

Blooming – ein neues Zeichen in der dynamischen  
MR-Mammographie: Auftreten und Diagnostische  
Wertigkeit in der Differenzierung zwischen malignen  
und benignen Herdbefunden

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades

doctor medicinae (Dr.med.)

vorgelegt dem Rat der Medizinischen Fakultät  
der Friedrich-Schiller-Universität Jena

von Pascal Andreas Thomas Baltzer

geboren am 12.7.1979 in Köln

## Gutachter

1. Prof. Dr. Kaiser, Jena
2. PD Dr. Starker, Jena
3. Prof. Dr. Schulz-Wendtland, Erlangen

Tag der öffentlichen Verteidigung: 02.08.2004 / 3. Staatsexamen: 18.05.2005

## Abkürzungsverzeichnis

Abb.: Abbildung

ADH: atypische duktale Hyperplasie

Ca.: Karzinom

DCIS: duktales carcinoma in situ

dukt.: duktal

FFE: Fast Field Echo

FGF: fibroblast growth factor

FN: falsch negativ

FOV: Field of View

FP: falsch positiv

FSU: Friedrich Schiller Universität

Gd-DTPA: Gadolinium Diethyltriaminpentaazetat

HRT: Hormone Replacement Therapy

IDIR: Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie

Inflamm.: inflammatorisch

inv.: invasiv

KM: Kontrastmittel

LCIS: lobuläres carcinoma in situ

lob.: lobulär

MR, MRT: Magnetresonanz, Magnetresonanztomographie

MRM: Magnetresonanzmammographie

PDGF: platelet derived growth factor

RN: richtig negativ

ROI: Region of Interest

RP: richtig positiv

SE: Spin Echo

Tab.: Tabelle

TE: Echozeit

TR: Repetitionszeit

UFK: Universitätsfrauenklinik

VEGF: vascular epithelial growth factor

VK: Verlaufskontrolle

# Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	S. 06
1.1. Grundlagen zur Pathologie der Mamma	S. 06
1.1.1. Epidemiologie	S. 06
1.1.2. Tumoren und tumorartige Erkrankungen der Mamma	S. 07
1.1.2.1. Benigne Veränderungen	S. 07
1.1.2.2. Biologische Eigenschaften maligner Tumoren	S. 08
1.1.2.3. Histologische Einteilung maligner Tumoren	S. 08
1.1.3. Diagnostik	S. 09
1.1.3.1. Röntgen-Mammographie	S. 09
1.1.3.2. Ultraschall	S. 11
1.1.3.3. MR-Mammographie (MRM)	S. 11
1.1.3.3.1. Durch Studien belegte Indikationen für eine MRM	S. 12
1.1.3.3.2. Geschichte und Prinzip der MRM	S. 13
1.1.3.3.3. Kontrastmittel und kinetische Malignomzeichen in der MRM	S. 15
1.2. Definition des Blooming und Ziele der Arbeit	S. 17
2. Material und Methoden	S. 21
2.1. Untersuchte Patientinnen	S. 21
2.2. Histologische Verifikation der Befunde	S. 23
2.3. Mammographie	S. 24
2.4. Sonographie	S. 25
2.5. MR-Mammographie	S. 25
2.5.1. Anamnese und Untersuchungstechnik	S. 25
2.5.2. MR-Tomograph	S. 26
2.5.3. Meßprotokoll	S. 26
2.5.4. Bildauswertung, Befunderstellung und Malignitätskriterien	S. 27
2.6. Datenauswertung und Statistik	S. 31
3. Ergebnisse und Auswertung	S. 33
3.1. Diagnostische Wertigkeit des Blooming Zeichens	S. 33
3.2. Histologische Parameter und Blooming	S. 34
3.2.1. Benigne Herde	S. 34

3.2.2. Maligne Herde	S. 36
3.2.2.1. Karzinome allgemein	S. 36
3.2.2.2. Nichtinvasive Karzinome (Carcinoma in situ)	S. 37
3.2.2.3. Invasive Karzinome: Histologische Untergruppen und Blooming	S. 39
3.2.2.4. Blooming Zeichen bei inflammatorischen Karzinomen und Mastitiden	S. 40
3.2.2.5. Tumorausdehnung und Blooming	S. 40
3.2.2.6. Lymphknotenstatus und Blooming	S. 41
3.2.2.7. Fernmetastasen und Blooming	S. 42
3.2.2.8. Grading invasiver Karzinome und Blooming	S. 42
3.3. Blooming und Hormontherapie	S. 44
3.4. Blooming und neoadjuvante Chemotherapie	S. 46
3.5. Blooming und Kontrastmittelanreicherungsmuster	S. 46
3.6. Blooming und Kurvenverlauf der Kontrastmittelanreicherung über die Zeit	S. 47
3.7. Blooming und Bewertung in der Routinediagnostik	S. 47
3.8. Konfidenzintervalle	S. 48
4. Diskussion	S. 49
4.1. Das Blooming Zeichen und seine möglichen Ursachen	S. 49
4.2. Benigne Histologien mit Blooming	S. 49
4.3. Karzinome und Blooming	S. 51
4.3.1. Histologische Untergruppen von Karzinomen und Blooming	S. 51
4.3.2. Differentialdiagnose zwischen inflammatorischem Karzinom und Mastitis	S. 53
4.3.3. Nichtinvasive Karzinome (Carcinoma in situ)	S. 59
4.3.4. Histologische Prognosefaktoren und Blooming	S. 59
4.4. Blooming und Hormontherapie	S. 60
4.5. Eigene Kritik an der vorliegenden Studie	S. 62
4.6. Studien mit ähnlichem Inhalt oder ähnlicher Zielsetzung	S. 64
4.7. Das Blooming Zeichen in der Diagnostik	S. 68
5. Schlußfolgerungen	S. 71
6. Zusammenfassung	S. 72

7. Literaturverzeichnis	S. 74
8. Danksagung	S. 90
9. Lebenslauf	S. 91
10. Ehrenwörtliche Erklärung	S. 92

# 1. Einleitung

## 1.1. Grundlagen zur Pathologie der Mamma

### 1.1.1. Epidemiologie

Das Mammakarzinom ist der häufigste maligne Tumor der Frau in den westlichen Industrieländern. Das Robert Koch Institut gibt für 1997 eine absolute Zahl von 45800 Neuerkrankungen an, welches einem prozentualen Anteil von 26,4% aller neuauftretenden malignen Erkrankungen entspricht. Die rohe Inzidenz in Deutschland schwankt je nach Angaben zwischen 108,9/100000 für 1997 laut statistischem Bundesamt und 136,9/100000 für 1996/'97 laut dem Tumorregister München. Die kumulative Inzidenz bis zum 74. Lebensjahr beträgt nach dem Tumorregister München von 1996/'97 9,3%, das heißt etwa jede 10. Frau in Deutschland wird in ihrem Leben an Brustkrebs erkranken. 60% der Patientinnen sind bei der Diagnosestellung 60 Jahre oder älter. (Anchisi et al., 2001, Engel et al., 2001) Hauptrisikofaktor für eine Neuerkrankung ist das Lebensalter (Pike, 1987). Der Anteil der Altersgruppe unter 30 Jahren macht nur einen kleinen Anteil an der Gesamtzahl der Patientinnen aus, ab dem 35. Lebensjahr steigt die Inzidenz sprunghaft an, sie ist zwischen 45 und 79 Jahren am höchsten (Krebsregister Saarland, 1970-1999; Abb. 1).

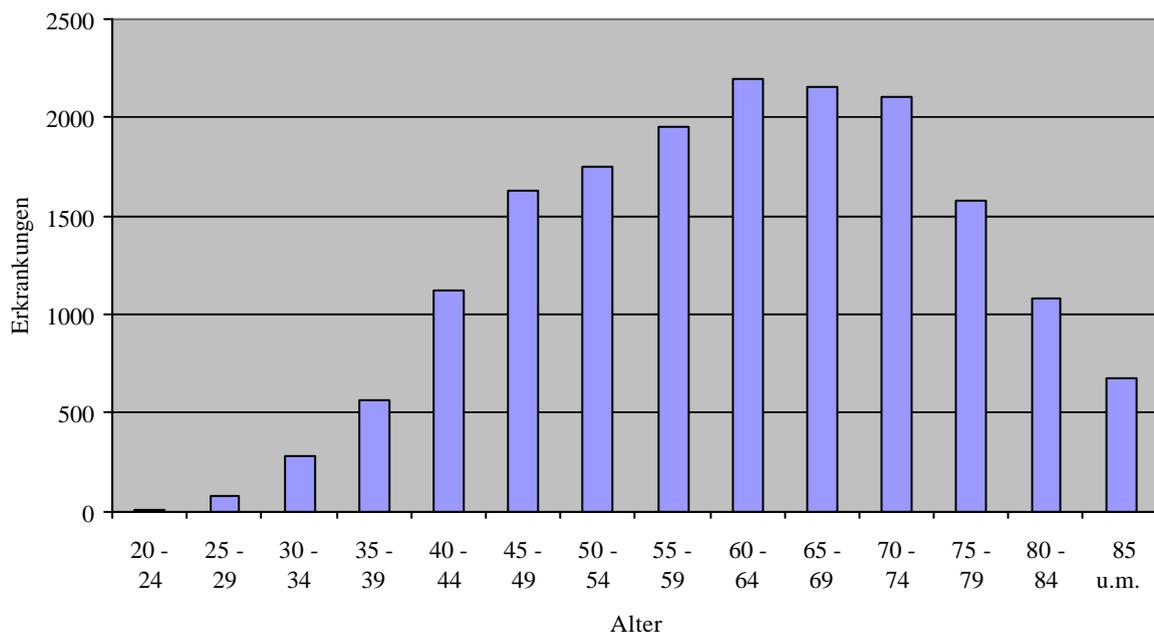


Abb. 1: Altersgruppen und Anzahl der diagnostizierten Neuerkrankungen, (nach Krebsregister Saarland, 1970-1999)

5-10% der Patientinnen mit einem Mammakarzinom weisen die Gene BRCA1 und 2 auf, eine genetische Veränderung, welche mit einem Risiko für Brustkrebs von 85% bis zum 80. Lebensjahr einhergeht. (Futreal et al., 1994; Miki et al., 1994). Neben dieser genetischen Prädisposition gibt es zahlreiche Risikofaktoren, welche die Ätiologie des Mammakarzinoms als multifaktorielles Geschehen erkennen lassen. Maass faßt sie in drei Gruppen mit unterschiedlich hohem Risiko zusammen. Ein ein- bis zweifach erhöhtes Risiko besteht in folgenden Fällen: Menarche vor dem 12 Lebensjahr, Menopause nach dem 50. Lebensjahr, Nulliparität, Adipositas bei postmenopausalen Frauen und epitheliale Hyperplasie. Mit einem zwei- bis vierfachen Risikoanstieg gehen eine erste ausgetragene Schwangerschaft nach dem 30. Lebensjahr, ein Mammakarzinom bei Mutter oder Schwester, Nulliparität in Kombination mit epithelialer Hyperplasie, und ein vorrausgegangenes Ovarial-, Endometrium- oder Kolonkarzinom einher. Ein mehr als vierfaches Risiko ist bei Zustand nach behandeltem Mammakarzinom, Mammakarzinom bei Mutter und Schwester, prämenopausalem, bilateralem Mammakarzinom bei Mutter oder Schwester, Mastopathie mit Atypien und einer Familienanamnese kombiniert mit verzögerter erster Schwangerschaft oder Nulliparität gegeben (Maass, 1994). Des weiteren werden eine fettreiche Ernährung mit Übergewicht und konsekutiver Vermehrung der Östrogenproduktion durch verstärkte Aromatisierung von androgenen Vorstufen in Fettgewebe, sowie Alkoholkonsum als Risikofaktoren diskutiert. (Maass, 1994). Eine neuere Studie zum Nutzen der Hormonersatztherapie an 16000 postmenopausalen Frauen wurde abgebrochen, da unter anderem die Zahl der Mammakarzinome um 26% im Vergleich zur Kontrollgruppe anstieg (Rossouw and Anderson, 2002),

## **1.1.2. Tumoren und tumorartige Erkrankungen der Mamma**

### **1.1.2.1. Benigne Veränderungen**

Zu den wichtigsten benignen Veränderungen der Mamma, welche auch in der Differentialdiagnose zu malignen Tumoren von Bedeutung sind, gehören als häufigste das Fibroadenom, die fibrozystische Mastopathie, das Papillom und das Cystadenoma phylloides. Klinisch kann eine Mastitis oftmals nicht von einem inflammatorischen Karzinom unterschieden werden (Bässler, 1997).

Vorstufen von Krebs sind die fibrozystische Mastopathie mit Zellatypien (Grad III nach Prechtel) und die Papillomatose mit atypischer Epithelproliferation. Die Grenze zwischen atypischer duktaler Hyperplasie (ADH) und DCIS ist fließend und auch für erfahrene Pathologen schwer zu beurteilen (Page et al., 1985, 1992).

### **1.1.2.2. Biologische Eigenschaften maligner Tumoren**

Ein bösartiger Tumor der Mamma hat eine durchschnittliche Verdopplungszeit von 2 bis 5 Monaten, so daß es bei Annahme eines exponentiellen Wachstums durchschnittlich 15 Jahre dauert, bis aus einer einzelnen Zelle ein 1cm großer Tumor entstanden ist. (Perlmann, 1979; von Fournier et al., 1976, 1993) Schätzungsweise hat ein Mammakarzinom zum Zeitpunkt seiner Entdeckung zwei Drittel seines biologischen Lebens hinter sich (Fischer und Paulson, 1978). Damit bietet es der bildgebenden Diagnostik einen langen Zeitraum zur möglichen Früherkennung. Ab einer Größe von etwa 2 Millimetern wird für das weitere Wachstum des Tumors und seine Fähigkeit zur Metastasierung die Induktion von Gefäßneubildungen, welche die Versorgung mit Nährstoffen und den Abtransport von Stoffwechselprodukten sicherstellen, unerlässlich (Gimbrone et al., 1972, Folkman 1992). Diese neuen Gefäße sind für niedermolekulare Stoffe durchlässiger (Connolly et al., 1989) als normale Gefäße. Der Wachstumsfaktor VEGF (vascular epithelial growth factor, auch VPF – vascular permeability factor - genannt) spielt eine wichtige Rolle in der Induktion von Tumorangiogenese und Permeabilitätszunahme von Gefäßen. So wirkt VEGF 50000 mal so stark wie Histamin auf die Gefäßpermeabilität (Senger et al., 1990) und stimuliert direkt Endothelzellwachstum und Angiogenese (Conn et al., 1990). Am ausgeprägtesten ist die Tumorangiogenese in der Randzone des Tumors, im Zentrum herrschen speziell bei fortgeschrittenen Stadien invasiv duktaler Karzinome Nekrosen und Fibrosen vor (Bässler, 1997). Des weiteren zeigen mehrere Studien eine relative Vergrößerung des Extrazellularraums in malignen Tumoren der Mamma und einen erhöhten hydrostatischen Druck im Verhältnis zum umliegenden Mammagewebe (Boucher and Jain, 1992; Less et al., 1992).

### **1.1.2.3. Histologische Einteilung maligner Tumoren**

Histologisch werden die Mammakarzinome in invasive und nicht invasive Formen unterteilt. Nichtinvasive Karzinome sind das duktale Carcinoma in situ (DCIS), welches in den Duktuli lokalisiert ist und das lobuläre Carcinoma in situ (LCIS), welches in den Drüsenläppchen

wächst. Zahlreiche duktale Carcinoma in situ weisen bereits eine Mikroinvasion auf, so daß die Grenzen zu den invasiven Karzinomformen fließend sind (Lagios et al., 1982). Es lassen sich je nach Wachstumsformen verschiedene Subtypen unterscheiden, wobei das DCIS vom Komedotyp die höchste Übergangsrate in ein invasives Karzinom zeigt (Bässler, 1997). Die Hauptgruppen der invasiven Karzinome sind das von den Epithelien der Milchgänge ausgehende invasiv duktale Karzinom mit 60-70% der infiltrierend wachsenden bösartigen Tumoren und das von den Azini der Lobuli ausgehende invasiv lobuläre Karzinom mit bis zu 20%, die auch klinisch die größte Bedeutung haben. Des weiteren lassen sich noch weitere Formen von invasiven Karzinomen nennen, denen die bessere Prognose, geringere Häufigkeit und Auftreten meist in der Postmenopause gemein sind: medulläres, muzinöses, papilläres und tubuläres Karzinom. Mischtypen, insbesondere mit invasiv duktalem Karzinomen kommen vor. Alle anderen Malignome wie das adenoid-zystische Karzinom, das Cystosarkoma phylloides, das primäre Lymphom der Mamma aber auch verschiedene maligne mesenchymale Neoplasien sind sehr selten. Als besondere Manifestation des Mammakarzinoms muß das inflammatorische Karzinom genannt werden, welches durch seine Charakteristika: Erythem, diffuses Wachstum und lymphangische Karzinose der Haut eine Mastitis nachahmen kann. Tumoren anderer Organe wie das Ovarialkarzinom, das Bronchialkarzinom oder das maligne Melanom können in die Brust metastasieren (Bässler, 1997).

### **1.1.3. Diagnostik**

#### **1.1.3.1. Röntgen-Mammographie**

Für die Diagnostik des Mammakarzinoms haben klinische Untersuchung und Mammographie die größte Bedeutung. In fraglichen Fällen werden andere bildgebende Verfahren eingesetzt um die entdeckte Läsion näher zu differenzieren. Die klinische Untersuchung besteht aus Inspektion und Palpation, wobei die axillären und supraaxillären Lymphknoten in die Untersuchung einbezogen werden müssen. In Deutschland werden so durch die Patientin selbst oder den behandelnden Arzt die meisten Tumoren entdeckt (Schleicher und Ammon, 1998).

Die Mammographie ist das wichtigste bildgebende Verfahren in der Mammadiagnostik. Bei guten technischen Voraussetzungen und Erfahrung des Untersuchers liefert sie gute Ergebnisse mit einer Sensitivität zwischen 54 und 58% bei Frauen unter 40 und 81 und 94%

bei Frauen über 65 (Kerlikowske et al., 1996; Rosenberg et al., 1998). Als ein großer Vorteil besonders in der Entdeckung von in situ Karzinomen wird vor allem die Darstellung von Mikrokalk genannt. Ca. 20-30% der invasiven und bis zu 80% der nichtinvasiven Karzinome erzeugen polymorphe, in Gruppen angeordnete suspekte Mikrokalzifikationen, ein Karzinom mit Mikrokalk ist in etwa 70% nicht invasiv (Hermann et al., 1988; Healey et al., 1989). Die Unterschiede in der Sensitivität ergeben sich aus der abnehmenden Parenchymdichte bei älteren Frauen. Eine eingeschränkte Aussagekraft ergibt sich in Patientinnen mit strahlendichten Brüsten (zumeist junge Frauen mit dichtem Drüsengewebe) oder der Identifizierung karzinomsuspekter Areale bei ausgeprägten mastopathischen Veränderungen und postoperativen Vernarbungen, wobei die Sensitivität um 10-29 % sinkt (Rosenberg et al., 1998). Bei Implantatträgerinnen ist die Sensitivität der Röntgen-Mammographie bei der Entdeckung von Karzinomen im Vergleich zur MR-Mammographie geringer. Ebenso kann die Integrität der Implantate in der Mammographie unzureichend beurteilt werden (Boné et al., 1995; Heinig et al., 1997).

**Technik:** Es werden Röntgenaufnahmen in zwei Ebenen unter Verwendung von empfindlichen Film-Folien-Systemen und Streustrahlenrastern angefertigt. Die Röhrenspannung liegt mit 30 kV im niedrigen Bereich um einen guten Weichteilkontrast zu gewährleisten. Damit erhöht sich allerdings der Anteil der Streustrahlung und somit auch die Strahlenbelastung, so daß die untersuchte Mamma möglichst komprimiert werden muß.

Für das Screening ist die Mammographie bislang die einzig anerkannte Methode. Tabar et al. beschrieben 1985 bei 162.981 Frauen eine Reduktion der Mortalität an Brustkrebs um 31% und eine Reduktion der Karzinome der Stufen T2 und höher um 25% in der Gruppe der eingeladenen Frauen im Vergleich zur Gruppe der nicht eingeladenen Frauen (Tabar et al., 1985). Eine Übersicht über schwedische, randomisierte Screening Studien mit Röntgenmammographie bei 282.777 Frauen erbrachte eine Reduktion der Mortalität an Brustkrebs um 24% (Nystrom et al., 1993).

Die Meinungen zum positiven Einfluß des Mammographie-Screenings divergieren. Gotzsche und Olson wiesen auf Fehler in der Randomisierung einiger der obengenannten Studien hin, die die Ergebnisse in Frage stellen (Gotsche und Olsen, 2000). Mittlerweile sind jedoch zumindest die schwedischen Studien als in ihren Ergebnissen richtig bestätigt worden (Nystrom et al., 2002).

### **1.1.3.2. Ultraschall**

Die Rolle der Ultraschalluntersuchung liegt vornehmlich in der Zusatzuntersuchung Röntgenmammographisch entdeckter Verdichtungen mit dem Ziel der verbesserten Unterscheidung zwischen gutartigen und bösartigen Läsionen (Zonderland, 2000). Dichtes Gewebe bei Mastopathie und junges Alter der Patientin stellen ebenfalls eine Indikation dar, da das Gewebe weniger strahlendurchlässig und damit in der Mammographie schwerer beurteilbar ist. In Involutionsbrüsten ist die Anwendung der Sonographie seltener notwendig, das Mammogramm kann meist ausreichend beurteilt werden. (Saarenmaa et al., 2001). Besonders gut lassen sich Zysten von soliden Herden abgrenzen. Zusatzinformationen zur genauen Lokalisation und Ausdehnung des Tumors dienen der Stadieneinteilung und damit der Therapieplanung. (Meden et al., 1995). Präoperativ kann der Herd markiert oder während der Biopsie aufgefunden werden. Für die engmaschige Kontrolle nicht sicher suspekter Herdbefunde ist der Ultraschall aufgrund seiner breiten Verfügbarkeit und der fehlenden Strahlenbelastung gut geeignet. In einer Studie von Cilotti et al. zeigte sich allerdings eine erheblich höhere Sensitivität für Ultraschalluntersuchungen in Kenntnis des Mammographiebefundes im Vergleich zu Untersuchungen ohne Mammographie (Cilotti et al., 1997). Für das Brustkrebs-Screening wird die Ultraschalluntersuchung nicht empfohlen, da unter anderem die Sensitivität mit abnehmender Herdgröße stark absinkt (Teh und Wilson, 1998).

### **1.1.3.3. MR-Mammographie (MRM)**

Die MR-Mammographie gilt derzeit als das sensitivste Verfahren zur Erkennung von Brustkrebs ab einer Größe von 3mm. Für invasive Karzinome beträgt die Sensitivität zwischen 90 - 100%. (Kaiser, 1990; Heywang-Köbrunner, 1992; Harms et al., 1993; Fobben et al., 1995; Orel et al., 1995) In zahlreichen Studien der letzten 18 Jahre hat sich die MR-Mammographie zwecks Diagnose, Differentialdiagnose und präoperativem Staging des Mammakarzinoms bewährt und etabliert. Ein besonderer Vorteil ist neben der Darstellung der Morphologie die Darstellung der Gefäßversorgung des Tumors mittels Kontrastmittel und die verbesserte Möglichkeit der Diagnose einer Multifokalität.

### 1.1.3.3.1. Durch Studien belegte Indikationen für eine MRM

- **präoperatives Staging:** Mammographie und Ultraschall unterschätzen signifikant die Tumorgroße (Boetes et al., 1995). Mehrere Studien zeigten, daß die kontrastmittelunterstützte MR-Mammographie die genaueste Einschätzung der Tumorgroße liefert (Harms et al., 1993; Boetes et al., 1995). Multizentrität beziehungsweise Multifokalität können ebenfalls in der MR-Mammographie besser gesehen werden. Je nach Studie wird die Sensitivität für Multifokalität beziehungsweise -zentrität zwischen 12,5% für die Röntgenmammographie und 87,5% für die MRM (Oellinger et al., 1993) und 66% für die Röntgenmammographie und 89% für die MR-Mammographie (Krämer et al., 1997) angegeben.
- **Frauen mit unbekanntem Primärtumor (CUP-Syndrom):** Bei dieser Indikation variiert die Sensitivität der Röntgenmammographie zwischen 0 und 56% (Solin, 1991), während die MR-Mammographie Sensitivitäten zwischen 75-100% bei einer Spezifität zwischen 50-67% erbringt (Heywang-Köbrunner und Beck, 1995; Porter et al., 1995; van Die et al., 1996; Morris et al., 1996)
- **Implantateinlage bei Zustand nach Tumoroperation:** Die Sensitivität für die Erkennung von Rezidiven beziehungsweise neuen Tumoren steigert sich nach zusätzlicher Anwendung der MRM von 56-86% auf 94-100% (Boné et al., 1995; Heinig et al., 1997), da das Implantat strahlendicht ist.
- **Status nach Brusterhaltender Therapie bei Mammakarzinom:** Da sich im Mammogramm unter Umständen ein Tumorrezidiv nicht von einer Narbe abhebt, ist die MR-Mammographie nach Operationen, auch mit nachfolgender Bestrahlung, zur Differentialdiagnose zwischen Fibrose und Tumor in schwer zu beurteilenden Fällen geeignet. Dies gilt für symptomatische (Lewis-Jones et al., 1991; Dao et al., 1993; Gilles et al., 1993; Heywang et al., 1993), als auch für asymptomatische Patientinnen (Heywang, 1995; Schulz-Wendtland et al., 1997).
- **Monitoring einer neoadjuvanten Chemotherapie:** Klinische Untersuchung im Zusammenspiel mit Sonographie und Mammographie überschätzen oft die Größe des Resttumors nach präoperativer Chemotherapie und nekrotisches beziehungsweise

fibrotisches Gewebe kann unzureichend von aktivem Tumor abgegrenzt werden. Die MRM scheint die Größe des verbleibenden Tumors besser abzugrenzen und erkennt Therapieversager (Non-Responders) anhand der Form der Kontrastmittelanreicherung (Gilles et al., 1994; Knopp et al., 1994; Wurdinger et al., 1997).

Die MR-Mammographie wird nicht angeraten bei jungen, asymptomatischen Patientinnen mit dichtem Drüsengewebe, da hier Adenoseherde und Fibroadenome etwa 100 mal häufiger sind als Karzinome. In solchen Fällen würde die hohe Sensitivität der MRM zu einer Vielzahl von unklaren Befunden führen, welche weiter beobachtet oder histologisch aufgearbeitet werden müßten (Viehweg et al., 1998).

#### **1.1.3.3.2. Geschichte und Prinzip der MRM**

Das Prinzip der „nuclear magnetic resonance“ wurde bereits 1946 entdeckt (Bloch et al., 1946; Purcell et al., 1946). Der MR-Tomograph erzeugt mit einem supraleitenden Magneten ein statisches Magnetfeld. Elemente mit ungerader Kernladungszahl - in der klinischen Anwendung ist nur das Wasserstoff-Atom von Bedeutung – verfügen über einen als Kernspin bezeichneten Eigendrehimpuls, wobei ein magnetisches Moment entsteht. Bei Anlegen des äußeren, statischen Magnetfeldes entsteht ein Summationsmoment, das in Richtung des Hauptfeldes (z-Achse) zeigt. Ein eingestrahltes magnetisches Wechselfeld führt über Energieübertragung (Resonanz) zur Auslenkung des Summationsmoments aus der z-Achse. Die Rückführung in den ursprünglichen Zustand nach Beendigung des Auslenkungsimpulses führt zur Energieabgabe, welche gemessen werden kann. Es ergeben sich T1 (längs) und T2 (quer) Relaxationszeit. Die Ortskodierung wird durch 3 orthogonal zueinanderstehende Gradientenfelder ermöglicht, welche das Hauptfeld während der Messung nacheinander überlagern. Aus den gemessenen Informationen für jede Schicht werden über Fourier-Transformation im Computer Bilder errechnet.

Anfang der Siebziger Jahre entdeckten Damadian et al. (Damadian et al., 1973), daß sich Tumorgewebe im MRT aufgrund von unterschiedlichen Relaxationszeiten von gesundem Gewebe abgrenzen läßt. Mansfield et al. bestätigten diese Ergebnisse für die Brust bei Untersuchungen an frisch entnommenem Operationsmaterial (Mansfield et al., 1979). Die Bildgebung im menschlichen Körper wurde jedoch erst durch Anwendung von lokalen Gradientenfeldern möglich (Lauterbur, 1973). Erste Erfahrungen von in vivo

Untersuchungen der Brust an Ganzkörper MR-Tomographen brachten zunächst relativ unbefriedigende Ergebnisse aufgrund eines schlechten Signal-Rausch-Verhältnisses (Ross et al., 1982; el Yousef et al., 1983, 1984).

