

Slobodan Dikic
Dr. med

Das Fibroadenom der weiblichen Brust in der Funktionellen MR-Mammographie- Ein histopathologisch/radiologischer Vergleich

Geboren am 30.11.1966 in Tomislavgrad/Kroatien

Reifeprüfung am 12.05.1987 in Mössingen

Studiengang der Fachrichtung Medizin vom SS 1989 bis SS 1996

Physikum am 02.09.1991 an der Universität Heidelberg

Klinisches Studium in Heidelberg

Praktisches Jahr in Heidelberg

Staatsexamen am 20.05.1996 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ)

Doktorvater: Priv.-Doz. Dr.med. M.V. Knopp

Fibroadenome stellen die häufigsten falsch positiven Befunde in den MR-mammographischen Untersuchungen dar. Die bisherige histopathologische Unterteilung der Fibroadenome in peri- und intrakanalikulär bleibt für die radiologische Diagnostik ohne Relevanz. Das Ziel der vorgelegten Arbeit ist, in Zusammenarbeit mit dem Pathologischen Institut in Heidelberg eine neue auf der Histopathologie basierende Klassifikation der Fibroadenome zu erarbeiten und sowohl mit der morphologischen als auch insbesondere mit der funktionellen MR-Mammographie zu vergleichen. Hierfür wurde eine interdisziplinäre Studie zwischen verschiedenen Abteilungen der Universitätsklinik Heidelberg initiiert. Miteinbezogen wurden insbesondere die Abteilung Gynäkologische Radiologie, Ärztlicher Direktor Prof. Dr. D. von Fournier, die Abteilung Allgemeine Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Ärztlicher Direktor Prof. Dr. Dr. h.c. G. Bastert, sowie die Abteilung für Allgemeine Pathologie und Pathophysiologische Anatomie, Ärztlicher Direktor Prof. Dr. H.F. Otto.

450 Patientinnen mit suspektem Mammabefund erhielten eine MR-mammographische Untersuchung vor histologischer Sicherung. Bei 41 Patientinnen wurde histologisch ein Fibroadenom diagnostiziert. Drei Patientinnen wiesen ein zweites Fibroadenom auf, so daß 44 histologisch gesicherte Fibroadenome untersucht und in einer Subpopulation zusammengefaßt wurden. Für alle Untersuchungen wurde ein 1,5 Tesla MR-System mit einer Mamma-Doppelspule eingesetzt. Die Patientinnen wurden für die Untersuchung in Bauchlage positioniert. Zur Standardisierung des Untersuchungsablaufes erfolgte eine automatische Kontrastmittelapplikation von 0,1 mmol Gd-DTPA / kg Körpergewicht. Die dynamische Untersuchung mit einer zeitlich hochaufgelösten Saturation Recovery TurboFLASH-Sequenz (TR 12, TE 5, Flipwinkel 12°, Matrix 256x256, 5mm Schichtdicke) ermöglicht die Darstellung beider Mammae in 15 Schichten. Zusätzlich erfolgten vor und nach Kontrastmittelgabe statische FLASH 3D-Aufnahmen mit einer

hohen räumlichen Auflösung. Die Auswertung der Vielzahl von dynamischen Bildern (>480) konnte durch summarische Farbkodierungsverfahren vereinfacht werden.

Die Fibroadenome wurden morphologisch bezüglich Abgrenzbarkeit zum Drüsenparenchym, morphologisches Erscheinungsbild sowie Kontrastmittelanreicherungsmuster beurteilt. Weiterhin wurde die Kinetik der Kontrastmittelanreicherung anhand des Verlaufs der Zeit-Intensitätskurve analysiert. Als Analyse Kriterien wurden neben subjektiven Klassifikationssystemen vor allem objektive, pharmakokinetische Quantifizierungstechniken basierend auf einem Zwei-Kompartiment-Modell eingesetzt. Alternativ wurde eine einfach durchführbare manuelle Quantifizierung der Kontrastmittelanreicherung entwickelt. Bei der objektiven pharmakokinetischen Quantifizierung stellt die Amplitude (Amp) ein Maß für die Höhe des Signalanstiegs dar, die Austauschratenkonstante (k_{21}) parametrisiert die Steilheit der Zeit-Intensitätskurve. Die histologische Sicherung erfolgte mittels Stanzbiopsie oder operativer in-toto Entfernung des Tumors.

Fibroadenome weisen morphologisch in der statischen MR-Bildgebung typische Charakteristika auf: 86% der Fibroadenomen sind glatt begrenzt, 73% zeigen eine homogene Kontrastmittelaufnahme und bei 70 % findet sich intensive Kontrastmittelaufnahme. Anhand des Verlaufes der Zeit-Intensitätskurven lassen sich signifikant ($p < 0,05$) zwei Gruppen von Fibroadenomen trennen, die sich histologisch durch vorhandene bzw. nicht vorhandene Epithelhyperplasie unterscheiden. Als entscheidendes Trennkriterium ist der Verlauf der Zeit-Intensitätskurve nach Erreichen des Maximums anzusehen. Tendenziell finden sich bei Vorliegen von Epithelhyperplasie größere Läsionen, dichteres Drüsenparenchym sowie eine intensivere Kontrastmittelaufnahme im Drüsenparenchym.

Das Kontrastmittelanreicherungsverhalten wird im wesentlichen durch den Grad der Epithelhyperplasie der fibroadenomatösen Läsionen charakterisiert, wohingegen das zugrunde liegende Stroma nebensächlich ist.

Die Parameter der manuellen und pharmakokinetischen Quantifizierung zeigen trendweise eine Beziehung zur Epithelhyperplasie. So ist sowohl die Austauschratenkonstante k_{21} als auch die Amplitude der Kontrastmittelanreicherung (Amp) bei Fibroadenomen mit Epithelhyperplasie deutlich höher als bei Läsionen ohne Epithelhyperplasie.

Die vorliegende Studie konnte anhand des Verlaufs der Zeit-Intensitätskurve signifikant zwei Gruppen von Fibroadenomen trennen, die sich histologisch durch vorhandene bzw. nicht vorhandene Epithelhyperplasie unterscheiden. Damit konnte eine neue auf der Histopathologie basierende Klassifikation der Fibroadenome erstellt werden, die typische MR-morphologische und MR-funktionelle Charakteristika zeigt. Eine Optimierung des pharmakokinetischen Modells zur objektiven Quantifizierung der funktionellen MR-Mammographie ist in Nachfolgestudien erforderlich, da bisher vorrangig subjektive Kriterien eingesetzt werden.