kobalt) am Körper des Patienten, die keine absolute Kontraindikation für die MRT-Untersuchung durch Risiko der Dislokation oder der Funktionsstörung (Herzschrittmacher, Cochleaimplantate) darstellen, oder sich in unmittelbarer Umgebung des Patienten befinden, können zu schweren Magnetfeldinhomogenitäten führen. Durch Sternalcerclagen, künstliche Herzklappen, Biopsieclips, aber auch Granatsplitter oder Schmuck kann die Interpretationsfähigkeit der Bildgebung negativ beeinflusst werden (22, 102).

2.2.3 Befunde in der Mamma- MRT

Der Einsatz der dynamischen Mamma-MRT verspricht eine Darstellung und Differenzierung morphologischer Läsionen mit höchster Sensitivität, jedoch geringer Spezifität. Das American College of Radiology (ACR), das bereits international anerkannte Richtlinien für die Erhebung von Mammographiebefunden, die Breast Imaging Report and Data System-Klassifikation (BIRADS) veröffentlichte, entschloss sich aus diesem Grund 2003 dazu, analog eine „ACR BI-RADS®–MRI Lexicon Classification Form“ herauszugeben (5) (siehe Anhang 7.1 und Abbildung 19). Diese soll eine Standardisierung der Interpretation von Mamma-MRT-Bildern ermöglichen. Durch die einheitliche Terminologie soll eine bessere Vergleichbarkeit und damit eine Qualitätssteigerung der Befundung erreicht werden. Die „ACR BI-RADS®–MRI Lexicon Classification Form“ konnte sich jedoch bislang nicht als internationale Bezugsquelle durchsetzen. So fehlen bis heute einheitliche Standardprotokolle zur Durchführung und Beurteilung von MRT-Aufnahmen der Brust (69, 113).

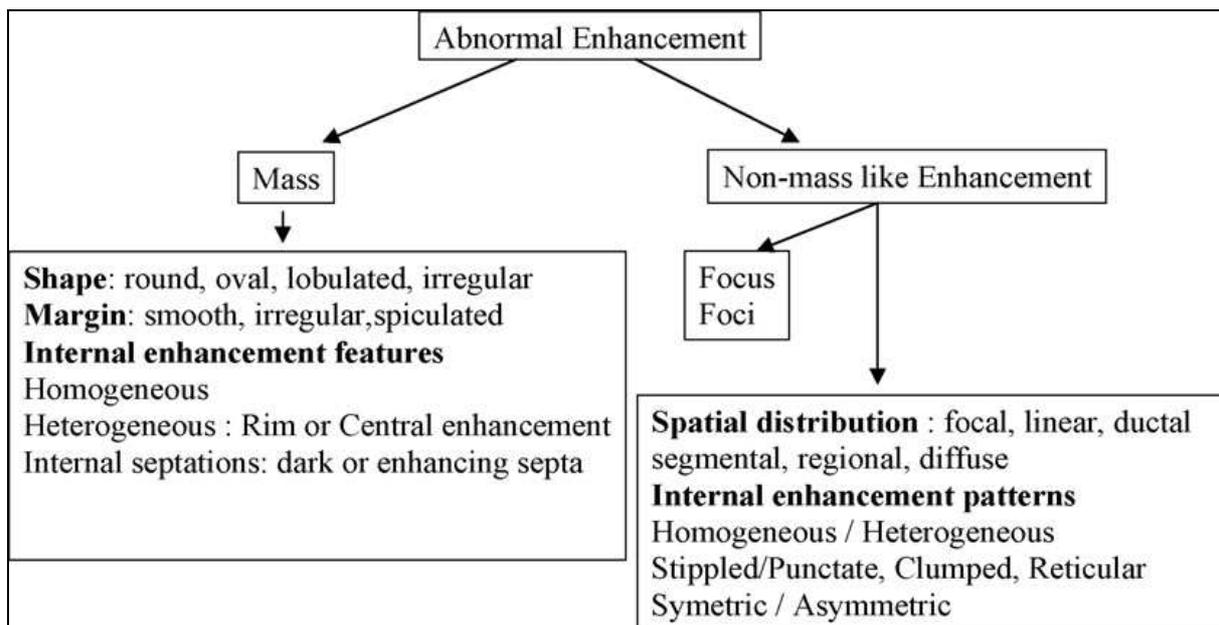


Abbildung 19: MR-morphologische Beschreibung gemäß BIRADS (133)

Im BIRADS wird primär die Kontrastmittelaufnahme einer detektierten Läsion im Vergleich zum physiologischen Brustgewebe beurteilt. Als „abnormal enhancement“ wird jede Kontrastmittelaufnahme bezeichnet, die sich nicht isointens, sondern hyper- oder hypointens zum normalen Drüsengewebe verhält.

Danach wird zunächst die Morphologie der Läsion genauer beschrieben als Raumforderung („mass“) oder nicht-raumfordernde Struktur („non-mass like enhancement“). Eine Raumforderung ist ein dreidimensionaler Herd mit konvexem Randsaum, der die umgebenden Strukturen verdrängt. Sie wird ihrer Form (rund, oval, lobulär, irregulär), ihres Randsaums (glatt, irregulär oder mit Spikulae) und des Enhancements (homo- oder heterogen, zentrales oder randständiges/peripheres Enhancement, mit/ohne (nicht-) kontrastmittelaufnehmende/r Septierung) nach beschrieben. Im Gegensatz dazu steht der nicht-raumfordernde Prozess, z.B. der Fokus, eine i.d.R. als nicht suspekt erachtete Läsion mit einem Durchmesser kleiner als 5 mm. Nicht-raumfordernde Prozesse werden anhand des Verteilungsmusters des Kontrastmittels (diffus, segmental, duktal, linear, usw.) und ihrer Innenarchitektur (homo- oder heterogen, retikulär, getüpfelt, gruppiert usw.) charakterisiert.

Im Anschluss daran sollen Kriterien der Symmetrie und des Vorhandenseins von z.B. Veränderungen der Haut, der Brustwarze oder das Auftreten von Ödemen, Zysten usw. geprüft werden (5).

Das Enhancement wird auch im zeitlichen Verlauf, d.h. als Kinetik beschrieben und graphisch dargestellt (siehe Abbildung 20)

Dabei gilt:

$$\text{Zunahme der Signalintensität nach KM-Gabe} = \frac{(SI_{\text{post}} - SI_{\text{pre}}) \times 100\%}{SI_{\text{pre}}} \quad (71)$$

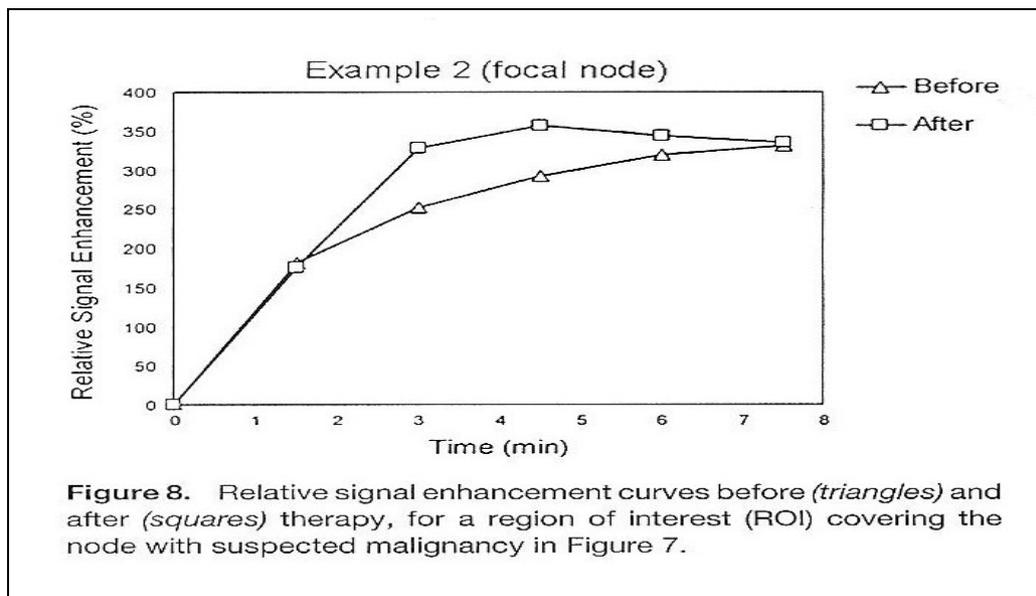


Abbildung 20 (113)

2.2.3.1 Benigne Befunde in der Mamma-MRT (81)

Morphologische Kriterien, die auf die Benignität einer Läsion hinweisen, sind folgende:

glatte Begrenzung, Läsionen mit nur gering-Kontrastmittel-aufnehmenden Septen oder lobuläre Strukturen ohne oder mit nur geringem Enhancement. Bei fehlender Kontrastmittelaufnahme kann in 88-96 % ein malignes Ereignis ausgeschlossen werden. Umgekehrt gibt es jedoch viele gutartige Läsionen, einschließlich des physiologischen Brustgewebes, die ein Enhancement aufweisen können, so dass eine Kontrastmittelaufnahme nicht automatisch mit einem malignen Prozess assoziiert sein muss.

2.2.3.1.1 Das Fibroadenom

Das Fibroadenom ist der häufigste gutartige Tumor der weiblichen Brust epithelial-mesenchymalen Ursprungs und tritt zumeist bei Frauen vor dem 30. Lebensjahr auf. Er besteht aus proliferierten Drüsen in bindegewebigem Stroma und wird selten größer als 10 cm (31, 48). Es werden Subtypen des Fibroadenoms unterschieden, entweder anhand ihres Wachstumsmusters oder anhand ihres bindegewebigen Anteils. Letztere können mit Hilfe der Kontrastmittel-Kinetik kernspintomographisch differenziert werden. Das fibrotische Fibroadenom zeigt beispielsweise kein oder nur ein mildes Enhancement. Das myxoide Fibroadenom mit einem hohen wasserbindenden, nicht-fibrotischen Anteil weist hingegen ein über die Maßen hohes Enhancement auf, stärker als jenes der Karzinome (48). MR-morphologisch präsentiert sich das Fibroadenom als Raumforderung runder, ovaler oder lobulierter Gestalt und mit glatter Begrenzung. Auf frühen Postkontrastmittelaufnahmen kann es jedoch auch als irregulär geformte Läsion mit unregelmäßiger Begrenzung erscheinen, so dass für die Diagnosestellung auch stets die späten Postkontrastmittelaufnahmen herangezogen werden sollten. Die Binnenstruktur gestaltet sich in der Regel homogen oder auch mit gering kontrastmittelaufnehmenden Septierungen, die besonders spezifisch für das Fibroadenom sein sollen (71). Eine ähnliche Kinetik wie die der Fibroadenome, die in 80 % durch einen geringen Anstieg der Signalintensität, einen monophasischen Verlauf der Signal-zu-Zeit-Kurve und einem späten Kontrastmittelabfluten gekennzeichnet ist, weisen nur 11 % der invasiven Karzinome auf (48).

2.2.3.1.2 Die Mastopathie

Unter dem Begriff der Mastopathie, auch Mammadysplasie, versteht man eine auf dem Boden einer hormonellen Dysregulation bestehende Proliferation des Drüsenparenchyms und den damit assoziierten nicht neoplastischen Umbau. Sie gilt als die häufigste gutartige Veränderung der Brust. Nahezu die Hälfte aller Frauen betreffend, tritt sie bevorzugt zwischen dem 30. und 50. Lebensjahr und zumeist bilateral auf (43, 128).

Histologisch imponiert die Mastopathie als Adenose (Proliferation von Gangsegmenten, Drüsenendstücken und Myoepithelzellen), Hyalinose (Drüsenkörper ist mit Hyalin durchsetzt.), Papillomatose (intraduktale Wucherung) oder Epitheliose (Proliferation des Gangepithels), jeweils mit Duktektasien, Zystenbildung und Fibrosierungen (43, 128).

Die Klassifikation der Mastopathie erfolgt nach Prechtel (1972) in drei Schweregraden und ist von prognostischer Relevanz:

Klassifikation der Mastopathie in Schweregraden nach Prechtel (43, 128).		
Grad I (ca. 70 %)	einfache Mastopathie: fibröse und fibrozystische Mastopathie ohne Epithelproliferation	kein Entartungsrisiko
Grad II (ca. 20 %)	einfach proliferierende Mastopathie: reguläre Epithelproliferationen. Hierzu zählen Adenose, sklerosierende Adenose, Epitheliose und Papillomatose.	Entartungsrisiko erhöht
Grad III (ca. 10 %)	atypisch proliferierende Mastopathie: mit atypischen Epithelproliferationen, allerdings nicht die für ein Carcinoma in situ typischen Läsionen	Entartungsrisiko etwa 3-4 %.

Tabelle 9

Kernspintomographisch lassen sich die einzelnen Schweregrade jedoch nicht differenzieren. Kontrastmittelabsorbierend ist vor allem proliferierendes Epithelgewebe. Zelluläre Atypien (Prechtel Grad III) lassen sich aber von einfach proliferierendem Epithelgewebe (Prechtel Grad II) nicht unterscheiden. Dennoch stellt die Mastopathie eine wichtige Differentialdiagnose zum duktalem Carcinoma in situ dar und kann von ihm mit Hilfe der Mamma-MRT abgegrenzt werden. Typische MR-morphologische Zeichen der Mastopathie sind eine nicht-raumfordernde fokale Gestalt, die meist symmetrisch und diffus angeordnet ist, mit monophasischem Enhancement-zu-Zeit-Verlauf (48, 69).

2.2.3.1.3 Der Phylloides tumor, Keloide und hypertrophe Narben

Als Phylloides tumor wird eine Gruppe fibroepithelialer Neoplasien uneinheitlicher Dignität bezeichnet, die mit weniger als 1 % der Brusttumore vertreten ist. Er manifestiert sich durchschnittlich um das 45. Lebensjahr mit einer Häufung in lateinamerikanischen und asiatischen Völkern. Während gutartige Phylloides tumore klinisch, radiologisch und zytologisch nur schwer von Fibroadenomen zu unterscheiden sind, weisen bösartige Phylloides tumoren die für Malignität typischen Kennzeichen, ein schnelles, invasives Wachstum und den Hang zur Metastasierung, auf. Letztere zeigen sich mannigfaltig im MRT. Studien zu Folge können sich maligne Phylloides tumoren einerseits durch zystische Veränderungen mit irregulärer Begrenzung, hyperintensem Signal in T1 und hypo- oder isointensem Signal in T2 präsentieren. Andererseits weisen sie zum Teil auch hohe Signalintensitäten in T2-gewichteten Sequenzen auf. Dies ist wahrscheinlich auf den zunehmenden Anteil liposarkomartigen Gewebes, gepaart mit dem Überfluss an myxoiden Strukturen, zurückzuführen (94, 110). Da der Phylloides tumor stets benigne wie maligne Anteile aufweisen kann, erfolgt nach der bioptischen Diagnosesicherung obligat die Exzision in toto.

Keloide und hypertrophe Narben sind Prozesse fibroblastischer Proliferation, die reaktiv auf eine Verletzung oder Operation folgen, jedoch überschießend verlaufen. Darüber hinaus können Keloide auch als sog. Spontankeloide auftreten. Während sich jedoch hypertrophe Narben auf das ursprüngliche Wundgebiet beschränken, respektiert das Keloid diese Grenzen nicht und dehnt sich über die eigentlichen Wundränder ins gesunde Hautareal aus.

MR-morphologisch präsentiert sich das Keloid mit kurzen T2-Relaxationszeiten, die auf den hohen Anteil an Kollagen, vor allem Typ I-Kollagen, zurückzuführen sind (26). Eine exakte Differenzierung von Narbenrezidiven ist kernspintomographisch nach etwa sechs Monaten

nach Operation bzw. zwölf Monaten nach Radiatio möglich. Narben weisen nach diesem Zeitraum kein KM-Enhancement mehr auf.

2.2.3.2 Maligne Befunde in der Mamma-MRT

Für die Dignitätsbeurteilung werden die Morphologie und die KM-Dynamik herangezogen. In Bezug auf die Morphologie hat insbesondere Beurteilung der Randbegrenzung einen erhöhten Stellenwert. Irregulär oder spikuliert geformte Läsionen dienen in 84 bis 91 % der Fälle der richtigen Diagnosestellung (positiver prädiktiver Wert = PPV). Ein peripheres, kranzförmiges Enhancement spricht in 84 % der Fälle (PPV) für die Diagnose Brustkrebs (81).

In der dynamischen MRT-Untersuchung ist eine starke Kontrastmittelanreicherung ein bis zwei Minuten nach Injektion in 85-90 % aller Fälle, gefolgt von einem rapiden „Washout“ in etwa 50 % aller Fälle charakteristisch für maligne Läsionen (48). Darunter versteht man eine sich im Vergleich zum Zentrum der Läsion hypointens darstellende Zone in der Peripherie. Während das Enhancement der Außenzone nach anfänglichem frühem Anstieg wieder zurückgeht, zeigt das Zentrum einer malignitätsverdächtigen Läsion einen stete Signalzunahme mit anschließendem Plateau. Das Washout-Sign hat eine Spezifität von 87 % und Sensitivität von 57 % für die Detektion des Mammakarzinoms (73). Zurückzuführen ist dieses Phänomen vermutlich auf die Bildung arteriovenöser Anastomosen im Tumorgewebe.

Andere Kriterien, die einen Anhalt für Malignität bieten, sind ein heterogenes Enhancement sowie kontrastmittelaufnehmende Septen. Dennoch maskieren sich etwa 10 % aller Karzinome, vor allem das lobuläre und medulläre Mammakarzinom sowie Metastasen, und zeigen ein für benigne Läsionen charakteristisches, langsam zunehmendes Enhancement (48).