Ab 1983 wurden spezielle Mamma-Oberflächenspulen entwickelt, wobei bis 1986 nur Einzelbrust-Spulen zur Verfügung standen (Kaiser, 1985; Stelling et al., 1985). Die Untersuchung erfolgte nach den ersten enttäuschenden Versuchen in Rückenlage konsequent nur noch in Bauchlage, um die Bewegungsartefakte und Atmungsartefakte zu minimieren. Die bis dahin verfügbaren Spinecho- und Inversion Recovery- Aufnahmen erlaubten jedoch nicht in allen Fällen eine sichere Erkennung und Differenzierung von kleinen Läsionen, obgleich der Vorteil einer Darstellbarkeit in dünnen Schichten in einer beliebigen Orientierung mit einem variablen Weichteilkontrast ohne Röntgenexposition bereits damals erkennbar war. Malignitätskriterien wurden der Röntgenmammographie entliehen und beschränkten sich auf die Morphologie der Läsion, wobei irreguläre Struktur und Infiltrationszeichen als suspekt bezeichnet wurden. (Heywang et al., 1985; Kaiser, 1985; Kaiser und Zeitler, 1986a, 1986b). Ein wesentlicher Fortschritt war die Entwicklung und Einführung des MR-Kontrastmittels Gadolinium-DTPA (Weinmann et al., 1984). In Anlehnung an computertomographische Ergebnisse mit jodhaltigen Röntgenkontrastmitteln und radioaktiver Jodaufnahme in der Brust (Eskin et al., 1974; Chang et al., 1978) konnten kontrastmittelunterstützte MR-Mammographien durchgeführt werden (Heywang et al., 1986). Bei den verwendeten Kontrastmitteldosen von 0,2 mmol/kg KG zeigte sich zwar eine Kontrastmittelaufnahme maligner Läsionen, welche sich jedoch nur unzureichend von mastopathischen Proliferationsherden und Normalgewebe abgrenzen ließen. Nach der Einführung von schnellen Gradientenecho-Sequenzen (Haase et al., 1986) wurden die ersten dynamischen Untersuchungen durch repetitive Messungen der gleichen Schichten vor und in kurzen Zeitabständen nach der Kontrastmittelinjektion gemessen (Kaiser und Zeitler, 1987). Die dadurch erzielbare bessere Unterscheidbarkeit zwischen benignen und malignen Läsionen war jedoch wissenschaftlich lange umstritten (Heywang et al., 1989). Die nachfolgende Entwicklung einer Mamma-Doppelspule (Kaiser und Kess, 1989) ermöglichte die routinemäßige Messung beider Mammae einer Patientin in einem einzigen Untersuchungsgang mit einem guten Signal-Rausch-Verhältnis (Kaiser, 1990).

Anschließend erfolgte eine Evaluierungsphase der dynamischen Techniken mit unterschiedlichen Meßsequenzen und Kontrastmitteldosen. Diese Resultate wurden überwiegend in Europa gemessen. Ab 1991 berichteten auch amerikanische Arbeitsgruppen

über die kontrastmittelunterstützte MR-Mammographie; dabei wurden überwiegend fettgesättigte Sequenzen (Harms et al., 1993; Orel, 1996) mit Einzelspulentechnik eingesetzt, die sich jedoch in Europa kaum durchgesetzt haben. Die große Vielfalt der Meßmethoden führt immer noch zu uneinheitlichen Ergebnissen in der Forschung und Meinungen über die Wertigkeit der MR-Mammographie (Kaiser, 1996), wobei besonders die hohen Kosten und die relativ geringe Spezifität der Untersuchung je nach Indikationsstellung kritisiert werden.

#### **1.1.3.3.3. Kontrastmittel und kinetische Malignomzeichen in der MRM**

Die dynamische MR-Mammographie unter Verwendung von paramagnetischen Kontrastmitteln (Gadolinium-DTPA) basiert auf der Annahme, daß die Angiogenese von malignen Tumoren zu einer frühen Anreicherung des Kontrastmittels führt (Kaiser, 1990), welche rasch ein Plateau erreicht oder aufgrund der Existenz von arteriovenösen Shunts auswäscht (Wash-out). Erhöhte Gefäßpermeabilität und vergrößerter Extrazellularraum im Inneren eines solchen Tumors tragen zu diesem Phänomen möglicherweise bei (Lykke und Cummings, 1969; Samejima und Yamazaki, 1988; Stomper et al., 1997). Die dadurch hervorgerufenen Signalintensitätsveränderungen werden gemessen und über die Zeit aufgetragen. Anhand der Kurvenverläufe kann die Dignität einer gefundenen Läsion bestimmt werden. So zeigen die meisten benignen Veränderungen einen langsam progredienten Signalanstieg, während Karzinome zu einem Anteil von etwa 80-90% einen raschen Signalanstieg in den ersten 2 Minuten zeigen, welcher von einem Plateau oder gar Wash-out gefolgt ist. Bei letzterem Kurvenverlauf spricht man auch von „Cancer-corner“ der Kurve (Abb. 2) (Kaiser, 1994).

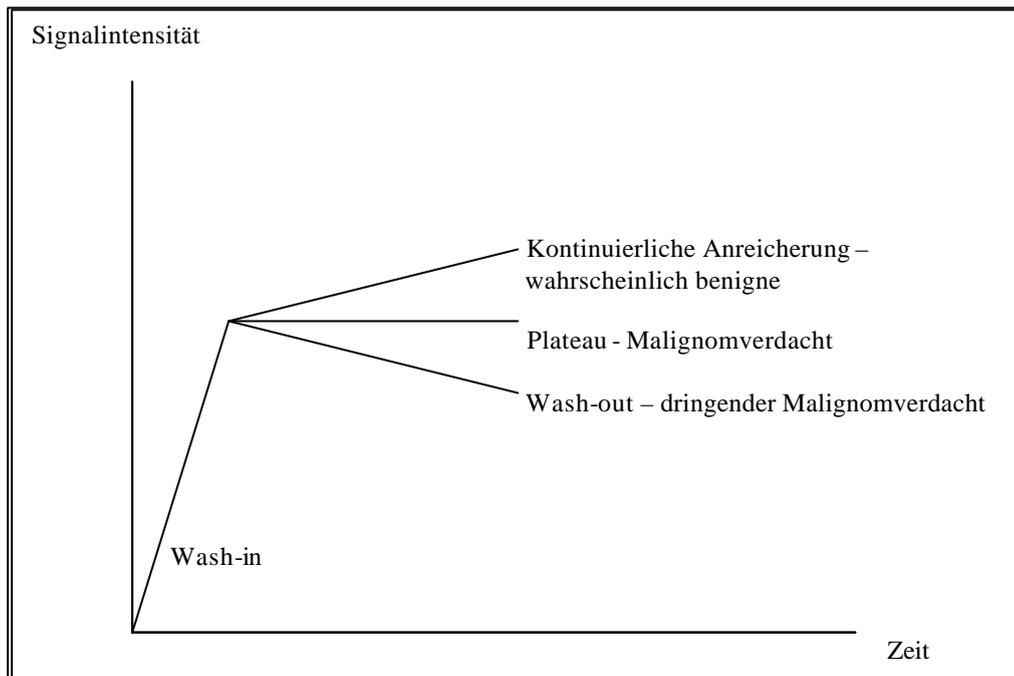


Abb. 2: Signalintensitäts-Zeit-Kurve (nach Kaiser, 1994)

Allerdings gibt es hier Ausnahmen. Fibroadenome zeigen zu einem Anteil von etwa 20% ebenfalls ein karzinomtypisches Verhalten in der dynamischen MRM (Fischer et al., 1993), was die Differentialdiagnose zu Karzinomen erschwert. Flickinger fand Fibroadenome mit höherem KM-Enhancement als Karzinome (Flickinger et al., 1992). Auch Papillome zeigen zu einem Anteil von 76% ein karzinomtypisches Kontrastmittelverhalten mit Plateau oder Wash-out (Schlotzer, 2002). In einer Studie von Heywang et al. fanden sich 5-10% langsam und verzögert Kontrastmittelaufnehmende Karzinome (Heywang-Köbrunner et al., 1994). Eine Arbeit von Kuhl et al. bestätigte die Überschneidung der Anreicherungsmuster über die Zeit. So wurden bei 91% der Karzinome Plateau oder Wash-out gemessen, während 17% der benignen Herde ebenfalls diese Zeichen zeigten (Kuhl et al., 1999). Fischer definierte ein rasches peripheres Enhancement zusammen mit einem verzögerten oder fehlenden zentralen Enhancement (hier der Kürze halber als zentripetales Enhancement bezeichnet) als malignomtypisch, mit der Begründung der zentralen Tumorfibrose beziehungsweise Nekrose (Fischer et al., 1993). Zahlreiche Veröffentlichungen arbeiteten den Zusammenhang zwischen histologischer Mikrogefäßdichte und dem Kontrastmittelverhalten in der dynamischen MRM heraus. Buadu et al. beschrieben eine Korrelation zwischen steilem Kurvenverlauf der Kontrastmittelanreicherung über die Zeit und der Gefäßdichte und zeigten einen Zusammenhang zwischen randständiger Kontrastmittelanreicherung und dort verstärkter Gefäßdichte (Buadu et al., 1996). Stomper et al. bestätigten den Zusammenhang zwischen Gefäßdichte und der Amplitude der Kontrastmittelanreicherung, konnten einen solchen aber

nicht für den Verlauf der Kontrastmittelintensität über die Zeit wie Plateau oder Wash-out finden. Sie postulierten, daß neben der Gefäßdichte noch hämodynamische Faktoren und kapilläre Permeabilität und Transportprozesse zur Erklärung des Kontrastmittelverhaltens in der MRM herangezogen werden müßten (Stomper et al., 1997). Eine Arbeit des gleichen Jahres fand einen Zusammenhang zwischen der Höhe der Kontrastmittelanreicherung von Tumoren in gemessenen Regions of Interest (ROI) und dem Tumorgrading beziehungsweise dem Lymphknotenstatus (Mussurakis et al., 1997). Weind et al. fanden keine signifikanten Unterschiede zwischen der Gefäßdichte von benignen und malignen Tumoren, allerdings zeigten 79% der Karzinome eine größere periphere Gefäßdichte als Fibroadenome mit 16% (Weind et al. 1998). 2000 stellte eine Forschungsgruppe signifikante Zusammenhänge zwischen peripheren Anreicherungsmustern und der peripheren Gefäßdichte und VEGF-Expression, sowie dem Tumorgrading und fibrosierenden Prozessen fest (Matsubayashi et al., 2000).

Trotz aller genannten malignomverdächtigen Beurteilungskriterien in der dynamischen MR-Mammographie und der Einbeziehung der Morphologie einer gefundenen Läsion bleibt die Differentialdiagnose benigner oder maligner Läsionen unsicher. Die im Zweifelsfall zugunsten eines Malignomverdachts fallende diagnostische Entscheidung führt zu der bekannten und oft kritisierten relativ niedrigen Spezifität der MR-Mammographie, welche je nach Studie mit zwischen 37% (Harms et al., 1993) und 97% angegeben wird (Fischer et al., 1993; Mussurakis et al., 1995; Sinha et al., 1997; Liu PF et al., 1998).

## **1.2. Definition des Blooming und Ziele der Arbeit**

Blooming beschreibt die zunehmende Unschärfe der Außenkontur eines rasch Kontrastmittel aufnehmenden und zu Beginn scharf berandeten Herdes über einen Zeitraum von 7 Minuten nach Bolusinjektion des Kontrastmittels.

Bereits 2000 wurde das Blooming Zeichen im gedruckten Abstract eines Vortrags anlässlich des 13th European Congress of Radiology in Wien erwähnt (Lemberg et al., 2000).

In einer Arbeit von Matsubayashi et al. wird ein verzögertes peripheres Randenhancement beschrieben, welches dem hier definierten Blooming zwar nicht gleicht, aber eine vergleichbare Häufigkeit zeigt (Matsubayashi et al., 2000). Fallzahlen und Ansatz der Arbeit sind von unserer Studie verschieden.

Nicht vereinbar mit der hier beschriebenen Definition des Blooming ist die Beschreibung des in Fibroadenomen vorkommenden zentrifugalen Anreicherungsmusters mit Blooming durch Kuhl (Kuhl, 2000).

Dies ist die erste Arbeit, die sich mit der diagnostischen Wertigkeit des Blooming Zeichens in der MRM befaßt und diese an einer großen Fallzahl beschreibt.

**In dieser Arbeit wurden folgende Fragestellungen untersucht:**

- 1) Welchen Einfluß hat das Blooming Zeichen auf die MRM Diagnostik? Kann es Sensitivität, Spezifität, positiven und negativen prädiktiven Wert und die Genauigkeit beeinflussen?
- 2) Sind histologisch unterschiedliche Tumoren mit unterschiedlichen Häufigkeiten von Blooming assoziiert?
- 3) Lassen sich verschiedene histologische Prognosefaktoren wie das Grading und das TNM – Stadium unterschiedlichen Häufigkeiten des Blooming zuordnen und läßt sich so die Malignität eines gefundenen Tumors besser einschätzen?
- 4) Erleichtert das Blooming Zeichen die Differentialdiagnose zwischen invasivem Karzinom ohne beziehungsweise invasivem Karzinom mit nichtinvasiver Komponente (DCIS, LCIS)?
- 5) Welche histologische Ursache könnte das Blooming Zeichen erklären?
- 6) Beeinflußt eine Hormonsubstitutionstherapie das Auftreten des Blooming Zeichens?

Die nachfolgenden Abbildungen zeigen ein Beispiel für das Blooming Zeichen (Abb. 3-6).

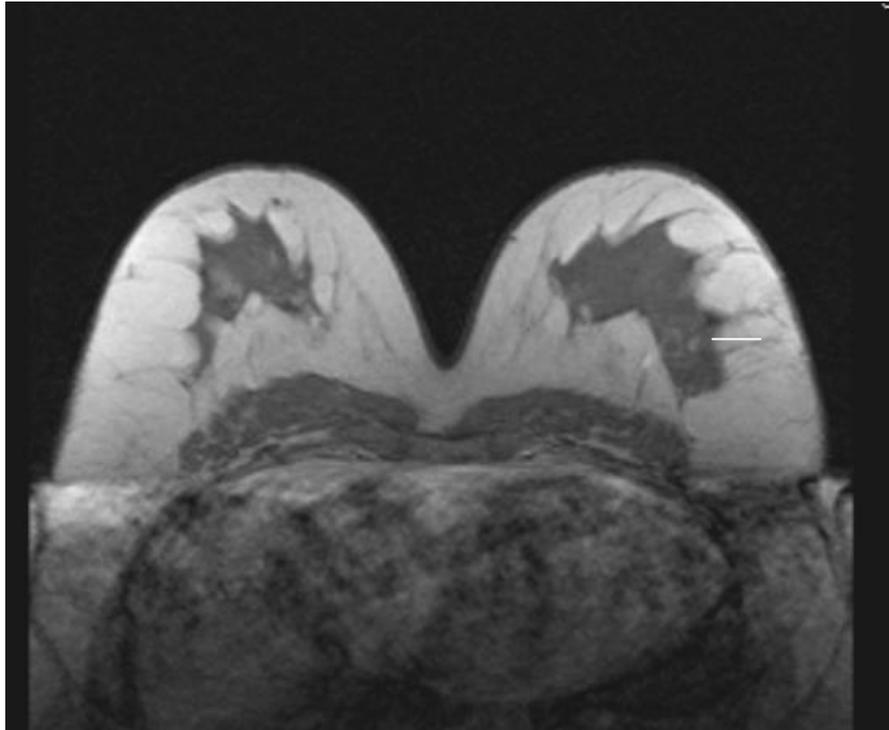


Abb. 3: Invasiv duktales Karzinom G2 mit Blooming und Wash-out, Nativ

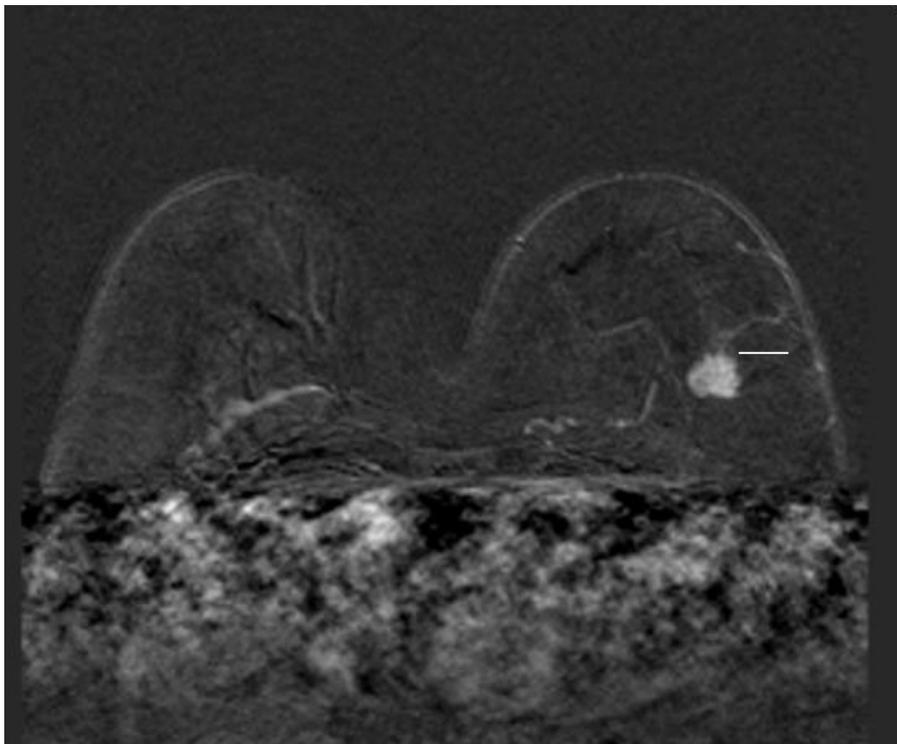


Abb. 4: Invasiv duktales Karzinom G2 mit Blooming und Wash-out,  
1 min Postkontrast

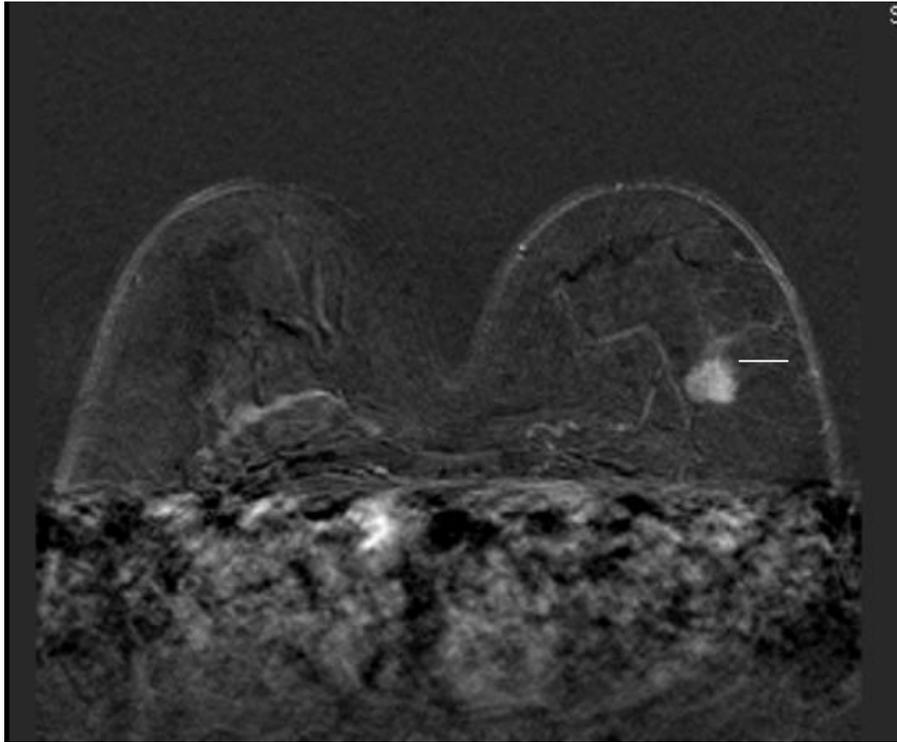


Abb. 5: Invasiv duktales Karzinom G2 mit Blooming und Wash-out,  
2 min Postkontrast

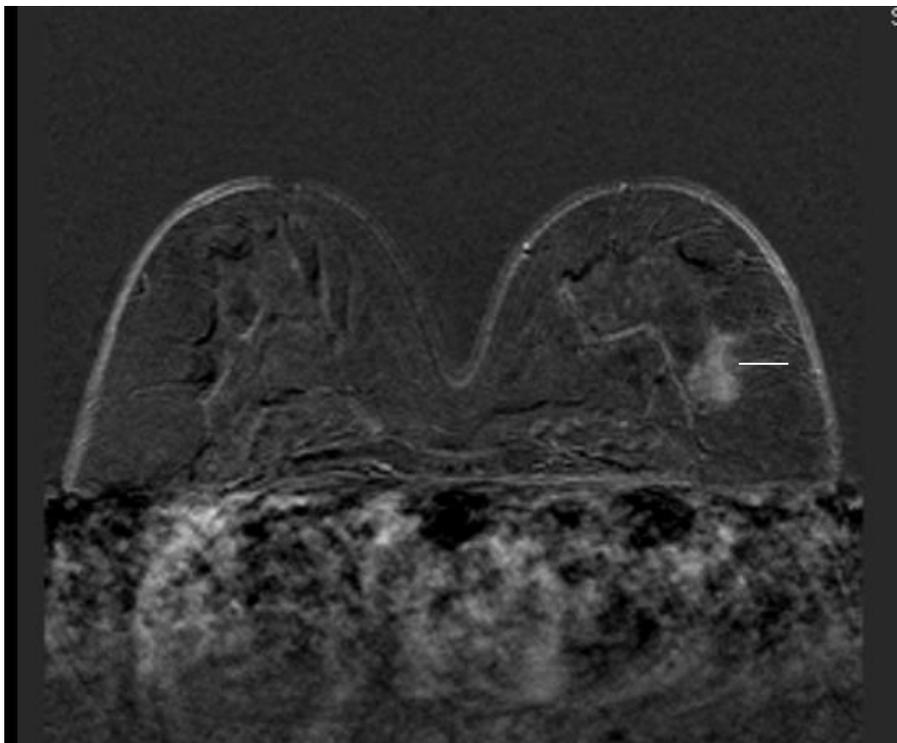


Abb. 6: Invasiv duktales Karzinom G2 mit Blooming und Wash-out,  
8 min Postkontrast

## **2. Material und Methoden**

### **2.1. Untersuchte Patientinnen**

Im Zeitraum vom 22. Dezember 1994 bis zum 31. Dezember 2001 fanden insgesamt 3583 MR-Mammographien am Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie (IDIR) der Friedrich-Schiller-Universität Jena (FSU) statt. Die untersuchten Patientinnen kamen aus allen Teilen Deutschlands sowie dem Ausland. Um möglichst zuverlässige Daten zu Operation, Histologie und nachgehender Fürsorge zu gewährleisten, befaßte sich diese Studie ausschließlich mit den Patientinnen der Universitätsfrauenklinik Jena (UFK). Die retrograde Analyse der Patientendaten war für 1035 Patientinnen möglich, die in diese Studie aufgenommen wurden. Ihr Alter lag zwischen 15 und 87 Jahren, das Durchschnittsalter betrug  $54,3 \pm 13,1$ , der Median 49,9 Jahre.

Der MR-Untersuchung vorausgegangen war ein verdächtiger oder fraglicher Befund in einer oder mehreren der drei Untersuchungsmethoden klinische Untersuchung, Mammographie und Mamma-Sonographie. Weitere Indikationen für die MR-Mammographie (MRM) waren Untersuchungen im Rahmen der Tumornachsorge, insbesondere bei Rezidivverdacht, Schmerzen und pathologischer Mamillensekretion, Kontrolle von Implantaten und Vorsorge bei Patientinnen mit familienanamnestischem Hinweis auf genetische Prädisposition. 133 Patientinnen erhielten vor der MRM eine Stanzbiopsie. Die Untersuchung lieferte in Fällen mit gesicherter Malignität Informationen zu genauer Lokalisation und Ausdehnung sowie bezüglich Multifokalität, Multizentrität und/oder Bilateralität des Karzinoms. Ergab die Stanzbiopsie einen gutartigen Befund, so diente die MRM dem Tumorausschluß.

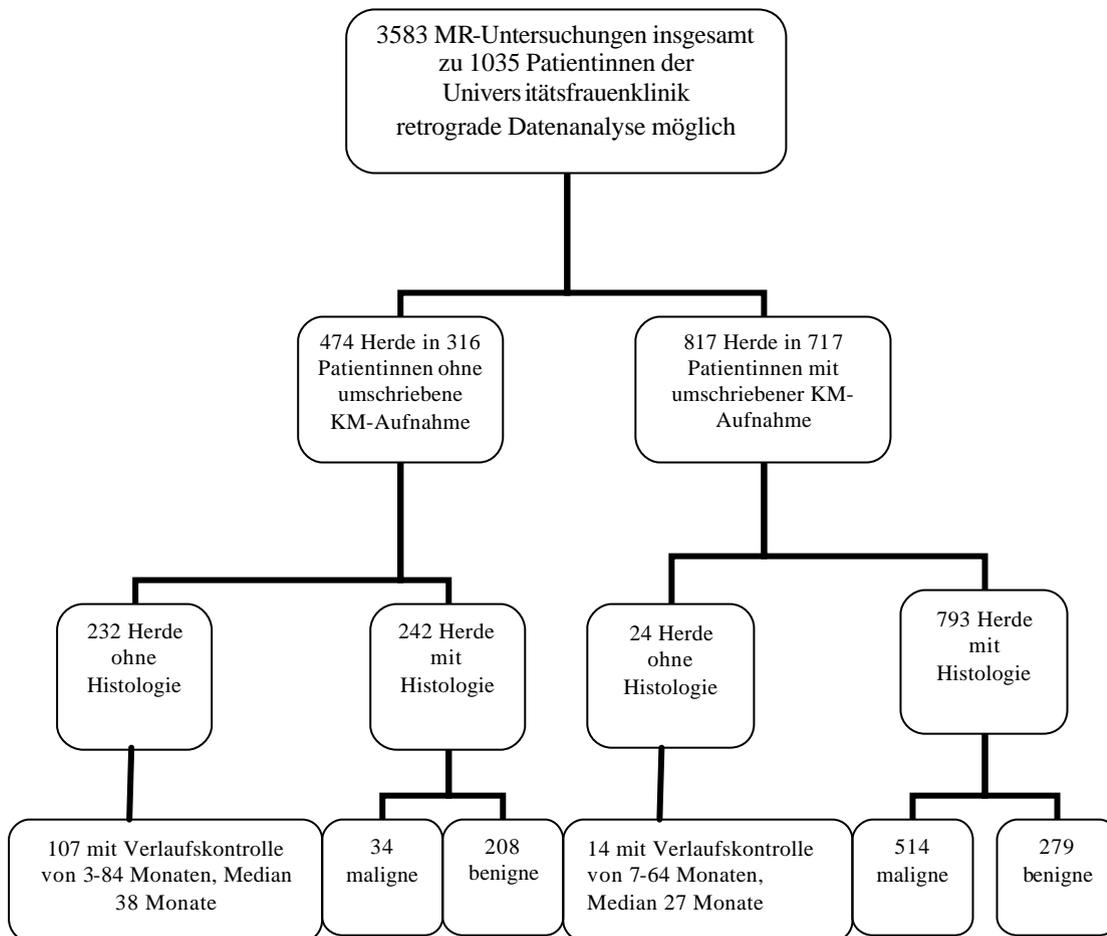


Abb. 7: Aufteilung der in die Studie eingeschlossenen Frauen

893 der 1035 Studienteilnehmerinnen unterzogen sich Operationen in der Universitätsfrauenklinik (UFK), wobei 1035 Herde exstirpiert wurden. Bei nicht palpablen Herden fand eine Drahtmarkierung zur Lokalisation statt, bei mammographisch sichtbarem suspektem Mikrokalk erfolgte zusätzlich eine Präparateradiographie. Die histologische Aufarbeitung erfolgte am Institut für Pathologie der FSU Jena. 548 Herde zeigten eine maligne, 487 Herde eine benigne Histologie.

