

Der Medizinischen Fakultät der Georg-August-Universität
eingereicht von Prof. Dr. med. U. Fischer

**Mamma-MRT in Intervallen von
maximal 24 Monaten: Einfluss auf das
Tumorstadium**

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizinischen Fakultät der
Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von

Moritz Maximilian Hollstein

aus

Göttingen

Göttingen 2019

Die vorliegende Dissertation wurde in Göttingen im Zeitraum von Juli 2017 bis Mai 2019
unter der Betreuung von Prof. Dr. med. U. Fischer angefertigt

Dekan: Prof. Dr. med. W. Brück

Betreuungsausschuss

Betreuer/in Prof. Dr. med. U. Fischer

Ko-Betreuer/in: PD Dr. med Dr. med. sci. G. Bauerschmitz

Prüfungskommission

Referent/in Prof. Dr. med. U. Fischer

Ko-Referent/in: PD Dr. med Dr. med. sci. G. Bauerschmitz

Drittreferent/in: Prof. Dr. Martin Oppermann

Datum der mündlichen Prüfung: 23.06.2020

Hiermit erkläre ich, die Dissertation mit dem Titel "Mamma-MRT in Intervallen von maximal 24 Monaten: Einfluss auf das Tumorstadium" eigenständig angefertigt und keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet zu haben.

Göttingen, den

.....
(Unterschrift)

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	III
Tabellenverzeichnis	IV
Abkürzungsverzeichnis	VI
1 Einleitung	1
1.1 Epidemiologie und Ätiologie bösartiger Brusterkrankungen	2
1.1.1 Die Epidemiologie von Brustkrebs	2
1.1.2 Die Ätiologie von Brustkrebs	3
1.2 Histologie des Mammakarzinoms	4
1.2.1 Aufbau der gesunden Brust	4
1.2.2 Kanzerogenese	5
1.2.3 Gutartige Läsionen der Mamma	6
1.2.4 Bösartige Veränderungen der Mamma und ihre direkten Vorstufen	8
1.3 Klassifikation von Mammakarzinomen und Stanzbiopsien	11
1.4 Klinische und bildgebende Diagnostik des Mammakarzinoms mit Befundmustern	15
1.4.1 Nichtbildgebende Diagnostik	15
1.4.2 Bildgebende Diagnostik	16
1.5 Prognose des Mammakarzinoms	30
2 Material und Methoden	35
2.1 Kollektiv	35
2.2 MRT-Untersuchungen	36
2.3 Biopsien	37
2.4 Mammasonographie- und Mammographiebefunde	40
2.5 Statistische Analyse	41
3 Ergebnisse	43
3.1 Befunde im MR-Gesamtkollektiv	43
3.1.1 Befunde im Kollektiv der Folge-MRT	45
3.1.2 Beschreibung des Biopsiekollektivs	46
3.2 Histologie der Biopsien	47
3.2.1 Gutartige Befunde	47
3.2.2 Befunde mit unklarem biologischen Potential	48
3.2.3 Bösartige Befunde	49
3.2.4 Lymphadenektomien	57
3.2.5 Entdeckungsrate und PPV der Mamma-MRT	57
3.3 Ultraschall und Mammographie im Vergleich zur MRT	60
3.3.1 Ergebnisse des Ultraschalls	60
3.3.2 Ergebnisse der Mammographie	61
3.3.3 Ergebnisse der Kombination von Ultraschall und Mammographie	63

3.4	Differenzierung nach Altersgruppen.....	65
3.4.1	Biopsiequote und Biopsiekollektiv nach Altersgruppen	65
3.4.2	Histologie der Biopsiefälle nach Altersgruppen	66
3.4.3	Karzinomrate und PPV nach Altersgruppen.....	67
3.4.4	Ultraschall und Mammographie im Vergleich zur MRT nach Altersgruppen.....	69
3.5	Intervallkarzinome	71
4	Diskussion	72
5	Zusammenfassung.....	101
6	Anhang.....	103
	Anhang – Abbildungsverzeichnis	103
	Anhang – Tabellenverzeichnis	103
7	Literaturverzeichnis	112

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Typisierung von Mammakarzinomen.....	6
Abb. 2: Prognosefaktoren des Mammakarzinoms.....	31
Abb. 3: Verteilung der Patientinnen des Gesamtkollektivs auf die Risikogruppen.....	43
Abb. 4: Verteilung der Biopsiefälle auf die verschiedenen Risikogruppen.....	46
Abb. 5: DCIS-Funde nach ihrer Größe in Abhängigkeit vom Intervall mit besonderer Kennzeichnung des Gradings.....	50
Abb. 6: Verteilung der invasiven Karzinome auf die histologischen Tumorentitäten.....	51
Abb. 7: Die Größe invasiver Karzinome in Abhängigkeit vom Intervall mit besonderer Kennzeichnung der Tumorentität.....	54
Abb. 8: Die Größe invasiver Karzinome in Abhängigkeit vom Intervall mit besonderer Kennzeichnung des Gradings.....	55
Abb. 9: Die Größe invasiver Karzinome in Abhängigkeit vom Intervall mit besonderer Kennzeichnung der molekularen Subtypen.....	56

Tabellenverzeichnis

Tab. 1:	B-Klassifikation von Stanzbiopsien	11
Tab. 2:	Zuordnung von Rezeptoreigenschaften eines Karzinoms zum Luminalstatus	15
Tab. 3:	MX-BIRADS Kategorien	20
Tab. 4:	Das Göttinger 4-Stufen-Modell.....	22
Tab. 5:	Tumorkriterien von der DEGUM	22
Tab. 6:	Dignitätskategorien von der DEGUM.....	24
Tab. 7:	MRM-Dichtetypen und Sensitivität der Mamma-MRT.....	29
Tab. 8:	Göttingen-Score.....	29
Tab. 9:	Allokation des Göttingen-Scores zu MR-BIRADS-Kategorien.....	30
Tab. 10:	MR-BIRADS Kategorien	30
Tab. 11:	Stadieneinteilung von Mammakarzinomen nach der UICC	32
Tab. 12:	Risikoprofilerstellung anhand des Gradings, des Östrogenrezeptorstatus und des HER2-Status.....	32
Tab. 13:	Prognose von Mammakarzinomen	33
Tab. 14:	Teilnehmerinnen, MR-Untersuchungen, Alter bei Studieneintritt und mammo- graphischer Dichtetyp im Gesamtkollektiv in Abhängigkeit vom Risikoprofil.....	44
Tab. 15:	MRT-Biopsiequote pro Folge-MRT des Gesamtkollektivs in Abhängigkeit vom Risikoprofil	45
Tab. 16:	Anzahl Biopsiefälle, Anzahl der MR-Untersuchungen, Alter bei Studieneintritt und mammographischer Dichtetyp im Biopsiekollektiv in Abhängigkeit vom Risikoprofil....	47
Tab. 17:	Biopsieresultate nach B-Kategorie in Abhängigkeit vom Risikoprofil.....	47
Tab. 18:	B2-Befunde nach histologischer Entität	48
Tab. 19:	B3-Befunde nach histologischer Entität	49
Tab. 20:	DCIS mit Größe und Grading nach Elston und Ellies in Abhängigkeit vom Risikoprofil	49
Tab. 21:	Anzahl und Größe der DCIS-Funde in Abhängigkeit vom Grading.....	50
Tab. 22:	Verteilung der Tumorentitäten invasiver Karzinome auf die Risikogruppen	52
Tab. 23:	Anzahl und durchschnittliche Größe invasiver Karzinome in Abhängigkeit von der histologischen Tumorentität	52
Tab. 24:	Invasive Karzinome in Abhängigkeit vom postoperativen T-Stadium	53
Tab. 25:	Invasive Karzinome in Abhängigkeit vom Grading.....	53
Tab. 26:	Ergebnisse der Lymphadenektomien der invasiven Karzinome.....	57
Tab. 27:	Biopsieresultate in Prozent der Folge-MRT-Untersuchungen in Abhängigkeit vom Risikoprofil	58
Tab. 28:	Nachweisrate der DCIS in Prozent der Folge-MRT in Abhängigkeit vom Risikoprofil ..	59
Tab. 29:	Nachweisrate invasiver Karzinome in Prozent der Folge-MRT in Abhängigkeit vom Risikoprofil	59
Tab. 30:	Verteilung der Biopsieresultate der MR-BIRADS 4 und 5 Befunde nach B-Kategorie und Gesamtzahl der Biopsien in Abhängigkeit vom Risikoprofil.....	60
Tab. 31:	Sonographisch nachweisbare Mammakarzinome (First- und Second-look).....	61
Tab. 32:	Größe sonographisch nachweisbarer invasiver Karzinome (First- und Second-look).....	61
Tab. 33:	Mammographisch nachweisbare Mammakarzinome	62
Tab. 34:	Größe mammographisch nachweisbarer invasiver Karzinome.....	62
Tab. 35:	Mammographische Karzinomfunde	63
Tab. 36:	Mammographisch und/oder sonographisch nachweisbare Mammakarzinome.....	63

Tab. 37: Größe mammographisch und/oder sonographisch nachweisbarer invasiver Karzinome	64
Tab. 38: Nachweisbarkeit invasiver Mammakarzinome in der Kombination aus Mammo- und Sonographie.....	64
Tab. 39: Biopsiequote in den Altersgruppen nach Risikoprofil.....	65
Tab. 40: Biopsiefälle in den Altersgruppen nach Risikoprofil.....	66
Tab. 41: B2- und B3-Biopsieergebnisse in den Altersgruppen in Abhängigkeit vom Risikoprofil.	66
Tab. 42: DCIS und invasive Karzinome in den Altersgruppen in Abhängigkeit vom Risikoprofil.	67
Tab. 43: Karzinomrate in den Altersgruppen in Abhängigkeit vom Risikoprofil.....	67
Tab. 44: Anzahl an DCIS und invasiven Karzinomen in Abhängigkeit von der Anzahl der Gesamtbiospien nach Altersgruppen und Risikoprofil.....	68
Tab. 45: PPV der Mamma-MRT in Abhängigkeit von der Altersgruppe und dem jeweiligen Risikoprofil	69
Tab. 46: Anzahl sonographisch nachweisbarer Mammakarzinome in Abhängigkeit vom Alter.....	69
Tab. 47: Anzahl mammographisch nachweisbarer Mammakarzinome in Abhängigkeit vom Alter	70
Tab. 48: Anzahl mammographisch und/oder sonographisch nachweisbarer Mammakarzinome in Abhängigkeit vom Alter.	70

Abkürzungsverzeichnis

ACR I - IV	American College of Radiology. Abkürzung für die mammographische Brustdichte. Nach alter Nomenklatur I-IV und nach neuer Nomenklatur a-d. In dieser Arbeit wird die alte Nomenklatur verwendet.
AJCC	American Joint Committee on Cancer
BET+ME	Risikogruppe mit Zustand nach brusterhaltender Therapie (BET) oder Mastektomie (ME)
CLIS	<i>Carcinoma lobulare in situ</i>
DCIS	duktales <i>Carcinoma in situ</i>
DGGG	Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe
DKG	Deutsche Krebsgesellschaft
DSS	krankheitsspezifische Überlebensrate, <i>disease-specific survival</i>
ER	Östrogenrezeptor
FEA	flache Epitheliale Neoplasie
FOV	<i>field of view</i>
GEKID	Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V.
HR	Risikogruppe mit hohem Risikoprofil
IDC	invasiv-duktales Mammakarzinom
ILC	invasiv-lobuläres Mammakarzinom
LCIS	lobuläres <i>Carcinoma in situ</i>
LK	Lymphknoten
KI	95 %-Konfidenzintervall
MC	muzinöses Mammakarzinom
MIP	maximale-Intensitäts-Projektion, <i>maximum intensity projection</i>
MR	Risikogruppe mit moderatem Risikoprofil
MX	Mammographie
nA	keine Mammographie Aufnahme vorhanden, <i>not applicable</i>
NML	Läsionen ohne raumfordernden Charakter, <i>non-mass-like lesions</i>
NPV	negativer prädiktiver Wert
NR	Risikogruppe mit niedrigem Risikoprofil
PASH	pseudoangiomatöse Stromahyperplasie
PPV	positiver prädiktiver Wert
PR	Progesteronrezeptoren
TC	tubuläres Mammakarzinom
TE	Echozeit
TR	Repetitionszeit
UDH	duktales Hyperplasie vom gewöhnlichen Typ, <i>usual type</i>
UICC	<i>Union internationale contre le cancer</i>
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten

1 Einleitung

Die Tumorgröße zum Zeitpunkt der Diagnosestellung, die Tumorentität und der loco-regionäre Lymphknotenstatus haben einen wesentlichen Einfluss auf die Prognose und das Langzeitüberleben beim Mammakarzinom. Es kann davon ausgegangen werden, dass invasive Mammatumoren in einer Größenordnung bis 10 mm mit einer exzellenten Langzeitprognose für das Überleben der Erkrankung einhergehen, da sie sehr häufig mit einer N0-Situation korrelieren und hieraus ein 10-Jahres-Überleben von etwa 98 % resultiert. Für intraduktale Karzinome liegt diese Rate bei Umsetzung adäquater therapeutischer Maßnahmen sogar bei 100 %.

Die regelmäßige Selbstuntersuchung der weiblichen Brust und auch die alleinige Mammasonographie erlauben keine sinnvolle „Früherkennung“ von Brustkrebs und führen nicht zu Lebenszeitverlängerung, da die durchschnittlich nachweisbaren Tumorgrößen in aller Regel über 10 mm liegen. Erst durch den alleinigen Einsatz der Röntgenmammographie im Rahmen von populationsbezogenen Screening-Programmen konnte gezeigt werden, dass eine Reduktion der Mortalität für das Krankheitsbild „Mammakarzinom“ möglich ist. Hierbei bezieht die Mammographie ihre wesentliche Stärke aus dem zuverlässigen Nachweis von Mikroverkalkungen, da dieser der Hinweis auf ein malignes Tumorgeschehen sein kann. Deutliche Limitationen erfährt die Mammographie allerdings in der Diagnostik von nicht-kalkassozierten Befunden innerhalb dichter intramammärer Gewebestrukturen. In dieser Konstellation fällt die Sensitivität der Mammographie auf 30 bis 40 %.

Die mit Abstand besten Untersuchungsergebnisse in der Früherkennung von Brustkrebs ergeben sich beim Einsatz einer qualitätsgesicherten hochauflösenden Mamma-MRT. Diesbezüglich liegen inzwischen zahlreiche Studien vor, die den Stellenwert der verschiedenen Untersuchungsverfahren bei Frauen mit definiertem Hochrisikoprofil, aber auch bei Frauen mit einem Normalrisikoprofil hinterfragen. In der Zusammenschau dieser Studien kann davon ausgegangen werden, dass etwa 95 % aller bildgebend detektierbaren Karzinome im MRT nachweisbar sind.

Das Ziel der präsentierten Studie war es daher, den Stellenwert einer qualitätsgesicherten und hochauflösenden Mamma-MRT bei konsekutivem Einsatz in Intervallen von maximal zwei Jahren zu prüfen. Diese Untersuchungen erfolgten bei Frauen mit unterschiedlichen individuellen Risikoprofilen. Insbesondere wurde hierbei die Frage geklärt, inwieweit bei Umsetzung einer solchen Strategie eine signifikante Reduktion des T- und des N-Stadiums zum Zeitpunkt der Diagnosestellung möglich ist.

1.1 Epidemiologie und Ätiologie bösartiger Brusterkrankungen

1.1.1 Die Epidemiologie von Brustkrebs

Krebs ist eine der häufigsten Todesursachen in der westlichen Welt. Nach geschätzten Daten des letzten World Cancer Reports der WHO starben 2012 rund 1.756.000 Europäer an einer Krebserkrankung. Im gleichen Jahr erkrankten schätzungsweise 3.442.000 Europäer neu an Krebs. Etwas weniger als die Hälfte der Neuerkrankungen (46,8 %) entfiel dabei auf Frauen (Stewart und Wild 2014).

Bei Frauen ist Brustkrebs die am häufigsten auftretende und für die meisten Todesfälle verantwortliche Karzinomvariante. In Europa lag die Inzidenz 2012 bei rund 71 an Brustkrebs neu Erkrankten pro 100 000 Frauen. Damit machte Brustkrebs ungefähr 29 % aller Krebs-Neuerkrankungen aus. Im gleichen Jahr verstarben 16 von 100 000 Frauen an Brustkrebs. Dies entsprach circa 17 % aller Krebs-Todesfälle. Brustkrebs ist damit noch vor dem Lungenkrebs und dem kolorektalen Karzinom die häufigste Krebs-Todesursache für Frauen (Stewart und Wild 2014). Anhand dieser Daten ergibt sich eine Letalität von Brustkrebs von ungefähr 23 %.

Diese Situation stellt sich in Nordamerika und in anderen industrialisierten Ländern global ähnlich dar. In Nordamerika sind 30 % der Neuerkrankungen und 15 % der Krebstode bei Frauen auf Brustkrebs zurückzuführen. Weltweit gesehen sind etwas weniger der Krebsneuerkrankungen (25 %), aber trotzdem ein vergleichbarer Anteil der Krebstodesfälle (15 %) bei Frauen auf Brustkrebs zurückzuführen (Stewart und Wild 2014). Damit ist die Letalität weltweit etwas höher als in Europa und den USA. Durch die hohe Letalität in Kombination mit der hohen Prävalenz ist Brustkrebs insgesamt eine häufige Todesursache bei Frauen. Etwa 3,5 % aller Frauen in Deutschland versterben jährlich an den Folgen von Brustkrebs (Krebs in Deutschland 2015).

Brustkrebs ist bei Frauen deutlich häufiger als bei Männern. Etwa jede achte Frau erkrankt irgendwann in ihrem Leben an Brustkrebs (Rhiem und Schmutzler 2015; Krebs in Deutschland 2015). Im Jahr 2012 erkrankten in Deutschland nur 620 Männer an Brustkrebs. Im gleichen Zeitraum erkrankten im Gegensatz hierzu 69 550 Frauen (Krebs in Deutschland 2015). Somit liegt die Inzidenz bei Männern im Vergleich zu Frauen unter 1 %. Bei Männern gehört Brustkrebs damit nicht zu den führenden Krebserkrankungen.

Brustkrebs ist eine Erkrankung des Alters. Die Wahrscheinlichkeit einer 35-jährigen Frau, in den nächsten zehn Jahren an Brustkrebs zu erkranken liegt bei etwa 0,9 %. Dieses Risiko nimmt im Laufe des Lebens zu. Mit 55 Jahren, d.h. in einem Alter, in dem bei den meisten Frauen die Menopause bereits eingetreten ist, beträgt das 10-Jahres-Risiko bereits 3,0 %. Mit 75 Jahren steigt das 10-Jahres Risiko weiter auf 3,3 % (Krebs in Deutschland 2015).

Brustkrebs wird meistens in einem frühen Stadium diagnostiziert. Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung befanden sich 2011 bis 2012 über die Hälfte der Tumore im T1-Stadium

(53 %). Etwa ein Drittel der Tumore wurde im Stadium T2 (36 %) und nur ein mit jeweils etwa 6 % geringer Anteil im T3- oder T4-Stadium diagnostiziert (Krebs in Deutschland 2015).

1.1.2 Die Ätiologie von Brustkrebs

Die Ätiologie von Brustkrebs ist multifaktoriell. Es kann zwischen drei Hauptgruppen unterschieden werden: beeinflussbare Faktoren, nicht beeinflussbare Faktoren und genetische Faktoren. Letztere sind ebenfalls nicht beeinflussbar, aber aufgrund ihrer besonderen Bedeutung, vor allem im Hinblick auf eine individuelle Risikostratifizierung, gesondert zu betrachten. Eine Übersicht über die Risikofaktoren kann der interdisziplinären S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms (2012) entnommen werden.¹

Beeinflussbare Risikofaktoren umfassen unter anderem den Alkoholkonsum, Hormontherapie, den BMI, Typ-II-Diabetes, chemische Noxen während der fetalen beziehungsweise frühkindlichen Entwicklung, reduzierte körperliche Aktivität, Schlafmangel, Nikotin und eine kurze Stillphase (AGO Kommission Mamma 2017). Das attributable Risiko von Hormontherapien beträgt 19 % und das von physischer Inaktivität 13 %. Damit sind Hormontherapien und physische Inaktivität von den oben genannten Risikofaktoren am einflussreichsten (Barnes et al. 2011).