2.2.3.2.1 Duktales Carcinoma in situ (DCIS)

Das Duktales Carcinoma in situ ist eine Entität sich molekulargenetisch, histologisch und klinisch unterschiedlich verhaltender Tumore mit drei Malignitätsgraden. Radiologisch gelingt der Nachweis kernspintomographisch mit höherer Sensitivität als in der Mammographie (71). Einerseits zeigt sich ein großer Anteil der DCIS nicht durch die mammographisch fassbaren Mikroverkalkungen und bleibt daher z.B. im Screening unentdeckt. Andererseits detektiert das MRT auch Tumoren der kontralateralen Brust, dabei in etwa 50 % der Fälle DCIS (13).

Studien zufolge zeigt sich das DCIS MR-morphologisch in Abhängigkeit der Vaskularisierung mit Enhancement unterschiedlicher Stärke und Form in 70-83 %. Etwa 10-26 % der unter-

suchten Fälle zeigen eine fokale, raumfordernde und nicht-raumfordernde Struktur, 43-60 % eine segmentale Kontrastmittelaufnahme und etwa 30 % ein lineares Enhancement. In den übrigen 17-30 % lässt sich keine Kontrastmittelaufnahme nachweisen (48, 71). Dies sind zu etwa 20 % low-grade DCIS, während etwa 2 % aller high-grade DCIS okkult bleiben (67). Dafür spricht auch, dass mammographisch nachweisbare DCIS-Tumore ohne MR-morphologisches Korrelat nur ein sehr geringeres Progressionsrisiko tragen sollen (67).

2.2.3.2.2 Invasive Karzinome: Invasives duktales und invasives lobuläres Karzinom

Invasive Mammakarzinome imponieren als herdförmiger Befund heterogener Masse mit irregulärerer Begrenzung und Ausläufern, sog. Spikulae. Oftmals wird auch ein sogenanntes rim-enhancement, eine Kontrastmittel-Absorption vorwiegend in der Peripherie des Tumors, beschrieben. Die beste Darstellung gelingt mittels Kontrastmittelgabe mit einer maximalen Anreicherung im verdächtigen Gewebe etwa ein bis drei Minuten nach Injektion und anschließendem Signalverlust. In T2-gewichteten Sequenzen ohne Fettsuppression verhalten sich kanzeröse Läsionen im Vergleich zum physiologischen Drüsengewebe iso- bis hypointens (69). Als Hauptvertreter sind das invasive duktales und invasive lobuläres Karzinom von hoher diagnostischer Relevanz.

Das invasive lobuläres Karzinom, mammographisch unentdeckt, präsentiert sich kernspintomographisch höchst vielfältig (71). In Studien wurde es in 31 bis 95 % der Fälle als raumfordernde Struktur beschrieben, zumeist mit spikuliertem oder irregulärem Randsaum. Zu geringerem Anteil wurde auch über runde, fokale Läsionen, multipel auftretende, kontrastmittelaufnehmende Herde oder ein diffus asymmetrisches Enhancement berichtet. In der dynamischen MRT zeigt sich kinetisch häufig eine Kontrastmittelanflutung späten Maximums - mindestens zwei Minuten nach Applikation - und in seltenen Fällen auch ein Washout-Phänomen (71, 83).

Das invasive duktales Karzinom stellt sich ähnlich dem medullären Mammakarzinom typischerweise als herdförmige Masse ebenso unregelmäßiger Begrenzung, seltener glatter Konfiguration, dar. Zystische Veränderungen sind eine Rarität, können aber als Ausdruck eines nekrotisch-hämorrhagischen Prozesses auftreten. Häufiger jedoch wird in infarzierten Regionen eine Signalabschwächung in der T2-Sequenz mit kurzer Relaxationszeit oder ein rim-Enhancement bei peripher noch vitalem Tumorgewebe (hyperintens) beobachtet (110).

2.3 Patientenkollektiv

Zwischen 2000 und 2009 wurden am Klinikum Großhadern der Universität München 163 Patientinnen mit lokalem und lokal fortgeschrittenem Mammakarzinom (T1-4, N0-3, M0) im Rahmen einer neoadjuvanten chemotherapeutischen Behandlung kernspintomographisch untersucht. Die in diesem Zuge anfallenden radiologischen und klinischen Daten wurden retrospektiv erfasst und ausgewertet. Ausschlussgründe in der Studie waren das Vorliegen einer lückenhaften Dokumentation klinisch oder radiologisch erhobener Daten oder eine unzureichende Bildgebung. Bei 31 der 163 Patientinnen lag keine kernspintomographische oder lediglich die Abschlussuntersuchung (= MRT2) vor, oder die MRT war aufgrund hormonell bedingter Kontrastmittelaufnahme im Drüsengewebe diagnostisch nicht verwertbar. Von den finalen 132 Patientinnen wurde bei 15 lediglich eine initiale MRT-Untersuchung durchgeführt, die Abschlussuntersuchung (= MRT2) fehlte, so dass letztlich die Parameter von 117 Patientinnen statistisch ausgewertet wurden. Die Merkmale (Alter, Rezeptorstatus, Grading, Rezidivhäufigkeit usw.) der ausgeschlossenen Teilnehmerinnen differierten nicht wesentlich von der zu bewertenden Population.

Die demographischen Daten der Patientinnen wurden in Tabelle 10 zusammengefasst.

Demographische Daten des Patientenkollektivs	
Anzahl	117
Mittleres Alter bei MRT1	47,28 Jahre
Standardabweichung	≈ 10,41
Geschlecht	ausschließlich weiblich

Tabelle 10

Im Anschluss sind die Therapieschemata der chemotherapeutischen Behandlung in der Studienpopulation dargestellt (siehe Tabelle 11). Es bestand ein heterogenes Therapieregime, alle Patientinnen erhielten jedoch anthrazyklin- und bzw. oder taxanhaltige Kombinationen.

Therapieregime	Anzahl
EC/AC ohne Taxan	1
EC/AC mit Taxan	0
ET/CMF	44
EC-Tax	63
EC-TX	8
FEC-Tax	1

Tabelle11: E=Epirubicin; C= Cyclophosphamid; A= Adriamycin (Anthrazyklin), X= Capecitabine; T=Paclitaxel; Tax=Taxan; F=5-Fluoruracil; CMF= Cyclophosphamid+ Methotrexat+ 5-Fluoruracil

Die operative Versorgung erfolgte bei 32 (27,35 %) der 132 Patientinnen als radikale Mastektomie. Die übrigen 85 Patientinnen (72,65 %) wurden brusterhaltend operiert. 111 Patientinnen (94,9 %) erhielten postoperativ eine Radiatio.

Eine zusätzliche hormontherapeutische Behandlung (Aromataseinhibitoren, GNRH-Analoga, selektive Östrogenrezeptormodulatoren und andere) wurde bei 79 Patientinnen (67,52 %) durchgeführt, 23 Patientinnen (19,65 %) wurden mit dem Her2/neu-Antikörper Trastuzumab (Herceptin®) behandelt.

Das Ansprechen auf die unterschiedlichen Therapieschemata wurde gemäß den in Tabelle 12 dargestellten RECIST-Kriterien beurteilt. In einem weiteren Schritt erfolgte die Evaluation der Rezidivhäufigkeit. Das Outcome ist in Abbildung 29 (Seite 73) zu sehen.

RECIST-Kriterien (32)	
* komplette Remission	Alle Zielläsionen sind verschwunden.
* partielle Remission	Die Summe der größten Längsdurchmesser der Zielläsionen ist, verglichen mit dem Ausgangswert, um mindestens 30 % gesunken. Ursprünglich pathologisch vergrößerte müssen in der Querachse eine Reduktion auf < 10 mm aufweisen.
* „stable disease“	weder partielle Remission noch Progression
* Progression	Die Summe der größten Längsdurchmesser der Zielläsionen hat, verglichen mit dem niedrigsten Ausgangswert, um mindestens 20 Prozent zugenommen, und es liegt eine absolute Größenzunahme von mindestens 5 mm vor oder es haben sich neue Läsionen gebildet.

Tabelle 12

2.4 Klinische und histopathologische Untersuchung

Die klinische Untersuchung wurde durch die gynäkologische Abteilung des Klinikums Großhadern durchgeführt. Hier wurde unter anderem die Tumorgröße durch Palpation zum Zeitpunkt der Diagnosestellung vor Chemotherapie und nach Abschluss der Behandlung bestimmt. Ergänzend erfolgten schließlich die histologische Diagnosesicherung mit Hilfe der Stanz- oder Vakuumbiopsie und die weitere Differenzierung des Mammakarzinoms in Tumorsubtypen. Aus formalinfixiertem Biopsiematerial wurden histopathologische Parameter, der Hormonrezeptor- und Her2/neu- Status (Tabelle 14) sowie der Differenzierungsgrad, das Grading (35, 41, 57), bestimmt. Der Östrogen- und Progesteronrezeptorgehalt wurde nach der Methode von Remmele und Stegner (104) ermittelt.

Die Differenzierungsgrade wurden wie nachstehend beschrieben eingeteilt:

- G1 = hochgradig oder gut differenziert
- G2 = mittelgradig differenziert
- G3 = niedrig oder schlecht differenziert
- GX = Differenzierungsgrad unbekannt

Der Her2/neu-Status wurde mittels immunhistochemischer Verfahren ermittelt:

0 = negativ, keine Überexpression

1+ = schwache Reaktion, keine Überexpression

2+ = mäßig starke Reaktion, schwache Überexpression

3+ = starke Reaktion, starke Überexpression

2.5 MRT-spezifische Untersuchungsparameter

Die MRT-Untersuchung erfolgte initial vor Beginn der neoadjuvanten Behandlung und als Verlaufsuntersuchung nach Abschluss der Chemotherapie. Das Untersuchungsprotokoll ist in Tabelle 13 dargestellt.

MRT-Untersuchungsparameter			
	STIR	T2wTSE	Dynamic T1 GE
NoS	32	32	32
TR	4920	4000	9.1
TE	68	71	4.8
FA	180	180	25
TI	150		
Matrix	512 x 512	512 x 512	256 x 256
ST	4 mm	4 mm	2 mm

Tabelle 13: NoS: Number of sclices; TR: repetition time; TE: echo time; FA: flip angle; TI: inversion time; ST: slice thickness; STIR: short TI inversion recovery; TSE: turbo spin echo; GE: gradient echo

Die magnetresonanztomographischen Untersuchungen wurden mit einem 1,5 Tesla-Gerät (Magnetom Symphony, Siemens, Deutschland), ausgestattet mit einer für die simultane Aufnahme beider Mammae geeigneten Oberflächenspule, durchgeführt. Die Patientinnen wurden in Bauchlage positioniert. Freiräume zwischen Spulensystem und Brustgewebe wurden mit Schaumstoff ausgefüllt, um Bewegungsartefakte zu vermeiden.

Zu Beginn wurden transversale Aufnahmen beider Mammae in den Nativsequenzen short TI inversion recovery (STIR) und der T2- gewichteten Turbo Spin Echo Sequenz (T2wTSE) durchgeführt. Daran schloss sich eine Reihe von sechs aufeinanderfolgenden, ebenfalls transversalen Aufnahmen in der dynamischen T1-Gradientenechsosequenz (Dynamic T1 GE) mit einer Akquisitionszeit von jeweils 87 Sekunden an. Die initiale Aufnahme erfolgte nativ, danach die gewichtsadaptierte Kontrastmittelapplikation (0,15 mmol/kg Körpergewicht Gadopentat Dimeglumin Magnevist, Schering, Deutschland) mit einer Durchflussgeschwindigkeit von 2 ml pro Sekunde und die Erfassung weiterer fünf Aufnahmen ohne Unterbrechung. Die Phasenkodierichtung wurde von rechts nach links festgelegt, um Pulsationsartefakte im Brustgewebe zu vermeiden.

Die Bilddaten wurden in einem digitalen Archivierungsprogramm erfasst und mit Hilfe der medical image analysis software Platform for Research in Medical Imaging 0.3, geschrieben in Interactive Data Language (IDL) 6.4 (ITT Visual Information Solutions, Boulder, CO), nachbearbeitet. Zuerst wurde auf der Basis sog. parametrischer Karten (siehe Abbildung 21) die Signalintensität für jedes einzelne Pixel berechnet und farbig dargestellt, so dass sich für jede Lokalisation ein eigener Intensitätswert feststellen ließ und die Signalintensitäten der verschiedenen Pixel anschließend miteinander in Bezug gesetzt werden konnten.

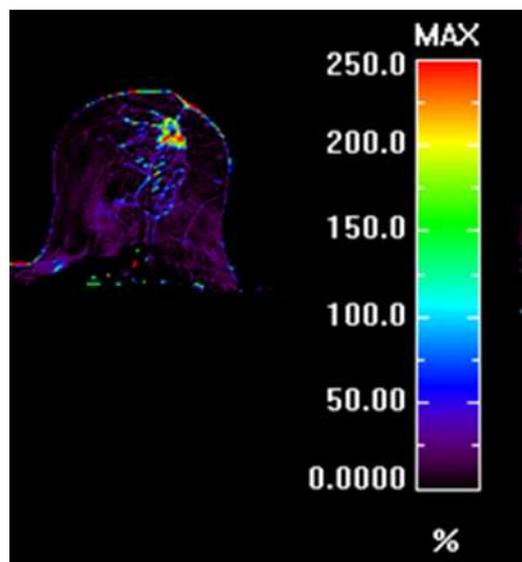
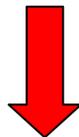
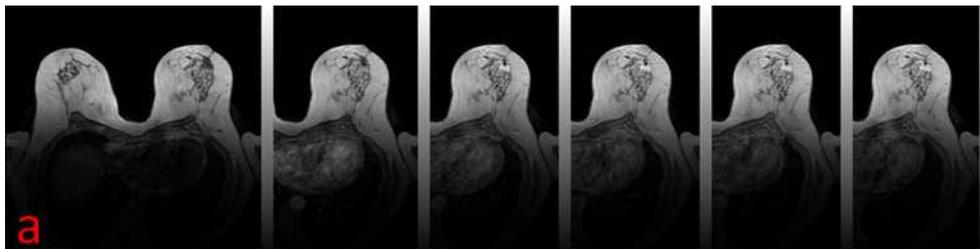


Abbildung 21: farbkodierte, parametrische Karte

Es ergaben sich Signalintensitätskurven für jedes Pixel mit der Signalintensität $SI(t)$ zum Zeitpunkt t der dynamischen T1-Aufnahme nach Kontrastmittelapplikation und SI_{pre} als Signalintensität vor Kontrastmittelgabe. Daraus ließ sich das relative Signalenhancement (RSE), d.h. die Zunahme der Signalintensität unter Kontrastmittelgabe zum Zeitpunkt t , errechnen (Abbildung 22).

$$RSE (\%) = 100 \times \frac{SI(t) - SI_{pre}}{SI_{pre}}$$

a: 1 Aufnahme vor und 5 nach Kontrastmittelapplikation, 87 Sekunden Akquisitionszeit



b: Relative Signal Enhancement (RSE) (%)

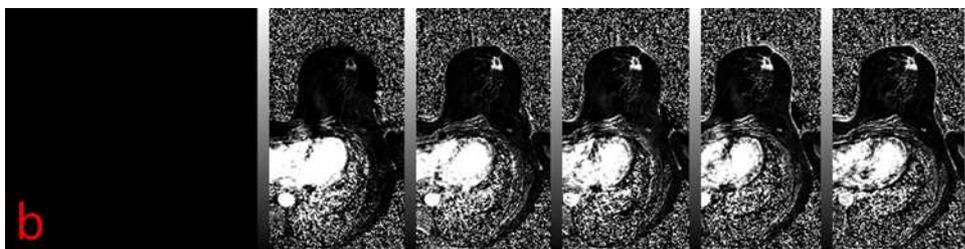


Abbildung 22

Im Weiteren folgten die Perfusion charakterisierende Parameter für jedes Pixel: das maximale relative Signalenhancement (MAX, in %), die Fläche unter der Kurve AUC (Area under the curve, in % Sekunden) als Maß für die Veränderung des relativen Signalenhancements über

die Zeit sowie das Verhältnis von MAX zu AUC (AUC/MAX in Sekunden). Als time-to-peak (TTP = time to MAX) wird die Zeit bis zum Erreichen des maximalen relativen Signalenhancements bezeichnet, die MUS (maximum upslope bzw. MAX Slope) meint die größte Enhancementzunahme in der geringsten Zeitspanne.

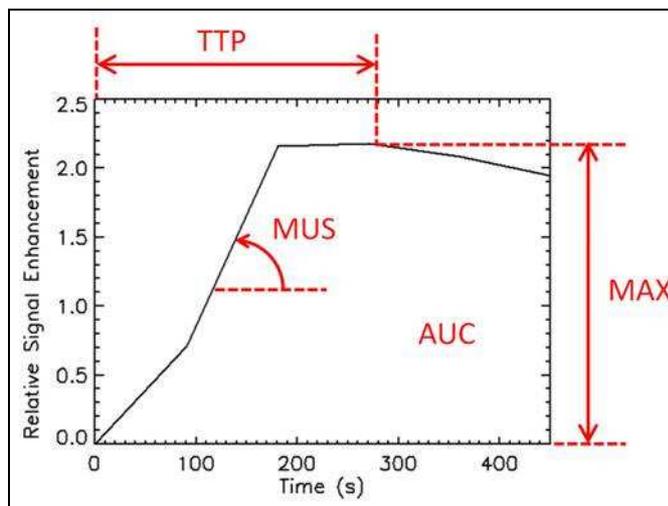


Abbildung 23

Anschließend wurde bei der Aufnahme des maximalen relativen Signalenhancements MAX durch semiautomatische Segmentierung in zwei Schritten eine endgültige region of interest (ROI) festgelegt. Zuerst erfolgte die automatische, computergestützte Erfassung aller Voxel mit mindestens 50 % RSE, ein Verfahren, das bereits beschrieben wurde (110, 114). Danach wurde die ROI manuell durch einen Radiologen mit mindestens sieben Jahren Erfahrung in der Mammadiagnostik ermittelt. Die endgültige ROI ergab sich schließlich durch Mittelung als Schnittmenge beider Verfahren (Abbildung 24).