Blooming konnte ausschließlich bei den Untersuchungen beurteilt werden, die in der retrograden Analyse einen Kontrastmittel anreichernden Herd zeigten, der sich schematisch nach untenstehender Tabelle (Tab. 2) bewerten ließ. Es handelte sich um 817 Herde, von denen 793 operiert wurden. Von den operierten Herden waren 514 maligne und 279 benigne.

Zu 14 von 24 Untersuchungen ohne nachfolgende Operation ließ sich eine Verlaufskontrolle (VK) zwischen 7 und 64 Monaten, Median 27 Monate finden (Abb.7).

24 erhielten mindestens zwei MR-Untersuchungen vor der Operation, zwischen denen eine Kryotherapie oder neoadjuvante Chemotherapie stattfand. Die Untersuchung nach therapeutischem Eingriff wurde gesondert betrachtet.

Für 260 Herde, darunter 256 operiert und histologisch verifiziert ließen sich sicher Daten zu fehlender oder vorhandener Hormonsubstitution erheben, bei 89 dieser Untersuchungen erhielt die Patientin eine Hormonersatztherapie (Hormone Replacement Therapy - HRT), bei 71 weiteren Untersuchungen Schilddrüsenhormone. 11 standen unter dem Einfluß von sowohl Geschlechts- als auch Schilddrüsenhormonen. Bei 89 Untersuchungen war eine fehlende Hormontherapie ausdrücklich dokumentiert.

## **2.2. Histologische Verifikation der Befunde**

Die histologische Aufarbeitung der 1035 operierten Herde dieser Studie erfolgte in allen Fällen durch das Pathologische Institut der FSU Jena. Dafür wurde das Gewebepräparat alle 5 mm in 5 µm dicke Schichten geschnitten, fixiert und mittels Hämatoxylin-Eosin (HE) gefärbt. Bei Karzinomen wurden zusätzlich der prozentuale Anteil an Östrogen- bzw. Progesteronrezeptoren sowie der prozentuale Anteil von c-erb-B2-Onkogen exprimierenden Zellen immunhistochemisch ermittelt. Wenn möglich wurde für maligne Befunde die Tumorausdehnung anhand der TNM-Klassifikation der UICC (union internationale contre le cancer) und der Differenzierungsgrad als Grading (nach Bloom und Richardson, 1957) angegeben.

Die Zuordnung der Histologie zu den beschriebenen Herden während der Studie erfolgte aus der Übereinstimmung der Beschreibung der Operationslokalisation laut Operationsbericht und der Lokalisation im MR. Da eine enge Zusammenarbeit zwischen dem Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, Klinik für Frauenheilkunde und dem Institut für Pathologie im Rahmen eines Tumorboards stattfindet, waren die Untersucher geübt, Operationslokalisation und MR-Lokalisation in Übereinstimmung zu bringen. Herde, die sich nach Beschreibung nicht eindeutig histologisch zuordnen ließen, wurden aus der Studie

wieder entfernt, indem die Herdbeschreibung gelöscht wurde, sie fielen dann in die Gruppe der nicht umschrieben anreichernden Herde (Abb.7).

Der Übersichtlichkeit und der systematischen Auswertung halber wurden die histologischen Befunde in Gruppen eingeteilt.

Dies waren für die benignen Histologien: Fibroadenome, Phylloides tumoren, Papillome, radiäre Narben, Mastitiden, Galaktophoritiden, atypische duktale Hyperplasien (ADH) und sonstige mastopathische Proliferationsherde. In letztere Gruppe fielen Fibrosen, (sklerosierende) Adenosen, nicht atypische Epithelhyperplasien, Zysten sowie Mischtypen dieser Befunde. Papillome, Papillomatosen und radiäre Narben, welche als kleine Nebenfunde neben obigen Proliferationsherden beschrieben wurden, fielen aufgrund ihres nicht sicheren Anteils an der Bildgebung in der MRM ebenfalls in diese Kategorie.

Die malignen Histologien wurden in invasive und nichtinvasive Karzinome unterteilt.

Karzinome in situ wurden in duktale Carcinoma in situ (DCIS), lobuläre Carcinoma in situ (LCIS) und Mischtypen dieser beiden eingeteilt. Darüber hinaus wurde eine Gruppe von gutartigen Histologien mit histologisch beschriebenem Übergang in Malignität in diese Kategorie eingeteilt.

Die Gruppe der invasiven Karzinome enthielt: invasiv duktale, invasiv lobuläre, gemischt invasiv duktale und lobuläre, invasiv papilläre, medulläre, muzinöse, Mischtypen, inflammatorische und degenerierte (nach Kryotherapie) beziehungsweise großteils undifferenzierte Karzinome. Drei Metastasen extramammärer Primärtumoren gingen ebenfalls in diese Gruppe ein.

### **2.3. Mammographie**

Vor der MR-Untersuchung vorhandene Röntgen-Mammographien der Patientinnen wurden größtenteils (ca.60%) in der Abteilung Mammographie des Instituts für Interventionelle und Diagnostische Radiologie (IDIR) der FSU Jena angefertigt. Als Mammographiegeräte kamen zum Einsatz ein Senograph DMR (General Electric, Buc, Frankreich) und ein Mammo-Diagnost UC (Philips, Eindhoven, Niederlande). Die Aufnahmen wurden in schrägem und kraniokaudalem Strahlengang aufgenommen und mittels Film-Folien-Systemen (MIN-R) auf DII bzw. M 2000 Mammographiefilmen (Kodak, Windsor, Colorado, USA) dargestellt. Die Beurteilung erfolgte durch ärztliche Mitarbeiter des IDIR. Die übrigen Mammographien (ca. 40%) wurden in auswärtigen Kliniken und Praxen angefertigt und beurteilt.

## **2.4. Sonographie**

Die der MRM vorausgegangenen Ultraschalluntersuchungen der Mamma wurden sowohl durch Ärzte der UFK und des IDIR der FSU Jena (Ca. 80%) als auch durch Ärzte auswärtiger Kliniken und Praxen vorgenommen (Ca. 20%). Bei den Untersuchungen im IDIR wurde ein Sono Line Versa Pro (Siemens, Erlangen, Deutschland) mit 7,5MHz-Schallkopf sowie ein ATL HDI 5000 (Philips, Eindhoven, Niederlande) mit 5 bis 12 MHz-Schallkopf verwendet.

## **2.5. MR-Mammographie (MRM)**

### **2.5.1. Anamnese und Untersuchungstechnik:**

Neben aktuellen Beschwerden und deren Verlauf wurde die Patientin in der Anamnese über frühere Erkrankungen und Operationen, insbesondere gynäkologischer Art befragt. Informationen zu Medikamenteneinnahme und Zyklusphase, Zahl und Verlauf von Schwangerschaften wurden ebenso wie Onkologische Erkrankungen bei nahen Verwandten erfaßt. Nach Erhebung der Anamnese wurde die Patientin über die Untersuchung, deren Risiken und Kontrastmittelnebenwirkungen aufgeklärt, wobei sie während des gesamten Gespräches die Möglichkeit zu eigenen Fragen bekam. Nach klinischer Untersuchung und Entkleidung des Oberkörpers erhielt die Patientin einen intravenösen Zugang, welcher auf intravasale Lage geprüft und fixiert wurde. Die Kanüle zur Kontrastmittelinjektion sollte möglichst kubital liegen, war dies nicht möglich wurde sie in einer Vene des Handrückens plaziert. Während der Untersuchung lag die Patientin auf dem Bauch, die Mamma fiel möglichst ohne deformiert oder komprimiert zu werden in die Doppelspule. Wichtig war die symmetrische Lage für die spätere Lokalisation des suspekten Herdes in Bezug zur Mamille. Die Patientin wurde darauf hingewiesen, daß es für eine optimale Bildgebung wesentlich ist, still zu liegen. Des weiteren wurde ihr die Lautstärke der Untersuchung erklärt und für Notfälle die Möglichkeit der Kommunikation mit dem Personal im Kontrollraum mitgeteilt um Unsicherheit und damit verbundene Bewegungsartefakte möglichst auszuschließen. Für alle Untersuchungen wurde derselbe MR-Tomograph bei gleichen Meßbedingungen verwendet.

### 2.5.2. MR-Tomograph

Die MR-Mammographien wurden an einem Gyroscan S15 ACSII (Philips, Eindhoven, Niederlande) Gerät bei einer Feldstärke von 1,5 Tesla im Routinebetrieb angefertigt, wobei eine handelsübliche Mamma-Oberflächenspule der Firma Philips mit Sende- und Empfangsfunktion und automatischer Abstimmung zum Einsatz kam.

Die Bedienkonsole im Kontrollraum ermöglichte die Planung und Durchführung der Untersuchung und die Auswertung der Bilder. Anschließend wurden diese auf MR-Filme belichtet und auf magneto-optischen Speichermedien (MODs) archiviert.

### 2.5.3. Meßprotokoll

Die Untersuchung dauerte zwischen 25 und 30 Minuten und ließ sich in 5 Schritte einteilen. Die Tabelle veranschaulicht das Meßprotokoll (Tab. 1):

1. Zur Überprüfung der korrekten Lagerung der Patientin und der Lage der Mammæ in der Mamma Oberflächenspule wurde eine einfache Spin-Echo-Sequenz als „localizer“ gemessen (Repetitionszeit - TR 121ms; Echozeit - TE 13 ms; Flipwinkel 90°; Schichtdicke 5 mm; Lücke zwischen den Schichten - Gap - 3mm; Matrix 179x256 Pixel; Field of view - FOV - 450 mm).
2. Die nachfolgende 2D-Gradientenecho-Sequenz in koronarer Orientierung diente der Planung und Vorbereitung der dynamischen Sequenz. Die Meßparameter waren: TR 97 ms; TE 5.0 ms; Flipwinkel 80°; Matrix 205x 256 Pixel; Schichtdicke 4 mm; Gap 0,4 mm; FOV 350 mm
3. Die Dynamik, als 2D-Fast Field Echo (FFE)-Sequenz gemessen, hatte die Parameter TR 96 ms, TE 5.0 ms und Flipwinkel 80°. Je Serie wurden 24 transversale Schichten mit 4 mm Schichtdicke und 0,4 mm Gap gemessen. Die graphische Matrix bestand aus 256x256 Pixel bei einem FOV von 350 mm. Die räumliche Auflösung betrug 1,25 mm in der Bildebene (x-y-Richtung). Auf die anfängliche Nativserie folgten die 7 Messungen der Dynamik, nachdem von Hand oder maschinell 0,1 mmol/kg Gd-DTPA (Gadolinium-Diethylentriaminpentaacetat, Magnevist®, Schering, Berlin) als Bolus gespritzt und mit 20—30 ml physiologischer NaCl-Lösung nachgespült wurde. 20 sec. nach Beendigung der Injektion fand die erste Kontrastmittelmessung statt. Zwischen den einzelnen dynamischen Messungen lag ein Abstand von je 60 Sekunden.

4. Entsprechend der koronaren Messung vor Kontrastmittelgabe (siehe 2.) wurde nun 10 min nach Kontrastmittelgabe eine Gradientenecho-Sequenz mit 2D-Datenakquisition in koronarer Orientierung durchgeführt (Parameter: TR 97 ms; TE 5.0 ms; Flipwinkel 80°; Matrix 205x 256 Pixel; Schichtdicke 4mm; Gap 0,4mm; FOV 350 mm).
5. Um solide Herde von Zysten und Ödemzonen abzugrenzen erfolgte unter Reduktion der Matrix auf 193 x 256 Pixel abschließend eine T2-gewichtete Spin-Echo-Sequenz mit TR 4000ms, TE 300 ms, Flipwinkel 90° und 4 mm Schichtdicke.

Tabelle 1: Tabellarische Zusammenfassung des Meßprotokolls

		Orientierung	TR (ms)	TE (ms)	Flipwinkel (°)	Schichtdicke (mm)	Gap (mm)	Field of view (mm)	Anzahl Schichten	Matrix (Pixel)
T1	SE	transversal	121	13	90	5	3	450	5	179x256
T1	FFE	Coronar	96	5	80	4	0,4	350	24	205x256
T1	FFE*	transversal	97	5	80	4	0,4	350	24	256x256
T1	FFE	Coronar	96	5	80	4	0,4	350	24	205x256
T2	TSE	transversal	4000	300	90	4	0,4	350	24	193x256

#### 2.5.4. Bildauswertung, Befunderstellung und Malignitätskriterien

Die Auswertung und Befundung der MR-Aufnahmen erfolgte routinemäßig im Konsens zweier erfahrener Untersucher, unmittelbar im Anschluß an die Untersuchung. Die im Computer errechneten Subtraktionsaufnahmen wurden dabei meist zum schnelleren Auffinden verdächtiger Herde verwendet und die suspekten Herde anschließend an den Originalaufnahmen bewertet. Dieses Procedere ermöglichte einerseits die rasche Lokalisation verdächtiger Läsionen und verhinderte andererseits Bewertungsfehler durch Bewegungsartefakte. Kontrastmittel anreichernde Herde wurden durch sogenannte ROI's (Regions of interest) markiert und das Kontrastmittelverhalten mittels einer Software des Geräteherstellers als Signalintensitäts-Zeit-Kurve dargestellt. Die Beurteilung erfolgte nach definierten Kriterien für Malignität, um eine höhere Objektivität und Reproduzierbarkeit der Auswertung zu ermöglichen. Die Malignitätskriterien bestanden bis 1998 fast ausschließlich aus dynamischen Daten:

- ein initialer Signalanstieg von mindestens 90% innerhalb der ersten 90 sec. (Wash-in)

- eine anschließende Plateauphase oder Wash-out –Phänomen (siehe Abb.8).
- nach 1998 wurde auch ein unilaterales Anreicherungsmuster als malignomverdächtig gewertet

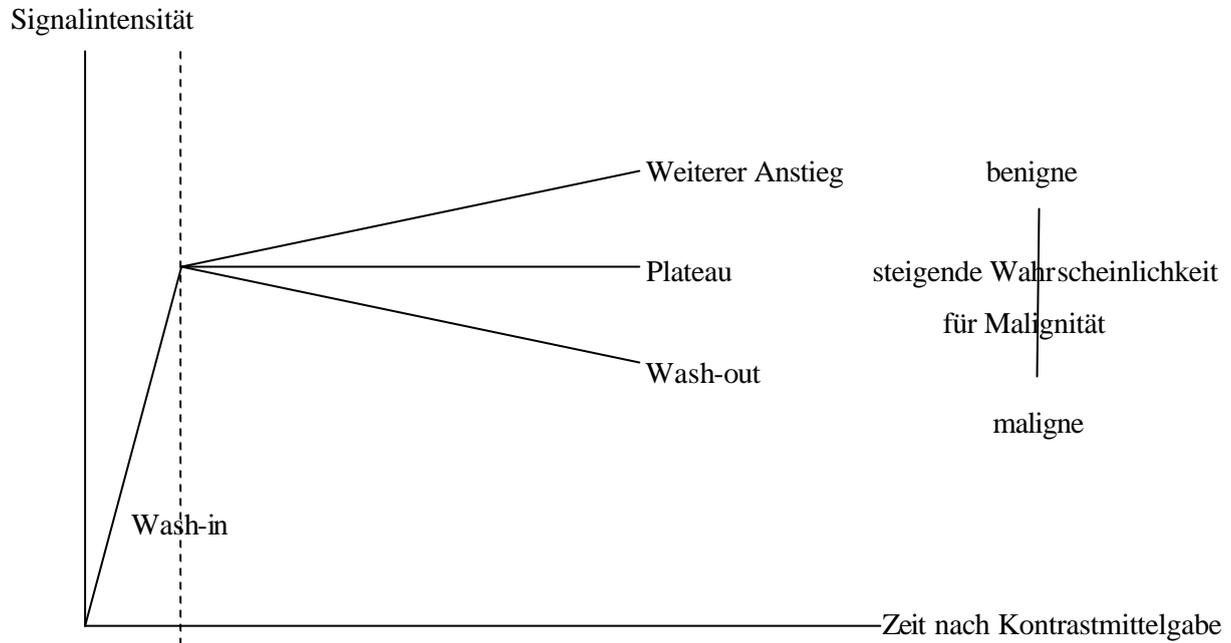


Abb. 8: unterschiedliche Verlaufsformen von Signalintensitäts-Zeit-Kurven nach rascher initialer Kontrastmittelanreicherung als Zeichen für Malignität, die gestrichelte Linie unterteilt die frühe von der späten Kontrastmittelanreicherungsphase (nach Kaiser 1994)

Morphologische Malignitätskriterien waren

- unscharfer Rand
- zunehmend auch eine hypointense Darstellung des Herdes im T2-gewichteten Bild

Im Rahmen dieser Studie wurden die vorhandenen Untersuchungen rein visuell am Alternator retrospektiv ausgewertet und schematisch beschrieben. Die Reihenfolge der Untersuchungen unterlag dem Zufall. Die Auswertung erfolgte in Kenntnis klinischer Angaben sowie vorhandener Mammographie- und/oder Sonographiebefunde. Erst nach Abschluß der Herdbeschreibung und Bewertung erhielten die Untersucher Informationen über histologische Diagnose, damaligen MR-Befund und klinischen Verlauf. Damit wurde die Studie als Blindstudie konzipiert. Insgesamt waren 2 Untersucher mit diagnostischer Erfahrung in der MR-Mammographie beteiligt. Die Auswertung und Beschreibung fand im Konsens statt.

Die verschiedenen Kriterien zur schematischen Beschreibung der einzelnen Herde zeigt die Tabelle (Tab. 2), in der Abbildung (Abb. 9) sind unterschiedliche Kontrastmittelanreicherungsmuster veranschaulicht.

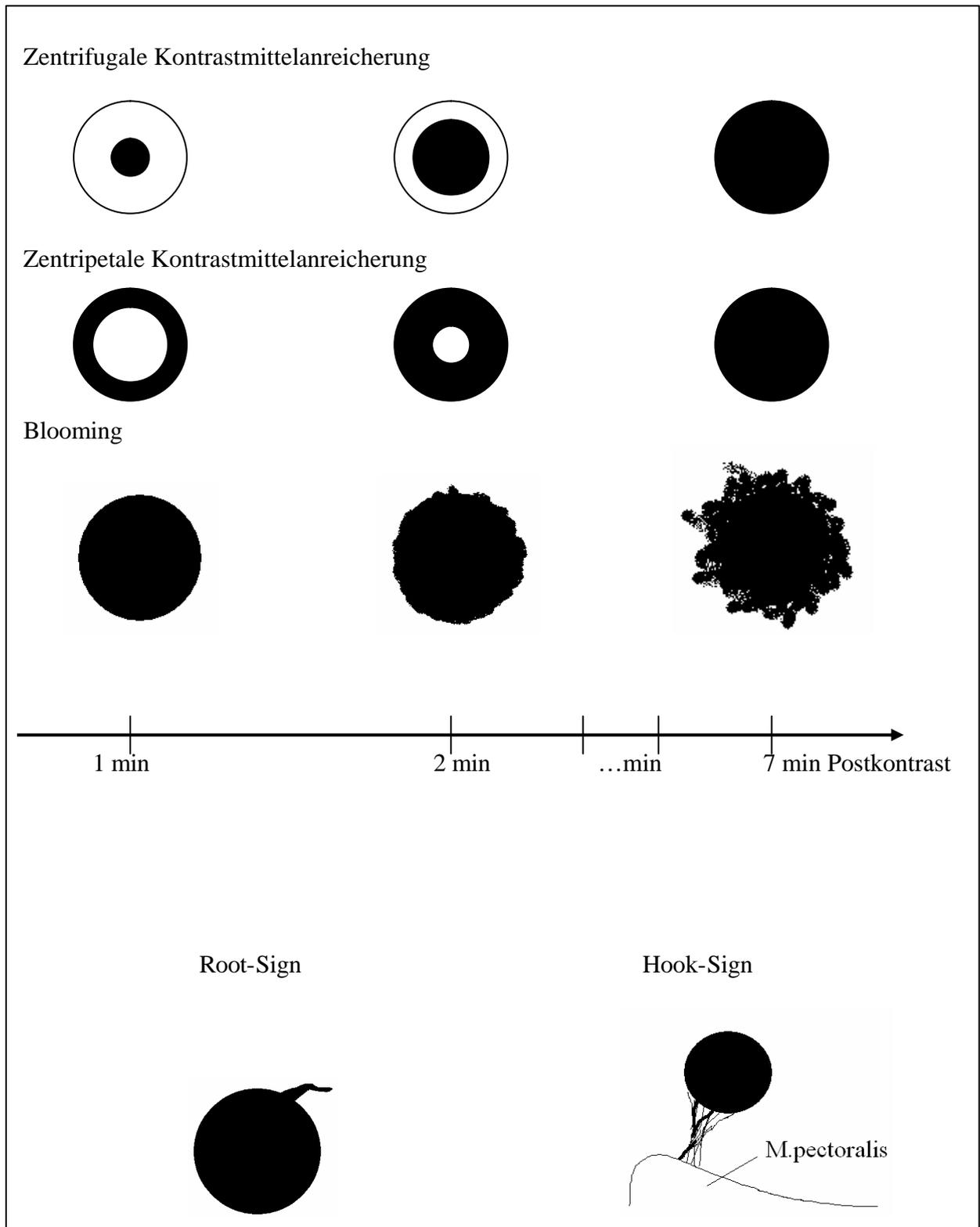


Abb.9: Schematische Darstellung verschiedener Kontrastmittelanreicherungsmuster

Tabelle. 2: Kriterien zur schematischen Beschreibung der Herdbefunde

<b>T1-gewichtetes Bild, Nativ</b>	<b>T1-gewichtetes Bild, Kinetik</b>	<b>T2-gewichtetes Bild</b>
<p><i>Randstruktur:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- glatt</li> <li>- unscharf</li> </ul>	<p>Kontrastmittelanreicherung:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- homogen</li> <li>- inhomogen</li> <li>- zentrifugal</li> <li>- zentripetal</li> <li>- segmental</li> </ul>	<p><i>Signalintensität (im Vergleich zum Drüsenparenchym):</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- hyperintens (heller)</li> <li>- hypointens (gleich bis dunkler)</li> <li>- außen hypo-, innen hyperintens</li> <li>- innen hypo-, außen hyperintens</li> </ul>
<p><i>Morphologie:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- rund</li> <li>- linear</li> <li>- lobuliert</li> <li>- irregulär</li> <li>- sternförmig</li> <li>- retikulär</li> </ul>	<p>Zeitlicher Verlauf der Signalintensität:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Wash-in mit weiterem Anstieg</li> <li>- Plateau</li> <li>- Wash-out</li> </ul>	<p><i>Ödem (Lagebeziehung zum beschriebenen Herd):</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- keines</li> <li>- perifokal</li> <li>- diffus</li> </ul>
<p><i>Binnenstruktur:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- homogen</li> <li>- inhomogen</li> </ul>	<p>Blooming (progrediente Unschärfe der in den frühen Postkontrastaufnahmen scharfen Randstruktur)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- vorhanden</li> <li>- nicht vorhanden</li> </ul>	<p><i>Ödem (falls vorhanden):</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- unilateral</li> <li>- bilateral</li> </ul>
<p><i>Septen:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- keine</li> <li>- KM-anreichernd</li> <li>- Kein KM-anreichernd</li> </ul>		<p><i>Root-sign (Herd hat Ausläufer in die Umgebung):</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Vorhanden</li> <li>- nicht vorhanden</li> </ul>
<p><i>Signalintensität (im Vergleich zum Drüsenparenchym):</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- hyperintens</li> <li>- isointens</li> <li>- hypointens</li> </ul>		<p><i>Hook-sign (Herd besitzt Ausläufer in den M.pectoralis):</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- vorhanden</li> <li>- nicht vorhanden</li> </ul>

<i>Ausrichtung zur Mamille:</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>- nicht beurteilbar</li> <li>- längs zur Mamille</li> <li>- quer zur Mamille</li> </ul>		<i>Lymphknoten:</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>- keine sichtbar</li> <li>- kleiner als 1 cm</li> <li>- größer als 1 cm</li> </ul>
<i>Herdgröße ( in mm)</i>		

## 2.6. Datenauswertung und Statistik

Datenerfassung und Auswertung erfolgten mit Excel und SPSS, für die statistische Auswertung wurde der Chi-Quadrat Test berechnet.

Bei erwarteten Häufigkeiten über 5 kam der Likelihood-Quotient, bei erwarteten Häufigkeiten unter 5 der exakte Test nach Fischer zur Anwendung.

Der Test diente der Überprüfung scheinbarer Unterschiede in der Häufigkeit des Blooming bei verschiedenen Merkmalen. Die Nullhypothese  $H_0$  besagte immer, daß die gefundenen Unterschiede nur zufällig zustande kamen und sich die beiden Merkmale bezüglich des Blooming Zeichens nicht voneinander unterschieden. Bei P-Werten kleiner oder gleich 0,05 konnte  $H_0$  zugunsten der Alternativhypothese  $H_1$  abgelehnt werden, der Unterschied wurde mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit  $\alpha = 5\%$  als signifikant, also nicht zufallsbedingt angesehen.

Folgende Formeln dienten der Berechnung von Sensitivität, Spezifität, positivem und negativem Vorhersagewert, sowie der Genauigkeit (positiv und negativ in den Formeln bezieht sich auf Vorhandensein beziehungsweise Fehlen des Blooming Zeichens, welches als malignomtypisch angenommen wird):

### Abkürzungen:

- RP: richtig positiv
- RN: richtig negativ
- FP: falsch positiv
- FN: falsch negativ

**Sensitivität:  $RP/(RP+FN)$**

**Spezifität:  $RN/(RN+FP)$**

**Positiver Vorhersagewert:  $RP/(RP+FP)$**

**Negativer Vorhersagewert:  $RN/(RN+FN)$**

**Genauigkeit:  $(RP+RN)/(RP+RN+FP+FN)$**

**Konfidenzintervalle für relative Häufigkeiten** wurden mittels folgender Formel berechnet:

$$(g_u, g_o) = (rh_n(A) \pm u_{1-a/2} * \sqrt{\frac{rh_n(A)(1-rh_n(A))}{n}}$$

wobei  $g_u$  die untere,  $g_o$  die obere Grenze des Intervalls und  $rh_n(A)$  die relative Häufigkeit des Auftretens von A bei der Anzahl der Realisierungen n ist. Bei einem angenommenem Schätzfehler a von 5% ergibt sich für  $u_{0,975}$  der Wert 1,96 aus der Quantiltafel der Standardnormalverteilung.

### 3. Ergebnisse und Auswertung

#### 3.1. Diagnostische Wertigkeit des Blooming Zeichens

Tabelle 3: Häufigkeit des Blooming Zeichens

			Blooming		Gesamt
			kein blooming	blooming	
Histologie	benigne	Anzahl	238	41	279
		% Zeilen	85,3%	14,7%	100,0%
		% Spalten	52,8%	11,2%	34,1%
	maligne	Anzahl	190	324	514
		% Zeilen	37,0%	63,0%	100,0%
		% Spalten	42,1%	88,5%	62,9%
	keine Histologie	Anzahl	23	1	24
		% Zeilen	95,8%	4,2%	100,0%
		% Spalten	5,1%	,3%	2,9%
Gesamt	Anzahl	451	366	817	
	% Zeilen	55,2%	44,8%	100,0%	
	% Spalten	100,0%	100,0%	100,0%	

In der dynamischen MRM fanden sich 817 abgegrenzte Herde, bei denen sich ein Blooming Effekt evaluieren ließ. Von diesen wurden 793 operiert, 24 erhielten eine Verlaufskontrolle (VK) von mindestens 6, maximal 70, durchschnittlich 35,7 Monaten (2,98a). Die histologische Aufarbeitung ergab 514 maligne und 279 gutartige Herde (Tab. 3). Von den bösartigen Herden besaßen 63% (324) ein Blooming Zeichen, welches die gutartigen zu 14,7% (41) zeigten. Ein nichtoperierter Herd mit einer Verlaufskontrolle von lediglich 8 Monaten wies ein Blooming auf. Der Unterschied im Blooming zwischen benigner und maligner Histologie erwies sich mittels Chi-Quadrat Test als Hochsignifikant, der p-Wert war  $p < 0,001$ .

