

Ulrike Juschka
Dr. med.

Klinische Validierung der Funktionellen Magnetresonanzmammographie

Geboren am 01.01.1970 in Heidelberg
3. Staatsexamen am 20.05.1999 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Radiologie
Doktorvater: Priv. Doz. Dr. M.V. Knopp

Das Mammakarzinom ist die häufigste Krebserkrankung der Frau. Als diagnostisches Verfahren hat sich in den letzten Jahren die MR-Mammographie entwickelt, allerdings zeigten verschiedene Studien sehr unterschiedliche Ergebnisse in Sensitivität und Spezifität. Eine gemeinsame Aussage war die recht niedrige Spezifität. Insgesamt zeigten sich in den letzten Jahren besseren Erkenntnisse der pathophysiologischen Vorgänge in der Kontrastmittelanreicherung im Tumor und somit eine zunehmende Wichtigkeit der FMRM in der Diagnostik. Mit dieser Arbeit sollte eine neue Population mit den Ergebnissen der Literatur und der vorherigen Studie mit 312 Patientinnen, die zur Entwicklung und Validierung der Methodik entwickelt wurde, verglichen werden. Detektierte und histologisch überprüfte Läsionen wurden in ihrer diagnostischen Wertigkeit der FMRM gegenüber der Röntgenmammographie überprüft.

Notwendig für diese prospektive Studie war die enge interdisziplinäre Zusammenarbeit der verschiedenen Abteilungen der Universitätsklinik Heidelberg wie die Abteilung Gynäkologische Radiologie und Abteilung für Allgemeine Pathologie und Pathophysiologische Anatomie.

444 Patientinnen mit unklarem Befund erhielten eine MR-mammographische Untersuchung. Bei 168 Patientinnen (38%) mit suspekten Befunden und 45 (10%) Patientinnen mit V.a. Rezidiv wurde eine histologische Sicherung Biopsie oder operativer In-toto-Entfernung durchgeführt.

Vor der MR-Untersuchung wurden insgesamt 180 (41%) Patientinnen in der Brustsprechstunde der Universitätsfrauenklinik Heidelberg vorgestellt und dort röntgenmammographisch und klinisch untersucht. Die Anamnese wurde anhand eines für diese Studie standardisierten Fragebogens durchgeführt. Es wurde für die Untersuchungen ein 1,5 Tesla MR-System mit einer Mamma-Doppelspule (Siemens, Erlangen) eingesetzt.

Unsere Population zeigte anhand der FMRM eine Sensitivität von 98% und eine Spezifität von 85% mit einer Treffsicherheit von 93%, einem positiven Vorhersagewert von 91% und einem negativen Vorhersagewert von 96%. Die Ergebnisse der Röntgenmammographie erreichte eine Sensitivität von 81%, eine Spezifität von 54% mit einer Treffsicherheit von 70%, einem positiven Vorhersagewert von 74% und einem negativen Vorhersagewert von 64%. Bezüglich der Verteilungsmusters nach dem Alter der Patientinnen, zeigt sich daß bei jüngeren Patientinnen (≤ 50 Jahre) eine geringere Sensitivität in FMRM und Röntgenmammographie im Vergleich zu älteren Patientinnen zu sehen ist (> 50 Jahre). Bezüglich der histologisch gemessenen Tumorgröße zeigte die FMRM bei den Tumoren < 20 mm eine Sensitivität von 97% und; bei der Röntgenmammographie von 80%. Andererseits zeigen größere Läsionen mit ≥ 20 mm in dieser Population eine Sensitivität bei der FMRM von 100%, bei der Röntgenmammographie von 81%.

Bezüglich der Parenchymdichte in der MR-Mammographie fällt auf, daß die Sensitivität der Röntgenmammographie mit Abnahme der Dichte des Drüsenparenchyms zunimmt. Auf die MR-Mammographie scheint dies keinen Einfluß zu haben. In dieser Population gibt es nur einen geringen Anteil von DCIS (n=4), die alle mittels FMRM und Röntgenmammographie erkannt wurden.

Insgesamt wurden mittels der FMRM 2 Befunde als falsch negativ und 9 Befunde als falsch positiv erkannt. Die Läsionen sind tendenziell kleiner und zeigen eine geringere T-Klassifikation auf. Die Morphologie war ebenso nicht karzinomtypisch. Histologisch wurden ein IDC und ein adenocystisches Karzinom gefunden. Mittels Röntgenmammographie konnten diese beiden Läsionen ebenfalls nicht detektiert werden. Die Signal-Intensitäts-Kurven erbrachten keinen Aufschluss, allerdings wurde das IDC mittels Projektionsbilder als suspekta Läsion gesehen.

