

Aus dem Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie
der Universität Würzburg

Direktor: Professor Dr. med. Bley

**Evaluation der präoperativen Ausdehnungsbestimmung
ductaler Carcinomata in situ mittels hochauflösender
3-Tesla MR-Mammographie**

Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der

Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

vorgelegt von

Lena Böck

aus Würzburg

Würzburg, Januar 2018

Referent:

Professor Dr. med. Bley

Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie der
Universität Würzburg

Korreferent:

PD Dr. med. Mathias Krockenberger

Facharzt für Gynäkologie

Studiendekan:

Professor Dr. med. Frosch

Institut für Hygiene und Mikrobiologie der Universität
Würzburg

Tag der mündlichen Prüfung: 02.10.2018

Die Promovendin ist Ärztin

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
2. Grundlagen	3
2.1. Anatomie der weiblichen Brust	3
2.2. Maligne Veränderungen der Brust	4
2.2.1. Epidemiologie	4
2.2.2. Einteilung der malignen Tumoren	5
Carcinoma in situ	6
Lobuläres Carcinoma in situ (LCIS)	7
Ductales Carcinoma in situ (DCIS)	7
Epidemiologie und Symptome	7
Pathologie	8
Invasives Mammacarcinom.....	10
2.3. Mammadiagnostik	12
Mammographie	12
Sonographie	13
Magnetresonanztomographie (MRT).....	13
3. Material und Methoden	17
3.1. Untersuchte Patientinnen	17
3.2. MR-Tomographie	18
3.2.1. MR-Tomographen.....	19
3.2.2. Messprotokoll	19
3.3. Mammographie.....	23
3.4. Minimalinvasive Diagnostik (perkutane Biopsie).....	25
3.5. Invasive Diagnostik (offene Biopsie)	26
3.6. Statistische Auswertung	27
4. Ergebnisse	28
4.1. Allgemeines	28
4.1.1. Einteilung	28
4.1.2. Alter zum Diagnosezeitpunkt	29
4.2. Histopathologische Begutachtung	33

4.2.1. Grading	33
4.2.2. Vergleich der Größe der Tumoren	36
4.2.3. Lage der begleitenden DCIS (Gruppe b)	42
4.2.4. Auswirkungen der Korrelation von MRT und Pathologie auf die Therapie	43
4.3. Röntgen-Mammographie	45
4.4. MR-Mammographie	49
4.4.1. Sensitivität.....	49
4.4.2. Signalintensitäts-Zeit-Kurven	52
4.4.3 Spezifität	64
5. Diskussion	65
5.1. Allgemeines	65
5.2. Bisherige Studien zum Thema „DCIS in der MRT“ im Vergleich	66
5.2.1. Sensitivität.....	66
5.2.2. Spezifität	67
5.2.3. Histopathologische Auffälligkeiten	68
5.2.4. Größenvergleich.....	69
5.2.5 Signalintensitäts-Zeit-Kurven	72
Reine DCIS (Gruppe a)	72
Begleitende DCIS (Gruppe b)	73
Mikroinvasive DCIS (Gruppe c)	73
5.3. Bisherige Studien zum Thema „Mamma in der 3T MRT“	74
5.4. Einfluss der Größenangabe auf die OP.....	75
5.5. Grenzen der Studie	76
6. Zusammenfassung	77
7. Literaturverzeichnis.....	78
8. Tabellen- und Abbildungsverzeichnis.....	88
9. Abkürzungsverzeichnis	91

1. Einleitung

Die Bildgebung mit der Magnetresonanztomographie (MRT) ist ein Schnittbildverfahren zur Darstellung der Brust mit der Möglichkeit anschließender Bildverarbeitung einer 3D-Ansicht und hoher Sensitivität. Neue Studien zeigen, dass man mittels MRT die Größe von invasiven Tumoren exakter angeben kann, als mit der Röntgen-Mammographie [1, 2]. Ob dies auch für das „ductale Carcinoma in situ“ (DCIS) gilt, wird jedoch noch kontrovers diskutiert [3-5]. Bisher gibt es einige wenige Studien zur Beurteilung der Brust in der 3-Tesla (T) MRT, die noch höhere Sensitivitäten versprechen [6-8]. Studien zum reinen DCIS mittels 3-T MRT sind bislang sehr selten [9].

Das DCIS der Brust wird als Präkanzerose des invasiven Mammacarcinoms betrachtet [10]. 20-25% der detektierten Brustkrebsarten sind ein DCIS [11]. In der Röntgen-Mammographie werden- je nach Studien- anhand von Mikrokalzifikationen 87 bis 95% der DCIS erkannt. 10% dagegen durch eine Architekturstörung oder asymmetrische Dichte des Brustkörpers [9, 12-16]. Jedoch sind nicht alle Mikrokalzifikationen mit malignen Erkrankungen assoziiert. Oft sind sie Ausdruck von benignen Prozessen wie der sklerosierenden Adenose [17, 18]. Hier bietet die MR-Mammographie eine Chance, die Detektionsraten durch Differenzierung von benignen gegenüber malignen Veränderungen zur verbessern. In der vorliegenden Studie wird die Korrelation der Tumorgößen in der MRT und histopathologischen Begutachtung untersucht und anhand von Signalintensitäts-Zeit-Kurven geprüft, ob eine Vorhersage über die Malignität zu treffen ist.

Vorangegangene Studien am 1,5-T Gerät zeigen eine Sensitivität zwischen 45% und 87%, und eine Spezifität zwischen 67 % und 100 % [19-22]. Aktuell geht der Trend in der MRT-Diagnostik hin zu größeren Feldstärken. Studien, die die Mamma-Diagnostik mittels 1,5-T und 3-T verglichen haben, zeigten eine signifikant bessere Bildqualität für die 3-T Bildgebung [23, 24].

Eine brusterhaltende Chirurgie ist das primäre Therapieziel der heutigen Gynäkologie [25]. Deshalb ist die exakte präoperative Tumorgöße entscheidend für die weitere Therapieplanung. Die Röntgen-Mammographie ist jedoch in der Detektion des DCIS eingeschränkt und die Tumorgöße bei nicht kalzifizierenden Mamma-Tumoren schwer

abzuschätzen. In ca. 30% der brusterhaltenden Therapien, wird die Größe in der Mammographie unterschätzt, sodass Nachresektionen notwendig sind [26].

Die Motivation dieser Arbeit „Evaluation der präoperativen Ausdehnungsbestimmung ductaler Carcinomata in situ mittels hochauflösender 3-Tesla MR-Mammographie“ war es - neben den bekannten Vorteilen (röntgenstrahlenfrei, Erfassung der gesamten Brust, präzise Darstellung des Drüsengewebes)- auch gezielt die Genauigkeit der MRT mit der Röntgen-Mammographie bezüglich des „pure“ DCIS, des ductal invasiven Mammacarcinoms mit DCIS-Anteil und des mikroinvasiven DCIS zu vergleichen. Von allen Patientinnen lag eine Histologie des OP-Präparates vor. Hierbei wurde vor allem auf den Größenvergleich zwischen der Bildgebung und der histopathologischen Begutachtung eingegangen. Desweiteren wurde untersucht, wie sich das DCIS bezüglich der Morphologie und Kinetik in der MR-Mammographie verhält. Hierbei wurde geprüft, ob sich die 3-T MRT positiv auf die Sensitivität auswirkt. Dazu wurden die Ergebnisse mit derer anderer DCIS-Studien in der MRT verglichen. Als letzter Punkt wurden noch die sogenannten „falsch positiven“ Fälle ausgewertet, in denen die Befunde in der Röntgen- und/oder MR-Mammographie verdächtig auf ein DCIS waren, jedoch in der histopathologischen Begutachtung unauffällig waren.

2. Grundlagen

2.1. Anatomie der weiblichen Brust

Die Brust einer erwachsenen Frau besteht aus der Brustdrüse, sowie aus dem zugehörigen Binde- und Fettgewebsapparat, der maßgeblich die Form und die Festigkeit der Brust bestimmt. Die Brustdrüse setzt sich aus 15-20 verzweigten tubulo-alveolären Einzeldrüsen (Lobi glandulae mammariae) zusammen, die mit ihren Ausführungsgängen in der Brustwarze enden. Umhüllt werden die Einzeldrüsen jeweils durch lockeres, zellreiches Bindegewebe (sogenanntes Mantelgewebe) und voneinander getrennt durch straffes, septenartiges Bindegewebe. Die einzelnen Drüsen lassen sich in Milchgänge (Ductuli lactiferi), Milchsäckchen (Sinus lactiferi) und den Ausführungsgang (Ductus lactifer colligens), welcher in die Brustwarze mündet, unterteilen. Die Lymphe wird über drei Hauptabflusswege drainiert: axillär, parasternal und interpektoral [27, 28].

Man kann die Mamma in kleine sekretorische Einheiten unterteilen. Das terminale Gangsegment eines Läppchens wird als terminale duktulobuläre Einheit (TDLE) (siehe Abb. 1) bezeichnet [29].

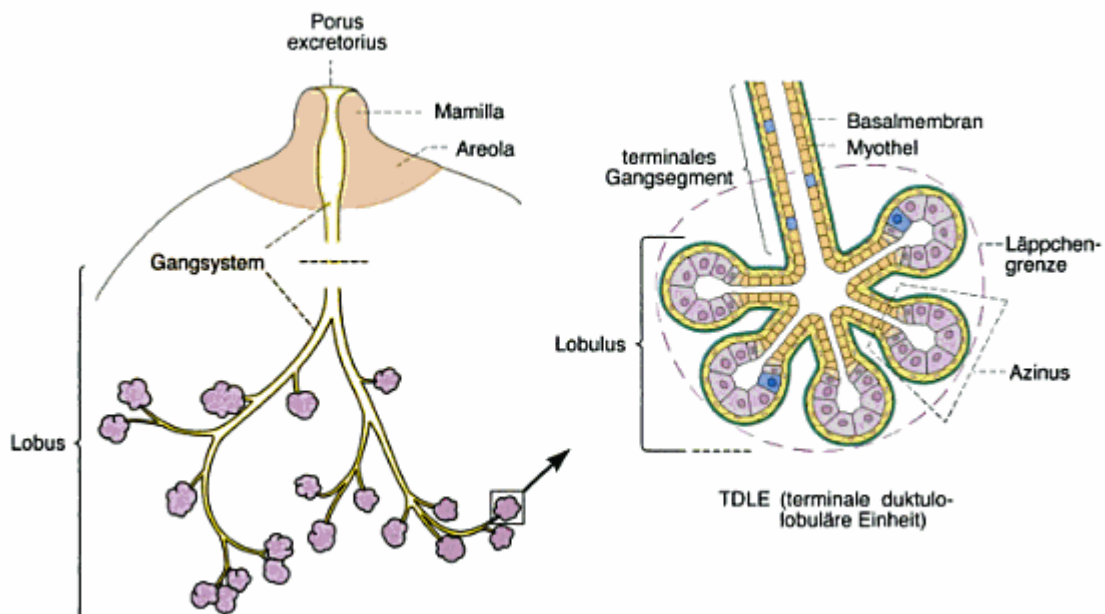


Abbildung 1: Schematische Darstellung des Drüsenkörpers der Mamma [29]

2.2. Maligne Veränderungen der Brust

2.2.1. Epidemiologie

Das Mammacarcinom ist weltweit die häufigste Krebserkrankung der Frau mit rund einer Million Neuerkrankungen pro Jahr [30]. In Deutschland wurde 2007 bei etwa 66000 Frauen Brustkrebs diagnostiziert, für das Jahr 2014 wurden vom Robert-Koch-Institut etwa 75000 Neuerkrankungen prognostiziert (siehe Tab. 1) [31]. Dies macht bei Frauen einen Anteil von 29% aller Krebsneuerkrankungen aus. Etwa jede zehnte Frau erkrankt im Laufe ihres Lebens an Brustkrebs. Das Mammacarcinom tritt wesentlich früher im Vergleich zu anderen Krebserkrankungen auf. In westlichen Ländern stellt es die häufigste Krebstodesursache aller Frauen zwischen dem 35. und 45. Lebensjahr dar [30]. Die Hälfte der betroffenen Frauen erkrankt vor dem 65. Lebensjahr, jede zehnte ist bei Diagnosestellung jünger als 45 Jahre alt [32]. Das mittlere Erkrankungsalter lag 2010 bei 65 Jahren. Die Rate der Neuerkrankungen ist in Deutschland seit 1980 bis ins Jahr 2000 stetig angestiegen, seitdem verläuft sie konstant. Die Sterberate wiederum geht seit Mitte der 1990er-Jahre deutlich zurück [31, 33].

Tab. 1 Übersicht über die wichtigsten epidemiologischen Zahlen für Deutschland [31]

	2007		2010		Prognose für 2014	
	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen
Neuerkrankungen	520	66490	610	70340	600	75200
Erkrankungsrate¹	1,3	158,4	1,1	119,6	1,0	123,3
Sterbefälle	249	16780	107	17466		
Sterberate¹	0,6	40,0	0,3	24,0		
5-Jahres-Prävalenz	1800	260000	2300	307800		
Relative 5-Jahres-Überlebensrate³			74	87		

¹je 100000 Personen, ²Median, ³in Prozent

Die genaue Ursache des Mammacarcinoms ist bis heute unklar, jedoch sind eine Vielzahl an Faktoren mit einem erhöhten Brustkrebsrisiko assoziiert. Hierzu gehören frühe Menarche, späte Menopause, Kinderlosigkeit, Mutationen im sogenannten *BRCA-1*- oder *BRCA-2*-Gen, Bewegungsmangel und Übergewicht [34, 35]. In jüngster Zeit zeigen zudem Tierversuche, dass bestimmte Chemikalien Mammacarcinome hervorrufen können. Es handelt sich dabei vor allem um Industriechemikalien wie Lösungsmittel, Pestizide, Farbstoffe oder Verbrennungsprodukte [36].

2.2.2. Einteilung der malignen Tumoren

Invasive Tumoren sollen gemäß der aktuellen WHO Klassifikation typisiert und graduiert werden. Die weitaus häufigste Entität (etwa 75% aller invasiven Mammacarcinome) stellen die in der alten WHO Klassifikation als invasive ductale Carcinome bezeichneten Tumore dar. Der Begriff ductal wurde in der aktuellen WHO Klassifikation für die invasiven Carcinome abgeschafft, da es keine Evidenz dafür gibt, dass sich diese Carcinome tatsächlich von ductalen Epithelien ableiten. Vielmehr werden diese invasiven Carcinome nun als Carcinome NST („no special type“, kein spezieller Typ) bezeichnet. Demgegenüber stehen die speziellen histologischen Subtypen („special types“), die insgesamt 25 Prozent aller Mammacarcinome ausmachen und von denen das invasive lobuläre Carcinom (das seinen deskriptiven Namen behalten durfte) den bekanntesten und häufigsten speziellen Subtypen repräsentiert (etwa 15% aller Mammacarcinome) [37].

Maligne Tumoren, die entweder von den Epithelien der Milchgänge (= Carcinoma of no special type; frühere Definition: ductale Carcinome) oder von den lobulären Drüsenendstücken (= lobuläre Carcinome) ausgehen, werden unter dem Sammelbegriff Mammacarcinom zusammengefasst.

Am häufigsten ist das Mammacarcinom im äußeren oberen Quadranten lokalisiert, kann aber auch in 20-30% aller Fälle multifokal auftreten, selten (3-4%) auch beidseitig. Histopathologisch wird zwischen invasiven und nicht-invasiven (in situ) Mammacarcinomen unterschieden, wobei die in situ-Carcinome nochmals in das ductale Carcinoma in situ (DCIS) und das lobuläre Carcinoma in situ (LCIS) unterteilt werden. Morphologische Veränderungen wie atypische ductale Hyperplasie, radiäre Narben oder in situ-Carcinome gehen mit einem erhöhten Risiko an einem invasiven Mammacarcinom zu erkranken einher. Allgemein ist das Krebsrisiko bei histologisch gesicherten benignen proliferativen Veränderungen 1,5- bis 4,5-

fach erhöht, bei DCIS oder LCIS etwa 12-fach erhöht. Dies verdeutlicht wie wichtig die Diagnose solcher Vorläuferformen und die Brustkrebsfrüherkennung sind [29, 34].

Obwohl die genauen Zusammenhänge noch nicht geklärt sind, weiß man, dass der entscheidende pathogenetische Faktor die Hormonexposition, besonders die des Östrogens, ist. Dies zeigen Tierversuche mit Hormonentzug, wie auch der Geschlechtsvergleich: Männer haben eine hundertmal niedrigere Inzidenz am Mammacarcinom zu erkranken als Frauen. In der Primärdiagnostik des invasiven Mammacarcinoms ist somit der Hormonrezeptorstatus (Östrogen- und Progesteronrezeptoren) zu bestimmen, da dies auch für das Ansprechen einer endokrinen Therapie prädiktiv ist. In Deutschland werden zusätzlich immunhistochemische Scores wie der Immunreaktive Score (IRS) nach Remmele und Stegner bestimmt [11]. Zudem können Wachstumsgene von Mutationen betroffen sein. Bestimmt wird der humane epitheliale Wachstumsfaktorrezeptor ERB-B2 (Her2), der in ca. 20% aller Mammacarcinome eine Amplifikation und Überexpression aufweist. Des Weiteren das myc-Gen, das meist mit einer schlechten Prognose assoziiert ist, sowie der epidermale Wachstumsfaktor (EGF; deutlich seltener amplifiziert). Fast alle lobulären Mammacarcinome sind von einem Verlust des Adhäsionsmoleküls E-Cadherin betroffen, was zur histologischen Unterscheidung der Carcinome herangezogen wird. Auch das Tumorsuppressorgen *p53* ist in ca. 20% aller Fälle inaktiviert. Zudem sind die sogenannten Brustkrebsgene *BRCA-1* und *BRCA-2* für die Tumorentstehung in 5% aller Mammacarcinome verantwortlich, was auch vererbbar ist [29].

Carcinoma in situ

Das Carcinoma in situ zeichnet sich durch eine neoplastische Proliferation von malignen epithelialen Zellen innerhalb der ductulobulären Drüsenschläuche aus und ist als Krebsvorstufe des invasiven Mammacarcinoms zu sehen. Die Basalmembran ist dabei nicht durchbrochen, so dass noch keine Metastasierung stattfinden kann. Die in situ-Carcinome lassen sich in das DCIS und das CLIS Carcinoma in situ unterteilen und machen zwischen 5 und 30% aller Mammacarcinome aus. Das LCIS kommt mit 5% wesentlich seltener vor als das DCIS. Am Häufigsten entstehen die Vorläuferläsionen in den TDLEs. Den LCIS liegen genetische Ursachen im E-Cadherin-Gen auf Chromosom 16 mit Funktionsverlust des E-Cadherin-Proteins zugrunde [29, 35]. Auf diesem Locus ist das Gen für das transmembranäre Adhäsionsmolekül E-Cadherin lokalisiert, das nicht nur Zell-Zell-Kontakte, sondern auch die mitotische Aktivität von Zellen über den β -Catenin/Wnt Pathway reguliert. Mehrere Studien

haben gezeigt, dass ein Verlust des einen E-Cadherin-Allels und eine Punktmutation im zweiten E-Cadherin-Allel derartige Läsionen charakterisiert [38-40].

Lobuläres Carcinoma in situ (LCIS)

Das LCIS ist eine neoplastische Proliferation innerhalb der Drüsenläppchen mit erhaltener Basalmembran und Myoepithelzellen, also ohne Invasion des gefäßführenden Stromas. Ausgangspunkt sind die Epithelien der TDLEs. Über Zwischenstufen (atypische lobuläre Hyperplasie) entwickelt sich das Vollbild des LCIS, das mit seinen Tumorzellen die Azini vollständig ausfüllt. Es kann auf die Milchgänge übergehen. Häufig entwickelt sich das LCIS multifokal, in 30-40% bilateral. Das LCIS ist meist klinisch stumm und daher fast immer ein Zufallsbefund im Rahmen einer Biopsie, aufgrund von unspezifischen Mikroverkalkungen oder Brustverdichtungen in der Mammographie [29, 34]. Unter der Bezeichnung lobuläre Neoplasie (LN) werden die atypische lobuläre Hyperplasie (ALH) und das LCIS zusammengefasst [41].

Nach der Diagnose LN ist das Carcinomrisiko grundsätzlich um den Faktor 6,9-12 erhöht. Die Carcinome treten gewöhnlich erst nach zehn Jahren auf, dreimal häufiger ipsilateral [42, 43].

Ductales Carcinoma in situ (DCIS)

Epidemiologie und Symptome

Ähnlich wie das LCIS entwickelt sich auch das DCIS aus dem Drüsenepithel der TDLEs. Das DCIS breitet sich segmental im Drüsenbaum aus und ist dabei auf die Milchgänge begrenzt. Die Basalmembran bleibt erhalten. Zunächst ist nur der gleiche Lappen betroffen (= „sick lobe“), später kann der Tumor auf benachbarte Lappen übergehen. Beim mamillennahen DCIS kann sich der Tumor auf die Epithelzellen der Mamille ausbreiten, was dem Bild des Morbus Paget entspricht [29]. Heutzutage macht das DCIS 20-25% aller neudiagnostizierten Mammacarcinome aus, wohingegen sein Anteil vor Einführung des Mammographie-Screenings noch bei 3-5% lag. Der Häufigkeitsspitzen liegt zwischen dem 45. und 55. Lebensjahr. Einige Autoren sprechen davon, dass die steigende Inzidenz des DCIS eng mit dem vermehrten Einsatz der Mammographie zusammenhängt [11, 44-47]. Studien vor Einführung des Mammographie-Screenings zeigen, dass das DCIS ein nicht obligater

Vorläufer des invasiven Carcinoms ist und somit als Präkanzerose gilt. Diese Eindrücke werden von Studien der neueren Zeit unterstützt. Nach lokaler Exzision treten fast alle Rezidive im Bereich der ursprünglichen Läsion auf und zeigen zu 50% ein invasives Wachstum [48-50]. Die Kenntnisse über den natürlichen Verlauf der Erkrankung sind jedoch begrenzt, sodass es derzeit nicht möglich ist, individuell vorherzusagen, wann und ob ein DCIS zum invasiven Mammacarcinom wird oder nicht. Pathomorphologische Aussagen wie beispielsweise über die Kernpleomorphologie, Architektur, Größe, Resektionsränder und Verteilungsmuster des DCIS, sowie Nachweis von Nekrosen bilden die Grundlage für eine Prognose und die anschließende Therapie [50].

Pathologie

Wird ein DCIS im Rahmen der Mammographie vermutet und mittels Stanz- oder Vakuumbiopsie diagnostiziert, so wird es histopathologisch nach der B-Klassifikation eingeteilt und der Kategorie B5a zugeordnet. Die B-Klassifikation dient der strukturierten Einteilung der benignen und malignen Mammaläsionen in der Pathologie und ist an zytologische Klassifikationsschemata angelehnt (siehe Tab. 2). Bei fraglicher Mikroinvasion können zusätzliche Untersuchungen, wie Immunhistochemie zur Darstellung der Epithel-Stroma-Grenze notwendig sein. Lässt sich anschließend dennoch nicht endgültig klären, ob es sich um ein DCIS oder um ein invasives Mammacarcinom (B5b) handelt, so folgt die Einordnung in die Kategorie B5c [41].

Tab. 2 B-Klassifikation zur Beurteilung der Mammaläsionen nach dem National Health Service Breast Screening Programme (NHSBSP) [51]

B-Kategorie	Beschreibung
B1	nicht verwertbar (z.B. Artefakte, Blutungen) oder ausschließlich Normalgewebe
B2	benigne Läsion (z.B. Fibroadenom, fibrozystische Veränderungen, sklerosierende Adenose)
B3	benigne Läsion mit unsicher malignem Potential (z.B. radiäre Narbe, atypische ductale Hyperplasie, papilläre Läsionen)
B4	malignitätsverdächtig
B5	maligne Läsion B5a= nicht invasives Mamma-Ca (z.B. DCIS, CLIS) B5b= invasives Mamma-Ca B5c= fraglich invasives Mamma-Ca B5d= anderes Malignom (z.B. Lymphom)

Histologisch kann das DCIS in fünf Baumuster eingeteilt werden. Der Komedotyp, den ein mehrschichtiges neoplastisches Epithel mit zentraler Nekrosezone auszeichnet. Als zweites der kribriforme Typ mit siebartigem Proliferationsmuster und gleichmäßig verteilten kreisrunden Sekundärlumina. Drittens der papilläre Typ, der sich durch Epithelproliferate mit fibrovaskulärem Gerüst kennzeichnet, sowie als viertes der solide Typ mit atypischem Epithel ausgefüllten Gangstrukturen. Der fünfte Typ, der mikropapilläre Typ, kennzeichnet sich durch pseudopapilläre Zellproliferate ohne fibrovaskuläres Gerüst. Nachteilig ist, dass sich die histologischen Muster teilweise überlappen und oftmals mehrere Typen nebeneinander auftreten, sodass häufig Mischformen vorliegen. Die beste prognostische Aussagekraft hat die Bewertung von Kerngrad und (komedoartigen) Nekrosen, weshalb sowohl das Graduierungsschema der WHO von 2003, als auch die Van-Nuys-Klassifikation zur pathologischen Beurteilung empfohlen wird [41, 50, 52, 53].

Tab. 3 Grading des DCIS nach WHO 2003 [41]

Grad	Zytologie/Kerngrad (KG)	Nekrosen
Low grade (G1)	Kleine, monomorphe Zellen mit uniformen Kernen (KG1)	-
Intermediate grade (G2)	Zytologie ähnlich low grade (KG1) oder intermediärer Kerngrad (KG2)	-/+
High grade (G3)	Hochgradige Zellatypien mit pleomorphen Kernen (KG3)	-/+

Tab. 4 Van-Nuys-Prognose-Index [54]

Gruppe	Score	Kerngrad	Komedonekrosen
Van-Nuys-Gruppe I	3-4	Non high grade	-
Van-Nuys-Gruppe II	5-7	Non high grade	+
Van-Nuys-Gruppe III	8-9	High grade	-/+

Zudem wird in der aktuellen WHO-Klassifikation geraten, auch die Architektur des DCIS zu dokumentieren, da bestimmte Baumuster wie die soliden und die kribriformen DCIS mit einem signifikant höheren Lokalrezidivrisiko assoziiert sind [48].

Makroskopisch ist die Mehrzahl der DCIS nicht sichtbar. Durch Radiographie des exzidierten Präparates wird sichergestellt, dass alle auffälligen Mikrokalzifikationen im Präparat enthalten sind. Die morphologische Aufarbeitung des Präparates erfolgt am fixierten Gewebe [41]. Die mammographische Größenbestimmung allein ist jedoch ungenau. In ca. 30% der brusterhaltenden Therapien, wird die Größe in der Mammographie unterschätzt, sodass Nachresektionen notwendig sind [26]. Ziel der Diagnostik ist es deshalb, neben der Bestimmung der Größe, auch eine Aussage über invasives Wachstum, wie beispielsweise bei den mikroinvasiven DCIS, zu treffen [55].

Invasives Mammacarcinom

Beim invasiven Mammacarcinom unterscheidet man zwischen primären, d.h. Tumoren, die direkt aus Brustdrüsengewebe entstehen und sekundären Tumoren, zu denen erneut auftretende Tumoren nach sattgehabter Krebserkrankung oder Metastasen zählen. Wichtigste histologische Typen des primären Mammacarcinoms sind das invasiv-ductale Carcinom (70-80%, NST nach neuer WHO-Klassifikation) und das invasiv-lobuläre Carcinom (ca.10%).

Seltene Subtypen sind das medulläre (ca. 5%), das muzinöse (ca. 2%) oder das papilläre (ca. 1%) Carcinom [28].

2.3. Mammadiagnostik

Ergeben sich bei der klinischen Untersuchung (Anamnese, Inspektion und Palpation der Brust) verdächtige Befunde, werden zusätzliche bildgebende/diagnostische Verfahren angewandt. Zur präoperativen Diagnostik gehören die Mammographie, die Sonographie und die MR-Mammographie. Bei symptomatischen sowie in der Bildgebung suspekten Befunden ist eine histologische Sicherung mittels Stanzbiopsie indiziert [28].

Mammographie

Die Röntgen-Mammographie gilt momentan als Goldstandard der apparativen Brustuntersuchung und wird zur Brustkrebsfrüherkennung eingesetzt. Der Einsatzbereich der Mammographie gilt der Abklärung von symptomatischen Patientinnen und ist bei klinischem Verdacht ab dem 40. Lebensjahr ergänzend einzusetzen. Vor dem 40. Lebensjahr soll ein unklarer Befund zuerst mit der Sonographie abgeklärt werden, bevor eine Mammographie durchgeführt wird [28].

Neben der Strahlenexposition steht die Mammographie auch in der Kritik eine beträchtliche Prozentzahl an sogenannten „falsch-positiven“ Befunden hervorzurufen [56]. Dies geht mit erheblichen psychischen Belastungen der Frauen einher, da es manchmal Wochen bis Monate dauert, ehe ein unklarer Befund abschließend untersucht ist [56].

Die meisten Mikroverkalkungen, die in der Mammographie entdeckt werden, sind benigne. Die Herausforderung liegt darin, die unnötigen Biopsien möglichst gering zu halten, indem eine genaue Analyse bezüglich Lokalisation, Anzahl, Morphologie und Verteilung der Mikroverkalkungen erfolgt. Nur ca. 65% aller DCIS weisen suspekte Mikroverkalkungen auf [12].