Von den 366 Herden mit Blooming Zeichen zeigten 324 (88,5%) eine maligne, 41 (11,2%) eine benigne Histologie und 1 Herd wurde nicht operiert (0,3%). Die 451 Herde ohne Blooming teilten sich in 238 (52,8%) Gutartige und 190 (42,1%) Bösartige auf, 23 (5,1%) wurden nicht operiert. Damit ergeben sich - unter ausschließlicher Berücksichtigung der histologisch verifizierten Herde - eine Sensitivität für Blooming von 63%, eine Spezifität von 85,3%, ein positiver prädiktiver Wert von 88,8% und ein negativer prädiktiver Wert von 55,6%. Die Genauigkeit errechnet sich mit 70,9%.

### 3.2. Histologische Parameter und Blooming

#### 3.2.1. Benigne Herde

Tabelle 4: Häufigkeiten des Blooming bei gutartigen Histologien

			Blooming		Gesamt
			kein blooming	blooming	
Histo	Fibroadenom	Anzahl	82	4	86
		% Zeilen	95,3%	4,7%	100,0%
		% Spalten	34,5%	9,8%	30,8%
	Phylloides	Anzahl	19	2	21
		% Zeilen	90,5%	9,5%	100,0%
		% Spalten	8,0%	4,9%	7,5%
	Papillom	Anzahl	27	11	38
		% Zeilen	71,1%	28,9%	100,0%
		% Spalten	11,3%	26,8%	13,6%
	rad. Narbe	Anzahl	6	3	9
		% Zeilen	66,7%	33,3%	100,0%
		% Spalten	2,5%	7,3%	3,2%
	Mastitis	Anzahl	17	2	19
		% Zeilen	89,5%	10,5%	100,0%
		% Spalten	7,1%	4,9%	6,8%
	Galaktophoritis	Anzahl	3	1	4
		% Zeilen	75,0%	25,0%	100,0%
		% Spalten	1,3%	2,4%	1,4%
	ADH	Anzahl	2	1	3
		% Zeilen	66,7%	33,3%	100,0%
		% Spalten	,8%	2,4%	1,1%
	mastopath. Prol.	Anzahl	82	17	99
		% Zeilen	82,8%	17,2%	100,0%
		% Spalten	34,5%	41,5%	35,5%
Gesamt		Anzahl	238	41	279
		% Zeilen	85,3%	14,7%	100,0%
		% Spalten	100,0%	100,0%	100,0%

Bei der Betrachtung der einzelnen histologischen Gruppen (Tab. 4) fällt auf, daß Fibroadenome einen Anteil von 30,8% (86/279) an allen gutartigen Histologien haben, jedoch für sich nur in 4,7% (4/86) Blooming zeigen. Die am häufigsten aufgetretenen mastopathischen Proliferationsherde mit einem Anteil von 35,5% (99/279) an den gutartigen Histologien besitzen in 17,2% (17/99) ein Blooming. Einen untereinander vergleichbar häufigen Anteil an Befunden mit Blooming zeigen die Gruppen Phylloidentumor (9,5% - 2/21), Mastitis (10,5% - 2/19) und Galaktophoritis (25% - 1/4). Der Anteil der Papillome an

den gutartigen Herden beträgt 13,6% (38/279). Sie besitzen in 28,9% (11/38) ein Blooming. Radiäre Narben sind zwar erheblich seltener, obwohl sie mit 33,3% (3/9) ähnlich häufig wie Papillome ein Blooming zeigen. Die selten aufgetretene atypische duktale Hyperplasie (ADH) zeigte in einem von drei Fällen ein Blooming.

Die 41 benignen Herde mit falsch positivem Blooming Zeichen (Tab. 4) sind in 41,5% (17/41) mastopathische Proliferationsherde, in 26,8% (11/41) Papillome. Mastopathische Proliferationsherde und Papillome sind somit die häufigsten Herde mit falsch positivem Blooming, sie machen gemeinsam fast 70% dieser Gruppe aus. Auffällig ist der Anteil der Papillome an den falsch positiven, da sie erheblich seltener als mastopathische Proliferationsherde sind. Der Rest der 41 benignen Herde mit Blooming Zeichen teilt sich in 4 Fibroadenome (9,8%), 2 Phylloidestumoren (4,9%), 3 radiäre Narben (7,3%), 2 Mastitiden (4,9%), 1 Galaktophoritis (2,4%) und 1 atypische duktale Hyperplasie (ADH - 2,4%) auf. Hier machen Fibroadenome allein aufgrund ihrer Häufigkeit den größten Teil aus. Radiäre Narben, die fast genauso oft Blooming zeigen, sind erheblich seltener. Mastitiden und Phylloidestumoren spielen trotz ihrer relativen Häufigkeit nur eine geringe Rolle bei falsch positiven Blooming Befunden. Galaktophoritis und atypische duktale Hyperplasie (ADH) sind aufgrund ihrer Seltenheit für falsch positives Blooming in dieser Studie kaum von Bedeutung.

Zusammenfassend machen Papillome und mastopathische Proliferationsherde den größten Anteil der falsch positiven Herde mit Blooming Zeichen aus, die Mastopathie aufgrund ihrer relativen Häufigkeit, die selteneren Papillome aufgrund des häufigen Auftretens von Blooming innerhalb ihrer Gruppe.

### 3.2.2. Maligne Herde

#### 3.2.2.1. Karzinome allgemein

Tabelle 5: Häufigkeiten des Blooming Zeichens bei malignen Herden

			Blooming		Gesamt
			kein blooming	blooming	
Ca	Ca ohne Cis	Anzahl	88	159	247
		%	35,6%	64,4%	100,0%
	Ca mit Cis	Anzahl	64	132	196
		%	32,7%	67,3%	100,0%
	reines Cis	Anzahl	38	33	71
		%	53,5%	46,5%	100,0%
Gesamt	Anzahl	190	324	514	
	%	37,0%	63,0%	100,0%	

Die 514 malignen Herde unterteilten sich in 71 nichtinvasive (DCIS, LCIS) und 443 invasive Karzinome (Tab. 5). Von den invasiven Karzinomen hatten 196 (44,2%) einen Anteil Carcinoma in situ, während 247 (55,8%) nur invasive Anteile aufwiesen. Die nichtinvasiven Karzinome zeigten in 33 Fällen (46,5%) ein positives Blooming Zeichen, die rein invasiven in 159 Fällen (64,4%) und die Karzinome mit nichtinvasiven Anteilen in 132 Fällen (67,3%). Der Unterschied im Blooming zwischen Karzinomen mit oder ohne begleitenden nichtinvasiven Anteil konnte statistisch nicht als signifikant gesichert werden ( $p=0,290$ ).

### 3.2.2.2. Nichtinvasive Karzinome (Carcinoma in situ)

Tabelle 6: Häufigkeiten des Blooming bei nichtinvasiven Karzinomgruppen

			Blooming		Gesamt
			kein Blooming	Blooming	
CIS	DCIS	Anzahl	20	28	48
		%	41,7%	58,3%	100,0%
	LCIS	Anzahl	5		5
		%	100,0%		100,0%
	DCIS+LCIS	Anzahl	3	3	6
		%	50,0%	50,0%	100,0%
	benigne mit LCIS	Anzahl	1		1
		%	100,0%		100,0%
	benigne mit DCIS	Anzahl	9	2	11
		%	81,8%	18,2%	100,0%
Gesamt	Anzahl	38	33	71	
	%	53,5%	46,5%	100,0%	

Die 71 nichtinvasiven Karzinome teilten sich wie folgt auf: 48 DCIS, 5 LCIS und 6 gemischt lobuläre und duktales Cis (Tab. 6). Außerdem fanden sich 12 Herde mit benigner Histologie und histologisch beschriebenem Übergang in Strukturen eines Cis. 28 (57,1%) der 49 DCIS Fälle zeigten Blooming, keiner der 5 LCIS Fälle und von den 6 Fällen mit gemischter Histologie zeigten 3 (50%) ein Blooming Zeichen. Von den benignen Herden mit Übergang in nichtinvasives Karzinom (Cis) zeigten 2 mit DCIS Anteilen Blooming (18,2%), das einzige LCIS dieser Gruppe zeigte kein Blooming.

Tabelle 7: Häufigkeiten des Blooming und Grading aller Carcinoma in situ

			Blooming		Gesamt
			kein Blooming	Blooming	
Grading	G unbekannt	Anzahl	5	4	9
		%	55,6%	44,4%	100,0%
	G1	Anzahl	13	8	21
		%	61,9%	38,1%	100,0%
	G2	Anzahl	11	9	20
		%	55,0%	45,0%	100,0%
	G3	Anzahl	9	12	21
		%	42,9%	57,1%	100,0%
	Gesamt	Anzahl	38	33	71
		%	53,5%	46,5%	100,0%

Mit aufsteigendem Grading der Cis ging ein verstärktes Blooming einher (Tab.7). So zeigten G1 Cis in 8 von 21 Fällen (38,1%), G2 Cis in 9 von 20 Fällen (45,0%) und G3 Cis in 12 von 21 Fällen (57,1%) Blooming. Dieser Unterschied fand sich auch zwischen high-Grade (G3) und non high-Grade (G1+G2) DCIS. Non high-grade DCIS hatten in 13 von 24 Fällen (54,2%), high-grade DCIS in 12 von 19 Fällen (63,2%) ein Blooming (Tab. 8).

Tabelle 8: Häufigkeiten des Blooming Zeichens bei non high-grade und high-grade DCIS

			Blooming		Gesamt
			kein Blooming	Blooming	
Grading DCIS	G unbekannt	Anzahl	2	3	5
		%	40,0%	60,0%	100,0%
	non high-grade	Anzahl	11	13	24
		%	45,8%	54,2%	100,0%
	high-grade	Anzahl	7	12	19
		%	36,8%	63,2%	100,0%
Gesamt	Anzahl	20	28	48	
	%	41,7%	58,3%	100,0%	

In der statistischen Auswertung konnte dieser Unterschied nicht als signifikant bestätigt werden, wobei der p-Wert  $p=0,344$  für die einseitige Fragestellung, ob high-grade DCIS häufiger Blooming zeigen als non high-grade DCIS betrug und  $p=0,150$  für den Unterschied zwischen G1 und G2 auf der einen und G3 auf der anderen Seite bei allen nichtinvasiven Karzinomen.

### 3.2.2.3. Invasive Karzinome: Histologische Untergruppen und Blooming

Tabelle 9: Häufigkeiten des Blooming bei histologischen Untergruppen invasiver Karzinome

			Blooming		Gesamt
			kein blooming	blooming	
Ca	inv.dukt.Ca	Anzahl	81	169	250
		%	32,4%	67,6%	100,0%
	inv.lob.Ca	Anzahl	38	50	88
		%	43,2%	56,8%	100,0%
	inv.dukt.+lob. Ca	Anzahl	8	12	20
		%	40,0%	60,0%	100,0%
	inv.tub.Ca	Anzahl	5	16	21
		%	23,8%	76,2%	100,0%
	inv.med.Ca	Anzahl	3	1	4
		%	75,0%	25,0%	100,0%
	inv.muc.Ca	Anzahl	1	1	2
		%	50,0%	50,0%	100,0%
	inv.pap.Ca	Anzahl	3	1	4
		%	75,0%	25,0%	100,0%
Mischtyp	Anzahl	6	27	33	
	%	18,2%	81,8%	100,0%	
inflammatorisch	Anzahl	1	8	9	
	%	11,1%	88,9%	100,0%	
MTS	Anzahl	2	1	3	
	%	66,7%	33,3%	100,0%	
Seltene/degenerierte Ca	Anzahl	4	5	9	
	%	44,4%	55,6%	100,0%	
Gesamt	Anzahl	152	291	443	
	%	34,3%	65,7%	100,0%	

Die 443 invasiven Karzinome unterteilten sich in 250 invasiv duktales, 88 invasiv lobuläres, 20 gemischt invasiv duktales und lobuläres, 21 invasiv tubuläres, 4 invasiv medulläres, 2 invasiv muzinöses, 4 invasiv papilläres, 9 inflammatorische und 9 degenerierte beziehungsweise undifferenzierte Karzinome (Tab. 9). Darüber hinaus fanden sich 33 Karzinome vom Mischtyp, sowie 3 Metastasen extramammärer Primärtumoren.

169 (67,6%) invasiv duktales Karzinome, 50 (56,8%) invasiv lobuläres Karzinome, 12 (60%) gemischt invasiv duktales und lobuläres Karzinome, 16 (76,2%) invasiv tubuläres Karzinome, 1 (25%) invasiv medulläres Karzinom, 1 (50%) invasiv muzinöses Karzinom, 1 (25%) invasiv papilläres Karzinom, 27 (81,8%) Karzinome vom Mischtyp, 8 (88,9%) inflammatorische

Karzinome, 1 (33,3%) Metastase und 5 (55,6%) undifferenzierte beziehungsweise degenerierte Karzinome zeigten Blooming.

Somit zeigten vor allem inflammatorische Karzinome, gefolgt von den Karzinomen vom Mischtyp, invasiv tubulären und invasiv duktales Karzinomen am häufigsten ein Blooming Zeichen.

### 3.2.2.4. Blooming bei inflammatorischen Karzinomen und Mastitiden

Tabelle 10: Auftreten von Blooming bei inflammatorischen Karzinomen und Mastitiden

			Blooming		Gesamt
			kein blooming	blooming	
Histologie	Mastitis	Anzahl	17	2	19
		%	89,5%	10,5%	100,0%
	inflammatorisches Ca	Anzahl	1	8	9
		%	11,1%	88,9%	100,0%
Gesamt		Anzahl	18	10	28
		%	64,3%	35,7%	100,0%

Mastitiden zeigten mit 10,5% (2/19) im Gegensatz zu inflammatorischen Karzinomen mit 88,9% (8/9) äußerst selten Blooming (Tab. 10). Die statistische Auswertung ergab eine hohe Signifikanz für diesen Unterschied, der p-Wert betrug  $p < 0,001$ .

### 3.2.2.5. Tumorausdehnung und Blooming

Tabelle 11: Häufigkeiten des Blooming Zeichens und Tumorausdehnung nach TNM

			Blooming		Gesamt
			kein blooming	blooming	
Tumorgroße	T1	Anzahl	99	193	292
		%	33,9%	66,1%	100,0%
	T2	Anzahl	37	82	119
		%	31,1%	68,9%	100,0%
	T3	Anzahl	6	8	14
		%	42,9%	57,1%	100,0%
	T4	Anzahl	8	7	15
		%	53,3%	46,7%	100,0%
Gesamt		Anzahl	150	290	440
		%	34,1%	65,9%	100,0%

Bei der Betrachtung des T-Stadiums von Karzinomen und den zugehörigen Häufigkeiten des Blooming Zeichens zeigte sich, daß 66,1% im T1- (193 von 292), 68,9% im T2- (82 von 119), 57,1% im T3- (8 von 14) und 46,7% im T4 (7 von 15) Blooming zeigten (Tab. 11).

### 3.2.2.6. Lymphknotenstatus und Blooming

Tabelle 12: Häufigkeiten des Blooming Zeichens und Lymphknotenstatus nach TNM

			Blooming		Gesamt
			kein blooming	blooming	
Lymphknotenstatus	pN0	Anzahl	93	157	250
		%	37,2%	62,8%	100,0%
	pN1	Anzahl	31	72	103
		%	30,1%	69,9%	100,0%
	pN2	Anzahl	3	7	10
		%	30,0%	70,0%	100,0%
	N unbekannt	Anzahl	24	53	77
		%	31,2%	68,8%	100,0%
Gesamt		Anzahl	151	289	440
		%	34,3%	65,7%	100,0%

Bei der Betrachtung des Lymphknotenstatus fiel eine Zunahme des Blooming bei positiven Lymphknoten auf (Tab. 12). Operierte Herde mit freien Lymphknoten (N0) zeigten in 62,8% (157 von 250) Blooming, operierte Herde mit beweglichen ipsilateralen axillären Lymphknoten mit Tumorbefall (N1) hingegen in 69,9% (72 von 103) und operierte Herde mit untereinander oder an anderen Strukturen befestigten ipsilateralen axillären Lymphknoten mit Tumorbefall (N2) in 70,0% (7 von 10). N3-Stadien traten im Patientenkollektiv nicht auf, zu 77 operierten malignen Herden ließ sich keine Informationen zum Lymphknotenstatus finden, sie zeigten Blooming in 68,8% (53 von 77).

Der Unterschied im Blooming zwischen positiven (N1 und N2) und negativen Lymphknoten (N0) zeigte sich in der statistischen Auswertung als nicht signifikant. Der p-Wert bei einseitiger Fragestellung betrug  $p=0,115$ .

### 3.2.2.7 Fernmetastasen und Blooming

Tabelle 13: Häufigkeiten des Blooming und Fernmetastasen nach TNM

			Blooming		Gesamt
			kein blooming	blooming	
Fernmetastasen	M0	Anzahl	63	129	192
		%	32,8%	67,2%	100,0%
	M1	Anzahl	5	9	14
		%	35,7%	64,3%	100,0%
	M unbekannt	Anzahl	83	151	234
		%	35,5%	64,5%	100,0%
Gesamt	Anzahl	151	289	440	
	%	34,3%	65,7%	100,0%	

Das Blooming Zeichen kam seltener bei Karzinomen mit Fernmetastasen als bei Karzinomen ohne Fernmetastasen vor (Tab. 13). Die Gruppe der Karzinome mit Fernmetastasen war zahlenmäßig recht klein, 9 von 14 Fällen zeigten Blooming (64,3%). Karzinome ohne Fernmetastasen zeigten in 129 von 192 Fällen (67,2%) Blooming, zu 234 Karzinomen war keine ausdrückliche Angabe zu Fernmetastasen zu eruieren, von diesen hatten 151 (64,5%) ein Blooming Zeichen. Die statistische Auswertung mit einem p-Wert von  $p=0,516$  zeigt, daß der gefundene Unterschied nicht signifikant ist.

### 3.2.2.8. Grading invasiver Karzinome und Blooming

Tabelle 14: Häufigkeiten des Blooming und Grading der invasiven Karzinome

			Blooming		Gesamt
			kein blooming	blooming	
Grading	G unbekannt/unbestimmbar	Anzahl	8	17	25
		%	32,0%	68,0%	100,0%
	G1	Anzahl	19	34	53
		%	35,8%	64,2%	100,0%
	G2	Anzahl	74	133	207
		%	35,7%	64,3%	100,0%
	G3	Anzahl	51	107	158
		%	32,3%	67,7%	100,0%
	Gesamt	Anzahl	152	291	443
		%	34,3%	65,7%	100,0%

Mit sinkendem Differenzierungsgrad der invasiven Karzinome zeigt sich eine leicht steigende Häufigkeit des Blooming Zeichens. Während sich die besser differenzierten Karzinome (G1 und G2) praktisch nicht im Anteil mit Blooming unterscheiden, findet sich Blooming häufiger bei schlecht differenzierten Malignomen (G3) (Tab.14). 34 von 53 (64,2) G1 Karzinomen haben ein Blooming, 133 von 207 (64,3%) G2 und 107 von 158 (67,7%) G3. 25 Karzinome hatten kein angegebenes (unbekannt) oder nicht bestimmbares (Gx) Grading, von diesen hatten 17 (68%) ein positives Blooming. Der Unterschied zwischen Karzinomen mit niedrigem und hohem Grading erwies sich im statistischen Test als nicht signifikant, der p-Wert betrug  $p=0,268$ .

Dagegen erwies sich der Unterschied zwischen hoch- (G3) und niedriggradigen (G1 + G2) Cis in der Umgebung invasiver Karzinome in Hinsicht auf das Blooming Zeichen als signifikant ( $p=0,048$ ). 39 von 66 (59,1%) der Herde mit umgebenden G1 oder G2 Cis zeigten ein Blooming, die Herde mit umgebendem G3 Cis in 30 von 39 Fällen (76,9%). Von den 91 Karzinomen mit umgebender nichtinvasiver Komponente, deren Grading unbekannt war, besaßen 63 (69,2%) ein Blooming (Tab. 15).

Tabelle 15: Blooming bei Karzinomen in Abhängigkeit des Gradings der nichtinvasiven Komponente

			Blooming		Gesamt
			kein Blooming	Blooming	
Grading der Cis-Komponente invasiver Karzinome	G unbekannt	Anzahl	28	63	91
		%	30,8%	69,2%	100,0%
	G1+G2	Anzahl	27	39	66
		%	40,9%	59,1%	100,0%
	G3	Anzahl	9	30	39
		%	23,1%	76,9%	100,0%
Gesamt	Anzahl	64	132	196	
	%	32,7%	67,3%	100,0%	

### 3.3. Blooming und Hormontherapie

Tabelle 16: Häufigkeiten des Blooming und Hormontherapie

			Blooming		Gesamt
			kein blooming	blooming	
Hormone	keine Hormone	Anzahl	59	30	89
		%	66,3%	33,7%	100,0%
	Sexualhormone	Anzahl	41	48	89
		%	46,1%	53,9%	100,0%
	Schilddrüsenhormone	Anzahl	35	36	71
		%	49,3%	50,7%	100,0%
	beides	Anzahl	5	6	11
		%	45,5%	54,5%	100,0%
Gesamt	Anzahl	140	120	260	
	%	53,8%	46,2%	100,0%	

Zu 260 Herden ließ sich retrospektiv eine sichere Information zu vorhandener oder fehlender Hormoneinnahme zum Untersuchungszeitpunkt gewinnen. Herde unter Hormontherapie zeigten verstärkt Blooming (Tab. 16). Dabei stand die Substitutionstherapie mit Sexualhormonen mit 53,8% Blooming (48 von 89 Fällen) an vorderster Stelle, gefolgt von den Schilddrüsenhormonen mit 50,7% (36 von 71 Fällen). In 6 von 11 Fällen (54,5%) der Herde mit gleichzeitiger Sexualhormon- und Schilddrüsenhormonsubstitution zeigte sich ein Blooming Zeichen. Dagegen trat Blooming nur in 33,7% (30 von 89) der Fälle mit fehlender Hormonsubstitution auf.

Die Unterschiede im Blooming zwischen keiner Hormonsubstitution und Schilddrüsen- oder Geschlechtshormongabe erwiesen sich sowohl für die Geschlechtshormone mit einem p-Wert von  $p=0,005$ , als auch für die Schilddrüsenhormone mit einem p-Wert von  $p=0,022$  als statistisch signifikant.

Von diesen 260 Herden wurden 256 operiert und histologisch aufgearbeitet. Der Einfluß von Geschlechtshormonen und Schilddrüsenhormonen auf das Blooming Zeichen wurde jeweils gesondert unter Berücksichtigung der Histologie untersucht. Zur getrennten Betrachtung wurden die Herde mit sowohl Geschlechtshormon- als auch Schilddrüsenhormoneinnahme entfernt. Eine Zunahme der Häufigkeit des Blooming Zeichens unter Hormoneinnahme konnte sowohl für benigne, als auch für maligne Histologien beobachtet werden (Tab. 17, 18).

Tabelle 17: Häufigkeit des Blooming und histologisches Ergebnis mit und ohne Geschlechtshormone

				Blooming		Gesamt
				nein	ja	
keine Geschlechts- hormoneinnahme	Histologie	benigne	Anzahl	40	2	42
			%	95,2%	4,8%	100,0%
		maligne	Anzahl	17	28	45
			%	37,8%	62,2%	100,0%
Gesamt			Anzahl	57	30	87
			%	65,5%	34,5%	100,0%
Geschlechts- hormoneinnahme	Histologie	benigne	Anzahl	20	8	28
			%	71,4%	28,6%	100,0%
		maligne	Anzahl	19	40	59
			%	32,2%	67,8%	100,0%
Gesamt			Anzahl	39	48	87
			%	44,8%	55,2%	100,0%

Tabelle 18: Häufigkeit des Blooming und histologisches Ergebnis mit und ohne Schilddrüsenhormone

				Blooming		Gesamt
				nein	ja	
keine Schilddrüsen- hormoneinnahme	Histologie	benigne	Anzahl	40	2	42
			%	95,2%	4,8%	100,0%
		maligne	Anzahl	17	28	45
			%	37,8%	62,2%	100,0%
Gesamt			Anzahl	57	30	87
			%	65,5%	34,5%	100,0%
Schilddrüsen- hormoneinnahme	Histologie	benigne	Anzahl	14	3	17
			%	82,4%	17,6%	100,0%
		maligne	Anzahl	21	33	54
			%	38,9%	61,1%	100,0%
Gesamt			Anzahl	35	36	71
			%	49,3%	50,7%	100,0%

Auffallend war der große Unterschied zwischen benignen Herden mit und ohne Hormoneinfluß. Während lediglich 2 von 40 (4,8%) der benignen Herde ohne Geschlechtshormoneinnahme Blooming zeigten, häufte sich dieses mit 8 von 20 (28,6%) bei den benignen Herden unter Einfluß von Geschlechtshormonen. Diese Differenz ließ sich statistisch mit einem p-Wert von  $p=0,008$  als signifikant sichern. Geringer fiel der Abstand mit 62,2% (28/45) bei malignen Herden ohne Hormoneinfluß im Vergleich zu 67,8% (40/59) bei den Malignomen unter Geschlechtshormoneinnahme aus und erwies sich auch nicht als statistisch signifikant ( $p=0,350$ ) (Tab. 17).

Bei den Schilddrüsenhormonen wirkt die Verteilung auf den ersten Blick ähnlich, allerdings schwächer ausgeprägt. So zeigen benigne Herde mit Schilddrüsenhormonsubstitution zu 17,6% (3 von 17) und maligne Herdbefunde mit Schilddrüsenhormonsubstitution zu 61,1% (33 von 54) Blooming. Allerdings fanden sich hier keine statistischen Signifikanzen ( $p=0,138$  für benigne,  $p=0,538$  für maligne Herde, Tab.18)

### 3.4. Blooming und neoadjuvante Chemotherapie

Im Rahmen dieser Studie wurden auch 24 Patientinnen nach oder während neoadjuvanter Chemotherapie untersucht, wobei sich in 7 Fällen noch beschreibbare Tumorreste fanden. In den restlichen 17 Fällen fand sich eine subtotale Reduktion der Tumormasse, es war keine herdförmige Kontrastmittelanreicherung im MRM-Bild zu sehen. Von den 7 beschriebenen Patientinnenbildern nach neoadjuvanter Chemotherapie zeigten 6 (85,7%) ein positives Blooming Zeichen, welches bei allen Herden auch in der Voruntersuchung zu sehen war. Der einzige Herd ohne Blooming war ein invasiv lobuläres Karzinom, die Herde mit Blooming zeigten histologisch 3 invasiv duktales, 1 invasiv lobuläres, ein undifferenziertes und ein invasiv duktales inflammatorisches Karzinom. Alle Herde mit Blooming Zeichen zeigten dieses schon in der Untersuchung vor Beginn der neoadjuvanten Chemotherapie.

### 3.5. Blooming und Kontrastmittelanreicherungsmuster

Tabelle 19: Blooming und Kontrastmittelanreicherungsmuster

			Blooming		Gesamt
			kein blooming	blooming	
Kontrastmittel anreicherung	homogen	Anzahl	116	47	163
		%	71,2%	28,8%	100,0%
	inhomogen	Anzahl	244	168	412
		%	59,2%	40,8%	100,0%
	zentrifugal	Anzahl	17	3	20
		%	85,0%	15,0%	100,0%
	zentripetal	Anzahl	41	128	169
		%	24,3%	75,7%	100,0%
	irregulär	Anzahl	24	18	42
		%	57,1%	42,9%	100,0%
Gesamt	Anzahl	442	364	806	
	%	54,8%	45,2%	100,0%	

Am häufigsten zeigte sich das Blooming Zeichen bei zentripetalem Anreicherungsmuster mit 75,7% (128 von 169 Fällen), am seltensten bei zentrifugalem (15%, 3 von 20 Fällen) und homogenem (28,8%, 47 von 163 Fällen) Kontrastmittelverhalten (Tab. 19). Die Häufigkeiten bei inhomogener (40,8%, 168 von 412 Fällen) und irregulärer (42,9%, 18 von 42 Fällen) Kontrastmittelanreicherung ähnelten sich.

### 3.6. Blooming und Kurvenverlauf der Kontrastmittelanreicherung über die Zeit

Tabelle 20: Häufigkeit des Blooming bei verschiedenen Signalintensitätsverläufen

			Blooming		Gesamt
			kein blooming	blooming	
Kurvenverlauf	weiterer Anstieg	Anzahl	217	17	234
		%	92,7%	7,3%	100,0%
	Plateau	Anzahl	87	76	163
		%	53,4%	46,6%	100,0%
	Wash-out	Anzahl	147	273	420
		%	35,0%	65,0%	100,0%
Gesamt	Anzahl		451	366	817
	%		55,2%	44,8%	100,0%

Ein Herd mit Washout zeigte in 65,0% (273 von 420 Fällen) ein Blooming, ein Herd mit Plateau-Zeichen in 46,6% (76 von 163 Fällen) und bei weiterem Anstieg der Signalintensität in 7,3% (17 von 234 Fällen) ein Blooming (Tab. 20).