9 Befunde wurden anhand der FMRM fälschlicherweise als „verdächtig“ positiv eingestuft. Bei der histologischen Kontrolle wurden 3 Papillome, ein Fibroadenom, eine proliferative Mastopathie ohne Atypien, eine mit Atypien, 2 fibrozystische Mastopathien und eine sklerosierende Adenose detektiert. In sechs Fällen zeigte die Röntgenmammographie suspekten Mikrokalk.

In der pharmakokinetischen Analyse zeigt sich, daß die Intensität der Amplitude in den Pixelkurven höhere Werte aufweisen. In unsere Analyse zeigt sich bei der Teilung der Meßgrößen der Läsionen in ≥ 20 mm und < 20 mm bei den kleineren Läsionen kleinere k_{ep} -Werte bei ROI und Pixel. Bezüglich der Amplitude ist zu sagen, dass sie bei kleineren Läsionen im ROI und Pixel größer ist.

Bei der Unterteilung der verschiedenen histologischen Entitäten nach IDC, ILC, DCIS und sonstige maligne Befunde zeigt sich eine hohe Amplitude bei den IDC. Dies erklärt sich dadurch, dass je aggressiver ein Tumor ist, wie z.B. das IDC, desto schneller und intensiver ist das Enhancement. Dies steht in unmittelbarem Zusammenhang mit der Gefäßdichte und dem starken Ausdruck des VEGF. Die DCIS zeigen die niedrigste Amplitude.

Bei der Verteilung der unterschiedlichen histologischen Entitäten verteilt sich k_{ep} bei IDC, ILC und sonstige maligne Befunde sehr ähnlich, bei DCIS liegt der Wert höher. Insgesamt weisen die ILC die niedrigsten k_{ep} -Werte auf, die durch die langsam ansteigenden Signal-Intensitäts-Kurven bedingt sind. Bei E+ zeigen sich bei den k_{ep} -Werten und der Amplitude höhere Werte auf als bei V+. Durch eine erhöhte Expression des VEGF lässt sich die Zunahme des k_{ep} erklären. ILC ist ein Tumor mit mäßigem Ausdruck des VEGF.

Bei den benignen Befunden in Unterteilung nach Fibroadenomen, fibrozystische Mastopathien, proliferative Mastopathien mit und ohne Atypien und sonstige benigne Läsionen fällt auf, dass die höchsten k_{ep} -Werte bei der proliferative Mastopathie mit Atypien zu sehen ist. Die niedrigste Amplitude und k_{ep} liegt bei der proliferativen Mastopathien ohne Atypie.

Die funktionelle MR-Mammographie wird bereits seit längerem als nicht invasives diagnostisches Verfahren zur Unterscheidung von malignen und benignen Läsionen in der weiblichen Brust eingesetzt. Die Ergebnisse unserer Population zeigen viele Ähnlichkeiten mit denen in der Literatur. Erstmals zeigt die FMRM auch eine höhere Spezifität. Weiterhin problematisch bleibt die Erkennung von kleinen Läsionen, Diagnostik der DCIS, Untersuchung bei dichtem Drüsenparenchym und die Diagnostik bei jüngeren Patientinnen. Für die Zukunft ist es gerade wichtig, die diagnostischen Möglichkeiten für jüngere Patientinnen mit dichtem Drüsenparenchym zu verbessern, um ein Karzinome so früh wie möglich zu detektieren. Eine Interpretation des Einflusses der Zyklusphase, der hormonellen

Substitutionstherapie und der Wertigkeit der DCIS kann in unserer Population aufgrund der geringen Datenmenge nicht interpretiert werden.

Die Analyse dieser prospektiv durchgeführten Studie zeigt Ergebnisse von absoluter klinischer Relevanz. Die Ergebnisse der Methode sind valide und somit stellt die FMRM ein wichtiges nicht invasives Verfahren in der Diagnostik des Mammakarzinoms dar. Besonders wichtig für die Prognose ist eine Früherkennung des Malignoms. Essentiell sind allerdings optimierte und vereinheitliche Quantifizierungstechniken und diagnostische Beurteilungsmethoden. Eine einheitliche Schulung der Radiologen ist zur Verbesserung der Diagnostik äußerst wichtig. Zur Optimierung für den Einsatz zum Screening ist es notwendig, größer angelegte Studien durchzuführen, die als spezielle Fragestellung die Probleme der FMRM wie z.B. den Einfluß der Dichte des Drüsenparenchyms und die Tumorgroße auf die diagnostische Wertigkeit sowie die Detektion des DCIS aufgreifen. Ein nächster Schritt ist es, diese Methode auf andere Zentren und Techniken zu übertragen und zu etablieren.