Die Sensitivität (Wahrscheinlichkeit, mit der ein Testergebnis positiv ist, wenn die Krankheit vorliegt) der Mammographie ist hoch, jedoch im Vergleich zu anderen Verfahren niedriger. Sie liegt bei 80-85%, d.h. etwa 15-20% der Carcinome werden bei der Mammographie nicht erkannt. Die Sensitivität hängt jedoch von der Parenchymdichte ab. In fettreichem Gewebe ist die Sensitivität hervorragend, bei einer kompletten Involution erreicht sie sogar 100% und nimmt mit zunehmender Röntgendichte des Parenchyms (v.a. jüngere Frauen oder unter Hormonersatztherapie) deutlich ab [57-60].

Ein weiteres Problem ist die Spezifität (Wahrscheinlichkeit, mit der ein Testergebnis negativ ist, wenn die Krankheit nicht vorliegt). Die Mehrzahl der klinisch oder mammographisch auffälligen Veränderungen ist unspezifisch und lässt nur Wahrscheinlichkeitsaussagen zu [61].

Sonographie

Die Ultraschalluntersuchung ist ein additives Verfahren. Es sollte immer eine Mammographie vorliegen, um unklare Befunde gezielt sonographisch zu überprüfen. Zusatzinformationen über die genaue Lokalisation, Größe und Ausdehnung von Tumoren können gewonnen werden. Ausnahme sind Patienten unter 40 Jahren, bei denen auffällige Befunde primär mittels Ultraschall abgeklärt werden [55]. Zu einem hervorragenden additiven Verfahren wird die Sonographie bei mammographisch dichter Brust [12]. Weitere Vorteile der Sonographie sind die fehlende Strahlenbelastung sowie die nicht-invasive Diagnostik. Vor allem bei der Unterscheidung zwischen soliden und zystischen Befunden ist die Sonographie die Methode der Wahl [28].

Bei den in situ-Carcinomata weist die Sonographie nur eine geringe Sensitivität auf. Suspekte Mikroverkalkungen eines DCIS beispielsweise sind in der Regel zu klein, um im Ultraschall detektiert zu werden. Nur ca. 20% der mammographisch sichtbaren Mikroverkalkungen sind auch sonographisch darstellbar [62].

Magnetresonanztomographie (MRT)

Bereits Anfang der 70er Jahre hatten u.a. Mansfield und Damadian entdeckt, dass sich Tumorgewebe im MR von gesundem Gewebe unterscheidet [63, 64]. Wenig später fanden erste Ganzkörper-MRT-Untersuchungen statt, die jedoch aufgrund des schlechten Signal-Rausch-Verhältnisses insgesamt wenig zufriedenstellend waren [65, 66].

Die MRT wird seit Anfang der 1980er Jahre zunehmend als bildgebende Methode in der Diagnostik eingesetzt. Im Unterschied zur CT werden keine Röntgenstrahlen, sondern ein starkes Magnetfeld und Hochfrequenzimpulse (Radiowellen) angewendet [67]. Die ersten MRT-Bilder wurden im Jahre 1973 von Paul C. Lauterbur erzeugt; Sir Peter Mansfield etablierte das Verfahren 1976 am lebenden Menschen. Beide erhielten 2003 den Nobelpreis für Physiologie bzw. Medizin [68, 69]. Um die Brust besser darstellen zu können wurden zum

einen 1984 spezielle Oberflächenspulen entwickelt [70] und zum anderen wurden die Patienten von da an in Bauchlage untersucht, was Bewegungs- und Atmungsartefakte reduzierte. Für die MRT im Allgemeinen wurde im selben Jahr auch das erste Kontrastmittel für die Diagnostik entwickelt: Gadolinium-Diethylenetriaminpentaacetat (Gd-DTPA), von dessen Einsetzen man sich zusätzliche Informationen zu gewinnen erhoffte. In der Folge wurden unter Anwendung von unterschiedlich hohen Kontrastmitteldosen verschiedene Untersuchungstechniken entwickelt [71-73]. Ein Jahr später gab es erste klinische Erfahrungen mit T1 und T2 gewichteten Spin-echo-Sequenzen [74, 75]. Es zeigten sich typische Muster bei den einzelnen pathologischen Krankheitsbildern, die in den darauffolgenden Jahren von einer größeren Anzahl an Patienten erhärtet werden musste [76, 77]. In den folgenden Jahren wurde die MRT kontinuierlich verbessert und durch die Entwicklung der Computertechnologie unterstützt. Heute existiert eine Reihe von unterschiedlichen Messprotokollen, deren Vor- und Nachteile Gegenstand wissenschaftlicher Diskussionen sind.

Bis jetzt gilt die Magnetresonanztomographie der Brust nur als additive Zusatzuntersuchung zur Röntgen-Mammographie und der Sonographie, da ihre Spezifität in Untersuchungen lange Zeit unter der der Mammographie lag [78]. Neuere retrospektive Studien zeigen jedoch beispielsweise für DCIS eine hohe Spezifität: 92% (MRT) vs. 56% (Röntgen-Mammographie) [79, 80]. Desweiteren kann die MR-Mammographie eine sehr hohe Sensitivität (>90%) bei invasiven Mammacarcinomen vorweisen und ist somit die sensitivste Methode zum Nachweis eines primär invasiven Mammacarcinoms [78]. Als gesicherte Indikationen für die MRT gelten: Differenzialdiagnose zwischen Narbe und Rezidiv nach brusterhaltender Therapie, Primärtumorsuche bei axillären Metastasen und unauffälliger Mammographie/Sonographie, Abklärung von verdächtigen Herden bei Patientinnen mit Implantaten und bei histologisch gesichertem Mammacarcinom als präoperative Therapieplanung. Mit Ausnahme von gezielten Untersuchungen von Implantatrupturen, muss die MR-Mammographie zum Malignomnachweis/-ausschluss immer mit Kontrastmittel durchgeführt werden [28]. Die Diagnostik beruht auf der Beobachtung, dass Malignome in der Regel durch die erhöhte Gefäßdichte (Tumorangiogenese) und Gefäßwandpermeabilität verstärkt erscheinen und schnell Kontrastmittel aufnehmen und auch wieder auswaschen, was in dynamischen Serien zu einer typischen graphisch darstellbaren Signalintensitäts-Zeit-Kurve führt (siehe Kapitel 3.2.2., Abb. 3). Benigne Herde nehmen dagegen wenig oder häufig nur langsam/ kontinuierlich Kontrastmittel auf [73, 81]. In unklaren Fällen liefert die

Kontrastmittel-MRT wertvolle ergänzende Informationen, da tatsächlich 95% aller invasiven Mammacarcinome das Kontrastmittel aufnehmen [78].

Bei der MRT der Brust sind für die Befundung vor allem die Morphologie des Herdes und die Kontrastmitteldynamik entscheidend. Bei der Morphologie wird zwischen fokaler und diffuser Anreicherung unterschieden. Die fokale Kontrastmittel-Anreicherung ist ein Leitsymptom bei der Erkennung von 85-90% aller Carcinome. Diese sind typischerweise unregelmäßig begrenzt, manchmal strichförmig (Gangstrukturen folgend), manchmal nodulär oder selten glatt begrenzt. Typisch für ein Carcinom ist, wenn die Anreicherung in der Peripherie stärker bzw. früher ausgeprägt ist, was für einen zellreichen Teil eines Carcinoms spricht. Bei 10-15% der Carcinome wird eine diffuse Anreicherung beobachtet, die milchig oder fleckig erscheint und nicht scharf begrenzt ist. Histologisch findet sich hier häufig ein Tumor mit diffusem Wachstum oder mastopathischen und/oder entzündlichen Veränderungen. Bei der Dynamik des Kontrastmittels unterscheidet man in schnelle und langsame Anreicherung, wobei die meisten Carcinome rasch (nach 1-3 Minuten) Kontrastmittel anreichern. Die Hälfte dieser Tumoren zeigen nach 3-5 Minuten ein sogenanntes „wash-out“, einen langsamen Rückgang der Signalintensität. Ein „wash-out“ ist typisch für ein Carcinom, tritt allerdings nur in 50% aller Fälle auf. Eine langsame Anreicherung des Kontrastmittels, überwiegend typisch für benigne Veränderungen, wird bei ca. 12 % aller Carcinome gefunden und ist somit nicht als Kriterium für einen Malignomausschluss zu verwenden [78]. Die Größe des fokal wachsenden, invasiven Carcinoms in der MRT korreliert sehr gut mit der histologisch nachgewiesenen Größe. Findet sich im Areal neben dem invasiven Carcinom zusätzlich ein niedrig differenziertes in situ-Carcinom, so reichern die Herde meist ähnlich an und sind nur schwer zu unterscheiden. Im Falle eines hochdifferenzierten in situ-Carcinoms reichern die Strukturen meist geringer und langsamer als die invasiven Anteile an und sind meist gut von den in situ-Carcinomen zu unterscheiden [78], allerdings gibt es low-grade DCIS die gar nicht anreichern und folglich auch dem MRT entgehen können.

Die Sensitivität der MR-Mammographie in der Diagnostik von (invasiven) Mamma Carcinomen ist hoch, wobei die Literaturangaben sehr variieren. Die durchschnittlichen Werte betragen ca. 90%. Die Spezifität wird mit durchschnittlich ca. 80-85% angegeben [81-83]. Bei der Detektion der in situ-Carcinome ist eine Sensitivität von 45-77% zu erreichen [84]. Trotz der Darstellung hoher Sensitivitäten in der MR-Mammographie in einzelnen Publikationen,

ist die Detektion des in situ-Carcinoms gemäß den europäischen Leitlinien keine Indikation zur MR-Mammographie [85].

3. Material und Methoden

3.1. Untersuchte Patientinnen

Insgesamt wurden in dieser Studie 100 histopathologische Befunde von 89 Patientinnen im Zeitraum vom 10.07.2009 bis 26.07.2012 untersucht und mit den MR-tomographischen Darstellungen der Brust verglichen. 11 Patientinnen hatten mehr als einen verwertbaren Befund. Alle Teilnehmer der Studie wurden ausführlich aufgeklärt. Eine schriftliche Aufklärung, sowie auch eine schriftliche Einverständniserklärung lag vor. Ebenso lag ein positives Votum der zuständigen Ethikkommission zu dieser Studie vor.

Einschlusskriterien waren ein unklarer Befund in der Mammographie und/oder Mamma-Sonographie, der auf ein DCIS schließen ließ oder eine der MR-Tomographie vorausgegangene Stanzbiopsie mit histopathologisch positivem DCIS-Befund.

3.2. MR-Tomographie

Alle MR-Tomographien fanden im Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie der Universitätsklinik Würzburg statt. Die nachfolgend erläuterten und durchgeführten kernspintomographischen Studienprotokolle wurden von der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Julius-Maximilians-Universität Würzburg befürwortet.

Einschlusskriterien für eine MR-Tomographie der Brust waren:

- Suspekter Befund in der vorangegangenen Röntgen-Mammographie und/oder Sonographie bei V.a. DCIS (BI-RADS 4 oder 5)
- Rezidivverdacht in der Tumornachsorge
- Pathologische Sekretionen der Mamille
- Präoperative Planung bei B 4 oder B 5-Läsion nach Stanzbiopsie

Kontraindikationen für die Magnetresonanztomographie waren Herzschrittmacher, Defibrillatoren, Insulin- oder Schmerzpumpen, Metallimplantate oder Gefäßclips, sowie Metallsplitter im Körper.

Für die Untersuchung wurde ein Gadolinium (Gd)-haltiges Kontrastmittel verabreicht. Die Kontraindikationen hierfür waren bekannte Allergien auf das Kontrastmittel oder einzelne Inhaltsstoffe des Kontrastmittels sowie eine eingeschränkte Nierenfunktion mit einer GFR unter 30 ml/min bzw. einem entsprechend erhöhten Serum-Kreatininwert.

Neben aktuellen Beschwerden wurde die Anamnese zu früheren Krankheiten und Operationen, speziell gynäkologischer Art, erhoben. Die Patientinnen wurden zu regelmäßiger Medikamenteneinnahme, Rauchen, vorangegangenen Geburten und Stillen befragt. Des Weiteren folgte die Aufklärung der Patientinnen über den Ablauf der Untersuchung, deren Risiken und mögliche Nebenwirkungen des Kontrastmittels. Die Patientinnen hatten jederzeit die Möglichkeit Fragen zu stellen oder ohne Angabe von Gründen die Teilnahme an der Studie zurückzuziehen. Nach dem Entkleiden des Oberkörpers und der klinischen Untersuchung der Brust erhielten die Patientinnen einen intravenösen Zugang. Dieser wurde auf intravasale Lage hin überprüft und fixiert. Die Patientinnen wurden anschließend möglichst bequem in Bauchlage auf den Tisch des MR-Tomographen gelagert. Untersucht wurden die Patientinnen unter Verwendung einer Doppelmammaspule, in der beide Brüste möglichst frei, d.h. ohne Deformationen hingen. Nach Positionierung und Lagerung der Patientinnen auf dem Untersuchungstisch wurde dieser in den MR-

Tomographen gefahren. Die Patientinnen wurden instruiert sich während der Untersuchung möglichst nicht zu bewegen. Für alle Untersuchungen im gesamten Zeitraum wurden dieselben MR-Tomographen bei gleichen Messbedingungen verwendet.

3.2.1. MR-Tomographen

Alle MRT-Untersuchungen wurden am MAGNETOM Trio 3 Tesla der Firma Siemens Medical oder am Skyra 3 Tesla-Gerät der Firma Siemens Medical durchgeführt.

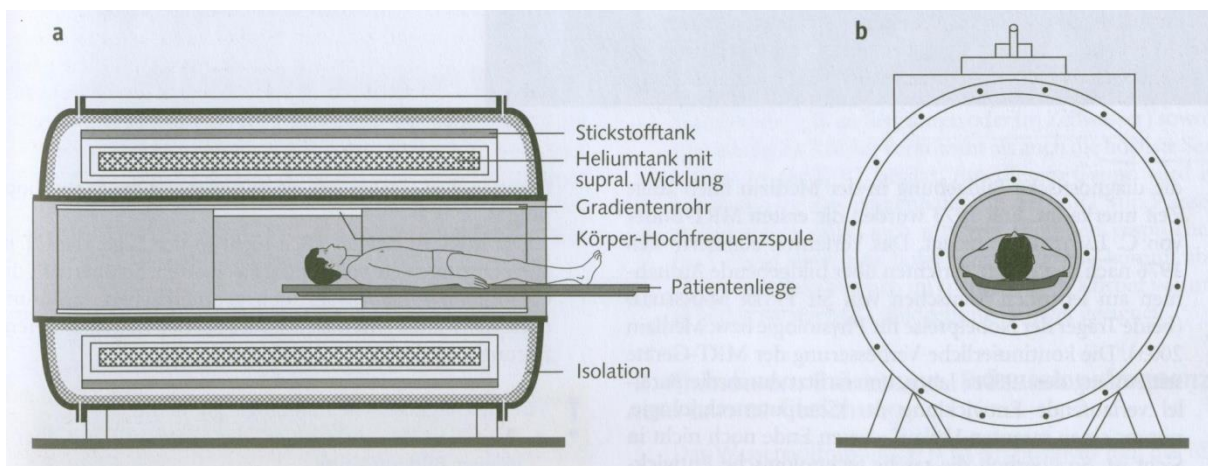


Abbildung 2: Schematische Darstellung eines Magnetresonanztomographen im a) Längsschnitt und b) Querschnitt [67]

3.2.2. Messprotokoll

Die Untersuchung dauerte insgesamt ca. 20 Minuten.

Zuerst wurde eine T2-gewichtete, fettunterdrückende Sequenz (SPAIR), in der wasserhaltige Areale sehr signalreich zur Darstellung kommen, durchgeführt. Danach wurden 8 T1-gewichtete Flash-3D-Gradientensequenzen fortlaufend durchgeführt. Die erste Sequenz erfolgte nativ und diente zum Berechnen der Subtraktionsbilder als Maske. Anschließend wurden 0,1 ml/kg KG eines Gadoliniumchelats (Kontrastmittel) intravenös appliziert und mit einem NaCl-Bolus nachgespült. Am Ende bestand eine MR-Mammographie aus ca. 2000 Schnittbildern. Zur Diagnostik mussten alle Einzelbilder dokumentiert werden. Zur Erfassung der qualitativen Kontrastmittelaufnahme wurden Subtraktionsaufnahmen errechnet, wobei die

Einzelbilder der nativen Sequenz von den Bildern derselben Schichtposition nach Kontrastmittelinjektion subtrahiert wurden. Diese Subtraktionsbilder ermöglichten die schnelle visuelle Erfassung einer Kontrastmittelaufnahme im Parenchym, da das Eigensignal des Parenchyms eliminiert wurde. Von Strukturen, die nach Kontrastmittelgabe herdförmig erschienen, wurde die Signalintensitätszunahme im zeitlichen Verlauf dargestellt. Diese Signalintensitäts-Zeit-Kurve (siehe Abb. 3) war neben morphologischen Kriterien das wichtigste Kriterium, um maligne und benigne Läsionen zu unterscheiden.

Für die initiale Phase war dabei der KM-Anstieg innerhalb der ersten 2 Minuten entscheidend. Dieser wurde in geringen Anstieg (<50%), mäßigen Anstieg (50-100%) und starken Anstieg (>100%) unterteilt. Anschließend folgte die postinitiale Phase zur Bestimmung des Kurventyps. Dieser war entweder kontinuierlich, vom „Plateau-Typ“ oder wies ein „Wash-out“ auf.

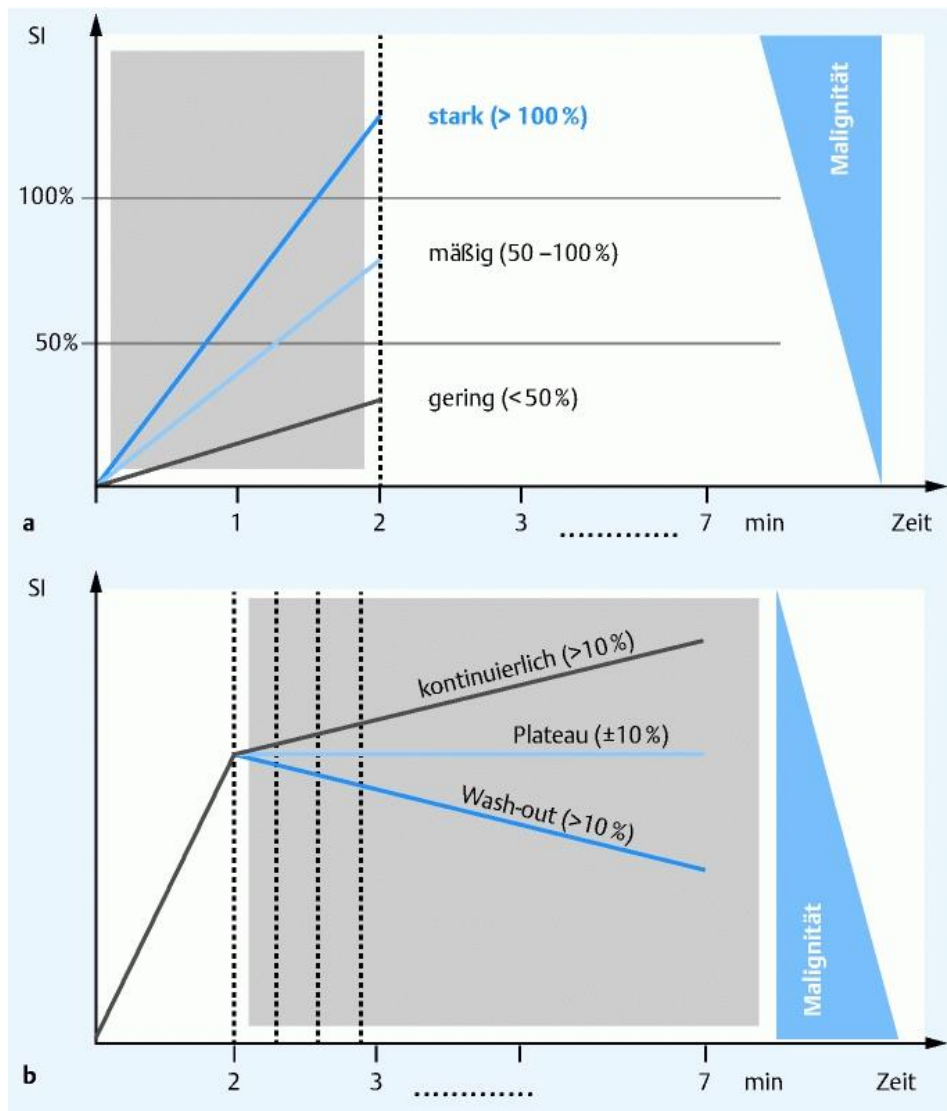


Abbildung 3: Dynamische Beurteilung der Kontrastmittelaufnahme. a) Initiale Phase als Zeitraum innerhalb der ersten 2 Minuten. b) Postinitiale Phase zur Bestimmung des Kurventyps. y-Achse: SI= Signalintensität in %, x-Achse Zeit in Minuten [86]

Desweiteren wurde die Begrenzung der Läsion (scharf vs. unscharf) und die Verteilung der Kontrastmittel-Aufnahme (homogen vs. inhomogen vs. ringförmig) in die Bewertung einbezogen.

Neben der morphologischen Beurteilung einer Läsion gewann im Laufe der Jahre die Auswertung der Kontrastmitteldynamik immer größeren Stellenwert. Fischer et al [87] fassten die Kriterien der Beurteilung der Mamma MRT schließlich in einer Publikation im Jahre 1999 zusammen. Publiziert wurden Daten von 463 präoperativ untersuchten Patientinnen, bei denen erstmals ein bestimmtes Punkte-Schema („Göttinger-Score“) zur Verwendung kam.

Detaillierte Angaben zum Bewertungsschema der KM-Kinetik können Tab. 5 entnommen werden.

Tab. 5 Bewertung der Kontrastmittelkinetik nach dem „Göttinger Score“[87]

	0 Punkte	1 Punkt	2 Punkte
Initialer Signalanstieg	<50%	50-100%	>100%
Postinitiales Signalverhalten	Kontinuierlich	Plateau	Wash-out
Begrenzung der Läsion	scharf begrenzt	unscharf	
Verteilung der KM-Aufnahme	homogen	inhomogen	ringförmig

3.3. Mammographie

Die Röntgen-Mammographien der Patientinnen im Vorfeld der MR-Mammographie fanden größtenteils (73,2%) in der Abteilung für Mammadiagnostik des Instituts für Diagnostische und Interventionelle Radiologie der Universitätsklinik Würzburg statt. Als volldigitales Mammographiegerät wurde Selenia Dimensions der Firma Hologic verwendet. Die Befundung fand durch fachärztliche Mitarbeiter des Instituts statt. Die übrigen Mammographien (26,8%) wurden in auswärtigen Kliniken und niedergelassenen Praxen angefertigt und ausgewertet.

Jede Brust wurde im kраниokaudalen und im mediolateralobliquen Strahlengang abgebildet. Bei den Aufnahmen war darauf zu achten, dass der M. pectoralis mit abgebildet ist, um thoraxwandnahe Malignome nicht zu übersehen. Zudem war eine ausreichende Kompression der Brust notwendig, um die Strahlenbelastung zu reduzieren und scharfe Bilder zu erhalten.

Beurteilt wurden zunächst die regelmäßige und symmetrische Darstellung von Kutis und Subkutis bzw. mögliche Hauteinziehungen. Anschließend wurde das Parenchym auf Asymmetrien untersucht. Möglicherweise vorhandene Herdbefunde, Mikro- oder Makroverkalkungen wurden bezüglich Größe, Form, Berandung und Lage beschrieben. Mikroverkalkungen wurden anhand der Morphologie und Anordnung beurteilt, wobei gruppierte und pleomorphe Befunde als suspekt eingestuft wurden.

Suspekte Befunde konnten in der Mammographie anhand von direkten Malignitätskriterien (radiologisch dargestellte Herdbefunde, Mikrokalzifikationen) oder indirekten Malignitätskriterien (Veränderungen von Drüsenarchitektur oder Dichte der Brust, Asymmetrien, Vergrößerung eines Gangs oder Gefäßes) auffallen/detektiert werden. Beurteilt wurde anhand der BI-RADS®-Klassifikation (Breast Imaging Reporting and Data System des American College of Radiology; siehe Tab. 7) [88]. Die Sensitivität der Mammographie hing stark von der Brustdichte ab, die in fettreichem Gewebe von meist eher älteren Patientinnen am höchsten war. Je dichter die Brust, desto schwerer war sie zu beurteilen. Die Brustdichte wurde anhand der ACR-Klassifikation (American College of Radiology; siehe Tab. 6) eingeteilt [88].

Tab. 6 Klassifikation der Brustdichte nach dem BI-RADS-Lexikon [89]

ACR	Beschreibung	Diagnostische Genauigkeit
1	lipomatös	sehr hoch
2	fibroglandulär	hoch
3	heterogen dicht	limitiert
4	dicht	limitiert

Tab. 7 ACR BI-RADS Kategorie für Läsionen in der Mammographie [89]

Kategorie	Befunde	Wahrscheinlichkeit der Malignität (%)	Empfehlung
0	keine Aussage möglich	–	zusätzliche Untersuchungen notwendig
1	negativ	0	normales Intervall zur Kontrolluntersuchung
2	benigne	0	normales Intervall zur Kontrolluntersuchung
3	wahrscheinlich benigne	<2	kurzes Intervall zur Kontrolluntersuchung
4	suspekter Befund	>2–3	Biopsie
5	hoch verdächtig auf eine Malignität	≥95	angemessene Diagnostik und Therapie
6	histologisch nachgewiesene Malignität	100	angemessene Therapie

3.4. Minimalinvasive Diagnostik (perkutane Biopsie)

Befunde der Klassifikation BI-RADS 4 und 5 wurden histologisch abgeklärt. Die Biopsie war ein sehr sicheres Untersuchungsverfahren und das bei einer Biopsie entstehende Risiko war sehr gering [90]. Bei tastbaren Knoten konnten mittels einer Feinnadelpunktion einige Zellen mit einer Spezialspritze entnommen werden. Bei der Stanzbiopsie wurde eine Stanznadel in örtlicher Betäubung mit hoher Geschwindigkeit durch das verdächtige Gewebe "geschossen". Als Bildkontrolle konnten die Sonographie, als auch die Röntgen- oder MR- Mammographie verwendet werden. Ein weiteres Verfahren, insbesondere zur Abklärung von Mikroverkalkungen, war die stereotaktische Vakuumbiopsie. Hier wurde zunächst durch Röntgenaufnahmen aus verschiedenen Richtungen die exakte Position der Zielläsion in der Brust computergestützt rechnerisch bestimmt. Nach Platzierung einer speziellen Biopsienadel wurden mehrere Proben gewonnen, die dann zum Nachweis von Mikrokalk in der Probe geröntgt wurden, so dass eine unmittelbare Erfolgskontrolle bezüglich der Repräsentativität der Biopsie möglich war. [91]. Die Erfolgsrate wurde mit 79,4-99%, die Komplikationen mit 2,7-16,8% in der Literatur angegeben. Komplikationen entstehen generell vor allem aufgrund von Hämatomen [92]. Bei jeder Biopsie besteht die Gefahr von Zellverschleppung, jedoch kamen bislang die meisten Autoren zu dem Schluss, dass die Vorteile der Biopsie überwiegen, da die verschleppten Tumorzellen die räumliche Dislokation nicht überleben [93, 94].

3.5. Invasive Diagnostik (offene Biopsie)

Die "offene" Biopsie erfolgte in Narkose in einem Operationssaal, die einen ambulanten bzw. kurzen stationären Aufenthalt erforderte. Nach dem Eingriff entstand im Innern der Brust eine Narbe, die die weitere Beurteilung in der Mammografie teilweise erschweren konnte. Generell ist allerdings die Operation die einzige Möglichkeit einer vollständigen Resektion des verdächtigen Bereiches.

3.6. Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte mittels der Software SPSS® Version 21 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA).

In der vorliegenden Studie wurden folgende Tests angewendet:

- Shapiro-Wilk-Test auf Normalverteilung
- t-Test für den Vergleich von zwei unabhängigen, normalverteilten Stichproben
- Mann-Whitney-U-Test beim Vergleich von zwei unabhängigen, nicht normalverteilten Stichproben
- ANOVA für Gruppen mit mehr als zwei Variablen
- Auswertung der Daten kategorialer Variablen mit Hilfe des Chi-Quadrat-Tests, bzw. des exakten Tests nach Fisher.
- Korrelation nach Pearson bei normalverteilten Variablen
- Korrelation nach Spearman bei nicht normalverteilten Variablen

Bei allen durchgeführten Tests erfolgte eine zweiseitige Signifikanzprüfung, wobei ein p-Wert von $<0,01$ bzw. $<0,05$ als statistisch signifikant angenommen wurde.

Ziel war es zu prüfen, ob Unterschiede zufallsbedingt waren oder ob ein statistischer Zusammenhang bestand. Als Nullhypothese wurde angenommen, dass keine Unterschiede zwischen den einzelnen Variablen bestehen.

Für die Berechnung der Sensitivität und Spezifität wurden folgende Formeln verwendet:

- Sensitivität = richtig positiv/(richtig positiv + falsch negativ)
- Spezifität = richtig negativ/(richtig negativ + falsch positiv)

4. Ergebnisse

4.1. Allgemeines

4.1.1. Einteilung

Unter 100 histologisch abgeklärten Herdbefunden fanden sich 74 DCIS bei 68 Patientinnen, davon 26 (35,1%) reine, sogenannte „pure“ DCIS (Gruppe a). Desweiteren 43 DCIS (58,1%), die in enger Beziehung zu einem invasiven Carcinom standen (also peri-, intra oder paratumorös vorlagen), sowie 5 (6,8%) mikroinvasive DCIS (Gruppe c).