### 3.7. Blooming und Bewertung in der Routinediagnostik

Tabelle 21: Blooming und Fehldiagnosen im Routinebetrieb

			Blooming		Gesamt
			kein blooming	blooming	
Routine	falsch positiv	Anzahl	103	32	135
		%	76,3%	23,7%	100,0%
	falsch negativ	Anzahl	19	11	30
		%	63,3%	36,7%	100,0%

Insgesamt kam es in der Routinediagnostik unter 817 Bewertungen zu 165 Fehldiagnosen, darunter 135 falsch positive und 30 falsch negative Diagnosen. 32 (23,7%) der falsch positiven Herde zeigen Blooming, 11 (36,7%) der falsch negativen (Tab. 21).

Die Sensitivität in der Routinediagnostik errechnet sich daraus mit 94,2%, die Spezifität mit 55,4%, der positive Vorhersagewert mit 78,2%, der negative Vorhersagewert mit 82,8% und die Genauigkeit mit 79,2%.

### **Konfidenzintervalle:**

Die Konfidenzintervalle wurden alle nach der Formel für das  $(1 - \alpha)$ - Konfidenzintervall für die Wahrscheinlichkeit  $P(A)$  errechnet. Sie vermitteln einen Eindruck der Schwankungen der gefundenen Parameter (Tab. 22).

Tabelle 22: Konfidenzintervalle für aus histologisch verifizierten Herden berechnete statistische Kenngrößen des Blooming, angegeben auf eine Dezimalstelle

	Gefundener Wert	Konfidenzintervall
Sensitivität gesamt	63,0%	58,8% – 67,2%
Sensitivität invasive Karzinome	65,7%	61,3% - 70,1%
Sensitivität inv. Karzinome ohne Cis	64,4%	58,4% - 70,4%
Sensitivität inv. Karzinome mit Cis	67,3%	60,7% - 73,9%
Sensitivität für Cis allein	46,5%	34,9% - 58,1%
Sensitivität inflamm. Karzinome	88,9%	68,4% - 100%
Sensitivität Mastitis	10,5%	0% - 24,3%
Spezifität	85,3%	81,1% - 89,5%
Positiver prädiktiver Wert	88,5%	85,6% - 92,0%
Negativer prädiktiver Wert	55,6%	50,9% - 60,3%

## **4. Diskussion**

### **4.1. Das Blooming Zeichen und seine möglichen Ursachen**

Die Angiogenese maligner Tumoren wird auf die Einwirkung von Wachstumsfaktoren zurückgeführt, welche sich als Fibroblasten- (FGF), Blutplättchen- (PDGF) und vaskulärer Endothel Wachstumsfaktor (VEGF) erwiesen haben (Bässler, 1997). Transplantationsversuche von humanem Mammagewebe in die Kanincheniris zeigten eine starke Induktion von Kapillarneubildungen durch Karzinomimplantate und eine fehlende Reaktion auf gesundes Mammagewebe (Brem et al., 1978). Es besteht ein hochsignifikanter Zusammenhang zwischen einer hohen Gefäßdichte eines Malignoms und dem Auftreten von Metastasen und Rezidiven (Weidner et al., 1991), obwohl die prognostische Bedeutung in neueren Studien bezweifelt wird (Aranda und Laforga, 1996). Die Ausbildung einer Neoangiogenese erfolgt bei DCIS in fortgeschrittenen Fällen ringförmig im Stroma und bildet eine Voraussetzung für die hämatogene Metastasierung (Weidner et al., 1991).

Zahlreiche Studien beschäftigen sich mit dem Vergleich zwischen der dynamischen MR-Mammographie und den zugrundeliegenden histologischen Veränderungen. So wird immer wieder die Tumorangiogenese unter Ausbildung arteriovenöser Shunts als ursächlicher Faktor für das rasche Anfluten von Kontrastmittel und den nachfolgenden raschen Abfall der Signalintensität in der MRM verantwortlich gemacht. Insbesondere ein zentripetales oder peripheres Randenhancement soll auf eine größere Gefäßdichte in der Peripherie des Tumors zurückzuführen sein (Buadu et al., 1996, 1997).

Neben der Gefäßdichte spielen augenscheinlich die Zelldichte des Tumors, Veränderungen in der extrazellulären Matrix und hydrostatische Druckunterschiede zwischen Tumor und Extrazellularraum eine Rolle als Ursachen für das Blooming Zeichen. Im Verlauf der Diskussion wird auf diese Unterpunkte näher eingegangen.

### **4.2. Benigne Histologien mit Blooming**

Zunächst zeigen nicht nur Karzinome Blooming, dieses Zeichen wurde auch bei gutartigen Herden, insbesondere Papillomen und mastopathischen Proliferationsherden gesehen. Papillome hatten in 11 von 38 Fällen (28,9%) ein Blooming. Dies kann eventuell durch das charakteristische, breite gefäßführende Stroma bei Papillomen bedingt sein, das analog den Gefäßen maligner Tumoren zu einer Extravasation von Kontrastmittel führt, welches in

Teilen des Papilloms mit geringerer Austauschrate zwischen Interstitium und intravasalem Raum nicht so schnell wieder abtransportiert wird. Darüber hinaus neigen Papillome zu Sklerosierungen und als Pseudoinfiltrationen bezeichneten dissoziierten Fibrosen (Bässler, 1997). Ebenso reicherten Papillome in dieser Studie überdurchschnittlich häufig Kontrastmittel in malignomtypischer Weise an, im Gegensatz dazu zeigte nur eines von 4 invasiv papillären Karzinomen ein Blooming Zeichen. Papilläre Karzinome sind durch ein geringes beziehungsweise fehlendes Stroma gekennzeichnet und damit parenchymreiche Tumoren, eine Tatsache, die auch zur Differentialdiagnose zwischen Papillomen und papillären Karzinomen herangezogen wird (Bässler, 1997). Bei letzteren kann es schlechter zu einer interstitiellen Anreicherung von Kontrastmittel kommen.

Sklerosierende Adenosen sind als fokale, diffuse und tumorförmige Proliferationen des Epi- und des Myothels definiert, die von den Drüsenläppchen entspringen und mit einer Desmoplasie verbunden sind. Unter Desmoplasie versteht man eine Reaktion des Stromas mit vermehrter Neubildung von Kollagen und Elastin durch Elastin sezernierende Zellen, welche durch Myofibroblasten stimuliert werden und so zu einer Verhärtung des Gewebes führt (Ahmed, 1990). Diese Veränderung kommt in sklerosierenden Papillomen, radiären Narben, Fibroadenomen und wie erwähnt bei sklerosierenden Adenosen vor. Besonders häufig ist diese Reaktion im Stroma invasiv duktaler, lobulärer und tubulärer Karzinome. In muzinösen und medullären Karzinomen ist sie nicht zu finden (Bässler, 1997). Zahlreiche Karzinome werden erst durch die Verhärtung, die palpatorisch einen Knoten darstellt, entdeckt. Obwohl die sklerosierende Adenose häufig mit der Mastopathie assoziiert ist und in dieser Arbeit in die Gruppe der mastopathischen Proliferationen aufgenommen wurde, kommt sie auch im Stroma von Fibroadenomen und besonders Papillomen vor. In floriden Phasen kann es zu Gefäßwandinfiltraten kommen (Bässler, 1997). Solche Infiltrate könnten ebenfalls eine Extravasation von Kontrastmittel bedingen, welches sich im (allgemein bei mastopathischen Veränderungen vergrößerten) Extrazellularraum ansammelt. Da sich das Kontrastmittelverhalten von gutartigen und bösartigen Tumoren im allgemeinen und auch in Hinsicht auf das Blooming oftmals unterscheidet, müssen neben der desmoplastischen Reaktion des Stromas Veränderungen der Gefäßwandarchitektur, der Gefäßdichte und die Tumorangiogenese zur Erklärung des öfter vorkommenden Blooming in malignen Tumoren herangezogen werden.

**Als mögliche Gründe für das Auftreten des Blooming Zeichens bei benignen Herden ergeben sich somit:**

- eine Vergrößerung des Extrazellulärraums mit der Möglichkeit der dortigen Kontrastmittelanreicherung, wie sie in fibrosierenden und sklerosierenden Prozessen vorkommt
- eine erhöhte Gefäßdichte, welche erst den verstärkten Antransport von Kontrastmittel ermöglicht, wie sie in Papillomen beschrieben wird
- Gefäßwandinfiltrationen mit möglicherweise erhöhter Permeabilität derselben durch sklerosierende Adenosen

### **4.3. Karzinome und Blooming**

#### **4.3.1. Histologische Untergruppen von Karzinomen und Blooming**

Besonders häufig zeigten invasiv duktale (67,3% - 169/250), invasiv tubuläre (76,2% - 16/21), inflammatorische (88,9% - 8/9) und Karzinome vom Mischtyp (81,8% - 27/33) ein Blooming. Invasiv lobuläre (55,8% - 50/88), gemischt invasiv lobuläre und duktale (60% - 12/20), invasiv medulläre (25% - 1/4), invasiv muzinöse (50% - 1/2) und invasiv papilläre (25%) Karzinome zeigten neben den Metastasen extramammärer Primärtumoren (33,3% - 1/3) und den degenerierten beziehungsweise undifferenzierten Karzinomen (55,6% - 5/9) weniger häufig Blooming. Dies kann einerseits mit der Höhe der Zelldichte einzelner Untergruppen, andererseits mit der Menge des bindegewebigen Stromas zusammenhängen. Im Vergleich zu invasiv dukталen Karzinomen „bloomen“ invasiv lobuläre um fast 12% seltener. Als Erklärungsmöglichkeit bieten sich histologische Unterschiede zwischen beiden Gruppen an. Lobuläre Karzinome sind im allgemeinen zellärmer und wachsen diffus infiltrierend in das Mammagewebe ein, so daß sie sich länger durch Diffusion ernähren können als invasiv duktale Karzinome, die schon früh eine ausgeprägte Tumorangiogenese aufgrund von Nährstoffmangel ausbilden müssen. Die auch bei lobulären Karzinomen charakteristische desmoplastische Reaktion führt zu einem sehr hohen Verhältnis des Bindegewebes zur geringen Zelldichte, welche den Tumor klinisch als palpable Masse manifest werden lassen kann (Bässler, 1997). Die bei invasiv lobulären Karzinomen beobachtete weniger intensive Kontrastmittelaufnahme mit oftmals fehlendem Plateau oder Wash-out, zuweilen auch Wash-in (Gust, 2003) läßt sich durch diese Charakteristika erklären. Das aufgrund der niedrigeren Gefäßdichte dieser Tumoren in geringerem Maße

angeschwemmte Kontrastmittel wird sich voraussichtlich im übergroßen Extrazellularraum so sehr verdünnen, daß es seinen Einfluß auf die Bildgebung verliert. Invasiv duktale Karzinome sind zellreicher, die infiltrierenden Zellnester in der Invasionsfront liegen enger beisammen, die dazwischen liegenden Stromabalken sind schmaler (Bässler, 1997). Kontrastmittel, welches hier in den Extrazellularraum übertritt wird möglicherweise aufgrund der in der Invasionsfront unreifen Gefäßneubildung weniger schnell abtransportiert und tritt in das Interstitium aus, verliert sich jedoch wegen der schmalere Stromabalken auch nicht in einem großen Volumen, so daß es an der Bildgebung teilhat (Abb. 10). Gemischt invasiv duktale und lobuläre Karzinome nehmen erwartungsgemäß eine Mittelstellung zwischen den beiden Einzelgruppen ein. Eine mittelmäßige Dichte an bindegewebigem Stroma scheint für das Auftreten des Blooming nötig zu sein, da parenchymreiche, weiche Tumoren ohne ausgeprägte desmoplastische Reaktion des Bindegewebes wie invasiv papilläre, invasiv muzinöse und invasiv medulläre Karzinome selten Blooming zeigen. Darüber hinaus besitzen invasiv medulläre Karzinome eine pseudokapsuläre Fibrose, welche den Tumor recht scharf nach außen hin begrenzt. (Bässler, 1997). Die besonders hohe Häufigkeit des Bloomings bei inflammatorischen Karzinomen läßt sich vielleicht durch die zusätzliche Zirkulationsstörung bei starker lymphangischer Karzinose (Bässler, 1997) erklären, welche die Austauschrate von niedermolekularen Stoffen zwischen Interstitium und Intravasalraum vermindert.

**Zusammenfassend lassen sich folgende mögliche Ursachen für Blooming bei Malignomen finden:**

- erhöhte Gefäßdichte im Sinne einer Tumorangiogenese in der Invasionsfront maligner Tumoren
- Vermehrung des Bindegewebes bei karzinominduzierter Desmoplasie
- ein mittleres Verhältnis von Tumorzelldichte und Bindegewebe in der Peripherie (Abb. 10)
- lymphangische Karzinose

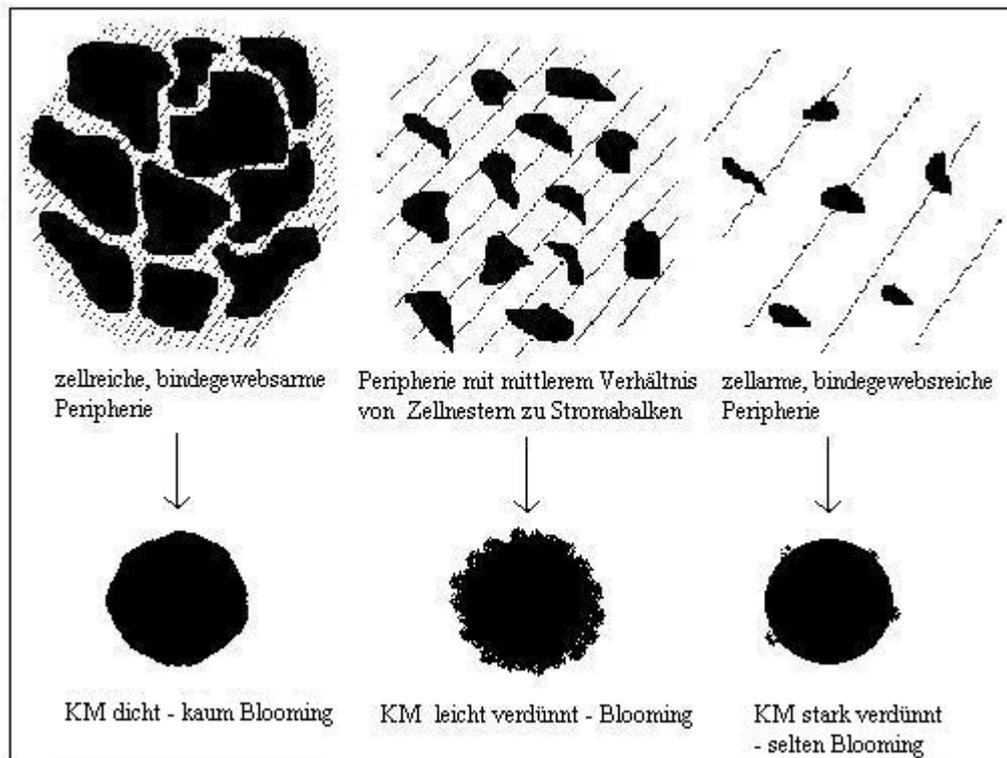


Abb. 10: Verhältnis zwischen Zell- und Bindegewebsdichte in der Peripherie maligner Tumoren und vermuteter Einfluß auf das Auftreten von Blooming. Im oberen Teil der Abb. schraffierte Fläche gibt die Dichte des Kontrastmittelextravasates an, der untere Teil der Abb. zeigt die vermutliche MRM – Darstellung; KM: Kontrastmittel

#### 4.3.2. Differentialdiagnose zwischen inflammatorischem Karzinom und Mastitis

Die klinisch schwierige Differentialdiagnose zwischen inflammatorischen Karzinomen auf der einen und Mastitiden auf der anderen Seite wird auch für die MRM in der Literatur als problematisch, wenn nicht gar ohne operativen Eingriff als unmöglich erachtet (Tomczak et al., 1996; Rieber et al., 1997). Das Thema wurde sogar im Rahmen einer Falldarstellung einer 39-jährigen Wöchnerin mit inflammatorischem Karzinom veröffentlicht (Unterweger et al., 1997), welches in der MRM nicht sicher von einer Entzündung abzugrenzen war. Eine Röntgen-Mammographie lehnte die Patientin ab. Die Autoren schließen aus diesem Fall und der Literatur, daß die Differentialdiagnose zwischen inflammatorischem Karzinom und Mastitis keine Indikation für eine MRM darstellt, da diese durch die Untersuchung nicht erleichtert wird. Die Unterscheidung scheint durch das in der vorliegenden Arbeit beschriebene Blooming Zeichen möglich. Mastitiden zeigten in 3 von 23 Fällen ein Blooming (13%), inflammatorische Karzinome in 8 von 9 Fällen (88,9%). Dieses Ergebnis zeigt, daß

eine normale Entzündungsreaktion selten Blooming hervorruft, obwohl in deren Verlauf ebenfalls VEGF eine Rolle spielt, und diese ebenfalls durch eine Erhöhung der Gefäßpermeabilität gekennzeichnet ist. Eine Vermehrung der extrazellulären Matrix scheint eine unabdingbare Voraussetzung für das Auftreten des Blooming zu sein. Da alle Mastitiden mit Blooming sich histologisch als chronisch granulomatöse Formen darstellten, muß die durch chronisch entzündliche Prozesse induzierte Fibrosierung und Kapillareinsprossung für das Blooming verantwortlich gemacht werden. Die hier vorliegenden Fallzahlen sind, wenn sie auch die bisherigen Studien zu diesem Thema übertreffen, für allgemeingültige Aussagen zu gering. Aus diesem Grund sollten weitere Studien den Nutzen der MRM für die Indikation der Differentialdiagnose zwischen inflammatorischem Karzinom und Mastitis verifizieren. Die hier gefundenen Ergebnisse lassen vermuten, daß die MRM sich als bildgebendes Verfahren zur besseren Differentialdiagnose zwischen den beiden genannten histologischen Entitäten etablieren könnte. Die nachstehenden Abbildungen zeigen den Unterschied an der MRM-Aufnahme (Abb. 11-16).

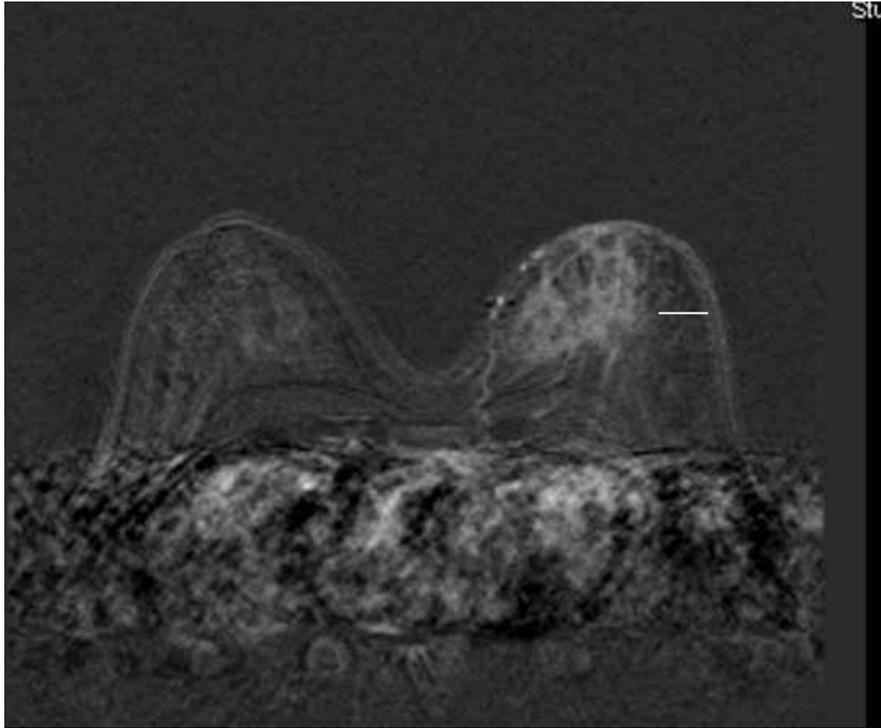


Abb. 11: Mastitis nonpuerperalis: Unilaterale Anreicherung, progredient, kein Blooming, 1 min. Postkontrast

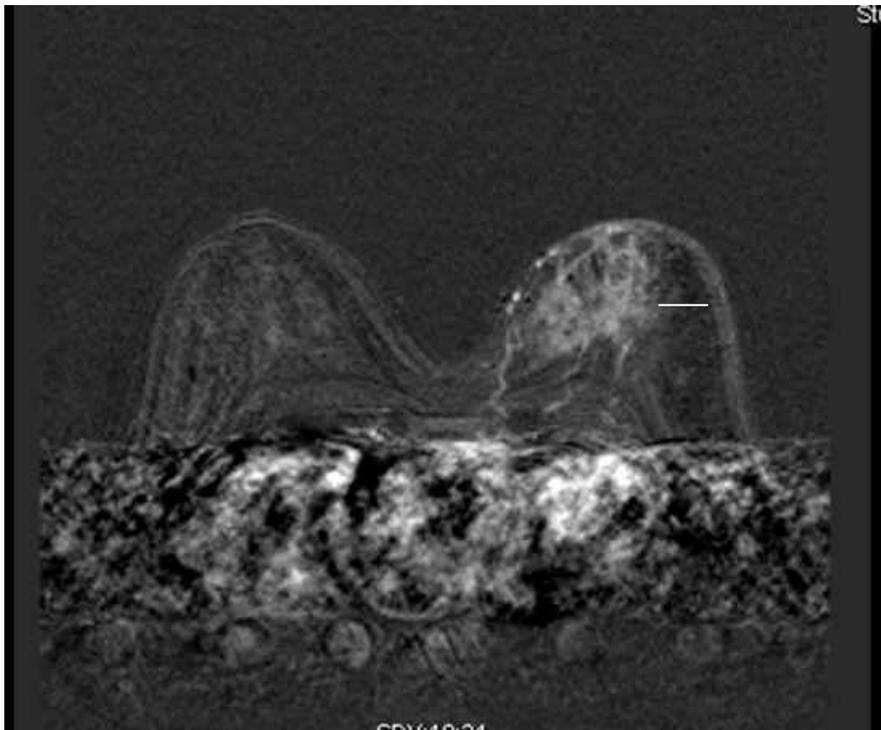


Abb. 12: Mastitis nonpuerperalis: 2 min Postkontrast

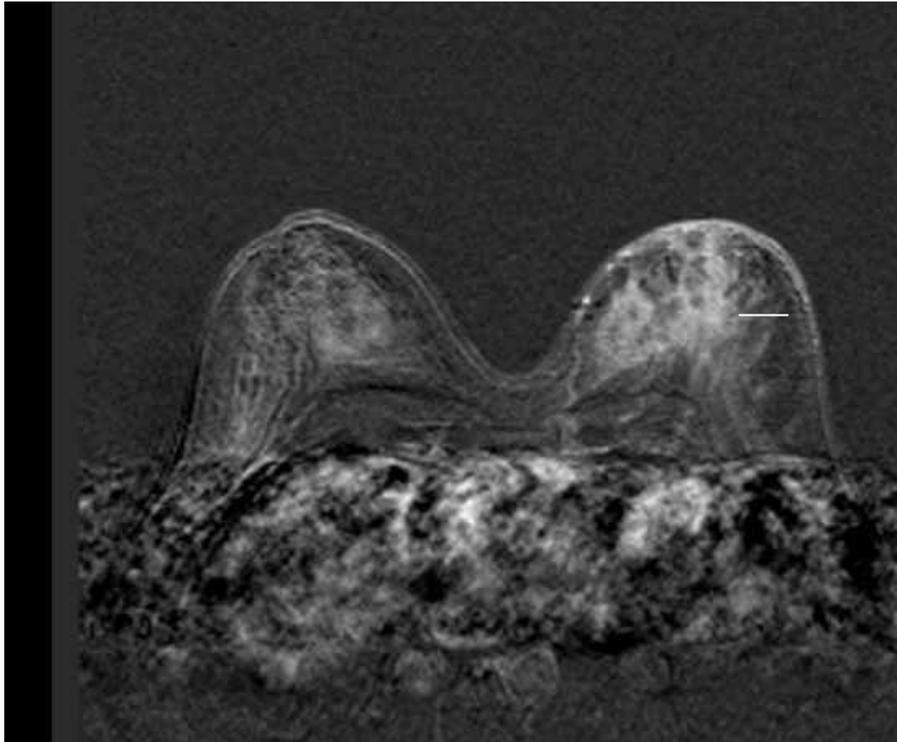


Abb. 13: Mastitis nonpuerperalis: 7 min Postkontrast

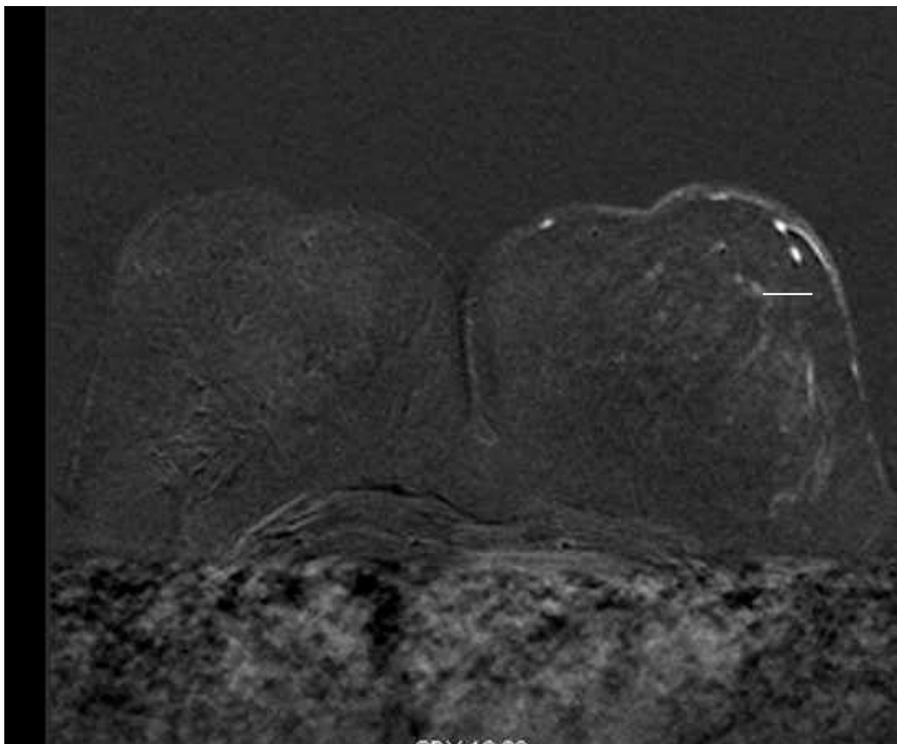


Abb. 14: Inflamm. Ca, G3: unilaterale Kontrastmittelanreicherung, punktförmige Herde, Blooming, 1 min Postkontrast