Nicht-beeinflussbare Risikofaktoren betreffen unter anderen das Lebensalter, die Anzahl der Menstruationszyklen, vorangegangene Thoraxbestrahlungen, eine erhöhte Brustdichte, vorherige Läsionen der Brust (auch gutartig) und eine positive familiäre Krebsanamnese. Weitere Risikofaktoren sind eine geringe Geburtenzahl (oder gar keine Schwangerschaft) sowie ein hohes Alter bei der ersten Geburt (AGO Kommission Mamma 2017).

Das gemeinsame attributable Risiko der Faktoren Alter bei der Menarche, Alter bei Eintritt in die Menopause, Gebärfähigkeit, vorherige Brustläsion (gutartig) und eine positive Familienanamnese beträgt 37 %. Das bedeutet, dass 37 % des Brustkrebsrisikos allein auf diese Faktoren zurückzuführen ist (Barnes et al. 2011).

Genetische Risikofaktoren lassen sich zur besseren Übersicht in drei Gruppen einteilen. Die erste Gruppe umfasst Erbkrankheiten, die das Risiko auf maligne Neoplasien generell und damit auch für Brustkrebs erhöhen. Beispiele hierfür sind die Ataxia teleangiectatica und das Li-Fraumeni-Syndrom. Die zweite Gruppe stellen Mutationen in Genen dar, die das Brustkrebsrisiko mehr oder weniger spezifisch erhöhen. Beispiele hierfür sind Mutationen in den Genen *BRCA1* und *BRCA2*, die sowohl das Brust- als auch das Ovarialkarzinomrisiko von

¹ Die interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms (2012) und die S3-Leitlinie Brustkrebs-Früherkennung in Deutschland (2008) wurden in der aktuellen Interdisziplinären S3-Leitlinie für die Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms (2018) zusammengefasst.

betroffenen Frauen erhöhen. Mutationen in diesen Genen sind hochgradig penetrant und erhöhen das Brustkrebsrisiko der Trägerinnen auf mehr als das Fünffache. *BRC A1*-Mutationsträgerinnen haben ein mittleres Risiko von 60 % (95 %-Konfidenzintervall 44-75 %) und *BRC A2*-Mutationsträgerinnen ein mittleres Risiko von 55 % (95 %-Konfidenzintervall 41-70 %) bis zu ihrem 70. Lebensjahr an Brustkrebs zu erkranken (Mavaddat et al. 2013). Die dritte Gruppe umfasst weitere moderat penetrante Gene. Beispiele hierfür sind *ATM*, *CHEK2* und *PALB2*. Es wird angenommen, dass diese vor allem in Kombination mit häufig vorkommenden, für sich genommen mit niedrigem Risiko behafteten Genen, wie zum Beispiel *FGFR2* und *TOX3*, zu Brustkrebs führen (Rhiem und Schmutzler 2015). Einige Loci wurden darüber hinaus mit Brustkrebs assoziiert, ohne dass die betroffenen Gene identifiziert werden konnten (Stewart und Wild 2014).

1.2 Histologie des Mammakarzinoms

1.2.1 Aufbau der gesunden Brust

Der funktionelle Teil der Brust ist die Brustdrüse, die von Fett- und Bindegewebe umgeben ist. Die Brustdrüse wiederum ist aus einzelnen funktionellen Einheiten, den Lobuli, aufgebaut. Diese auch Drüsenläppchen genannten Strukturen bestehen aus azinös um ein Lumen angeordneten Drüsenzellen. Außen liegen diesen Drüsenzellen netzartig Myoepithelzellen auf. Peripher umschließt jeden Lobulus eine dünne Kollagenschicht (Böcker und Kreipe 2012; Ellenson und Lester 2018).

Drüsenzellen produzieren und sezernieren Milch in ein zentrales Lumen. Mit Hilfe der Myoepithelzellen wird die Milch von dort in den Drüsenausführungsgang, den Terminalduktus, gepresst. Die Einheit aus Lobuli und anschließenden Terminalductuli wird auch als „terminale ductulo-lobuläre Einheit“, TDLE, bezeichnet (Böcker und Kreipe 2012).

Von dort gelangt die Milch weiter über einen kleinen Milchgang, den Ductus lactifer, in einen großen Milchgang, den Ductus lactifer colligens. Jeder große Milchgang erweitert sich gegen Ende zu einem Milchsäckchen, dem Sinus lactifer, und mündet separat in die Brustwarze. Jeder große Milchgang bildet also mit seinen einmündenden kleinen Milchgängen und angeschlossenen Lobuli eine Einheit. Diese Einheit ist der sogenannte Drüsenlappen oder auch Lobus glandulae mammae. Die weibliche Brust hat insgesamt 15 bis 20 solcher Drüsenlappen, die von ventral gesehen kreisförmig um die Brustwarze herum angeordnet sind (Böcker und Kreipe 2012).

Gangsystem und alveoläres Gewebe der mütterlichen Brustdrüse entwickeln sich während der Schwangerschaft unter dem Einfluss von Östrogenen, Progesteron, Wachstumshormon, Prolaktin, Glucocorticoiden und Insulin. Während des Stillens ist Prolaktin vor allem für die Milchproduktion und Oxytocin für die Milchejektion, d.h. die Kontraktion der Milchgänge verantwortlich (Paschke und Voigt 2005). Auch die physiologische Erhöhung des Progesteronspiegels in der zweiten Zyklushälfte stimuliert temporär die Milchdrüse. Die

Brustdrüse und damit auch die einzelnen Drüsenzellen unterliegen also einer zyklischen Abfolge von Proliferation und Regression.

1.2.2 Kanzerogenese

Die Pathogenese von gut- und bösartigen Neoplasien stützt sich auf eine abnorme Neubildung von entarteten Zellen. Diese Entartung basiert auf einem mehrstufigen Prozess genetischer Mutationen und epigenetischer Alterationen. Am Anfang steht hierbei oft die klonale Expansion einer geschädigten Zelle, die ihre Kontaktinhibition verloren hat. Weitere genetische Mutationen bzw. Alterationen und Proliferation führen zu einer mikroskopisch sichtbaren Neoplasie. Diese kann grundsätzlich gutartig oder Vorstufe einer bösartigen Neoplasie (d.h. Präkanzerosen) sein. Im ersten Fall wächst die Neoplasie weiter und wird zum Beispiel als große verdrängende Geschwulst klinisch auffällig. Im Falle der Präkanzerose komplettieren Mutationen in den unkontrolliert wachsenden Zellen über die Zeit das Vollbild des malignen Tumors (Grundmann 1994).

Es sind circa sechs bis acht Mutationen notwendig, damit aus einer normalen Zelle eine Krebszelle entsteht (Fischer und Baum 2014). Individuell vorliegende Keimbahnmutationen oder Varianten können diesen Prozess abkürzen oder beschleunigen. Beispiele hierfür sind die bereits erwähnten Keimbahnmutationen in den Genen *BRCA1* und *BRCA2*. *BRCA2* ist ein klassisches Tumorsuppressorgen und unter anderem zusammen mit dem Protein RAD51 für die Reparatur von Doppelstrangbrüchen der DNA verantwortlich (Boulton 2006). Das Fehlen oder die verminderte Aktivität dieses Gens führt zu weniger Korrekturen der DNA und zum schnelleren Erreichen der für die Kanzerogenese notwendigen Mutationen. In diesem Fall ist das Risiko Brustkrebs zu entwickeln, wie bereits im Kapitel Ätiologie mit Zahlen hinterlegt, deutlich erhöht.

Abgesehen von *BRC A*-Keimbahnmutationen sind somatische Mutationen und epigenetische Veränderungen in einer kleinen Anzahl von Genen besonders essentiell für die Kanzerogenese. Während somatische Mutationen in den *BRC A*-Genen eher selten zur Kanzerogenese beitragen, sind bei über 50 % der triple-negativen Tumore die *BRCA1*-Gene durch Methylierung epigenetisch inaktiviert. Auch die Amplifikation des Produkts von *HER2* ist eine klinisch wichtige Treiber-Mutation. *HER2/neu* ist eine zu den epidermalen Wachstumsfaktorrezeptoren gehörende Tyrosinkinase, die proliferativ und anti-apoptotisch wirkt. *HER2*-positive Tumore wachsen schnell und haben eine schlechte Prognose. Seit der Einführung spezifischer Antikörper gegen *HER2/neu* (Trastuzumab®) hat sich die Prognose dramatisch verbessert (Ellenson und Lester 2018).

Die verschiedenen Brustkrebs-Subtypen sind mit bestimmten Mutationsmustern assoziiert. Tumore vom Luminaltyp (d.h. ER⁺) werden insbesondere bei *BRCA2*-Mutationsträgerinnen gefunden und weisen oft somatische Mutationen in *PIK3CA* (40 %) und *TP53* (26 %) auf. Tumore vom *HER2*-positiven Typ zeigen häufig somatische Mutationen in *PIK3CA* (40 %) und Mutationen in *TP53*. Die *TP53*-Mutationen können Keimbahnmutationen oder

somatische Mutationen (bei 75 % aller HER2-positiven Tumore) sein. Letztendlich zeichnen sich HER2-positiv Tumore durch eine Amplifikation und dadurch Überexpression von HER2/neu aus. Keimbahnmutationen und Methylierungen von *BRCA1* (letztere in 50 % der Fälle) führen häufig zusammen mit somatischen TP53 Mutationen (85 %) zu triple-negativen Tumoren. Medulläre Karzinome sind eine Sonderform von triple-negativen Karzinomen und kommen damit ebenfalls gehäuft bei *BRCA1*-Trägerinnen vor (Ellenson und Lester et al. 2018).

1.2.3 Gutartige Läsionen der Mamma

Als Läsion bezeichnet man grundsätzlich eine Schädigung der Anatomie und/oder Physiologie. Als Neoplasie wird eine Ansammlung sich abnorm vermehrender entarteter Zellen bezeichnet. Neoplasien sind demnach eine Unterform der Läsionen. Die Bezeichnung gutartig bekommen normalerweise neoplastische Läsionen, die expansiv-verdrängend wachsen und definitionsgemäß keine Tendenz zu infiltrativem Wachstum oder zur Metastasierung haben (Böcker und Kreipe 2012). Diese auf Neoplasien beschränkte Definition wird mit Rücksicht auf Läsionen nicht-proliferativer Art auf Läsionen im Allgemeinen erweitert. Innerhalb der gutartigen Läsionen der Brust werden in Abhängigkeit ihres Einflusses auf das Brustkrebsrisiko zwei Gruppen unterteilt: Läsionen ohne und Läsionen mit erhöhtem Brustkrebsrisiko.

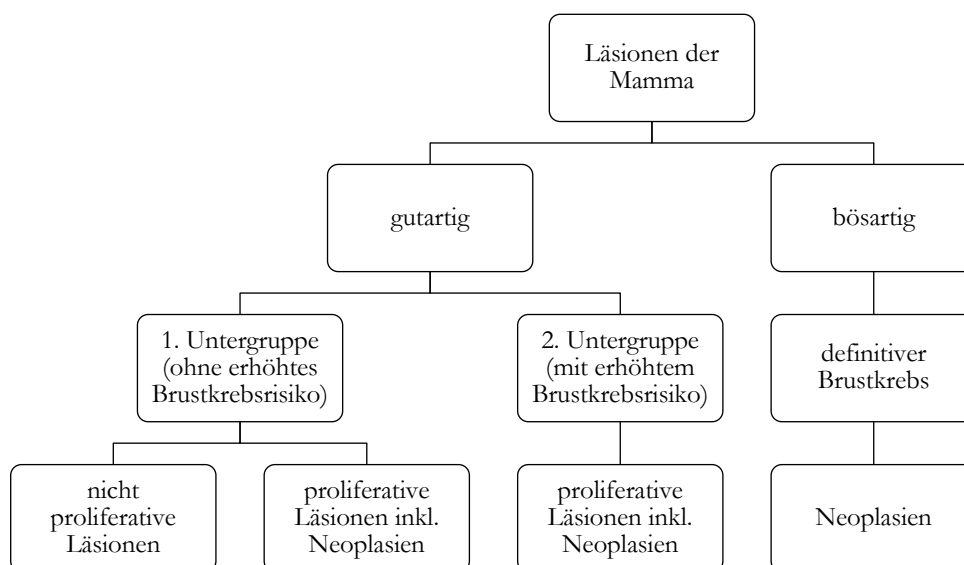


Abb. 1: Typisierung von Mammakarzinomen.

Zu der ersten Untergruppe zählen alle gutartigen Läsionen, deren Auftreten mit einem normalen Brustkrebsrisiko einhergeht. Dazu gehören sämtliche nicht-proliferativen und einige proliferative Erkrankungen der Mamma. Zwei Beispiele für nicht-proliferative Erkrankungen, die also keine Brustkrebs-Risikofaktoren darstellen, sind die Mastitis und die fibrozystische Mastopathie (Rüschhoff 2014). Hamartome, bekapselte Areale mit allen Elementen von normalem Brustdrüsengewebe, können als Knoten auffällig werden, sind

aber ebenfalls gutartige Läsionen. Sie entstehen durch versprengtes embryonales Gewebe und entsprechen einer „Mamma in der Mamma“ (Peters 2003).

In der zweiten Untergruppe sind alle gutartigen Läsionen, deren Auftreten das Risiko an Brustkrebs zu erkranken erhöht. Läsionen können auf zwei Arten das Brustkrebsrisiko erhöhen: Einerseits indem sie statistisch gehäuft zusammen mit Malignomen auftreten, obwohl sie selbst nicht entarten. Andererseits indem sie mit höherer Wahrscheinlichkeit selbst in ein Malignom übergehen.

Generelle Regeln zur Unterscheidung zwischen den beiden Untergruppen gibt es nicht. Aus diesem Grund werden die wichtigsten gutartigen Läsionen im Hinblick auf ihren Einfluss auf das Brustkrebsrisiko systematisch vorgestellt.

Benigne Neoplasien betreffen üblicherweise vorwiegend das Stroma oder das Epithel. Zuerst werden die Neoplasien des Stromas beschrieben. Diese können wiederum inter- oder intralobulären Ursprungs sein. Interlobuläre Neoplasien betreffen das die Drüsenläppchen umgebende Bindegewebe, welches nicht mammaspezifisch ist. Zu ihren gutartigen Vertretern gehören die Lipome und die pseudoangiomatöse Stromahyperplasie (PASH), die beide nicht mit einem erhöhten Brustkrebsrisiko assoziiert sind (Ellenson und Lester 2018).

Intralobuläre Neoplasien nehmen ihren Ausgang in den spezialisierten Fibroblasten der Läppchen. Die übermäßige Proliferation dieser Fibroblasten zieht als Konsequenz eine Proliferation der zugehörigen Epithelzellen nach sich. In Fibroadenomen verdrängen die Fibroblasten die Drüsenepithelzellen und bilden eine umschriebene, insgesamt zellarme Läsion. In phylloiden Tumoren proliferieren die Fibroblasten stärker als in Fibroadenomen. Trotz der von ihnen ausgesendeten Wachstumsreize proliferieren die Drüsenepithelzellen nicht gleich schnell. Die Fibroblasten sind den Epithelzellen deshalb zahlenmäßig deutlich überlegen. Im Extremfall können Epithelzellen auch nur vereinzelt auftreten oder sogar fehlen. Durch die vielen Stromazellen ist der Tumor im Vergleich zum Fibroadenom jedoch sehr zellreich. Es bilden sich blattähnliche Muster aus (Ellenson und Lester 2018). Fibroadenome gehen so gut wie nie in bösartige Neoplasien über. Phylloide Tumoren sind zwar ebenfalls sehr häufig gutartig, allerdings gibt es in Abhängigkeit von der Anzahl proliferierender Zellen pro Gesichtsfeld auch bösartige phylloide Tumoren (Fischer und Baum 2014).

In der Gruppe der gutartigen Läsionen der Mamma gibt es neben den oben beschriebenen, das Stroma betreffenden Läsionen auch gutartige epitheliale Läsionen. Die gutartigen epithelialen Läsionen lassen sich in zwei Gruppen untergliedern: proliferative Läsionen mit Atypien und proliferativen Läsionen ohne Atypien. Proliferative Läsionen mit Atypien umfassen die atypisch lobuläre und die atypisch duktale Hyperplasie. Das Vorliegen einer der beiden Befunde erhöht das Brustkrebsrisiko einer Frau auf das 4,0- bis 5,0-fache (Ellenson und Lester 2018). Damit gehören proliferative Läsionen zu den gutartigen Läsionen mit Erhöhung des Brustkrebsrisikos (Untergruppe 2). Proliferative Läsionen ohne Atypien als zweite Gruppe umfassen epitheliale Hyperplasien, sklerosierende Adenosen, radiäre Narben (Synonym: komplex sklerosierende Adenosen) und Papillome. Das relative Risiko von

Frauen mit diesem Befund ein Mammakarzinom zu entwickeln ist auf das 1,5- bis 2,0-fache erhöht (Ellenson und Lester 2018). Radiäre Narben zeigen zudem gehäuft eine Koexistenz mit bösartigen Tumoren, insbesondere dem tubulären Karzinom. Proliferative Läsionen ohne Atypien gehören damit ebenfalls zur zweiten Untergruppe, d.h. zu den Läsionen mit Erhöhung des Brustkrebsrisikos.

Läsionen mit einer papillären Morphologie werden gesondert betrachtet. Papilläre Läsionen sind eine Gruppe morphologisch ähnlicher benigner und maligner Neoplasien der Brust. Zu ihnen gehören die gutartigen Papillome einerseits und die bösartigen papillären duktales *Carcinoma in situ* (DCIS), gekapselten papillären und solid papillären Karzinome andererseits. Gut- und bösartige papilläre Läsionen sind bildgebend nicht oder nur schwer voneinander abzugrenzen. Aus diesem Grund werden biopsierte Papillome, obwohl eigentlich gutartig, nach der B-Klassifikation der NBSBSP als B3-Läsion, d.h. benigne Läsion mit unsicherem biologischen Potential geführt (Fischer und Baum 2014; Länger et al. 2014; Lee et al. 2016).

1.2.4 Bösartige Veränderungen der Mamma und ihre direkten Vorstufen

Bösartige Neoplasien epithelialen Ursprungs werden Karzinome genannt (Lepeniec 2008). Anhand der oben erläuterten Drüsenstruktur lassen sich mehrere Arten von Karzinomen der Mamma voneinander abgrenzen. Bei dem duktales Karzinom entarten Zellen der Milchgänge. Bei dem lobulären Karzinom sind es Zellen der Drüsenläppchen. Karzinome der Mamma, die noch nicht die Basalmembran durchbrochen haben, werden *Carcinoma in situ* genannt. Die zwei Kategorien der in-situ-Karzinome sind folglich das duktales und das lobuläre *Carcinoma in situ*. Bei den invasiven Tumoren gibt es drei weitere wichtige Kategorien. Neben den invasiv-duktales (70 bis 80 % aller invasiven Mammakarzinome) und den invasiv-lobulären Karzinomen (10 bis 15 %) gibt es hier noch das medulläre (5 %), muzinöse (5 %) und tubuläre Karzinom (5 %). Darüber hinaus können in der Mamma Tumoren des Stromas anderer Gewebe (Metastasen) und Tumoren ektopen Gewebes auftreten (Ellenson und Lester 2018).