Bei den übrigen 26 Befunden, die in der MR-Bildgebung und/oder Röntgen-Mammographie „DCIS verdächtig waren“ wurde histologisch kein DCIS nachgewiesen. Es zeigten sich dabei 22 benigne Prozesse ohne Anhalt für Malignität (22 Fälle) sowie 4 invasive Carcinome ohne Anteile eines DCIS (Gruppe d). In dieser Gruppe d wurde unter den 26 Patientinnen (26 Befunde) daher zwischen benignen (B-Klassifikation 2 oder 3; Gruppe d1) und malignen Befunden (B-Klassifikation 5b, Gruppe d2) unterschieden.

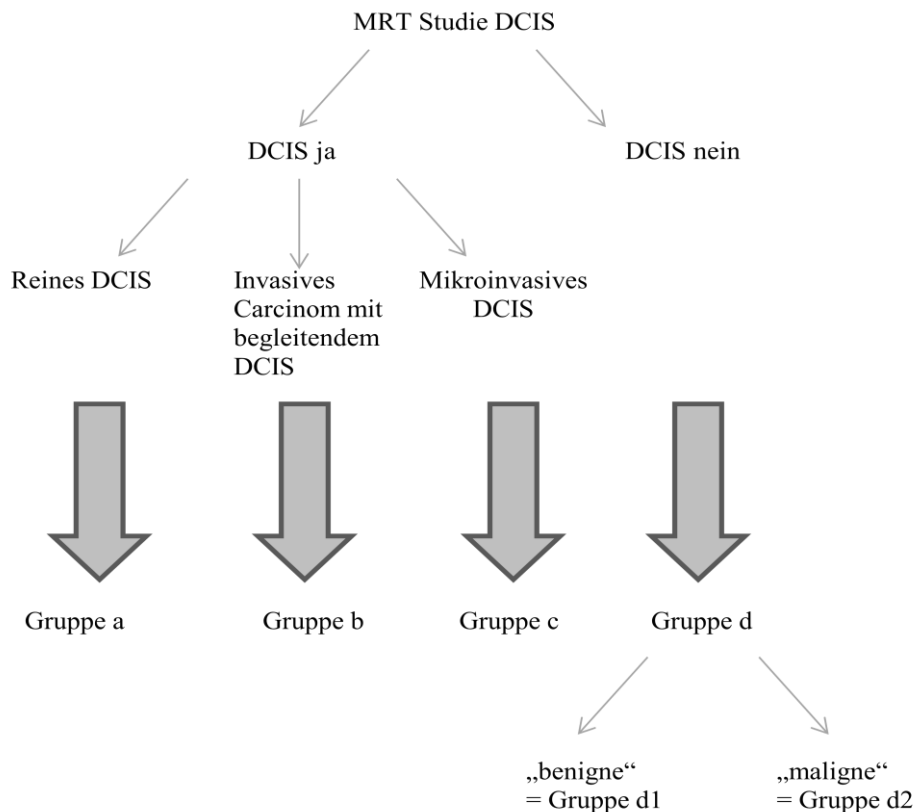


Abbildung 4: Schema der Gruppeneinteilung

Die Befunde waren zu 54% in der linken Brust; die rechte Brust war in 46% der Fälle die betroffene Seite. Der „obere äußere Quadrant“ war in 40% aller Fälle am häufigsten betroffen. Es folgte „oben bei 12 Uhr“ mit 16,9%, „unten bei 6 Uhr mit 10,8% und „zentral“ mit 9,2%.

40,4% aller Patientinnen gaben an regelmäßig zu rauchen bzw. geraucht zu haben. 63% der Studienteilnehmer hatten ein oder mehrere Kinder und diese auch gestillt. 33 der insgesamt 89 Patientinnen (37,1%) machten zusätzlich noch nähere Angaben zur Vorgeschichte ihrer Erkrankung: 63,3% hatten demnach schon einmal ein Mamma-Ca, wovon sich 28,6% als DCIS herausstellten. 9 von den 33 Patientinnen (27,3 %) wurden durch eine pathologische Sekretion der Mamille auffällig und 3 von 33 Patientinnen (9,1%), über die nähere Angaben zur Anamnese bekannt waren, hatten eine bekannte Mutation im BRCA1-Gen und waren demnach besonders gefährdet, an Brustkrebs zu erkranken.

Der MR-tomographischen Untersuchung gingen unklare, malignitätsverdächtige Befunde in Mammographie oder Mamma-Sonographie voraus. Alle pathologischen Befunde wurden anschließend mit den MR-tomographischen Befunden verglichen und auf Korrelationen überprüft.

4.1.2. Alter zum Diagnosezeitpunkt

Die Patientinnen der Studie waren zwischen 28 und 83 Jahre alt, durchschnittlich 56 Jahre alt, der Median lag bei 55 Jahren. Eine Übersicht zeigen Tab. 8 und Abb. 5.

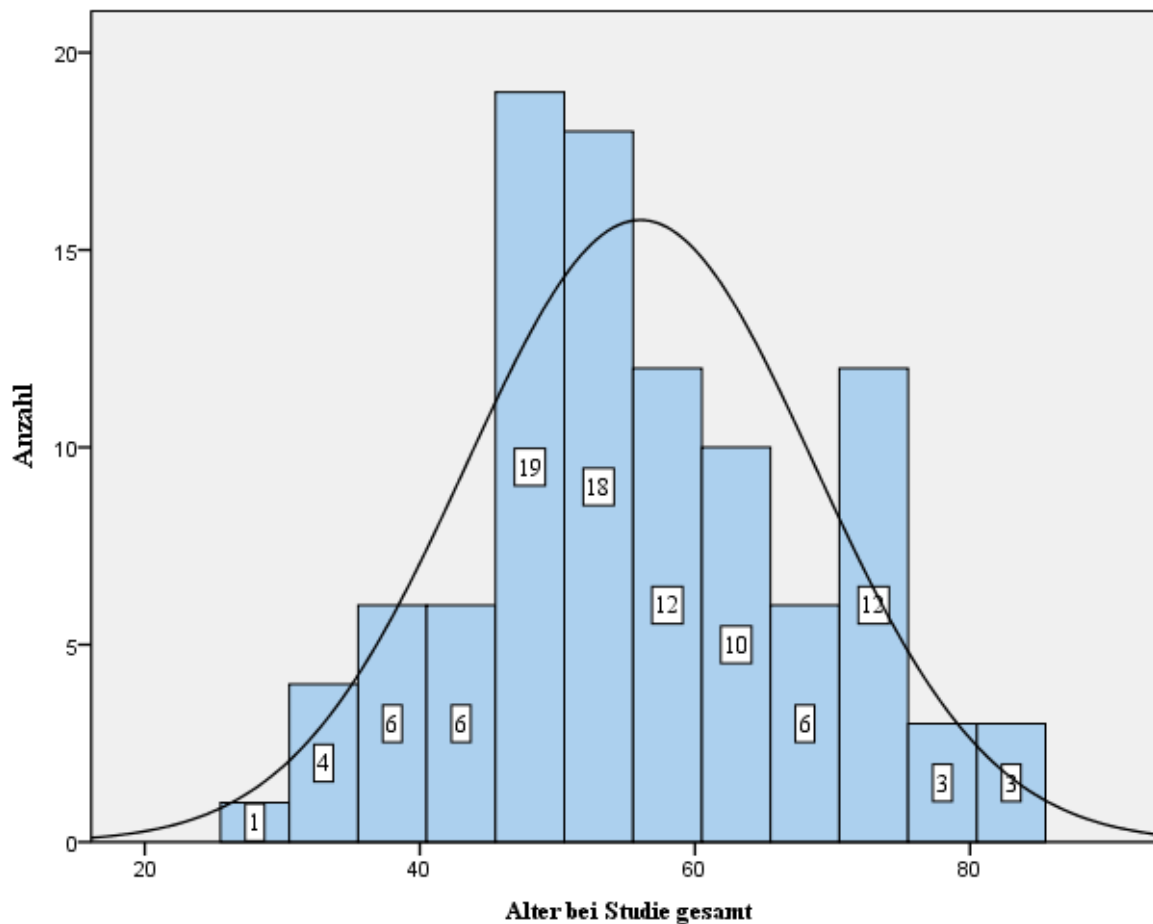


Abbildung: 5 Altersverteilung der Patientinnen mit Anzahl der Patientinnen für die jeweilige Alterspanne

Anhand der histopathologischen Befunde wurden die Patientinnen, wie oben beschrieben, in vier Gruppen eingeteilt (siehe Abb. 4). In Gruppe a (Patientinnen mit reinem DCIS) waren 24 Patientinnen (26 Befunde) im Alter von 28 bis 75 Jahren. Der Mittelwert betrug 53,3 Jahre, der Median 54 Jahre. In Gruppe b (Patientinnen mit invasivem Carcinom und begleitendem DCIS) waren 40 Patientinnen (43 Befunde) im Alter von 31 bis 83 Jahren. Der Mittelwert betrug 58,6 Jahre, der Median 58 Jahre. Gruppe c (mikroinvasive DCIS) erfasste 5 Befunde bei 5 Patientinnen im Alter von 46 bis 77 Jahren. Der Mittelwert betrug 59,8 Jahre, der Median 57 Jahre. Die übrigen Patientinnen mit anderen Befunden als einem DCIS in der histopathologischen Begutachtung wurden Gruppe d zugeordnet. Hier wurde unter den 26 Patientinnen (26 Befunde) nochmal zwischen benignen (B-Klassifikation 2 oder 3; Gruppe d1) und malignen Befunden (B-Klassifikation 5b, Gruppe d2) unterschieden. Die Patientinnen

in Gruppe d waren 38 bis 75 Jahre alt. Der Mittelwert lag bei 53,7 Jahren, der Median bei 49 Jahren.

Tab. 8 Alter bei Studie gesamt sowie für Gruppe a, b, c und d

	N	Mittelwert	Median	Minimum	Maximum	Standardabweichung
gesamt	100	56,0	55	28	83	12,66
Gruppe a	26	53,3	54	28	75	11,43
Gruppe b	43	58,6	58	31	83	13,51
Gruppe c	5	59,8	57	46	77	13,77
Gruppe d	26	53,7	49	38	75	11,79

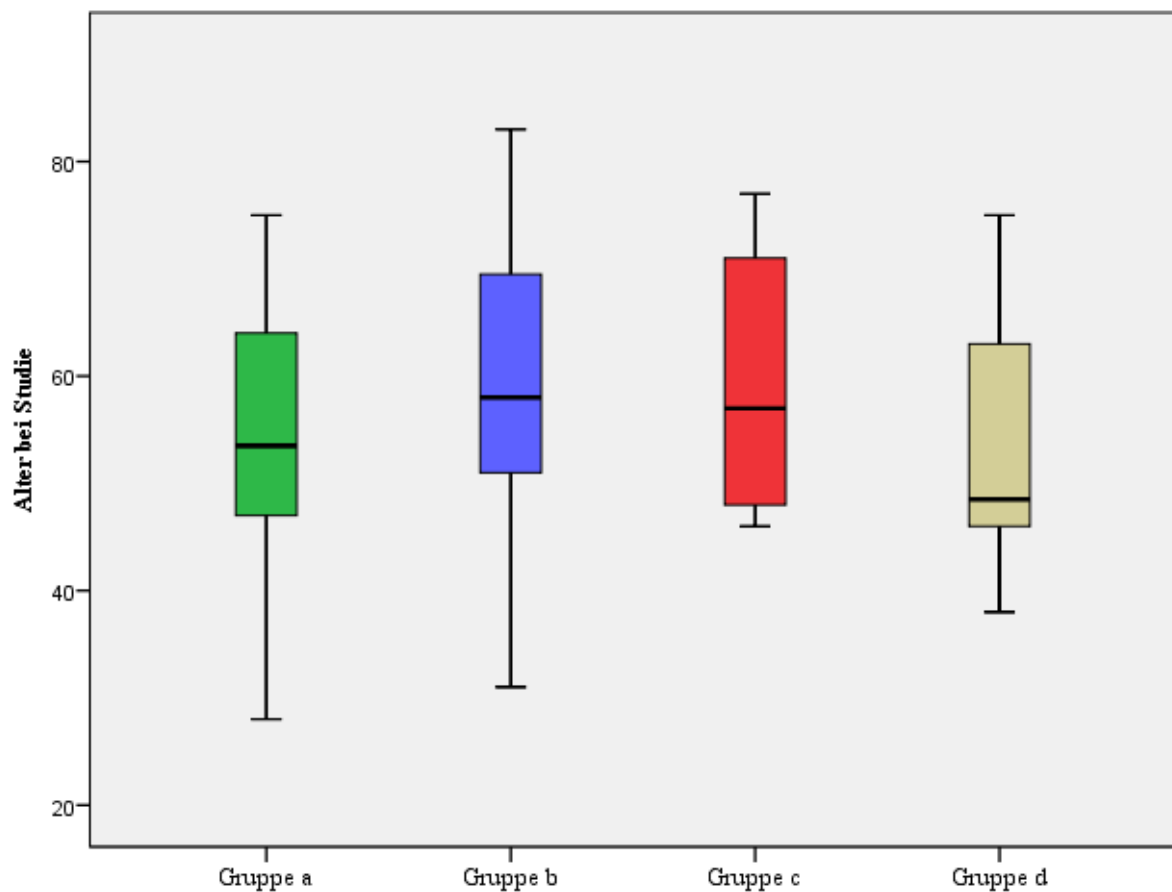


Abbildung 6 Alter der Patientinnen bei MR-tomographischer Untersuchung gesamt

Die Patientinnen in Gruppe a und d waren durchschnittlich jünger als die Patientinnen in Gruppe b und c. Vor allem der Mittelwert und Median der Gruppe d waren mit 53,7 und 49 Jahren niedriger. Die Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen in Bezug auf das Alter waren nicht statistisch signifikant ($p=0,225$).

Alle pathologischen Befunde wurden anschließend mit den MR-tomographischen Befunden, sowie mit den Befunden der digitalen Mammographie, verglichen und auf Korrelation hin überprüft. Für den Größenvergleich zwischen Pathologie und MRT wurde immer der größte messbare Durchmesser als Referenzwert verwendet.

Insgesamt 84 der 100 Befunde (84 %) wurden nach der MR-Mammographie operiert, der detektierte Herd exstirpiert und histologisch aufbereitet. 74 pathologische Befunde wurden in der Frauenklinik der Universität Würzburg operiert, 10 Fälle in externen Krankenhäusern. Eine Patientin lehnte, nachdem ein DCIS in der Vakuumstanzbiopsie detektiert wurde, die Operation ab. Vorgegangen war bei allen Patientinnen eine perkutane Biopsie. Die übrigen 15, nicht operativ entfernten Befunde, wurden so histologisch als gutartige Läsion gesichert.

Von den insgesamt 74 Befunden mit Nachweis eines DCIS wurden 5,6% exzidiert (Probeexzision oder Milchgangsexzision), bei 74,6% wurde eine weite Exzision bzw. Quadrantenexzision durchgeführt und in 18,3% der Fälle direkt eine primäre Ablatio. Eine Patientin hatte eine Operation abgelehnt. Eine Nachresektion fand bei 29,6% statt, davon ca. die Hälfte (14,1%) als sekundäre Ablatio.

In Gruppe a (reine DCIS) fand in den meisten Fällen eine weite Exzision bzw. Quadrantenexzision statt (78,3%). Probeexzision und primäre Ablatio in jeweils 8,7%. Eine Patientin hatte die Operation abgelehnt. Nachresektionen wurden in 39,1% der Fälle durchgeführt, überwiegend (34,8%) als sekundäre Ablatio.

Bei den DCIS der Gruppe b (begleitende DCIS) fanden ebenso in den meisten Fällen weite Exzisionen bzw. Quadrantenexzisionen statt (69,8%). Eine Probeexzision wurde in 4,7% und eine primäre Ablatio in 25,6% der Fälle durchgeführt. Zu Nachresektionen kam es in 21%; in 4,7% zu einer sekundären Ablatio.

In Gruppe c (mikroinvasive DCIS) wurden alle 5 Herde im Sinne einer weiten Exzision operiert. In 3 Fällen (60%) kam es zu Nachresektionen, aber keiner sekundären Ablatio.

Insgesamt gab es in dieser Studie in 60,6% eine brusterhaltende Therapie. Diese teilten sich auf die verschiedenen Gruppen wie folgt auf: 14,1% in Gruppe a, 39,4% in Gruppe b und 7,1% in Gruppe c.

4.2. Histopathologische Begutachtung

4.2.1. Grading

Bei den 100 histopathologisch abgeklärten Befunden der insgesamt 89 Patientinnen fanden sich 74 DCIS, die nach dem Differenzierungsgrad der Tumore (Grading) in drei Stufen (G1-G3; vgl. Tab. 3 unter 2.2.2 im Teil Einleitung) eingeteilt wurden.

11 DCIS (14,8%) konnten der Gruppe G1 zugeordnet werden, 35 DCIS der Gruppe G2 (47,3%) und 28 DCIS wurden mit G3 (37,8%) beurteilt (siehe Abb.7).

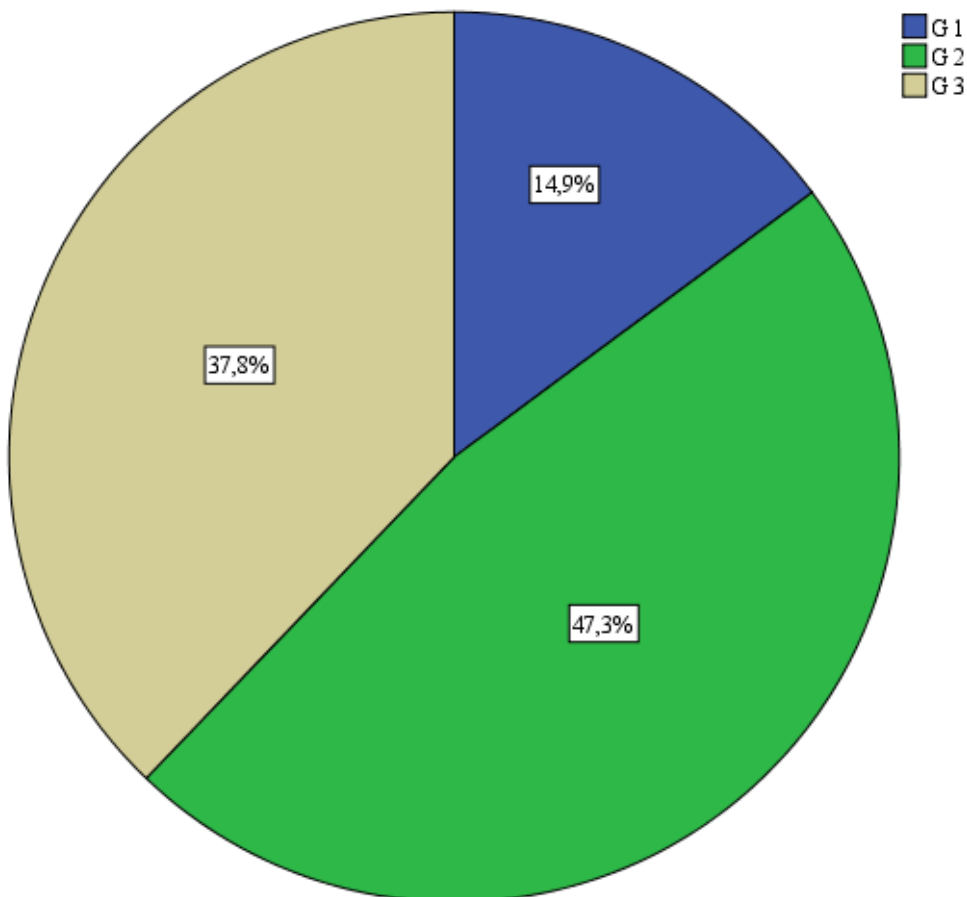


Abbildung 7: Grading DCIS gesamt in Prozent

Tab. 9 zeigt einen Vergleich des Gradings zwischen allen detektierten DCIS, den reinen DCIS-Befunden (Gruppe a), den Befunden der invasiven Carcinome mit begleitendem DCIS (Gruppe b), sowie den mikroinvasiven DCIS (Gruppe c). Es fiel dabei auf, dass im

Unterschied zu den Gruppen b und c die reinen DCIS mit 30,7% mehr G1-Befunde (zum Vergleich Gruppe b: nur 7%, Gruppe c 0 %) und mit 23,1% wesentlich weniger G3-Befunde (Gruppe b: 48,8%) aufwiesen. Bei den G2-Befunden waren kaum Unterschiede erkennbar. Hier war das reine DCIS mit 46,2% vertreten, das invasive Carcinom mit umgebendem DCIS mit 44,2%.

Die Unterschiede im Grading der Gruppen a, b und c waren statistisch signifikant ($p=0,014$; $p<0,05$).

Tab. 9 Grading DCIS

Grading DCIS	gesamt		Gruppe a		Gruppe b		Gruppe c	
	n	%	n	%	n	%	n	%
G1	11	14,9	8	30,7	3	7,0		
G2	35	47,3	12	46,2	19	44,2	4	80
G3	28	37,8	6	23,1	21	48,8	1	20
gesamt	74		26		43		5	

Desweiteren wurde bei fast allen „pure“ DCIS, sowie bei vielen DCIS mit invasiver Komponente oder bei den umgebenden DCIS der Van-Nuys-Prognose-Index (VNPI) berechnet, der eine gute prognostische Aussagekraft hat und die Bewertung von Kerngrad und (komedoartigen) Nekrosen mit einbezieht (siehe Tab. 4 unter 2.2.2). Eine Übersicht des VNPI der gesamten DCIS-Befunde in dieser Studie zeigt Tab. 10. Beide Gruppen zeigten am häufigsten einen VNPI II und am seltensten VNPI I.

Die statistische Auswertung zeigte keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen a, b, und c ($p=0,923$; $p>0,05$).

Tab. 10 Van-Nuys-Prognose-Index

Van-Nuys-Prognose-Index	gesamt		Gruppe a		Gruppe b		Gruppe c	
	n	%	n	%	n	%	n	%
3-4	5	15,2	4	21,1	1	9,1		
5-7	17	51,5	8	42,1	7	63,6	2	66,7
8-9	11	33,3	7	36,8	3	27,3	1	33,3
Fehlende Werte	41		7		32		2	
gesamt	74		26		43		5	

Eine Übersicht über die Angabe von Nekrosen in der histopathologischen Begutachtung ist in Tab. 11 dargestellt. Insgesamt waren für beide Gruppen in 62,7% Nekrosen angegeben worden; in 37,3% aller DCIS wurden in der histopathologischen Begutachtung Nekrosen

verneint. Zwischen Gruppe a und Gruppe b waren kaum lediglich geringe Unterschiede zu verzeichnen, diese dabei nicht signifikant ($p=0,213$; $p>0,05$).

In Gruppe c wurden alle mikroinvasiven DCIS in der histopathologischen Begutachtung mit Nekrosen eingeordnet. Die Fallzahl in dieser Studie war jedoch gering. Die Unterschiede von Gruppe c mit den Gruppen b oder a waren ebenfalls nicht signifikant.

Tab. 11 Angabe von Nekrosen

Nekrosen	gesamt		Gruppe a		Gruppe b		Gruppe c	
	n	%	n	%	n	%	n	%
ja	42	62,7	13	54,2	25	64,1	4	100
nein	25	37,3	11	45,8	14	35,9		
fehlende Werte	7		2		4		1	
gesamt	74		26		43		5	

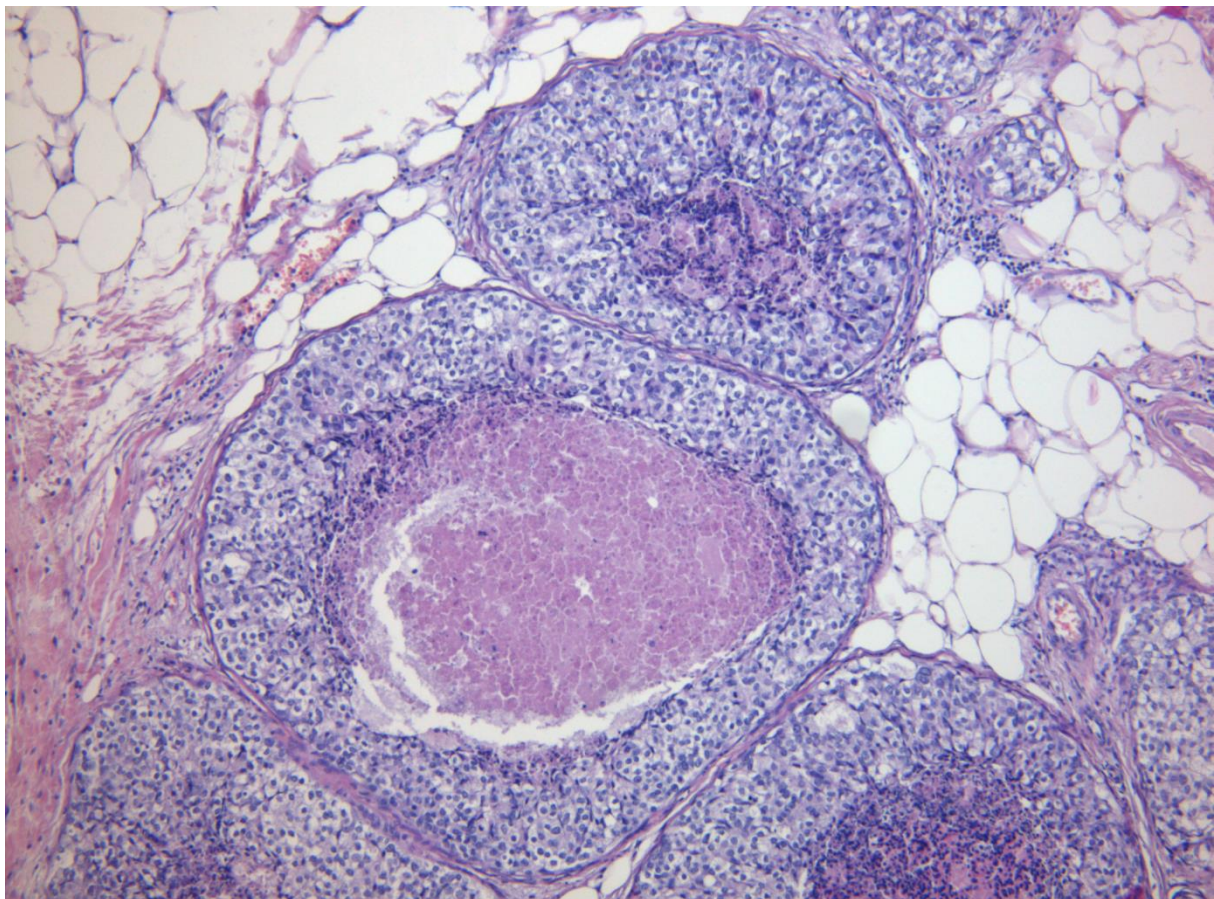


Abbildung 8: Anteile eines wenig differenzierten, ductalen Carcinoma in situ mit Mikrokalk und Komedonekrosen (high grade mit Komedonekrosen nach WHO) einer 50-jährigen Patientin. Abbildung mit freundlicher Erlaubnis des Institut für Pathologie der Universität Würzburg zur Verfügung gestellt.

Abbildung 8 zeigt ein typisches histopathologisches Beispiel für ein reines DCIS.

4.2.2. Vergleich der Größe der Tumoren

Von allen Befunden wurde in der MRT die Größe der Tumoren bestimmt und mit der Größenangabe der Pathologie verglichen. Dabei wurde immer der größte Durchmesser als Vergleichswert verwendet. In den unten folgenden Tab. 12-15 sind zum einen die Größenkorrelationen zwischen Röntgen-Mammographie und MR-Tomographie dargestellt, zum anderen die Größenangaben und die Über- oder Unterschätzung der Größen mittels MR-Tomographie. Als abhängige Faktoren wurden histopathologische und mammographische Faktoren, wie z.B. Grading, Nekrosen, Brustdichte oder Kalzifikationen gelistet.

Bei 71 der insgesamt 74 Befunde der Gruppen a und b konnte eine exakte Größe in der histopathologischen Begutachtung bestimmt werden (siehe Tab. 12 und 13). Bei 3 Befunden gab es histologisch keine nähere Größenangabe durch den Pathologen: Bei einer Patientin wurde eine CLIS mit kleinen Anteilen eines DCIS, bei Z.n. DCIS in derselben Brust, diagnostiziert und sie lehnte eine erneute OP ab. Eine Patientin hatte sehr kleine Anteile eines DCIS (peri- und intratumorös) in einem invasiv-ductalen Carcinom und die dritte Patientin wurde auswärtig operiert und es fehlten notwendige Angaben zur Größe in der Pathologie.

Die gemessenen Größen in der Pathologie variierten von minimal 1 mm bis maximal 84 mm. Der Mittelwert lag bei 23,9 mm, der Median bei 18,0 mm.

In der MRT wurden die Tumoren mit einem Durchschnittswert von 29,0 mm vorhergesagt; der Median lag bei 20,0 mm. Die gemessenen Größen variierten hier von 0 mm bis maximal 87 mm. 0 mm wurde nur in einem Fall vergeben. Hier wurde in der MRT keine Läsion detektiert.

Signifikante Unterschiede beim Mittelwerte-Vergleich der Gruppen a, b und c waren weder für die Größenangaben in der MRT noch für die Größen in der Pathologie zu verzeichnen: MRT: $p=0,167$, Pathologie $p=0,081$.