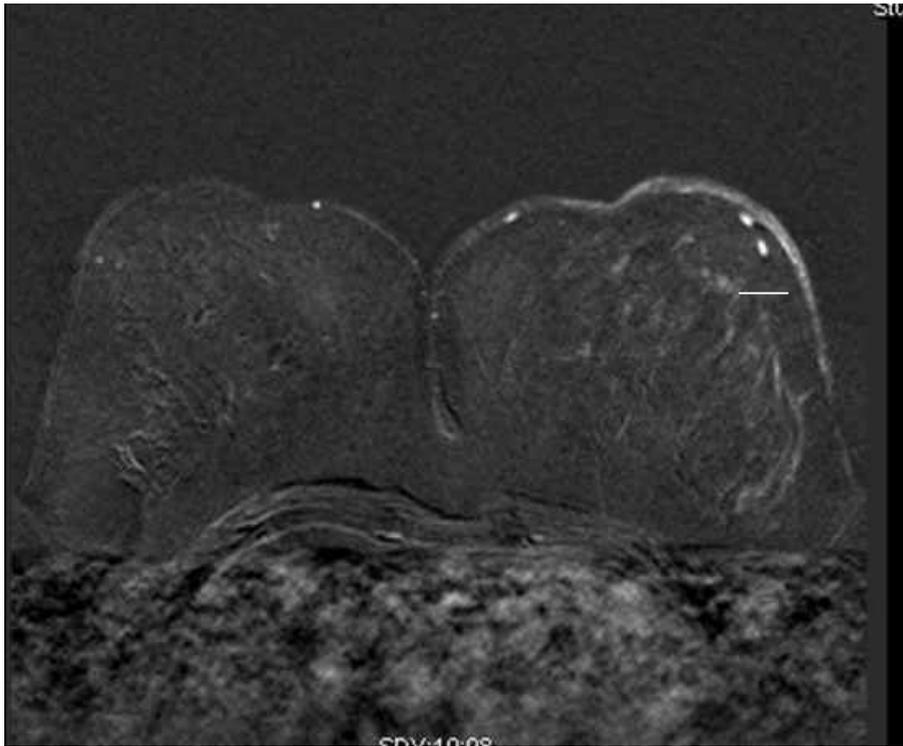


Abb. 15: Inflamm. Ca: 2 min Postkontrast

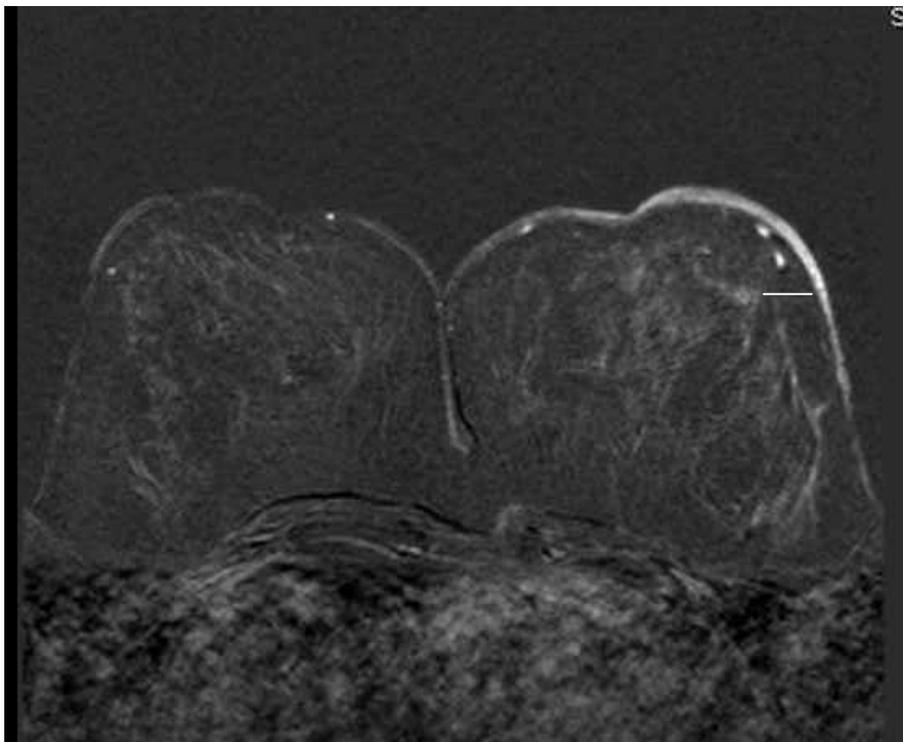


Abb. 16: Inflamm. Ca: 7 min Postkontrast

### **4.3.3. Nichtinvasive Karzinome (Carcinoma in situ)**

Nichtinvasive Karzinome (DCIS, LCIS) zeigen ebenfalls Blooming, wenn auch in geringerem Maße als invasive Karzinome. Am häufigsten läßt sich das Blooming Zeichen in DCIS ausmachen, die mit 57,1% sogar die lobulären Karzinome mit 55,8% übertreffen. Es gibt eine Tendenz zu verstärktem Blooming bei höherem Grading. Dies erklärt sich am ehesten durch die oben erwähnte Tatsache der ringförmig im Stroma stattfindenden Neoangiogenese besonders fortgeschrittener DCIS Fälle. In der Literatur wird eine größere Wahrscheinlichkeit für höhergradige DCIS zum Übergang in invasives Wachstum angegeben (Lagios, 1995). Der benigne Herd mit Übergang in ein LCIS zeigte kein Blooming Zeichen, ebenso wie 8 der 10 benignen Herde mit Übergang in ein DCIS. Da sich hier die Größenangaben auf den überwiegenden, benignen Teil des histologischen Präparates bezogen, bleibt zu vermuten, daß die Herde zu klein waren um maßgeblichen Einfluß auf die Bildgebung zu nehmen. Statistisch signifikant war bei Karzinomen mit nichtinvasiver Komponente hohen Gradings (G3) im Vergleich zu Karzinomen mit nichtinvasiver Komponente niedrigeren Gradings (G1 + G2) die Häufigkeit des Blooming Zeichens erhöht ( $p= 0,048$ ). Bei diesen Tumoren ist eine höhere Rate von Gefäßneubildungen aufgrund des raschen und aggressiven Wachstums und der nahenden Progression der niedrig differenzierten nichtinvasiven Komponente zu invasiven Stadien sehr wahrscheinlich.

### **4.3.4. Histologische Prognosefaktoren und Blooming**

Der Vergleich von Blooming und histologischen Prognosefaktoren zeigte eine schwache Tendenz von Blooming zugunsten prognostisch ungünstiger Tumoren. G1 und G2 Karzinome zeigten in vergleichbarer Häufigkeit Blooming, die G3 Tumoren grenzten sich zahlenmäßig von den besser differenzierten ab. Dies galt sowohl für nichtinvasive als auch für invasive Karzinome. Der Anstieg des Blooming bei hochgradigen (G3) Carcinoma in situ in der Umgebung invasiver Tumoren ließ sich sogar als statistisch signifikant gegenüber jenen mit niedrigerem Grading (G1 + G2) sichern. Damit läßt sich eine Beziehung zwischen Blooming und schlechterer Differenzierung auch bei den nicht statistisch gesicherten rein nichtinvasiven und rein invasiven Karzinomen vermuten. Weitere Studien könnten diesen fraglichen Zusammenhang ebenso wie die strukturellen und biochemischen Faktoren für das geänderte Kontrastmittelverhalten ergründen. Es ist möglich, daß MR-Techniken mit höherer räumlicher Auflösung in der Lage sind, ein Blooming oder auch ein umgebendes Cis besser zu

entdecken. Theoretisch müßte die Häufigkeit des Blooming Zeichens bei einer höheren Kontrastmitteldosis steigen. Diese Möglichkeit sollte von vornherein kritisch betrachtet werden, da aller Wahrscheinlichkeit nach die Anzahl falsch positiver Befunde über das tolerierbare Maß hinaus ansteige, indem Kontrastmittel in der Peripherie von Läsionen konzentrierter anfele und so einen stärkeren Einfluß auf die Bildgebung bekäme. Der unter Punkt 4.3.1. postulierte Verdünnungseffekt in großen Extrazellulärräumen, welcher vermutlich auch bei gutartigen Herden eine Rolle spielt, würde durch eine höhere Kontrastmitteldosis vermindert.

Sollte es sich zeigen, daß die MRM eine intraduktale Komponente invasiver Karzinome mit ausreichender Sicherheit entdecken kann, so ergäbe sich daraus ein diagnostischer Informationsgewinn, da die nichtinvasive Komponente klinisch meist okkult bleibt. Bei unveränderter Therapie verbleiben bei Karzinomen mit intraduktaler Komponente 32% mehr Tumorresiduen in loco als dies bei Karzinomen ohne intraduktale Komponente der Fall ist (Holland et al., 1990). Eine radikalere Therapie als bei rein invasiven Karzinomen scheint hier angemessen, da die Rezidivraten nach 5 jährigem Intervall für Karzinome mit intraduktaler Komponente höher als bei Karzinomen ohne intraduktale Komponente sind (Bässler, 1997). Nach den Ergebnissen der vorliegenden Studie ist das Blooming Zeichen nicht geeignet, um zwischen Karzinomen ohne oder mit intraduktaler Komponente zu unterscheiden.

Auffällig ist die Tatsache, daß schon T1 Karzinome vergleichbar häufig den erheblich größeren T2 Karzinomen Blooming zeigen und dieses zu T3 und T4 – Stadien abnimmt. Dies kann auf zufällige Schwankungen aufgrund der niedrigen Fallzahlen in letzteren Gruppen oder regressive Veränderungen großer Tumoren zurückzuführen sein. In der Literatur ließen sich keine Informationen zur MR-mammographischen Darstellung sehr großer Karzinome im Vergleich zu den histologischen Veränderungen der Randstruktur finden. Das in dieser Gruppe weniger häufig ausgeprägte Blooming stellt keinen Nachteil dar, weil derartig große Tumoren einerseits sowohl klinisch als auch von der Bildgebung her leicht zu diagnostizieren sind. Der Nachweis eines Blooming Zeichens während einer MR Untersuchung dürfte kaum zu einer Verbesserung der schlechten Prognose führen. Im Gegensatz dazu ist die sichere Diagnose auch kleiner Karzinome mit vergleichbarer Häufigkeit zu großen Tumoren durch das Blooming Zeichen ein Vorteil, da die 5 Jahresüberlebensrate (JÜR) bei kleineren Karzinomen höher ist (Bässler, 1997).

Des weiteren steigt die Häufigkeit des Blooming bei Karzinomen mit Lymphknotenmetastasen. Auch hier wäre es wünschenswert ein sicheres prognostisches Merkmal an der Hand zu haben, da die Lebenserwartung bei Karzinomen mit positiven

Lymphknoten geringer ist. Der Zusammenhang zwischen Blooming und Metastasierungshäufigkeit in Lymphknoten erwies sich auf einem Konfidenzniveau von 0,95 als nicht signifikant ( $p=0,960$ ). Obwohl nicht ausgeschlossen, muß ein eventuell vorhandener Zusammenhang zwischen beiden Faktoren als ein indirekter betrachtet werden, der sich auf Aggressivität des Wachstums, Tumorangiogenese und Gefäßeinbrüche bezieht. Alle bisherigen Kenntnisse über die Tumorbiologie machen eher graduelle Unterschiede als einteilbare Tumorgruppen wahrscheinlich. Die zahlenmäßig höhere Häufigkeit des Blooming Zeichens bei sinkender Differenzierung von invasiven Karzinomen unterstützt die Vermutung eines Zusammenhangs, da ein hohes Grading mit einer höheren Metastasierungswahrscheinlichkeit und somit einer höheren Mortalität korreliert (Contesso et al., 1987).

#### **4.4. Blooming und Hormontherapie**

Aufgrund ihrer Einwirkung auf proliferative Vorgänge und Stoffwechselprozesse wurde auch der Einfluß von Hormonen auf das Blooming Zeichen untersucht. Dabei ließen sich in der retrograden Datenerfassung Informationen zu Hormoneinnahme bei 260 Untersuchungen finden. Es zeigte sich ein in der statistischen Auswertung signifikanter Anstieg des Blooming sowohl bei Sexualhormon- ( $p=0,005$ ) als auch bei Schilddrüsenhormontherapie ( $p=0,022$ ). Der Anstieg erwies sich bei Gabe von Geschlechtshormonen als stärker im Vergleich zu Schilddrüsenhormonen. Bei gesonderter Betrachtung der verschiedenen Hormone nach histologischem Ergebnis zeigte sich eine besondere Zunahme des Blooming Zeichens bei benignen Herden unter Einnahme von Geschlechtshormonen, welche sich als statistisch signifikant erwies ( $p=0,008$ ). Der Unterschied zwischen malignen Herden mit und ohne Geschlechtshormoneinnahme erwies sich als erheblich geringer und auch nicht als statistisch signifikant ( $p=0,350$ ). Bei Schilddrüsenhormoneinnahme zeigte sich eine ähnliche Verteilung mit verstärktem Blooming bei benignen Herdbefunden, allerdings in geringerem Maße und es ließen sich keine statistischen Signifikanzen finden ( $p=0,138$  bzw.  $p=0,538$ ). Die höhere Hormonempfindlichkeit benigner Herde könnte sich durch die Entdifferenzierung maligner Zellen und die damit verbundene geringere Expression von Hormonrezeptoren erklären. Östrogene und Gestagene führen zu proliferativen Veränderungen im Gewebe der Mamma, speziell der Epithelzellen (Soderqvist, 1998). Östrogene induzieren die Bildung von VEGF (Ruohola et al., 1999; Hyder und Stancel, 2000). Als Mechanismus wird unter anderem eine Stimulation der Adenylatcyclase durch 17-beta-Östradiol diskutiert (Kanda und Watanabe,

2002). Greb et al. fanden einen signifikanten Unterschied zwischen der stärkeren Expression von VEGF-A (einer Isoform des VEGF) in prämenopausalen Frauen im Vergleich zu postmenopausalen Frauen mit einer negativen Korrelation zwischen Alter und Höhe der VEGF-A Bildung. Die Menopause hatte hingegen keinen Einfluß auf die VEGF-A Expression in Brustkrebs (Greb et al., 1999). Da VEGF wie oben erwähnt einer der wichtigsten Angiogenesefaktoren ist und zudem die Permeabilität der Gefäße erhöht, läßt sich dieser Mechanismus zur Erklärung des verstärkten Blooming Zeichens in Frauen mit Hormonersatztherapie heranziehen. Eine ähnliche Erklärung dürfte das oft erhöhte allgemeine Kontrastmittelanreicherungverhalten im Drüsengewebe dieser Frauen haben (Kuhl et al., 1997). Darüber hinaus ist die Kontrastmittelanreicherung des Drüsengewebes abhängig von der Zyklusphase. So ist die Kontrastmittelanreicherung in den Zyklustagen 21 – 6 höher als in den Tagen 7 – 20 (Müller-Schimpfle et al., 1997). Die beobachtete, bei spezieller Betrachtung nicht signifikante Wirkung der Schilddrüsenhormone ließe sich durch die allgemeine Zellstoffwechselaktivierung (Petrides, 1997), insbesondere der katabolen Prozesse, erklären, welche zu einem erhöhten Sauerstoffbedarf der Zellen und so indirekt zu einer erhöhten Expression von VEGF führen. Studien zeigen, daß Trijodthyronin (T3) unter anderem das Glykoprotein tenascin-C herabreguliert, dem Wachstum und Angiogenese verstärkende Wirkungen zugeschrieben werden und welches bei der Angiogenese in Brustkrebs und Stroma verstärkt exprimiert wird (Gonzalez-Sancho et al., 1999) Trijodthyronin führt zu einer Hemmung des Wachstums epithelialer Zellen der Mamma (Gonzalez-Sancho et al., 2002). Diese Ergebnisse scheinen sich zunächst zu widersprechen. Vermutlich ist ein eventueller Zusammenhang ein indirekter und leitet sich aus der durch die gesteigerte Stoffwechsellistung induzierte Hypoxie ab, welche wiederum zumindest experimentell in Geschlechtshormonrezeptor-negativem Gewebe einen starken Stimulus für die Expression von VEGF darstellt (Schmitt et al., 2002). Die gesteigerte Gefäßpermeabilität und höhere Plasmaaustauschrates könnten in diesem Fall trotz Angiogeneseinhibition das Blooming erklären. Der gefundene Unterschied in der Häufigkeit des Blooming zwischen Schilddrüsenhormonsubstitution und nicht substituierten Patientinnen erscheint suspekt, da die Therapie physiologische Hormonspiegel verursachen sollte, welche somit denen Schilddrüsengesunder entsprechen. Die fehlende Signifikanz bei näherer Betrachtung (histologisches Ergebnis) spricht für eine Zufallsschwankung, dagegen die gefundene Signifikanz bei allgemeinem Einfluß auf das Blooming Zeichen. Weitere Studien zu diesem Thema sind wünschenswert, da sie unter anderem klären könnten, ob eine systematische medikamentöse Überdosierung in der Studienpopulation für den gefundenen Unterschied

verantwortlich ist, oder ob andere Faktoren eine Rolle spielen. Solche könnten die Tatsachen, daß Deutschland ein Jodmangelgebiet ist oder die häufiger bei Frauen gehobeneren Alters vorkommene, latente Hypothyreose sein (Till 1999). Die erste Möglichkeit erscheint unwahrscheinlich, da die in die Studie aufgenommenen Patientinnen aus allen Teilen Deutschlands kamen und somit unterschiedliche Hausärzte hatten. Ein Ansatz wäre die immunhistochemische Färbung für VEGF des Brustgewebes Schilddrüsengesunder Frauen im Vergleich zu Hormonsubstituierten Frauen, zusammen mit einer engmaschigen Blutspiegelkontrolle von Trijodthyronin (T3) und l-Thyroxin (T4). Aus den Ergebnissen dieser Studie läßt sich schließen, daß Hormoneinfluß unter der MR-mammographischen Untersuchung nicht wünschenswert ist, da unter anderem das Blooming Zeichen in Richtung vermehrter falsch positiver Befunde beeinflusst wird.

#### **4.5. Eigene Kritik an der vorliegenden Studie**

Diese Arbeit bietet einige Ansätze zu einer kritischen Betrachtung. Als Beobachtungseinheit dienten anreichernde Herde und nicht die Patientinnen. Da es sich um 694 Patientinnen mit 793 histologisch verifizierten Herden handelte, wurden zuweilen auch 2 Herde in der gleichen Patientin beschrieben. Da man annehmen muß, daß das Gewebe von zwei Tumoren derselben Frau zwar aus unterschiedlichen Zellklonen entstanden sein kann, sich aber dennoch aufgrund der gleichen genetischen Herkunft biologisch ähnlicher zueinander verhält als das Gewebe von Tumoren zweier verschiedener Frauen, ist hier eine statistische Verschiebung möglich. Der diagnostische Wert des Blooming Zeichens muß kritisch betrachtet werden, da in diese Studie nur herdförmige Veränderungen mit Kontrastmittelanreicherung aufgenommen wurden. Naturgemäß gibt es invasiv lobuläre und besonders viele nichtinvasive Karzinome, welche nicht herdförmig umschrieben, sondern vielmehr diffus infiltrierend wachsen oder auf größere Gewebsabschnitte verteilt sind. Auch aufgrund der geringeren Zellzahl werden solche Tumoren weniger Gefäße benötigen und sich demnach in der dynamischen MRM nicht oder nur sehr diskret abbilden. Außerdem gilt für die dynamische MRM eine Grenze für die Entdeckung von Tumorherden bei etwa 3mm. Kleinere Herde werden sich auch aufgrund der fehlenden Angiogenese (Folkman, 1992) nicht abbilden. Von den untersuchten 1035 Patientinnen fanden sich 33 mit maligner Histologie und ohne umschriebenes Kontrastmittelenhancement. Rechnet man diese als falsch negative Blooming Herde ein, so sinkt die Sensitivität des Blooming Zeichens von 63% auf 59,2%. Allerdings versagen in solchen Herden auch andere etablierte Tumorzeichen und bildgebende

Verfahren. Unter diesen Herden fanden sich 5 invasive Karzinome, von denen 2 aufgrund vorausgegangener Stanzbiopsien, 2 aufgrund starker Hormoneffekte bei Hormonersatztherapie und einer aufgrund seiner thoraxwandnahen Lage, die eine Überlagerung mit dem Artefaktband des Herzens bedingte, nicht beurteilt werden konnten. Zustand nach kurz zurückliegender Operation und Hormonersatztherapie gelten an unserem Institut mittlerweile als Kontraindikation für eine MR-mammographische Untersuchung. Einer dieser Herde, ein lobuläres Karzinom, zeigte nur ein diffuses Enhancement, wurde allerdings als suspekt für ein lobuläres Karzinom oder DCIS beschrieben. Die übrigen Herde waren überwiegend gut differenzierte DCIS und LCIS, deren Entartungsrisiko per se niedriger als das schlecht differenzierter nichtinvasiver Karzinome ist. Überdies ist es fraglich, ob eine Erhöhung der Sensitivität für solche Herde anzustreben ist, da sich dadurch eine erhöhte Anzahl von Operationen, auch unnötigen, zwangsweise ergeben muß, da die Spezifität aufgrund der MR-mammographischen Ähnlichkeit mastopathischer Proliferationsherde mit niedrig malignen Tumoren sinken würde. Unter anderen zeigte eine Autopsiestudie von Nielsen et al., daß etwa 18 % der zufällig ausgewählten, klinisch gesunden Frauen ein unentdecktes Carcinoma in situ besaßen (Nielsen et al., 1984). Solche Zahlen lassen die frühzeitige Entdeckung nichtinvasiver Karzinome unklarer Prognose mit dem Preis zahlreicher falsch positiver Befunde bedenklich erscheinen.

Die Auswertung der Bilder erfolgte rein visuell. Es ist fraglich, ob eine detaillierte Computeranalyse der Bilder einen Informationsgewinn in Hinsicht auf das Blooming Zeichen einbrächte. Sensitivität (90,9%), Spezifität (59,1%), positiver prädiktiver Wert (80,4%) und negativer prädiktiver Wert (77,8%) sowie die Genauigkeit (79,7%) der in der Studie visuell bestimmten kinetischen Malignomkriterien Plateau und Washout waren bis auf eine niedrigere Spezifität mit den Angaben von Instituten mit der gleichen Meßtechnik (Kuhl et al., 1999) zu vergleichen (Sensitivität 91%, Spezifität 83%, positiver Vorhersagewert 77%, negativer Vorhersagewert 94% und Genauigkeit 86%). Obwohl eine Computeranalyse der Aufnahmen für die Bewertung des Blooming nicht notwendig scheint, ist sie für die Bewertung der anderen, unentbehrlichen kinetischen Malignomzeichen dringend anzuraten. Es ist nicht wahrscheinlich, daß das Blooming Zeichen im klinischen Alltag seltener gesehen wird, da der Ablauf in der Routinediagnostik ganz ähnlich dem der Bewertung in dieser Studie ist. Starke Bewegungsartefakte können zu falsch positiven Blooming Zeichen führen, da die Randstruktur in den späten Subtraktionsaufnahmen dann unscharf erscheint. Da der Kontrast in den nicht subtrahierten dynamischen Bildern schlechter ist, läßt sich dort das Blooming Zeichen nicht gut beurteilen.

In dieser Studie wurde auch die Überschneidung des Blooming Zeichens mit Anreicherungsmustern des Kontrastmittels untersucht. Die einzigen Auffälligkeiten waren ein geringes Auftreten (15% - 3 von 20 Fällen) des Blooming Zeichens bei zentrifugalem Anreicherungsmuster, welches vor allem bei gutartigen Herden (71,4% benigne) vorkommt und eine hohe Häufigkeit (75% - 128 von 169 Fällen) des Blooming Zeichens bei Herden mit zentripetalem Enhancement, welches zu 94,1% mit einer malignen Histologie vergesellschaftet ist (Gust 2003). Ein Herd mit Blooming zeigte allerdings nur in 35,2% ein zentripetales Enhancement. Diese Zahlen lassen sich durch die geringere Häufigkeit des zentripetalen Anreicherungsmusters mit Bevorzugung größerer Tumoren erklären.

Es bleibt die Frage, warum in den 18 Jahren der Erprobung der MR-Mammographie das Blooming Zeichen bis heute unbekannt geblieben ist. Da zahlreiche Studien zu Randenhancement in der dynamischen MR-Mammographie existieren, muß angenommen werden, daß die diskreten Veränderungen beim Blooming zwar gesehen, aber aufgrund zentripetaler Kontrastmittelaufnahme oder Wash-out nicht beachtet wurden. Denkbar wäre auch eine schlechtere oder gar fehlende Darstellbarkeit des Blooming Zeichens bei unterschiedlichen Meßtechniken und Meßparametern. Es liegen beispielsweise keine Erfahrungen mit Fatsat-Sequenzen (fat saturation) und Blooming vor. Diese Sequenzen werden häufig in Amerika verwendet (Harms et al 1993; Orel, 1996). Aufgrund von Inhomogenitäten der Bilder wurden sie an unserem Institut im von der Studie überdeckten Zeitraum nicht verwendet. Unabhängig vom Blooming ist eine Standardisierung der MR-Meßtechniken zwecks besseren Vergleichs von Forschungsergebnissen notwendig.

#### **4.6. Studien mit ähnlichem Inhalt oder ähnlicher Zielsetzung**

Lemberg et al. führten 2000 an unserem Institut eine Studie zur Evaluation von Karzinomkriterien in der dynamischen MRM durch. Die Zielsetzung der Arbeit ähnelte dieser, jedoch wurden selektiv Karzinome untersucht, die vorher aus den Akten der Jahre 1994-1999 in der Universitätsfrauenklinik ermittelt wurden. Somit überschneidet sich das Patientenkollektiv dieser Studie teilweise mit dem der unsrigen. Die Veröffentlichung der Ergebnisse findet sich im gedruckten Abstract eines Vortrages anlässlich des 13th European Congress of Radiology 2001 in Wien. Hier wird die Häufigkeit des Blooming mit 60% angegeben (Lemberg et al., 2000). Diese nur gering von der unsrigen abweichende Sensitivität spricht für eine gute Reproduzierbarkeit der Ergebnisse, zumal sie im 95

prozentigen Konfidenzintervall für die Sensitivität des Blooming Zeichens in dieser Studie liegt. Die heutige Studie wurde im Gegensatz zu der von Lemberg et al. als Blindstudie durchgeführt, in der die Reihenfolge der Bilder rein zufällig war und den Untersuchern während der Herdbeschreibung die histologische Diagnose unbekannt blieb. Unsere Studie schloß alle gutartigen Befunde des Untersuchungszeitraums und nahezu doppelt soviel Malignome ein, so daß nun erst vergleichende Aussagen über die Diagnostische Wertigkeit und Differentialdiagnose zwischen benignen und malignen Herden möglich sind, welche anhand einer großen Fallzahl belegt werden.

Sherif et al führten 1997 eine Studie zur Evaluation des peripheren Wash-out Zeichens durch (Sherif et al., 1997), welches als Abnahme der Signalintensität in der Peripherie einer Läsion nach anfänglichem raschen Signalanstieg verbunden mit einer nahezu gleich bleibenden Signalintensität im Zentrum der Läsion definiert wurde. Im Rahmen dieser Studie wurden 49 Patientinnen mit 79 histologisch verifizierten Herden (davon 55 maligne und 24 benigne) einer dynamischen MRM zugeführt. Diese wurde als 3D T1 gewichtete Gradienten Echo Sequenz an einem 1,5 T Gerät der Firma Philips durchgeführt, wobei die Repetitionszeit TR 11 ms und die Echozeit TE 4,6 ms betrug. Der Flipwinkel war 25°, das Field of View 175 x 350 mm, die Matrix 128 x 256 (Pixelgröße 1,37 x 1,37 mm), die Schichtdicke 2,5mm bei lückenloser Abbildung (kein Gap). Dynamische Messungen wurden nach 90, 180, 270 und 360 Sekunden durchgeführt, gefolgt von Messungen nach 10, 20, 30, 40, 50 und 60 Minuten. Als Nullpunkt wurde der Zeitpunkt der Kontrastmittelinjektion definiert. Die Kontrastmitteldosis war doppelt so hoch wie in unserer Studie (0,2 mmol/kg Gd-DTPA, Magnevist, Schering, Berlin). Bei dreißig der untersuchten Patientinnen konnte die dynamische Sequenz am Stück durchgeführt werden, bei 19 mußte sie unterbrochen werden, wobei die Patientinnen für die fortlaufende Messung wieder repositioniert wurden. Subtraktionsaufnahmen wurden jeweils für die ersten vier Bilderserien angefertigt. Das periphere Wash-out-Zeichen wurde in 51% der malignen Herde und in keinem benignen Herd gesehen. Die mittlere Zeit, nach der es auftrat betrug 14,8 Minuten. Die Autoren raten aufgrund seiner Spezifität von 100% dieses als zusätzliches Bewertungskriterium für Karzinome einzuführen. Interessant ist ihre Erwähnung eines periläsionalen Randes von Kontrastmittel um die Läsion mit peripherem Wash-out-Zeichen. Sie fügen dieses schwache Enhancement außerhalb des eigentlichen Tumorherdes in ihre Aufzählung möglicher Ursachen ein, indem sie sich auf Studien zu den unterschiedlichen hydrostatischen Drücken im Tumorherd und dem umgebenden Gewebe (unter anderen Boucher and Jain, 1992; Less et

al., 1992) und der größeren Gefäßanzahl in der Peripherie des Tumors beziehen (unter anderem Buadu et al., 1996). Dieser periläsionale Rand könnte sich zumindest mit dem Blooming Zeichen in dieser Arbeit überschneiden, allerdings sind Meßtechnik und Kontrastmitteldosis unterschiedlich. Die diskutierten Ursachen für eine solche periphere Kontrastmittelanreicherung müssen in Teilen auch in dieser Arbeit übernommen werden. So bringen die Autoren Studien zum erhöhten hydrostatischen Druck in Tumoren (Boucher and Jain, 1992; Less, 1992) mit einem Austritt von Kontrastmittel in die Tumorumgebung in Einklang. Diese wahrscheinlich aufgrund der höheren Kontrastmitteldosis und des längeren Meßintervalls sichtbare Veränderung ist wahrscheinlich auf den in unserem Institut angefertigten Aufnahmen kaum zu sehen. Allerdings muß das Blooming Zeichen ebenfalls durch den Austritt von Kontrastmittel in den Extrazellularraum erklärt werden. Einen kritischen Ansatzpunkt dieser Arbeit bildet nicht nur die hohe Kontrastmitteldosis, welche die Zahl falsch positiver Befunde in einer Routinemäßigen Diagnostik erhöhen würde (Heywang et al., 1986), sondern auch das Meßprotokoll. Allein im Rahmen der beschriebenen Studie mußte bei 19 von 49 Patientinnen die Untersuchung aufgrund der langen Meßzeit unterbrochen werden. Die Anwendung im klinischen Alltag erscheint ebenfalls nicht praktikabel, da dem eventuellen Informationsgewinn die erhöhten Untersuchungskosten gegenüberstehen würden. Die oben erwähnte größere Zahl falsch positiver Befunde würde wiederum zu neuen Kosten für Operation und Betreuung führen, ganz zu schweigen von der psychologischen Belastung für die jeweilige Patientin, welche nach heutigem Kenntnisstand vermeidbar sind.