Duktales Karzinome beginnen meist mit der noch gutartigen Proliferation von Zellen im Milchgang, präferentiell im Bereich der TDLE. Aus einer ein- bis vierreihigen Epithel- auskleidung wird eine duktales Hyperplasie mit vier oder mehrreihiger Auskleidung. Die duktales Hyperplasie vom gewöhnlichen Typ (UDH) ohne zelluläre und architektonische Atypien ist gutartig. Mehrreihige atypische Zellen ohne Zellbrücken, die noch immer eine einzige Lage bilden, heißen flache epitheliale Atypie (FEA) und sind bereits als ein Risikofaktor für die Entstehung bösartiger Neoplasien anzusehen. Bilden diese zusätzlich Epithelbrücken aus, bezeichnet man sie als atypische duktales Hyperplasie (ADH). Beinhaltet eine duktales Hyperplasie Zellen mit Karzinomeigenschaften, so wird die Läsion duktales *Carcinoma in situ* (DCIS) genannt. Das duktales in-situ Karzinom ist häufig mit Kalk assoziiert. Per definitionem ist DCIS weder invasiv wachsend noch kann es metastasieren. Das DCIS

stellt allerdings eine Präkanzerose für das invasiv-duktales Mammakarzinom (IDC) dar (Fischer und Baum 2014; Ellenson und Lester 2018).

Da nicht alle DCIS entarten, wird diese Gruppe weiter unterteilt. In Abhängigkeit vom Grading erfolgt eine Einteilung in low-grade-, intermediate-type- und high-grade-DCIS (Böcker und Kreipe 2012). Low-grade DCIS bleiben zeitlebens zu mehr als 50 % auf den intraduktalen Bereich beschränkt (Page et al. 1995; Sanders et al. 2005). Im Gegensatz hierzu durchwachsen high-grade DCIS häufig die Basalmembran, da diese invasivem Brustkrebs hinsichtlich ihres molekularen Profils bereits annähernd gleichen (Abba et al. 2015). Des Weiteren werden Komedo-DCIS mit zentraler Nekrose und Non-Komedo-DCIS ohne zentrale Nekrose unterschieden (Böcker und Kreipe 2012).

Das invasiv-duktales Mammakarzinom (IDC) weist eine variable Wuchsform auf. Im Unterschied zum DCIS haben die Zellen eines invasiven Karzinoms die Basalmembran durchbrochen und infiltrieren das umliegende Gewebe. Im weiteren Verlauf können invasive Karzinome daher lymphogen oder hämatogen metastasieren. IDC machen den Großteil aller Mammakarzinome aus und werden aufgrund fehlender spezifischer Merkmale nach der aktuellen WHO-Klassifikation der Tumoren der Mamma auch als Karzinome vom nicht speziellen Typ (NST) geführt (Lebeau et al. 2014).

Lobuläre Neoplasien sind Proliferationen von Drüsenzellen in den Lobuli und terminalen Milchgangsabschnitten. Äquivalent zur Nomenklatur der duktales Neoplasien werden die atypische lobuläre Hyperplasie (ALH) und das *Carcinoma lobulare in situ* (CLIS/LCIS) voneinander abgegrenzt. Beide erhöhen das generelle Risiko, an Brustkrebs zu erkranken. Die WHO-Klassifikation der Tumoren führte 2003 mit der LIN-Klassifikation eine alternative Nomenklatur für nicht invasive lobuläre Neoplasien ein. Hierbei wurden lobulären Neoplasien die Kategorien LIN 1 bis LIN 3 zugeordnet. Ziel war es ein Grading mit eindeutiger Abgrenzung untereinander bezüglich des Auslösens von Karzinomen zu schaffen, sodass eine genauere Risikovorhersage anhand des histologischen Bildes möglich wird. Die LIN-Klassifikation zur Verschlüsselung histologischer Befunde wird in seiner ursprünglichen Form nach Bratthauer und Tavassoli (2002) nachfolgend kurz vorgestellt.

LIN 1 bezeichnet eine noch zusammenhängende zelluläre Proliferation, die die Azini bzw. Tubuli noch nicht komplett ausfüllt und auch nicht vergrößert. In diese Kategorie fällt auch die ALH, die sowohl vor als auch nach Einführung der LIN-Nomenklatur wieder so bezeichnet wird.

LIN 2 bezeichnet eine zelluläre Proliferation, die mindestens einen terminalen Tubulus ausfüllt und vergrößert, während die duktales Umriss noch erkennbar sind. In dieser Kategorie gehen die in der neuesten WHO Klassifikation 2012 als LCIS geführten Läsionen auf.

LIN 3 bezeichnet eine zelluläre Proliferation, welche die Duktuli eines Läppchens füllt und dabei soweit ausdehnt, dass der Raum zwischen ihnen praktisch verschwindet und es aussieht, als konfluieren sie. Dadurch sind auch die Läppchen insgesamt vergrößert.

Unabhängig von diesen Kriterien fallen Proliferationen auch in diese Kategorie, wenn es sich entweder um Siegelringzell-Populationen handelt, oder die Zellen deutliche zytologische Atypien im Sinne von signifikanten nukleären Polymorphismen aufweisen. In diese Kategorie fallen auch die als LCIS vom pleomorphen Typ geführten Neoplasien.

Im Gegensatz zu DCIS ist CLIS keine obligate Präkanzerose, sondern ein Risikofaktor für die Entwicklung eines invasiv-lobulären Karzinoms (ILC) an der gleichen oder einer anderen Stelle der Brust. Auf etwa 30 % der CLIS folgt ein invasiv-lobuläres Karzinom. Dieses tritt in zwei Drittel der Fälle in der ipsilateralen und in einem Drittel der Fälle in der kontralateralen Brust auf (Ellenson und Lester 2018). Auch DCIS oder IDC können mit lobulären intraepithelialen Neoplasien einhergehen. Dabei steigt die Inzidenz von begleitenden malignen Läsionen mit zunehmender LIN-Kategorie an (Bratthauer und Tavassoli 2002; Hussain und Cunnick 2011). Während die Biopsie einer klassischen LIN 1- oder LIN 2-Läsion in die histopathologische Kategorie B3 eingeteilt wird, erhält eine Biopsie mit einer LIN vom pleomorphen oder Siegelringtyp (LIN 3) die Kategorie B5a entsprechend einem DCIS auf duktaler Seite (Tavassoli und Devilee 2003; Leitlinie Mammakarzinom 2018).

ILC machen ungefähr 10 bis 15 % der Karzinome aus. Histomorphologisch finden sich beim ILC gänsemarschartige Karzinomformationen. Gesunde Brustzellen werden hierbei durch Karzinomzellen ersetzt, wobei das umgebende Fettgewebe häufig umwachsen und nicht infiltriert wird. Eine Knotenbildung wie beim IDC findet daher häufig nicht statt. ILC können demnach diffus wachsen und ohne nennenswerten raumfordernden Charakter (sog. Non-Mass-Like Lesions) auftreten. Dies erschwert die bildgebende Diagnostik (Ellenson und Lester 2018).

Neben ILC und IDC gibt es auch noch die selteneren medullären, muzinösen und tubulären Karzinome. Medulläre Karzinome können triple-negativ sein. Sie bilden rundliche Knoten und sind in der Bildgebung daher gelegentlich nur schwer von gutartigen Tumoren abzugrenzen. Histologisch bestehen sie aus großen anaplastischen Zellen und T-Zell dominierten, lymphozytären Infiltraten. Muzinöse Karzinome weisen eine ausgeprägte gallertige Matrix auf, in der sich Ansammlungen der Karzinomzellen befinden. Sie sind oft ER-positiv/HER2-negativ. Tubuläre Karzinome sind ebenfalls häufig ER-positiv/HER2-negativ und stellen sich irregulär und spikuliert dar. Sie haben eine exzellente Prognose, unter anderem weil sich die gut differenzierten Tumorzellen in formierten Tubuli befinden (Ellenson und Lester 2018).

Weitere malignomassoziierte Krankheitsbilder der Brust sind das inflammatorische Mammakarzinom und der Morbus Paget. Das inflammatorische Mammakarzinom wird durch die typischen Entzündungszeichen Calor, Rubor und Dolor begleitet. Die Diagnose dieses Karzinoms stützt sich in erster Linie auf das klinische Bild und das Ergebnis der histologischen Untersuchung. Die Bildgebung trägt hingegen wenig zur Differentialdiagnose (z. B. non-puerperale Mastitis) bei. Das inflammatorische Karzinom bzw. ein möglicherweise vorliegender ursächlicher Indextumor ist eher schlecht differenziert und verlegt durch sein

infiltratives Wachstum die Lymphabflusswege. Dadurch kommt es zu dem charakteristischen entzündungsartigen Aussehen. Circa 50 % der auslösenden Karzinome sind ER-positiv und 40 bis 60 % HER2/neu positiv. Ein Auslöser kann folglich zum Beispiel das IDC sein (Tavassoli und Devilee 2003; Ellenson und Lester 2018).

Ähnlich verhält es sich auch beim Morbus Paget. Auch hier dominiert bei der Diagnosestellung das klinische Bild. Es breiten sich beim Morbus Paget Karzinomzellen in der Epidermis der Mamillenregion aus (Lloyd und Flanagan 2000). Diese stammen in mehr als 80 % der Fälle von darunterliegenden invasiven Karzinomen oder DCIS ab (Yim et al. 1997; Kollmorgen et al. 1998; Lloyd und Flanagan 2000; Kothari et al. 2002).

1.3 Klassifikation von Mammakarzinomen und Stanzbiopsien

Zur einheitlichen pathologischen Beschreibung von Stanzbiopsien wird auf die sogenannte histopathologische B-Kategorie zurückgegriffen. Zusätzlich wird der Differenzierungsgrad des Tumors mit Hilfe des Gratings nach Elston und Ellis und der Luminalklassifikation nach dem St. Gallen International Expert Consensus charakterisiert.

Suspekte Befunde in der Bildgebung (BIRADS 4 und 5) werden empfehlenermaßen primär durch eine perkutane Biopsie abgeklärt. In begründeten Ausnahmefällen ist auch eine primär operative Abklärung zur Diagnosestellung in den Leitlinien vorgesehen (sog. diagnostische Exzision). Die Probe wird dann in Abhängigkeit vom histologischen Befund einer der fünf B-Kategorien zugeordnet (Lee et al. 2016). Diese B-Kategorisierung hilft bei der interdisziplinären Planung der nächsten Schritte.

Tab. 1: B-Klassifikation von Stanzbiopsien nach Rüschoff (2014)

Kategorie	Befund	Mögliche Konsequenzen
B1	Normales Gewebe, nicht interpretierbar	Ausschluss eines Mismatch. Übliche Früherkennungsintervalle
B2	Definitiv gutartige Läsion	Übliche Früherkennungsintervalle
B3	Läsionen mit unsicherem biologischen Potenzial	Festlegung der weiteren Vorgehensweise in einer radiologisch-pathologischen Konferenz
B4	Auf Malignität verdächtige, diesbezüglich aber nicht eindeutig einzuordnende Läsion	Re-Biopsie oder offene Biopsie
B5	Maligne Läsion	Adäquate Therapie, in aller Regel primär operative Befundentfernung, in bestimmten Fällen neo-adjuvante Therapie

Im Hinblick auf die nachfolgende Analyse ist die Differenzierung der Kategorien B3 und B4 besonders wichtig und wird deshalb genauer erläutert. In der Kategorie B3 finden sich zweierlei Arten von Befunden. Einerseits Befunde mit erhöhtem Risiko für ein gleichzeitig auftretendes Malignom: lobuläre Neoplasien, flache epitheliale Atypien (FEA) und atypische duktale Hyperplasien. Andererseits fallen hierunter Biopsien, die nur gutartige Anteile einer heterogenen Läsion zeigen. Beispiele hierfür sind papilläre Läsionen, radiäre Narben und Phylloides Tumoren. In der Kategorie B4 finden sich malignitätsverdächtige Biopsien, z. B. mit direkten Vorläuferläsionen von Karzinomen wie das non-high-grade DCIS (Rüschoff 2014).

Mit der operativen Befundentfernung (OP) endet die B-Klassifikation von Biopsaten. Offen biopsierte Mammakarzinome werden nach der histologischen Aufarbeitung des OP-Präparates mit Hilfe der TNM-Klassifikation beschrieben. Die Einteilungskriterien hierfür sind die räumliche Ausbreitung des Primärtumors pT, die Metastasierung in regionäre Lymphknoten pN und die potentielle Fernmetastasierung M. Die hier vorgestellte Klassifikation von Mammakarzinomen entstammt der aktuellen 8. Auflage der TNM-Klassifikation von Wittekind (2017).

TX Primärtumor kann nicht evaluiert werden

T0 Kein Anhalt für Primärtumor

Tis Carcinoma in situ

T1 Tumor ≤ 2 cm in größter Ausdehnung

T1mi Mikroinvasion Tumor $\leq 0,1$ cm in größter Ausdehnung

T1a $0,1$ cm $<$ Tumor $\leq 0,5$ cm in größter Ausdehnung

T1b $0,5$ cm $<$ Tumor ≤ 1 cm in größter Ausdehnung

T1c 1 cm $<$ Tumor ≤ 2 cm in größter Ausdehnung

T2 2 cm $<$ Tumor ≤ 5 cm in größter Ausdehnung

T3 Tumor > 5 cm in größter Ausdehnung

T4 Tumor jedweder Größe, wenn durch T4a-d beschrieben

T4a Ausdehnung auf die Brustwand

T4b Ödem, Ulzeration oder Satellitenknötchen der Haut der gleichen Brust

T4c 4a und 4b gemeinsam

T4d Entzündliches (inflammatorisches) Karzinom

Mit dem Buchstaben N wird die lokoregionäre Metastasierung in Lymphknoten beschrieben.

NX Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden

- N0 Keine regionären Lymphknotenmetastasen oder isolierte Tumorzellen oder Cluster von Tumorzellen mit weniger als 0,2 mm in der größten Ausdehnung bei Befall eines Lymphknotens
- N1 Metastase(n) in beweglichen ipsilateralen, axillären Lymphknoten der Level I und II.
- N1mi Mikrometastasen, d.h. > 0,2 mm oder > 200 Tumorzellen und insgesamt < 0,2 cm
- N1a Metastasen in 1-3 axillären Lymphknoten, mindestens eine davon > 0,2 cm
- N1b Befall der Lymphknoten entlang der *Arteria mammaria interna* mit mikroskopischen Metastasen (> 0,2 mm oder > 200 Tumorzellen und insgesamt < 0,2 cm)
- N1c Metastasen in 1-3 axillären Lymphknoten und Lymphknoten entlang der *Arteria Mammaria interna*
- N2 Metastase(n) in ipsilateralen, axillären Lymphknoten der Level I und II, untereinander oder an anderen Strukturen fixiert oder in klinisch erkennbaren ipsilateralen Lymphknoten entlang der A. mammaria interna in Abwesenheit klinisch erkennbarer axillärer Lymphknotenmetastasen.
- N3 Metastase(n) in ipsilateralen, infraklavikulären Lymphknoten (Level III) oder klinisch erkennbare ipsilaterale Lymphknotenmetastasen entlang der A. mammaria interna und zusätzlich in der Axilla (Level I/II) oder ipsilaterale supraclaviculäre Lymphknotenmetastasen entlang der A. mammaria interna.

Für die Lymphadenektomie kann der erste Lymphknoten, der die abfließende Lymphe des Primärtumors aufnimmt (sog. Sentinel-Lymphknoten) z. B. mit Hilfe nuklearmedizinischer Methoden lokalisiert werden (Leitlinie Mammakarzinom 2018). Im Falle einer lymphogenen Metastasierung ist dieser Lymphknoten bei Mammakarzinomen im Regelfall zuerst betroffen. Die diagnostische Entnahme des Sentinel-Lymphknotens wird im TNM-System mit einem (sn) hinter dem N-Buchstaben gekennzeichnet.

pN0 (sn) Sentinel-Lymphknoten nicht befallen

pN1 (sn) Sentinel-Lymphknoten befallen

Der Buchstabe M beschreibt die Fernmetastasierung des Karzinoms.

M0 Keine Fernmetastasen

M1 Fernmetastasen

Aktuelle Version der TNM-Klassifikation nach Wittekind (2017).

Wird diese Einteilung prätherapeutisch, d.h. klinisch gemacht, so wird ein c vorangestellt. Erfolgt sie aus Biopsie- oder Resektatmaterial durch die Pathologie, so wird ein kleines p vorangestellt. Nach vorausgegangener Chemotherapie im Rahmen eines neoadjuvanten Behandlungskonzeptes wird die TNM-Klassifikation mit einem y versehen. Auf Basis der

anatomisch-histologischen TNM-Klassifikation kann darüber hinaus noch eine Einteilung in die von 0-IV reichenden AJCC-Stadien (oder UICC-Stadien) erfolgen. Diese Einteilung spiegelt den Ausbreitungsgrad des Karzinoms wider und lässt Rückschlüsse auf die individuelle Prognose zu (Giuliano et al. 2017; Hortobagyi et al. 2017; Wittekind 2017).

Wichtig für die Prognose sind außerdem Grading und Rezeptorstatus. Das Grading des Mammakarzinoms berücksichtigt den Anteil drüsig-differenzierter Zellen, nukleärer Polymorphismen und die Mitoserate (Elston und Ellis 1991). Der Rezeptorbesatz der Tumorzellen determiniert das Ansprechen der Tumorzellen auf Botenstoffe. Wichtig in diesem Kontext sind Östrogenrezeptoren (ER), Progesteronrezeptoren (PR) und der Wachstumsrezeptor HER2/neu. Darüber hinaus wird oft der Gehalt an dem Proliferationsmarkerprotein Ki-67 bestimmt (Rüschoff 2014).

Die Luminalklassifikation teilt die Tumore in die vier Typen Luminal A, Luminal B, HER und triple-negativ ein. Es wird aktuell beschrieben, dass Mammakarzinome ihren Ausgang entweder im basalen, d.h. myoepithelialen, oder im apikalen, d.h. luminalen, Kompartiment haben können (Anderson et al. 2014). Dabei weisen die kontraktiven myoepithelialen Zellen durch ihre Aufgabe ein anderes Genexpressionsmuster auf als die apikalen sekretorischen Zellen. Myoepitheliale und aus der Basalzellschicht erwachsende Karzinome haben somit ein besonderes Expressionsmuster. Sie sind HER2/neu-, Östrogenrezeptor- und Progesteronrezeptor-negativ (triple-negativ) und machen ungefähr 15 % der IDCs aus.

Aus dem apikalen Kompartiment entstehende Karzinome sind nach Anderson et al. (2014) vom HER2- oder Luminaltyp. Karzinome, die zwar keine Östrogen- und Progesteronrezeptoren exprimieren, aber HER2-positiv sind, werden dabei dem HER2-Typ zugeordnet (20 % der IDCs). Dem luminalen Typ werden dagegen alle Östrogenrezeptor- und/oder Progesteronrezeptor-positiven Karzinome zugeordnet. Darunter fallen ungefähr 50 bis 65 % aller IDCs. Der luminal Typ kann mit Hilfe von Ki-67 weiter in Luminal A und Luminal B unterteilt werden. Luminal A-Tumore sind HER2-negativ und weisen ein niedriges Ki-67 auf ($< 14\%$). Luminal B-Tumore sind entweder ebenfalls HER2-negativ und haben ein hohes Ki-67 ($\geq 14\%$) oder sind HER2-positiv. Luminal B-Tumore wachsen im Vergleich zu Luminal A-Tumoren tendenziell schneller, haben eine geringere Ansprechrate auf anti-hormonelle Therapien und besitzen dadurch eine schlechtere Prognose. ILCs sind fast immer ER-positiv und weisen selten eine Überexpression von HER2/neu auf (Fischer und Baum 2014; AGO Kommission Mamma 2017; Hortobagyi et al. 2017; Ellenson und Lester 2018).

Die Einteilung in Luminal A und Luminal B anhand von Markern, wie z. B. Ki-67 ist allerdings umstritten. Die Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie wertet keinen der derzeit verfügbaren Marker wie z. B. Ki-67, Grading oder den Recurrence Score als zuverlässig bei der Unterscheidung von Luminal A und B (AGO Kommission Mamma 2017).