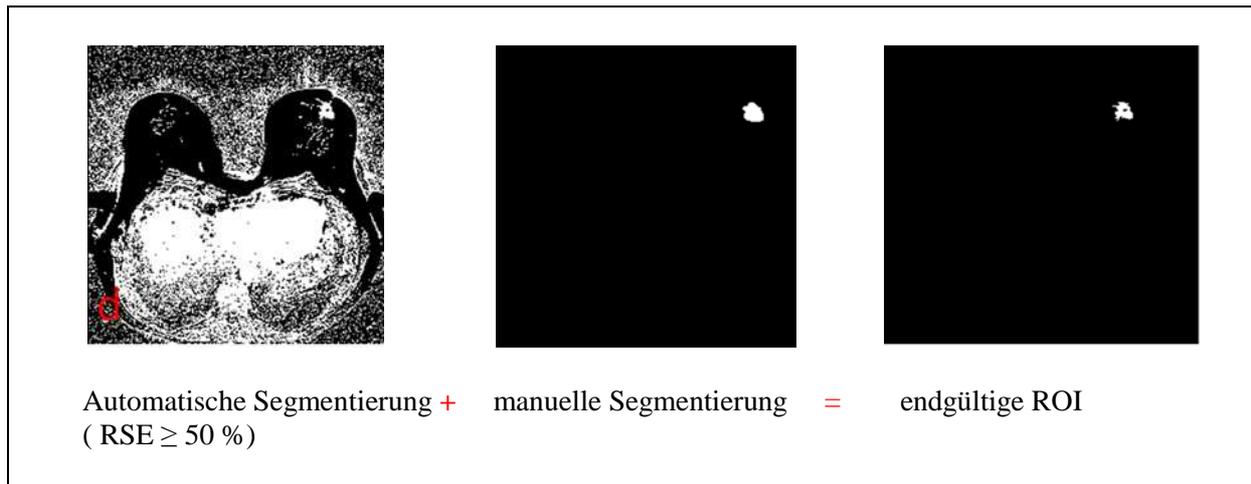


Abbildung 24

In dieser ROI konnte schließlich durch eben gleiche Mittelung aller Signal-Zeit-Kurven der einzelnen Voxel ein neues relatives Signalenhancement für ROI errechnet werden. Zusätzlich konnten anschließend folgende Parameter für die region of interest neu extrahiert werden: MAX, AUC, TTP (in Sekunden) und MUS (in % pro Sekunden).

2.6 Statistische Methoden

Alle oben beschriebenen (2.4) kernspintomographisch erfassten Parameter (MAX, AUC, AUC/MAX, TTP bzw. Time to MAX, MUS bzw. MAX Slope, Tumor- bzw. Herdgröße) wurden initial vor Behandlungsbeginn und in einer Abschlussuntersuchung nach Therapieende ermittelt. In einer explorativen retrospektiven Analyse wurde anschließend die Diskrepanz dieser Werte errechnet (Deltawerte), prozentual angegeben und in ihrer statistischen Signifikanz mit Hilfe des Wilcoxon Tests geprüft. Alle p-Werte wurden der Bonferroni-Korrektur, einer Methode, welche die Wahrscheinlichkeit eines Alphafehlers bei multiplen Paarvergleichen minimiert, unterzogen.

Die Korrelation des Her2/neu-Status und des Gradings mit den vorliegenden Deltawerten wurde mittels des Kruskal-Wallis-Tests untersucht, in einem weiteren Schritt die Korrelation zwischen Hormonrezeptorstatus und Deltawerten unter Anwendung eines zweiseitigen Mann-Whitney-Tests. Der Zusammenhang zwischen Rezidivhäufigkeit (event-free survival) und Delta wurde mittels Regressionsanalyse getestet. Die statistische Analyse aller Parameter erfolgte durch das Softwareprogramm SPSS (jetzt PASW)-Statistics 11.5.

3 Ergebnisse

3.1 Klinische Ergebnisse

Bei der klinischen Untersuchung wurde initial vor Behandlungsbeginn und nach Therapieende die TumorgroÙe erhoben und beide Werte wurden anschließend miteinander verglichen (siehe Abbildung 25 und 26).

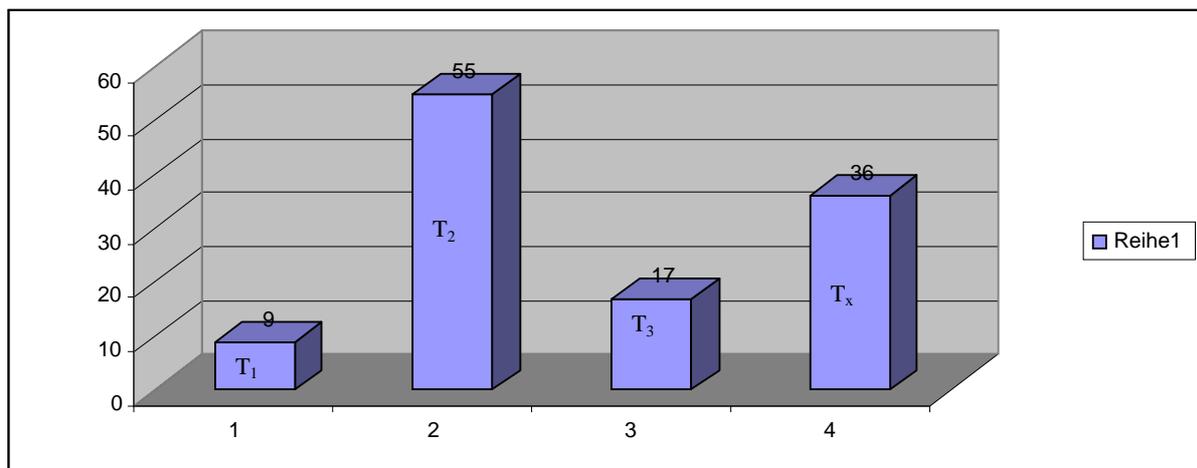


Abbildung 25: klinische TumorgroÙen (cT) vor Therapie T₁ ≤ 2 cm; T₂: > 2 cm bis 5 cm; T₃ > 5 cm; T_x: TumorgroÙe unbekannt

Wie in Abbildung 25 gezeigt, weist mit 55 von 117 Patientinnen (47 %) der GroÙteil prätherapeutisch TumorgroÙen im Stadium T₂ (> 2 cm bis 5 cm) auf, gefolgt von 17 (14,5 %) Patientinnen in T₃ (> 5 cm) und 9 (7,7 %) in T₁ (≤ 2 cm). Bei 36 Patientinnen (30,8 %) war die klinisch palpierende TumorgroÙe unbekannt (T_x).

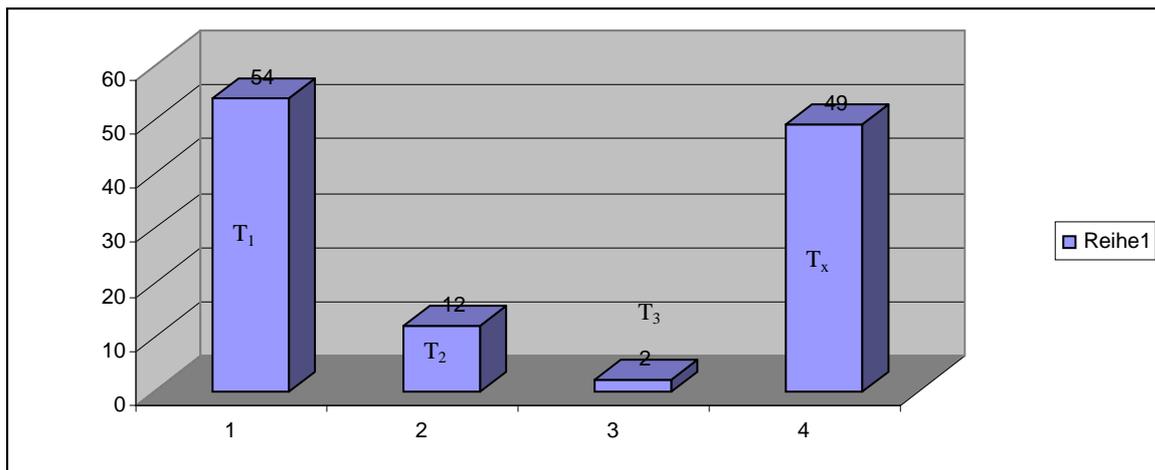


Abbildung 26: klinische Tumorgrößen (cT) nach Therapie T₁ ≤ 2 cm; T₂ : > 2 cm bis 5 cm; T₃ > 5 cm; T_x : Tumorgröße unbekannt

Posttherapeutisch konnte bei der Mehrheit eine deutliche Reduktion der ursprünglichen Tumorgröße festgestellt werden. 54 (46,1 %) aller Patientinnen wiesen jetzt das Stadium T₁ auf, 12 (10,2 %) T₂ und 2 (1,7 %) T₃ auf. Bei 49 (41,8 %) wurde das abschließende T-Stadium nicht ermittelt.

3.2 Histopathologische Ergebnisse

Die histologische Differenzierung des bioptisch gewonnenen Tumorgewebes ergab Folgendes (siehe Abbildung 27):

66 (56,4 %) Patientinnen wiesen ein invasiv duktales Karzinom auf, 42 (35,9 %) ein invasiv duktales Karzinom mit DCIS-Anteilen, 5 (4,3 %) ein invasiv lobuläres Karzinom und jeweils eine Patientin (0,85 %) Anteile eines invasiv duktales und invasiv lobulären Karzinoms, ein muzinöses oder ein papilläres oder ein Karzinom eines anderen histologischen Typs.

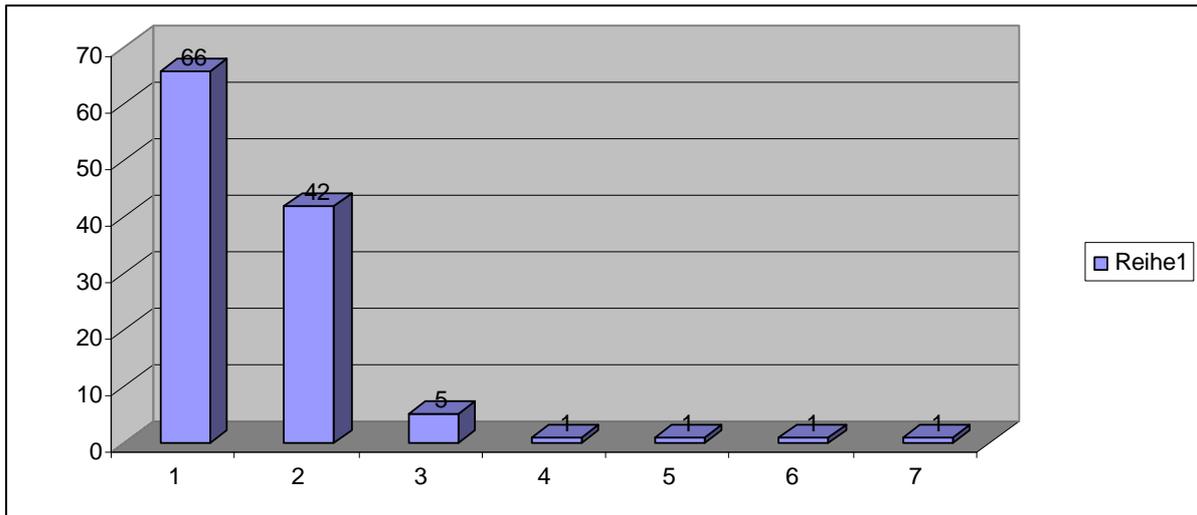


Abbildung 27: 1 invasiv duktales Karzinom; 2 invasiv duktales Karzinom mit DCIS-Anteilen;
 3 invasiv lobuläres Karzinom; 4 invasiv duktales & invasiv lobuläres Karzinom;
 5 muzinöses Karzinom; 6 papilläres Karzinom; 7 andere histologische Karzinome

Über die histologische Differenzierung hinaus wurden auch prognostisch-relevante histopathologische Faktoren am Tumorgewebe bestimmt. Mittels bereits oben geschilderter Verfahren (siehe 2.4) wurden der Hormonrezeptor- und der Her2/neu-Status erhoben.

Die Ergebnisse sind in Tabelle 14 dargestellt.

Hormon- und Her2/neu-Status im Studienkollektiv

Hormonrezeptorstatus:	
Östrogenrezeptor(ER)status:	
* ER+	74 (63,3 %)
* ER-	41 (35,0 %)
* ER-Status unbekannt	2 (1,7 %)
Progesteronrezeptor(PR)status:	
* PR+	63 (53,8 %)
* PR-	52 (44,4 %)
* PR-Status unbekannt	2 (1,8 %)
Her2/neu- Status:	
* 0	39 (33,3 %)
* 1+	30 (25,6 %)
* 2+	14 (12,0 %)
* 3+	27 (23,1 %)
* Her2/neu- Status unbekannt	7 (6,0 %)

Tabelle 14: ER+: Östrogenrezeptorstatus positiv; ER-: Östrogenrezeptorstatus negativ; PR+: Progesteronrezeptorstatus positiv; PR-: Progesteronrezeptorstatus negativ

Des Weiteren wurde der Differenzierungsgrad des Tumorgewebes ermittelt (Abbildung 28). Während lediglich 6 Proben (5,1 %) gut differenziertes Tumorgewebe aufwiesen, wurde beim Großteil des Biopsiematerials mittelgradig (67; 57,3 %) oder schlecht differenziertes (41; 35,0 %) Gewebe gefunden. Bei 3 Patientinnen (2,6 %) wurde kein Grading (GX) ermittelt.

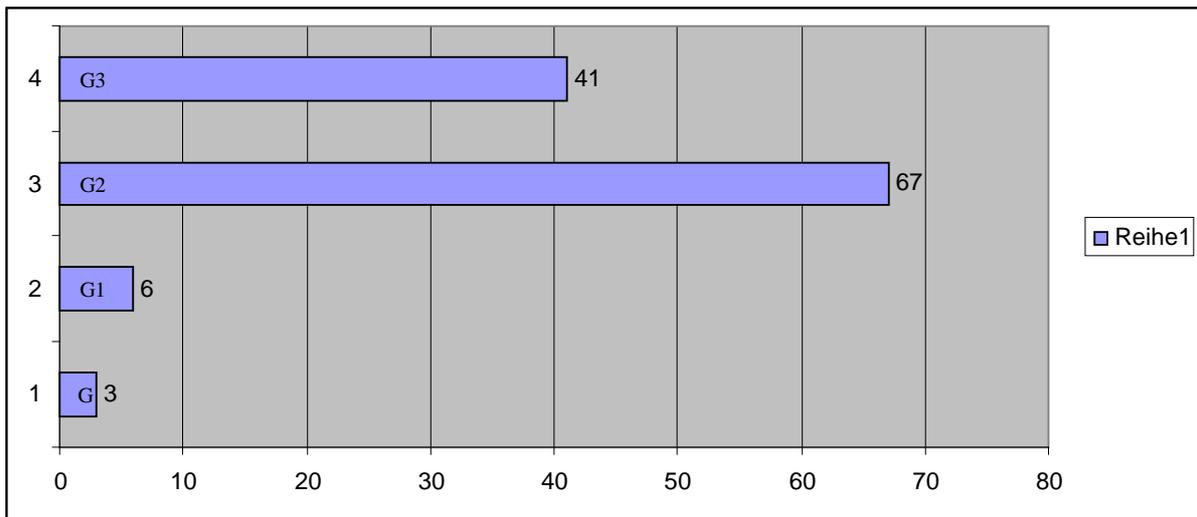


Abbildung 28: 1- GX

3.3 Kernspintomographische Ergebnisse

Die kernspintomographische erfolgte ebenso wie die klinische Untersuchung als Eingangsuntersuchung vor Behandlungsbeginn (Prä-MRT oder MRT1) und nach Therapieende (Post-MRT oder MRT2). Die durchschnittliche Zeitspanne zwischen beiden Aufnahmen betrug 165,2 Tage (Standardabweichung = 60,65 Tage). Gemessen wurden jeweils das maximale Enhancement (MAX), die Zeit bis zum Erreichen des maximalen Enhancements (Time to MAX), die maximale Steigung (MAX Slope), die Zeit bis zum Erreichen der maximalen Steigung (Time to MAX Slope), die Fläche unter der Kurve (AUC), das Verhältnis von AUC zu MAX und die Herdgröße in Voxel. Aus den Prä- und Postwerten wurde schließlich das Delta, d.h. die Veränderung der Parameter während der Therapie, ermittelt. In Tabelle 15 ist dieses Delta jeweils mit seinem minimalen (Minimum) und maximalen (Maximum) Wert, dem Mittelwert und der Standardabweichung dargestellt. Wie in Tabelle 16 veranschaulicht, zeigen alle Deltawerte eine signifikante Reduktion unter Therapie ($p < 0,0001$).

	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung
Delta:				
• AUC	- 78,2884	21,6715	- 34,943269	24,4454485
• MAX	- 69,1745	43,9169	- 26,123607	20,8956629
• Time to MAX	- 79,9202	398,0132	- 31,594932	62,0404665
• MAX Slope	- 90,0000	140,0000	- 47,118374	40,8043441
• AUC/MAX	- 51,0916	42,5043	- 13,526960	18,2218754
• Herdgröße	- 100,0000	824,3354	- 64,514901	92,9293713

Tabelle 15

	DELTA					
	AUC	MAX	Time to MAX	MAX Slope	AUC/MAX	Herdgröße
p-WERT	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001

Tabelle 16

Die durchschnittliche Tumorgröße der 117 Patientinnen lag initial bei 9840 Voxel, in der Post-MRT-Untersuchung noch durchschnittlich bei 2555 Voxel, dies bedeutet eine Abnahme um durchschnittlich 64 %.