Durchschnittlich lag die Differenz zwischen vorhergesagten Werten in der MRT und der tatsächlichen Größe in der Pathologie bei 14,8 mm. Dabei wurde die Größe in 12 Fällen in der MRT unterschätzt, in 21 Fällen überschätzt und war in 38 Fällen exakt. Als exakte Größe wurde eine Differenz ≤ 10 mm zwischen der Bildgebung und der Pathologie definiert. In 11 Fällen wurden die Größen in der Bildgebung um mehr als 200% überschätzt. Davon waren 5 Befunde der Gruppe a und 6 Befunde der Gruppe b.

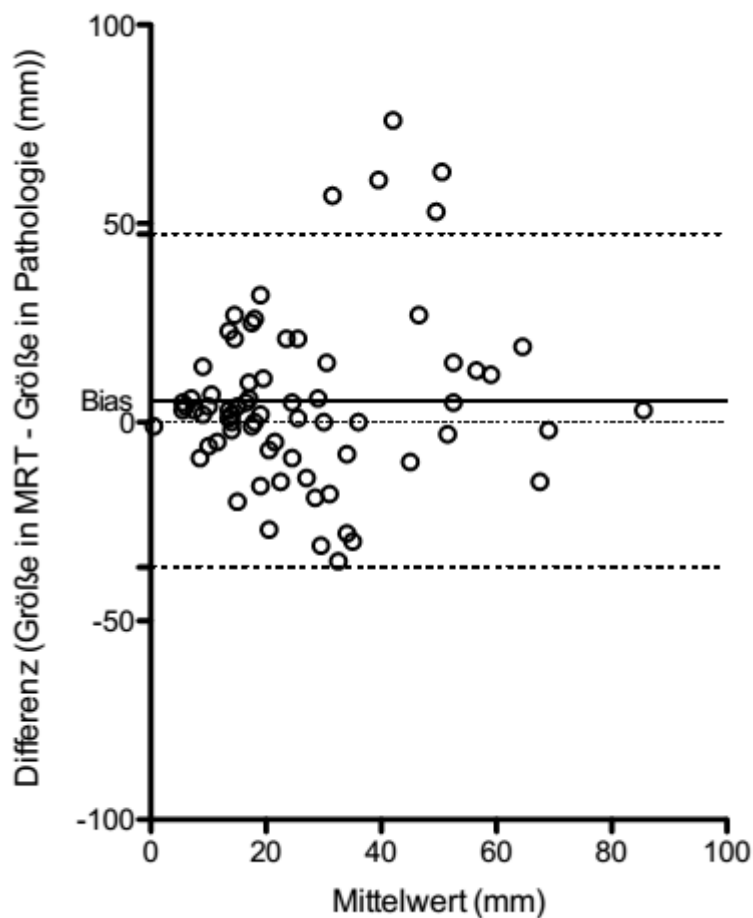


Abbildung 9: Bland-Altman-Diagramm zur Veranschaulichung der Differenz der Größen von MRT und Pathologie

In Abbildung 9 ist die Verzerrung zwischen erwarteten Größen in der MRT und den tatsächlichen Größen in der Pathologie mittels Bland-Altman-Diagramm dargestellt. Der Bias zeigte mit 5,39 mm die überschätzte Größe der MRT an. Die Standardabweichung betrug 21,4 mm.

Betrachtet man nur die reinen DCIS der Gruppe a, dann ergab sich in der Pathologie eine Durchschnittsgröße von 21,4 mm; der Median lag bei 13 mm. Die Befunde variierten von 1 bis 75 mm.

In der MRT wurden Werte zwischen 0 und 68 mm gemessen. Der durchschnittliche Durchmesser wurde mit 24,2 mm; der Median mit 20 mm vorhergesagt.

Der Mittelwert der Differenz zwischen MR-Bildgebung und Pathologie lag bei 13,2 mm. Die kleinste gemessene Differenz lag bei 0 mm, also einer 100%-igen Übereinstimmung. Dies

war ein 36 mm großes DCIS. Die größte gemessene Differenz lag bei 58 mm. In 6 Fällen unterschätzte die Bildgebung die tatsächliche Größe, in 6 Fällen wurde sie überschätzt und in 13 Fällen war die Messung akkurat. In einem Fall fehlte die genaue Größenangabe durch den Pathologen. Der Korrelationskoeffizient betrug $c=403$ ($p<0,05$). Nähere Angaben hierzu sind in Tab. 14 und 15 eingetragen.

Bei den invasiven Carcinomen mit begleitendem DCIS der Gruppe b wurde die durchschnittliche Größe in der Pathologie mit 24,3 mm ermittelt; der Median lag bei 22 mm. Die Befundgrößen variierten von 4 bis 55 mm.

In der MRT wurden Werte von 5 bis 82 mm vorhergesagt. Die Durchschnittsgröße lag bei 31,4 mm; der Median lag bei 25 mm.

Durchschnittlich lag die Differenz zwischen MR-Bildgebung und tatsächlicher Größe der Pathologie bei 15,7 mm. Die maximale Differenz war 76 mm, die kleinste gemessene Differenz war 0 mm, also eine exakte Übereinstimmung. Dies war ein 14 mm großes invasives Carcinom mit peritumorösem DCIS. In 5 Fällen unterschätzte die Bildgebung die tatsächliche Größe, in 14 Fällen wurde sie überschätzt und in 22 Fällen war die Messung akkurat. In zwei Fällen fehlte die genaue Größenangabe durch den Pathologen (siehe Tab. 12).

Der Korrelationskoeffizient betrug hier $c=0,276$; das Ergebnis war nicht statistisch signifikant ($p=0,080$).

Bei den mikroinvasiven DCIS der Gruppe c wurde eine durchschnittliche Größe in der Pathologie von 33,4 mm ermittelt; der Median lag bei 14 mm. Die Befundgrößen variierten von 5 bis 84 mm.

In der MRT wurden Werte von 9 bis 87 mm vorhergesagt. Die Durchschnittsgröße lag bei 32,2 mm; der Median lag bei 20 mm.

Durchschnittlich lag die Differenz zwischen MR-Bildgebung und tatsächlicher Größe der Pathologie bei 14,8 mm. Die maximale Differenz war 35 mm, die minimale 3 mm. In einem Fall unterschätzte die Bildgebung die tatsächliche Größe, in einem Fall wurde sie überschätzt und in drei Fällen war die Messung akkurat.

Der Korrelationskoeffizient betrug hier $c=0,205$; das Ergebnis war nicht statistisch signifikant ($p=0,741$).

Tab. 12. Beurteilung der Größe der DCIS-Befunde in der MRT entsprechend der histopathologischen Auffälligkeiten

		Reines DCIS, begleitend oder mikroinvasiv			Grading		Nekrosen		Gesamt (n=71)
		rein (n=25)	begl. (n=41)	mikro (n=5)	High (n=58)	Non-high (n=9)	Ja (n=41)	Nein (n=23)	
MRT	exakt (%)	13 (52)	22 (54)	3(60)	32 (55)	3 (33)	20 (49)	13 (57)	38 (53)
	unter- (%)	6 (24)	5 (12)	1 (20)	10 (17)	2 (22)	9 (22)	3 (13)	12 (17)
	überschätzt (%)	6 (24)	14 (34)	1 (20)	16 (28)	4 (44)	12 (29)	7 (30)	21 (30)

Die genauesten Größenbestimmungen in der MRT wurden mit 49% bei „Nekrose positiven“ und mit 55% bei „high-grade“-Tumoren gefunden (siehe Tab. 12). Bei den reinen DCIS-Befunden mit Nekrosen lag der Mittelwert der Differenz zwischen MR-Bildgebung und der Größe in der Pathologie bei 9,3 mm und damit innerhalb der als exakt definierten Spanne von 10 mm. Bei den begleitenden DCIS war die Messung in 54% der Fälle akkurat; bei reinen DCIS in 52% der Fälle, bei den mikroinvasiven sogar 60%. Bei „non-high-grade“-Befunden hingegen wurden die Tumoren zu 44% in ihrer Größe überschätzt; eine exakte Messung wurde hier in 33% der Fälle erreicht. Die mittlere Differenz lag bei 22,1 mm.

Tab. 13 Beurteilung der Größe der DCIS-Befunde in der MRT entsprechend der mammographischen Auffälligkeiten

		Brustdichte		Mammographische Auffälligkeiten		Gesamt (n=71)
		Hoch (n=29)	Niedrig (n=12)	Kalzifikationen (n=12)	Architekturstörung (n=20)	
MRT	Exakt (%)	16 (55)	10 (83)	5 (42)	14 (70)	38 (53)
	Unterschätzt (%)	7 (25)	2 (17)	5 (42)	1 (5)	12 (16)
	Überschätzt (%)	6 (21)	-	2 (16)	5 (25)	21 (29)

Wenn man die mammographischen Auffälligkeiten betrachtet (Tab. 13), wurden die genauesten Werte für niedrige Brustdichten (ACR-Klassifikation I und II) gemessen. Hier wurde die exakte Größe in 83% aller Fälle bestimmt. Die mittlere Differenz zwischen Bildgebung und Pathologie lag bei 6,3 mm und damit unter der als exakt definierten Obergrenze von 10 mm. Ebenfalls mehrheitlich exakte Messungen wurden bei

Architekturstörungen in der Mammographie getroffen. Hier lag die MRT in 70% der Fälle richtig. Unterschätzt wurde die Größe nur in 5%, überschätzt in 25%.

Die gemessenen Größen zwischen Pathologie und MR-Bildgebung korrelierten gut (siehe Tab. 14 und 15). Der Korrelationskoeffizient war, für alle Befunde zusammen genommen, mit $c=0,378$ positiv; das Ergebnis war statistisch signifikant ($p<0,01$).

Getrennt betrachtet waren die einzelnen Größenkorrelationen für Gruppe a (reines DCIS) ebenfalls statistisch signifikant. Keine statistisch signifikante Korrelation ergab sich in den Gruppen b (begleitendes DCIS) und c (mikroinvasives DCIS).

Tab. 14 Durchschnittsgröße der DCIS-Befunde in der MRT und die Korrelationskoeffizienten entsprechend der histopathologischen Auffälligkeiten

		Reines DCIS, begleitend oder mikroinvasiv			Grading		Nekrosen		Gesamt (n=71)
		rein (n=25)	begl. (n=41)	mikro (n=5)	High (n=26)	Non-high (n=41)	Ja (n=41)	Nein (n=23)	
MRT	Größe (mm)	24,2	31,4	33,4	29,4	28,5	30,4	27,2	29,0
Patho-logie	Größe (mm)	21,4	24,3	32,2	26,4	22,0	27,6	20,1	23,9
	C	0,403	0,276	0,205	0,493	0,274	0,556	0,287	0,378
	p value	<0,05	0,080	0,741	<0,05	0,083	<0,01	0,184	<0,01

C = Korrelationskoeffizient

Die Korrelation zwischen der Größe in der Pathologie und der MR-Bildgebung wurde für weitere histologische Merkmale durchgeführt. Die größte Übereinstimmung wurde für „high-grade“ Tumoren ($c=0,493$; $p<0,05$) und DCIS mit histopathologischer Angabe von Nekrosen ($c=0,556$ $p<0,01$) gefunden.

Ob mammographische Auffälligkeiten, wie beispielsweise Kalzifikationen ebenfalls Auswirkungen auf die Größenbestimmung der MRT hatten, ist in Tab. 15 dargestellt. Die entsprechenden Korrelationskoeffizienten wiesen sowohl für eine hohe, als auch für eine niedrige Brustdichte sehr hohe Korrelationskoeffizienten auf ($c=0,782$ und $c=0,587$; $p <0,01$), und zeigten somit, dass die (mammographische) Brustdichte keinen Einfluss auf die Größenbestimmung in der MRT hatte.

Ebenfalls in Tab. 15 dargestellt sind die Korrelationskoeffizienten für Tumoren mit und ohne Kalzifikationen in der Röntgen-Mammographie. In 29 Fällen wurde Mikrokalk detektiert. Hier wurde ein Korrelationskoeffizient von $c=0,215$ ($p=0,281$) berechnet. Ebenfalls nicht statistisch signifikant waren die Ergebnisse für die einzelnen Gruppen. Hier war der

Korrelationskoeffizient für Gruppe a $c=0,482$ ($p=0,069$), für Gruppe b $c=-0,366$ ($p=0,373$) und für Gruppe c $c=-0,632$ ($p=0,368$).

Eine gute Korrelation ergaben die Größenvergleiche der Befunde ohne Mikrokalk in der Röntgenmammographie: hier wurde bei den 33 Fällen ein Korrelationskoeffizient von $c=0,646$ ($p<0,01$) berechnet. Die Befunde hatten eine mittlere Messdifferenz von 11,7 mm. 6,1% der Befunde wurden unter-, 27,3% überschätzt und 66,7% wurden exakt gemessen.

Keine statistisch signifikanten Ergebnisse ergaben die Untersuchungen für die einzelnen Gruppen a und c. Für Gruppe b war der Korrelationskoeffizient stark positiv mit $c=0,574$ ($p<0,01$). In Gruppe a lag der Korrelationskoeffizient bei $c=0,183$ ($p=0,665$). In Gruppe c wurde bei 4 der insgesamt 5 Befunde in der Mammographie Mikrokalk detektiert. Ein Befund ohne Mikrokalk war in der MRT mit 87 mm, in der histopathologischen Begutachtung mit 84 mm vermessen worden.

Tab. 15 Durchschnittsgröße der DCIS-Befunde in der MRT und Korrelationskoeffizienten entsprechend der mammographischen Auffälligkeiten

		Brustdichte		Mammographische Auffälligkeiten		Gesamt (n=71)
		Hoch (n=30)	Niedrig (n=13)	Mikrokalk (n=29)	kein Mikrokalk (n=33)	
MRT	Größe (mm)	27,3	13,1	21,4	31,7	29,0
Patho- logie	Größe (mm)	30,8	16,1	22,7	26,0	23,9
	C	0,587	0,782	0,215	0,646	0,382
	p value	<0,01	<0,01	0,281	<0,01	<0,01

C = Korrelationskoeffizient

Der Korrelationskoeffizient für Befunde mit Mikrokalk in der Röntgen-Mammographie hingegen war statistisch nicht signifikant. Die mittlere Größendifferenz zwischen Pathologie und MRT war 16,4 mm. 37% der Befunde wurden in der MRT unterschätzt, 48,1% exakt vermessen.

4.2.3. Lage der begleitenden DCIS (Gruppe b)

43 der insgesamt 74 DCIS-Befunde waren DCIS, die sich in enger Beziehung zu einem invasiven Carcinom befanden (Gruppe b). Abb. 10 zeigt die unterschiedlichen Lokalisationen der DCIS, die peri-, intra- oder paratumorös vorkamen. Am häufigsten war die Lokalisation peritumorös, mit direktem Kontakt zum Tumor, mit 34,3%, knapp gefolgt von intratumorösen DCIS mit 32,6%. Am Wenigsten wurde das DCIS mit 9,3% paratumorös, also zwar nahe neben dem invasiven Carcinom, aber dennoch räumlich getrennt, detektiert.

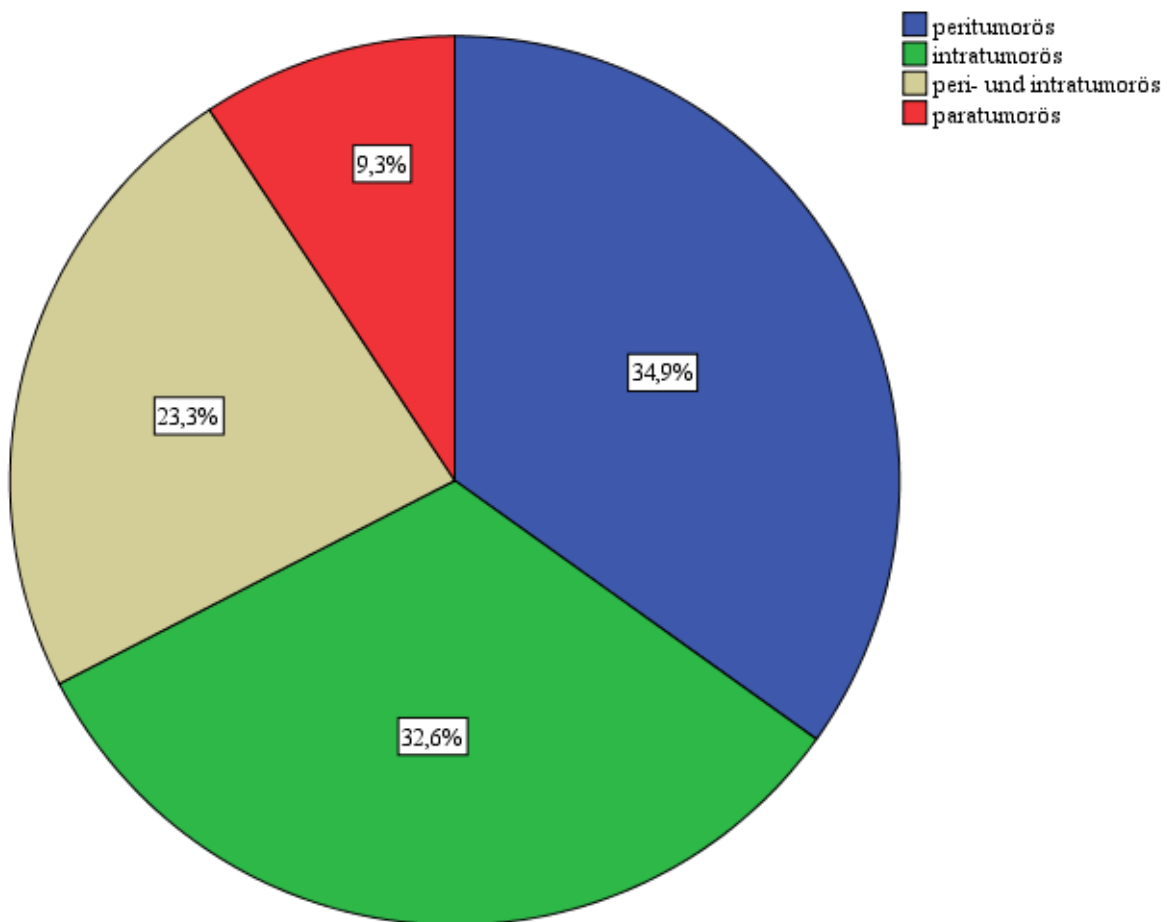


Abbildung 10: Lokalisation der DCIS Gruppe b

Die Größenkorrelationen zwischen MRT und Pathologie ergaben für die Lokalisationen des DCIS getrennt analysiert für das peritumoröse DCIS eine (negative) Größenkorrelation: $c=-0,147$ ($p=0,617$). Die mittlere Größendifferenz zwischen Pathologie und MRT betrug 13,9mm (\emptyset Patho 19,2 mm; \emptyset MRT 24,5 mm).

Ein histopathologisches Beispiel für ein begleitendes DCIS zeigt Abbildung 11.

Bei den intratumorösen DCIS gab es einen positiven Korrelationskoeffizienten, aber keine statistisch signifikante Korrelation $c=0,504$ ($p=0,066$). Die 14 Befunde zeigten eine mittlere Größendifferenz von 17,2 mm. In 57,1% der Fälle war die Messung akkurat.

Für die paratumorösen DCIS zeigte sich bei geringer Fallzahl ebenfalls keine positive Korrelation. Die mittlere Größendifferenz zwischen Pathologie und MRT lag hier bei 21 mm.

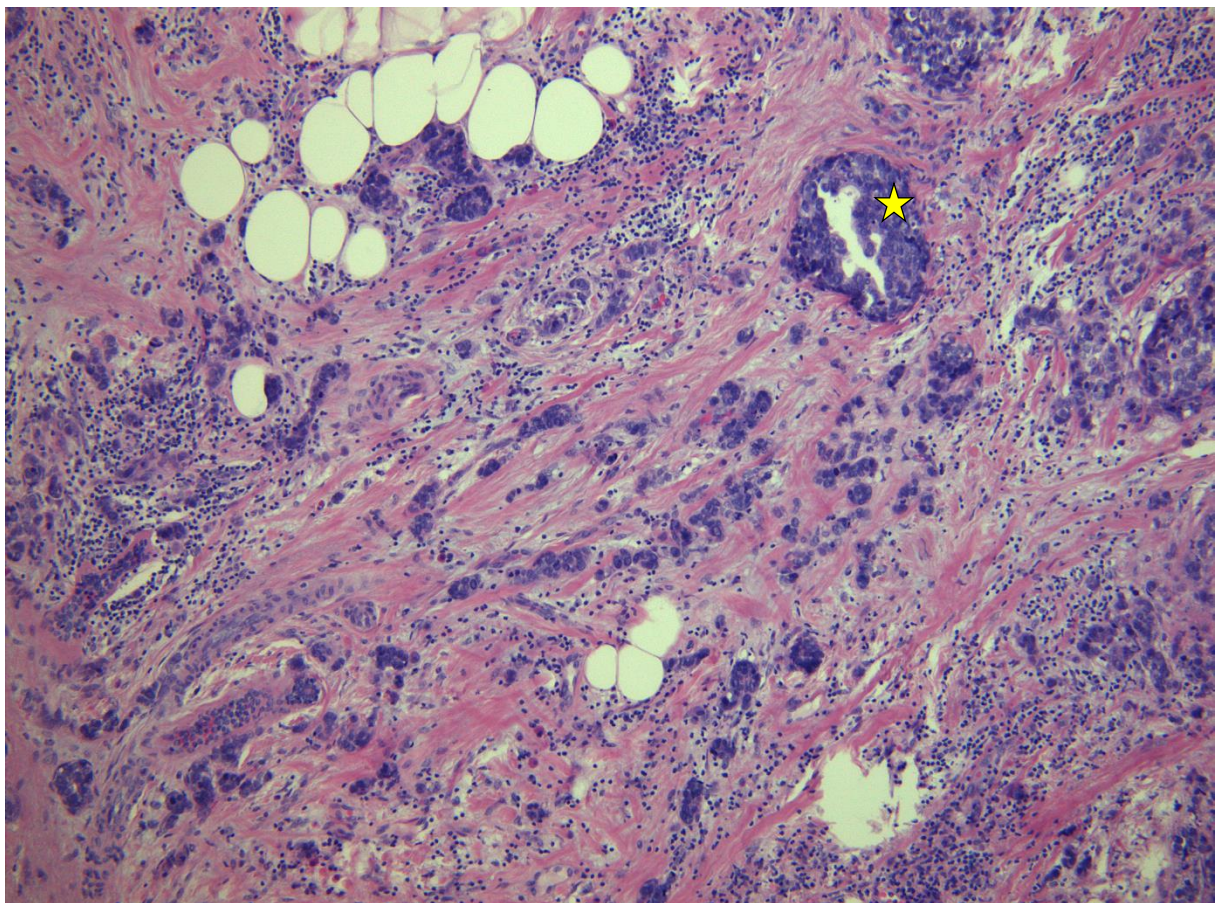


Abbildung 11: Schlecht differenziertes invasiv-duktales Mamma-Carcinom (NST) mit Entzündungszellinfiltrat. Spärlichen Anteilen eines peritumorösen DCIS mit hochgradigem Kernmalignitätsgrad ohne Komedonekrosen (★) einer 72-jährigen Patientin. Abbildung mit freundlicher Erlaubnis des Institut für Pathologie der Universität Würzburg zur Verfügung gestellt.

4.2.4. Auswirkungen der Korrelation von MRT und Pathologie auf die Therapie

Eine gute Korrelation von Größe und MRT, d.h. einen Unterschied in der Messung von weniger als 10 mm, zeigten 53% aller Befunde (38 Fälle; vgl. Tabelle 13). 86,1% erhielten primär eine BET, davon nochmals in 19,4% eine Nachresektion (brusterhaltend) und 11,1%

eine sekundäre Ablatio. Insgesamt bei den übereinstimmenden Befunden von Pathologie und MRT in 63,2% eine BET. Die Korrelation der präoperativen Größenbestimmung bei den Befunden mit BET war nicht statistisch signifikant.

4.3. Röntgen-Mammographie

Klinisch auffällig wurden die Patientinnen, wenn sie keine Beschwerden wie tastbare Knoten oder eine pathologische Sekretion der Mamille hatten, meist durch die Röntgen-Mammographie im Zuge der Mammographie-Vorsorge. Hier war der dominierende Untersuchungsbefund Mikrokalk (51 Fälle). Von Patientinnen mit DCIS gab es 29 Befunde mit Mikrokalk.

Von den hier detektierten 51 Fällen mit Mikrokalk in der Röntgen-Mammographie waren 16 Fälle auf ein DCIS der Gruppe a zurückzuführen; 8 auf ein DCIS der Gruppe b und 4 auf ein DCIS der Gruppe c. 22 Befunde wiesen demnach Mikrokalk der Gruppe d1 auf. Desweiteren wurden die Patientinnen aber auch wegen Architekturstörungen, wie Verdichtungen in der Mammographie, die auf einen Herdbefund verdächtig waren, auffällig. Dies waren insgesamt 27 Fälle, von denen 4 der Gruppe a, 19 der Gruppe b, 1 Befund der Gruppe c und 3 Befunde der Gruppe d2 angehörten. Sechs Mammographien wurden als unauffällig befundet.

Tab. 16 Befunde der Mammographie

	gesamt		Gruppe a		Gruppe b		Gruppe c	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Mikrokalk								
• diffus	4	4,0	3	11,5	1	2,3		
Mikrokalk, gruppiert	47	47,0	13	50,0	8	18,6	4	80,0
• amorph	7	14,9	3	23,1			1	20,0
• polymorph	16	34,0	5	38,5	3	25,0	2	40,0
• strichförmig	5	10,6			1	8,3	1	20,0
• ringförmig	1	2,1						
Architekturstörung								
V.a. Herdbefund	27	27,0	4	15,4	19	44,2	1	20,0
unauffällig	6	6,0	2	7,7	4	9,3		
sonstige	4	4,0	2	7,7	2	4,7		
fehlende Werte	12		2		9			
gesamt	100		26		43			

	gesamt		Gruppe d			
	n	%	1		2	
	n	%	n	%	n	%
Mikrokalk	4	4,0				
• diffus						
Mikrokalk, gruppiert	47	47,0	22	100		
• amorph	7	14,9	3	13,6		
• polymorph	16	34,0	6	27,3		
• strichförmig	5	10,6	3	13,6		
• ringförmig	1	2,1	1	4,5		
Architekturstörung						
V.a. Herdbefund	27	27,0			3	100
unauffällig	6	6,0				
sonstige	4	4,0				
fehlende Werte	12				1	
gesamt	100		22		4	

Insgesamt wurden 88 Röntgen-Mammographien ausgewertet. 73,2% der Mammographien wurden an der Universitätsklinik Würzburg erstellt, 26,8% waren auswärtige Aufnahmen. In 51% der Fälle (51/100) konnte Mikrokalk detektiert werden, der zumeist gruppiert war (siehe Tab. 16). In 30,7% (27/88) war der auffällige Befund eine Architekturstörung, wie z.B. Verdichtungen im Drüsengewebe. Die restlichen Befunde wurden der Kategorie „sonstige“ zugeordnet oder waren unauffällig.

Für Gruppe a war der häufigste Befund mit 50% (13/26) gruppierter Mikrokalk, eine Architekturstörung lag in 15,4% (4/26) der Fälle vor.

Im Gegensatz dazu zeigte Gruppe b mit 44,2% (19/43) die Architekturstörung als häufigsten Befund; gruppierter Mikrokalk kam in 18,6% (8/43) der Fälle vor.

In Gruppe c lag zu 80% gruppierter Mikrokalk vor; in 20% der 5 Fälle eine Architekturstörung. In Gruppe d1 war in 100% (22/22) der Fälle gruppierter Mikrokalk entdeckt worden, in Gruppe d2 ebenfalls in 100% (3/3) der Fälle der Befund einer Architekturstörung gestellt worden.

Auffallend war hier zum einen die große Zahl an Mikrokalk-Befunden in Gruppe d1, die sich in der histopathologischen Begutachtung alle als benigne Befunde äußerten und zum anderen die drei Architekturstörungen in Gruppe d2, die sich alle drei als invasive Carcinome herausstellten. Dabei war eines 8 mm groß und das andere 22 mm im größten Durchmesser.

Das dritte Carcinom war ein invasiv muzinöses Carcinom mit 14 mm, welches auswärts operiert und begutachtet wurde. Für den vierten malignen Befund in Gruppe d2 fehlte die Auswertung der Mammographie.

Neben der Aussage über Mikrokalk in der Mammographie war auch die BI-RADS Klassifikation entscheidend für die Beurteilung der Malignität. Details der Mammographie der Studienteilnehmer können Tab.17 entnommen werden.

Tab. 17 BI-RADS Röntgen-Mammographie gesamt, Gruppe a, Gruppe b, Gruppe c, Gruppe d

BI-RADS	gesamt		Gruppe a		Gruppe b		Gruppe c		Gruppe d			
	n	%	n	%	n	%	n	%	1		2	
									n	%	n	%
0	6	7,1			3	9,1	1	20,0	1	4,5	1	50,0
1	1	1,2	1	4,3								
2	4	4,7	2	8,7	1	3,0			1	4,5		
3	3	3,5	2	8,7	1	3,0						
4	44	51,8	15	65,2	6	18,2	3	60,0	20	91,0		
5	25	29,4	3	13,0	20	60,6	1	20,0			1	50,0
6	2	2,6			2	6,1						
fehlend	15		3		10						2	
gesamt	10		26		48		5		22		4	
	0											

Insgesamt wurde eine Sensitivität von $69/(8+69)=0,89=89\%$ für alle Befunde insgesamt erreicht. Im Folgenden sind die Sensitivitäten der Röntgen-Mammographie für die einzelnen Gruppen aufgelistet.