Tab. 2: Zuordnung von Rezeptoreigenschaften eines Karzinoms zum Luminalstatus

Kompartiment	Typ	ER/PR	HER2/neu	Ki-67	% der IDCs	
apikal	Luminal A	+	-	(< 14 %)	≈ 65 %	höheres Alter ^ --
	Luminal B	+	+/-	(≥ 14 %)		
	HER	-	+		≈ 20 %	
basal	triple-negativ	-	-		≈ 15 %	

1.4 Klinische und bildgebende Diagnostik des Mammakarzinoms mit Befundmustern

1.4.1 Nichtbildgebende Diagnostik

Die Diagnostik kann in klinische und bildgebende Untersuchungen unterteilt werden. Zu Beginn steht immer die nichtbildgebende Diagnostik mit der Anamnese. Sie legt auch den Grundstein für die bildgebende Diagnostik. In Hinblick auf die bildgebende Diagnostik ist vor allem nach bekannten Strukturveränderungen der Brust zu fragen. Diese können zum Beispiel in Form von Narben und/oder Clips durch vorherige Biopsien oder operative Eingriffe bedingt sein. Außerdem sind Risikofaktoren mit besonderer Berücksichtigung des genetischen Risikos anamnestisch abzuklären. Im Hinblick auf die nachfolgende Bildgebung ist auch die Anamneseerhebung der Medikation, insbesondere von Hormonpräparaten, relevant (Fischer und Baum 2014).

Der nächste Schritt der klinischen Diagnostik ist die Inspektion. Sie erfolgt einmal mit erhobenen und einmal mit herabhängenden Armen. Neu aufgetretenen Befunden wird hierbei besondere Beachtung geschenkt. Relevante Befunde sind eine Inflammation, Brustwarzenveränderungen, Hautveränderungen und eine pathologische Sekretion aus der Brustwarze. Bei Brustwarzenveränderungen deuten eine Einziehung oder ein Ekzem auf einen malignen Prozess hin. Bei den Hautveränderungen wird insbesondere auf Einziehungen und Strukturveränderungen geachtet (Fischer und Baum 2014).

Die Palpation wird an die Inspektion angeschlossen. Die Brust und die gesamte Achselhöhle werden hierbei palpiert. Zusätzlich werden die infra- und supraclaviculären sowie zervikalen Lymphknoten untersucht. Auffällig sind Verhärtungen und Knotenbildungen in der Brust sowie pathologisch vergrößerte Lymphknoten (Fischer und Baum 2010; Fischer und Baum 2014).

1.4.2 Bildgebende Diagnostik

Für die bildgebende Diagnostik stehen die (Röntgen-)Mammographie, die Mammasonographie und die Mamma-MRT zur Verfügung.

1.4.2.1 Röntgenmammographie und ihre Weiterentwicklungen

Bei der Röntgenmammographie wird die Brust in zwei Ebenen mit niederenergetischer Röntgenstrahlung durchstrahlt. Die Brust wird hierfür komprimiert. Dies hat den Effekt, dass die Strahlenbelastung gesenkt und die Befundqualität verbessert wird. Jedes Gewebe hat ein individuelles und für diesen speziellen Gewebetyp genau definiertes Schwächungsverhalten. Diese unterschiedliche Abschwächung der Röntgenstrahlung durch die verschiedenen Gewebeschichten erlaubt ein zweidimensionales Abbild der intramammären Strukturen. Die Röntgenmammographie erfolgt inzwischen in digitaler Technik und im Vergleich zur Film-Folien-Technologie dosisreduziert (Wienbeck und Fischer 2015).

Eine hohe Drüsendichte limitiert die Aussagekraft der Mammographie. Da dichte Drüsenstrukturen die Röntgenstrahlen in ähnlicher Weise schwächen wie Karzinomgewebe, ist die Detektion von Tumorgewebe innerhalb sehr dichter Parenchymstrukturen in der Brust deutlich limitiert bis unmöglich (Tabar et al. 1995; Mandelson et al. 2000; Kolb et al. 2002; Carney et al. 2003; Berg et al. 2008; Pisano et al. 2008).

Die Drüsendichte hat somit einen deutlichen Einfluss auf die Befundsicherheit der Mammographie. Nach den Kriterien des American College of Radiology (ACR) wird die Drüsendichte im Mammogramm in vier Grade (ACR I bis IV, nach neuerer Nomenklatur ACR a bis d) eingeteilt und in jedem Befundbericht angegeben. ACR I korrespondiert mit der geringsten Drüsendichte und höchsten Detektionsrate für Karzinome, ACR IV mit der höchsten Drüsendichte und der geringsten Erkennbarkeit von Tumoren in der Mammographie. Die Wahrscheinlichkeit ein Mammakarzinom durch die Mammographie zu entdecken (Sensitivität) sinkt mit steigendem Dichtetyp von 98 % bei überwiegend lipomatöser Brust (ACR I) auf weniger als 50 % bei sehr dichter Brust (ACR IV) (Mandelson et al. 2000; Kolb et al. 2002; Carney et al. 2003; Berg et al. 2008; Pisano et al. 2008). Frauen mit dem höchsten Dichtetyp (ACR IV) haben darüber hinaus grundsätzlich ein drei- bis fünffach erhöhtes Brustkrebsrisiko (Warner et al. 1992; Byrne et al. 1995; Tamimi et al. 2007; Vachon et al. 2007; King et al. 2011; Woods et al. 2011; Nelson et al. 2012). Sie haben also ein erhöhtes Brustkrebsrisiko bei einer eingeschränkten mammographischen Zuverlässigkeit. Bei Frauen mit hoher Gewebedichte (ACR III oder IV) wird daher gemäß nationaler S3-Leitlinie eine zusätzliche Mammasonographie empfohlen (Leitlinie Mammakarzinom 2018). Es konnte in diesem Zusammenhang gezeigt werden, dass der zusätzliche Einsatz der Sonographie in Ergänzung zur Mammographie zu einer Erhöhung der Detektionsrate von Brustkrebs um bis zu 30-50 % führt (Buchberger et al. 1999; Berg et al. 2008; Kelly et al. 2010).

Eine Weiterentwicklung der digitalen Mammographie ist die digitale Tomosynthese. Bei diesem Verfahren bewegt sich der Röntgenarm während der Exposition auf einer Kreisbahn über einen definierten Winkel um die komprimierte Brust. Mit Hilfe multipler Aufnahmen aus verschiedenen Winkeln lassen sich zeitnah Schichtbilder errechnen. Die Einzelaufnahmen werden mit einer geringen Strahlendosis aufgenommen, um eine der Mammographie vergleichbare Gesamtstrahlendosis nicht signifikant zu überschreiten. Es werden zusätzlich alle Einzelaufnahmen in einem einzigen Bild (sog. synthetisiertes Bild) zusammengefasst. Die digitale Tomosynthese liefert so eine der Mammographie vergleichbare Aufnahme und einen darüber hinausgehenden Informationsgewinn durch die Einzelschichten ohne signifikante Erhöhung der Gesamtdosis (Wienbeck und Fischer 2015; Baltzer und Schulz-Wendtland 2018). In Screeningeinsätzen wurde gezeigt, dass sowohl die Tumordetektionsrate, aber auch die Spezifität bei Vorliegen auffälliger mammographischer Befunde durch die digitale Tomosynthese erhöht werden konnte (Skaane et al. 2013).

Eine sehr aktuelle Entwicklung der digitalen Mammographie betrifft die Brust-Computertomographie (Brust-CT). Unter Nutzung von Mammographie-Detektoren wurden spezielle Brust-CTs mit liegender Gantry entwickelt. Die Brust der in Bauchlage positionierten Frau hängt bei dieser Untersuchung durch eine Öffnung im Zentrum der CT-Gantry. Röntgenröhre und Detektor können so um die Brust rotieren ohne den Brustkorb zu bestrahlen. Hierbei werden als Bildinformationen isotrope Voxel gewonnen, die eine dreidimensionale Rekonstruktion der Daten in allen gewünschten Projektionen erlaubt. Die native Brust-CT und die Brust-CT mit Kontrastmitteleinsatz befinden sich noch in der klinischen Erprobung. Limitierender Faktor ist in erster Linie der Umstand, dass kontrastmittelunterstützte Untersuchungen der Brust gegenwärtig nur unilateral durchgeführt werden können. Darüber hinaus existieren zum derzeitigen Zeitpunkt wenige Studien, in denen die Brust-CT mit anderen Bildgebungsmethoden verglichen haben (Wienbeck und Fischer 2015; Wienbeck et al. 2018b). Erste Studien zeigen eine deutliche Überlegenheit der kontrastmittelgestützten Brust-CT bei Frauen mit dichtem Brustdrüsengewebe gegenüber der Mammographie. Es zeigt sich eine signifikant höhere Sensitivität der kontrastmittelgestützten Brust-CT (98,7 %) gegenüber der Röntgenmammographie (78,4 %) und auch gegenüber der Mammasonographie (81,1 %) (He et al. 2016).

1.4.2.2 Röntgenmammographische Befundmuster

Mammographiebefunde werden nach dem BIRADS-System des American College of Radiology beschrieben. Sie können prinzipiell in drei Kategorien eingeteilt werden: Herd bzw. Verdichtung, Verkalkung und Architekturstörung. Verdichtungen sind typischerweise in einer Ebene als hyperdense Läsion sichtbar. Handelt es sich um eine in zwei Ebenen sichtbare, also raumfordernde Veränderung, so bezeichnet man sie als Herdbefund (Sickles et al. 2013).

Bei Vorliegen eines Herdbefundes werden Form, Begrenzung und Röntgendichte beschrieben. Die Form kann einerseits rund oder oval sein, was eher für einen gutartigen

Befund spricht, andererseits aber auch irregulär. Eine irreguläre Form lässt eher auf eine maligne Ursache des Herdbefundes schließen. Die Begrenzung der Befunde kann glatt begrenzt, mikrolobuliert, unscharf oder spikuliert sein. Unscharfe und spikuliert Begrenzungen sind besonders für maligne Geschehen typisch. Die Röntgendichte im Vergleich zum gesunden Parenchym wird als fettäquivalent, hypodens, isodens und hyperdens bezeichnet. Eine fettäquivalente Dichte ist ein beweisendes Kriterium für eine gutartige Läsion, da Mammakarzinome keinen makroskopischen Fettgewebsanteil aufweisen (Sickles et al. 2013; Fischer 2014a).

Verkalkungen können in Makro- und Mikroverkalkungen unterteilt werden. Makroverkalkungen weisen eine Partikelgröße von mehr als 0,5 mm auf und sind in Abwesenheit von Mikrokalk per se gutartig. Beispiele sind verkalkte Zysten oder „popcornartig“ verkalkte Fibroadenome. Mikroverkalkungen können Hinweis auf gut-, aber auch bösartige Veränderungen sein. Charakterisiert werden Mikroverkalkungen anhand ihrer Anordnung und der Gestalt der einzelnen Kalzifikate.

Die Anordnung von Mikrokalzifikationen lässt sich einem von fünf Mustern zuordnen: gruppiert, linear, segmental, regional oder diffus. Mikroverkalkungen werden als gruppiert bezeichnet, wenn sie ein Areal von weniger als 2 cm³ einnehmen. Linear angeordneter Mikrokalk folgt typischerweise Milchgangsstrukturen und kann Korrelat einer intraduktalen Proliferation sein. Segmentale Verkalkungen folgen üblicherweise einem Milchgangssystem, wobei die Spitze charakteristischerweise in Richtung Mamille weist. Auch bei der segmentalen Anordnung von Mikrokalk kommt ein intraduktales Karzinom als Ursache in Betracht. Regionale Verkalkungen nehmen einen Raum von mehr als 2 cm³ ein, folgen dabei aber keiner duktalem Matrix. Diffuse Verkalkungen sind als ausgedehntestes Anordnungsmuster in der gesamten Brust sichtbar. Sowohl regional als auch diffus angeordnete Mikrokalzifikationen haben häufig benigne Ursachen (Fischer 2008; Fischer und Baum 2014).

Hinsichtlich der Gestalt der Mikrokalzifikationen lassen sich monomorphe, amorphe, granulär-heterogene, pleomorphe und fein-linear bzw. fein-linear-verästelte Verkalkungen differenzieren. Die Gruppe der monomorphen Mikroverkalkungen umfasst eine Reihe eindeutig benigner Befunde wie zum Beispiel Gefäß- oder Hautverkalkungen. Die Mikrokalzifikationen dieser Gruppe zeichnen sich jeweils durch ein einheitliches morphologisches Erscheinungsbild aus. Amorphe oder auch unscharfe Verkalkungen sind so klein und/oder undeutlich, dass keine spezifischen Formen ausgemacht werden können. Sie sind oft lobulärer Genese und nur in ungefähr 20 % der Fälle mit malignen Geschehen vergesellschaftet. Im Gegensatz hierzu weisen die Partikel granulär heterogener Verkalkungen unterschiedliche Formen bei relativ prominenter Größe um 0,5 mm auf. Granulär heterogene Verkalkungen kommen insbesondere bei verkalkenden Fibroadenomen, Fibrosis mammae und nach Traumen, aber auch in Kombination mit pleomorphen Mikroverkalkungen beim DCIS vor. Pleomorphe Mikroverkalkungen sind durch Partikel gekennzeichnet, die nicht nur in ihrer Form, sondern auch in ihrer Größe variabel sind. Lineare oder linear-verästelte

Verkalkungen haben ebenfalls irreguläre Partikel, die kaliberschwach und diskontinuierlich verlaufen können. Sie bilden häufig Teile des Milchgangssystems ab und nehmen damit zum Beispiel die Formen „Y“, „V“ oder „I“ an. Pleomorphe Mikroverkalkungen in gruppierter, linearer, linear-verästelter oder segmentaler Anordnung sind mit höherer Wahrscheinlichkeit mit einem malignen Geschehen (z. B. DCIS) assoziiert (Sickles et al. 2013; Fischer 2014a).

Die Stärke der Mammographie liegt in der Erkennung von Mikrokalk (Lanyi und Neufang 1984; Sickles 1986; Stomper et al. 2003). Mikrokalk hat einen sehr hohen Röntgen-Schwächungskoeffizient und ist deshalb trotz seiner geringen Größe auf dem Mammogramm selbst bei hoher Gewebedichte (z. B. ACR IV) eindeutig zu erkennen. Dies ist der Grund für die hohe Zuverlässigkeit der Mammographie im Hinblick auf die Erkennung mikrokalkassoziierter bösartiger Tumore. Dies betrifft intraduktale Karzinome (DCIS), die in etwa der Hälfte der Fälle mit Kalzifikationen einhergehen und invasive Karzinome, die in etwa einem Drittel der Fälle mit Mikrokalk assoziiert sind (Ikeda und Andersson 1989; Holland et al. 1990; Fischer 2008).

Architekturstörungen sind radiäre Strukturveränderungen des Drüsenparenchyms, die strahlenförmig von einem Zentrum in die Peripherie laufen. Histologisch finden sich als Korrelat von Architekturstörungen insbesondere postoperative Narben, radiäre Narben, tubuläre Mammakarzinome und auch gelegentlich invasiv-lobuläre Mammakarzinome. Im Randbereich des Drüsenkörpers können sich Architekturstörungen nicht radiär darstellen, da sie durch den Randbereich einseitig begrenzt werden. Dort fallen sie daher eher als Retraktionen oder Gefügestörungen auf (Fischer 2014a).

Darüber hinaus finden sich in der Mammographie gelegentlich auch sogenannte tumor-assoziierte Befunde. Diese entsprechen häufig sekundären Malignitätskriterien, die mitbeschrieben werden sollten. Sie umfassen unter anderen Hauteinziehungen, Mamillenretraktionen, axilläre Adenopathien und kutane Veränderungen (Fischer 2014a).

Leitliniengemäß werden Befunde für die Brustkrebs-Früherkennung mit Hilfe des aktuellen BIRADS Lexikons verschlüsselt und einer Kategorie zugeordnet (Albert 2008).

Tab. 3: MX-BIRADS Kategorien nach Sickles et al. (2013)

MX-BIRADS	Beschreibung	Karzinomrisiko
0	Zusatzdiagnostik notwendig	unbestimmt
1	unauffällig	0 %
2	sicher benigne	0 %
3	wahrscheinlich benigne	< 2 %
4	möglicherweise maligne	2 % - 95 %
4a	geringer Malignitätsverdacht	2 % - 10 %
4b	mittlerer Malignitätsverdacht	10 % - 50 %
4c	hoher Malignitätsverdacht	50 % - 95 %
5	hochsuspekt	≥ 95 %
6	Malignität durch Biopsie histologisch gesichert	100 %

1.4.2.3 Mammasonographie

Die Mammasonographie ist ein breit verfügbares, kostengünstiges und nicht invasives Verfahren zur Brustuntersuchung. Sie basiert auf der unterschiedlichen Impedanz verschiedener Gewebe und der Eigenschaft von Schallwellen, an Grenzflächen von Geweben unterschiedlicher Impedanz reflektiert zu werden.

Bei der Sonographie werden (Ultraschall-) Schallwellen in die Brust gesendet, von denen Teile an akustischen Impedanzsprüngen, d.h. am Übergang von einem in einen anderen Gewebetyp, reflektiert werden. Diese reflektierten Wellenanteile werden vom Schallkopf wieder aufgenommen, wobei auf Basis der Laufzeitenunterschiede der Wellen ein entsprechendes Graustufenbild erstellt wird. Die meisten Schallköpfe nutzen ein sogenanntes gepulstes Verfahren. Hierbei werden abwechselnd Schallwellen gesendet und Reflexionen empfangen. Abhängig von der Zeit zwischen dem Einsenden der Schallwelle in das Gewebe und dem erneuten Eintreffen der reflektierten Schallwelle kann auf den Ort der Reflexion zurückgeschlossen werden. Je größer der Impedanzunterschied zwischen den Geweben, desto mehr Wellenanteile werden reflektiert und als Signal kodiert. Reflexionen werden in dem B-Anzeigemodus in Graustufen visualisiert (Madjar 2005).

Bei der mammasonographischen Untersuchung wird die Brust mit dem Ultraschallkopf lückenlos abgefahren. Dabei wird insbesondere auch die retroareoläre Region untersucht, die häufig durch Schallschattenbildung schwierig beurteilbar ist. Eine komplette mammasonographische Untersuchung kann auf verschiedene Arten durchgeführt werden. Eine für die mammasonographische Untersuchung der Brust empfohlene Systematik ist die mäanderförmige Schallkopfführung in überlappenden Bahnen mit sagittaler Schnittebene. Zusätzlich kann in transversaler Schnittebene untersucht werden. Bei der Beurteilung der retroareolären

Region oder potentieller Milchgangsveränderungen kann eine radiäre Schnittführung hilfreich sein (Madjar 2005; Luftner-Nagel 2017).

Die Mammasonographie ist eine Real-Time-Untersuchung und hat damit gegenüber allen anderen vorgestellten Verfahren deutliche Vorteile. Einerseits können Läsionen aus verschiedenen Blickrichtungen durchstrahlt und somit dreidimensional beurteilt werden. Andererseits kann der Untersucher durch Veränderung des Anpressdrucks die Verschieblichkeit der Läsion, ihre Grenzflächen zum umliegenden Gewebe und ihre Elastizität im Vergleich zu ihrer Umgebung beurteilen. Darüber hinaus kann in der Mammasonographie häufig auch die Binnenbeschaffenheit suspekter Befunde visualisiert werden (Madjar 2005; Fischer und Baum 2014).

Während die Mammographie bei Frauen im Alter von 50 bis 70 Jahren im Rahmen eines flächendeckenden Screenings eingesetzt wird, eignet sich die Sonographie bei alleinigem Einsatz nicht als zuverlässiges Verfahren für die Früherkennung von Brustkrebs (Leitlinie Mammakarzinom 2018). Die Mammasonographie wird bei jungen Frauen leitliniengemäß zur primären Abklärung klinisch auffälliger Tastbefunde bis zum 40. Lebensjahr und bei Hochrisikopatientinnen zur Früherkennung ab dem 25. Lebensjahr eingesetzt. Bei Patientinnen ab 40 Jahren wird dann standardmäßig auf die Mammographie zurückgegriffen. Zur weiteren Abklärung bzw. Zusatzuntersuchung prinzipiell unklarer Befunde bei Frauen aller Altersklassen wird die Mammasonographie auch additiv zu anderen bildgebenden Verfahren eingesetzt. Sie erlaubt bei auffälligem Ultraschallbefund außerdem auch ultraschallgestützte Biopsien, die schnell, kostengünstig und zuverlässig histologische Befundabklärungen ermöglichen. Die Leitlinie empfiehlt den ergänzenden Einsatz der Mammasonographie außerdem im Rahmen der Brustkrebsfrüherkennung zusätzlich zur Röntgenmammographie bei Frauen mit mammographisch dichten Brüsten, d.h. den Dichtetypen ACR C und D (Leitlinie Mammakarzinom 2018).