3.4 Nebenbefunde

Nach Behandlungsabschluss wurde den in 2.3 erläuterten RECIST-Kriterien gemäß der Therapieerfolg evaluiert (Abbildung 29) und im weiteren Verlauf das Auftreten von Rezidiven (Abbildung 30) beurteilt. Die Bewertung des Remissiongrades ergab folgendes:

Primär konnte bei 14 der 117 Patientinnen (12,0 %) eine komplette Remission, d.h. kein Nachweis von Tumorherden, festgestellt werden. Die Mehrheit mit 68 Fällen (58,1 %) wies eine partielle Remission auf und bei 30 Patientinnen (25,6 %) war der Zustand nicht oder nicht merklich verändert (stable disease). Eine Progression des Krankheitsverlaufs musste bei 4 (3,4 %) Patientinnen diagnostiziert werden, während in einem Fall (0,85 %) der Verlauf unklar blieb.

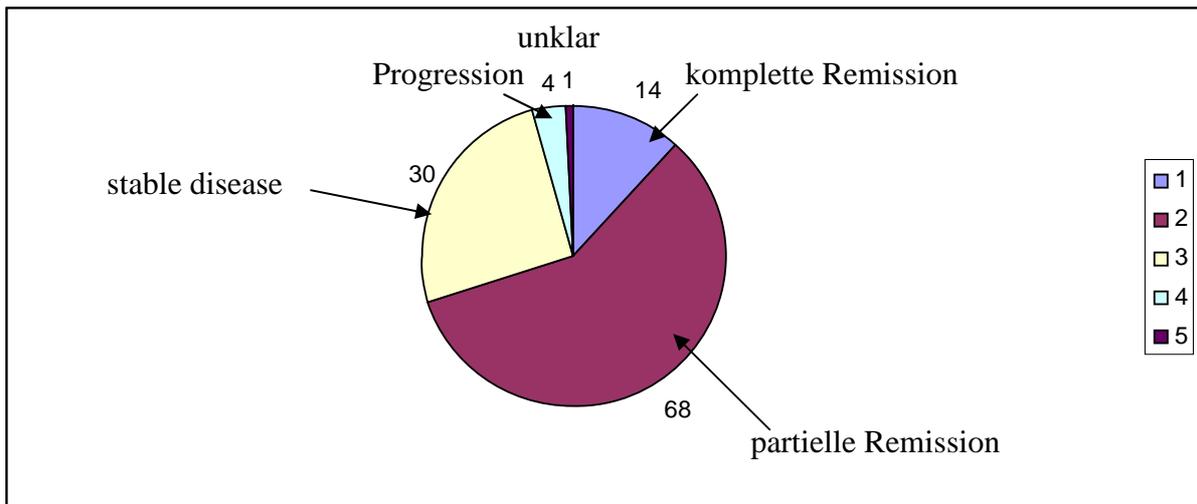


Abbildung 29

In einem weiteren Schritt erfolgte die Beurteilung der Rezidivhäufigkeit und des Auftretens von Metastasen und anderer krankheitsassoziierter Komplikationen (Tabelle 15).

Nebst 96 rezidivfreier Verläufe (82 %) waren 21 Fälle (18 %) vorhanden, in denen ein Rezidiv, Zweitkarzinom oder Metastasen diagnostiziert wurden. So wurden bei 10 Patientinnen (47,61 %) Metastasen, bevorzugt im Leber-, Lungen-, Knochengewebe oder ZNS, gefunden. 7 (33,33 %) Patientinnen wiesen ein Lokalrezidiv auf und in einem Fall (4,76 %) wurde ein Zweitkarzinom diagnostiziert.

	Rezidive bzw. Zweitkarzinome gesamt	Lokalrezidiv	Metastasen	Lokalrezidiv & Metastasen	Zweitkarzinom
Häufigkeiten	21	7	10	3	1
Prozent (%)	100	33,33	47,61	14,3	4,76

Tabelle 17

Im Behandlungsverlauf verstarben schließlich 11 der 117 Patientinnen (9,4 %) an den Tumorfolgen.

3.5 Korrelation der klinischen, histologischen und kernspintomographischen Ergebnisse

Die Ergebnisse der Korrelation der MR-technologisch ermittelten Deltawerte und der klinischen Parameter, der Rezidivhäufigkeit, des Her2/neu-, Östrogen- und Progesteronrezeptorstatus sowie des Grading, sind in der nachfolgenden Tabelle 18 dargestellt. Ein statistischer Zusammenhang konnte teilweise in der Untersuchung mit dem Her2/neu-, Östrogen (ER)- und Progesteronrezeptor(PR)status, sowie dem Grading ermittelt werden. Dort lagen die p-Werte teilweise unter 0,05 (< 5 %). Keine signifikante Verbindung hingeben gab es bei der Korrelation der Deltawerte mit der Rezidivhäufigkeit, wie in Tabelle 18 illustriert ist. Hier lag kein p-Wert unter 0,05.

DELTA	p-WERT (SIGNIFIKANZ)				
	HER-2/neu	ER-Status	PR-Status	Grading	Rezidivrate
• AUC	0,001	0,017	0,007	0,331	0,625
• MAX	0,001	0,010	0,004	0,593	0,709
• Time to MAX	0,369	0,951	0,578	0,874	0,919
• MAX Slope	0,036	0,176	0,044	0,429	0,318
• AUC/MAX	0,073	0,050	0,039	0,345	0,408
• Herdgröße	0,005	< 0,0001	< 0,0001	0,030	0,051

Tabelle 18: Korrelation zwischen Delta und HER-2/neu-, ER-, PR-Status, Grading, Rezidivhäufigkeit

Im Kruskal-Wallis-Test konnte, wie in Tabelle 18 aufgeführt, eine Verbindung zwischen den Deltawerten, der AUC, dem maximalen Enhancement (MAX), der maximalen Steigung (MAX slope), der Herdgröße sowie dem Her2/neu-Status statistisch gezeigt werden.

Die detaillierte Darstellung der Mittelwerte der einzelnen MR-Parameter (MAX, Time to MAX, Max Slope, AUC, AUC/MAX, Herdgröße) für den Her2/neu-, Östrogenrezeptor(ER)- und Progesteronrezeptor(PR)status folgt in Tabelle 19.

Delta in % Status	MAX	Time MAX to	MAX Slope	AUC	AUC/MAX	Herdgröße
Her2/neu:						
● 0	- 25,56	+ 29,99	- 45,40	- 31,37	- 09,96	- 58,14
● 1	- 20,23	+ 20,72	- 38,42	- 29,87	- 12,26	- 64,16
● 2	- 18,09	+ 16,61	- 46,05	- 28,54	- 14,48	- 44,76
● 3	- 38,65	+ 50,57	- 62,79	- 51,23	- 21,18	- 81,97
ER:						
● -	- 30,93	+ 27,74	- 50,61	- 42,32	- 17,08	- 74,86
● +	- 23,14	+ 34,22	- 44,91	- 30,69	- 11,80	- 58,21
PR:						
● -	- 30,67	+ 35,65	- 53,61	- 41,73	- 16,35	- 77,57
● +	- 21,99	+ 28,83	- 41,44	- 29,15	- 11,48	- 53,07

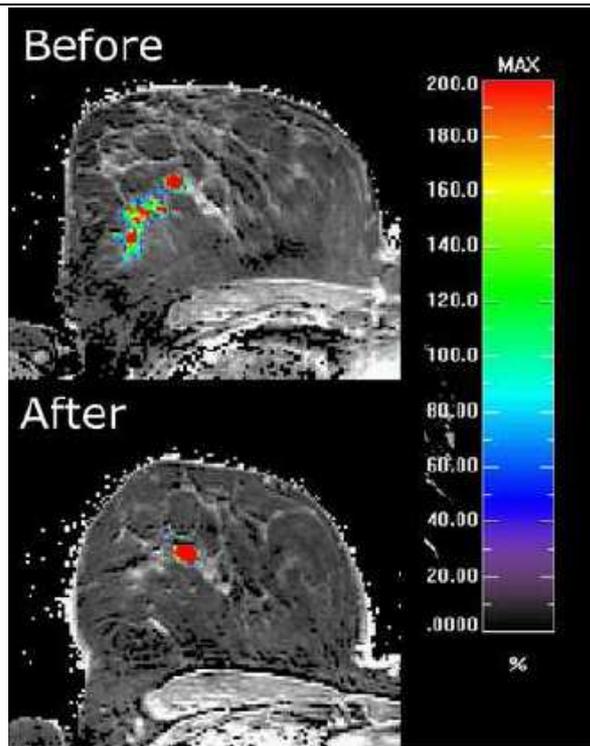
Tabelle 19: Mittelwerte der MR-Parameter MAX, Time to MAX, Max Slope, AUC, AUC/MAX, Herdgröße in Abhängigkeit des Rezeptorenstatus Her2/neu, ER und PR

3.6 Fallbeispiele

Nachfolgend sind zwei Fallbeispiele dargestellt, anhand derer das MR-morphologische Verhalten und die Kinetik tumorösen Gewebes in kernspintomographischen Untersuchungen illustriert werden soll. In Abbildungen vor und nach Chemotherapie soll dabei jeweils der radiologische Unterschied gezeigt werden. Zusätzlich finden sich klinische und histopathologische Angaben. In Fallbeispiel 1 wird exemplarisch das Verhalten von Tumorgewebe erläutert, das inhomogen auf die applizierte Chemotherapie anspricht. Fallbeispiel 2 veranschaulicht das Szenario eines Mammakarzinoms mit sehr guter Therapieansprache.

1. Fallbeispiel

Fallbeispiel 1 zeigt die Aufnahmen einer 43 Jahre alten Patientin mit invasivem duktalem Karzinom. Die histopathologische Untersuchung ergab Folgendes: ER+, Her2/neu 0, Lymphknotenstatus N₁. Während sich in den farbkodierten Aufnahmen einerseits eine deutliche Größenreduktion (-81 %) zeigt, erfolgt gleichzeitig eine Zunahme des maximalen Enhancement (MAX +12 %). Dies wird auch in der darunter folgenden Signal-Zeit-Kurve ersichtlich. Sie zeigt auch eine Abnahme der Gesamtsteigung (MAX Slope) als Zeichen geringerer Malignität des Tumors. Die Größenreduktion ist insgesamt wohl auf den Rückgang peripherer inhomogener Läsionen zurückzuführen und geht mit der Konzentration auf einen Fokus höherer Signalintensität einher. Insgesamt ist daher von einem unterschiedlichen Ansprechen auf die Chemotherapie auszugehen.



farbkodierte MR-Aufnahmen vor (oben) und nach (unten) Chemotherapie

Darstellung der Signal-Zeit-Kurve

▲ vor Chemotherapie □ nach Chemotherapie

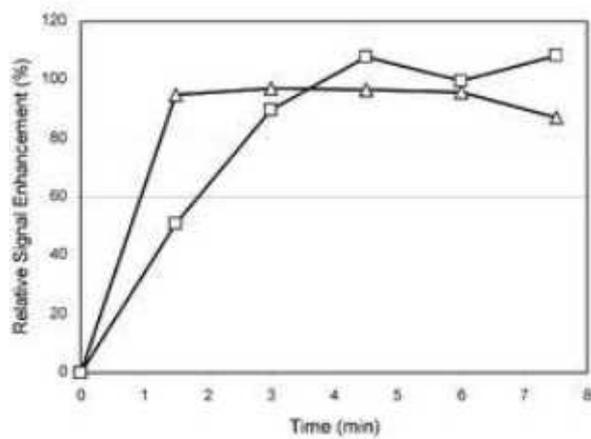


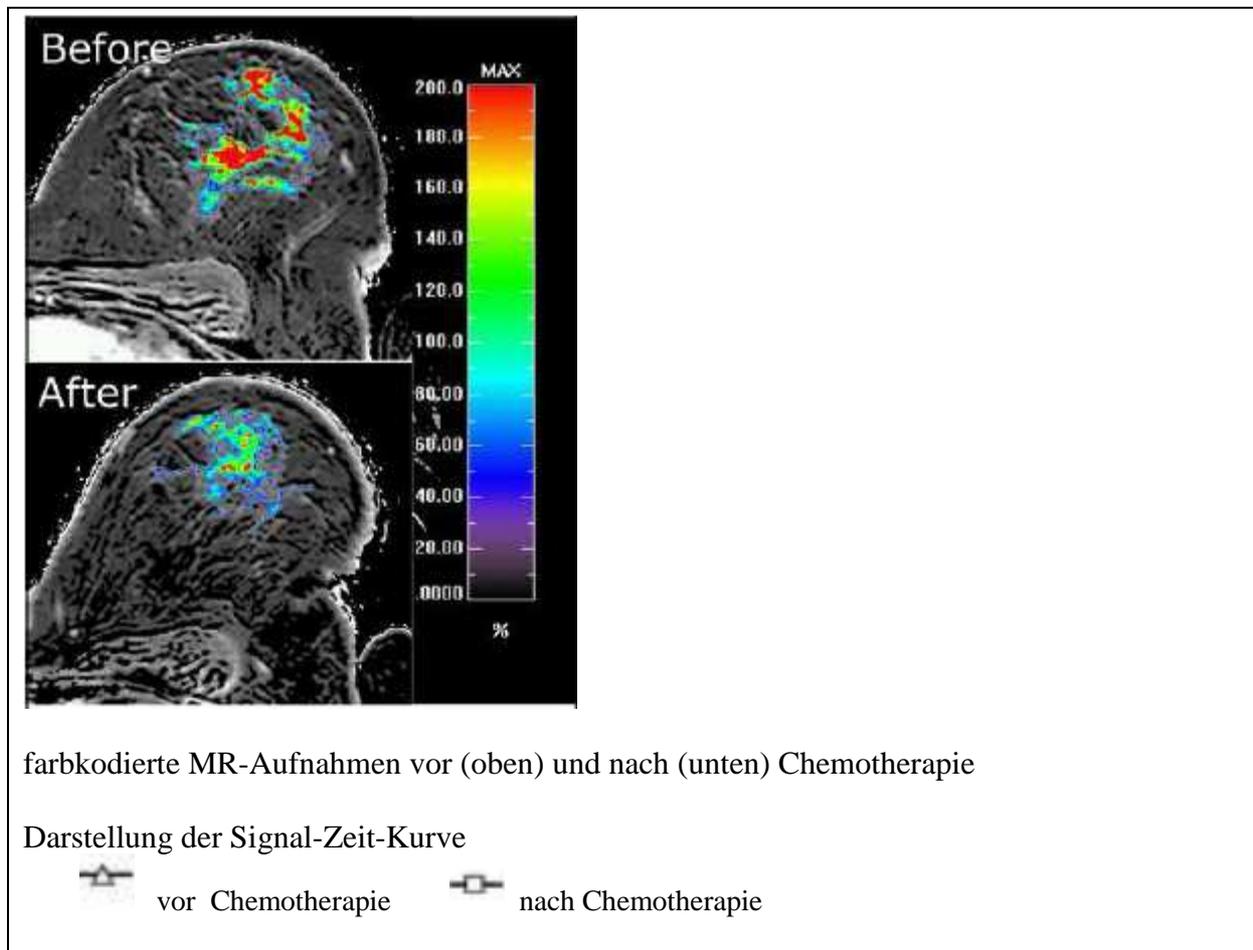
Abbildung 30

2. Fallbeispiel

In Abbildung 31 sind die Aufnahmen einer 51 Jahre alten Patientin mit lokal fortgeschrittenem invasivem duktalem Mammakarzinom zu sehen (ER+, Her2/neu 0, N₀).

Sowohl die farbkodierten Abbildungen als auch die Signal-Zeit-Kurve zeigen eine deutliche Abnahme des maximalen Enhancements (MAX -34 %), eine langsamere Kontrastmittelanflutung (MAX slope) und eine Größenreduktion des Tumors (-78 %).

Insgesamt ist aufgrund des sehr gleichmäßigen Signlrückgangs von einer ähnlichen guten Therapieansprache in allen Tumoranteilen auszugehen.



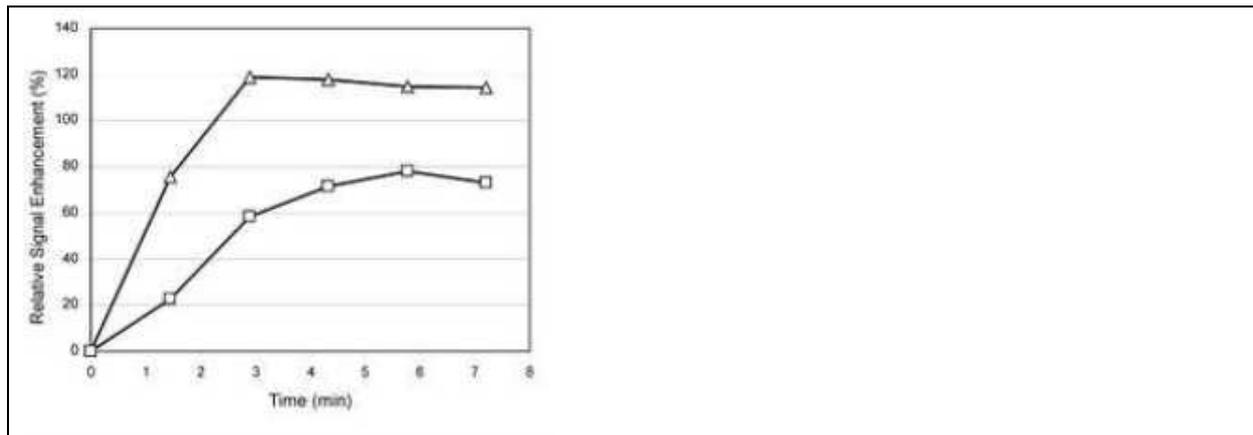


Abbildung 31

4 Diskussion

Die MRT stellt das Verfahren mit der höchsten Sensitivität in der bildgebenden Mammadiagnostik dar (98, 136). So gelingt beispielsweise die Diagnose des primären Mammakarzinoms als auch eines Rezidivs mit größter Präzession (27).