Eine Studie von Matsubayashi et al. befaßte sich ebenfalls mit der Veränderung der Signalintensität über der Zeit im Rand anreichernder Läsionen (Matsubayashi et al., 2000). 35 Frauen mit 29 histologisch verifizierten invasiven Karzinomen wurden MR-mammographisch untersucht und die exstirpierten Herde histologisch untersucht. Die MR-Untersuchung wurde an einem 1,5 T Gerät der Firma GE Medical Systems mittels einer Mamma-Einzelspule durchgeführt. Die Präkontrastaufnahmen wurden als transversale T1 gewichtete Spin-Echo Sequenzen mit einer Repetitionszeit von 500ms und einer Echozeit von 9ms durchgeführt, zusätzlich auch transversale T2 gewichtete schnelle Spin-Echo Sequenzen mit einer Repetitionszeit von 4000ms und einer Echozeit von 400ms und Fettsättigung (fat saturation). Das field of view betrug 160 – 200 mm, die Schichtdicke 8-10 mm mit Gaps von 1 mm und einer 256 x 224 Pixel Matrix. Kontrastmittelgestützte Aufnahmen wurden mittels fettgesättigter fast spoiled gradient-echo Sequenzen, bei einer Repetitionszeit von 180ms,

einer Echozeit von 1,7ms und einem Flipwinkel von 60° akquiriert. Das Field of View betrug 20 cm, die Matrix 256 x 192 Pixel, die Schichtdicke 7-10 mm und einer Lücke (Gap) von 1-2 mm zwischen den einzelnen Schichten. Das per Hand injizierte Kontrastmittel (Gadolinium-Diethylentriaminpentaacetat, Magnevist®, Schering, Berlin) wurde in einer Konzentration von 0,1 mmol pro Kilogramm Körpergewicht gegeben. Die histopathologische Aufarbeitung schloß neben Grading, Tumorgröße und inflammatorischen Veränderungen auch die Begutachtung der Tumorzellnester in der Invasionsfront des Karzinoms sowie das dazwischen liegende Stroma ein. Immunhistochemische Färbungen mit Antikörpern gegen CD 34, VEGF (vascular endothelial growth factor) und TGF 1β (transforming growth factor) wurden in Zentrum und Peripherie des Tumors durchgeführt, um einerseits die Zahl der Mikrogefäße zu messen, andererseits die Expression der genannten Wachstumsfaktoren zu quantifizieren. In 29 % der Fälle wurde ein rasches peripheres Randenhancement beobachtet, welches in der histologischen Analyse statistisch signifikant mit hoher peripherer Gefäßdichte, mittelgradig breiten Stromabalken zwischen den Tumorzellnestern und peripher positiver VEGF Expression korrelierte. Ein verzögertes Randenhancement korrelierte mit inflammatorischen Veränderungen, höherem Grading und einer höheren peripheren Fibrose. Es wird diskutiert, ob nicht infiltrierende Zellnester bei rasch wachsenden Karzinomen mit dazwischen liegenden schmalen bindegewebigen Stromabalken die Diffusion von Kontrastmittel erschweren und so zu einem verzögerten Enhancement führen. Kritisch in dieser Studie ist die geringe Fallzahl (n = 29) zu betrachten, obwohl statistische Signifikanzen gefunden werden. Unklar bleibt, was genau mit verzögertem Randenhancement gemeint ist. Die unterschiedliche Technik erschwert die Vergleichbarkeit der Ergebnisse, in dieser Arbeit fanden sich wenige Herde mit zentrifugalem Enhancement, welches laut Beschreibung mit dem verzögerten Randenhancement der Studie übereinzustimmen scheint. Die Häufigkeit von 58% in der Studie differiert so enorm von der Häufigkeit unserer Studie mit 1,3%, daß nicht das gleiche Phänomen gemeint sein kann. Aufgrund der vergleichbaren Häufigkeit des Blooming Zeichens mit der Häufigkeit des beschriebenen verzögerten Randenhancements, ist eine Überschneidung mit dem Blooming Zeichen wahrscheinlich. Die Häufigkeit des raschen peripheren Randenhancements von 30% glich der Häufigkeit von 29% in unserer Studie.

Auch wenn das in dieser Arbeit beschriebene verzögerte Randenhancement mit dem Blooming Zeichen nicht identisch scheint, stimmt die Theorie über die Gründe der verzögerten Randanreicherung in soweit mit den eigenen Ergebnissen überein, daß insgesamt

das Blooming Zeichen höher maligne Tumoren favorisiert, es wurde eine schwache Zunahme des Blooming sowohl bei positiven Lymphknoten und sinkender Differenzierung gefunden.

In 75% der Fälle war ein zentripetales Enhancement mit einem positiven Blooming Zeichen vergesellschaftet. Dies erlaubt die Übertragung einiger Ergebnisse der Studie von Matsubayashi et al. auf die vorliegende Arbeit.

Zusammenfassend kann das Blooming Zeichen durch Extravasation von Kontrastmittel in der Invasionsfront eines malignen Tumors erklärt werden. Infiltrierende Zellnester mit dazwischen liegenden Bindegewebsbalken führen einerseits über die erhöhte Angiogenese und Gefäßpermeabilität, andererseits über den erhöhten hydrostatischen Druck zu einer Anreicherung von Kontrastmittel im Extrazellularraum. Aufgrund der niedrigen Auflösung der MR-Mammographie im Vergleich zur Histologie erklärt sich der unscharfe und auch weniger intensive Aspekt des Blooming, da die Signalintensität eines größeren (für histologische Verhältnisse) Tumorareals mit abwechselnden Tumorzellnestern und Bindegewebsbalken addiert wird.. Da das Verhältnis von Tumorzellen zum Bindegewebe niedriger als in der soliden Haupttumormasse ist, muß die Gefäßdichte entsprechend niedriger sein. Der Abtransport von Kontrastmittel aus dem Extrazellularraum geht damit langsamer vonstatten. Herde von hochgradigem Cis könnten über den gleichen Effekt ein Blooming hervorrufen, da sie sich ähnlich den invasiven Tumoren verhalten.

#### **4.7. Das Blooming Zeichen in der Diagnostik**

Das Blooming Zeichen ist nach den Ergebnissen dieser Studie ein diagnostisch wertvoller, Zusatz in der MR-mammographischen Diagnostik. Die Sensitivität betrug 63%, die Spezifität 85,3%, der positive prädiktive Wert 88,8%, der negative prädiktive Wert 55,6% und die Genauigkeit 70,9%. Nur das Wash-out Zeichen, welches neben zentripetalem Kontrastmittelanreicherungsmuster als stärkstes Karzinomkriterium gilt, zeigt eine höhere Häufigkeit (70,4%) bei Karzinomen, der positive prädiktive Wert (86,4%) in dieser Studie gleicht nahezu dem des Blooming (Gust, 2003). Die bisher mittels bildgebenden Verfahren als schwierig bis unmöglich erachtete Differenzierung zwischen inflammatorischen Karzinomen und Mastitiden scheint durch das Blooming Zeichen erleichtert zu werden. Die Liste der Indikationen für eine kontrastmittelgestützte MRM sollte um die Differentialdiagnose zwischen Mastitis und inflammatorischem Karzinom erweitert werden. Es sollte neben Wash-out und morphologischen Kriterien als zusätzliches diagnostisches Zeichen als integraler Bestandteil der Beurteilung eines MR-Mammogramms im Befund

festgehalten werden. Im Zusammenspiel mit anderen Karzinomzeichen erhöht es die Sicherheit einer MR-mammographischen Diagnose: sowohl die Anzahl der falsch positiven als auch der falsch negativen Befunde nähme ab. So würde sich zum Beispiel, wenn ein Herd mit Blooming und/oder Wash-out als Malignom diagnostiziert würde eine Sensitivität von 84,8%, eine Spezifität von 73,1%, ein positiver Vorhersagewert von 85,3% und ein negativer Vorhersagewert von 72,3% ergeben. Der Göttingen-Score zur Diagnose Kontrastmittel anreichernder Läsionen in der MRM wird mit einer Sensitivität und Spezifität von jeweils 92% angegeben (Baum et al., 2002), wobei neben kinetischen Daten Angaben zur Morphologie in die Bewertung einfließen. Die diagnostische Sicherheit in dieser Studie durch die Bewertung von zwei kinetischen Karzinommerkmalen (Wash-out und Blooming) allein erreicht schon hohe Sensitivität und Spezifität und sollte demnach Anlaß zur Überarbeitung oder Erweiterung bereits vorhandener Bewertungsscores geben.

Von allen 30 in der Routine falsch negativ bewerteten Karzinomen müßten nach heutigem Kenntnisstand 11 (36,7%) aufgrund ihres Bloomings als Karzinome bewertet werden. Die Sensitivität stiege von 94,2% auf 96,3%. Eine konkrete Angabe zur Spezifität zu machen ist schwierig, da man aufgrund des relativ niedrigen negativen prädiktiven Wertes nicht konsequent Herde ohne Blooming als gutartig bezeichnen kann. Ansonsten würde zwar die Spezifität von 54,9% auf 89,3% steigen, die Sensitivität fiel jedoch mit 63% auf die des Blooming Zeichens allein. Wenn man ein fehlendes Blooming Zeichen in die Diagnostik mit einbezieht, so könnte es voraussichtlich die Spezifität trotzdem stark erhöhen. In der Routineauswertung an unserem Institut wurden 50 Fälle mit kontinuierlichem Kontrastmittelenhancement, von denen 3 (6%) ein positives Blooming Zeichen hatten, als falsch positiv beschrieben. Wären die 47 Herde mit fehlenden kinetischen Karzinomzeichen als gutartig beschrieben worden, hätte die Spezifität sich um 15,6% auf 70,5% steigern lassen. Da der positive Vorhersagewert von der Prävalenz der Erkrankung abhängt, muß die diagnostische Wertigkeit des Blooming und aller eventuell aufgestellten Bewertungsscores in der Routinediagnostik geprüft werden. Eine MRM-Untersuchung erhält ein in den meisten Fällen vorselektiertes Patientengut. Im Rahmen dieser Studie wurden die Patientinnen von der Universitätsfrauenklinik aus den in der Einleitung genannten Indikationen überwiesen. Werden alle in der Studie betrachteten Fälle in die Berechnung der diagnostischen Parameter des Blooming aufgenommen indem die Herde ohne umschriebenes Enhancement, bei denen kein Blooming beurteilbar war, als negatives Blooming bewertet werden, so ergeben sich eine Sensitivität von 59,2%, eine Spezifität von 94,4%, ein positiver Vorhersagewert von 88,5%,

ein negativer Vorhersagewert von 75,9% und eine Genauigkeit von 79,5%. Da die Patientinnen nicht selektiert wurden und das Verteilungsmuster dem in der Routinediagnostik entsprach, entsprechen auch diese Werte den Erwartungen in der Routinediagnostik. Im Rahmen dieser Studie wurde sich aufgrund der besseren Verifikation der Befunde auf die histologisch gesicherten Herde mit bewertbarem Kontrastmittelanreicherungsmuster beschränkt. In Zweifelsfällen sollte immer das Blooming Zeichen als Entscheidungshilfe herangezogen werden, insbesondere zur Festigung einer Karzinomdiagnose. Es ist eindeutig, daß das Blooming Zeichen nur in dynamischen MR-Techniken gesehen werden kann. Auch wenn eine erhöhte Kontrastmitteldosis die Sensitivität für das Blooming wahrscheinlich erhöhen könnte, ist sie aufgrund der zwangsweise sinkenden Spezifität nicht anzuraten. Besser auflösende MR-Techniken mit dünnerer Schichtdicke könnten einen Vorteil bei der Erkennung des Blooming erbringen, sind aber gegen einen Verlust in der zeitlichen Auflösung abzuwägen, da eine geringere zeitliche Auflösung ein Blooming Zeichen verschleiern könnte.

Die Betrachtungen von stanzbiologisch nachgewiesenen Karzinomen nach neoadjuvanter Chemotherapie zeigen keinen Informationsgewinn. Dies ist nicht von Nachteil, da die Malignität erwiesen ist, allerdings wäre eine bessere Darstellung insbesondere subtotal reduzierter Tumormassen vor der Operation wünschenswert.

In der Studie wird deutlich, daß das Blooming Zeichen nicht nur die Sicherheit einer Karzinomdiagnose in der MRM erhöht, sondern in sich weitere diagnostische Möglichkeiten birgt, wie beispielsweise die Differentialdiagnose zwischen Mastitis und inflammatorischem Karzinom.

## 5. Schlußfolgerungen:

Die wichtigsten Schlußfolgerungen werden hier noch einmal zusammengefaßt. Das Blooming Zeichen sollte immer neben anderen Zeichen zur Bewertung von MR-Mammographien herangezogen werden, da seine statistischen Maßzahlen Sensitivität (63,0%), Spezifität (85,3%), positiver Vorhersagewert (88,8%), negativer Vorhersagewert (55,6%) und Genauigkeit (70,9%) denen etablierter Karzinomzeichen wie Plateau und Washout vergleichbar sind. Darüber hinaus lassen die Ergebnisse dieser Studie eine mögliche Vereinfachung der Differentialdiagnose zwischen inflammatorischem Karzinom (Blooming in 88,9% - 8 von 9 Fällen) und Mastitis (Blooming in 10,5% - 2 von 17 Fällen) unter Einbeziehung des Blooming Zeichens in die MR-Mammographie vermuten. Natürlich sind hier trotz hoher statistischer Signifikanzen weitere Studien erforderlich, um mit einer größeren Fallzahl die Reproduzierbarkeit der gefundenen Ergebnisse zu überprüfen. Die Konfidenzintervalle in Abschnitt 3 veranschaulichten die Schwankungen bei kleinen Fallzahlen. Eine wichtige Differentialdiagnose zur Malignität bei vorhandenem Blooming sind benigne Herde, die zu 14,7% Blooming zeigen, insbesondere Papillome (Blooming in 28,9% - 11 von 38 Fällen) und mastopathische Veränderungen (Blooming in 17,2% - 17 von 99 Fällen). Hier geben insbesondere die Ergebnisse zu denken, welche eine statistisch signifikante Zunahme des Blooming Zeichens bei benignen Herden durch Einnahme von Geschlechtshormonen im Rahmen einer Hormonersatztherapie (HRT) aufzeigen. Eine entsprechende Einnahme von Hormonpräparaten sollte demnach zu einer Verschiebung der Untersuchung und Absetzen der Medikamente führen, um die Anzahl falsch positiver Befunde und so unnötiger Operationen zu vermindern.

Die hohen Schwankungen in der Zahl des beobachteten Blooming Zeichens zwischen verschiedenen histologischen Untergruppen mit Häufung des Blooming bei aggressiveren, dichteren Karzinomformen (Nichtinvasive Karzinome: LCIS 0%, DCIS 58,3%; Invasive Karzinome: inv.med.Ca. 25%, inv.lob.Ca. 56,8%, inv.duk.Ca. 67,6%, ansteigend mit höherem Grading) boten histologische Unterschiede zur Erklärung des Blooming Zeichens an. So scheinen eine erhöhte Gefäßdichte durch Tumorangiogenese in der Invasionsfront maligner Tumoren, eine karzinominduzierte Desmoplasie, ein mittleres Verhältnis von Tumorzell-dichte und Bindegewebe in der Peripherie und eine lymphangische Karzinose eine Rolle zu spielen. Da eine Vergrößerung des Extrazellulärraumes und eine erhöhte Gefäßdichte auch bei benignen Herden, insbesondere oben genannten Gruppen vorkommen, zeigt sich Blooming auch in solchen Fällen und sollte daher nicht allein die Diagnose bestimmen

## 6. Zusammenfassung

Die MR-Mammographie (MRM) gilt heute als das sensitivste Verfahren zur Entdeckung von invasiven Karzinomen der Mamma. Kritisiert werden die hohen Kosten einer Untersuchung und die variable Spezifität, die je nach Autor zwischen 37% und 97% liegt. Die dadurch bedingte hohe Anzahl falsch positiver Befunde führt zu häufigen Operationen, damit zu unnötigen zusätzlichen Kosten sowie psychologischen und kosmetischen Folgen für die Patientin. Nachdem in den vergangenen Jahren verschiedene differentialdiagnostische Zeichen beschrieben wurden, soll diese Studie nun den Wert des an unserem Institut beobachteten Blooming Zeichens evaluieren. Blooming beschreibt die zunehmende Unschärfe der Außenkontur eines rasch Kontrastmittel aufnehmenden und zu Beginn scharf berandeten Herdes über einen Zeitraum von 7 Minuten nach Bolusinjektion des Kontrastmittels.

In den Jahren 1994 – 2001 führte das Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie 3583 MR-Mammographien durch. Die Untersuchungen von 1035 Patientinnen der Universitätsfrauenklinik in Jena wurden retrospektiv und ohne vorige Kenntnis des histopathologischen Befundes ausgewertet. Unklare Vorbefunde, präoperative Planung, Verlaufskontrolle (VK) nach Mammakarzinom und Prothesenkontrolle bildeten die Indikationen für die Untersuchung mittels MRM. Alle Untersuchungen erfolgten an einem 1,5 Tesla MR Tomographen (Philips, Deutschland), wobei T1 gewichtete Aufnahmen vor und nach Applikation von 0,1 mmol/kg Gd-DTPA (Schering, Deutschland), sowie nach dynamischer Messung zusätzlich T2 gewichtete Aufnahmen angefertigt wurden.

Eine Reihe von Faktoren kann zur Erklärung des Blooming herangezogen werden. Dazu gehören die erhöhte Expression von VEGF (vascular endothelial growth factor) in Malignomen und die damit assoziierte beginnende Angiogenese in der Invasionszone des Tumors. Hierzu gehört auch die beobachtete höhere Häufigkeit des Blooming in DCIS G3, welches nach pathologischer Erkenntnis eine hohe Tendenz zum Übergang in Invasivität mit verstärkter Tumoriangiogenese zeigt. Außerdem scheint das Stroma zwischen den Tumorzellnestern in der Randzone des Tumors eine Rolle zu spielen, da stromaarme, parenchymreiche Karzinome vom medullären, muzinösen und papillären Typ erheblich seltener Blooming zeigten als Karzinome mit ausgewogenem Stroma- Parenchymverhältnis. Das Kontrastmittel tritt durch die erhöhte Gefäßpermeabilität in den Extrazellularraum aus, in dem es sich verteilt. Der experimentell belegte erniedrigte hydrostatische Druck im Stroma

außerhalb des Tumors verhindert den schnellen Abtransport des Kontrastmittels. Genauso wie Stromaarmut scheint sich auch ein hoher Stromaanteil im Vergleich zum Parenchym, wie es in invasiv lobulären Karzinomen auftritt, negativ auf das Auftreten des Blooming Zeichens auszuwirken. Als Erklärung könnte eine starke Verdünnung des Kontrastmittels im großen extravasalen Raum angenommen werden, welches sich in der MRM dann nicht mehr darstellt.

Bei 817 Herden in 717 Patientinnen ließ sich in der retrospektiven Analyse der Bilder ein Blooming Effekt evaluieren, die übrigen Untersuchungen zeigten kein umschriebenes Kontrastmittelanreicherungsverhalten. 793 der 817 Herde wurden operiert und histologisch aufgearbeitet, die sich in 514 maligne und 279 benigne Herde aufteilten. Die Sensitivität des Blooming für Malignität betrug 63%, die Spezifität 85,3%, der positive beziehungsweise negative Vorhersagewert betrug 88,8% respektive 55,6%, die Genauigkeit 70,9%. Blooming trat in 14,7% der benignen Herden auf, besonders in Papillomen (13/42 – 31%) und mastopathischen Proliferationsherden (21/111 - 18,9%). Dies ist wahrscheinlich auf fibrosierende Prozesse und eine erhöhte Gefäßdichte, welche charakteristisch für beide Gruppen sind, zurückzuführen.

Die Häufigkeit des beobachteten Blooming stieg von nichtinvasiven Karzinomen (46,5% - 33/71) über rein invasive (64,4% - 159/247) zu invasiven mit nichtinvasiver Komponente an (67,3% - 132/196). Die erhöhte Häufigkeit des Blooming bei G3 DCIS in der Umgebung invasiver Karzinome im Vergleich zu G1 und G2 DCIS erwies sich als signifikant ( $p= 0,048$ ). Hohe Signifikanzen fanden sich für den Unterschied in der Häufigkeit des Blooming zwischen benignen und malignen Herden ( $p< 0,001$ ) und für den Unterschied zwischen inflammatorischen Karzinomen und Mastitiden ( $p< 0,001$ ), so daß die bisher als schwierig geltende Unterscheidung zwischen inflammatorischem Karzinom und Mastitis mit Hilfe des Blooming erleichtert wird. Geschlechtshormone ( $p= 0,005$ ) und Schilddrüsenhormone ( $p= 0,022$ ) steigerten signifikant das Auftreten des Blooming Zeichens, insbesondere Geschlechtshormone bei benignen Herden ( $p= 0,008$ ). Erhöhte Häufigkeit des Blooming bei positivem Lymphknotenstatus erwies sich nicht als statistisch signifikant ( $p= 0,096$ ).

Das Blooming Zeichen sollte als integraler Bestandteil in die Beurteilung von MR-Mammographien aufgenommen werden, da es unter anderem die Differentialdiagnose zwischen gutartigen und bösartigen Läsionen erleichtert. Hormone sollten vor der Untersuchung abgesetzt werden.

## 7. Literaturverzeichnis

1. **Ahmed A** (1990) The myofibroblast in breast disease. *Pathol Annu* 25 (2): 237-286
2. **Anchisi S**, Suleiman M, Perey L, Stalder M und Obrist R (2001) Brustkrebs – Epidemiologie, Prävention, Chirurgie und Nachbetreuung der Frühstadien. *Schweiz Med Forum* 42: 1045-1050
3. **Aranda FL** and Laforga JB (1996) Microvessel quantitation in breast ductal invasive carcinoma. Correlation with proliferative activity, hormonal receptors and lymph node metastases. *Pathol Res Pract* 192: 124-129
4. **Bässler R**: Mamma. In: Remmele W (Hrsg): *Pathologie Bd.4*. Springer, Berlin, Heidelberg, New York (1997) S.135-365
5. **Baum F**, Fischer U, Vosschenrich R, Grabbe E (2002) Classification of hypervascularized lesions in CE MR imaging of the breast. *Eur Radiol* 12 (5):1087-1092
6. **Bloch F**, Hansen WW and Packard M (1946) The Nuclear Induction Experiment. *Phys Rev* 70: 474
7. **Bloom HJG** and Richardson WW (1957) Histologic grading and prognosis in breast cancer. *Br J Cancer* 11: 359-377
8. **Boetes C**, Mus RD, Holland R, Barentsz JO, Strijk SP, Wobbes T, Hendriks JH and Ruys SH (1995) Breast tumors: Comparative accuracy of MR imaging relative to mammography and US for demonstrating extent. *Radiology* 197 (3): 743-747
9. **Boné B**, Aspelin P, Isberg B, Perbeck L and Veress B (1995) Contrast-enhanced MR imaging of the breast in patients with breast implants after cancer surgery. *Acta Radiol* 36: 111-116

10. **Boucher Y** and Jain RJ (1992) Microvascular pressure is the principal driving force for interstitial hypertension in solid tumors: implications for vascular collapse, *Cancer Res (Chicago III)* 52(18): 5110-5114
  
11. **Brem SS**, Jensen HM and Gullino PM (1978) Angiogenesis as a marker for preneoplastic lesions of the human breast. *Cancer* 41: 239-244
  
12. **Buadu L**, Murakami J, Murayama S, Hashiguchi N, Sakai S, Masuda K, Toyoshima S, Kuroki S and Ohno S (1996) Breast Lesions: Correlation of Contrast Medium Enhancement Patterns on MR Images with Histopathologic Findings and Tumor Angiogenesis. *Radiology* 200 (3): 639-649
  
13. **Buadu L**, Murakami J, Murayama S, Hashiguchi N, Sakai S, Toyoshima S, Masuda K, Kuroki S and Ohno S (1997) Patterns of peripheral enhancement in breast masses: Correlation of findings on contrast medium enhanced MRI with histologic features and tumor angiogenesis. *J Comput Assist Tomogr* 21(3): 421-430
  
14. **Chang CHJ**, Sibala JL, Lin F, Fritz SL, Gallagher JH, Dwyerill SJ and Templeton AW (1978) Computed tomographic evaluation of the breast. *AJR Am J Roentgenol* 131: 459-464
  
15. **Cilotti A**, Bagnolesi P, Moretti M, Gibilisco G, Bulleri A, Macaluso AM and Bartolozzi C (1997) Comparison of the diagnostic performance of high-frequency ultrasound as a first- or second-line diagnostic tool in non-palpable lesions of the breast. *Eur Radiol* 7 (8): 1240-1244
  
16. **Conn G**, Bayne ML, Soderman DD, Kwok PW, Sullivan KA, Palisi TM, Hope DA and Thomas KA (1990) Amino acid and cDNA sequences of a vascular endothelial cell mitogen that is homologous to platelet-derived growth factor. *Proc Natl Acad Sci USA* 87 (7): 2628-2632
  
17. **Connolly DT**, Heuvelman DM, Nelson R, Olander JV, Eppley BL, Delfino JJ, Siegel NR, Leimgruber RM and Feder J (1989) Tumor Vascular Permeability

- Factor Stimulates Endothelial Cell Growth and Angiogenesis. *J Clin Invest* 84: 1470-1478
18. **Contesso G**, Mouriesse H, Friedman S, Genin J, Sarrazin D and Rouesse J (1987) The importance of histologic grade in long-term prognosis of breast cancer: a study of 1,010 patients, uniformly treated at the Institut Gustave-Roussy. *J Clin Oncol* 5 (9): 1378-1386
  19. **Damadian R**, Zaner K, Hor D and Dimaio T (1973) Human tumors by NMR. *Physiol Chem Phys* 5: 381-402
  20. **Dao TH**, Rahmouni A, Campana F, Laurent M, Asselain B and Fourquet A (1993) Tumor recurrence versus fibrosis in the irradiated breast: Differentiation with dynamic gadolinium-enhanced MR imaging. *Radiology* 187 (3): 751-755
  21. **el Yousef SJ**, Alfidi RJ and Duchesneau RH (1983). Initial Experience with Nuclear Magnetic Resonance (NMR) Imaging of the Human Breast. *J Comput Assist Tomogr* 7: 215-218.
  22. **el Yousef SJ**, Duchesneau RH, Alfidi RJ, Haaga JR, Bryan PJ and Li Puma JP (1984) Magnetic resonance imaging of the breast. Work in progress. *Radiology* 150 (3): 761-766
  23. **Engel J**, Schubert-Fritschle G und Hölzel D (2001) Epidemiologie. Manual Mammakarzinome. Tumorzentrum München S. 1-8
  24. **Eskin BA**, Parker JA, Bassett JG and George DL (1974). Human breast uptake of radioactive iodine. *Obstet Gynecol* 44: 398-492
  25. **Fischer ER** and Paulson JD (1978) Karyotypic abnormalities in precursor lesions of human cancer of the breast. *Am J Clin Pathol* 69: 284-291