1.4.2.4 Mammasonographische Befundmuster

Wie in der Röntgenmammographie sollte auch jeder Sonographiebefund eine Beurteilung der Aussagekraft des Verfahrens beinhalten. Einen den ACR-Kategorien für die Gewebedichte in der Röntgenmammographie vergleichbaren, einheitlichen Standard gibt es für die Sonographie aktuell allerdings noch nicht. Ältere Konzepte beziehen sich diesbezüglich auf den prozentualen Anteil parenchymaler Strukturen in der Brust im Vergleich zum Anteil an Fettgewebe (Madjar et al. 2006). Dies wird allerdings der Zuverlässigkeit der Sonographie im Einzelfall nicht gerecht. Sinnvoller erscheint das Göttinger 4-Stufen-Model, dass mehr die Homogenität und die limitierte Aussagekraft des Ultraschall innerhalb lipomatöser Gewebeteile berücksichtigt (Luftner-Nagel 2017).

Tab. 4: Das Göttinger 4-Stufen-Modell nach Luftner-Nagel 2017

Stufe	Echotextur	Aussagekraft
1	homogen, parenchymäquivalent	sehr hoch
2	homogen, gemischt lipomatös/parenchymäquivalent	hoch
3	homogen lipomatös	limitiert
4	inhomogen, fibrös-zystisch	deutlich limitiert

In der Mammasonographie können Karzinome ab etwa 6-8 mm Größe zuverlässig diagnostiziert werden. Diese fallen dann hauptsächlich als Herdbefunde auf. Karzinome können aber ebenfalls als Architekturstörung oder Unterbrechung der normalen anatomischen Strukturen auffallen. Zur Charakterisierung entsprechender Befunde stehen eine ganze Reihe an sonographischen Kriterien zur Verfügung, auf die in Tab. 5 näher eingegangen wird. Im Ultraschall können im Einzelfall auch relevante Verkalkungen visualisiert werden. Einen zuverlässigen Nachweis von Mikrokalk erlaubt die Mammasonographie allerdings nicht (Luftner-Nagel 2017).

Umschriebene Mammabefunde werden nach standardisierten Beurteilungskriterien beschrieben. In Deutschland ist dieses Beurteilungssystem eine von der DEGUM modifizierte Version der US-BIRADS-Befundkriterien. In Ausnahmefällen können Befunde hiervon abweichend beschrieben werden. Sie fallen dann bevorzugt in die Rubrik „Spezialfälle“ (Madjar 2005; Madjar et al. 2006)

Tab. 5: Tumorkriterien von der DEGUM in Anlehnung an die ACR-BIRADS-US-Klassifizierung von 2003

Befundkriterium	Beschreibung
Lokalisation	Seite, Uhrzeit, Mamillen- und Hautabstand
Tumorgroße	drei senkrechte Achsen, einschließlich Maximaldurchmesser
Form	rund, oval, irregulär
Achse	horizontal, vertikal, indifferent (rund), nicht messbar
Rand	glatt, gelappt, mikrolobuliert, unscharf, anguliert, spikuliert
Randsaum	echoreich, nicht echoreich
Echogenität	echofrei, echoarm, echogleich, echoreich, komplex
Schallfortleitung	abgeschwächt, indifferent, verstärkt, gemischt
Verkalkungen	Makrokalk (> 0,5 mm), Mikrokalk, außerhalb Läsion, innerhalb Läsion

Komprimierbarkeit	gut, gering, nicht komprimierbar, nicht beurteilbar (Zusatz zu ACR)
Verschieblichkeit	gut, wenig, nicht verschieblich, nicht beurteilbar (Zusatz zu ACR)
Veränderungen im umgebenden Gewebe	Cooper-Ligamente (verdrängt, unterbrochen), Gewebeödem, Hautödem, Hautirregularitäten, Architekturstörung, Thoraxwandinfiltration
3D-Kriterien	Kompressionsmuster, Retraktionsmuster (Zusatz zu ACR)
Spezialfälle	traubenförmige Mikrozysten, komplizierte Zysten, Hautläsionen, Fremdkörper, Lymphknoten intramammär
Durchblutung	nicht untersucht, keine Gefäße, Gefäße im Tumor, im Tumorrand, im umgebenden Gewebe Quantität (Gefäße): verstärkt, leicht verstärkt, nicht verstärkt/Gefäßzahl Gefäßmuster: radiär, tangential, irregulär

weitere Zusätze zu ACR

Lymphknoten	Region: Axilla, infraklavikulär, supraklavikulär, Hals, parasternal Beurteilung: unverdächtig, verdächtig, Größe
Milchgänge	regelrecht, erweitert, glatt, unregelmäßig (Kalibersprünge), Gangabbruch Binnenstruktur: echofrei, solide/Metrik des Gangdurchmessers

Tabelle modifiziert nach Madjar et al. (2006)

Sonographiebefunde werden im Befundbericht nach den in Tab. 5 aufgeführten Befundkriterien beschrieben und anhand einer von der DEGUM modifizierten Version des US-BIRADS-Systems bewertet. Die entsprechende Kategorisierung der Ultraschallbefunde ist der Tab. 6 zu entnehmen. Diese Kategorisierung der Befunde bestimmt das weitere Vorgehen (Madjar 2005; Madjar et al. 2006).

Tab. 6: Dignitätskategorien von der DEGUM in Anlehnung an die ACR-BIRADS-US Version von 2003

Kategorie	Beschreibung	Handlungsempfehlung
0	eingeschränkt beurteilbar: z. B. bei Makromastie und ausgeprägter fibröser Mastopathie mit starker Schallabsorption	weitere bildgebende Abklärung erforderlich
1	unauffällig: Normalbefund ohne Herd, Architektur- störung oder Hautverdickung	keine weiteren Maßnahmen, evtl. ergänzend Vergleich mit Mammographie
2	gutartig: z. B. Zysten, Lymphknoten, Brustimplan- tate, verlaufskonstante Narben, verlaufskonstante typische Fibroadenome	keine Punktion nötig, nur bei Symptomatik
3	wahrscheinlich gutartig: z. B. solide, ovale, haut- parallel orientierte, scharf begrenzte Fibroadenome, komplizierte Zysten und traubenförmige Mikro- zysten	kurzfristige Verlaufs- kontrolle empfohlen; evtl. Punktion
4	suspekt: solide Herde ohne obige typische Benigni- tätskriterien	(Stanz-)Biopsie empfohlen
5	wahrscheinlich maligne: mehrere typische Maligni- tätskriterien	Abklärung erforderlich

Tabelle modifiziert nach Madjar et al. (2006)

1.4.2.5 MRT Grundlagen

Bewegte, geladene Teilchen erzeugen ein Magnetfeld. Jedes Proton innerhalb eines Atomkerns besitzt ein Drehmoment um die eigene Achse (auch Spin genannt) und eine positive Ladung. Liegt im Kern eines Teilchens eine ungerade Anzahl an Protonen und Neutronen vor, so erzeugt auch der Kern ein gerichtetes Magnetfeld. Insbesondere Protonen erzeugen hierbei ein großes magnetisches Moment. Gelangen Protonen in ein starkes Magnetfeld, richtet sich in der Folge ihr magnetisches Moment parallel oder antiparallel zu den Feldlinien aus. Dabei richten sich der Großteil der Spins parallel und nur wenige Spins (10^{-5}) antiparallel zu den Feldlinien aus. Signale können in dieser Konstellation nur gemessen werden, wenn sich die elektrischen Momente der Spins nicht gegeneinander aufheben (Schick 2005).

Die parallel und antiparallel ausgerichteten Protonen führen eine Präzessionsbewegung (Kreiselbewegung) um die Achse der Feldlinien des starken Magnetfelds aus, um die sie ausgerichtet wurden. Dies geschieht mit einer Frequenz, der Larmorfrequenz, die einerseits von der Magnetfeldstärke und andererseits von einer Materialkonstante abhängt. Die

Magnetfelder der Protonen, die sich parallel zum starken externen Magnetfeld ausgerichtet haben ergeben aufsummiert die nicht direkt messbare Längsmagnetisierung (Schick 2005).

Ein eingestrahelter Hochfrequenzpuls dient der Signalgenerierung und wird deshalb auch als Anregungsimpuls bezeichnet. Mit Hilfe dieses Impulses, dessen Frequenz mit der Larmorfrequenz der Protonen übereinstimmt, können die Protonen durch das Resonanzphänomen von ihrer Ausrichtung um die Feldlinien ausgelenkt werden. Er sorgt im beispielhaften Fall eines 90° -Anregungsimpulses dafür, dass sich die Protonen phasenkohärent im 90° Winkel zu den Magnetfeldlinien um sich selbst drehen. Die Vektoren schwingen zu Beginn gleichphasig, d.h. sie sind zur gleichen Zeit am gleichen Punkt ihrer Kreisbewegung. Ihre Vektoren addieren sich deshalb initial zu einem im Kreis auf der Längsmagnetisierung drehenden Quervektor. Diese Quermagnetisierung ist mit Hilfe von Spulen messbar (Schick 2005).

Die Kreisel/Präzessionsbewegung des Protons strebt wieder der ursprünglichen Ausrichtung am starken Magnetfeld entgegen, da der Anregungsimpuls nur kurzfristig eingestrahlt wird. Es sind mit Hilfe eines zweiten Impulses zwei Parameter der Relaxationsbewegung messbar: die Relaxationszeit T_1 und die Abnahme der Querkomponente T_2 . Der gemessene Vektor kann durch zwei Mechanismen abnehmen: Einerseits, indem sich die Spins der Protonen wieder in Richtung Feldlinien bewegen (relaxieren) und in ihrer ursprünglichen Auslenkung um die Feldlinien präzessieren. Am Ende dieses Vorgangs ist wieder die volle Längsmagnetisierung erreicht. Die Zeit zwischen der Auslenkung und des (Wieder)Erreichens von circa 63 % der initialen Längsmagnetisierung wird T_1 -Zeit genannt. Andererseits kann der durch die Auslenkung erzeugte Vektor abnehmen, indem eine Phasendifferenz entsteht. Die entstehende Phasendifferenz wird durch konstante Inhomogenitäten des externen Magnetfeldes und lokale (nicht-konstante) Inhomogenitäten des externen Magnetfeldes verursacht. Die daraus resultierende, sich mit der Zeit vergrößernde Phasendifferenz sorgt dafür, dass sich die Einzelvektoren zunehmend gegeneinander auslöschen und der Summenvektor dadurch gegen null strebt. Die Zeit, die Protonen brauchen, bis ihre gleichphasig ausgelenkten Spins wieder außer Phase präzessieren und die Transversalmagnetisierung auf 37 % ihres Ausgangswerts zurückgegangen ist, wird T_2^* -Zeit genannt (Schick 2005; Reith 2011).

Nach der initialen 90° Auslenkung wird also eine messbare Quermagnetisierung aufgebaut, die sich auflöst, weil die Protonen einerseits ihre Phasenkohärenz verlieren und sich andererseits ihre Spins wieder in Richtung des externen Magneten ausrichten. Das Signal nimmt also auch durch die zunehmende Phasendiskordanz ab. Die Einstrahlung eines zweiten, dieses Mal 180° -auslenkenden Impulses, nachdem die Protonen schon zu einem gewissen Teil außer Phase geraten sind, hilft den gewebebedingten Kontrast zu verbessern. Die Protonen drehen sich durch diesen 180° Impuls in die entgegengesetzte Richtung. Die Protonen, die am stärksten ausgebremst wurden und in ihrer Phase im Vergleich zu den nahezu ungebremsten am weitesten zurücklagen, liegen jetzt plötzlich vorne und werden über die Zeit von den schnelleren wieder eingeholt, d.h. die Phasendifferenz vermindert sich

wieder. Nach der doppelten Zeit zwischen erstem und zweitem Anregungsimpuls präzessieren die Protonen also für einen kurzen Moment wieder phasenkohärent, diese Zeit wird auch als Echozeit (TE) bezeichnet. Die Phasenkohärenz nimmt über die Zeit ab, da die lokalen Inhomogenitäten des Magnetfeldes durch diese Maßnahme nicht ausgelöscht werden. Die Abnahme der Transversalmagnetisierung durch diese lokalen Inhomogenitäten wird auch Spin-Spin Relaxation oder T2-Zeit genannt. Nach dem Auslesen des Signals wird noch eine gewisse Zeit gewartet, bis ein erneuter Anregungsimpuls folgt. Die Zeit zwischen den Sequenzfolgen, d.h. zwei Anregungsimpulsen, wird Repetitionszeit (TR) genannt und vom Untersucher festgelegt (Schick 2005; Schick 2006).

Sowohl die T1- als auch die T2-Relaxationszeit sind vom Umfeld der Protonen im Gewebe abhängig. Je nach Wahl von Echo- und Repetitionszeit kann das empfangene Signal Unterschiede in der T1- oder T2-Zeit der Protonen in ihrem Umfeld oder in der Protonendichte erkennen. Wird eine kurze TR gewählt, hat sich bei Geweben mit einer langen T1-Zeit (z. B. Wasser) zwischen den Impulsen keine volle Längsmagnetisierung aufgebaut und die Transversalmagnetisierung durch den 90°-Impuls fällt folglich geringer aus. So können Unterschiede in den T1-Zeiten mit Hilfe von Unterschieden in der Signalstärke gemessen werden. Bei einer langen TR gibt es keinen Kontrast durch die T1-Zeiten, da alle Protonen genug Zeit hatten, ihre Längsmagnetisierung zwischen den Impulsen wieder herzustellen. Kombiniert man diese lange TR mit einer langen TE, wird der Kontrast vor allem durch die lokalen Magnetfeldinhomogenitäten, bzw. die T2-Zeit generiert. Wählt man eine lange TR und eine kurze TE, so wird kein Kontrast auf Basis von T1- oder T2-Zeiten generiert und die Signalstärke korreliert mit der Protonendichte. Die Signalunterschiede, die Protonen in unterschiedlichen Gewebeumgebungen aufweisen, werden dann mit Hilfe von Grauwertabstufungen visualisiert (Schick 2005; Reith 2011).

Zur dreidimensionalen Signalerzeugung wird einerseits die Feldstärke entlang der z-Raumachse verändert (Longitudinal zum Patienten). Dadurch lässt sich eine graduelle Abnahme der Larmorfrequenz erzeugen. Anregungsimpulse mit definierter Frequenz können dann nur noch die Protonen anregen, die an einer bestimmten Stelle der Achse liegen, nämlich an der Stelle, an der die Frequenz des Anregungsimpulses der Larmorfrequenz ähnelt. Wird die Longitudinalmagnetisierung, d.h. der Gradient verstärkt, kann der Anregungsimpuls einer definierten Frequenz lediglich eine geringere Anzahl an Protonen anregen. Daraus folgt: je stärker der Feldstärkengradient, desto geringer wird die Schichtdicke (Schick 2005).

Zwei weitere Raumachsen können durch eine Phasenkodierung (bspw. y-Achse) und Frequenzkodierung (bspw. x-Achse) erzeugt werden. Bei der Phasenkodierung werden die Protonen nach der Anregung durch ein graduelles Magnetfeld in ihrer Relaxation gebremst. Dadurch entsteht eine Phasendifferenz. Bei einer Auflösung von 256 x 256 wird insgesamt 256 Mal ein neuer Gradient eingestellt und eine neue Messung durchgeführt. Dabei wird das angelegte Magnetfeld so gewählt, dass am Ende jedes benachbarte Voxel eine antiparallele

Magnetisierung aufgewiesen hat. Aus diesen Daten kann dann die Position auf der y-Achse zurückgerechnet werden. Eine höhere Auflösung verlängert so die Messzeit (Schick 2005).

Bei der Frequenzkodierung wird während des Auslesevorgangs ein zusätzliches Magnetfeld eingeschaltet. Die Anregungsfrequenz hat wieder eine definierte Schicht angeregt. Nach der Anregung strahlen die Spins daraufhin erneut Radiosignale aus. Durch das Einschalten eines Magnetfelds werden diese ausgesendeten Radiosignale nun aber in ihrer Frequenz beeinflusst. Die gemessenen Radiosignale können dann mit Hilfe der Fourier-Transformation in Einzelsignale zerlegt werden. Da die Frequenzunterschiede durch ein auf der x-Achse angelegtes Magnetfeld entstanden sind, kann über die Frequenzunterschiede auch wieder auf die Position zurückgerechnet werden. Abschließend lässt sich festhalten, dass die gesamte Matrix aufgrund der Phasenkodierung mehrfach gemessen werden muss. Daraufhin werden die Daten zu jedem einzelnen Voxel im sogenannten K-Raum gespeichert. Eine Fourieranalyse sowie Visualisierungsalgorithmen erlauben dann die Erstellung eines in Grauwerten abgestuften, kontrastreichen Bildes (Schick 2005).

Die vom MRT abgebildeten Kontraste hängen einerseits von den Gewebeeigenschaften ab, ausgedrückt durch die T1- und T2-Relaxationszeit und die Protonendichte. Andererseits spielt die eingesetzte Hard- und Software (inklusive Einstellung), die Pulssequenz, Magnetfeldstärke und der Einsatz von Kontrastmittel eine Rolle (Fischer 2014b).

Zwei Pulssequenzen sind für die Mammadiagnostik von besonderer Bedeutung: Spinecho (SE)- und Gradientenecho (GRE)-Sequenzen. Die klassische SE-Sequenz hat einen um 90° auslenkenden Anregungsimpuls. Ein zweiter Anregungsimpuls lenkt die Spins nach der halben Echozeit um 180° aus. Nach der Echozeit wird das Signal ausgelesen. Nach der Repetitionszeit beginnt dieser Zyklus von neuem. Je nach Wahl der TE und TR wird ein MRT Bild dann T1-, T2-, oder Protonengewichtet. Im Gegensatz hierzu kann bei der GRE-Sequenz der erste Anregungsimpuls kleiner als 90° ausfallen. Durch diese Maßnahme sinkt die Signalausbeute. Jedoch können Bilder schneller generiert werden. Der echogenerierende 180° -Impuls wird bei dieser Sequenz durch eine Schaltung mit Gradientenumkehr ersetzt (Schick 2006). GRE-Sequenzen eignen sich insbesondere für Kontrastmittelaufnahmen.

Die MRT-Untersuchung der Brust wird generell als Mamma-MRT bezeichnet. Im Rahmen der Brustkrebsuche wird sie typischerweise kontrastmittelgestützt eingesetzt. Für die MRT kommen in diesem Zusammenhang ausschließlich Gadoliniumhaltige Kontrastmittel zum Einsatz. Solche Kontrastmittel sind paramagnetisch und verkürzen damit die T1 und T2 Relaxationszeiten der sie umgebenen Protonen. In T1-gewichteten Sequenzen erscheinen daher die Orte, an denen Kontrastmittel anflutet, besonders signalintensiv (hell). Da nahezu alle bösartigen Karzinome der Brust mit einer gesteigerten Angiogenese (sog. Tumorneoangiogenese) einhergehen, erlaubt die Mamma-MRT - anders als die Mammographie und die B-Bild-Sonographie - eine Visualisierung entsprechender Prozesse. Hierdurch unterscheidet sie sich elementar von anderen nicht-kontrastmittelgestützten Untersuchungsverfahren (Fischer 2014b).

1.4.2.6 Methodik der Mamma-MRT

Für die kontrastmittelgestützte Mamma-MRT werden typischerweise T1-gewichtete GRE-Sequenzen verwendet, da sie zum einen die Akquisition eines gesamten Schichtstapels innerhalb einer relativ kurzen Messzeit von weniger als zwei Minuten erlauben. Zum anderen weisen sie eine höhere Sensitivität gegenüber Gadolinium-anreichernden Strukturen auf als SE-Sequenzen (Fischer 2014b).