Insbesondere die DCE-MRT, die dynamische MRT, ermöglicht im Vergleich zur konventionellen Bildgebung eine hochauflösende Darstellung der Morphologie unter Berücksichtigung funktioneller Parameter wie der Perfusion, der Permeabilität und des zeitlichen Verlaufs. Sie bedient sich dabei der Applikation von Kontrastmittel und der zeitlich versetzten Abfolge von magnetresonanztomographischen Aufnahmen. Diese Technik gilt als reproduzierbar und ist befunderunabhängig (143). Zudem kann sie Aufschluss über das histopathologische Verhalten einer region of interest (ROI) geben. Dass tatsächlich ein Zusammenhang zwischen Histopathologie und kernspintomographischer Untersuchung besteht, konnten schon mehrere Studien belegen. Gilles et al. stellten eine Übereinstimmung pathologischer und kernspintomographischer, kontrastmittelverstärkter Befunde in 83 % der Fälle im Rahmen einer neoadjuvanten Chemotherapie, Abraham et al. sogar in 97 % der Fälle fest (1, 40). Das heißt, histopathologische Prozesse, wie etwa Veränderungen tumorösen Gewebes unter Therapie, bilden sich in der MRT, die so einen etwaigen Behandlungserfolg aufzeigen kann, ab (84). Dies kann vor allem in der Frühphase einer Behandlung entscheidend sein, wenn eine Veränderung der Tumorgröße noch nicht gegeben ist und die Evaluation eines ersten Therapieerfolgs nur anhand der dynamischen MRT möglich ist (144).

Des Weiteren weist Tumorgewebe im Vergleich zu gesundem Parenchym einen höheren Anteil undichter Gefäße („capillary leakage“) auf, ein Befund, der sich in der MRT als verstärkte Kontrastmittelanreicherung zeigt. Diese würde im Falle einer erfolgreichen Behandlung mit der Anzahl der Gefäße abnehmen und entspricht der histologischen Regression (53, 112, 125). Studien, welche die Transferkonstante K_{trans} , einen Parameter der Diffusion von Kontrastmittel aus dem Gefäß ins Interstitium und ein Maß für die Permeabilität und Durchblutung von Tumorgefäßen, untersuchten, zeigten bei Therapieerfolg einen signifikanten Rückgang dieser Konstante (2, 143). Allerdings wurde auch bei Tumoren eine abnehmende Kontrastmittelanreicherung beobachtet, die keine histologische Regression aufwies. Zurückgeführt wird dies auf den sog. antiangiogenen Effekt, d.h. eine therapieinduzierte Schädigung der Tumorgefäße ohne gleichzeitige Nekrose von Tumorzellen (39, 143). Gemäß den Anga-

ben von Sinn et al. ist ein Therapieerfolg auch ohne histologische Nachweise einer Tumorregression nicht auszuschließen (125).

In der Behandlung von Brustkrebspatientinnen mit lokal fortgeschrittenem Mammakarzinom, die ein erhöhtes Metastasierungsrisiko tragen und daher mit einer neoadjuvanten Chemotherapie eines auch primär operablen Tumors versorgt werden, spielt die dynamische Mamma-MRT daher eine besondere Rolle. Sie vermag es nicht nur einen Behandlungserfolg rechtzeitig evaluieren zu können und so frühzeitig Responder und Non-Responder zu identifizieren (19). Die dynamische Mamma-MRT ist in dieser Hinsicht auch den konventionellen Verfahren wie Ultraschall und Mammographie überlegen (34).

Andere bereits etablierte Prognoseparameter in der Behandlung von Brustkrebs sind der Östrogen-, Progesteron- und Her2/neu- Status sowie das Grading.

Gemäß dem Konsens der St. Galler Konferenz von 2005 unterscheidet man drei verschiedene Risikogruppen, die entsprechend der Neuerung von 2009 unterschiedlichen Therapien zugeführt werden sollen. Günstig sind folgende Faktoren: ein gut differenzierter Tumor (Grading 1), Hormonrezeptorstatus positiv und Her2/neu-Status negativ. Mit einem höheren Risiko verbunden ist ein positiver Her2/neu-Status, der allerdings die Option einer Behandlung mit Trastuzumab (Herceptin) eröffnet (57).

Das Ziel dieser Arbeit war es, neben diesen bereits gesicherten Prognosefaktoren MR-Parameter zu identifizieren, die ein ähnliches Vorhersagepotenzial besitzen, und sie auf ihre Validität zu prüfen. Zudem sollte untersucht werden, inwiefern eine Korrelation mit Hormon- und Her2/neu-Status sowie Grading besteht und ob eine Vorhersagekraft bezüglich des Rezidivrisikos gegeben ist.

Zunächst definierten wir die zu betrachtenden MR-Parameter: das maximale Enhancement (MAX), die maximale Steigung (MAX Slope), die Zeit bis Erreichen der maximalen Steigung (Time to MAX Slope), die Area under the Curve (AUC), AUC/MAX und die Tumor- bzw. Herdgröße (Size). Sie zeigten in der anschließenden Untersuchung alle einen signifikanten Rückgang, die Time to MAX Slope eine signifikante Zunahme unter Chemotherapie ($p_{\text{DELTA}} < 0,0001$).

Ähnlich unserer Resultate konnten Pickles et al. mit $p_{\text{MAX}} = 0,015$ und $p_{\text{AUC}} = 0,006$ und Loo et al. mit $p_{\text{AUC}} < 0,001$ eine signifikante Reduktion für die MR-Parameter des maximalen Enhancements (MAX) und der Area under the Curve (AUC) nachweisen (80, 99).

Johansen et al. hingegen wiesen in ihrer Studie zwar stetig rücklaufende Werte für AUC, aber keine signifikante Reduktion auf (61). Darüber hinaus konnten Johansen et al. neben einer signifikanten Größenreduktion und einem signifikanten Rückgang des Signalenhancements

bei Patientinnen mit Tumorregression auch das Vorhersagepotenzial der MRT für die 5-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit belegen. So wiesen Überlebende im Vergleich zu verstorbenen Patientinnen deutlich niedrigere Enhancementwerte in der initialen MRT vor Chemotherapiestart auf (61). Hier muss allerdings berücksichtigt werden, dass die Zahl der Studienpatientinnen mit 24 sehr gering war. Pickels et al. demonstrierten an 54 Patientinnen, dass eine stärkere Mehrperfusion und -permeabilität in MR-Aufnahmen vor der Chemotherapie mit einem geringeren Overall survival assoziiert ist (99). Ähnliche Ergebnisse zeigten sich bei Heldahl et al. und Boné et al. (14, 49). Mehrere Studien belegen den Zusammenhang zwischen Überlebenswahrscheinlichkeit und kernspintomographischen Werten. In dieser Arbeit ließ sich dem entgegen die These einer prognostischen Validität der MRT nicht verifizieren. Wir untersuchten die Vorhersagekraft der Bildgebung für das Ereignis Rezidiv bzw. kein Rezidiv (Non-Rezidiv). Es konnte demnach keine signifikante Korrelation zwischen den MR-Parametern und der Rezidivhäufigkeit ($p > 0,05$) festgestellt werden. Lediglich mit der Herdgröße ($p = 0,051$) gelang dies näherungsweise. Die Vorhersagekraft der Tumorgröße für das Rezidivrisiko konnte auch in anderen Studien belegt werden. Akazawa et al. zeigten, dass eine Tumorreduktion um mindestens 75 % nach neoadjuvanter Chemotherapie mit einer signifikant besseren Prognose assoziiert ist (3). Knopp et al. und Hayes et al. demonstrierten, dass eine erfolgreiche Tumorbehandlung mit einem Abfall semiquantitativer T1-Parameter wie Größe und Geschwindigkeit des Enhancements einhergeht (47, 66). Das Maß der Tumorregression soll zudem ein verlässliches Maß für das rezidivfreie Überleben sein (3). Insgesamt gilt die Tumorgröße neben dem histologischen Regressionsgrad und der Überlebensrate als ein wichtiger Outcomeparameter (102).

In dieser Arbeit zeigte die MR-morphologisch gemessene Tumorgröße mit einer Reduktion um durchschnittlich 64 % den stärksten Abfall aller radiologisch bestimmten Parameter.

In anderen Studien konnten ähnliche Ergebnisse erzielt werden mit einer Tumorregression von 58 %, 92 %, 66 % und 30 % (18, 61). Die radiologisch gemessene Tumorgröße korreliert dabei am besten mit der histopathologisch bestimmten Tumorgröße und ermöglicht so eine valide Bestimmung des Resttumors (95, 107, 143). Zu berücksichtigen bleibt jedoch, dass eine alleinige zweidimensionale Bestimmung der Tumorgröße oft unzureichend die tatsächliche Größe wiedergibt (3). Wie schon Wasser et al. und Rieber et al. eruierten, steht auch grundsätzlich zur Diskussion, ob jegliche, auch unspezifische oder ausschließlich die tumorsuspekten Kontrastmittelanreicherungen, in die Messung des Tumorareals miteinbezogen werden sollten. Werden unspezifische Enhancements vernachlässigt, so führt dies häufiger zur Unterschätzung von Tumorresiduen nach neoadjuvanter Chemotherapie mit falsch negati-

ven Befunden. Umgekehrt besteht jedoch unter Berücksichtigung jeglichen Enhancements das Risiko auch nichtmaligne, z.B. posttherapeutische Veränderungen mit zu messen (106, 143). Erschwert wird die genaue Tumorschätzung durch Prozesse der „Tumorfragmentation“ oder durch reaktive Veränderungen im Tumorgewebe wie Fibrosierungen und Entzündungsprozesse unter chemotherapeutischer Behandlung (144). Wie Julius et al. berichteten, kann auch eine insgesamt reduzierte Kontrastmittelaufnahme die Größenbestimmung erschweren. In ihrer Studie wurde von fünf Fällen reduzierten Enhancements berichtet, ein lobuläres Karzinom von 11 cm Durchmesser zeigte sogar jegliche Abwesenheit einer Kontrastmittelaufnahme nach neoadjuvanter Chemotherapie (64). Insgesamt offenbart sich eine genaue Tumorbewertung als schwierig. Das Verfahren der semiautomatischen Segmentation, das auch in unserer Studie angewendet wurde, scheint jedoch in dieser Hinsicht dem der manuellen Segmentation mit einer höheren Rate reproduzierbarer Ergebnisse deutlich überlegen zu sein (113).

In einem nächsten Schritt untersuchten wir das Vorhersagepotenzial der MR-Parameter, indem wir die DELTA-Werte, d.h. die Veränderung der Parameter unter Chemotherapie, mit den bereits etablierten Prognoseparametern, dem Östrogen (ER)-, Progesteron (PR)-, Her2/neu-Status und dem Grading korrelierten.

Von den 117 eingeschlossenen Probandinnen wiesen histopathologisch 35,0 % einen negativen ER-Status (ER-), 63,3 % einen positiven ER-Status (ER+) auf, 44,4 % waren PR negativ (PR-), 53,8 % PR positiv (PR+). Der Her2/neu-Status war wie folgt vertreten: 33,3 % Her2/neu negativ (Her2/neu 0), 25,6 % Her2/neu 1+, 12,0 % Her2/neu 2+, 23,1 % Her2/neu 3+. Beim Grading ergab sich folgendes: 5,1 % Grad 1, 57,3 % Grad 2, 35,0 % Grad 3.

Die statistische Korrelation der Deltawerte mit dem Her2/neu-Status zeigte im Kruskal-Wallis-Test einen signifikanten Zusammenhang zwischen Her2/neu und Delta-MAX ($p = 0,001$), Delta-AUC ($p = 0,001$), Delta-MAX Slope ($p = 0,036$) und Delta-Size ($p = 0,005$).

In Abhängigkeit des Her2/neu-Status wurde zunächst eine abnehmendes Delta-MAX bei Her2/neu 0, 1, 2 von im Mittel $-25,56$ bis $-18,09$ %, jedoch bei Her2/neu 3 einen plötzlichen Wiederanstieg auf $-38,65$ %. Letzteres könnte möglicherweise durch den zunehmenden Einsatz von Herceptin bei Her2/neu-positiven Patientinnen erklärt werden. Ähnlich verhielt es sich bei Delta-MAX Slope mit einem Wiederanstieg ab Her2/neu 2, Delta-AUC mit einer erneuten Zunahme bei Her2/neu 3 und bei Delta-Size mit zwei ungewöhnlichen Werten. Während für Her2/neu 0 ein mittleres Delta von $-58,24$ % und für Her2/neu 2 $-44,76$ % gemessen wurde, wiesen Her2/neu 1 und 3 mit $-64,16$ % und $-81,96$ % deutlich höhere Del-

tawerte auf. Die hier vorliegenden Daten belegen damit zumindest teilweise die bisherige klinischen Erfahrung, wonach Tumore mit einem hohen Her2/neu-Status (+2 oder +3) besonders gut auf die zytostatische Therapie ansprechen und sich Residualtumore zumeist bei Her2/neu-negativem Status finden (3, 118).

In Bezug auf den Hormonrezeptorstatus sei dem entgegen für einen hohen ER- oder PR-Score eine geringe Therapieresponse zu erwarten, eine pathologisch nachgewiesene Komplettremission sei zu hohen Anteilen mit negativem ER- und PR-Status assoziiert (21, 60). Entsprechendes konnte in unserer Studie belegt werden. Die Patientengruppe mit einem negativen ER-Status wies durchgängig größere Deltawerte auf als die Patientengruppe mit einem positiven ER-Status. Dies gilt insbesondere für die Deltawerte, für die ein signifikanter Zusammenhang mit dem ER-Status gefunden werden konnte ($p < 0,05$), so für Delta-MAX mit -30,92 % (ER-) versus -23,14 % (ER+) und Delta-AUC mit -42,32 % (ER-) versus -30,69 % und Delta-Size mit -74,86 % (ER-) versus -58,21 % (ER+).

Ähnliches zeigte sich in der Korrelation des Progesteronrezeptorstatus mit den Deltawerten.

Ein signifikanter Zusammenhang ließ sich mit Delta-MAX ($p = 0,004$), Delta-Max Slope ($p = 0,044$), Delta-AUC ($p = 0,007$), Delta-AUC/MAX ($p = 0,039$) und Delta-Size ($p < 0,0001$) zeigen.

Im Vergleich der Deltawerte ergab sich:

Delta-MAX für PR- mit -30,67 % versus -22 % (PR+),

Delta-MAXSlope für PR- mit -53,61 % versus -41,44 % (PR+),

Delta-AUC für PR- mit -41,72 % versus -29,15 % (PR+),

Delta-AUC/MAX für PR- 16,35 % versus -11,5 % (PR+) und

Delta-Size mit -77,7 % (PR-) versus -53,1 % (PR+).

Bei Betrachten des Gradings in Zusammenschau mit den MR-Parametern ließ sich lediglich für die Herdgröße ein signifikanter Zusammenhang feststellen ($p = 0,03$). In allen anderen Fällen konnte keine signifikante Korrelation nachgewiesen werden.

Insgesamt ergab unsere Studie eine nicht eindeutige Aussagekraft der magnetresonanztomographisch gemessenen Parameter. Zwar ließ sich eine Korrelation einiger Parameter mit den etablierten Prognosefaktoren Her2/neu-, Hormonrezeptorenstatus und Grading ermitteln. Nicht eindeutig verhielt sich jedoch vor allem der Her2/neu-Status in Bezug zu den Parametern der Bildgebung, so dass sich dort die klinische Erfahrung, wonach Tumore mit zunehmendem Her2/neu-Grad eine höhere Therapieresponse aufweisen, nicht widerspiegelt. Im Gegensatz dazu spiegelt die MRT die Werte des Östrogen- und Progesteronrezeptorstatus, für die beide ein negativer Status als prognostisch günstig gilt, sehr wohl wider.

Auch die bisherige Studienlage scheint sich dem Prognosewert der MRT betreffend in der Brustkrebsbehandlung uneinig zu sein. Zudem könnten noch andere davon unabhängige Parameter die Vorhersagevalidität der MRT beeinflussen, wie nachfolgend gezeigt wird.

Pickles et al. konnten in ihrer Studie einen signifikanten Zusammenhang zwischen den MR-Parametern MAX und AUC und dem krankheitsfreien Überleben bzw. dem Gesamtüberleben zeigen. Sie konstatierten sogar, dass den MR-Parametern in Bezug auf ihre Vorhersagekraft eine größere Bedeutung beizumessen sei als den etablierten histopathologischen Faktoren (94). Heldahl et al. hingegen demonstrierten zwar auch eine signifikante Korrelation zwischen dem kontrastmittelabsorbierenden Gesamtvolumen und dem Fünfjahresüberleben, äußerten jedoch auch, dass für 20 % ihrer Probanden keine korrekte Prognose allein mit der dynamischen MRT getroffen werden konnte (49).

Besonders von Bedeutung für die Prognose scheint die pathologisch nachgewiesene Komplettremission zu sein (15, 20, 72, 90). Chen et al. untersuchten das Potenzial der MRT, eine tatsächlich vorhandene Komplettremission auch zu erkennen. Bei 74 % ihrer 35 Patienten ließ sich die pathologische Komplettremission mit Hilfe der MRT korrekt diagnostizieren, davon 95 % (18 von 19) der Her2/neu-positiven und 50 % (8 von 16) der Her2/neu-negativen Fälle. Die MRT scheint dieser Studie zufolge ein großes Vorhersagepotenzial für Her 2/neu-positive Patienten, jedoch eine hohe Rate falsch-negativer Befunde bei Her2/neu-negativen Probanden zu haben. Letztere ist vermutlich darauf zurückzuführen, dass Her2/neu-negative Tumoren häufiger Residualgewebe kleiner Foci oder verstreuter Tumorzellen aufweisen, für die, wie bereits oben nach Julius et al. und Wasser et al. berichtet, die Sensitivität der MRT gering sein soll (17, 64, 144).