Die Ergebnisse der auf maligne Befunde verdächtigen BI-RADS Klassifikation 4 und 5 zusammen genommen ergaben für Gruppe a 78,2%. Falsch negativ waren BI-RADS Klassifikation 1, 2 und 3, also „negativ“, „benigne“ und „wahrscheinlich benigne“. Dort fanden sich diese in 21,7%. Die Sensitivität für die Mammographie betrug hier $RP/(RP+FN)=0,78=78\%$.

Für Gruppe b wurde in 78,8% aller DCIS BI-RADS 4 oder 5 diagnostiziert, also hochgradig verdächtig auf ein Malignom. Falsch negativ (BI-RADS 2 und 3) waren 6,0%. Somit ergab sich eine Sensitivität für die Röntgen-Mammographie von $RP/(RP+FN)=0,93=93\%$. Nicht mit

in die Berechnung einbezogen wurde die Befundung „BI-RADS 6“, da hier das histologische Ergebnis schon vor der Mammographie feststand.

In Gruppe c wurde für den Mammographie-Befund in 80% BI-RADS 4 oder 5 vergeben. Somit betrug die Sensitivität $RP/(RP+FN)=100\%$, bei niedriger Fallzahl und nicht einbezogenem „BI-RADS 0“.

In Gruppe d wurden 20 von 22 benignen Befunden als falsch positiv (BI-RADS 4) eingeordnet. Die Spezifität konnte mit $1/(1+22)=0,04=4\%$ angegeben werden. Wobei berücksichtigt werden muss, dass die Studie nicht die Durchschnittsbevölkerung widerspiegelt, sondern nur die Patientinnen mit Verdacht auf ein DCIS betrachtet.

4.4. MR-Mammographie

4.4.1. Sensitivität

In Tab. 18 sind die Ergebnisse der MR-Mammographie für die Gruppen a, b, c und d anhand der BI-RADS Klassifikation zusammengefasst.

Tab. 18 MR-BI-RADS gesamt, Gruppe a, Gruppe b, Gruppe c und d

MR-BI-RADS	Gesamt		Gruppe a		Gruppe b		Gruppe c		Gruppe d			
	n	%	n	%	n	%	n	%	1		2	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
0	1	1,0			1	2,3						
1												
2	8	8,0	2	7,7					6	27,3		
3	8	8,0	4	15,4			1	20,0	3	13,6		
4	42	24,0	15	57,7	11	25,6	2	40,0	13	59,1	1	25,0
5	34	34,0	4	15,4	25	58,1	2	40,0			3	75,0
6	7	7,0	1	3,8	6	14,0						
gesamt	100		26		43		5		22		4	

Insgesamt gesehen ergab sich für alle DCIS eine Sensitivität von $RP/(RP/FN)=0,78=78\%$. Dabei wurden 16 von 100 Fällen mit BI-RADS 2 und 3 falsch negativ befundet, richtig positiv waren 58 Fälle. Nicht mit einbezogen wurden die Befunde von BI-RADS 0 und BI-RADS 6.

In Gruppe a fanden sich mit 57,7% (15 von 26 Fälle) die meisten Befunde für die BI-RADS Klassifikation 4. Die Ergebnisse der auf maligne Befunde verdächtigen BI-RADS Klassifikation 4 und 5 zusammen genommen ergaben 73,1% (19/26). Falsch negativ waren BI-RADS Klassifikation 2 und 3, also „benigne“ und „wahrscheinlich benigne“. Dort fanden sich diese in 23,1% (6/26). Die Sensitivität für die MR-Mammographie betrug hier $RP/(RP+FN)=0,76=76\%$ für die Detektion der reinen DCIS.

Für Gruppe b wurde in 58,1% (25/43) aller Fälle ein invasives Carcinom begleitendes DCIS BI-RADS 5 diagnostiziert, also hochgradig verdächtig auf ein Malignom. Die malignen Befunde BI-RADS 4 und 5 zusammengefasst ergaben 83,7% (36/43). Falsch negativ war kein Befund. Somit ergab sich eine Sensitivität für die MR-Mammographie von $RP/(RP+FN)=1=100\%$. Nicht mit in die Berechnung einbezogen wurde die Befundung „BI-

RADS 0“ und „BI-RADS 6“, da hier das histologische Ergebnis schon vor der MR-Tomographie feststand.

Für Gruppe c errechnete sich eine Sensitivität von $RP/(RP+FN)=0,8=80\%$.

Getrennte Untersuchungen für jede einzelne Grading-Stufe (vergleiche Tab. 9), jedoch alle DCIS zusammen genommen, ergaben eine Sensitivität der MRT für G3-Tumoren von $20/(1+20)=0,95=95\%$, für G2 Tumoren von $29/(4+29)=0,88=88\%$ und für G1-Tumoren von $9/(1+9)=0,9=90\%$.

Nur die reinen DCIS der Gruppe a betrachtet ergaben eine Sensitivität für G3-Tumoren von $4/(1+4)=0,8=80\%$, für G2-Tumoren von $9/(3+9)=0,75=75\%$ und für G1-Tumoren eine Sensitivität von $6/(1+6)=0,86=86\%$.

Die begleitenden DCIS der Gruppe b Grading Grad 3 ergaben eine Sensitivität von $15/(0+15)=1=100\%$, für G2-Tumoren wurde $18/(0+18)=1=100\%$ und für die DCIS Grading Grad 1 wurde eine Sensitivität von $3/(0+3)=1=100\%$ errechnet.

Die mikroinvasiven DCIS der Gruppe c ergaben für Grad 3 Tumoren eine Sensitivität mit 100% bei jedoch sehr geringer Fallzahl ($n=1$), für Grad 2 Tumoren $3/(1+3)=0,75=75\%$. Grading Grad 1 DCIS waren in dieser Gruppe nicht vertreten.

Für „Nekrose-positive“ DCIS wurde eine Sensitivität von $34/(2+34)=0,94=94\%$ errechnet, für „Nekrose-negative“ Befunde eine Sensitivität von $21/(3+21)=0,88=88\%$.

Nur die reinen DCIS der Gruppe a (mit der Fragestellung: Nekrosen? Ja/Nein) betrachtet ergaben eine Sensitivität von $11/(1+11)=0,92=92\%$ für Befunde mit Nekrosen, $8/(3+8)=0,72=72\%$ ohne Nekrosen.

Für die begleitenden DCIS der Gruppe b wurde jeweils mit und ohne Nekrosen eine Sensitivität von 100% erreicht.

In Gruppe c waren alle mikroinvasiven DCIS mit diagnostizierten Nekrosen in der histopathologischen Begutachtung. 3 Befunde entsprachen der BI-RADS-Klassifikation 4 oder 5, 1 Befund „BI-RADS 3“. Daraus ergab sich eine Sensitivität für die Befunde der Gruppe c mit Nekrosen von $3/(1+3)=0,75=75\%$.

Die BI-RADS Klassifikation für Gruppe d1 zeigte in 59,1% (13/22) aller Fälle einen suspekten Befund (BI-RADS 4) und in 40,9% (9/22) einen benignen Befund mit BI-RADS 2 und 3. Die Spezifität betrug somit $9/(9+13)=0,41=41\%$.

In Gruppe d2 waren alle Befunde den BI-RADS Klassifikationen 4 und 5 zugeordnet worden, was einer Sensitivität von 100% entsprach.

Die nicht in der MRT detektierten 7 malignen Befunde (BI-RADS 2 oder 3) stellten sich in der Pathologie als reines DCIS (6 Fälle) und mikroinvasives DCIS (1 Fall) heraus. Die reinen DCIS waren zwischen 1 und 13 mm groß. 1 DCIS wurde als Grad 1, 4 als Grad 2 und 1 DCIS als Grad 3 DCIS klassifiziert. Nekrosen lagen in einem Fall vor. Das mikroinvasive DCIS maß 14 mm, war Grading Grad 2 und „Nekrose positiv“.

4.4.2. Signalintensitäts-Zeit-Kurven

Verglichen wurde die Kontrastmittelkinetik anhand der erstellten Signalintensitäts-Zeit-Kurven der insgesamt 74 DCIS-Befunde. Bei 3 Befunden konnte keine Kurve erstellt werden, da entweder kein auswertbarer Befund detektiert werden konnte oder die Bilder durch Bewegungsartefakte nicht zur Erstellung einer Signalintensitätskurve verwendet werden konnten. 71 Befunde gingen somit in die Wertung ein. Detaillierte Angaben zur Bewertung der KM-Kinetik können der Tab. 5 und Abb. 3 im Teil Material und Methoden entnommen werden.

Tab. 19 Signalintensitäts-Zeit-Kurven für alle Gruppen in %

		gesamt	Gruppe a	Gruppe b	Gruppe c
Initialer Signalanstieg	>100%	67,6	47,8	83,7	20,0
	50-100%	29,6	47,8	14,0	80,0
	<50%	2,8	4,3	2,3	
Postinitiales Signalverhalten	Wash-out	40,8	17,4	58,1	
	Plateau	43,7	46,2	34,9	80,0
	kontinuierlich	15,5	30,4	7,0	20,0
Begrenzung der Läsion	scharf begrenzt	23,9	34,5	11,6	40,0
	unscharf	76,1	56,5	88,4	60,0
Verteilung der KM-Aufnahme	homogen	19,7	43,5	4,7	40,0
	inhomogen	74,6	56,5	86,0	60,0
	ringförmig	5,6		9,3	

Die quantitative Analyse der KM-Kurven aller Befunde zeigte demnach zu 67,6% (47/71) einen raschen KM-Anstieg von über 100% in der initialen Phase, zu 29,6% (21/71) einen Anstieg von 50-100% und in 2,8% der Fälle (2/71) einen Anstieg <50%.

Postinitial zeigten 40,8% (29/71) aller Tumoren ein „wash-out“, 43,7% (31/71) eine dem initialen KM-Anstieg folgende Plateau-Phase und 15,5% (11/71) zeigten einen kontinuierlichen Kurvenverlauf.

Die Läsionen waren in 76,1% (54/71) unscharf und in 23,9% (17/71) scharf vom umgebenden Gewebe abzugrenzen.

Die KM-Verteilung war in 74,6% (53/71) aller Fälle inhomogen und in 19,7% (14/71) homogen. Bei 5,6% (4/71) kam es zu einer ringförmigen KM-Aufnahme der Läsion. Diese vier Befunde waren alle ein invasives Carcinom umgebendes DCIS Grading Grad 3 mit Nekrosen. 3 Befunde waren intratumorös gelegen, 1 Befund intra- und peritumorös.

In der Gruppe der reinen DCIS (Gruppe a) zeigten 47,8% (11/23) der Befunde initial einen starken KM-Anstieg, sowie ebenfalls 47,8% (11/23) einen mäßigen Anstieg. In einem Fall (4,3%, 1/23) war ein langsamer KM-Anstieg zu verzeichnen. Dieser Befund stellte sich in der Histopathologie als 3 mm großes intermediate DCIS (Grad 2) ohne Nekrosen heraus.

Postinitial zeigten 30,4% einen kontinuierlichen KM-Anstieg, 46,2% eine Plateau-Phase und 17,4% der Befunde zeigten ein „wash-out“.

Jeweils 56,5% (13/23) der Läsionen waren unscharf vom Umgebungsgewebe abzugrenzen und fielen durch inhomogene KM-Anreicherung auf. Komplementär dazu wiesen 43,5% eine scharfe Begrenzung der Tumoren auf und zeigten eine homogene Anreicherung des KM.

Ob die KM-Signalintensitätskurve unabhängig von den einzelnen Grading Stadien war, wurde mittels Kreuztabellen und dem Chi-Quadrat-Test bzw. Fisher's Exact Test für unabhängige Variablen untersucht. Die Nullhypothese musste behalten werden. Es waren keine statistisch relevanten Zusammenhänge zwischen Grading-Stadien und initialem ($p=0,287$) oder postinitialem KM-Verhalten ($p=0,539$), Begrenzung der Läsion zum Umgebungsgewebe ($p=0,214$) oder Anreicherungsverhalten vorhanden ($p=0,214$).

Ein typisches Beispiel für ein reines DCIS im MRT und das dazugehörige histopathologische Bild zeigen Abbildung 12 und 13.

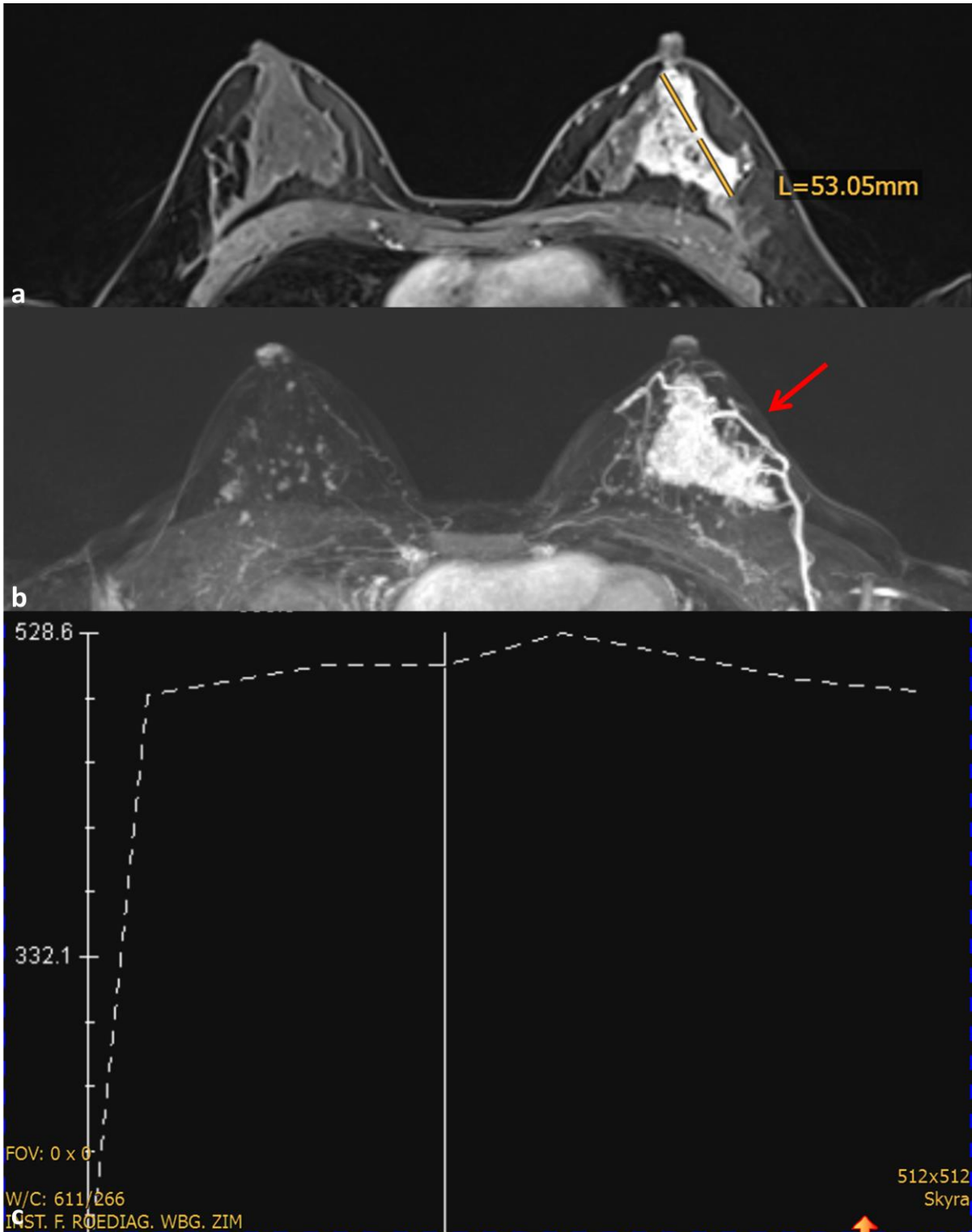


Abbildung 12: Großes pure DCIS (intermediate-grade) einer 35-jährigen Frau. (a,b) T1-gewichtete Aufnahmen in axialer Schichtführung nach KM-Gabe. (c) Dazugehörige Signalintensitäts-Zeit-Kurve, die einen raschen Anstieg des KM mit nachfolgender Plateauphase zeigt.

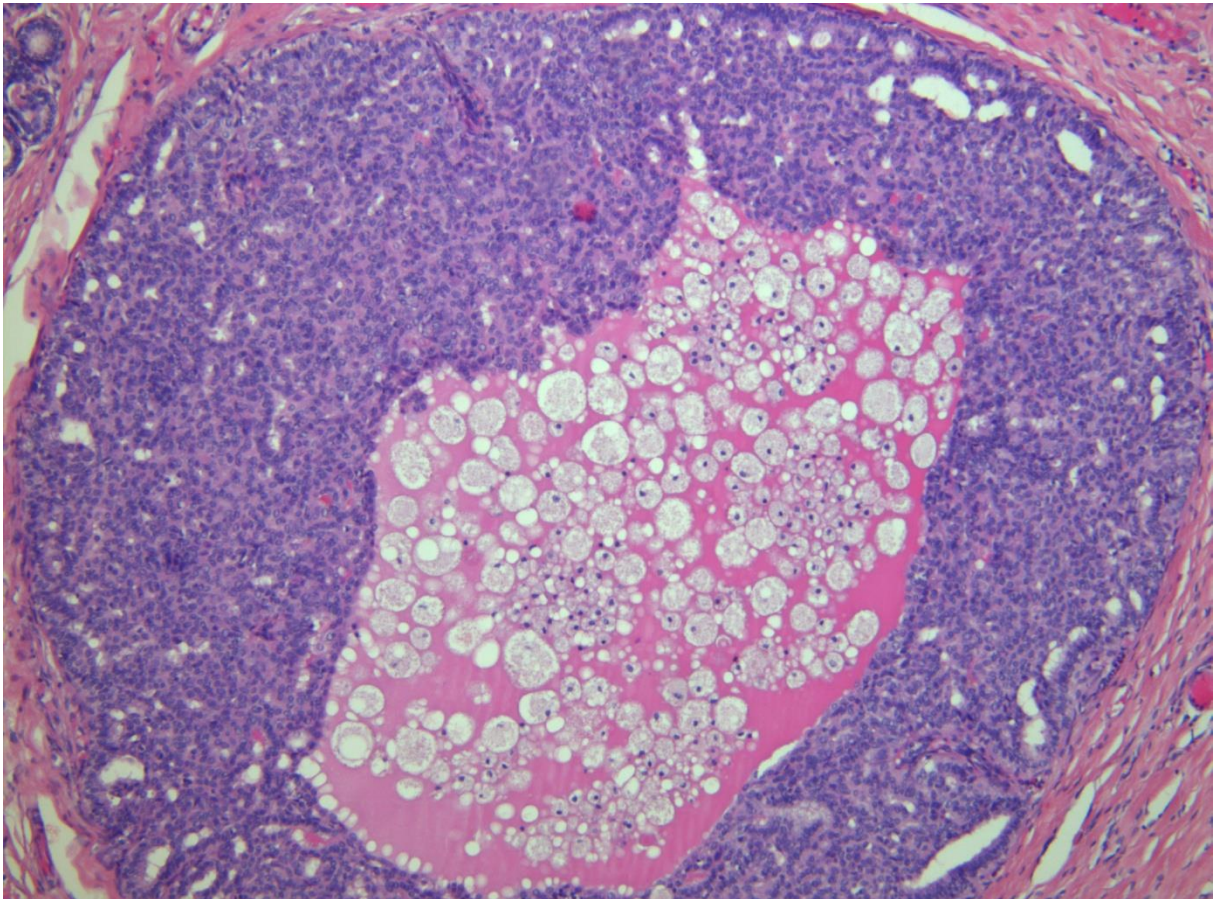


Abbildung 13: Histopathologische Darstellung des ausgedehnt gewachsenen, mäßig differenzierten, ductalen Carcinoma in situ mit intraluminalen Schaumzellen (intermediate grad-DCIS nach WHO). Abbildung mit freundlicher Erlaubnis des Institut für Pathologie der Universität Würzburg zur Verfügung gestellt.

Die Befunde in der Gruppe der begleitenden DCIS (Gruppe b) zeigten zu 83,7% (36/43) einen raschen KM-Anstieg von über 100% in der initialen Phase, zu 14% (6/43) einen Anstieg von 50-100% und in 2,3% der Fälle (1/43) einen Anstieg <50%.

Ein Beispiel hierfür ist in den Abbildungen 14 und 15 dargestellt.

Postinitial zeigten 58,1% (25/43) aller Tumoren ein „wash-out“, 34,9% (15/43) eine dem initialen KM-Anstieg folgende Plateau-Phase und 7,0% (3/43) zeigten einen kontinuierlichen Kurvenverlauf.

Die Läsionen waren in 88,4% (38/43) unscharf und in 11,6% (5/43) scharf vom umgebenden Gewebe abzugrenzen.

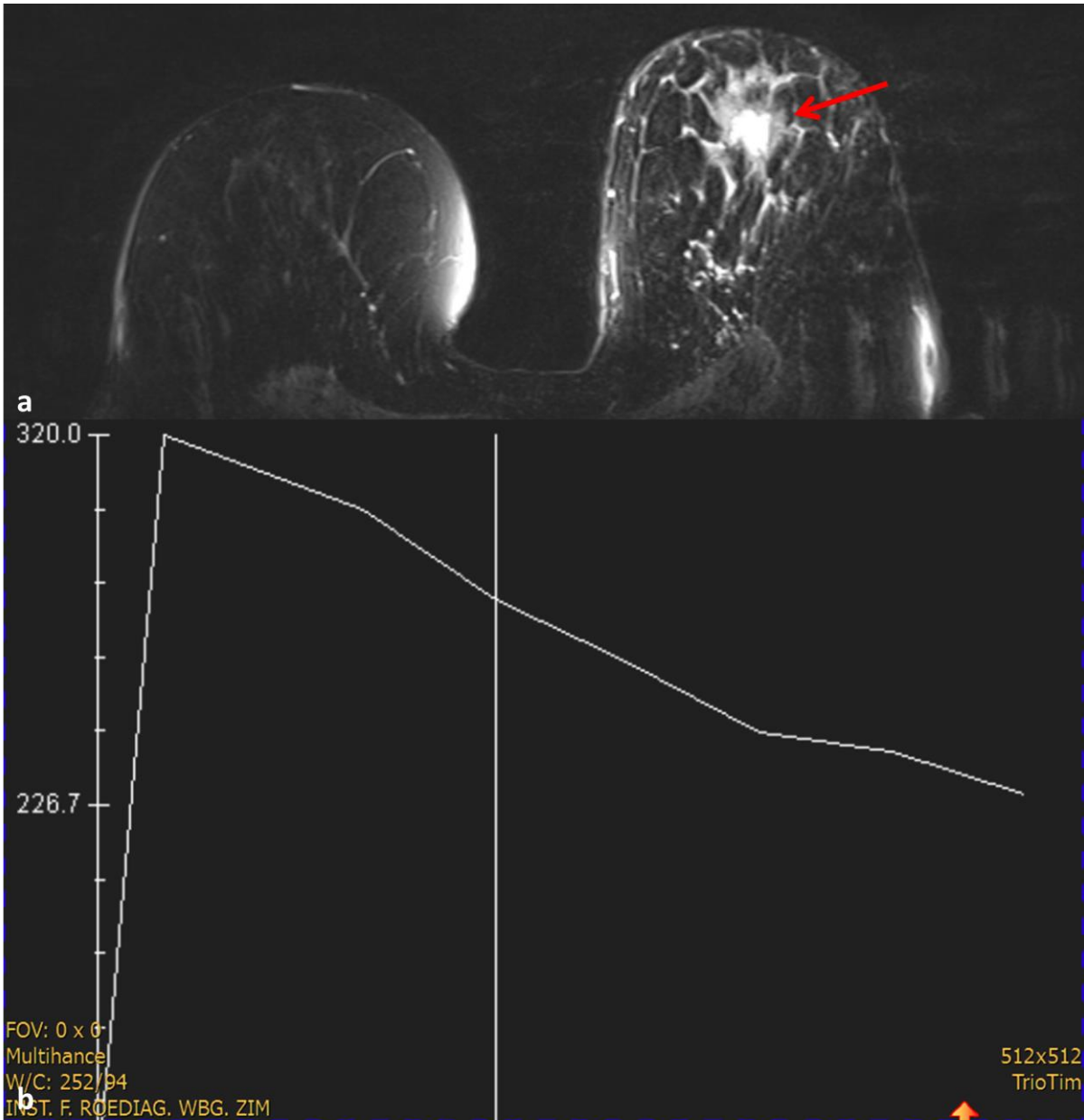


Abbildung 14: Invasiv duktales Carcinom mit peritumorösem DCIS einer 82-jährigen Frau. (a) T1-gewichtete Aufnahme (post-KM) in axialer Schichtführung. (b) Signalintensitäts-Zeit-Kurve mit raschen KM-Enhancement und anschließendem „wash out“.

Eine inhomogene KM-Verteilung war in 86,0% (37/43) und eine homogene KM-Verteilung in 4,7% (2/43) aller Fälle zu verzeichnen. Bei 9,3% (4/43) kam es zu einer ringförmigen KM-Aufnahme der Läsion. Analog zu den reinen DCIS fanden sich auch bei den begleitenden DCIS keine statistisch relevanten Zusammenhänge zwischen Grading-Stadien und initialem ($p=0,460$) oder postinitialem KM-Verhalten ($p=0,573$), Begrenzung der Läsion zum Umgebungsgewebe ($p=0,669$) oder Anreicherungsverhalten ($p=0,121$).

Die Signalintensitäts-Zeit-Kurven wurden möglichst nur im DCIS-Anteil gemessen.

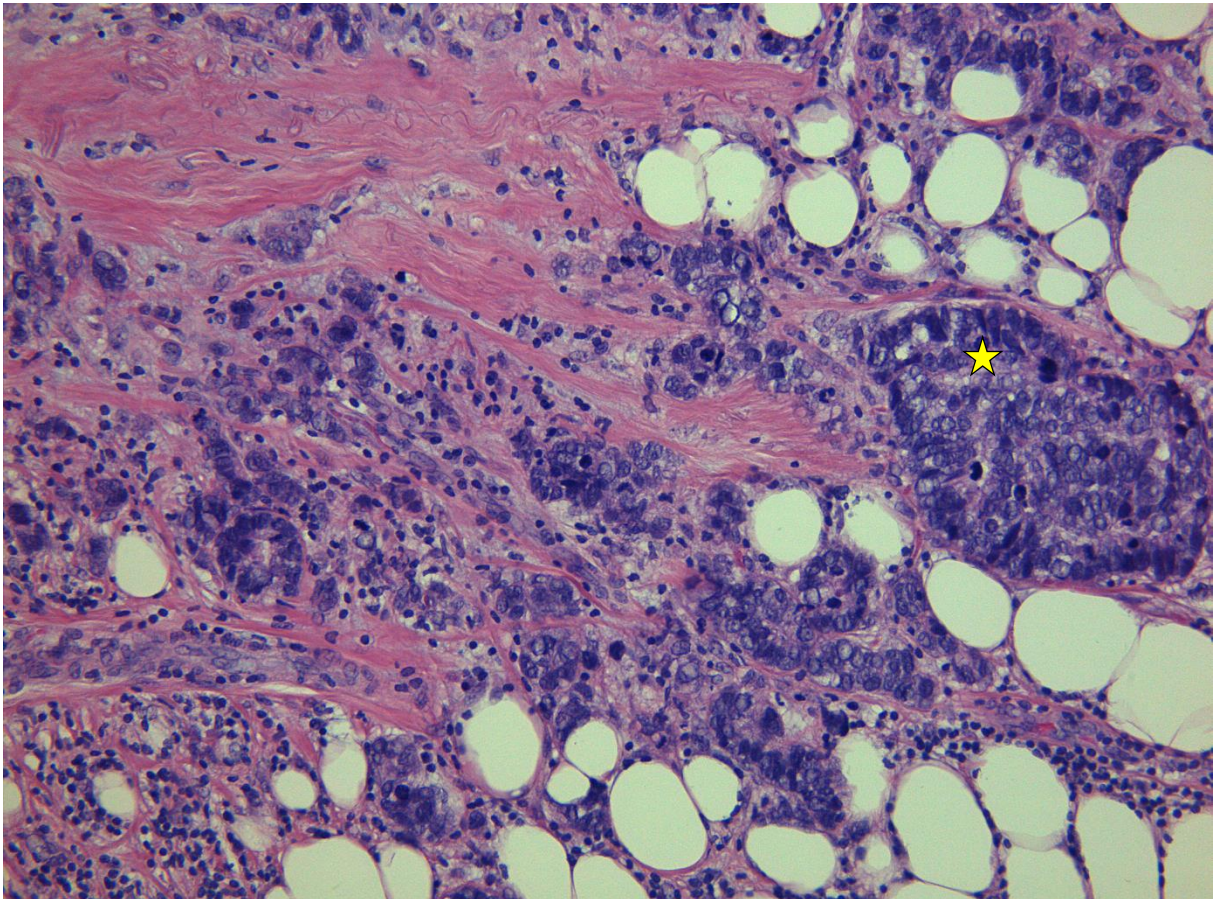


Abbildung 15: Darstellung des wenig differenzierten, invasiv-duktales Mamma-Carcinoms mit peritumorösem high grade DCIS ohne Komedonekrosen (★). Invasion ins Fettgewebe. Abbildung mit freundlicher Erlaubnis des Institut für Pathologie der Universität Würzburg zur Verfügung gestellt.

Die Befunde in der Gruppe der mikroinvasiven DCIS der Gruppe c ergaben in der initialen KM-Phase einen Anstieg von 50-100% in 80% aller Fälle (4/5). Ein Fall (20%, 1/5) zeigte einen raschen KM-Anstieg von >100%. Dies war ein 14mm großes mikroinvasives DCIS Grading Grad 2. Ein typisches Beispiel ist in Abbildung 16 und 17 dargestellt.