Zur Durchführung von Mamma-MRT Untersuchungen kommen üblicherweise 1,5 bis 3 Tesla Ganzkörper-MRT-Geräte zum Einsatz. Um bei der Untersuchung eine besonders gute räumliche Auflösung zu erzielen, werden der Form der weiblichen Brust angepasste bilaterale Oberflächenspulen verwendet. Die Brust der Patientin hängt dabei in Bauchlage in die Spule hinein. Offene Mamma-MRT Oberflächenspulen ermöglichen eine Kompression der Brust und damit eine Reduktion von Bewegungsartefakten. Das Gadolinium-basierte Kontrastmittel (bspw. Gadobutrol - Gadovist[®]) wird maschinell gesteuert über einen periphervenösen Zugang mit einer empfohlenen Dosis von 0,1 mmol/kg Körpergewicht appliziert. Neuere Protokolle sehen auch eine standardisierte Dosis von 5 ml Gadovist[®] pro Person vor. Typischerweise werden ein Schichtstapel vor und mehrere Schichtstapel nach Kontrastmittelgabe akquiriert und anschließend subtrahiert, sodass reine Kontrastmittelbilder ohne störende Fettsignale resultieren. Die Subtraktionseinzelaufnahmen und ein ergänzendes Projektionsbild (sog. MIP, *maximum intensity projection*) erlauben die Detektion vermehrt kontrastmittelanreichernder Befunde und deren Charakterisierung (Fischer und Baum 2010; Fischer 2014b).

1.4.2.7 Mamma-MRT Befundmuster

Malignome fallen in der MRT durch endotumorale Steigerung der Durchblutung auf. Allerdings kann auch gesundes Drüsengewebe mit einer gesteigerten Perfusion einhergehen, insbesondere unter hormonellem Einfluss. Malignome grenzen sich daher umso schlechter vom umliegenden Gewebe ab, je mehr Kontrastmittel die Brustdrüse physiologischerweise aufnimmt. Die Beschreibung des physiologischen Parenchymenthancements erfolgt analog zu den Mammographie-Dichtetypen nach ACR in Form sog. MRM-Dichtetypen. Diese MRM-Dichtetypen werden nach Fischer (2014b) anhand der Intensität des Enhancements des Parenchyms in der Frühphase nach Kontrastmittelapplikation eingeteilt (Tab. 7).

Tab. 7: MRM-Dichtetypen und Sensitivität der Mamma-MRT (modifiziert nach Fischer 2014b)

MRM-Dichtetyp	Enhancement des Parenchyms in der Frühphase nach Kontrastmittelapplikation	Sensitivität der MRM
I	kein	98 %
II	mild	Ca. 90 %
III	mäßig	Ca. 70 %
IV	stark	Ca. 50 %

Im MRT werden drei Hauptbefunde differenziert: Foki, Herde und Läsionen ohne raumfordernden Charakter (sog. Non-Mass-like Lesions; NML). Die Beschreibung dieser Befunde geschieht in Anlehnung an das bereits erwähnte BIRADS-Lexikon.

Foki sind punktförmige Mehranreicherungen mit einer Größe von bis zu 5 mm. Sie zeigen im T1-Bild typischerweise kein Korrelat. Der bilaterale Nachweis multipler Foki kann als physiologisch im Sinne der hormonellen Stimulation des Drüsengewebes angesehen werden. Als histopathologisches Korrelat von solitären Foki kommen neben der Hormonstimulation allerdings auch sehr kleine maligne Prozesse in Betracht.

Herdbefunde sind dreidimensionale kontrastmittelanreichernde Raumforderungen ab 5 mm Größe. Sie werden mit Hilfe ihrer Form, Begrenzung, Kontrastmittelaufnahme, Kontrastmitteldynamik und endotumoralen Kontrastmittelverteilung beschrieben. Eine Möglichkeit zur multimodalen Befundbewertung ist hierbei der Göttingen-Score (Fischer et al. 1993; Fischer und Baum 2010). Die Dignitätsbewertung von Befunden mit Hilfe dieses Scores basiert auf bestimmten Malignitätskriterien, für die insgesamt bis zu acht Punkte vergeben werden (Tab. 8, Tab. 9). Auf Basis des Göttingen-Scores können Befunde dann einer MR-BIRADS-Kategorie zugeordnet werden, aus der sich wiederum das weitere Vorgehen ableiten lässt.

Tab. 8: Göttingen-Score modifiziert nach Fischer et al. (1993) und Fischer (2014b)

Kriterium	kein Punkt	1 Punkt	2 Punkte
Form	rund, oval	irregulär, spikuliert	-
Begrenzung	glatt	unscharf	-
Kontrastmittelverteilung	homogen	inhomogen	ringförmig
Kontrastmittelanstieg initial	mild (< 50 %)	mäßig (50-100 %)	stark (100 %)
Kontrastmittelanstieg post-initial	kontinuierlich	Plateauphase	wash-out

Tab. 9: Allokation des Göttingen-Scores zu MR-BIRADS-Kategorien mit dazugehörigem Vorgehen (modifiziert nach Fischer (2014b))

Punktzahl	MR-BIRADS-Kategorie	Vorgehen
1 Punkt	1	Wiedervorstellung im üblichen Intervall
2 Punkte	2	Wiedervorstellung im üblichen Intervall
3 Punkte	3	Kontrolle nach 6 Monaten
4 und 5 Punkte	4	Biopsie
6,7 und 8 Punkte	5	Biopsie

Non-Mass-like Lesions folgen in ihrer Kontrastmittelanreicherung dem Drüsen- bzw. Tumorgewebe, ohne dabei das Fettgewebe zu komprimieren oder zu infiltrieren. Differentialdiagnostisch kommen neben einer physiologischen Stimulation des Brustdrüsen-gewebes insbesondere Entzündungen (z. B. Galaktophoritis), radiäre Texturveränderungen (z. B. radiäre Narbe) und besondere Karzinomformen (z. B. DCIS, lobuläre Karzinome) in Betracht (Fischer 2014b).

Die abschließende Beurteilung einer Mamma-MRT beinhaltet obligat die Zuordnung des Untersuchungsbefundes zu einer BIRADS-Kategorie (siehe Tab. 9, Tab. 10).

Tab. 10: MR-BIRADS Kategorien nach Morris et al. (2013)

MR-BIRADS	Beschreibung	Karzinomrisiko
1	unauffällig	0 %
2	sicher benigne	0 %
3	wahrscheinlich benigne	≤ 2 %
4	möglicherweise maligne	2 % - 95 %
5	hochsuspekt	≥ 95 %
6	Malignität durch Biopsie histologisch gesichert	100 %

1.5 Prognose des Mammakarzinoms

Die Prognose eines Mammakarzinoms hängt von multiplen Faktoren ab (siehe Abb. 2). Viele von den in der aktuellen S3-Leitlinie für die Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms (2018) aufgeführten Prognosefaktoren basieren auf anatomischen und biologischen Eigenschaften des Tumors. Als wichtigster Prognosefaktor gilt die Invasivität. In situ-Karzinome, wie z. B. DCIS, sind per definitionem nicht invasiv

gewachsen. Bei diesen Karzinomen kann es somit weder zu einer hämatogenen noch zu einer lymphogenen Metastasierung gekommen sein, da der Tumor die Basalmembran noch nicht durchwachsen hat. Ein wesentlicher Prognosefaktor nicht-invasiver Karzinome ist deshalb der tumorfreie Abstand zum Resektionsrand.

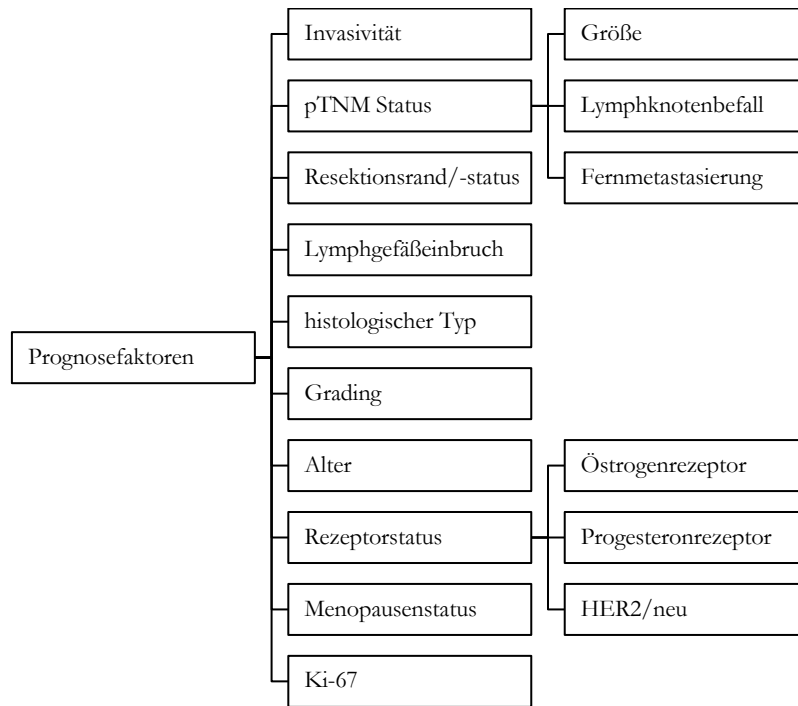


Abb. 2: Prognosefaktoren des Mammakarzinoms. Erstellt auf Basis der S3-Leitlinie Mammakarzinom (2018).

Invasive Karzinome können prinzipiell Zweittumoren (Metastasen) gebildet haben und werden daher als systemische Erkrankung betrachtet. Für invasive Karzinome gibt es eine ganze Reihe weiterer Prognosefaktoren, zu denen Tumorgröße, axilläre Lymphknotenmetastasierung und eine potentielle Fernmetastasierung gehören (TNM-Status). Auf Basis dieser TNM-Klassifikation können Mammakarzinome in Gruppen ähnlicher Krankheits-schwere eingeteilt werden. Eine solche Stadieneinteilung gibt es zum Beispiel von der UICC oder der AJCC. Die von 0 bis IV reichende aktuelle Stadieneinteilung nach UICC/AJCC (die Stadien sind in Falle des Mammakarzinoms in den aktuellen Empfehlungen beider Gesellschaften identisch) wird hier kurz vorgestellt, da sie einerseits von der aktuellen Leitlinie empfohlen wird und um andererseits um ein darauf aufbauendes Prognosesystem vorstellen zu können (Olivotto et al. 2015; Hortobagyi al. 2017) (Tab. 11).

Tab. 11: Stadieneinteilung von Mammakarzinomen nach der UICC (Olivotto et al. 2015)

Stadium	T-Status	N-Status	M-Status
Stadium 0	Tis	N0	M0
Stadium IA	T1 (inklusive T1mi)	N0	M0
Stadium IB	T0, T1 (inklusive T1mi)	N1mi	M0
Stadium IIA	T0, T1 (inklusive T1mi)	N1	M0
	T2	N0	M0
Stadium IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Stadium IIIA	T0, T1 (inklusive T1mi), T2	N2	M0
	T3	N1, N2	M0
Stadium IIIB	T4	N0, N1, N2	M0
Stadium IIIC	jeder T	N3	M0
Stadium IV	jeder T	jedes N	M1

Neben dem TNM-Stadium sind gemäß der S3-Leitlinie Mammakarzinom (2018) auch der histologische Typ und das (nach Bloom und Richardson modifizierte) Grading nach Elston und Ellies prognoserelevant (Elston und Ellis 1991). Östrogenrezeptor-, Progesteronrezeptor- und der HER2/neu-Status haben Einfluss auf die Therapieoptionen und in der Folge auch auf die Prognose. Mit Hilfe des Gradings, des Östrogenrezeptorstatus und des HER2-Status kann ein von null bis drei Punkte reichendes biologisches Risikoprofil für einen Tumor erstellt werden (Tab. 12).

Tab. 12: Risikoprofilerstellung anhand des Gradings, des Östrogenrezeptorstatus und des HER2-Status (Chavez-MacGregor et al. 2017; Hortobagyi et al. 2017)

Faktor	0 Punkte	1 Punkt
Grading	1 oder 2	3
Östrogenrezeptorstatus	positiv	negativ
HER2-Status	positiv	negativ

Durch die Kombination aus dem anatomischen AJCC-Stadium und dem biologischen Risikoprofil kann eine Prognose für Patientinnen mit Mammakarzinom getroffen werden. Prognosen sind stets behandlungsabhängig. Die hier dargestellten Prognosedaten basieren auf multidisziplinären Behandlungen in den USA mit adjuvanter Chemotherapie und

Hormontherapie. Das ursprüngliche Prognosemodell von Chavez-MacGregor et al. (2017) bezieht noch weitere Faktoren in die Prognoseberechnung ein: Alter, Ethnizität, Operationsmethode, Strahlentherapie und Chemotherapie.

Auf Basis der AJCC-Stadien und des Risikoprofils lassen sich die in Tab. 13 präsentierten 5-Jahres-krankheitsspezifischen-Überlebensraten (disease-specific survival rate - DSS) beobachten.

Tab. 13: Prognose von Mammakarzinomen

Stadium	Risikoprofil	n	5-Jahres-DSS
I	0	36	100,0 %
	1	1173	99,4 %
	2	274	98,8 %
	3	119	96,6 %
IIA	0	31	100,0 %
	1	634	99,4 %
	2	236	97,5 %
	3	98	91,0 %
IIB	0	11	100,0 %
	1	309	96,9 %
	2	107	92,9 %
	3	40	91,5 %
IIIA	0	3	100,0 %
	1	134	98,3 %
	2	50	92,2 %
	3	7	68,6 %
IIIC	0	0	
	1	39	92,9 %
	2	16	80,8 %
	3	10	33,3 %

Erstellt nach dem AJCC Cancer Staging Manual mit n = 3.327 (Chavez-MacGregor et al. 2017; Hortobagyi et al. 2017)

Die S3-Leitlinie Mammakarzinom (2018) führt neben den bereits vorgestellten Parametern pTNM-Status, histologischer Typ, Grading und Rezeptorstatus noch den Menopausenstatus als weiteren prognoserelevanten Faktor an. Der Menopausenstatus ist gemäß der aktuellen Leitlinie prädiktiv für alle endokrine Therapien. So stehen an Brustkrebs erkrankten prämenopausalen Frauen mit der Ovariectomie und Ovarialsuppression zusätzliche Therapiemöglichkeiten offen, die die Prognose verbessern (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative GR 1998).

Die Tumoresektion in sano (R0) stellt die Basis der Therapie invasiver Mammakarzinome dar, weshalb auch beim invasiven Karzinom der Abstand zwischen Tumorgewebe und Resektionsrand prognostisch relevant ist. Auch die Lymphgefäßinvasion und das Alter der Patientin bei Diagnosestellung sind nach der aktuellen Leitlinie von prognostischer Bedeutung. Mit der Einführung der aktuellen Leitlinie 2018 wurde darüber hinaus noch der bereits erwähnte Wachstumsfaktor Ki-67 als unabhängiger Prognosefaktor anerkannt.

2 Material und Methoden

2.1 Kollektiv

In die Studie gingen alle Frauen und Patientinnen ein, bei denen mindestens zwei Mamma-MRT innerhalb eines Zeitraumes von weniger als 24 Monaten im Brustzentrum Göttingen erfolgten und bei denen in der ersten MR-Untersuchung ein unauffälliger Befund (MR-BIRADS 1-3) vorlag. Patientinnen, die zum Zeitpunkt der ersten MRT-Aufnahme Hinweise auf eine bestehende Brustkrebserkrankung aufwiesen (klinische Symptome beziehungsweise MR-BIRADS 4 oder 5) oder bei denen der Abstand zwischen den MRT-Untersuchungen mehr als 24 Monate betrug, wurden nicht in die Studie eingeschlossen. Alle darauffolgenden Mamma-MRT-Untersuchungen der in die Studie eingeschlossenen Frauen, die innerhalb eines Intervalls von 24 Monaten blieben, wurden in die Studie aufgenommen. Wiesen die Patientinnen im Verlauf einen auffälligen Befund auf, verblieben sie bei Einhaltung des 24-Monats-Intervalls auch nach Biopsie und/oder Operation in der Studie.

Die Indikation zur Durchführung der Mamma-MRT war entweder die Früherkennung bei asymptomatischen Frauen oder die Verlaufsbeurteilung nach Mammakarzinom. Im Rahmen der Evaluation wurde die Anzahl der innerhalb der Studie durchgeführten MRT-Untersuchungen für jede Patientin des Gesamtkollektivs erfasst. Für jede dieser Patientinnen wurden außerdem die Hintergrundinformationen „Alter“ und „mammographische Brustdicke nach ACR“ dokumentiert. Bei Aufnahme in die Studie wurde jeder Patientin eine von vier Risikogruppen zugewiesen. Diese beinhalteten die Kategorien „normal“, „moderat“, „BET+ME“ und „hoch“. Von einem normalen Risiko wurde ausgegangen, wenn weder in der Eigen- noch in der Familienanamnese ein Mamma- und/oder Ovarialkarzinom bekannt war. Patientinnen, bei denen anamnestisch bereits Brustkrebs vorlag und bei denen eine brusterhaltende Therapie (BET) oder Mastektomie (ME) erfolgt war, wurden der Gruppe „BET und ME“ zugeordnet. Frauen mit positivem Gentest (BRCA 1 oder 2), familienanamnestisch drei oder mehr Verwandten mit Brust- und/oder Eierstockkrebs in der direkten Blutlinie, Frauen mit einem eigenen risikoerhöhenden histologischen Befund (z. B. LIN, ADH) oder einer deutlich brustkrebserhöhenden Anamnese (z. B. Status nach Mantelfeldbestrahlung) wurde ein Hochrisikoprofil zugeordnet. Alle Patientinnen, die in keine der aufgeführten Kategorien passten, wurden dem moderaten Risiko zugeordnet.

2.2 MRT-Untersuchungen

Die MRT-Untersuchungen wurden an einem 1,5 T Ganzkörpermagneten des Typs Signa HDX der Fa. GE Healthcare (Milwaukee, WI, USA) erstellt. Dabei wurde eine offene 4-Kanal-Mamma-Oberflächenspule der Fa. MRI Device (Knaresborough, NY, USA) verwendet, die eine integrierte Kompressionsvorrichtung enthielt. Die Kompressionsvorrichtung erlaubte die kraniokaudale Fixierung beider zu untersuchender Mammæ und stammte von der Fa. Noras (NORAS MRI Products GmbH, Hoechberg, Deutschland).

Die Lagerung und Vorbereitung der in einen Bademantel gekleideten Frauen und Patientinnen begann mit der Anlage einer peripherenösen Braunüle. Diese wurde mit Hilfe eines Verlängerungsschlauchs an den automatischen Kontrastmittelinjektor angeschlossen. Die Patientin wurde dann in Bauchlage positioniert, wobei die Mammæ in die offenen Oberflächenspulen hingen und mit Hilfe der Kompressionsvorrichtung fixiert wurden. Die Patientinnen erhielten einen Alarmball, mit dessen Hilfe sie die Untersuchung jederzeit abbrechen konnten. Zur Stressreduktion bekamen alle Patientinnen einen MRT-fähigen Kopfhörer während der Untersuchung, durch den sie selbst ausgesuchte Musik hören konnten. Die Kopfhörer dienten auch der Kommunikation zwischen medizinisch-technischen Radiologieassistenten (MTRA) und Patientin während der Untersuchung. Darüber hinaus ermöglichte ein permanent angebrachter Kippspiegel das Herausschauen aus dem MRT-Gerät. Bei der Untersuchung wurden die Patientinnen mit den Füßen zuerst in das MRT-Gerät gefahren. Mit Hilfe des Gürtels des Bademantels wurden die Arme locker auf den Rücken gebunden, sodass die Schultermuskulatur zur Vermeidung von Bewegungsartefakten entlastet wurde.