Eine weitere Rolle für die Vorhersagevalidität der MRT soll die Art der verabreichten Chemotherapie spielen. Chen et al. behandelten ihre Patienten mit Doxorubicin und Cyclophosphamid und / oder Taxan- und Carboplatin-haltigen Schemata. Her 2/neu-negative Patienten erhielten Bevacizumab, Her 2/neu-positive Trastuzumab. Verglichen mit allen anderen Behandlungsgruppen wiesen Patienten, die Bevacizumab erhielten, kernspintomographisch die geringste Vorhersagekraft auf (17).

Wie hier angeführt wurde, scheinen mehrere Faktoren additiv die Aussagekraft der MRT für die Prognose des Patienten bzw. der Patientin zu beeinflussen.

Zu berücksichtigen bleibt somit unter anderem die Entscheidung jedes Untersuchers, welche kontrastmittelabsorbierenden Areale in die Evaluation miteinbezogen werden und die Art der applizierten Chemotherapie. Ersteres kann durch das auch von uns hier angewendete Verfahren der semiautomatischen Segmentation, das eine standardisierte und reproduzierbare Tu-

mormessung ermöglicht, vermieden werden. Das Therapieregime hingegen, das oft vorgegebenen Studienprotokollen folgt, ist nur sehr bedingt oder gar nicht beeinflussbar.

Zusammengefasst lässt sich sagen, dass die MRT in Zusammenschau mit der klinischen und histopathologischen Untersuchung als wertvolles Instrument in der Therapieplanung und –evaluation des Mammakarzinoms eingesetzt werden kann. Sie scheint zudem zumindest teilweise valide Auskünfte über die Prognose der einzelnen Erkrankung zu geben. Als Prädiktor für die Rezidivhäufigkeit scheint die MRT jedoch insuffizient zu sein. Unzureichend scheint ebenso ihre Aussagekraft als alleiniger Prognosefaktor, auch in Anbetracht zusätzlicher Drittfaktoren. Weitere Studien, insbesondere mit größerer Stichprobenzahl, werden noch folgen müssen, um die genaue Wertigkeit der MRT als Prognosetool zu validieren.

5 Zusammenfassung

Hintergrund: Die neoadjuvante Chemotherapie ist ein Standardverfahren in der Behandlung des lokal fortgeschrittenen Mammakarzinoms. So konnten seit Einführung dieser Therapie sowohl etwa 90 % aller chemotherapeutisch vorbehandelten Patienten/innen anschließend einer brusterhaltenden Therapie zugeführt als auch das Gesamtüberleben verbessert werden. Meist erfolgt dabei die Therapieevaluation anhand der Resttumorbestimmung durch mammographisch oder sonographisch gestützte Untersuchungsverfahren. Eine weitere Möglichkeit bietet zudem die dynamische Magnetresonanztomographie der Brust. Neben einer suffizienten Größenbestimmung, die mit der pathologisch gemessenen Tumorgroße am besten übereinstimmen soll, kann hier die Anreicherung des Kontrastmittels zur Beurteilung des Tumoransprechens herangezogen werden. Unklar bleibt jedoch der Stellenwert der Mamma-MRT in Bezug auf die Gesamtprognose des Patienten bzw. der Patientin.

Im Gegensatz zu bereits etablierten histopathologischen Prognosefaktoren (Her2/neu-, Östrogenrezeptor- und Progesteronrezeptorstatus, Grading) konnte sich die Mamma-MRT hier bisher noch nicht durchsetzen.

Ziel der Arbeit war die Untersuchung des Stellenwerts der Mamma-MRT als Untersuchungsverfahren im Rahmen der neoadjuvanten Chemotherapie. Dabei galt es zu eruieren, inwieweit neben einer alleinigen Evaluation des Therapieerfolges durch die MRT auch eine Vorhersagekraft bezüglich der Gesamtprognose der Patientinnen besteht und ob sich die Mamma-MRT langfristig gegenüber bereits etablierten Prognosefaktoren behaupten können. Es stellt sich folgende Frage: Wird die Mamma-MRT auch als unabhängiger Prognosefaktor eingesetzt werden können?

Methoden: Es wurden radiologische und klinisch-histopathologische Daten von 117 Patientinnen, die sich zwischen 2000 und 2009 am Klinikum Großhadern der Universität München mit lokalem und lokal fortgeschrittenem Mammakarzinom (T_{1-4} , N_{0-3} , M_0) in einer neoadjuvanten chemotherapeutischen Behandlung befanden, erfasst und ausgewertet.

Untersucht wurden in einer MRT vor Chemotherapiestart (Prä-MRT) und nach Behandlungsabschluss (Post-MRT) die MR-Parameter maximales Enhancement (MAX), die Zeit bis Er-

reichen des maximalen Enhancements (Time to MAX), die maximale Steigung (MAX Slope), die Zeit bis zum Erreichen der maximalen Steigung (Time to MAX Slope), die Fläche unter der Kurve (AUC), das Verhältnis von AUC zu MAX und die Herdgröße in Voxel. Anschließend wurde aus den Prä- und Postwerten das Delta, d.h. die Veränderung der Parameter unter Therapie, ermittelt. Die Deltawerte wurden prozentual angegeben und in ihrer statistischen Signifikanz mit Hilfe des Wilcoxon Test geprüft. Alle p-Werte wurden der Bonferroni-Korrektur, einer Methode, die die Wahrscheinlichkeit eines Alphafehlers bei multiplen Paarvergleichen minimiert, unterzogen.

In einer klinisch-histopathologischen Untersuchung erfolgte die Bestimmung der Tumorgöße durch Palpation, des Her2/neu-, Östrogen- und Progesteronstatus sowie des Grading.

Schließlich erfolgte die Korrelation des Her2/neu-Status und des Grading mit den vorliegenden Deltawerten anhand des Kruskal-Wallis-Tests. In einem weiteren Schritt erfolgte die Korrelation zwischen Hormonrezeptorstatus und Deltawerten unter Anwendung eines zweiseitigen Mann-Whitney-Tests. Der Zusammenhang zwischen Rezidivhäufigkeit (event-free survival) und Delta wurde mittels Regressionsanalyse getestet. Die statistische Analyse aller Parameter erfolgte mit Hilfe des Softwareprogramms SPSS (jetzt PASW)-Statistics 11.5.

Ergebnisse: Sowohl die Parameter der Perfusion MAX, Time to Max, MAX Slope, AUC, AUC/MAX als auch die Herdgröße zeigten unter neoadjuvanter Chemotherapie einen signifikanten Rückgang ($p < 0,0001$). Die durchschnittliche Tumorgöße der 117 Patientinnen lag initial bei 9840 Voxel, in der Post-MRT-Untersuchung noch durchschnittlich bei 2555 Voxel, dies bedeutet eine Abnahme um durchschnittlich 64 %.

In der Korrelation der MR-Parameter mit denen der Histopathologie (Her2/neu-, Östrogen- und Progesteronstatus, Grading) konnte für Her 2/neu ein signifikanter Zusammenhang mit MAX ($p = 0,001$), MAX Slope ($p = 0,036$), AUC ($p = 0,001$) und der Herdgröße ($p = 0,005$), kein signifikanter Zusammenhang mit Time to Max ($p = 0,369$) und AUC/MAX ($p = 0,073$) festgestellt werden. Dabei wurde zunächst ein abnehmendes Delta-MAX bei Her2/neu 0, 1, 2 von im Mittel – 25,56 bis – 18,09 %, bei Her2/neu 3 ein Wiederanstieg auf – 38,65 % verzeichnet.

Bei der Untersuchung des Hormonrezeptorstatus mit den MR-Werten ergab sich Folgendes:

Eine signifikante Korrelation zeigte sich zwischen dem Östrogenrezeptorstatus (ER) und MAX ($p = 0,010$) sowie mit AUC ($p = 0,017$) und der Herdgröße ($p < 0,0001$). Für den Progesteronrezeptorstatus (PR) konnte ein signifikanter Zusammenhang mit MAX ($p = 0,004$),

MAX Slope ($p = 0,044$), AUC ($p = 0,007$), AUC/MAX ($p = 0,039$) und der Herdgröße ($p < 0,0001$), aber kein signifikanter Zusammenhang mit Time to Max ($p = 0,578$) festgestellt werden.

In Abhängigkeit vom Hormorezeptorstatus ergab sich Folgendes für die Deltawerte, für die ein signifikanter Zusammenhang mit dem Hormonrezeptorstatus gefunden werden konnte:

Delta-MAX mit -30,92 % (ER-) versus -23,14 % (ER+),

Delta-AUC mit -42,32 % (ER-) versus -30,69 % und

Delta-Size mit -74,86 % (ER-) versus -58,21 % (ER+) sowie

Delta-MAX mit -30,67 % (PR-) versus -22 % (PR+),

Delta-MAXSlope für PR- mit -53,61 % versus -41,44 % (PR+),

Delta-AUC für PR- mit -41,72 % versus -29,15 % (PR+),

Delta-AUC/MAX für PR- 16,35 % versus -11,5 % (PR+) und

Delta-Size mit -77,7 % (PR-) versus -53,1 % (PR+)

Die statistische Untersuchung des Grading mit den MR-Parametern ergab eine Signifikanz nur für die Herdgröße ($p = 0,030$), keine signifikante Verbindung konnte bei der Korrelation der Deltawerte mit der Rezidivhäufigkeit ($p > 0,05$) nachgewiesen werden.

Schlussfolgerung:

Die Magnetresonanztomographie ist ein wichtiges Untersuchungsverfahren in der Diagnostik, Therapieplanung und Verlaufsbeurteilung von Mammakarzinomen. Insbesondere die dynamische MRT ermöglicht es, neben der reinen Bestimmung der Tumorgöße auch suffiziente Aussagen über die Tumorperfusion zu treffen und so schon frühzeitige Therapieerfolge zu detektieren. Die statistische Korrelation mit bereits etablierten Prognosefaktoren wie dem Hormonrezeptor- und Her2/neu-Status ergab auch, dass die MRT als bildgebendes Verfahren durchaus Potenzial besitzt, suffiziente Aussagen über den Verlauf einer Erkrankung zu treffen. Als Prädiktor für die Rezidivhäufigkeit scheint die MRT jedoch insuffizient zu sein. Zu berücksichtigen bleiben zudem unabhängige Drittfaktoren, welche die Aussagekraft der MRT beeinflussen können, wie z.B. die Wahl der Chemotherapeutika. Daraus lässt sich zusammenfassend ableiten, dass die MRT wertvolle Informationen über die Prognose einer Erkrankung bieten kann, jedoch stets in Zusammenschau mit klinischen und histopathologischen Befunden betrachtet werden sollte. Zudem bedarf es in Anbetracht der kleinen Fallzahl dieser Arbeit weiterer Studien größeren Patientenguts.

6 Literaturverzeichnis

1. Abraham DC, Jones RC, Jones SE, Cheek JH, Peters GN, Knox SM, Grant MD, Hampe DW, Savino DA, Harms SE. Evaluation of neoadjuvant chemotherapeutic response of locally advanced breast cancer by magnetic resonance imaging. *Cancer*. 1996 Jul 1; 78 (1): 91-100
2. Ah-See ML, Makris A, Taylor NJ, Harrison M, Richman PI, Burcombe RJ, Stirling JJ, d'Arcy JA, Collins DJ, Pittam MR, Ravichandran D, Padhani AR. Early changes in functional dynamic magnetic resonance imaging predict for pathologic response to neoadjuvant chemotherapy in primary breast cancer. *Clin Cancer Res*. 2008 Oct 15; 14 (20): 6580-9.
3. Akazawa K, Tamaki Y, Taguchi T, Tanji Y, Miyoshi Y, Kim SJ, Shimazu K, Ueda S, Yanagisawa T, Okishiro N, Imazato M, Yasuyuki K, Sato Y, Tamura S, Noguchi S. Potential of reduction in total tumor volume measured with 3D-MRI as a prognostic factor for locally-advanced breast cancer patients treated with primary chemotherapy. *Breast J*. 2008 Nov-Dec; 14 (6): 523-31.
4. American College of Radiology (ACR): ACR Practice Guideline for the Performance of Contrast-Enhanced Magnetic Resonance Imaging (MRI) of the Breast Res. 25 – 2008.
http://www.acr.org/SecondaryMainMenuCategories/quality_safety/guidelines/breast/mri_breast.aspx
5. American College of Radiology (ACR): Breast Imaging Reporting and Data System Atlas (BI-RADS® Atlas), Reston, 2003.
http://www.acr.org/SecondaryMainMenuCategories/quality_safety/BIRADSAtlas/BIRADSAtlasexcerptedtext/BIRADSMRIFirstEdition.aspx
6. Apple SK, Suthar F: How do we measure a residual tumor size in histopathology (the gold standard) after neoadjuvant chemotherapy? *Breast*. 2006 Jun; 15(3):370-6.

7. Baltzer PA, Benndorf M, Gajda M, Kaiser WA. An exception to tumour neoangiogenesis in a malignant breast-lesion. *Breast J.* 2010 Mar-Apr;16(2):197-8.
8. Barry JM, Weber WP, Sacchini V. The evolving role of axillary lymph node dissection in the modern era of breast cancer management. *Surg Oncol.* 2011 Mar 24.
9. Baselga J, Tripathy D, Mendelsohn J, Baughman S, Benz CC, Dantis L, Sklarin NT, Seidman AD, Hudis CA, Moore J, Rosen PP, Twaddell T, Henderson IC, Norton L: Phase II study of weekly intravenous recombinant humanized anti-p185HER2 monoclonal antibody in patients with HER2/neu-overexpressing metastatic breast cancer. *J Clin Oncol.* 1996 Mar; 14 (3): 737-44.
10. Bear HD, Anderson S, Brown A, Smith R, Mamounas EP, Fisher B, Margolese R, Theoret H, Soran A, Wickerham DL, Wolmark N: The effect on tumor response of adding sequential preoperative docetaxel to preoperative doxorubicin and cyclophosphamide: preliminary results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27. *J Clin Oncol.* 2003 Nov 15; 21(22): 4165-74.
11. Beatson GT: On the treatment of inoperable cases of carcinoma of the mamma: suggestions for a new method of treatment, with illustrative cases. *Lancet.*1896; 148: 104-07.
12. Bernard-Marty C, Lebrun F, Awada A, Piccart MJ: Monoclonal antibody-based targeted therapy in breast cancer: current status and future directions. *Drugs.* 2006; 66(12): 1577-91.
13. Boetes C, Mann RM: Ductal carcinoma in situ and breast MRI. *Lancet.* 2007 Aug 11; 370 (9586): 459-60.
14. Boné B, Szabó BK, Perbeck LG, Veress B, Aspelin P. Can contrast-enhanced MR imaging predict survival in breast cancer? *Acta Radiol.* 2003 Jul; 44(4): 373-8.

15. Chaturvedi S, McLaren C, Schofield AC, Ogston KN, Sarkar TK, Hutcheon AW, Miller ID, Heys SD. Patterns of local and distant disease relapse in patients with breast cancer treated with primary chemotherapy: do patients with a complete pathological response differ from those with residual tumour in the breast? *Breast Cancer Res Treat.* 2005 Sep; 93 (2): 151-8.
16. Chen JH, Nie K, Bahri S, Hsu CC, Hsu FT, Shih HN, Lin M, Nalcioglu O, Su MY: Decrease in breast density in the contralateral normal breast of patients receiving neoadjuvant chemotherapy: MR imaging evaluation. *Radiology.* 2010 Apr; 255 (1): 44-52.
17. Chen JH, Feig B, Agrawal G, Yu H, Carpenter PM, Mehta RS, Nalcioglu O, Su MY. MRI evaluation of pathologically complete response and residual tumors in breast cancer after neoadjuvant chemotherapy. *Cancer.* 2008 Jan 1; 112 (1): 17-26. Erratum in: *Cancer.* 2008 Apr 1; 112 (7): 1642.
18. Chou CP, Wu MT, Chang HT, Lo YS, Pan HB, Degani H, Furman-Haran E. Monitoring Breast Cancer Response to Neoadjuvant Systemic Chemotherapy Using Parametric Contrast-Enhanced MRI: A Pilot Study1. *Acad Radiol.* 2007 May; 14 (5): 561-73.
19. Chuthapisith S, Eremin JM, Eremin O. Predicting response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: molecular imaging, systemic biomarkers and the cancer metabolome. *Oncol Rep.* 2008 Oct; 20 (4): 699-703.
20. Cleator S, Parton M, Dowsett M. The biology of neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. *Endocr Relat Cancer.* 2002 Sep; 9 (3):183-95.
21. Colleoni M, Viale G, Zahrieh D, Pruneri G, Gentilini O, Veronesi P, Gelber RD, Curigliano G, Torrisi R, Luini A, Intra M, Galimberti V, Renne G, Nolè F, Peruzzotti G, Goldhirsch A. Chemotherapy is more effective in patients with breast cancer not expressing steroid hormone receptors: a study of preoperative treatment. *Clin Cancer Res.* 2004 Oct 1;10 (19): 6622-8.