In der postinitialen Phase überwog die Plateau-Phase mit 80% der Befunde (4/5), 20% (1 Befund) zeigte einen kontinuierlichen Kurvenverlauf. Ein „wash-out“ war in der Gruppe c nicht zu verzeichnen.

60% der Befunde waren unscharf begrenzt und zeigten ein inhomogenes Anreicherungsverhalten.

Hier zeigten sich ebenfalls keine statistisch signifikanten Zusammenhänge zwischen Grading-Stufen und der initialen ($p=0,800$) oder postinitialen ($p=0,800$) KM-Phase, Begrenzung der Läsion zum Umgebungsgewebe ($p=0,400$) oder Anreicherungsverhalten ($p=0,400$).

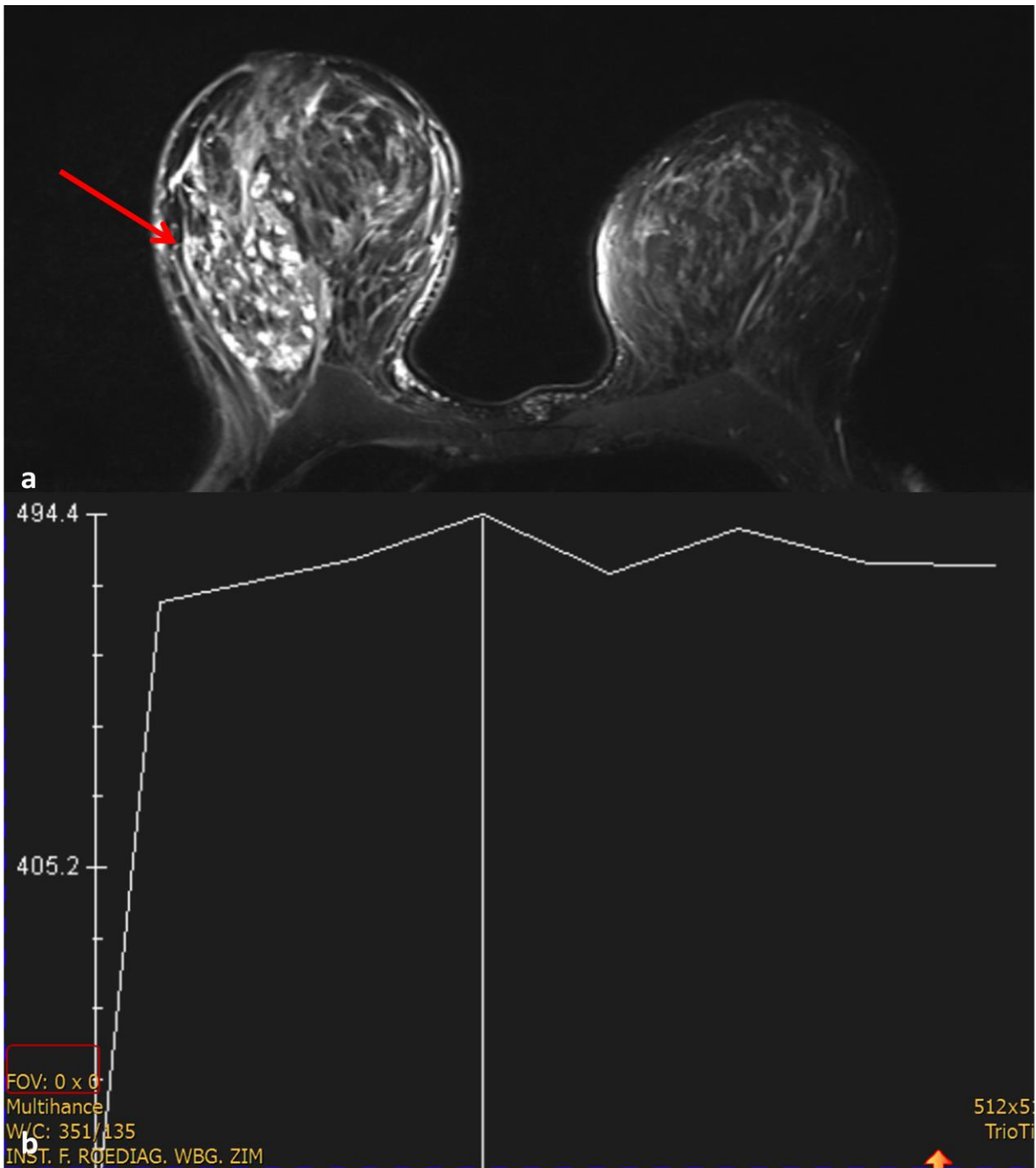


Abbildung 16: 8 x 8 cm großes mikroinvasives DCIS einer 58-jährigen Frau. (a) KM-aufnehmende Raumforderung im äußeren rechten Quadranten der Mamma. T1-gewichtete axiale Schichtführung nach Kontrastmittelgabe. (b) Signalintensitäts-Zeit-Kurve mit rascher Kontrastmittelaufnahme und anschließender Plateauphase.

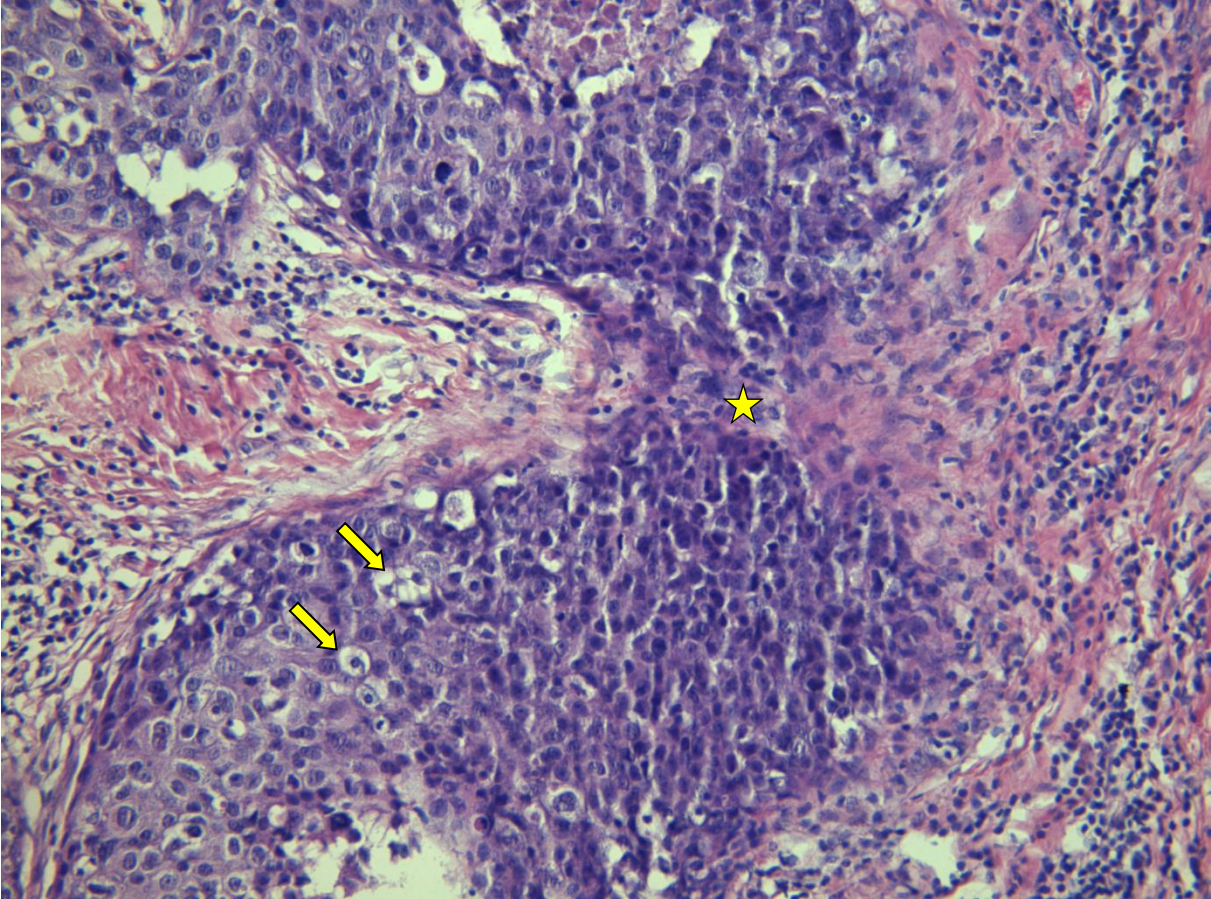


Abbildung 17 Mikroinvasives Mammacarcinom (NST) in einem DCIS mit intermediärem Kernmalignitätsgrad und überwiegend solidem Wachstum mit kleinherdigen Nekrosen (↘). Immunhistochemisch kleinherdiger Übergang in ein invasiv-duktales Carcinom (★). Abbildung mit freundlicher Erlaubnis des Institut für Pathologie der Universität Würzburg zur Verfügung gestellt.

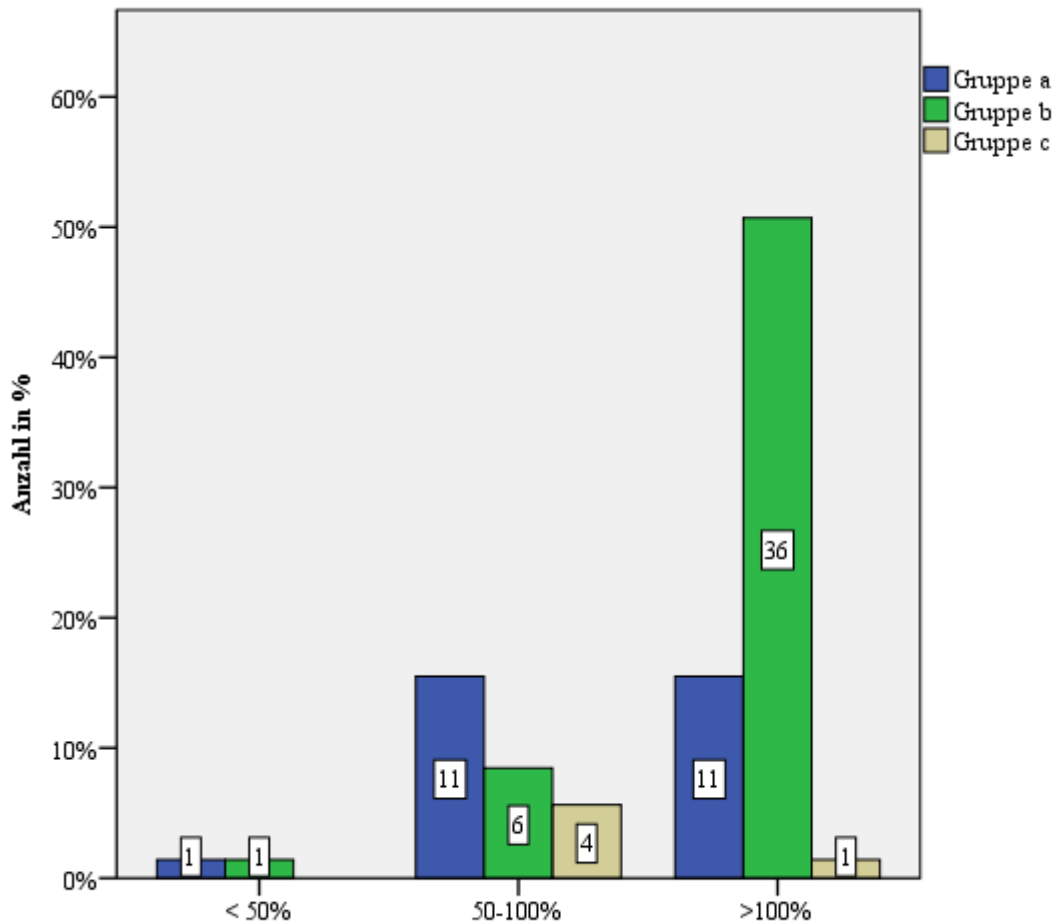


Abbildung 18: Initialer Signalintensitätsanstieg nach KM-Gabe der reinen DCIS (Gruppe a), begleitenden DCIS (Gruppe b) und mikroinvasiven DCIS (Gruppe c) im Vergleich.

Ein Vergleich der KM-Kinetik zwischen den 3 Gruppen a, b und c zeigte statistisch signifikante Unterschiede in Bezug auf die initiale Phase ($p=0,04$; $p<0,05$). Hier zeigten sich in Gruppe b mit 83,7% überwiegend ein Anstieg $>100\%$, wohingegen in Gruppe a das Verhältnis zwischen raschem Anstieg $>100\%$ und einem Anstieg von 50-100% ausgeglichen war. In Gruppe c hingegen war der dominierende Befund ein Anstieg von 50-100% (siehe Abb. 18).

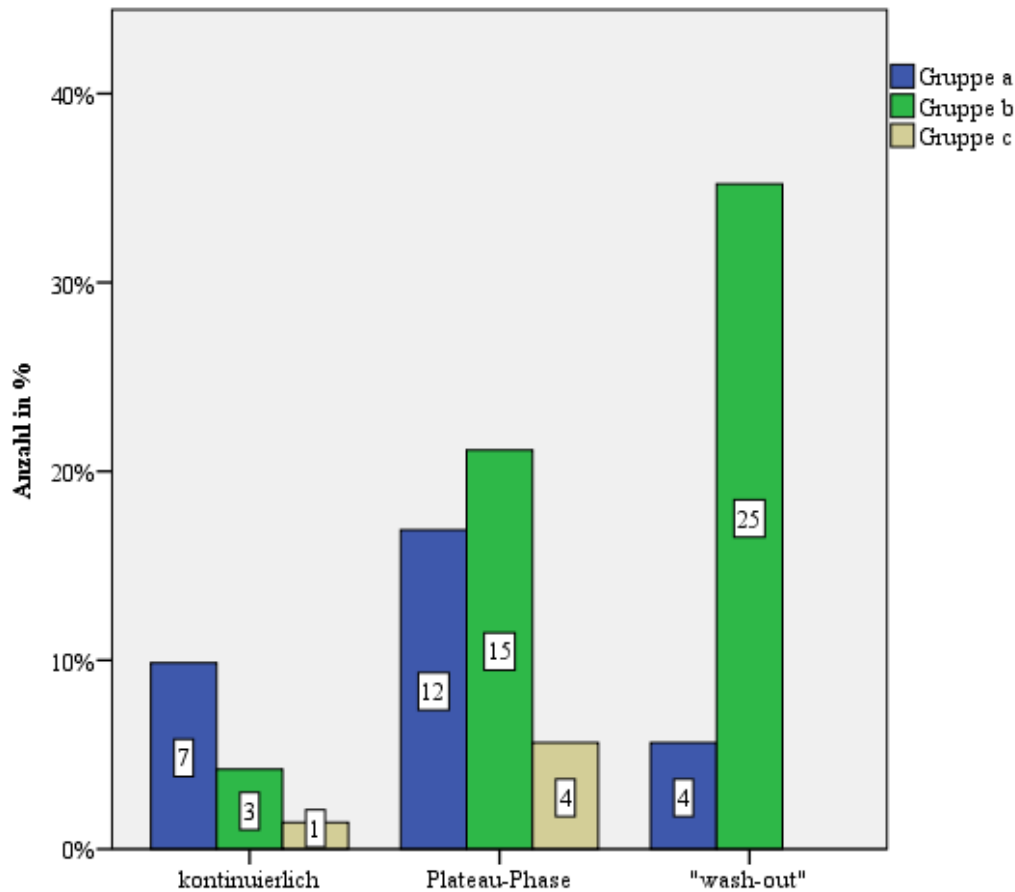


Abbildung 19: postinitialer Kurvenverlauf der reinen DCIS (Gruppe a), begleitenden DCIS (Gruppe b) und mikroinvasiven DCIS (Gruppe c) im Vergleich

In der postinitialen Phase war ein „wash-out“ in Gruppe b überrepräsentiert (58,1%); vgl. Abbildung 19. Im Vergleich dazu war in Gruppe a der überwiegende Anteil eine sogenannte „Plateau-Phase“ (46,2%). In Gruppe c war ebenfalls mehrheitlich eine „Plateau-Phase“ zu verzeichnen (80%). Die Unterschiede waren hier ebenfalls statistisch signifikant ($p=0,003$; $p<0,01$).

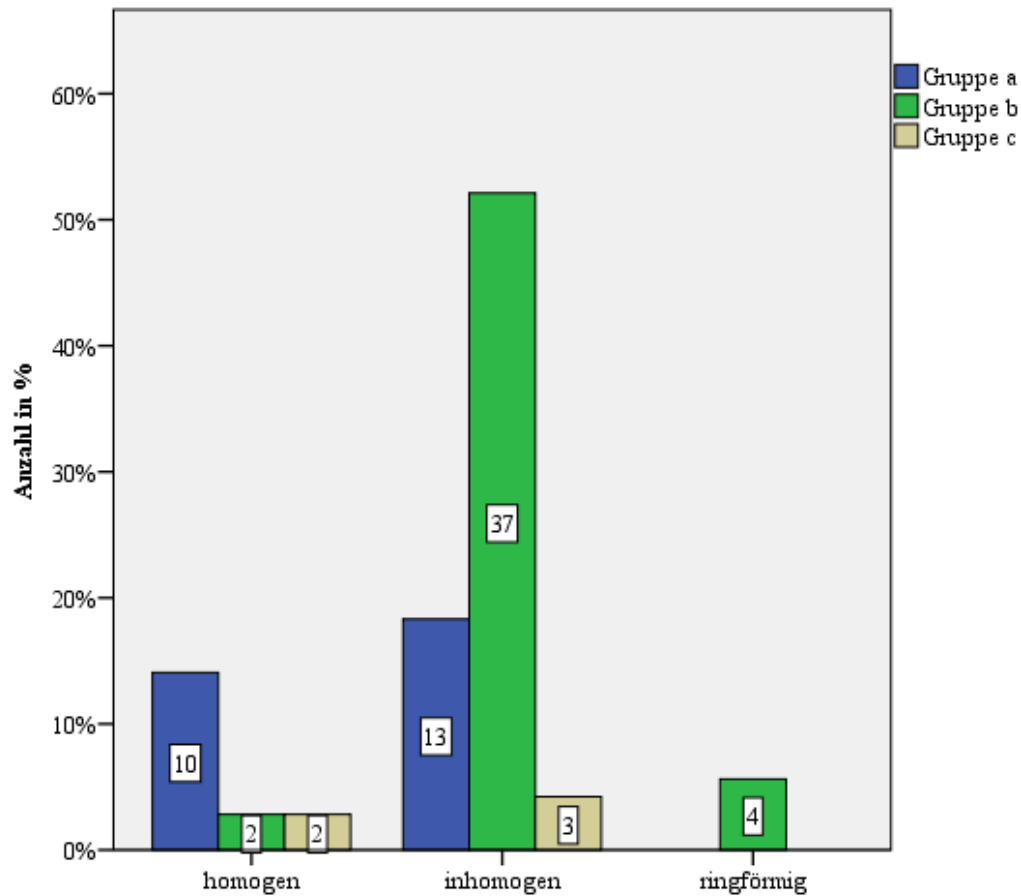


Abbildung 20: Anreicherungsverhalten der reinen DCIS (Gruppe a), der begleitenden DCIS (Gruppe b) und der mikroinvasiven DCIS (Gruppe c) nach KM-Gabe

Desweiteren ergaben die Befunde hinsichtlich der Begrenzung ($p=0,011$; $p<0,05$) und auch des Anreicherungsverhaltens ($p=0,02$; $p<0,05$) statistisch signifikante Ergebnisse (siehe Abb. 20 und 21).

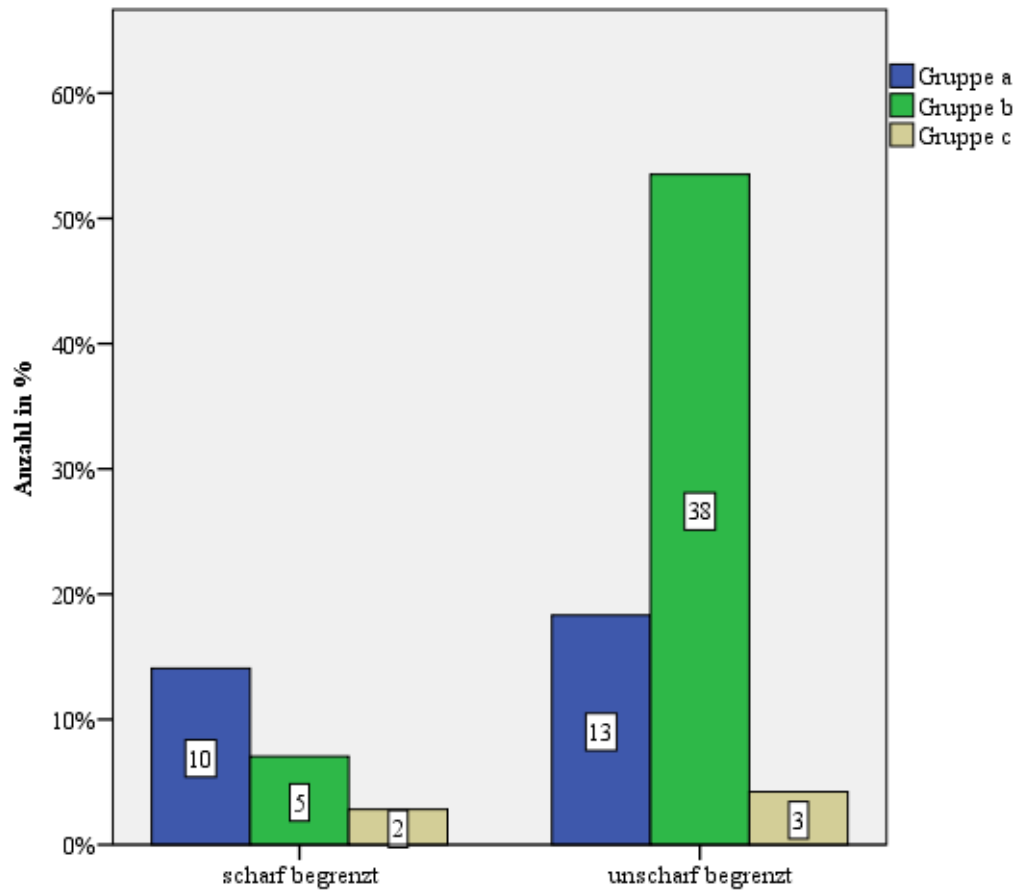


Abbildung 21: Begrenzung der reinen DCIS (Gruppe a), der begleitenden DCIS (Gruppe b) und der mikroinvasiven DCIS (Gruppe b) zum umgebenden Gewebe nach KM-Gabe

4.4.3 Spezifität

26 Befunde wurden in die Studie eingeschlossen, da sie in der Mammographie und/ oder in der Sonographie verdächtig auf ein DCIS waren. 22 dieser Befunde ergaben in der Pathologie einen benignen Befund, 4 ergaben einen malignen Befund. Die 22 benignen Befunde waren alle durch Mikrokalk in der Mammographie auffällig. 9 Befunde zeigten diffusen Mikrokalk, die restlichen 13 Befunde gruppierten Mikrokalk, der sich am häufigsten (in 6 Fällen) polymorph darstellte (vgl. Tab 18). In der nachfolgenden MRT wurden 9 Befunde mit BI-RADS 2 und 3 als benigne bewertet, 13 als maligne Läsionen mit BI-RADS 4 und 5. Die Spezifität betrug somit $9/(9+13)=0,41=41\%$.

In der Mammographie waren diese 13 Befunde alle mit BI-RADS 4 bewertet und in 9 von 13 Fällen wurde Mikrokalk detektiert. Die Spezifität betrug in der Röntgen-Mammographie 4%. Wobei berücksichtigt werden muss, dass die Studie nicht die Durchschnittsbevölkerung widerspiegelt, sondern nur die Patienten mit V.a. DCIS betrachtet. Die 13 falsch positiven Befunde waren alle durch gruppierten Mikrokalk aufgefallen (siehe Tab. 18).

Die 4 malignen Befunde der Gruppe d2 waren in 3 Fällen durch Architekturstörungen in der Mammographie, also nicht durch Mikrokalk, aufgefallen (vgl. Tab. 16). In einem Fall fehlte eine genaue Beurteilung, da die Untersuchung auswärts durchgeführt wurde.

5. Diskussion

5.1. Allgemeines

Es fällt auf, dass die Patientinnen in Gruppen a und d durchschnittlich jünger waren, als die Patientinnen der Gruppen b und c. Vor allem der Mittelwert und Median der Gruppe d waren mit 53,7 und 49 Jahren niedriger, was auf die meist benignen Befunde und das damit verbundene niedrigere Lebensalter der Patientinnen in Gruppe d zurückzuführen war. Die Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen in Bezug auf das Alter waren jedoch nicht statistisch signifikant ($p=0,225$).

Die Befunde waren mit 40% am häufigsten im „oberen äußeren Quadranten“ zu finden. Dies entsprach den Angaben in der Literatur [29, 34].

5.2. Bisherige Studien zum Thema „DCIS in der MRT“ im Vergleich

5.2.1. Sensitivität

Die bisher berichteten Sensitivitäten zur Detektion von DCIS mittels MRT variieren sehr stark. Studien berichteten von Sensitivitäten zwischen 60 und 100%, was durch die verschiedenen Stufen der Angiogenese in den Läsionen und die Tumorgroße erklärt werden konnte [95-105]. Kim do et al. [101] gaben die Sensitivität mit 94% (68/72), Kuhl et al. [79] in einer groß angelegten Studie aus dem Jahr 2007 mit 92% (153/167) an. Zum Vergleich wurde bei diesen Autoren eine Sensitivität für die Röntgen-Mammographie von nur 86% bzw. 56% angegeben.

In einer Studie von Marcotte-Bloch et al. [99], in der die Korrelation der Tumorgroße zwischen MR-Mammographie und Histologie an reinen DCIS betrachtet wurde, wurde eine Sensitivität von 97% (32/33) angegeben.

Alle oben genannten Studien wurden an 1 oder 1,5 Tesla MR-Tomographen durchgeführt.

In der hier vorliegenden Studie lag die Sensitivität für alle gesamten DCIS bei 78%, für die reinen DCIS der Gruppe a in der MR-Mammographie bei 76%, für die ein invasives Carcinom begleitendes DCIS bei 100% und für die mikroinvasiven Carcinome der Gruppe c lag sie bei 80%. Die Sensitivität von 100% in Gruppe b ließ sich durch die begleitenden invasiven Carcinome erklären, da diese in der Diagnostik besser detektiert werden konnten und sich somit auch die DCIS eher erkennen ließen.

Verschiedene Autoren haben berichtet, dass die unterschiedliche Detektionsraten von der Tumorgroße abhängig sind [97, 105]. Auch in der vorliegenden Studie lagen die Mittelwerte des größten Durchmessers in Gruppe b und Gruppe c (für MRT, wie auch für die Pathologie) jeweils höher als die Mittelwerte der Gruppe a (vergleiche Tab. 14 und 15 im Ergebnis Teil). Die Unterschiede waren in der vorliegenden Studie allerdings nicht signifikant ($p=0,167$ für MRT; $p=0,081$ für Pathologie).

Die höchsten Sensitivitäten zur Detektion von Tumoren wurden in dieser Studie für G3-Tumoren (95% für beide Gruppen zusammen, Gruppe a 80%, Gruppe b 100%, Gruppe c 100%) sowie für „Nekrose positive“ DCIS (94% vs. 92% vs. 75%.) erreicht. Die Sensitivität in der Detektion von DCIS war bei high-grade Tumoren höher, verglichen mit low-grade Tumoren, was auch in anderen vergleichenden Studien gezeigt werden konnte [79, 106].

Diese Ergebnisse wurden auch z.B. bei Kim do et al. [101] berichtet, wobei in der vorliegenden Studie bedacht werden muss, dass es sich insbesondere bei den mikroinvasiven DCIS der Gruppe c um eine sehr kleine Fallzahl handelte.

Im letzten Jahrzehnt haben Studien gezeigt, dass die MRT-Diagnostik für die Sensitivität der DCIS eine signifikante Verbesserung im Vergleich zur Röntgen-Mammographie darstellte [79, 80, 106].

Die Sensitivität der Röntgen-Mammographie betrug in dieser Studie für alle DCIS 89%. Getrennt begutachtet erreichten die reinen DCIS (Gruppe a) 78%. 50% dieser Patientinnen waren durch gruppierten Mikrokalk aufgefallen. Dies stimmte gut mit den Erkenntnissen von Rieber-Bams et al. [12] überein, die angaben, nur bei 65% aller DCIS würde Mikrokalk detektiert werden. In einer Studie von Kuhl et al. [79] konnten ebenfalls nur 56% aller reinen DCIS in der Mammographie detektiert werden, wobei die MRT 90% erzielte. In einer anderen Studie mit 33 Patientinnen mit reinem DCIS von Vag et al. [107] wurde die Sensitivität der Mammographie mit 64% und die der MRT mit 88% angegeben.

Im Jahr 2014 veröffentlichten Merckel et al [108] eine interessante Studie. Es wurde zunächst mittels eines 3-T Gerätes bei Patientinnen in der Routine-Diagnostik eine Brust-MRT durchgeführt. Anschließend insgesamt 207 Befunde von Patientinnen mit nicht palpablen Brustläsionen und BI-RADS-Klassifikationen von 3-5 erneut von Experten begutachtet. Sowohl die Sensitivität als auch die Spezifität gingen hier weit auseinander. Beispielsweise stieg die Sensitivität von 66,7% auf 94,7%. Fast 60% der detektierten malignen Befunde in dieser Studie waren ein DCIS.