Jede MRT-Untersuchung begann mit der Anfertigung von Planungsschichten und einer fettgesättigten T2-gewichteten Inversion-Recovery-Sequenz. Für diese betrug die Repetitionszeit (TR) 6925 ms und die Echozeit (TE) 67 ms. Der Bildbereich (Field-of-view, FOV) betrug 380 mm. Es wurden 50 Schichten in zur T1-Messung schichtidentischer Positionierung akquiriert. Diese Schichten wiesen abhängig von der Brustgröße eine Dicke von 2,0-2,5 mm auf. Die Matrix betrug 512 x 224 und die Messdauer 4:51 min.

Anschließend wurde eine native T1-Messung mit (3D) Gradienten-Echo-Sequenzen vorgenommen. Hierfür wurden eine TR von 8,4 ms und eine TE von 4,1 ms bei einem FOV von 380 mm gewählt. Es wurden erneut 50 Schichten von 2,0-2,5 mm Dicke akquiriert. Die Matrix hatte eine Größe von 512 x 512 und wurde bei einer Messzeit von 86 s pro Sequenz nicht interpoliert. Der Phasenkodiergradient wurde in den Nativuntersuchungen jeweils einmal fronto-dorsal und einmal medio-lateral ausgelesen. Danach wurde Kontrastmittel in einer Dosis von 0,1 mmol kg/Körpergewicht über die peripherenöse Braunüle maschinell mit einer Flussgeschwindigkeit von 3 ml/s appliziert. Seit 2013 erfolgte die Applikation des Kontrastmittels in einer pauschalen Dosis von 5 ml pro Person ohne Berücksichtigung des individuellen Körpergewichts.

Als Kontrastmittel wurde bis Ende 2012 Gadopentetat-Dimeglumin (Gd-DTPA; Magnevist[®]) benutzt. Primär wurde dies von der Fa. Schering in Berlin, später von der Fa. Bayer in Berlin bezogen. Ab 2013 wurde auf das zyklische Kontrastmittel Gadobutrol (Gadovist[®]) der Fa. Bayer in Berlin umgestellt. Die Dosis wurde dabei konstant gehalten.

Nach der Kontrastmittelgabe wurden 20 ml physiologische Kochsalzlösung zum Auswaschen des Zuführungsschlauches appliziert. Nach Kontrastmittelgabe wurden insgesamt vier T1-Schichtstapel von je 50 Aufnahmen identisch zu der Nativuntersuchung angefertigt. Hierbei lag der Phasenkodiergradient in den ersten beiden und der vierten Messung medio-lateral, in der dritten Messung fronto-dorsal (sog. Zebraprotokoll) (Fischer 2014b).

Die Nachbearbeitung der akquirierten Bilder umfasste die Erstellung von mehreren Subtraktionen und MIPs. Bei der Frühstsubtraktion wurde die Nativuntersuchung von der ersten Untersuchung nach Kontrastmittelgabe abgezogen, jeweils mit medio-lateralem Phasenkodiergradienten. Bei der Fröhsubtraktion wurde die Nativuntersuchung von der zweiten Untersuchung nach Kontrastmittelgabe abgezogen, ebenfalls mit medio-lateralem Phasenkodiergradienten. Weiterhin erfolgte eine Subtraktion der Nativuntersuchung mit fronto-dorsalem Phasenkodiergradienten von der dritten postoperativen Messung zur besseren Visualisierung der axillären Ausläufer. Sowohl von allen Subtraktionen als auch von der fett-gesättigten T2-Untersuchung wurden Maximale-Intensitäts-Projektionen (MIPs) erstellt.

Für die MRT-Befundung wurden die T1- und T2-gewichteten Aufnahmen, die Subtraktions-einzelbilder und die MIPs herangezogen. Diese wurden für jede Brust getrennt evaluiert und etwaige Auffälligkeiten wurden beschrieben. Für jede Brust wurde eine BIRADS-Kategorie vergeben. Diese Kategorien umfassten: BIRADS 1: keine Auffälligkeiten, BIRADS 2: sicher benigne, BIRADS 3: wahrscheinlich benigne, BIRADS 4: möglicherweise maligne und BIRADS 5: hochsuspekt. Für die Auswertung wurden die Gruppen BIRADS 1-3 als „benigne“ und die Gruppen BIRADS 4 und 5 als „maligne“ zusammengefasst.

Für jede MRT-Untersuchung wurde mit Hilfe der Frühsubtraktion außerdem der dazugehörige MR-Dichtetyp bestimmt. Die MR-Dichtetypen umfassten den Typ I: kein frühzeitiges Enhancement des Parenchyms, II: mildes frühzeitiges Enhancement des Parenchyms, III: mäßiges frühzeitiges Enhancement des Parenchyms und IV: starkes frühzeitiges Enhancement des Parenchyms.

2.3 Biopsien

Alle Befunde der Kategorien MR-BIRADS 4 und 5 wurden einer perkutan bioptischen Abklärung unterzogen. Präferentiell wurde dabei ultraschallgestützt biopsiert und zwar immer dann, wenn der Befund im Ultraschall eindeutig und zweifelsfrei reproduzierbar war. Nachdem der Befund sonographisch lokalisiert und ein adäquater Zugang gewählt wurde, erfolgte eine Lokalanästhesie mit Mepivacainhydrochlorid (Scandicain[®] 2 %). Es folgte eine

Stichinzision unter sterilen Bedingungen. Daran anschließend wurde die Biopsie- bzw. Koaxialnadel ultraschallgestützt vor dem Befund platziert. Die regelrechte Lage der in Stellung gebrachten Nadel wurde vor Biopsie (pre-fire) dokumentiert. Dann erfolgte die Entnahme von drei bis fünf Stanzzyllindern mit Hilfe des wiederverwendbaren vollautomatischen Systems Bard Magnum der Fa. Bard GmbH aus Karlsruhe mit einer Nadelgröße von 14 Gauge. Nach Nadelvorschub (post-fire) wurde die regelrechte Lage der Punktionsnadel im Befund einmalig in zwei Ebenen dokumentiert (Fischer und Baum 2014).

Die stereotaktische Vakuumbiopsie wurde durchgeführt, wenn ein Befund sonographisch nicht sichtbar war, aber mammographisch eindeutig zur Darstellung kam. Dies betraf in erster Linie mikrokalkassoziierte Befunde. Die stereotaktische Vakuumbiopsie wurde am Gerät ATEC System der Fa. Suros Surgical Systems, Indianapolis, USA mit einer Nadelstärke von neun Gauge durchgeführt. Für die stereotaktische Vakuumbiopsie wurde zunächst eine 0°-Aufnahme auf dem stereotaktischen Untersuchungstisch MultiCare Platinum (Fa. Hologic, Kerpen, Deutschland) durchgeführt. Auf dieser wurde der Befund lokalisiert und mit zwei weiteren Aufnahmen mit +15° und -15°-Abweichung zur ersten Aufnahme erneut dargestellt. Auf der Basis der zwei Aufnahmen aus verschiedenen Winkeln wurden die Koordinaten des Befundes und der vorgesehenen Nadellage bestimmt. Nach örtlicher Betäubung mit Mepivacainhydrochlorid (Scandicain® 2 %) und Stichinzision wurde dann die Nadel vor dem Befund platziert und ihre regelrechte Lage mit zwei weiteren Aufnahmen bei +15° und -15° dokumentiert. Daran anschließend wurde der Nadelvorschub ausgelöst und es wurden sechs bis zwölf Gewebeproben während einer 360°-Drehung der Nadel entnommen. Bei der verwendeten Nadelgröße von neun Gauge wurde so Gewebe im Größenbereich um 1 cm³ entnommen. Die entnommenen Zylinder wurden danach präparatradiographiert und der enthaltene Mikrokalk dokumentiert (Fischer und Baum 2014).

MR-gesteuerte Vakuumbiopsien wurden immer dann durchgeführt, wenn ein suspekter MR-Befund weder in der Mammographie noch im Ultraschall darstellbar war. Die Biopsien wurden an einem 1,5 T Ganzkörpermagneten des Typs Signa HDX der Fa. GE Healthcare (Milwaukee, WI, USA) mit einer sogenannten Post-and-Pillar-Einheit (NORAS MRI Products GmbH, Hoechberg, Deutschland) als Zielvorrichtung durchgeführt.

Bei MR-gestützten Vakuumbiopsien wurde der Befund zunächst bildgebend reproduziert. Dazu wurde die Patientin in Bauchlage gelagert und die abzuklärende Brust in einer für Interventionen geeigneten Kompressionsvorrichtung (NORAS MRI Products GmbH, Hoechberg, Deutschland) in medio-lateraler Ausrichtung fixiert. Danach erfolgte eine kontrastmittelgestützte T1-Messung mit (3D) Gradienten-Echo-Sequenzen. Hierfür wurden eine Repetitionszeit von 8,4 ms und eine Echozeit von 4,1 ms bei einem FOV von 380 mm gewählt. Es wurden bei axialer Angulierung 50 Schichten von 2,5 mm Dicke akquiriert. Die Messzeit betrug bei einer Matrix von 512 x 512 Größe 1 Minute und 26 Sekunden. Ein Schichtstapel wurde vor und drei Schichtstapel wurden nach der Gabe von 5 ml des Kontrastmittels aufgenommen. In Übereinstimmung mit den diagnostischen MRT-

Untersuchungen wurde bis Ende 2012 Gadopentetat-Dimeglumin (Gd-DTPA; Magnevist[®]) der Fa. Schering in Berlin (bzw. später der Fa. Bayer) und ab 2013 das zyklische Kontrastmittel Gadobutrol (Gadovist[®]) der Fa. Bayer in Berlin als Kontrastmittel genutzt.

In einer Frühsubtraktion wurde dann die Reproduzierbarkeit des abzuklärenden Befunds überprüft. War dies der Fall, so wurden die Koordinaten der Läsion berechnet. Dazu wurden x- und y-Achse in Relation zu einem willkürlich positionierten Marker und die z-Achse als Befundtiefe relativ zur Kutis berechnet. Die geplante Einstichstelle wurde mit Mepivacainhydrochlorid (Scandicain[®] 2 %) örtlich betäubt. Die eigentliche Gewebeentnahme erfolgte mit dem ATEC System der Fa. Suros (Fa. Suros Surgical Systems, Indianapolis, USA) bei einer Nadelstärke von neun Gauge. Nach der Entnahme von sechs bis zwölf Gewebezyklindern erfolgte eine Kontroll-MRT-Aufnahme zur Dokumentation der Biopsiestelle

Für alle Biopsien lag es im Ermessen des Untersuchers, die Biopsieregion nach der Intervention mit einem Clip oder Coil zu markieren. Die Clips waren vom Typ Tumark Professional von der Fa. Somatex aus Teltow, die Coils vom Typ MReye von der Fa. Cook aus Mönchengladbach. Ultraschall-Clips waren vom Typ Mammo Mark der Fa. Ethicon Endosurgery aus Norderstedt (Fischer et al. 2009).

Wies eine Frau innerhalb der Studie mehrfach einen auffälligen Befund auf, so wurde jeder dieser auffälligen Befunde separat in den Datensatz der Biopsien aufgenommen. Somit wurde jeder auffällige Befund als eigener Fall mit histologischem Befund gewertet.

Alle Gewebeproben wurden nach ihrer Gewinnung in speziellen formalinegefüllten Behältern mit klinischen Angaben versehen und an das Institut für Pathologie Nordhessen (Kassel) versendet. Dort wurden die Proben standardmäßig makro- und mikroskopisch begutachtet. Darauf aufbauend wurde die Diagnose gestellt, nach ICD-O kodiert und eine histologische B-Kategorie vergeben. Die B-Kategorien entsprachen B1: normales Gewebe/nicht interpretierbar, B2: gutartig, B3: unsicheres biologisches Potenzial, B4: malignitätsverdächtig, B5: maligne (Rüschoff 2014). Es folgte im Falle eines malignen Befundes eine immunhistochemische Untersuchung zur Bestimmung des Differenzierungsgrades und des Rezeptorstatus. Die immunhistologische Untersuchung resultierte in einem Befund mit Östrogen- und Progesteronrezeptorstatus, HER2/neu-Bestimmung, Ki67-Index, St. Gallen (2013) Subtyp und dem Grading nach Elston und Ellis.

Ergab sich in der histologischen Aufarbeitung der Gewebezyklinder ein gutartiger Befund (B2), so erfolgte leitliniengemäß eine Kontroll-Bildgebung nach sechs bis zwölf Monaten. Ergab sich histologisch ein Befund der Kategorie B3 (Papillom, ADH, Radiäre Narbe, LIN 2, LIN 3, Phylloider Tumor), so wurde in einer interdisziplinären Konferenz zwischen Radiologie und Pathologie geklärt, ob die Läsion verlaufsbeobachtet oder aber operiert werden sollte. Im Fall einer Operation wurde das histologische Ergebnis des Operationspräparates innerhalb dieser Studie ausgewertet.

Ergab sich in der histologischen Aufarbeitung der Gewebezyylinder ein bösartiger Befund (B-Klassifikation: B5a, B5b), so erfolgte eine adäquate Therapie. In Abhängigkeit von den jeweiligen Gewebeeigenschaften des Karzinoms bestand diese in aller Regel aus einer Operation zur kompletten Befundentfernung oder in anderen Fällen aus einem neo-adjuvanten Therapieansatz mit späterer OP. Anhand des operativ entfernten Gewebes wurden der histologische Tumortyp, das Grading, die pathologisch bestimmte Größenausdehnung, der Lymphknotenstatus und der St. Gallen (2013) Subtyp im Rahmen der Evaluation für diese Studie erfasst.

2.4 Mammasonographie- und Mammographiebefunde

In dieser Studie wurden Sonographie- und Mammographieaufnahmen, die im Rahmen der MRT-Untersuchungen des Gesamtkollektivs angefertigt wurden, nicht für alle ausgewerteten Frauen berücksichtigt. Lediglich in der Untergruppe der Patientinnen, bei denen ein bösartiger Mammatumor histologisch verifiziert wurde, erfolgte eine Evaluation der entsprechenden Sonographie- und Mammographieuntersuchungen, sofern diese im Einzelfall erfolgt waren.

Sonographieuntersuchungen wurden im Brustzentrum prinzipiell an einem Logiq 9 oder an einem Logiq 9e Ultraschallgerät mit 10-15 mHz-Schallkopf der Fa. GE Healthcare (Milwaukee, WI, USA) durchgeführt. Die Untersuchungen erfolgten zum einen in radiärer Technik, zum anderen in mäanderförmiger Richtung in überlappenden Bahnen. Zusätzlich wurden die lokoregionären Lymphabflussstationen sonographisch abgeklärt.

Für die Mammographie wurde das Vollfeldsystem Senographe 2000D der Fa. GE Healthcare (Milwaukee, WI, USA) eingesetzt. Mammographieaufnahmen wurden in aller Regel ausschließlich in der medio-lateral oblique Ebene (MLO) angefertigt (sog. Göttinger Optipack-Konzept) (Fischer und Baum 2010). Bei Ablehnung der Mammographie durch die Frau wurde auf diese Diagnostik verzichtet.

Für die Evaluation der Befunde aus Ultraschall und Mammographie wurden die im Befundbericht dokumentierten Befundbewertungen nach US-BIRADS bzw. MX-BIRADS übernommen. Für die Mammographie wurde zudem der mammographische Dichtetyp aus dem entsprechenden Befundbericht übertragen. Die MX-Dichte wurde hierbei anhand von vier Dichtetypen nach ACR eingeteilt: I: überwiegend lipomatös, II: fibroglandulär, III: inhomogen dicht und IV: sehr dicht. Ergänzend sei angemerkt, dass sich die Nomenklatur dieser vier Dichtetypen gemäß ACR inzwischen geändert hat und aktuell eine Kategorisierung in die Dichtetypen ACR a-d empfohlen wird. Lag keine Mammographieaufnahme vor, dann wurde der Dichtetyp des Parenchyms auf der Basis der T1-gewichteten MRT-Nativaufnahme bestimmt.

2.5 Statistische Analyse

Die Analyse der Daten gliedert sich in vier Abschnitte: Im ersten Abschnitt erfolgte eine Evaluation des Gesamtkollektivs. Der zweite Abschnitt beinhaltete die Auswertung der Biopsieergebnisse mit Schwerpunkt auf den invasiven und nichtinvasiven Karzinomen. Im dritten Abschnitt wurden die Ergebnisse der MRT-Untersuchungen im Kollektiv der Patientinnen, bei denen ein Karzinom histologisch verifiziert wurde, mit den Befunden von Sonographie und Mammographie verglichen. Im vierten Abschnitt erfolgte eine zusätzliche Differenzierung der Ergebnisse nach Altersgruppen (Frauen < 50 Jahre, Frauen ≥ 50 Jahre).

Im Gesamtkollektiv erfolgte die Bestimmung der Anzahl der Patientinnen und der Anzahl der MRT-Untersuchungen (Erst- und Folge-MRTs) für die einzelnen Risikogruppen. Darüber hinaus wurden für die einzelnen Risikogruppen die durchschnittliche Anzahl der MRT Untersuchungen pro Person, die durchschnittliche Anzahl der Folge-MRT und das durchschnittliche Alter mit der dazugehörigen Spannweite (Range) bestimmt. Eine Evaluation des Gesamtkollektivs hinsichtlich des durchschnittlichen MX-Dichtetyps schloss sich jeweils für die einzelnen Risikogruppen daran an. Die Analyse des Biopsiekollektivs erfolgte hierzu äquivalent und umfasste zusätzlich eine Analyse der MR-Dichte. Darauf aufbauend wurde die MRT-Biopsierate als Anteil der Biopsien an den durchgeführten Folge-MRT für die einzelnen Risikogruppen berechnet.

Die Analyse der histologischen Biopsiebefunde erfolgte in Abhängigkeit von der B-Kategorie und den jeweiligen Risikogruppen. Die gutartigen Histologiebefunde (B2) und die Befunde unklaren Potentials (B3) unterteilten sich nach ihrer jeweiligen Histologie. Die B3-Befunde wurden zusätzlich in Abhängigkeit der zu Grunde liegenden histologischen Entitäten und nach operierten und nicht operierten Befunden aufgegliedert.

Das Kollektiv der nach offener Biopsie histologisch verifizierten Karzinome wurde in DCIS und invasive Karzinome geteilt. In Abhängigkeit von der jeweiligen Risikogruppe ergab das Verhältnis der DCIS zur Anzahl der Folge-MRT-Befunde eine risikogruppenspezifische DCIS-Detektionsrate pro MR-Runde. In identischer Weise wurde mit den invasiven Karzinomen verfahren, wobei hier zusätzlich pT-Stadium, pN-Stadium und Grading risikogruppenspezifisch korreliert wurden. Als Anteil der malignen Befunde (B5) an den insgesamt durchgeführten Biopsien ergab sich der positive prädiktive Wert (PPV) gemäß Formel 1.

$$PPV = \frac{\text{richtig positiv getestetete}}{\text{positiv getestetete}} = \frac{\text{maligne Biopsiebefunde (B5)}}{(\text{BIRADS 4} + \text{BIRADS 5})}$$

Formel 1: Formel zur Berechnung des PPV.

Die Evaluation umfasste weiterhin den Vergleich der MRT-Befunde mit den zugehörigen Mammographie- und Sonographiebefunden für die histologisch nachgewiesenen Karzinome. Die Auswertung der Sonographiebefunde erfolgte gesondert für Ergebnisse im Rahmen der primären Abklärung (first-look) und im gezielten Nachgang (targeted- bzw. second-look). Befunde der US-BIRADS-Kategorien 1 bis 3 wurden als negativ und Befunde der Kategorien 4 und 5 als positiv gewertet. Es erfolgte ebenfalls ein Vergleich der durchschnittlichen Größe sonographisch nachweisbarer und nicht nachweisbarer invasiver Karzinome. Die Auswertung der Mammographiebefunde erfolgte hierzu äquivalent, sodass Befunde der MX-BIRADS-Kategorien 1 bis 3 als negativ und Befunde der Kategorien 4 und 5 als positiv galten. In identischer Weise erfolgte die Evaluation der Kombination aus Mammo- und Sonographie und zwar in den Fällen, in denen die Befunde beider Verfahren vorhanden waren. Befunde galten hierbei als positiv, wenn sich in einem der beiden Verfahren ein auffälliger Befund (BIRADS 4 oder 5) ergab. Befunde galten als negativ, wenn sowohl der mammographische als auch der sonographische Befund jeweils in die BIRADS Kategorien 1 bis 3 fiel. Für invasive Karzinome, die in der Kombination aus Mammo- und Sonographie sichtbar waren erfolgte zusätzlich eine Differenzierung in den Anteil der invasiven Karzinome, die jeweils nur in einem der beiden Verfahren auffällig waren und die invasiven Karzinome, die sich in beiden Verfahren gleichzeitig fanden.