22. Coulthard A, Potterton AJ: Pitfalls of breast MRI. *Br J Radiol.* 2000 Jun; 73 (870): 665- 71.
23. Croshaw RL, Erb KM, Shapiro-Wright HM, Julian TB. The need for axillary dissection in patients with positive axillary sentinel lymph nodes. *Curr Oncol Rep.* 2011 Feb;13(1):5-10.
24. De Leeuw WJ, Berx G, Vos CB, Peterse JL, Van de Vijver MJ, Litvinov S, Van Roy F, Cornelisse CJ, Cleton-Jansen AM: Simultaneous loss of E-cadherin and catenins in invasive lobular breast cancer and lobular carcinoma in situ. *J Pathol.* 1997 Dec; 183 (4): 404-11.
25. Di Cosimo S, Baselga J: Targeted therapies in breast cancer: where are we now? *Eur J Cancer.* 2008 Dec; 44 (18): 2781-90.
26. Dinauer PA, Brixey CJ, Moncur JT, Fanburg-Smith JC, Murphey MD: Pathologic and MR imaging features of benign fibrous soft-tissue tumors in adults. *Radiographics.* 2007 Jan-Feb; 27 (1): 173-87.
27. Drew PJ, Kerin MJ, Mahapatra T, Malone C, Monson JR, Turnbull LW, Fox JN. Evaluation of response to neoadjuvant chemoradiotherapy for locally advanced breast cancer with dynamic contrast-enhanced MRI of the breast. *Eur J Surg Oncol.* 2001 Nov; 27 (7): 617-20.
28. Duda, VF; Schulz-Wendtland, R: *Mammadiagnostik. Komplementärer Einsatz aller Verfahren*, V, Springer Verlag, Berlin, Heidelberg 2004.
29. Duda, VF; Schulz-Wendtland, R: *Mammadiagnostik. Komplementärer Einsatz aller Verfahren*, Kapitel 3 Mammographie, Springer Verlag, Berlin, Heidelberg 2004.
30. Duda, VF; Schulz-Wendtland, R: *Mammadiagnostik. Komplementärer Einsatz aller Verfahren*, Kapitel 7 Spezielle technische Verfahren in der bildgebenden Mammadiagnostik, Springer Verlag, Berlin, Heidelberg 2004.

31. Duda, VF; Schulz-Wendtland, R: Mammadiagnostik. Komplementärer Einsatz aller Verfahren, Kapitel 9 Pathologie der Mamma, Springer Verlag, Berlin, Heidelberg 2004.
32. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, Dancey J, Arbuck S, Gwyther S, Mooney M, Rubinstein L, Shankar L, Dodd L, Kaplan R, Lacombe D, Verweij J. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer*. 2009 Jan; 45 (2): 228-47.
33. Esteva FJ, Valero V, Booser D, Guerra LT, Murray JL, Pusztai L, Cristofanilli M, Arun B, Esmali B, Fritsche HA, Sneige N, Smith TL, Hortobagyi GN: Phase II study of weekly docetaxel and trastuzumab for patients with HER-2-overexpressing metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*. 2002 Apr 1; 20 (7): 1800-8.
34. Fangberget A, Nilsen LB, Hole KH, Holmen MM, Engebraaten O, Naume B, Smith HJ, Olsen DR, Seierstad T. Neoadjuvant chemotherapy in breast cancer-response evaluation and prediction of response to treatment using dynamic contrast-enhanced and diffusion-weighted MR imaging. *Eur Radiol*. 2010 Dec 3.
35. Ferretti G, Felici A, Papaldo P, et al. HER2/neu role in breast cancer: from a prognostic foe to a predictive friend. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2007; 19 (1): 56-62.
36. Fisher B, Anderson S, Bryant J, Margolese RG, Deutsch M, Fisher ER, Jeong JH, Wolmark N: Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med*. 2002 Oct 17; 347 (16): 1233-41.
37. Fisher B, Bryant J, Wolmark N, Mamounas E, Brown A, Fisher ER, Wickerham DL, Begovic M, DeCillis A, Robidoux A, Margolese RG, Cruz AB Jr, Hoehn JL, Lees AW, Dimitrov NV, Bear HD: Effect of preoperative chemotherapy on the outcome of women with operable breast cancer. *J Clin Oncol*. 1998 Aug; 16 (8): 2672-85.
38. Gaarz A, Debey-Pascher S, Classen S, Staratschek-Jox A: Gene expression profiling in cancer diagnostics. *Onkopipeline*. 2009 Jun; 2 (2): 44-52.

39. Gasparini G. Metronomic scheduling: the future of chemotherapy?
Lancet Oncol. 2001 Dec; 2 (12): 733-40.
40. Gilles R, Guinebretière JM, Toussaint C, Spielman M, Rietjens M, Petit JY, Contesso G, Masselot J, Vanel D. Locally advanced breast cancer: contrast-enhanced subtraction MR imaging of response to preoperative chemotherapy. Radiology. 1994 Jun;191 (3): 633-8.
41. Goldhirsch A, Ingle JN, Gelber RD, Coates AS, Thürlimann B, Senn HJ; Panel members. Thresholds for therapies: highlights of the St. Gallen International Expert Consensus on the primary therapy of early breast cancer 2009. Ann Oncol. 2009 Aug; 20 (8): 1319-29.
42. Haag, Hanhart, Müller: Gynäkologie und Urologie - für Studium und Praxis, Kapitel Mammakarzinom, Medizinische Verlags- und Informationsdienste, Breisach, 3.Auflage 2007/2008.
43. Haag, Hanhart, Müller: Gynäkologie und Urologie - für Studium und Praxis, Kapitel Mastopathie, Medizinische Verlags- und Informationsdienste, Breisach, 3. Auflage 2007/2008.
44. Harbeck N, Kates RE, Schmitt M: Clinical relevance of invasion factors urokinase-type plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor type 1 for individualized therapy decisions in primary breast cancer is greatest when used in combination. J Clin Oncol. 2002 Feb 15; 20 (4): 1000-7.
45. Harris L, Fritsche H, Mennel R, Norton L, Ravdin P, Taube S, Somerfield MR, Hayes DF, Bast RC Jr; American Society of Clinical Oncology: American Society of Clinical Oncology 2007 update of recommendations for the use of tumor markers in breast cancer. J Clin Oncol. 2007 Nov 20; 25 (33): 5287-312.
46. Harvey JA, Hendrick RE, Coll JM, Nicholson BT, Burkholder BT, Cohen MA: Breast MR imaging artifacts: how to recognize and fix them. Radiographics. 2007 Oct; 27 Suppl 1: S131-45.

47. Hayes C, Padhani AR, Leach MO. Assessing changes in tumour vascular function using dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *NMR Biomed.* 2002 Apr; 15 (2): 154-63.
48. Helbich TH.: Contrast-enhanced magnetic resonance imaging of the breast. *Eur J Radiol.* 2000 Jun; 34 (3): 208-19.
49. Heldahl MG, Bathen TF, Rydland J, Kvistad KA, Lundgren S, Gribbestad IS, Goa PE. Prognostic value of pretreatment dynamic contrast-enhanced MR imaging in breast cancer patients receiving neoadjuvant chemotherapy: overall survival predicted from combined time course and volume analysis. *Acta Radiol.* 2010 Jul; 51 (6): 604-12.
50. Hellenthal W: Physik für Mediziner und Biologen, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart, 6. Auflage, 1999.
51. Hobday TJ, Perez EA: Molecularly targeted therapies for breast cancer. *Cancer Control.* 2005 Apr; 12 (2): 73-81.
52. Hofer M: CT-Kursbuch - Ein Arbeitsbuch für den Einstieg in die Computertomographie, DIDAMED Verlag GmbH, 5. Auflage, 2006.
53. Honkoop AH, Pinedo HM, De Jong JS, Verheul HM, Linn SC, Hoekman K, Wagstaff J, van Diest PJ. Effects of chemotherapy on pathologic and biologic characteristics of locally advanced breast cancer. *Am J Clin Pathol.* 1997 Feb; 107 (2): 211-8.
54. <http://edoc.hu-berlin.de/dissertationen/wendt-oliver-2004-07-02/HTML/chapter5.html>
55. <http://www.germanbreastgroup.de/studien/neoadjuvant/geparquinto-/design.html>
56. http://www.krebsgesellschaft.de/pat_ka_brustkrebs_therapie_hormontherapie,107725.html
57. http://www.mammakarzinom-info.de/stadien_klassifikation.html

58. Hussain SA, Palmer DH, Spooner D, Rea DW: Molecularly targeted therapeutics for breast cancer. *BioDrugs*. 2007; 21 (4): 215-24.
59. Hylton NM, Kinkel K: Technical aspects of breast magnetic resonance imaging. *Top Magn Reson Imaging*. 1998 Feb; 9 (1): 3-16.
60. Jeruss JS, Mittendorf EA, Tucker SL, Gonzalez-Angulo AM, Buchholz TA, Sahin AA, Cormier JN, Buzdar AU, Hortobagyi GN, Hunt KK: Combined use of clinical and pathologic staging variables to define outcomes for breast cancer patients treated with neoadjuvant therapy. *J Clin Oncol*. 2008 Jan 10; 26 (2): 246-52.
61. Johansen R, Jensen LR, Rydland J, Goa PE, Kvistad KA, Bathen TF, Axelson DE, Lundgren S, Gribbestad IS. Predicting survival and early clinical response to primary chemotherapy for patients with locally advanced breast cancer using DCE-MRI. *J Magn Reson Imaging*. 2009 Jun; 29 (6): 1300-7.
62. Jones KL, Buzdar AU: Evolving novel anti-HER2 strategies. *Lancet Oncol*. 2009 Dec; 10 (12): 1179-87.
63. Juhl Jorgensen K, Zahl PH, Gotzsche PC: Breast Cancer mortality in organised mammography screening in Denmark: comparative study, *BMJ* 2010; 340: c1241.
64. Julius T, Kemp SE, Kneeshaw PJ, Chaturvedi A, Drew PJ, Turnbull LW. MRI and conservative treatment of locally advanced breast cancer. *Eur J Surg Oncol*. 2005 Dec; 31 (10): 1129-34.
65. Kettner E: Nebenwirkungen der Targeted-Therapien. ASO Tegernsee 11./12.01.2008 http://www.onkosupport.de/asors/content/e677/e2104/e2105/e2132/Kettner_Targeted_Therapies_Nebenwirkungen.pdf
66. Knopp MV, Brix G, Junkermann HJ, Sinn HP. MR mammography with pharmacokinetic mapping for monitoring of breast cancer treatment during neoadjuvant therapy. *Magn Reson Imaging Clin N Am*. 1994 Nov; 2 (4): 633-58.

67. Kuhl CK: Why do purely intraductal cancers enhance on breast MR images? *Radiology*. 2009 Nov; 253 (2): 281-3.
68. Kuhl CK, Braun M: Magnetic resonance imaging in preoperative staging of breast cancer: pros and contras. *Radiology*.2008 Apr; 48 (4): 358-66.
69. Kuhl CK: Current status of breast MR imaging. Part 2. Clinical applications, *Radiology*. 2007 Sep; 244 (3): 672-91.
70. Kuhl CK: Current status of breast MR imaging. Part 1. Choice of Technique, Image, Interpretation, Diagnostic Accuracy, and Transfer to Clinical Practice, *Radiology*. 2007 Aug; 244 (2): 356-78.
71. Kuhl CK: MRI of breast tumors. *Eur Radiol*. 2000; 10 (1): 46-58.
72. Kuhl CK, Schrading S, Bieling HB, Wardelmann E, Leutner CC, Koenig R, Kuhn W, Schild HH. MRI for diagnosis of pure ductal carcinoma in situ: a prospective observational study. *Lancet*. 2007 Aug 11;370(9586):485-92.
73. Kuhl CK, Mielcareck P, Klaschik S, Leutner C, Wardelmann E, Gieseke J, Schild HH. Dynamic breast MR imaging: are signal intensity time course data useful for differential diagnosis of enhancing lesions? *Radiology*. 1999 Apr;211(1):101-10.
74. Kuroi K, Toi M, Tsuda H, Kurosumi M, Akiyama F. Unargued issues on the pathological assessment of response in primary systemic therapy for breast cancer. *Biomed Pharmacother*. 2005 Oct;59 Suppl 2:S387-92
75. Lebeau A: Prognostic factors in ductal carcinoma in situ. *Pathologe*. 2006 Sep; 27 (5): 326-36.
76. Lee JH, Park S, Park HS, Park BW: Clinicopathological features of infiltrating lobular carcinomas comparing with infiltrating ductal carcinomas: a case control study. *World J Surg Oncol*. 2010 Apr 27; 8: 34.

77. Leinsinger G, Schlossbauer T, Scherr M, et al. Cluster analysis of signal-intensity time course in dynamic breast MRI: does unsupervised vector quantization help to evaluate small mammographic lesions? *Eur Radiol.* 2006; 16 (5): 1138-1146.
78. Le-Petross H, Kundra V, Szklaruk J, Wei W, Hortobagyi GN, Ma J: Fast three-dimensional dual echo dixon technique improves fat suppression in breast MRI. *J Magn Reson Imaging.* 2010 Apr; 31 (4): 889-94.
79. Li A, Wong CS, Wong MK, Lee CM, Au Yeung MC: Acute adverse reactions to magnetic resonance contrast media-gadolinium chelates. *Br J Radiol.* 2006 May;79(941):368-71. Erratum in: *Br J Radiol.* 2007 Feb; 80 (950): 145
80. Loo CE, Straver ME, Rodenhuis S, Muller SH, Wesseling J, Vrancken Peeters MJ, Gilhuijs KG. Magnetic Resonance Imaging Response Monitoring of Breast Cancer During Neoadjuvant Chemotherapy: Relevance of Breast Cancer Subtype. *J Clin Oncol.* 2011 Jan 10.
81. Macura KJ, Ouwerkerk R, Jacobs MA, Bluemke DA: Patterns of enhancement on breast MR images: interpretation and imaging pitfalls. *Radiographics.* 2006 Nov-Dec; 26 (6): 1719-34.
82. Mann RM, Kuhl CK, Kinkel K, Boetes C: Breast MRI: guidelines from the European Society of Breast Imaging. *Eur Radiol.* 2008 Jul; 18 (7): 1307-18.
83. Mann RM, Hoogeveen YL, Blickman JG, Boetes C: MRI compared to conventional diagnostic work-up in the detection and evaluation of invasive lobular carcinoma of the breast: a review of existing literature. *Breast Cancer Res Treat.* 2008 Jan; 107 (1):1-14.
84. Martincich L, Montemurro F, De Rosa G, Marra V, Ponzone R, Cirillo S, Gatti M, Biglia N, Sarotto I, Sismondi P, Regge D, Aglietta M. Monitoring response to primary chemotherapy in breast cancer using dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *Breast Cancer Res Treat.* 2004 Jan; 83 (1): 67-76

85. Mersin H, Yildirim E, Gülben K, Berberoğlu U: Is invasive lobular carcinoma different from invasive ductal carcinoma? *Eur J Surg Oncol.* 2003 May; 29 (4): 390-5.
86. Moch H.: *Moderne Pathologie & Prognoseparameter. Medizin für die Frau. Journal für Menopause* 2006; 13 (3) (Ausgabe für Schweiz), 19-38.
<http://www.kup.at/kup/pdf/6227.pdf>
87. Murphy KJ, Brunberg JA, Cohan RH: Adverse reactions to gadolinium contrast media: a review of 36 cases. *AJR Am J Roentgenol.* 1996 Oct; 167 (4): 847-9.
88. Negativer Vorhersagewert (NPV)-Formel:
http://de.wikipedia.org/wiki/Negativer_Vorhersagewert
89. Nitz WR, Runge VM, Schmeets SH, Faulkner WH, et al.: *Praxiskurs MRT: Anleitung zur MRT Physik über klinische Bildbeispiele*, Seite 150, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1. Aufl., 9. Mai 2007.
90. Ogston KN, Miller ID, Payne S, Hutcheon AW, Sarkar TK, Smith I, Schofield A, Heys SD. A new histological grading system to assess response of breast cancers to primary chemotherapy: prognostic significance and survival. *Breast.* 2003 Oct; 12 (5): 320-7.
91. Ojeda-Fournier H, Choe KA, Mahoney MC: Recognizing and interpreting artifacts and pitfalls in MR imaging of the breast. *Radiographics.* 2007 Oct; 27 Suppl 1: S147-64.
92. O'Neil M, Madan R, Tawfik OW, Thomas PA, Fan F: Lobular carcinoma in situ/atypical lobular hyperplasia on breast needle biopsies: does it warrant surgical excisional biopsy? A study of 27 cases. *Ann Diagn Pathol.* 2010 Aug; 14 (4): 251-255.
93. Orvieto E, Maiorano E, Bottiglieri L, Maisonneuve P, Rotmensz N, Galimberti V, Luini A, Brenelli F, Gatti G, Viale G: Clinicopathologic characteristics of invasive lobular carcinoma of the breast: results of an analysis of 530 cases from a single institution. *Cancer.* 2008 Oct 1; 113 (7): 1511-20.

94. Parker SJ, Harries SA: Phyllodes tumours. *Postgrad Med J.* 2001 Jul; 77 (909): 428-35.
95. Partridge SC, Gibbs JE, Lu Y, Esserman LJ, Sudilovsky D, Hylton NM. Accuracy of MR imaging for revealing residual breast cancer in patients who have undergone neoadjuvant chemotherapy. *AJR Am J Roentgenol.* 2002 Nov; 179 (5): 1193-9.
96. Perry N, Broeders M, de Wolf C, Törnberg S, Holland R, von Karsa L: European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis, Fourth Edition (2006), http://screening.iarc.fr/doc/ND7306954ENC_002.pdf
97. Perry N, Broeders M, de Wolf C: European Guidelines für Quality Assurance in Breast Cancer Screening and Diagnosis, 2006. Chapter 6a and 6b. Fourth Edition.
98. Piccoli CW: The specificity of contrast-enhanced breast MR imaging. *Magn Reson Imaging Clin N Am.* 1994 Nov; 2 (4): 557-71.
99. Pickles MD, Manton DJ, Lowry M, Turnbull LW. Prognostic value of pre-treatment DCE-MRI parameters in predicting disease free and overall survival for breast cancer patients undergoing neoadjuvant chemotherapy. *Eur J Radiol.* 2009 Sep; 71 (3): 498-505.
100. Pinder SE, Ellis IO. The diagnosis and management of pre-invasive breast disease: ductal carcinoma in situ. (DCIS) and atypical ductal hyperplasia (ADH)-current definitions and classification. *Breast Cancer Res.* 2003; 5 (5): 254-7.
101. Rausch DR., Hendrick RE: How to optimize clinical breast MR imaging practices and techniques on your 1.5-T System. *Radiographics.* 2006 Sep-Oct; 26 (5): 1469-84.
102. Reiser M, Kuhn F.-P, Debus J: *Duale Reihe Radiologie, Kapitel 4.5. Magnetresonanztomographie*, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 2. korrigierte Auflage, 2006.