5.2.2. Spezifität

Die BI-RADS Klassifikation für Gruppe d1 zeigte in der MRT-Diagnostik 59,1% (13/22) aller 22 Fälle einen suspekten Befund (BI-RADS 4) und nur in 40,9% (9/22) einen benignen Befund mit BI-RADS 2 und 3. Die Spezifität betrug somit $9/(9+13) = 0,41=41\%$.

Die 13 falsch positiven Befunde in der MRT waren alle in der Röntgen-Mammographie aufgrund von gruppiertem Mikrokalk aufgefallen (vgl. Tab 16).

In einer Studie von Heywang-Kobränner et al. [109] aus dem Jahre 2013 wurde die Spezifität der DCIS in der MRT mit 72-75% angegeben und die Autoren kamen zu dem Schluss, dass die MRT eine weitaus höhere Spezifität als die Mammographie vorweist.

Dies wurde in der hier vorliegenden Studie so jedoch nicht bestätigt. Hier betrug die Spezifität in der MRT nur 41%. Im Vergleich dazu wurde in der Röntgen-Mammographie eine Spezifität von 4% erreicht. Wobei berücksichtigt werden muss, dass die Studie nicht die Durchschnittsbevölkerung widerspiegelt, sondern nur die Patienten mit V.a. DCIS betrachtete. Bei diesen Patienten stellte sich nach Durchführung der Röntgen-Mammographie ein maligner Befund heraus.

Noch im Jahr 2008 hatten Heywang-Kobrunner et al. [78] ebenso niedrige Ergebnisse für die Spezifität in der MRT gefunden, hier allerdings für invasive Mammacarcinome und nicht für reine DCIS. Bei anderen Veröffentlichungen lag die Spezifität bei 80-85% [81-83].

5.2.3. Histopathologische Auffälligkeiten

In dieser Studie waren histologische „high-grade“ (G3) Tumoren häufiger in den die invasiven Carcinome begleitenden DCIS (Gruppe b) als in den reinen DCIS (48,8% vs. 23,1%; vgl. Tab. 9 im Ergebnis Teil) und „low-grade“ (G1) Tumoren häufiger in reinen DCIS als in Gruppe b zu finden (30,7% vs. 7%). Die Unterschiede waren statistisch signifikant ($p < 0,05$). Die mikroinvasiven DCIS der Gruppe c zeigten zwar keine G1-Tumoren, hatten aber mit insgesamt nur 5 Befunden eine eher niedrige Fallzahl. Eine Tendenz war hier noch nicht zu erkennen.

Die Ergebnisse entsprachen auch den Daten der bisher veröffentlichten Studien [110-112]. Bei Padmore et al. [110] beispielsweise fanden sich bei reinen DCIS und mikroinvasiven DCIS in etwa gleich viele G1 und G2 Tumoren, aber deutlich mehr G3 Tumoren zugunsten der mikroinvasiven DCIS.

Nekrosen fanden sich mehrheitlich sowohl bei Tumoren der Gruppe a, als auch der Gruppe b und c (54,2% vs. 64,1% vs. 100%). Hier bestand kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den drei Gruppen ($p = 0,374$). Wenn man die bisherigen Studien zu den mikroinvasiven DCIS betrachtet, variierte hier die Inzidenz der „high grade“ Tumoren von 46,3% bis 81,8% [110-112]. Bei Vieira et al. [111], einer Studie über mikroinvasive DCIS, waren 76% der Befunde G3-Tumoren und zeigten ebenfalls 76% der Tumoren Nekrosen.

Die meisten falsch negativen Ergebnisse für das reine DCIS tauchten in „non-high grade“ und „non-komedo type“ Läsionen auf [79, 113]. In dieser Studie gab es sieben falsch negative

Befunde, die zwischen 1 und 14 mm groß waren. Ein DCIS wurde in der Pathologie mit G3 und sechs mit G2 beschrieben. „Nekrosen positiv“ waren zwei DCIS.

5.2.4. Größenvergleich

Die Größe bzw. die Ausdehnung eines DCIS ist in vielerlei Hinsicht bedeutsam: Rezidivrisiko und Gefahr einer Mikroinvasion stehen in enger Beziehung zur Größe der Tumoren [49, 114]. Außerdem entscheidet nicht zuletzt das Verhältnis zwischen Tumorgröße und Brustgröße die Frage, ob einer Patientin überhaupt ein brusterhaltendes Vorgehen angeboten werden kann [115]. Da die Mehrzahl der heute diagnostizierten Carcinome und Tumorstufen nicht palpabel sind, kann die Größenbestimmung nur nach Exzision des verdächtigen Gewebeareals vorgenommen werden. Die Röntgen-mammographische Größenbestimmung ist weitgehend unzuverlässig, vor allem in den „non-high grade“-Läsionen, wenn mammographisch fassbare Mikrokalzifikationen fehlen [50, 116]. Eine Chance für die Zukunft bildet hier die MRT.

Trotz der verbesserten Diagnostik durch die MRT, sind falsch negative Befunde und Überschätzung der Größe jedoch immer noch ein Problem. Ca. 50% aller Tumoren werden in ihrer Größe überschätzt [101, 117, 118]. In der Röntgen-Mammographie hingegen werden die Tumoren eher unterschätzt, da nicht alle Anteile des DCIS Verkalkungen enthalten und so im Röntgen nicht in ihrem vollen Ausmaß detektiert werden können. Insgesamt hat die MRT-Diagnostik gezeigt, dass sie auch nicht kalzifizierende DCIS gut erkennen lässt und eine genaue Größenbestimmung möglich ist [5, 99, 104]. Ausgenommen Chakrabarti et al. [119] fanden auch in der MRT eine Unterschätzung der Größe von 56%.

In der vorliegenden Studie wurden 30% für alle Tumoren zusammen genommen in ihrer Größe mittels MRT überschätzt, in Gruppe a 24%, in Gruppe b 34% und in Gruppe c 20%. In allen drei Gruppen wurden zu über 50% exakte Größen gemessen (vgl. Tab. 14 und 15 im Ergebnis-Teil).

In der Literatur werden die exakten Größen mit 57-72% angegeben [100, 101, 104, 120]. Kumar et al. [121] berichtete, dass DCIS mit einer Überschätzung der Größe von mehr als 200% meist „non-high grade“ und „non-komedo-type“ (also ohne Nekrosen) Läsionen waren. Dies traf in dieser Studie nur teilweise zu. Von den 11 Befunden (5 davon der Gruppe a), die in der Größe mit mehr als 200% überschätzt wurden, waren 56% Befunde ohne Angaben von

Nekrosen in der Pathologie, 27% G1-Tumoren, 46% G2-Tumoren und 27% G3-Tumoren. Allenfalls in Gruppe a waren 4 der 5 Befunde sogenannte „non-komedo“ Läsionen.

Die Korrelation zwischen den Größen der MRT und der Histopathologie zeigte statistisch signifikante Resultate. Für alle Tumoren zusammengefasst (n=71) wurde ein Korrelationskoeffizient von 0,378 ($p < 0,01$) errechnet. Getrennt voneinander beobachtet korrelierten die Größen der reinen DCIS statistisch signifikant miteinander ($c=0,403$; $p < 0,05$), nicht jedoch die Größen der begleitenden DCIS ($c=0,275$) und der mikroinvasiven DCIS ($c=0,205$); vgl. Tab. 15). In verschiedenen Studien der letzten Jahre waren ebenfalls signifikante Korrelationen der Tumorgröße angegeben [99-101, 104]. Lediglich Santamaria et al. [120] fanden Korrelationskoeffizienten, die nicht signifikant waren: $c=0,439$ zwischen MRT und Pathologie.

Beste Korrelationen zeigten sich in der vorliegenden Studie für Tumoren, die in der Histopathologie „Nekrose positiv“ waren: $c=0,556$ ($p < 0,01$). Dies waren 41 Fälle. Ebenfalls statistisch signifikant waren die Ergebnisse für „high grade“ Tumoren ($c=0,493$; $p < 0,05$). Der Größenvergleich von Tumoren ohne Angaben von Nekrosen durch den Pathologen ergab keinen statistisch signifikanten Korrelationskoeffizienten $c=0,287$ ($p=0,184$).

Nicht erklärbar ist die Tatsache, dass in der vorliegenden Studie „low-grade“ Tumoren in ihrer Größe auch eher überschätzt als unterschätzt werden, da sie eigentlich in der MRT weniger anreichern als „high-grade“ Tumoren. Aber auch hier lag eine geringe Fallzahl vor und könnte als Grund mitwirken.

Einen hohen Korrelationskoeffizienten gab es für die intratumorösen DCIS der Gruppe b, leider jedoch keine statistisch signifikante Korrelation. Hier zeigte die Größenkorrelation der 14 Befunde zwischen Pathologie und MRT einen Korrelationskoeffizienten von $c=0,504$ ($p=0,066$). Vergleichbare Studien in der Literatur wurden nicht gefunden.

Eine statistisch relevante Konsequenz für die Diagnostik schien die Tatsache zu sein, ob ein reines, ein invasives Carcinom begleitendes oder mikroinvasives DCIS vorlag. Hier wurden leicht bessere Korrelationskoeffizienten für reine DCIS, als für DCIS der Gruppe b und c, erzielt. Allerdings waren beim Mittelwerte-Vergleich der Gruppen a, b und c weder für die Größen in der MRT, noch für die Größen in der Pathologie, signifikante Unterschiede zu verzeichnen: MRT: $p=0,167$, Pathologie $p=0,081$.

Trotzdem ist davon auszugehen, dass histopathologische Merkmale der Tumoren Einfluss auf die Sensitivität der Detektionsrate in der MRT und auf die Einschätzung der Tumorgöße haben [101].

Dichtes Drüsengewebe verschleiert in der Röntgen-Mammographie oftmals die Detektion von Tumoren und macht so eine Aussage über die Größe sehr schwierig. Die Korrelation steigt mit abnehmender Dichte der Brust [99]. In dieser Studie wurde deshalb untersucht, ob die Brustdichte ebenfalls eine Auswirkung auf die MR-Mammographie hatte, oder ob diese für die MRT zu vernachlässigen war. Exakte Größen (innerhalb zehn mm zum Vergleich mit der Histopathologie) wurden für 55% aller Tumoren mit hoher Brustdichte (ACR III und IV) gemessen (25% wurden unterschätzt, 21% überschätzt). Jedoch ergaben sich 83% akkurate Messungen für Tumoren mit niedriger Dichte. Hier wurden nur 17% unterschätzt und keine Tumoren in der Größe überschätzt (siehe Tab. 12 und 13 im Ergebnis-Teil). Diese Ergebnisse könnten demnach auf einen Zusammenhang zwischen mammographischer Brustdichte und Exaktheit der Größenbestimmung mittels MR-Mammographie hinweisen.

Wenn man jedoch wiederum die Durchschnittsgrößen der DCIS-Befunde und ihre entsprechenden Korrelationskoeffizienten (vergleiche Tab. 15 und 16 im Ergebnis Teil) betrachtete, dann wiesen die Ergebnisse sowohl für eine hohe, als auch eine niedrige Brustdichte sehr hohe Korrelationskoeffizienten auf ($p < 0,01$). Dies würde wiederum bedeuten, dass die Brustdichte in der MR-Bildgebung keine Rolle spielt. Diese Erkenntnis wurde in den Studien von Kim et al [101]. und Marcotte-Bloch et al. [99] bereits beschrieben. Die Autoren kamen hier zu dem gleichen Schluss, dass die Brustdichte bei der Detektion von DCIS und bei der Einschätzung der Größe durch die MRT keinen signifikanten Einfluss hat.

Ebenfalls bereitete es oftmals Schwierigkeiten in der Röntgen-Mammographie Tumoren zu diagnostizieren, wenn sich kein Mikrokalk oder Makrokalk darstellte (vergleiche Tab. 13 und 16 im Ergebnis Teil). Von diesen waren 70% mit exakter Größenangabe in der MRT (weniger als zehn mm Unterschied im Vergleich zur Histopathologie). Nur 5 % aller Tumoren ohne Kalzifikationen in der Mammographie wurden in ihrer Größe unterschätzt, 25% wurden überschätzt. Auch die errechnete Durchschnittsgröße korrelierte gut mit der tatsächlichen Größe in der Histopathologie. Der Korrelationskoeffizient nach Spearman betrug 0,646 ($p < 0,01$) und war damit signifikant. Im Gegensatz dazu wurden Tumoren mit Mikrokalk nur in 42% aller Fälle in der MRT in der Größe richtig eingeschätzt und sogar zu 42% überschätzt. Der Größenvergleich zeigte hier bei den Tumoren mit Mikrokalk keine statistisch signifikante Korrelation ($c=0,215$; $p=0,281$). Diese Ergebnisse widersprechen der Annahme,

dass es schwieriger sei, Tumoren ohne Mikrokalzifikationen in der Röntgen-Mammographie zu detektieren, sind aber vielleicht auch auf die kleinen Fallzahlen zurückzuführen (vergleiche Tab. 13 und 16 im Ergebnis Teil).

5.2.5 Signalintensitäts-Zeit-Kurven

Reine DCIS (Gruppe a)

In der vorliegenden Studie zeigten die Signalintensitätskurven für reine DCIS in der initialen Signalintensitätskurve keinen dominierenden Befund. Die meisten DCIS-Läsionen zeigten einen frühen, schnellen KM-Anstieg mit 50-100% (47,8%) oder >100% (47,8%). Anschließend zeigten die DCIS eine kontinuierliche KM-aufnehmende Phase (30,4%) oder eine Plateau-Phase (46,2%). Ein „wash out“, wie es für maligne (invasive) Tumoren beschrieben ist [86], kam hier nur zu 17,4% vor.

In einer Studie von Kim et al. [122] mit 38 Fällen waren ähnliche Ergebnisse erzielt worden. 56,7% fielen auf eine schnelle KM-Anflutung, 34,3% auf mittlere und 9% auf langsame KM-Aufnahme des Befundes. Ebenfalls zeigten 78% (21/27) aller reinen DCIS bei Chan et al. [123] suspekten, malignitätsverdächtige KM-Kurven mit schneller KM-Anflutung und nachfolgender Plateaubildung und Auswaschphase.

Diese Ergebnisse implizierten, dass die Angiogenese und Gefäßabnormalitäten in reinen DCIS prominenter sind, als in benignen Tumoren [124-126], sich aber dennoch von der invasiven Tumore unterscheiden.

„High grade“ DCIS und „Nekrosen positives“ DCIS tendieren dazu aggressiver zu sein, was auch die frühen Kontrastmittelanstiege und die hohen Sensitivitäten in der MRT erklären könnte [105, 124]. Jedoch wurden in der vorliegenden Arbeit keine statistisch signifikanten Korrelationen zwischen den Signalintensitätskurven und dem Grading in der Histopathologie beobachtet ($p > 0,05$). Dies entsprach auch den Ergebnissen anderer Autoren [122, 123, 127]. Chan et al. [123] untersuchten in ihrer Studie sogar gezielt nach Unterscheidungskriterien zwischen „high grade“ und „non-high grade“ Tumoren in der MRT. Sie fanden zwar in 78% (21/29) der reinen DCIS typische, als maligne einzustufende, Signalintensitäts-Zeit-Kurven, jedoch keine signifikanten Unterschiede zwischen „high grade“ und „non-high grade“ DCIS, was Morphologie, Tumorgöße oder KM-Kinetik betraf. Eine Vorhersage des Gradings nach Durchführung eines MRT ist also bislang nicht möglich [13].

Begleitende DCIS (Gruppe b)

Bei den invasive Carcinome begleitenden DCIS waren die Unterschiede in den Ergebnissen deutlicher. Der dominierende Befund war der rasche KM-Anstieg von über 100% in der initialen Phase mit 83,7%. 58,1% aller Befunde zeigten postinitial ein „wash-out“.

Vier DCIS Befunde zeigten eine ringförmige KM-Aufnahme. Diese Befunde waren alle intratumoröse (oder in ein Fall intra- und peritumoröse) „high-grade“ DCIS mit Nekrosen. Tozaki et al. [128] berichteten, dass die höchsten positiven prädiktiven Werte für Malignitäten mit ringförmiger KM-Aufnahme vergeben werden konnten.

In einer Studie von Ando et al. [129] aus dem Jahre 2000 wurden in der 1,5-T MRT umgebende KM-Aufnahmen von Brusttumoren untersucht. Hier fanden sich auch 7 DCIS, jedoch keines davon vom intratumorösen Typ.

Mikroinvasive DCIS (Gruppe c)

Diese Gruppe bestand aus 5 Fällen, weshalb keine statistisch verlässliche Auswertung möglich und nur eine Tendenz zu erkennen war. Der häufigste Befund war der KM-Anstieg zwischen 50-100% in der initialen Phase. 80% aller Befunde zeigten postinitial ein „wash-out“. Dies entsprach auch den Befunden der aktuellen Studienlage [130]. Auch hier zeigte allerdings der Vergleich der Grading-Stadien und der Signalintensitätskurven keine statistisch signifikanten Abhängigkeiten.

Im Vergleich zu den Befunden der Gruppe b, waren die mikroinvasiven DCIS in den Signalintensitäts-Zeit-Kurven den reinen DCIS ähnlicher, was jedoch nicht statistisch signifikant belegt werden konnte.

5.3. Bisherige Studien zum Thema „Mamma in der 3T MRT“

Die Detektionsrate des DCIS soll sich mit zunehmender Feldstärke des MRT verbessern. Es gibt bis dato einige, wenige Studien zum Brustkrebs in der 3T-MRT. Diese beschäftigen sich zumeist mit den Vorteilen einer diffusionsgewichteten MRT [131-133]. Eine Studie aus dem Jahr 2013 wurde an einem 7T-MRT durchgeführt [134]. Hier konnten die Autoren alle malignen Befunde detektieren. Die Studie umfasste jedoch auch nur 23 Patienten mit verdächtigen Läsionen in der vorangegangenen konventionellen Bildgebung.

Eine Studie, ebenfalls aus dem Jahr 2013, verglich die MRT mit 3T und 1,5T bei Patientinnen, mit neu detektiertem Brustkrebs [7]. Es konnten mehr suspekte Läsionen in der 3T-MRT als in der 1,5T-MRT (55% vs. 53%) und mehr maligne Befunde (44% vs. 27%) nachgewiesen werden. Dies führte auch zu einem höheren positiv prädiktiven Wert bei Durchführung mit 3T-MRT.

In einer anderen Arbeit von Pinker et al. [135] kamen die Autoren zu dem Schluss, dass die 3T-MRT der Brust sehr sensitiv für high-grade DCIS zu sein scheint, was in Übereinstimmung mit einem 2009 veröffentlichten Paper zur Kontrastmittelanflutung bei rein intraductalen Carcinomen von Kuhl et al. [136] steht. Pinker et al. erreichten eine Sensitivität von 100% und eine Spezifität von 72%. Sie argumentierten, dass die Spezifität zwar „niedrig“ war, jedoch immer noch höher als in der 1,5T-MRT. In einer folgenden Studie wurde die Spezifität auf 81% erhöht [133].

5.4. Einfluss der Größenangabe auf die OP

Bei den akkurat gemessenen Befunden die in MRT und Pathologie <10 mm Unterschied zeigten, konnten 63,2% der Befunde als BET operativ versorgt werden. Im Vergleich dazu bei allen Befunden insgesamt zu 60,6%. Hier zeigte die genaue Messung keinen statistisch relevanten Zusammenhang, d.h. die Größenangabe hatte keinen positiven Einfluss auf die OP. Trotz der präoperativen MRT waren zu 29,6 % Nachreaktionen, davon ca. die Hälfte (14,1%) also sekundäre Ablatio, nötig.

Überdurchschnittlich häufig kam es in Gruppe a zu Nachresektionen (39,1%), überwiegend als sekundäre Ablatio (34,8%). Im Gegensatz dazu zeigten sich in Gruppe c keine notwendige sekundäre Ablatio.

Bei Thomas et al. [26], einer groß angelegten Studie aus dem Jahr 2010, in der über 2500 DCIS retrospektiv analysiert wurden, war die operative Therapie in 79% eine BET. Bei den so operativ versorgten Befunden zeigte sich eine Übereinstimmung in Größe und Pathologie, was bei uns so leider nicht nachzuvollziehen war.

5.5. Grenzen der Studie

Limitiert wurde die Studie zum einen durch ihr retrospektives Design, zum anderen waren insgesamt nur 100 Fälle (89 Patienten) eingeschlossen, von denen nur 74 ein DCIS aufwiesen. Dadurch waren manche der Untergruppen, wie beispielsweise die des reinen DCIS oder insbesondere des mikroinvasiven DCIS, sehr klein, was die Verlässlichkeit der Resultate einschränkt.

Da Untersuchungen wie Sonographie oder Röntgen-Mammographie auch auswärts in Arztpraxen durchgeführt wurden, fehlten manche Unterlagen, und somit die Datenerhebung teilweise unvollständig. Auch die Operationen wurden teilweise an auswärtigen Krankenhäusern durchgeführt und in der histopathologischen Begutachtung nicht immer dieselben Angaben zum Grading oder VNPI durchgeführt.

Zudem wurde die Bildgebung von verschiedenen Befundern interpretiert, was die Vergleichbarkeit einschränkt.

6. Zusammenfassung

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass auch in dieser Studie die MRT bewiesen hat, dass sie eine Diagnostik ist, die aufgrund ihrer vielen Vorteile (röntgenstrahlenfrei, schmerzfrei, hochauflösende Diagnostik) der konventionellen Mammographie überlegen ist. Im Vergleich mit anderen diagnostischen Möglichkeiten, weist die MRT die höchsten Sensitivitäten auf. Viele falsch positive Befunde könnten so vermieden werden und unnötige Biopsien umgangen werden.

Die MRT zeigte in dieser Studie eine Sensitivität von 78%, für reine DCIS 76%.

Die in der präoperativen MR-Diagnostik gemessenen Größen korrelierten statistisch signifikant mit der histologisch bestimmten Größe für alle Gruppen (reines DCIS, begleitendes DCIS, mikroinvasives DCIS) zusammen genommen ($c=0,378$; $p<0,01$) sowie für reine DCIS ($c=0,403$; $p<0,05$). Desweiteren korrelierten die Größen statistisch signifikant für high-grade DCIS ($c=0,493$; $p<0,05$) und für Nekrosen positive DCIS ($c=0,556$; $p<0,01$). Hier ließen sich die Tumorgößen verlässlich vorhersagen.

In der Auswertung der Signalintensitäts-Zeit-Kurven zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen hinsichtlich der initialen ($p<0,05$) und postinitialen Phase ($p<0,01$). So lässt sich anhand der KM-Kinetik eine Aussage über die Malignität treffen. Ein reines DCIS zeigte typischerweise eine initiale Phase mit einem KM-Anstieg von 50-100% oder >100%, gefolgt von einer Plateau-Phase. Ein invasives Carcinom begleitendes DCIS zeichnete sich durch einen raschen Anstieg >100% gefolgt von einem „wash-out“ und einem inhomogenen, unbegrenzten Anreicherungsverhalten aus. Mikroinvasive DCIS zeigten ähnlich den reinen DCIS einen initialen Anstieg von 50-100% sowie eine folgende Plateau-Phase.

Keinen statistisch signifikanten Einfluss hatte die präoperative Größenbestimmung auf das operativen Verfahren (BET vs. Ablatio). Trotz der präoperativen MRT waren zu 29,6 % Nachresektionen - davon ca. die Hälfte (14,1%) als sekundäre Ablatio - nötig.

Mit der MRT ließen sich grundsätzlich verlässliche präoperative Vorhersagen hinsichtlich Größe und Malignität treffen. Signalintensitäts-Zeit-Kurven und höhere Feldstärken, wie die 3T-MRT, könnten sehr hilfreich sein und die Sensitivität und Spezifität verbessern. Warum trotz allem noch so viele Nachresektionen nötig sind, gilt es in folgenden Studien zu untersuchen.

7. Literaturverzeichnis

1. Kristoffersen Wiberg, M., et al., *Comparison of lesion size estimated by dynamic MR imaging, mammography and histopathology in breast neoplasms*. Eur Radiol, 2003. **13**(6): p. 1207-12.
2. Hata, T., et al., *Magnetic resonance imaging for preoperative evaluation of breast cancer: a comparative study with mammography and ultrasonography*. J Am Coll Surg, 2004. **198**(2): p. 190-7.
3. Van Goethem, M., et al., *MR mammography in the pre-operative staging of breast cancer in patients with dense breast tissue: comparison with mammography and ultrasound*. Eur Radiol, 2004. **14**(5): p. 809-16.
4. Heywang-Kobrunner, S.H., et al., *Contrast-enhanced MRI of the breast: accuracy, value, controversies, solutions*. Eur J Radiol, 1997. **24**(2): p. 94-108.
5. Menell, J.H., et al., *Determination of the presence and extent of pure ductal carcinoma in situ by mammography and magnetic resonance imaging*. Breast J, 2005. **11**(6): p. 382-90.
6. Pinker, K., et al., *High-resolution contrast-enhanced, susceptibility-weighted MR imaging at 3T in patients with brain tumors: correlation with positron-emission tomography and histopathologic findings*. AJNR Am J Neuroradiol, 2007. **28**(7): p. 1280-6.
7. Butler, R.S., et al., *3.0 Tesla vs 1.5 Tesla breast magnetic resonance imaging in newly diagnosed breast cancer patients*. World J Radiol, 2013. **5**(8): p. 285-94.
8. Johnson, K.S., et al., *Suspicious Breast Lesions Detected at 3.0 T Magnetic Resonance Imaging: Clinical and Histological Outcomes*. Acad Radiol, 2012.
9. Stehouwer, B.L., et al., *3-T breast magnetic resonance imaging in patients with suspicious microcalcifications on mammography*. Eur Radiol, 2014. **24**(3): p. 603-9.
10. Burstein, H.J., et al., *Ductal carcinoma in situ of the breast*. N Engl J Med, 2004. **350**(14): p. 1430-41.
11. Lebeau, A. and M. Mitze, *Morphologische Grundlagen*, in *Mammakarziom: interdisziplinär*, R. Kreienberg, M. Möbus, and T. Kühn, Editors. 2010, Springer: Berlin Heidelberg New York. p. 83-97.
12. Rieber-Brambs, A., H.J. Brambs, and R. Kreienberg, *Bildgebende Verfahren: Früherkennung und Diagnostik*, in *Mammakarzinom: interdisziplinär*, R. Kreienberg,

- M. Möbus, and T. Kühn, Editors. 2010, Springer: Berlin Heidelberg New York. p. 54-69.
13. Yamada, T., et al., *Radiologic-pathologic correlation of ductal carcinoma in situ*. Radiographics, 2010. **30**(5): p. 1183-98.
 14. Wright, B. and R. Shumak, *Part II. Medical imaging of ductal carcinoma in situ*. Curr Probl Cancer, 2000. **24**(3): p. 112-24.
 15. Evans, A., et al., *Ductal carcinoma in situ of the breast: correlation between mammographic and pathologic findings*. AJR Am J Roentgenol, 1994. **162**(6): p. 1307-11.
 16. Yang, W.T. and G.M. Tse, *Sonographic, mammographic, and histopathologic correlation of symptomatic ductal carcinoma in situ*. AJR Am J Roentgenol, 2004. **182**(1): p. 101-10.
 17. Feeley, L., et al., *Digital mammography in a screening programme and its implications for pathology: a comparative study*. J Clin Pathol, 2011. **64**(3): p. 215-9.
 18. Verschuur-Maes, A.H., et al., *Digital mammography: more microcalcifications, more columnar cell lesions without atypia*. Mod Pathol, 2011. **24**(9): p. 1191-7.
 19. Cilotti, A., et al., *Contrast-enhanced MR imaging in patients with BI-RADS 3-5 microcalcifications*. Radiol Med, 2007. **112**(2): p. 272-86.
 20. Akita, A., et al., *The clinical value of bilateral breast MR imaging: is it worth performing on patients showing suspicious microcalcifications on mammography?* Eur Radiol, 2009. **19**(9): p. 2089-96.
 21. Bazzocchi, M., et al., *Contrast-enhanced breast MRI in patients with suspicious microcalcifications on mammography: results of a multicenter trial*. AJR Am J Roentgenol, 2006. **186**(6): p. 1723-32.
 22. Westerhof, J.P., et al., *MR imaging of mammographically detected clustered microcalcifications: is there any value?* Radiology, 1998. **207**(3): p. 675-81.
 23. Uematsu, T., et al., *Comparison of 3- and 1.5-T dynamic breast MRI for visualization of spiculated masses previously identified using mammography*. AJR Am J Roentgenol, 2012. **198**(6): p. W611-7.
 24. Kuhl, C.K., et al., *Contrast-enhanced MR imaging of the breast at 3.0 and 1.5 T in the same patients: initial experience*. Radiology, 2006. **239**(3): p. 666-76.
 25. Silverstein, M.J., et al., *Ductal carcinoma in situ (DCIS) of the breast: diagnostic and therapeutic controversies*. J Am Coll Surg, 2001. **192**(2): p. 196-214.