26. **Fischer U**, von Heyden D, Vosshenrich R, Vieweg I und Grabbe E (1993) Signalverhalten maligner und benigner Läsionen in der dynamischen 2D-MRT der Mamma. *Fortschr Röntgenstr* 158: 287-292
  
27. **Flickinger FW**, Allison JD, Sherry Rand Wright JC (1992) Differentiation of benign from malignant breast masses by dynamic time-intensity evaluation of contrast enhanced MRI. *SMRM Annual Meeting*, Berlin
  
28. **Fobben ES**, Rubin CZ, Kalisher L, Dembner AG, Seltzer MH and Santoro EJ (1995) Breast MR imaging with commercially available techniques: radiologic-pathologic correlation. *Radiology* 196 (1): 143-152
  
29. **Folkman J** (1992) The role of angiogenesis in tumor growth. *Semin Cancer Biol* 3: 65-71
  
30. **Futreal PA**, Liu Q, Shattuck-Eidens D, Cochran C, Harshman K, Tavtigian S, Bennett LM, Haugen-Strano A, Swensen J, Miki Y, Eddington K, Mc Clure M, Frye C, Weaver-Feldhaus J, Ding W, Gholami Z, Söderkvist P, Terry L, Jhanwar S, Berchuck A, Iglehart JD, Marks J, Ballinger DG, Barrett JC, Skolnick MH, Kamb A and Wiseman R (1994) BRCA1 Mutations in Primary Breast and Ovarian Carcinomas. *Science* 266: 120-122
  
31. **Gilles R**, Guinebretiere JM, Shapeero LG, Lesnik A, Contesso G, Sarrazin D, Masselot J and Vanel D (1993) Assessment of breast cancer recurrence with contrast-enhanced subtraction MR imaging: Preliminary results in 26 patients. *Radiology* 188 (2): 473-478
  
32. **Gilles R**, Guinebretiere JM, Toussaint C, Spielman M, Rietjens M, Petit JY, Contesso G, Masselot J and Vanel D (1994) Locally advanced breast cancer: Contrast-enhanced subtraction MR imaging of response to preoperative chemotherapy. *Radiology* 191 (3): 633-638
  
33. **Gimbrone MA**, Leapman SB, Cotran RS and Folkman J (1972) Tumor dormancy in vivo by prevention of neovascularisation. *J Exp Med* 136: 261-276

34. **Gonzalez-Sancho JM**, Alvarez-Dolado M, Caelles C and Munoz A (1999) Inhibition of tenascin-C expression in mammary epithelial cells by thyroid hormone. *Mol Carcinog* 24 (2): 99-107
35. **Gonzalez-Sancho JM**, Figueroa A, Lopez-Barahona M, Lopez E, Beug H and Munoz A (2002) Inhibition of proliferation and expression of T1 and cyclin D1 genes by thyroid hormone in mammary epithelial cells. *Mol Carcinog* 34 (1): 25-34
36. **Gotzsche PC** and Olsen O (2000) Is screening for breast cancer with mammography justifiable? *Lancet* 355 (9198): 129-134
37. **Greb RR**, Maier I, Wallwiener D and Kiesel L (1999) Vascular endothelial growth factor A (VEGF-A) mRNA expression levels decrease after menopause in normal breast tissue but not in breast cancer lesions. *Br J Cancer* 81 (2): 225-231
38. **Gust G** (2003) Karzinome in der dynamischen MR-Mammographie. Morphologie und Kinetik (vorläufiger Titel), Dissertation in Arbeit, FSU Jena
39. **Haase A**, Matthaei D, Hanicke W and Frahm J (1986) Dynamic digital subtraction imaging using fast low-angle shot MR movie sequence. *Radiology* 160 (2): 537-541
40. **Harms SE**, Flamig DP, Hesley KL, Meiches MD, Jensen RA, Evans WP, Savino DA and Wells RV (1993a) MR imaging of the breast with rotating delivery of excitation off resonance: Clinical experience with pathologic correlation. *Radiology* 187 (2): 493-501.
41. **Harms SE**, Flamig DP, Hesley KL, Evans WP, Cheek JH, Peters GN, Knox SM, Savino DA, Netto GJ, Wells RB, et al. (1993b) Fat suppressed three-dimensional MR imaging of the breast. *Radiographics* 13 (2): 247-267

42. **Healey EA**, Osteen RT, Schnitt SJ, Gelman R, Stomper PC, Connolly JL and Harris JR (1989) Can the clinical and mammographic findings at presentation predict the presence of an extensive intraductal component in early stage breast cancer? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 17 (6): 1217-1221
  
43. **Heinig A**, Heywang-Köbrunner SH, Viehweg P, Lampe D, Buchmann J und Spielmann RP (1997) Wertigkeit der Kontrastmittelmagnetresonanztomographie der Mamma bei Wiederaufbau mittels Implantat. *Radiologe* 37 (9): 710-717
  
44. **Hermann G**, Janus C, Schwartz IS, Papatestas A, Hermann DG and Rabinowitz JG (1988) Occult malignant breast lesions in 114 patients: relationship to age and the presence of microcalcifications. *Radiology* 169 (2): 321-324
  
45. **Heywang SH**, Fenzl G, Edmaier M, Eiermann W, Bassermann R und Krischke I (1985) Kernspintomographie in der Mammadiagnostik. *RÖFO Fortschr Geb Rontgenstr Nuklearmed* 143 (2): 207-212
  
46. **Heywang SH**, Wolf A, Pruss E, Hilbertz T, Eiermann W and Permanetter W (1989) MR Imaging of the breast with Gd-DTPA: Use and Limitations. *Radiology* 171 (1): 95-103
  
47. **Heywang SH**, Hahn D, Schmidt H, Krischke I, Eiermann W, Bassermann RJ and Lissner J (1986) MR imaging of the breast using Gadolinium-DTPA. *J Comput Assist Tomogr* 10: 199-204
  
48. **Heywang-Köbrunner SH** (1992) Contrast-enhanced MR Imaging of the breast: survey of 1200 patient examinations. *Radiology* 185 (P): 246
  
49. **Heywang-Köbrunner SH** and Beck R Contrast-enhanced MRI of the breast Berlin/Heidelberg/New York: Springer-Verlag (1995)
  
50. **Heywang-Köbrunner SH**, Schlegel A, Beck R. et al. (1993) Contrast-enhanced MRI of the breast after limited surgery and radiation therapy. *J Comput Assist Tomogr* 17: 891-900

51. **Heywang-Köbrunner SH**, Haustein J, Pohl C, Beck R, Lommatzsch B, Untch M and Nathrath WBJ (1994) Contrast-enhanced MR imaging of the breast: comparison of two different doses of gadopentetate dimeglumine. *Radiology* 191 (3): 639-646
  
52. **Holland R**, Connolly JL, Gelman R, Mravunac M, Hendriks JH, Verbeek AL, Schnitt SJ, Silver B, Boyages J and Harris JR (1990) The presence of an extensive intraductal component following a limited excision correlates with prominent residual disease in the remainder of the breast. *J Clin Oncol* 8 (1): 113-118
  
53. **Hyder SM** and Stancel GM (2000) Regulation of VEGF in the reproductive tract by sex-steroid hormones. *Histol Histopathol* 15 (1): 325-334
  
54. **Kaiser WA** (1985) MRI of the female breast. First clinical results. *Arch Int De Physiol Et de Biochim* 93: 67-76
  
55. **Kaiser WA** (1990) Dynamic MR-Breast Imaging using a double breast coil: a step towards routine MR examination of the breast. *European Frontiers in Radiology* 7: 39-68
  
56. **Kaiser WA** (1994) False-positive results in dynamic MR mammography. Causes, frequency, and methods to avoid. *Magn Reson Imaging Clin N Am* 2(4):539-555
  
57. **Kaiser WA** (1996) Gegenwärtiger Stand der MR-Mammographie. *Fortschr. Röntgenstr.* 165 (5): 425-427 (Editorial)
  
58. **Kaiser WA** und Zeitler E (1986a) Die Kernspintomographie der Mamma - Diagnose, Differentialdiagnose, Probleme und Lösungsmöglichkeiten. Teil 1: Untersuchungsverfahren. *Fortschr Röntgenstr* 144 (5): 459-465
  
59. **Kaiser WA** und Zeitler E (1986b) Die Kernspintomographie der Mamma - Diagnose, Differentialdiagnose, Probleme und Lösungsmöglichkeiten. Teil II: Diagnostik. *Fortschr Röntgenstr.* 144(5): 572-579

60. **Kaiser WA** und Zeitler E (1987) MR Imaging of the breast: Fast Imaging Sequences with and without Gd-DTPA. RSNA, Radiology 165 (P): 120
61. **Kaiser WA** und Kess H (1989) Prototyp-Doppelspule für die Mamma-MR-Messung. Fortschr. Röntgenstr. 151: 103-105
62. **Kanda N** and Watanabe S (2002) 17beta-estradiol enhances vascular endothelial growth factor production and dihydrotestosterone antagonizes the enhancement via the regulation of adenylate cyclase in differentiated THP-1 cells. J Invest Dermatol 118 (3): 519-529
63. **Kerlikowske K**, Grady D, Barclay J, Sickles EA and Ernster V (1996) Likelihood ratios for modern screening mammography. Risk of breast cancer based on age and mammographic interpretation. JAMA 276 (1): 39-43
64. **Knopp MV**, Brix G, Junkermann HJ and Sinn HP (1994) MR mammography with pharmacokinetic mapping for monitoring of breast cancer treatment during neoadjuvant therapy. In: Davis, P. L., ed. Magnetic resonance imaging: Clin North Am Breast Imaging 2-4: 633-638
65. **Krämer S**, Döinghaus K, Schulz-Wendland R, Lang N and Bautz W (1997) Magnetic imaging and its role for the diagnosis of multicentric breast cancer. Eur Radiol 7(suppl): 184
66. **Kuhl CK** (2000) MRI of breast tumors. Eur Radiol 10: 46-58
67. **Kuhl CK**, Bieling HB, Gieseke J, Kreft BP, Sommer T, Lutterbey G and Schild HH (1997) Healthy premenopausal breast parenchyma in dynamic contrast-enhanced MR imaging of the breast: normal contrast medium enhancement and cyclical-phase dependency. Radiology 203 (1): 137-44
68. **Kuhl CK**, Mielcarek P, Klaschik S, Leutner C, Wardelmann E, Gieseke J and Schild HH (1999) Dynamic Breast MR Imaging: Are Signal Intensity Time

Course Data Useful for Differential Diagnosis of Enhancing Lesions? Radiology  
211 (1): 101-110

69. **Lagios MD** (1995) Heterogeneity of duct carcinoma in situ (DCIS): relationship of grade and subtype analysis to local recurrence and risk of invasive transformation. Cancer Lett 90 (1): 97-102
70. **Lagios MD**, Westdahl PR, Margolin FR and Rose MR (1982) Duct carcinoma in situ: relationship of extend of non invasive disease to the frequency of occult invasion, multicentricity, lymph node metastases, and short-term failures. Cancer 50: 1309-1314
71. **Lauterbur PC** (1973). Image Formation by Induced Local Interactions: Examples Empliyng Nuclear Magnetic Resonance. Nature 242: 190-191.
72. **Lemberg I** Wurdinger S, Kühne-Heid R and Kaiser WA (2000) Diagnostic Criteria of Breast Cancers in MR-Mammography. Eur Radiol 10 (9): F50-51
73. **Less JR**, Posner MC, Boucher Y, Borochovit D, Wolmark N and Jain RK (1992) Interstitial hypertension in human breast and colorectal tumors. Cancer Research 52 (22): 6371-6374
74. **Lewis-Jones HG**, Whitehouse GH and Leinster SJ (1991) The role of magnetic resonance imaging in the assessment of local recurrent breast carcinoma. Clin Radiol 43: 197-204
75. **Liu PF**, Debatin JF, Caduff RF, Kacl G, Garzoli E and Krestin GP (1998) Improved diagnostic accuracy in dynamic contrast enhanced MRI of the breast by combined quantitative and qualitative analysis. Br J Radiol 71: 501-509
76. **Lykke AWJ** and Cummings R (1969) Inflammation in healing. Time course in mediation of exsudatin in wound healing in the rat. J Exp Pathol 50: 309-318
77. **Maass H** (1994) Mammakarzinom: Epidemiologie, Gynäkologie 27: 3-6

78. **Mansfield P**, Morris PG, Ordige R, Coupland RE, Bishop HM and Blamey RW (1979) Carcinoma of the breast imaged by nuclear magnetic resonance (NMR). *Br J Radiol* 52: 242-243
79. **Matsubayashi R**, Matsuo, Y, Edakuni G, Satoh T, Tokunaga O and Kudo S (2000) Breast Masses with Peripheral Rim Enhancement on Dynamic Contrast-enhanced MR Images: Correlation of MR Findings with Histologic Features and Expression of Growth Factors. *Radiology* 217 (3): 841-848
80. **Meden H**, Neues KP, Roben-Kampken S and Kuhn W (1995) A clinical, mammographic, sonographic and histologic evaluation of breast cancer. *Int J Gynaecol Obstet* 48: 1993-1999
81. **Miki Y**, Swensen J, Shattuck-Eidens D, Futreal PA, Harshman K, Tavtigian S, Liu Q, Cochran C, Bennett LM, Ding W, Russell B, Rosenthal J, Hussey C, Tran T, Mc Clure M, Frye C, Hattier T, Phelps R, Haugen-Strano A, Katcher H, Yakumo K, Gholami Z, Shaffer D, Stone S, Bayer A, Wray C, Bogden R, Dayananth P, Ward J, Tonin P, Narod S, Bristow PK, Norris FH, Helvering L, Morrison P, Rosteck P, Lai M, Barrett JC, Lewis C, Neuhausen S, Cannon-Albright L, Goldgar D, Wiseman R, Kamb A and Skolnick MH (1994) A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA1. *Science*. 266: 66-71
82. **Morris EA**, Schwartz LH, Dershaw DD, Liberman L and Abramson AF (1996) Breast MR in patients with occult primary cancer. *Radiology* 201 (suppl 10): 129
83. **Müller-Schimpfle M**, Ohmenhauser K, Stoll P, Dietz K and Claussen CD (1997) Menstrual cycle and age: influence on parenchymal contrast medium enhancement in MR imaging of the breast. *Radiology* 203 (1):145-149
84. **Mussurakis S**, Buckley DL and Horsman A (1997) Dynamic MR Imaging of Invasive Breast Cancer: correlation with tumor grade and other histological factors. *Br J Radiol* 70 (833): 446-451

85. **Mussurakis S**, Buckley DL, Bowsley SJ, Carleton PJ, Fox JN, Turnbull LW and Horsman A (1995) Dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging of the breast combined with pharmacokinetic analysis of gadolinium-DTPA uptake in the diagnosis of local recurrence of early stage breast carcinoma. *Invest Radiol* 30: 650-662
86. **Nielsen M**, Jensen J and Andersen J (1984) Precancerous and cancerous breast lesions during lifetime and autopsy. A study of 83 women. *Cancer* 54 (4): 612-615
87. **Nystrom L**, Andersson I, Bjurstam N, Frisell J, Nordenskjold B and Rutqvist LE (2002) Long-term effects of mammography screening: updated overview of the Swedish randomised trials. *Lancet* 359 (9310): 909-919
88. **Nystrom L**, Rutqvist LE, Wall S, Lindgren A, Lindqvist M, Ryden S, Andersson I, Bjurstam N, Fagerberg G, Frisell J, Tabár L and Larsson LG (1993) Breast cancer screening with mammography: overview of Swedish randomised trials. *Lancet* 341:973-978
89. **Oellinger H**, Heins S, Sander B, et al. (1993) Gd-DTPA enhanced MR of breast: The most sensitive method for detecting multicentric carcinomas in female breast? *Eur Radiol* 3: 223-226
90. **Orel SG** (1996) High resolution MR imaging of the breast. *Semin Ultrasound CT MR* 17 (5): 476-493
91. **Orel SG**, Schnall MD, Powell CM, Hochman MG, Solin LJ, Fowble BL, Torosian MH and Rosato EF (1995) Staging of suspected breast cancer: effect of MR imaging and MR imaging-guided biopsy. *Radiology* 196 (1): 115-122
92. **Page DL** and Rogers LW (1992) Combined histologic and cytologic criteria for the diagnosis of mammary atypical ductal hyperplasia. *Hum Pathol* 23: 1095-1097
93. **Page DL**, Dupont WD, Rogers LW and Rados MS (1985) Atypical hyperplastic lesions of the female breast. A long term follow-up study. *Cancer* 55: 2698-2708

94. **Perlmann A** (1979) Breast cancer: influence of growth rate on prognosis and treatment evaluation. *Cancer* 38: 1826
95. **Petrides PE**: Hypothalamisch-hypophysäres System und Zielgewebe. In: Löffler G und Petrides PE (Hrsg): *Biochemie und Pathobiochemie*. Springer, Berlin, Heidelberg, New York (1997) S. 813-854
96. **Pike MC** (1987) Age-related Factors in cancers of the breast, ovary and endometrium. *J Chron Dis* 40 (suppl 2): 59S-69S
97. **Porter BA**, Smith JP and Borrow IW (1995) MR depiction of occult breast cancer in patients with malignant axillary adenopathy. *Radiology* 197 (suppl): 130
98. **Purcell EM**, Torrey HC and Pound RV (1946) Resonance Absorption by Nuclear Magnetic Moments in a Solid. *Phys Rev* 69: 37-43.
99. **Rieber A**, Tomczak RJ, Mergo PJ, Wenzel V, Zeitler H and Brambs HJ (1997) MRI of the breast in the differential diagnosis of mastitis versus inflammatory carcinoma and follow up. *J Comput Assist Tomogr* 21 (1): 128-132
100. **Rosenberg RD**, Hunt WC, Williamson MR, Gilliland FD, Wiest PW, Kelsey CA, Key CR and Linver MN (1998) 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* 209 (2): 511-518
101. **Ross RJ**, Thompson JS, Kim K and Bailey RA (1982). Nuclear Magnetic Resonance Imaging and Evaluation of Human Breast Tissue: Preliminary Clinical Trials. *Radiology* 143: 195-205.
102. **Rossouw JE** and Anderson JE (2002) Risks and benefits of Estrogen Plus Progestin in healthy postmenopausal women. *JAMA* 288 (3) 321-333

103. **Ruohola JK**, Valve EM, Karkkainen MJ, Joukov V, Alitalo K and Harkonen PL (1999) Vascular endothelial growth factors are differentially regulated by steroid hormones and antiestrogens in breast cancer cells. *Mol Cell Endocrinol* 149 (1-2): 29-40
104. **Saarenmaa I**, Salminen T, Geiger U, Heikkinen P, Hyvarinen S, Isola J, Kataja V, Kokko ML, Kokko R, Kumpulainen E, Karkkainen A, Pakkanen J, Peltonen P, Piironen A, Salo A, Talviala ML and Haka M (2001) The effect of age and density of the breast on the sensitivity of breast cancer diagnostic by mammography and ultasonography. *Breast Cancer Res Treat* 67 (2): 117-123
105. **Samejima N** and Yamazaki K (1988) A study on the vascular proliferation in tissues around the tumor in breast cancer. *Jpn J Surg* 18 (3): 235-242
106. **Schleicher UM** and Ammon J (1998) Mode of breast cancer detection: a study from german Maas-Rhine-Eurego. *Eur J Cancer Prev* 7 (suppl. 1): 41-46
107. **Schlotzer V** (2002) Papillome in der dynamischen MR-Mammographie. Morphologie und Kinetik. Dissertation, FSU Jena, eingereicht
108. **Schmitt O**, Schubert C, Feyerabend T, Hellwig-Burgel T, Weiss C and Kuhnel W (2002) Preferential topography of proteins regulating vascularization and apoptosis in a MX1 xenotransplant after treatment with hypoxia, hyperthermia, ifosfamide, and irradiation. *Am J Clin Oncol* 25 (4): 325-336
109. **Schulz-Wendtland R**, Kämer S, Döinghaus K, Lang N and Bautz W (1997) MR-mammography in the diagnosis of local recurrences in breast cancer. *Eur Radiol* 7(suppl): 242
110. **Senger DR**, Connolly DT, Van de Water L, Feder J and Dvorak HF (1990) Purification and NH<sub>2</sub>-terminal amino acid sequence of guinea pig tumor-secreted vascular permeability factor. *Cancer Res* 50 (6): 1774-1778

111. **Sherif H**, Mahfouz AE, Oellinger H, Hadijuana J, Blohmer JU, Taupitz M, Felix R and Hamm B (1997) Peripheral washout sign on contrast-enhanced MR images of the breast. *Radiology* 205 (1): 209-213
112. **Sinha S**, Lucas Quesada FA, De Bruhl ND, Sayre J, Farria D, Gorczyca DP and Bassett LW (1997) Multifeature analysis of Gd-enhanced MR images of breast lesions. *J Magn Reson Imaging* 7: 1016-1026
113. **Soderqvist G** (1998) Effects of sex steroids on proliferation in normal mammary tissue. *Ann Med* 30 (6): 511-524
114. **Solin LI**: Special considerations. In: Fowble B, Goodmann RL, Glick IH and Rosato EF (eds.): *Breast cancer treatment A comprehensive guide to management*. St. Louis: Mosby, (1991) P. 523-528
115. **Stelling CB**, Wang PC, Lieber A, Mattingly SS, Griffen WO and Powell DE (1985) Prototype Coil for Magnetic Resonance Imaging of the female Breast: work in progress. *Radiology* 154 (2): 457-462
116. **Stomper PC**, Winston JS, Herman S, Klippenstein DL, Arredondo MA and Blumenson LE (1997) Angiogenesis and dynamic MR imaging gadolinium enhancement of malignant and benign breast lesions. *Breast Cancer Res Treat* 45: 39-46
117. **Tabár L**, Fagerberg CJ, Gad A, Baldetorp L, Holmberg LH, Gröntoft O, Ljungquist U, Lundström B, Manson JC, Eklund G and Day NE (1985) Reduction in mortality from breast cancer after mass screening with mammography. Randomised trial from the Breast Cancer Screening Working Group of the Swedish National Board of Health and Welfare. *Lancet* 1.2: 829-832
118. **Teh W** and Wilson AR (1998) The role of ultrasound in breast cancer screening. A consensus statement by the European Group for Breast Cancer Screening. *Eur J Cancer* 34(4): 449-450

119. **Till U**: Pathophysiologie/Pathobiochemie. Uni-Med Verlag, Bremen (1999) S. 300-303
  
120. **Tomczak R**, Rieber A und Brahms HJ (1996) Der Wert der MR-Mammographie in der Differentialdiagnose von non-puerperaler Mastitis und inflammatorischem Mammakarzinom bei 1,5 Tesla. Fortschr Röntgenstr 165: 148-152
  
121. **Unterweger M**, Huch Böni RA, Caduff R, Hebisch G und Krestin GP (1997) Inflammatorisches Mammakarzinom versus puerperale Mastitis – Schwierigkeiten der Differenzierung anhand klinischer, histologischer und magnetresonanztomographischer Befunde. Fortschr Röntgenstr 166 (6):558-560
  
122. **van Die LE**, Boetes C, Barentsz MD and Ruys MD (1996) Additional value of MR imaging of the breast in woman with pathologic axillary lymph nodes and normal mammograms. Radiology 201 (suppl): 241
  
123. **Viehweg P**, Paprosch I, Strassinopoulou M and Heywang-Köbrunner SH (1998) Contrast-enhanced Magnetic Resonance Imaging of the Breast: Interpretation Guidelines. Top Magn Reson Imaging 9(1) 17-43
  
124. **von Fournier D**, Anton HW, Junkermann H, Bastert G und van Kaick G (1993) Brustkrebsscreening – Wissensstand und Einführung als Vorsorgeuntersuchung. Radiologe 33: 227-235
  
125. **von Fournier D**, Kuttig H, Kubli F, Prager P, Stolpe H, Maier A und Huter J (1976) Wachstumsgeschwindigkeit des Mammakarzinom und röntgenologische “Frühdiagnosen” Strahlentherapie 151 (4):318-332
  
126. **Weidner N**, Semple JP, Welch WR and Folkman J (1991) Tumor angiogenesis and metastasis – correlation in invasive breast carcinoma. N Engl J Med 324: 1-8
  
127. **Weind KL**, Maier CF, Rutt BK and Moussa M (1998) Invasive Carcinomas and Fibroadenomas of the Breast: Comparison of Microvessel Distributions- Implications for Imaging Modalities. Radiology 208: 477-483

128. **Weinmann HJ**, Laniado M and Mützel W (1984). Pharmacokinetics of Gadolinium-DTPA/dimeglumine after Intravenous Injection into Healthy Volunteers. *Physiol Chem Phys Med NMR* 16: 167-172
  
129. **Wurdinger S**, Straube K, Michaelsen S, Nöschel H, Kamprath S, Schneider A, Höffken K and Kaiser WA (1997) Evaluation of neoadjuvant chemotherapy of breast cancer by MR mammography: Preliminary results. First International Congress on MR Mammography, 29.-31. May 1997, Jena. *Eur Radiol* 7: 624
  
130. **Zonderland HM** (2000) The role of ultrasound in the diagnosis of breast cancer. *Semin Ultrasound CT MR* 21 (4): 317-324

## **8. Danksagung**

An erster Stelle möchte ich Herrn Prof. Dr. med. Dipl.- Chem. W.A. Kaiser für sein außergewöhnliches Engagement während der Datenerfassung in den Nachtschichten und der Betreuung und freundlichen Unterstützung bei der Erstellung und Durchführung dieser Arbeit danken.

Weiterhin danke ich meiner Betreuerin, Frau Dr. med. D. Fischer, welche bei der Erstellung des Manuskriptes mit konstruktiver Kritik und Verbesserungsvorschlägen maßgeblich beteiligt war und Herrn Dr. M. Horn sowie Frau A. Brandstädt, welche mir als Statistiker zur Seite standen.

Außerdem danke ich meinen 5 Kolleginnen Frau K. Alkenbrecher, Frau G. Gust, Frau A. Herzog, Frau V. Schlotzer und Frau A. Simon für ihre menschliche und fachliche Unterstützung während der Datenerfassung und Manuskripterstellung.

## 9. Lebenslauf

Name: Pascal Andreas Thomas Baltzer

Geburtsdatum: 12. Juli 1979

Geburtsort: Köln

Familienstand: ledig

1985-1989 Besuch der Albert-Schweizer-Grundschule in Köln Weiden

1989-1998 Besuch des Georg-Bücher-Gymnasiums in Köln Weiden

1998 Abitur

12/98-8/00 vorklinisches Studium an der Friedrich-Schiller-Universität Jena

8/00 Ärztliche Vorprüfung (Physikum)

ab 10/00 klinisches Studium an der Friedrich-Schiller-Universität Jena

8/01 1. Abschnitt der ärztlichen Prüfung (1. Staatsexamen)

8/03 2. Abschnitt der ärztlichen Prüfung (2. Staatsexamen)

5/05 3. Abschnitt der ärztlichen Prüfung (3. Staatsexamen)

## 10. Ehrenwörtliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, daß mir die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität bekannt ist,

ich die Dissertation selbst angefertigt habe und alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönlichen Mitteilungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben sind,

mich folgende Personen bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskripts unterstützt haben: Herr Prof. Dr. med. Dipl.-Chem. W.A. Kaiser, Frau Dr. med. D. Fischer, Herr Dr. med. M. Freesmeyer, Herr Dr. M. Horn, Frau Dr. med. C. Marx, Frau Dr. med. S. Wurdinger, Frau K. Alkenbrecher, Frau A. Brandstädt, Frau G. Gust, Frau A. Herzog, Frau V.S. Schlotzer, Frau A. Simon

die Hilfe eines Promotionsberaters nicht in Anspruch genommen wurde und daß Dritte weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen von mir für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen,

daß ich die Dissertation noch nicht als Prüfungsarbeit für eine staatliche oder andere wissenschaftliche Prüfung eingereicht habe und

daß ich die gleiche, eine in wesentlichen Teilen ähnliche oder eine andere Abhandlung nicht bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht habe.

Ort, Datum

Unterschrift des Verfassers

Jena, 26.5.05