103. Reiser M, Kuhn F.-P, Debus J: Duale Reihe Radiologie, Kapitel 8 Mamma, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 2. korrigierte Auflage, 2006.
104. Remmele W, Stegner HE. Recommendation for uniform definition of an immunoreactive score (IRS) for immunohistochemical estrogen receptor detection (ER-ICA) in breast cancer tissue. *Pathologe*. 1987 May; 8 (3): 138-40.
105. Richter B: Interdisziplinäre Mammakonferenz der ÄK Hannover, 2009.
http://www.pathologie-richter.de/veroeffentlichungen/Lobulaere_Neoplasie.pdf
106. Rieber A, Zeitler H, Rosenthal H, Görich J, Kreienberg R, Brambs HJ, Tomczak R. MRI of breast cancer: influence of chemotherapy on sensitivity. *Br J Radiol*. 1997 May; 70 (833): 452-8.
107. Rosen EL, Blackwell KL, Baker JA, Soo MS, Bentley RC, Yu D, Samulski TV, Dewhirst MW. Accuracy of MRI in the detection of residual breast cancer after neoadjuvant chemotherapy. *AJR Am J Roentgenol*. 2003 Nov; 181 (5): 1275-82.
108. Rühl I, Rückert S, Kahlert S, Untch M: Neoadjuvante Chemotherapie bei Mammakarzinom. 20. Sep 2004. <http://www.journalonko.de/aktuellview.php?id=910>
109. Sachelarie I, Grossbard ML, Chadha M, Feldman S, Ghesani M, Blum RH: Primary systemic therapy of breast cancer. *Oncologist*. 2006 Jun; 11(6): 574-89.
110. Santamaría G, Velasco M, Bargalló X, Caparrós X, Farrús B, Luis Fernández P: Radiologic and pathologic findings in breast tumors with high signal intensity on T2-weighted MR images. *Radiographics*. 2010 Mar-Apr; 30 (2): 533-48.
111. Schild, Prof. Dr., H: MRI made easy, Schering, 1990.
112. Schlossbauer T, Reiser M, Hellerhoff K. Importance of mammography, sonography and MRI for surveillance of neoadjuvant chemotherapy for locally advanced breast cancer. *Radiologe*. 2010 Nov; 50 (11): 1008-13.

113. Schlossbauer T, Sourbron S, Scholz A, Mosner M, Kahlert S, Böhm H, Reiser M, Hellerhoff K: Dynamic breast MRI in the course of neoadjuvant chemotherapy: standardized evaluation of tumor size and enhancement parameters in correlation to different histopathologic characteristics, *Acad Radiol*. 2010 Apr; 17 (4): 441-9.
114. Schlossbauer T, Leinsinger G, Wismuller A, et al. Classification of small contrast enhancing breast lesions in dynamic magnetic resonance imaging using a combination of morphological criteria and dynamic analysis based on unsupervised vector-quantization. *Invest Radiol*. 2008; 43 (1): 56-64.
115. Schnall MD, Blume J, Bluemke DA, DeAngelis GA, DeBruhl N, Harms S, Heywang-Köbrunner SH, Hylton N, Kuhl CK, Schnitt SJ, Thickman D, Stelling CB, Weatherall PT, Lehman C, Gastonis CA, Diagnostic architectural and dynamic features at breast MR imaging: multicenter study, *Radiology*. 2006 Jan; 238 (1): 42-53.
116. Sherif H, Mahfouz AE, Oellinger H, Hadijuana J, Blohmer JU, Taupitz M, Felix R, Hamm B: Peripheral washout sign on contrast-enhanced MR images of the breast. *Radiology*. 1997 Oct; 205 (1): 209-13.
117. Shien T, Akashi-Tanaka S, Miyakawa K, Hojo T, Shimizu C, Seki K, Ando M, Kohno T, Taira N, Doihara H, Katsumata N, Fujiwara Y, Kinoshita T: Clinicopathological features of tumors as predictors of the efficacy of primary neoadjuvant chemotherapy for operable breast cancer. *World J Surg*. 2009 Jan; 33 (1): 44-51.
118. Siedentopf CM: fMRI easy. www.fmri-easy.de/ortslokalisation.htm
119. Siedentopf CM: fMRI easy. <http://www.fmri-easy.de/sequenzen.htm>
120. Siemens Medical Solutions, *Magnetresonanztomographie Erlangen: Magnete, Spins und Resonanzen - Eine Einführung in die Grundlagen der Magnetresonanztomographie*; 2003. http://www.medical.siemens.com/siemens/en_INT/gg_mr_FBAs/files/MAGNETOM_World/MR_Basics/Magnete_Spins_und_Resonanzen.pdf; Seite 109

121. Siemens AG, Medical Solutions: MR-Glossar. 2001.
http://www.medical.siemens.com/siemens/it_IT/gg_mr_FBAs/files/brochures/MR_Glossar.pdf
122. Signal-to-noise ratio (SNR)-Formel: <http://de.wikipedia.org/wiki/Signal-Rausch-Verh%C3%A4ltnis>
123. Simpson PT, Gale T, Fulford LG, Reis-Filho JS, Lakhani SR: The diagnosis and management of pre-invasive breast disease: pathology of atypical lobular hyperplasia and lobular carcinoma in situ. *Breast Cancer Res.* 2003; 5 (5): 258-62.
124. Sinn HP, Helmchen B, Aulmann S. Concepts and problems of lobular neoplasia-Pathologie. 2006 Sep; 27 (5): 373-80.
125. Sinn HP, Schmid H, Junkermann H, Huober J, Leppien G, Kaufmann M, Bastert G, Otto HF. Histologic regression of breast cancer after primary (neoadjuvant) chemotherapy. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 1994 Oct; 54 (10): 552-8.
126. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, Fuchs H, Paton V, Bajamonde A, Fleming T, Eiermann W, Wolter J, Pegram M, Baselga J, Norton L.: Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med.* 2001 Mar 15;344(11):783-92.
127. Soslow RA, Carlson DL, Horenstein MG, Osborne MP: A comparison of cell cycle markers in well-differentiated lobular and ductal carcinomas. *Breast Cancer Res Treat.* 2000 May; 61 (2): 161-70.
128. Stauber M, Weyerstahl T: *Duale Reihe, Gynäkologie und Geburtshilfe, Kapitel 1.8., Erkrankungen der Mamma-Mastopathie (Dysplasie der Mamma), Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 3. Auflage, 2007.*
129. Stauber M, Weyerstahl T: *Duale Reihe, Gynäkologie und Geburtshilfe, Kapitel 1.8. Erkrankungen der Mamma-Maligne Tumoren, , Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 3. Auflage, 2007.*

130. Stufe-3-Leitlinie zur Brustkrebs-Früherkennung in Deutschland 2008:
http://www.krebsgesellschaft.de/download/interdisziplin_s3ll_mamma_080211.pdf.(S.2
2)
131. Stufe-3-Leitlinie zur Brustkrebs-Früherkennung in Deutschland 2008:
<http://www.awmf-leitlinien.de/>
132. Suryadevara A, Paruchuri LP, Banisaeed N, Dunnington G, Rao KA: The clinical behavior of mixed ductal/lobular carcinoma of the breast: a clinicopathologic analysis. *World J Surg Oncol*. 2010 Jun 21; 8-51.
133. Tardivon AA, Athanasiou A, Thibault F, El Khoury C: Breast imaging and reporting data system (BIRADS): magnetic resonance imaging. *Eur J Radiol*. 2007 Feb; 61 (2): 212-5.
134. Tavassoli FA: Lobular and ductal intraepithelial neoplasia. *Pathologe*. 2008 Nov; 29 Suppl 2: 107-11.
135. Tham YL, Gomez LF, Mohsin S, Gutierrez MC, Weiss H, Hilsenbeck SG, Elledge RM, Chamness GC, Osborne CK, Allred DC, Chang JC: Clinical response to neoadjuvant docetaxel predicts improved outcome in patients with large locally advanced breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2005 Dec; 94 (3): 279-84.
136. Tumorzentrum München an den Medizinischen Fakultäten der Ludwig-Maximilians-Universität und der Technischen Universität: *Manual-Mammakarzinome, Kapitel Bildgebende und interventionelle Diagnostik*, Zuckschwerdt Verlag, 12. Auflage 2009.
137. Tumorzentrum München an den Medizinischen Fakultäten der Ludwig-Maximilians-Universität und der Technischen Universität: *Manual-Mammakarzinome, Kapitel Pathologie des Mammakarzinoms*, Zuckschwerdt Verlag, 12. Auflage 2009.

138. Tumorzentrum München an den Medizinischen Fakultäten der Ludwig- Maximilians-Universität und der Technischen Universität: Manual-Mammakarzinome, Kapitel Operative Therapie des primären Mammakarzinoms und Rekonstruktionsverfahren, Zuckschwerdt Verlag, 12. Auflage 2009.
139. Tumorzentrum München an den Medizinischen Fakultäten der Ludwig- Maximilians-Universität und der Technischen Universität: Manual-Mammakarzinome, Kapitel Primär systemische Therapie, Zuckschwerdt Verlag, 12. Auflage 2009.
140. Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, Greco M, Saccozzi R, Luini A, Aguilar M, Marubini E: Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *N Engl J Med.* 2002 Oct 17; 347 (16): 1227-32.
141. Veronesi U, Bonadonna G, Zurrada S, Galimberti V, Greco M, Brambilla C, Luini A, Andreola S, Rilke F, Raselli R, et al: Conservation surgery after primary chemotherapy in large carcinomas of the breast. *Ann Surg.* 1995 Nov; 222 (5): 612-8.
142. Vogel CL, Cobleigh MA, Tripathy D, Gutheil JC, Harris LN, Fehrenbacher L, Slamon DJ, Murphy M, Novotny WF, Burchmore M, Shak S, Stewart SJ, Press M: Efficacy and safety of trastuzumab as a single agent in first-line treatment of HER2-overexpressing metastatic breast cancer. *J Clin Oncol.* 2002 Feb 1; 20(3): 719-26.
143. Wasser K, Klein SK, Junkermann H, Sinn HP, Darai S, Neff W, Kauczor HU, Delorme S. Neoadjuvant chemotherapy of breast carcinomas: what post-therapeutic (preoperative) information is provided by quantitative dynamic MRI?. *Radiologe.* 2007 May; 47 (5): 421-9.
144. Wasser K, Klein SK, Fink C, Junkermann H, Sinn HP, Zuna I, Knopp MV, Delorme S. Evaluation of neoadjuvant chemotherapeutic response of breast cancer using dynamic MRI with high temporal resolution. *Eur Radiol.* 2003 Jan; 13 (1): 80-7.
145. Weber D: Quality Control Issues in MRI.
http://dnl.ucsf.edu/users/dweber/dweber_docs/mri_quality.html

146. World Health Organization (2009):
<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/en/index.html>
147. WHO (2003), Tavassoli FA, P. Devilee P: Pathology and genetics of tumours of the breast and female genital organs- IARC, Lyon Classification of Tumours, Volume 5. International Agency for Research on Cancer (IARC); World Health Organization.

7 Anhang

7.1 BIRADS-Klassifikation (5)

BI-RADS® – MRI	
ACR BI-RADS®–MRI Lexicon Classification Form	
For each of the following categories, select the term that best describes the dominant lesion feature. Wherever possible, definitions and descriptions used in BI-RADS® for mammography will be applied to MRI of the breast. This form is for data collection and does not constitute a written MRI report.	
LESION TYPE (select one)	
A. Focus/Foci (tiny spot of enhancement, < 5 mm) if only finding, GO TO SECTION E	
B. Mass (three-dimensional space-occupying lesion that is one process, usually round, oval, or irregular in shape).	
Shape (select one)	Description
<input type="checkbox"/> Round	Spherical or ball-shaped
<input type="checkbox"/> Oval	Elliptical or egg-shaped
<input type="checkbox"/> Lobular	Undulating contour
<input type="checkbox"/> Irregular	Uneven shape (not round, oval, or lobulated)
Margin (select one)	Description
<input type="checkbox"/> Smooth	Well-circumscribed and well-defined margin
<input type="checkbox"/> Irregular	Uneven margin can be round or jagged (not smooth or spiculated)
<input type="checkbox"/> Spiculated	Characterized by radiating lines
Mass Enhancement (select one)	Description
<input type="checkbox"/> Homogeneous	Confluent uniform enhancement
<input type="checkbox"/> Heterogeneous	Nonspecific mixed enhancement
<input type="checkbox"/> Rim enhancement	Enhancement more pronounced at the periphery of mass
<input type="checkbox"/> Dark internal septation	Dark nonenhancing lines within a mass
<input type="checkbox"/> Enhancing internal septation	Enhancing lines within a mass
<input type="checkbox"/> Central enhancement	Enhancement more pronounced at center of mass
C. Non-Mass-Like Enhancement (in an area that is not a mass)	
Distribution Modifiers (select one)	Description
<input type="checkbox"/> Focal area	Enhancement in a confined area, less than 25% of quadrant
<input type="checkbox"/> Linear	Enhancement in a line that may not conform to a duct
<input type="checkbox"/> Ductal	Enhancement in a line that may have branching, conforming to a duct

C. Non-Mass-Like Enhancement (in an area that is not a mass) (continued)

Distribution Modifiers (<i>select one</i>)	Description
<input type="checkbox"/> Segmental	Triangular region of enhancement, apex pointing to nipple, suggesting a duct or its branches
<input type="checkbox"/> Regional	Enhancement in a large volume of tissue not conforming to a ductal distribution, geographic
<input type="checkbox"/> Multiple regions	Enhancement in at least two large volumes of tissue not conforming to a ductal distribution, multiple geographic areas, patchy areas of enhancement
<input type="checkbox"/> Diffuse	Enhancement distributed uniformly throughout the breast

Non-Mass Like Enhancement

Internal Enhancement (<i>select one</i>)	Description
<input type="checkbox"/> Homogeneous	Confluent uniform enhancement
<input type="checkbox"/> Heterogeneous	Nonuniform enhancement in a random pattern
<input type="checkbox"/> Stippled, punctate	Punctuate, similar appearing enhancing foci, sand-like or dot-like
<input type="checkbox"/> Clumped	Cobblestone-like enhancement, with occasional confluent areas
<input type="checkbox"/> Reticular, dendritic	Enhancement with finger like projections extending toward nipple, especially seen on axial or sagittal images, in women with partly fatty-involuted breasts

D. Symmetric or Asymmetric (bilateral scans only)

Symmetric or Asymmetric (<i>select one</i>)	Description
<input type="checkbox"/> Symmetric	Mirror-image enhancement
<input type="checkbox"/> Asymmetric	More in one breast than in the other

E. Other Findings (*select all that apply*)

<input type="checkbox"/> None apply	<input type="checkbox"/> Edema
<input type="checkbox"/> Nipple retraction	<input type="checkbox"/> Lymphadenopathy
<input type="checkbox"/> Nipple invasion	<input type="checkbox"/> Pectoralis muscle invasion
<input type="checkbox"/> Pre-contrast high ductal signal	<input type="checkbox"/> Chest wall invasion
<input type="checkbox"/> Skin thickening (focal)	<input type="checkbox"/> Hematoma/blood
<input type="checkbox"/> Skin thickening (diffuse)	<input type="checkbox"/> Abnormal signal void
<input type="checkbox"/> Skin invasion	<input type="checkbox"/> Cysts

F. Kinetic Curve Assessment

Kinetic Curve Assessment (<i>select one</i>)	Description
<input type="checkbox"/> Initial rise	Slow, medium, rapid
<input type="checkbox"/> Delayed phase	Persistent, plateau, washout

G. Assessment Category

Assessment Category (<i>select one</i>)	Description
<input type="checkbox"/> Category 0 – Incomplete: Need additional imaging evaluation	Finding for which additional evaluation is needed

Final Assessment

<input type="checkbox"/> Category 1 – Negative	No abnormal enhancement, no lesion found (routine follow-up)
<input type="checkbox"/> Category 2 – Benign finding	Benign, no malignant features; i.e., cyst, (routine follow-up)
<input type="checkbox"/> Category 3 – Probably benign finding	Probably benign finding (short interval follow-up)
<input type="checkbox"/> Category 4 – Suspicious abnormality	Low to moderate suspicion for malignancy (biopsy should be considered)
<input type="checkbox"/> Category 5 – Highly suggestive of malignancy	High probability of malignancy (appropriate action should be taken)
<input type="checkbox"/> Category 6 – Known cancer	Biopsy-proven malignancy diagnosis on the imaged finding prior to definitive therapy (appropriate action should be taken)

8 Danksagung

Herrn Prof. Dr. med. Dr. h.c. Maximilian Reiser danke ich sehr herzlich für die Möglichkeit, diese Dissertation am Institut für Klinische Radiologie der Ludwig-Maximilians-Universität München durchführen zu können.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Dr. med. Thomas Schloßbauer für seine ständige, geduldige Unterstützung, die vielen Anregungen und seine Hilfsbereitschaft, insbesondere in Anbetracht seiner beruflichen Veränderung.

Ich bedanke mich ebenso bei Herrn Dr. med. Steffen Kahlert für seine Hilfestellung und die Bereitstellung der klinischen und histopathologischen Daten, ohne welche die Realisation dieser Doktorarbeit nicht möglich gewesen wäre.

Ganz herzlich möchte ich mich auch bei Frau Elvira Fischer für die stilistisch-orthographische Überarbeitung bedanken.