26. Thomas, J., et al., *Radiological and pathological size estimations of pure ductal carcinoma in situ of the breast, specimen handling and the influence on the success of breast conservation surgery: a review of 2564 cases from the Sloane Project*. Br J Cancer, 2010. **102**(2): p. 285-93.
27. Aumüller, G., et al., *Duale Reihe: Anatomie* 2006, Stuttgart: Thieme.
28. Kiechle, M., et al., *Tumorartige Veränderungen und Tumoren, in Gynäkologie und Geburtshilfe*, M. Kiechle, Editor 2010, Elsevier: München. p. 431-507.
29. Böcker, W. and K.D. Kunze, *Mamma, in Pathologie*, W. Böcker, et al., Editors. 2008, Elsevier: München. p. 909-927.
30. Engel, J., et al., *Epidemiologie, in Mammakarzinom: interdisziplinär*, R. Kreienberg, M. Möbus, and T. Kühn, Editors. 2010, Springer: Berlin Heidelberg New York. p. 2-10.
31. RKI *Krebs in Deutschland: Brustdrüse*. 2012.
32. RKI *Brustkrebs (Mammakarzinom)*. 2012.
33. RKI *Brustkrebs (Mammakarzinom)*. 2010.
34. Riede, U.N., C. Wittekind, and W. Sterry, *Epidermodermales System, in Allgemeine und spezielle Pathologie*, U.N. Riede, H.E. Schäfer, and M. Werner, Editors. 2004, Thieme: Stuttgart. p. 941-980.
35. Kaufmann, M. and A. Pfleiderer, *Erkrankungen der Mamma, in Gynäkologie und Geburtshilfe*, M. Breckwoldt, M. Kaufmann, and A. Pfleiderer, Editors. 2008, Thieme: Stuttgart. p. 238-260.
36. Rudel, R.A., et al., *Chemicals causing mammary gland tumors in animals signal new directions for epidemiology, chemicals testing, and risk assessment for breast cancer prevention*. Cancer, 2007. **109**(12 Suppl): p. 2635-66.
37. Sinn, H.P. and H. Kreipe, *A Brief Overview of the WHO Classification of Breast Tumors, 4th Edition, Focusing on Issues and Updates from the 3rd Edition*. Breast Care (Basel), 2013. **8**(2): p. 149-54.
38. Berx, G., et al., *E-cadherin is a tumour/invasion suppressor gene mutated in human lobular breast cancers*. EMBO J, 1995. **14**(24): p. 6107-15.
39. Vos, C.B., et al., *E-cadherin inactivation in lobular carcinoma in situ of the breast: an early event in tumorigenesis*. Br J Cancer, 1997. **76**(9): p. 1131-3.
40. Lu, Y.J., et al., *Comparative genomic hybridization analysis of lobular carcinoma in situ and atypical lobular hyperplasia and potential roles for gains and losses of genetic material in breast neoplasia*. Cancer Res, 1998. **58**(20): p. 4721-7.

41. Lebeau, A., *Management der In-situ-Karzinome*, in *Mammakarzinom: interdisziplinär*, R. Kreienberg, M. Möbus, and T. Kühn, Editors. 2010, Springer: Berlin Heidelberg New York. p. 124-133.
42. McLaren, B.K., et al., *Excellent survival, cancer type, and Nottingham grade after atypical lobular hyperplasia on initial breast biopsy*. *Cancer*, 2006. **107**(6): p. 1227-33.
43. Page, D.L., et al., *Atypical lobular hyperplasia as a unilateral predictor of breast cancer risk: a retrospective cohort study*. *Lancet*, 2003. **361**(9352): p. 125-9.
44. Virnig, B.A., et al., *Ductal carcinoma in situ: risk factors and impact of screening*. *J Natl Cancer Inst Monogr*, 2010. **2010**(41): p. 113-6.
45. Sorum, R., et al., *Trends in incidence of ductal carcinoma in situ: the effect of a population-based screening programme*. *Breast*, 2010. **19**(6): p. 499-505.
46. Falk, R.S., et al., *Overdiagnosis among women attending a population-based mammography screening program*. *Int J Cancer*, 2013. **133**(3): p. 705-12.
47. Glass, A.G., et al., *Breast cancer incidence, 1980-2006: combined roles of menopausal hormone therapy, screening mammography, and estrogen receptor status*. *J Natl Cancer Inst*, 2007. **99**(15): p. 1152-61.
48. Bijker, N., et al., *Risk factors for recurrence and metastasis after breast-conserving therapy for ductal carcinoma-in-situ: analysis of European Organization for Research and Treatment of Cancer Trial 10853*. *J Clin Oncol*, 2001. **19**(8): p. 2263-71.
49. Lagios, M.D., et al., *Mammographically detected duct carcinoma in situ. Frequency of local recurrence following tylectomy and prognostic effect of nuclear grade on local recurrence*. *Cancer*, 1989. **63**(4): p. 618-24.
50. Lebeau, A., *[Prognostic factors in ductal carcinoma in situ]*. *Pathologe*, 2006. **27**(5): p. 326-36.
51. Ellis, I.O., et al., *Best Practice No 179. Guidelines for breast needle core biopsy handling and reporting in breast screening assessment*. *J Clin Pathol*, 2004. **57**(9): p. 897-902.
52. Douglas-Jones, A.G., et al., *A critical appraisal of six modern classifications of ductal carcinoma in situ of the breast (DCIS): correlation with grade of associated invasive carcinoma*. *Histopathology*, 1996. **29**(5): p. 397-409.
53. Silverstein, M.J., et al., *Prognostic classification of breast ductal carcinoma-in-situ*. *Lancet*, 1995. **345**(8958): p. 1154-7.

54. Silverstein, M.J., et al., *A prognostic index for ductal carcinoma in situ of the breast*. *Cancer*, 1996. **77**(11): p. 2267-74.
55. Albert, U.S., et al., *[Summary of the updated stage 3 guideline for early detection of breast cancer in Germany 2008]*. *Rofo*, 2008. **180**(5): p. 455-65.
56. Brewer, N.T., T. Salz, and S.E. Lillie, *Systematic review: the long-term effects of false-positive mammograms*. *Ann Intern Med*, 2007. **146**(7): p. 502-10.
57. Bird, R.E., T.W. Wallace, and B.C. Yankaskas, *Analysis of cancers missed at screening mammography*. *Radiology*, 1992. **184**(3): p. 613-7.
58. Baker, L.H., *Breast Cancer Detection Demonstration Project: five-year summary report*. *CA Cancer J Clin*, 1982. **32**(4): p. 194-225.
59. Rosenberg, R.D., et al., *Effects of age, breast density, ethnicity, and estrogen replacement therapy on screening mammographic sensitivity and cancer stage at diagnosis: review of 183,134 screening mammograms in Albuquerque, New Mexico*. *Radiology*, 1998. **209**(2): p. 511-8.
60. van Gils, C.H., et al., *Effect of mammographic breast density on breast cancer screening performance: a study in Nijmegen, The Netherlands*. *J Epidemiol Community Health*, 1998. **52**(4): p. 267-71.
61. Sickles, E.A., *Mammographic features of malignancy found during screening*. *Recent Results Cancer Res*, 1990. **119**: p. 88-93.
62. Soo, M.S., et al., *Sonographically guided biopsy of suspicious microcalcifications of the breast: a pilot study*. *AJR Am J Roentgenol*, 2002. **178**(4): p. 1007-15.
63. Damadian, R., *Tumor detection by nuclear magnetic resonance*. *Science*, 1971. **171**(3976): p. 1151-3.
64. Mansfield, P., et al., *Carcinoma of the breast imaged by nuclear magnetic resonance (NMR)*. *Br J Radiol*, 1979. **52**(615): p. 242-3.
65. El Yousef, S.J., et al., *Initial experience with nuclear magnetic resonance (NMR) imaging of the human breast*. *J Comput Assist Tomogr*, 1983. **7**(2): p. 215-8.
66. Ross, R.J., et al., *Nuclear magnetic resonance imaging and evaluation of human breast tissue: preliminary clinical trials*. *Radiology*, 1982. **143**(1): p. 195-205.
67. Radeleff, B., et al., *Röntgendiagnostik- Gerätekunde*, in *Radiologie*, G.W. Kauffmann, E. Moser, and R. Sauer, Editors. 2006, Elsevier: München. p. 96-132.
68. Lauterbur, P.C., *Image formation by induced local interactions. Examples employing nuclear magnetic resonance*. 1973. *Clin Orthop Relat Res*, 1989(244): p. 3-6.

69. Mansfield, P. and A.A. Maudsley, *Medical imaging by NMR*. Br J Radiol, 1977. **50**(591): p. 188-94.
70. Axel, L., *Surface coil magnetic resonance imaging*. J Comput Assist Tomogr, 1984. **8**(3): p. 381-4.
71. Carr, D.H., et al., *Gadolinium-DTPA as a contrast agent in MRI: initial clinical experience in 20 patients*. AJR Am J Roentgenol, 1984. **143**(2): p. 215-24.
72. Revel, D., et al., *Gd-DTPA contrast enhancement and tissue differentiation in MR imaging of experimental breast carcinoma*. Radiology, 1986. **158**(2): p. 319-23.
73. Heywang, S.H., et al., *MR imaging of the breast using gadolinium-DTPA*. J Comput Assist Tomogr, 1986. **10**(2): p. 199-204.
74. Heywang, S.H., et al., [*Nuclear spin tomography in breast diagnosis*]. Rofo, 1985. **143**(2): p. 207-12.
75. Kaiser, W. and E. Zeitler, [*Nuclear spin tomography of the breast--1st clinical results*]. Rontgenpraxis, 1985. **38**(7): p. 256-62.
76. Kaiser, W. and E. Zeitler, [*Nuclear resonance tomography of the breast--diagnosis, differential diagnosis, problems and solutions. I. Study procedures*]. Rofo, 1986. **144**(4): p. 459-65.
77. Kaiser, W. and E. Zeitler, [*Nuclear magnetic resonance tomography of the breast: diagnosis, differential diagnosis, problems and possible solutions. II: Diagnosis*]. Rofo, 1986. **144**(5): p. 572-9.
78. Heywang-Köbrunner, S.H. and I. Schreer, *Bildgebende Mammadiagnostik: Untersuchungstechnik, Befundungsmuster, Differenzialdiagnose und Interventionen* 2008, Stuttgart: Thieme.
79. Kuhl, C.K., et al., *MRI for diagnosis of pure ductal carcinoma in situ: a prospective observational study*. Lancet, 2007. **370**(9586): p. 485-92.
80. Lehman, C.D., *Magnetic resonance imaging in the evaluation of ductal carcinoma in situ*. J Natl Cancer Inst Monogr, 2010. **2010**(41): p. 150-1.
81. Kaiser, W.A., [*MR mammography*]. Radiologe, 1993. **33**(5): p. 292-9.
82. Fischer, U., et al., [*Signal characteristics of malignant and benign lesions in dynamic 2D-MRT of the breast*]. Rofo, 1993. **158**(4): p. 287-92.
83. Hickman, P.F., N.R. Moore, and B.J. Shepstone, *The indeterminate breast mass: assessment using contrast enhanced magnetic resonance imaging*. Br J Radiol, 1994. **67**(793): p. 14-20.

84. Fischer, U., et al., [*Ductal carcinoma in situ in dynamic MR-mammography at 1.5 T*]. *Rofo*, 1996. **164**(4): p. 290-4.
85. Mann, R.M., et al., *Breast MRI: guidelines from the European Society of Breast Imaging*. *Eur Radiol*, 2008. **18**(7): p. 1307-18.
86. Kurtz, C., *Update in der Mamma-MRT-Technik – Untersuchungsstandards und Qualitätssicherung*. *Radiologie up2date*, 2013. **13**(02): p. 129-142.
87. Fischer, U., L. Kopka, and E. Grabbe, *Breast carcinoma: effect of preoperative contrast-enhanced MR imaging on the therapeutic approach*. *Radiology*, 1999. **213**(3): p. 881-8.
88. Pfarl, G. and T.H. Helbich, [*Breast Imaging Reporting and Data System (BI-RADS)-- German version*]. *Rofo*, 2002. **174**(7): p. 921-6.
89. Obenauer, S., K.P. Hermann, and E. Grabbe, *Applications and literature review of the BI-RADS classification*. *Eur Radiol*, 2005. **15**(5): p. 1027-36.
90. Liberman, L., *Clinical management issues in percutaneous core breast biopsy*. *Radiol Clin North Am*, 2000. **38**(4): p. 791-807.
91. Weigel, S., T. Decker, and W. Heindel, *Minimalinvasive Biopsien mammographisch suspekter Läsionen: Indikationen und Durchführung*. *Radiologie up2date*, 2007. **7**(01): p. 49-60.
92. Diebold, T., et al., [*The role of stereotactic 11G vacuum biopsy for clarification of BI-RADS IV findings in mammography*]. *Rofo*, 2003. **175**(4): p. 489-94.
93. Diaz, L.K., E.L. Wiley, and L.A. Venta, *Are malignant cells displaced by large-gauge needle core biopsy of the breast?* *AJR Am J Roentgenol*, 1999. **173**(5): p. 1303-13.
94. Liberman, L., et al., *Epithelial displacement after stereotactic 11-gauge directional vacuum-assisted breast biopsy*. *AJR Am J Roentgenol*, 1999. **172**(3): p. 677-81.
95. Orel, S.G., et al., *Suspicious breast lesions: MR imaging with radiologic-pathologic correlation*. *Radiology*, 1994. **190**(2): p. 485-93.
96. Boetes, C., et al., *False-negative MR imaging of malignant breast tumors*. *Eur Radiol*, 1997. **7**(8): p. 1231-4.
97. Gilles, R., et al., *Ductal carcinoma in situ: MR imaging-histopathologic correlation*. *Radiology*, 1995. **196**(2): p. 415-9.
98. Heywang-Kobrunner, S.H., *Contrast-enhanced magnetic resonance imaging of the breast*. *Invest Radiol*, 1994. **29**(1): p. 94-104.
99. Marcotte-Bloch, C., et al., *MRI for the size assessment of pure ductal carcinoma in situ (DCIS): a prospective study of 33 patients*. *Eur J Radiol*, 2011. **77**(3): p. 462-7.

100. Schouten van der Velden, A.P., et al., *The value of magnetic resonance imaging in diagnosis and size assessment of in situ and small invasive breast carcinoma*. Am J Surg, 2006. **192**(2): p. 172-8.
101. Kim do, Y., et al., *MRI of the breast for the detection and assessment of the size of ductal carcinoma in situ*. Korean J Radiol, 2007. **8**(1): p. 32-9.
102. Neubauer, H., et al., *High grade and non-high grade ductal carcinoma in situ on dynamic MR mammography: characteristic findings for signal increase and morphological pattern of enhancement*. Br J Radiol, 2003. **76**(901): p. 3-12.
103. Kanemaki, Y., et al., *Ductal carcinoma in situ: correlations between high-resolution magnetic resonance imaging and histopathology*. Radiat Med, 2007. **25**(1): p. 1-7.
104. Shiraishi, A., et al., *Extension of ductal carcinoma in situ: histopathological association with MR imaging and mammography*. Magn Reson Med Sci, 2003. **2**(4): p. 159-63.
105. Folkman, J., *What is the evidence that tumors are angiogenesis dependent?* J Natl Cancer Inst, 1990. **82**(1): p. 4-6.
106. Greenwood, H.I., et al., *Ductal carcinoma in situ of the breasts: review of MR imaging features*. Radiographics, 2013. **33**(6): p. 1569-88.
107. Vag, T., et al., *Diagnosis of ductal carcinoma in situ using contrast-enhanced magnetic resonance mammography compared with conventional mammography*. Clin Imaging, 2008. **32**(6): p. 438-42.
108. Merckel, L.G., et al., *The added diagnostic value of dynamic contrast-enhanced MRI at 3.0 T in nonpalpable breast lesions*. PLoS One, 2014. **9**(4): p. e94233.
109. Heywang-Kobrunner, S.H., A. Hacker, and S. Sedlacek, *Magnetic resonance imaging: the evolution of breast imaging*. Breast, 2013. **22 Suppl 2**: p. S77-82.
110. Padmore, R.F., et al., *Microinvasive breast carcinoma: clinicopathologic analysis of a single institution experience*. Cancer, 2000. **88**(6): p. 1403-9.
111. Vieira, C.C., et al., *Microinvasive ductal carcinoma in situ: clinical presentation, imaging features, pathologic findings, and outcome*. Eur J Radiol, 2010. **73**(1): p. 102-7.
112. Liu, H. and W. Peng, *MRI morphological classification of ductal carcinoma in situ (DCIS) correlating with different biological behavior*. Eur J Radiol, 2012. **81**(2): p. 214-7.
113. Zuiani, C., et al., *Ductal carcinoma in situ: is there a role for MRI?* J Exp Clin Cancer Res, 2002. **21**(3 Suppl): p. 89-95.

114. Cheng, L., et al., *Relationship between the size and margin status of ductal carcinoma in situ of the breast and residual disease*. J Natl Cancer Inst, 1997. **89**(18): p. 1356-60.
115. Silverstein, M.J., *The University of Southern California/Van Nuys prognostic index for ductal carcinoma in situ of the breast*. Am J Surg, 2003. **186**(4): p. 337-43.
116. Barreau, B., et al., *Mammography of ductal carcinoma in situ of the breast: review of 909 cases with radiographic-pathologic correlations*. Eur J Radiol, 2005. **54**(1): p. 55-61.
117. Esserman, L.J., et al., *Magnetic resonance imaging captures the biology of ductal carcinoma in situ*. J Clin Oncol, 2006. **24**(28): p. 4603-10.
118. Berg, W.A., et al., *Diagnostic accuracy of mammography, clinical examination, US, and MR imaging in preoperative assessment of breast cancer*. Radiology, 2004. **233**(3): p. 830-49.
119. Chakrabarti, J., et al., *Accuracy of mammography in predicting histological extent of ductal carcinoma in situ (DCIS)*. Eur J Surg Oncol, 2006. **32**(10): p. 1089-92.
120. Santamaria, G., et al., *Dynamic contrast-enhanced MRI reveals the extent and the microvascular pattern of breast ductal carcinoma in situ*. Breast J, 2013. **19**(4): p. 402-10.
121. Kumar, A.S., et al., *Biologic significance of false-positive magnetic resonance imaging enhancement in the setting of ductal carcinoma in situ*. Am J Surg, 2006. **192**(4): p. 520-4.
122. Kim, J.A., et al., *MRI findings of pure ductal carcinoma in situ: kinetic characteristics compared according to lesion type and histopathologic factors*. AJR Am J Roentgenol, 2011. **196**(6): p. 1450-6.
123. Chan, S., et al., *Characterization of Pure Ductal Carcinoma In Situ on Dynamic Contrast-Enhanced MR Imaging: Do Nonhigh Grade and High Grade Show Different Imaging Features?* J Oncol, 2010. **2010**.
124. Guidi, A.J., et al., *Microvessel density and distribution in ductal carcinoma in situ of the breast*. J Natl Cancer Inst, 1994. **86**(8): p. 614-9.
125. Santinelli, A., et al., *Microvessel quantitation in intraductal and early invasive breast carcinomas*. Anal Quant Cytol Histol, 2000. **22**(4): p. 277-84.
126. Knopp, M.V., et al., *Pathophysiologic basis of contrast enhancement in breast tumors*. J Magn Reson Imaging, 1999. **10**(3): p. 260-6.

127. Jansen, S.A., et al., *Pure ductal carcinoma in situ: kinetic and morphologic MR characteristics compared with mammographic appearance and nuclear grade*. Radiology, 2007. **245**(3): p. 684-91.
128. Tozaki, M., T. Igarashi, and K. Fukuda, *Breast MRI using the VIBE sequence: clustered ring enhancement in the differential diagnosis of lesions showing non-masslike enhancement*. AJR Am J Roentgenol, 2006. **187**(2): p. 313-21.
129. Ando, Y., et al., *Diagnostic utility of tumor vascularity on magnetic resonance imaging of the breast*. Magn Reson Imaging, 2000. **18**(7): p. 807-13.
130. Hahn, S.Y., et al., *MR features to suggest microinvasive ductal carcinoma of the breast: can it be differentiated from pure DCIS?* Acta Radiol, 2013. **54**(7): p. 742-8.
131. Takanaga, M., et al., [*Influence of b value on the measurement of contrast and apparent diffusion coefficient in 3.0 Tesla breast magnetic resonance imaging*]. Nihon Hoshasen Gijutsu Gakkai Zasshi, 2012. **68**(3): p. 201-8.
132. Park, S.H., H.Y. Choi, and S.Y. Hahn, *Correlations between apparent diffusion coefficient values of invasive ductal carcinoma and pathologic factors on diffusion-weighted MRI at 3.0 Tesla*. J Magn Reson Imaging, 2013.
133. Pinker-Domenig, K., et al., *High resolution MRI of the breast at 3 T: which BI-RADS(R) descriptors are most strongly associated with the diagnosis of breast cancer?* Eur Radiol, 2012. **22**(2): p. 322-30.
134. Stehouwer, B.L., et al., *Dynamic contrast-enhanced and ultra-high-resolution breast MRI at 7.0 Tesla*. Eur Radiol, 2013. **23**(11): p. 2961-8.
135. Pinker, K., et al., *A combined high temporal and high spatial resolution 3 Tesla MR imaging protocol for the assessment of breast lesions: initial results*. Invest Radiol, 2009. **44**(9): p. 553-8.
136. Kuhl, C.K., *Why do purely intraductal cancers enhance on breast MR images?* Radiology, 2009. **253**(2): p. 281-3.

8. Tabellen- und Abbildungsverzeichnis

Tab. 1 Übersicht über die wichtigsten epidemiologischen Zahlen für Deutschland [31]	4
Tab. 2 B-Klassifikation zur Beurteilung der Mammaläsionen nach dem National Health Service Breast Screening Programme (NHSBSP) [51].....	9
Tab. 3 Grading des DCIS nach WHO 2003 [41]	10
Tab. 4 Van-Nuys-Prognose-Index [54]	10
Tab. 5 Bewertung der Kontrastmittelkinetik nach dem „Göttinger Score“[87].....	22
Tab. 6 Klassifikation der Brustdichte nach dem BI-RADS-Lexikon [89].....	24
Tab. 7 ACR BI-RADS Kategorie für Läsionen in der Mammographie [89].....	24
Tab. 8 Alter bei Studie gesamt sowie für Gruppe a, b, c und d	31
Tab. 9 Grading DCIS	34
Tab. 10 Van-Nuys-Prognose-Index.....	34
Tab. 11 Angabe von Nekrosen.....	35
Tab. 12. Beurteilung der Größe der DCIS-Befunde in der MRT entsprechend der histopathologischen Auffälligkeiten	39
Tab. 13 Beurteilung der Größe der DCIS-Befunde in der MRT entsprechend der mammographischen Auffälligkeiten	39
Tab. 14 Durchschnittsgröße der DCIS-Befunde in der MRT und die Korrelationskoeffizienten entsprechend der histopathologischen Auffälligkeiten	40
Tab. 15 Durchschnittsgröße der DCIS-Befunde in der MRT und Korrelationskoeffizienten entsprechend der mammographischen Auffälligkeiten.....	41
Tab. 16 Befunde der Mammographie.....	45
Tab. 17 BI-RADS Röntgen-Mammographie gesamt, Gruppe a, Gruppe b, Gruppe c, Gruppe d	47
Tab. 18 MR-BI-RADS gesamt, Gruppe a, Gruppe b, Gruppe c und d	49
Tab. 19 Signalintensitäts-Zeit-Kurven für alle Gruppen in %	52

Abbildung 1: Schematische Darstellung des Drüsenkörpers der Mamma [29]	3
Abbildung 2: Schematische Darstellung eines Magnetresonanztomographen im a) Längsschnitt und b) Querschnitt [67]	19
Abbildung 3: Dynamische Beurteilung der Kontrastmittelaufnahme. a Initiale Phase als Zeitraum innerhalb der ersten 2 Minuten. b Postinitiale Phase zur Bestimmung des Kurventyps. y-Achse: SI= Signalintensität in %, x-Achse Zeit in Minuten [86].....	21
Abbildung 4: Schema der Gruppeneinteilung	28
Abbildung: 5 Altersverteilung der Patientinnen mit Anzahl der Patientinnen für die jeweilige Alterspanne.....	30
Abbildung 6 Alter der Patientinnen bei MR-tomographischer Untersuchung gesamt	31
Abbildung 7: Grading DCIS gesamt in Prozent	33
Abbildung 8: Anteile eines wenig differenzierten, ductalen Carcinoma in situ mit Mikrokalk und Komedonekrosen (high grade mit Komedonekrosen nach WHO) einer 50-jährigen Patientin. Abbildung mit freundlicher Erlaubnis des Institut für Pathologie der Universität Würzburg zur Verfügung gestellt.....	35
Abbildung 9: Bland-Altman-Diagramm zur Veranschaulichung der Differenz der Größen von MRT und Pathologie	37
Abbildung 10: Lokalisation der DCIS Gruppe b	42
Abbildung 11: Schlecht differenziertes invasiv-duktales Mamma-Carcinom (NST) mit Entzündungszellinfiltrat. Spärlichen Anteilen eines peritumorösen DCIS mit hochgradigem Kernmalignitätsgrad ohne Komedonekrosen () einer 72-jährigen Patientin. Abbildung mit freundlicher Erlaubnis des Institut für Pathologie der Universität Würzburg zur Verfügung gestellt.	43
Abbildung 12: Großes pure DCIS (intermediate-grade) einer 35-jährigen Frau. (a,b) T1- gewichtete Aufnahmen in axialer Schichtführung nach KM-Gabe. (c) Dazugehörige Signalintensitäts-Zeit-Kurve, die einen raschen Anstieg des KM mit nachfolgender Plateauphase zeigt.	54
Abbildung 13: Histopathologische Darstellung des ausgedehnt gewachsenen, mäßig differenzierten, ductalen Carcinoma in situ mit intraluminalen Schaumzellen (intermediate grad-DCIS nach WHO). Abbildung mit freundlicher Erlaubnis des Institut für Pathologie der Universität Würzburg zur Verfügung gestellt.	55
Abbildung 14: Invasiv duktales Carcinom mit peritumorösem DCIS einer 82-jährigen Frau. (a) T1- gewichtete Aufnahme (post-KM) in axialer Schichtführung. (b) Signalintensitäts-Zeit- Kurve mit raschen KM-Enhancement und anschließendem „wash out“.	56

Abbildung 15: Darstellung des wenig differenzierten, invasiv-duktales Mamma-Carcinoms mit peritumorösem high grade DCIS ohne Komedonekrosen (). Invasion ins Fettgewebe. Abbildung mit freundlicher Erlaubnis des Institut für Pathologie der Universität Würzburg zur Verfügung gestellt.	57
Abbildung 16: 8 x 8 cm großes mikroinvasives DCIS einer 58-jährigen Frau. (a) KM-aufnehmende Raumforderung im äußeren rechten Quadranten der Mamma. T1-gewichtete axiale Schichtführung nach Kontrastmittelgabe. (b) Signalintensitäts-Zeit-Kurve mit rascher Kontrastmittelaufnahme und anschließender Plateauphase.	58
Abbildung 17 Mikroinvasives Mammacarcinom (NST) in einem DCIS mit intermediärem Kernmalignitätsgrad und überwiegend solidem Wachstum mit kleinherdigen Nekrosen (). Immunhistochemisch kleinherdiger Übergang in ein invasiv-duktales Carcinom (). Abbildung mit freundlicher Erlaubnis des Institut für Pathologie der Universität Würzburg zur Verfügung gestellt.	59
Abbildung 18: Initialer Signalintensitätsanstieg nach KM-Gabe der reinen DCIS (Gruppe a), begleitenden DCIS (Gruppe b) und mikroinvasiven DCIS (Gruppe c) im Vergleich.	60
Abbildung 19: postinitialer Kurvenverlauf der reinen DCIS (Gruppe a), begleitenden DCIS (Gruppe b) und mikroinvasiven DCIS (Gruppe c) im Vergleich.....	61
Abbildung 20: Anreicherungsverhalten der reinen DCIS (Gruppe a), der begleitenden DCIS (Gruppe b) und der mikroinvasiven DCIS (Gruppe c) nach KM-Gabe	62
Abbildung 21: Begrenzung der reinen DCIS (Gruppe a), der begleitenden DCIS (Gruppe b) und der mikroinvasiven DCIS (Gruppe b) zum umgebenden Gewebe nach KM-Gabe	63

9. Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
ACR	American College of Radiology
BI-RADS	Breast Imaging Reporting and Data System
bzw.	beziehungsweise
CLIS	Carcinoma Lobulare in situ
DCIS	Ductales Carcinoma in situ
d.h.	das heißt
Gd	Gadolinium
i.v.	intravenös
KG	Körpergewicht
kg	Kilogramm
KM	Kontrastmittel
MRT	Magnetresonanztomographie
NST	Invasive Carcinoma of no special type
OP	Operation
SI	Signalintensität
T	Tesla
Tab.	Tabelle
TDLE	totale duktulobuläre Einheit
V.a.	Verdacht auf
WHO	World Health Organisation
z.B.	zum Beispiel
z.T.	zum Teil

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich meinen besonderen Dank allen aussprechen, die mir bei der Anfertigung meiner Doktorarbeit geholfen haben.

Dies gilt insbesondere für:

Herrn Prof. Dr. T. Bley, meinem Doktorvater, für die Vergabe des interessanten Promotionsthemas.

Frau Dr. U. Schedelbeck und Frau Dr. A. Roth für die Betreuung meiner Arbeit. Besonderes bedanken möchte ich mich hier bei Frau Dr. U. Schedelbeck, die auch über die größere räumliche Distanz hinweg stets schnell und kompetent auf meine Fragen reagiert hat und so wesentlich zur Fertigstellung der Arbeit beigetragen hat.

Dem Institut für Pathologie der Universität Würzburg für die Bereitstellung der histopathologischen Bilder.

Dem Lehrstuhl für klinische Epidemiologie für die statistische Beratung.

Meinen Eltern, ohne die ich nicht so hätte studieren können.

Unendlicher Dank gilt Thomas für seine treue Begleitung, seine Unterstützung, den Zuspruch, die Ablenkung, für seine regen Kommentare und Anmerkungen sowie der Mithilfe am Layout.