Im vierten Abschnitt wurde das Kollektiv der Frauen mit auffälligen Mamma-MRT-Befunden in ein jüngeres Kollektiv (Frauen unter 50 Jahren) und älteres Kollektiv (Frauen ab 50 Jahren) geteilt und separat analysiert. Dies geschah mit Blick auf nationale und internationale Screeningprogramme, in denen typischerweise Frauen in der Altersgruppe von 50 bis 69 Jahren zur regelmäßigen Röntgenmammographie eingeladen werden.

Karzinome, die sich aufgrund von mammographischen Auffälligkeiten fanden und bei denen kein bildgebendes Korrelat in der Mamma-MRT vorlag, wurden separat diskutiert. Da sie allerdings prinzipiell nicht Gegenstand der Fragestellung dieser Studie waren und die Ergebnisse von Sonographie und Mammographie im Gesamtkollektiv nicht berücksichtigt wurden, fand diesbezüglich keine statistische Aufarbeitung statt. Alle vorzeitig innerhalb eines Intervalls aufgrund eines klinischen Befundes aufgefallenen Karzinome (Intervallkarzinome) wurden gesondert aufgearbeitet. Die Bestimmung der Intervallkarzinomrate war ebenfalls nicht Zielsetzung dieser Arbeit, da es hierzu kein strukturiertes Follow-up gab.

Die statistische Auswertung erfolgte mit dem Programm Microsoft Excel 2011. Angegebene Konfidenzintervalle wurden grundsätzlich mit der Student-t-Verteilung bei einem Signifikanzniveau von $\alpha = 5\%$ berechnet. Konfidenzintervalle von Wahrscheinlichkeiten wurden bei einem Signifikanzniveau von $\alpha = 5\%$ mit Hilfe des Clopper-Pearson-Intervalls bestimmt.

3 Ergebnisse

3.1 Befunde im MR-Gesamtkollektiv

Im Rahmen dieser Studie wurden die Ergebnisse von 8.975 MRT-Untersuchungen ausgewertet, die zwischen dem 01.06.2003 und dem 01.05.2016 bei 2.333 Frauen im Brustzentrum Göttingen angefertigt wurden. Im Detail handelte es sich um 1.670 Frauen, die im Rahmen der Brustkrebsfrüherkennung untersucht wurden, davon 979 mit normalem Lebenszeitrisiko (NR) und 691 mit moderat erhöhtem Risiko (MR). 581 Patientinnen wurden im Rahmen der Nachsorge nach brusterhaltender Therapie beziehungsweise Mastektomie (BET+ME) untersucht. Bei den restlichen 82 Frauen lag anamnestisch ein definiertes Hochrisiko (HR) vor (Abb. 3).

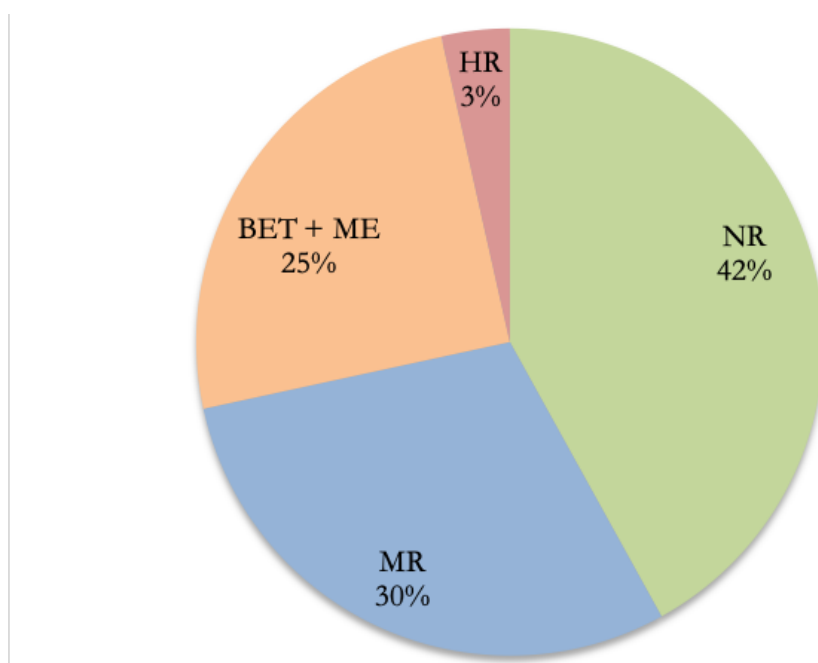


Abb. 3: Verteilung der 2.333 Patientinnen auf die verschiedenen Risikogruppen: NR (normales Risiko), MR (moderates Risiko), BET + ME (Zustand nach brusterhaltender Therapie oder Mastektomie wegen Mammakarzinom) und HR (Hochrisiko).

Das Alter der Patientinnen zum Zeitpunkt der ersten Untersuchung reichte von 20 bis 86 Jahren, im Mittel lag es bei 53 Jahren. Patientinnen der Hochrisikogruppe waren durchschnittlich 45 Jahre alt und damit jünger als Frauen der anderen drei Risikogruppen, deren Durchschnittsalter bei 53 Jahren (NR), 57 Jahren (BET+ME) und 51 Jahren (MR) lag (Tab. 14).

Die mammographische Brustdichte der Studienteilnehmerinnen lag bei Studieneintritt der Frauen durchschnittlich bei ACR 3,4 (ACR I: 18; ACR II: 232; ACR III: 892; ACR IV: 1.191). Die Patientinnen nach BET+ME stellten die einzige Risikogruppe dar, die mehr Frauen mit Dichtetyp 3 umfasste als Frauen mit Dichtetyp 4. In den anderen Risikogruppen überwogen Frauen mit sehr hoher Gewebedichte (ACR 4) (Tab. 14).

Die 8.975 Mamma-MRT-Untersuchungen teilen sich auf in 2.333 primäre Untersuchungen, die gemäß Einschlusskriterium unauffällig waren (MR-BIRADS 1,2,3) und 6.642 Folge-Mamma-MRT-Untersuchungen. Die Anzahl der Folge-MRT-Untersuchungen schwankte im Gesamtkollektiv zwischen einer und 17 Untersuchungen und betrug im Mittel 2,85 Untersuchungen (Tab. 14).

Tab. 14: Anzahl der Teilnehmerinnen, Anzahl der MR-Untersuchungen, Alter bei Studieneintritt und mammographischer Dichtetyp im Gesamtkollektiv in Abhängigkeit vom Risikoprofil

Gesamtkollektiv	NR	MR	BET+ME	HR	Gesamt (%)
Teilnehmerinnen (Anzahl)	979	691	581	82	2333
Gesamt-MRT (Anzahl)	3270	2569	2748	388	8975
Erst-MRT (Anzahl)	979	691	581	82	2333
Folge-MRT (Anzahl)	2291	1878	2167	306	6642
Range der Folge-MRT (Anzahl)	1-12	1-14	1-17	1-12	1-17
Gesamt-MRT (Durchschnitt)	3,34	3,72	4,73	4,73	3,85
Folge-MRT (Durchschnitt)	2,34	2,72	3,73	3,73	2,85
Alter (Durchschnitt in Jahren)	53,0	51,0	56,6	45,0	53,0
Range des Alters (Jahre)	27-84	22-79	28-86	20-79	20-86
Dichtetyp 1 im MX (Anzahl)	2	3	11	2	18 (1 %)
Dichtetyp 2 im MX (Anzahl)	69	51	108	4	232 (10 %)
Dichtetyp 3 im MX (Anzahl)	350	261	262	19	892 (38 %)
Dichtetyp 4 im MX (Anzahl)	558	376	200	57	1191 (51 %)
MX-Dichtetyp (Durchschnitt)	3,50	3,46	3,12	3,60	3,40 (100 %)

Risikoprofile: NR (normales Risiko), MR (moderates Risiko), BET + ME (Zustand nach brusterhaltender Therapie oder Mastektomie wegen Mammakarzinom) und HR (Hochrisiko). Die MX-Dichtetypen entsprechen den Dichtetypen nach ACR.

3.1.1 Befunde im Kollektiv der Folge-MRT

Die 6.642 Folge-MRT-Untersuchungen ergaben in 6.350 Fällen (95,6 %) einen gutartigen Befund der Kategorie MR-BIRADS 1,2 oder 3. In Abhängigkeit von der jeweiligen MR-BIRADS Kategorisierung bekamen diese Frauen die Empfehlung zur nächsten Mamma-MRT in sechs Monaten (MR-BIRADS 3) oder in ein bis zwei Jahren (MR-BIRADS 1 und MR-BIRADS 2).

In 292 der 6.642 MR-Folgeuntersuchungen (4,4 %) ergab sich ein Befund der Kategorie MR-BIRADS 4 oder 5. Diese Befunde der Kategorie MR-BIRADS 4 oder 5 wurden ausnahmslos durch eine perkutane Biopsie und eine anschließende histologische Untersuchung abgeklärt.

Die Beurteilung MR-BIRADS 4 oder 5 mit konsekutiver Biopsie erfolgte im Rahmen der Folge-MRT bei 254 Frauen einmalig, bei 16 Frauen zweimalig und bei zwei Frauen dreimalig. Es wurden somit aufgrund auffälliger MR-Befunde 292 perkutane Biopsien bei 272 Patientinnen durchgeführt. Mit Blick auf das Gesamtkollektiv entspricht dies einer Biopsie-Quote von 4,4 % pro Folge-MRT, respektive 12,5 % pro Frau.

Frauen mit höherem Risikoprofil (HR, BET+ME) hatten häufiger Befunde der BIRADS Kategorien 4 und 5 als Frauen aus den niedrigeren Risikogruppen (NR, MR). In der Folge wurden Hochrisikofrauen und Frauen der Risikogruppe BET+ME auch häufiger biopsiert. Die Spanne der Biopsiequoten reichte im Biopsiekollektiv von 3,8 % der Folge-MRT in der Gruppe mit moderatem Risikoprofil bis zu fast 9,2 % in der Gruppe mit hohem Risiko (Tab. 15).

Tab. 15: MRT-Biopsiequote pro Folge-MRT des Gesamtkollektivs in Abhängigkeit vom Risikoprofil

Risikogruppe	Biopsien	Folge-MRT Gesamt	Biopsiequote
NR (Anzahl)	94	2291	4,10 %
MR (Anzahl)	72	1878	3,83 %
BET+ME (Anzahl)	98	2167	4,52 %
HR (Anzahl)	28	306	9,15 %
Gesamt	Σ 292	Σ 6642	Ø 4,40 %

Risikoprofile: NR (normales Risiko), MR (moderates Risiko), BET + ME (Zustand nach brusterhaltender Therapie oder Mastektomie wegen Mammakarzinom) und HR (Hochrisiko).

3.1.2 Beschreibung des Biopsiekollektivs

Die 292 Biopsiefälle verteilen sich auf 94 Fälle von Patientinnen mit normalem Lebenszeitrisiko (NR), 72 Fälle von Patientinnen mit moderatem Risiko (MR), 98 Fälle von Patientinnen in der Risikogruppe nach brusterhaltender Therapie beziehungsweise Mastektomie (BET+ME) und 28 Fälle von Frauen mit Hochrisikoprofil (HR) (Abb. 4).

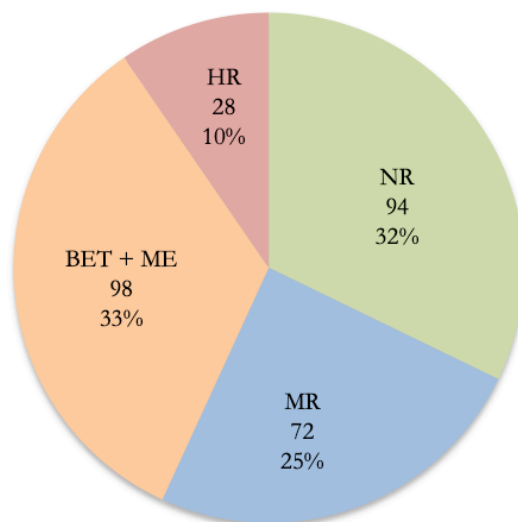


Abb. 4: Verteilung der 292 Biopsiefälle auf die verschiedenen Risikogruppen: NR (normales Risiko), MR (moderates Risiko), BET + ME (Zustand nach brusterhaltender Therapie oder Mastektomie wegen Mammakarzinom) und HR (Hochrisiko).

Das Alter der Patientinnen des Biopsiekollektivs reichte bei Studieneintritt von 20 bis 76 Jahren und betrug im Durchschnitt 52 Jahre. Die Anzahl der Folge-MRT-Untersuchungen schwankte im Biopsiekollektiv zwischen einer und elf Untersuchungen und betrug im Mittel 2,83 Untersuchungen pro Patientin (Tab. 16). Die durchschnittliche MRM-Dichte der Untersuchungen (Dichtekategorien I-IV) nach Fischer (2014b) lag bei 1,08.

Tab. 16: Anzahl Biopsiefälle, Anzahl der MR-Untersuchungen, Alter bei Studieneintritt und mammographischer Dichtetyp im Biopsiekollektiv in Abhängigkeit vom Risikoprofil

Biopsiekollektiv	NR	MR	BET+ME	HR	Gesamt (%)
Biopsiefälle (Anzahl)	94	72	98	28	292
Gesamt-MRT (Anzahl)	349	273	386	110	1118
Erst-MRT (Anzahl)	94	72	98	28	292
Folge-MRT (Anzahl)	255	201	288	82	826
Range der Folge-MRT (Anzahl)	1-9	1-9	1-10	1-11	1-11
Gesamt-MRT (Durchschnitt)	3,71	3,79	3,94	3,93	3,83

Folge-MRT (Durchschnitt)	2,71	2,79	2,94	2,93	2,83
Alter (Durchschnitt in Jahren)	52,7	48,6	55,5	42,4	51,6
Range des Alters (Jahre)	37-75	31-74	28-76	20-55	20-76
Dichtetyp 1 im MX (Anzahl)	0	0	2	0	2 (1 %)
Dichtetyp 2 im MX (Anzahl)	6	2	12	0	20 (7 %)
Dichtetyp 3 im MX (Anzahl)	29	24	32	6	91 (31 %)
Dichtetyp 4 im MX (Anzahl)	59	46	52	22	179 (61 %)
MX-Dichtetyp (Durchschnitt)	3,56	3,61	3,37	3,79	3,53 (100 %)

Risikoprofile: NR (normales Risiko), MR (moderates Risiko), BET + ME (Zustand nach brusterhaltender Therapie oder Mastektomie wegen Mammakarzinom) und HR (Hochrisiko). Die MX-Dichtetypen entsprechen den Dichtetypen nach ACR.

3.2 Histologie der Biopsien

Die histologische Aufarbeitung der 292 Biopsien ergab 153 gutartige Befunde (B2) (52,4 %), 24 Befunde „mit unklarem biologischem Potential“ (B3) (8,2 %) und 115 bösartige Befunde (B5) (39,4 %) (Tab. 17; Tab. 30).

Tab. 17: Biopsieresultate nach B-Kategorie in Abhängigkeit vom Risikoprofil

Risikoprofil	B2	B3	B5	Gesamt
NR (Anzahl)	47	11	36	94
MR (Anzahl)	41	7	24	72
BET+ME (Anzahl)	50	4	44	98
HR (Anzahl)	15	2	11	28
Gesamt	Σ 153	Σ 24	Σ 115	Σ 292

Risikoprofile: NR (normales Risiko), MR (moderates Risiko), BET + ME (Zustand nach brusterhaltender Therapie oder Mastektomie wegen Mammakarzinom) und HR (Hochrisiko).

3.2.1 Gutartige Befunde

In der histologischen Aufarbeitung der Gewebezylinder fanden sich 153 gutartige Befunde (B2). Am häufigsten fanden sich Adenosen (59 %), Fibroadenome bzw. Adenome (12 %) und Fettgewebsnekrosen (9 %) (Tab. 18).

Tab. 18: B2-Befunde nach histologischer Entität

Typ	Anzahl	Prozentualer Anteil an allen B2-Läsionen
Adenose	90	59 %
Fibroadenom/Adenom	19	12 %
Fettgewebsnekrose	14	9 %
Galaktophoritis	11	7 %
Fibrose	6	4 %
andere Mastopathie	6	4 %
Mastitis	3	2 %
PASH	2	1 %
intramammärer Lymphknoten	1	1 %
Hamartom	1	1 %
Gesamt	Σ 153	100 %

PASH steht für pseudoangiomatöse Stromahyperplasie.

Allen Frauen mit einem histologischen Befund der Kategorie B2 wurde abweichend von den üblichen Früherkennungsintervallen (ein bis zwei Jahre, abhängig vom Risikoprofil) leitliniengemäß eine vorzeitige Kontroll-Bildgebung nach sechs bis zwölf Monaten empfohlen.

Bei einer der Frauen, deren Kontroll-Bildgebungen in die präsentierte Studie eingingen, ergab sich nach sechs Monaten in der Kontroll-MR-Bildgebung eines gutartigen Befundes an derselben Stelle erneut ein auffälliger Befund (MR-BIRADS 4). Die betroffene Frau war zu dem Zeitpunkt 39 Jahre alt und Trägerin der BRCA1-Mutation. Die Läsion wurde zunächst biopsiert, wobei sich ein maligner Befund ergab (B5b). Eine darauffolgende Operation offenbarte histologisch ein triple-negatives IDC von 8 mm Größe mit Grading G3.

3.2.2 Befunde mit unklarem biologischen Potential

Die 24 histologischen Befunde der Kategorie B3 unterteilten sich in ADH (n = 3), LIN (n = 5), papilläre Läsionen (n = 12), phylloide Tumoren (n = 2) und radiäre Narben (n = 2) (Tab. 19). Nach interdisziplinärer Befundbesprechung wurde im Anschluss an die perkutane Biopsie in zwölf der 24 Fälle offen biopsiert. In der histologischen Aufarbeitung der Operationspräparate ergaben sich keine malignen Tumore. Die zwölf nicht operierten Frauen zeigten im Follow-up über zwei Jahre keine bösartigen Befunde.

Tab. 19: B3-Befunde nach histologischer Entität und Anzahl der davon operierten Läsionen

Typ	Anzahl	Prozentualer Anteil an allen B3-Läsionen	Operiert
ADH	3	12,5 %	2/3
LIN 2	4	16,7 %	1/4
LIN 3	1	4,2 %	1/1
Papilläre Läsion	12	50,0 %	4/12
Phylloider Tumor	2	8,3 %	2/2
Radiäre Narbe	2	8,3 %	2/2
Gesamt	Σ 24	100,0 %	12/24

ADH bezeichnet die atypische duktale Hyperplasie und LIN die lobuläre intraepitheliale Neoplasie.

3.2.3 Bösartige Befunde

Alle 115 Biopsiebefunde der Kategorien B5a und B5b wurden operativ therapiert. Die histologische Aufarbeitung des intraoperativ entnommenen Gewebes ergab in 36 Fällen (31 %) ein intraduktales Malignom und in 79 Fällen (69 %) ein invasives Karzinom.

3.2.3.1 DCIS

Insgesamt 36 DCIS wurden bei Frauen mit normalem Risiko (n = 12), mit moderatem Risiko (n = 6), nach vorangegangener brusterhaltender Therapie oder Mastektomie (n = 15) oder bei Frauen mit definiertem Hochrisiko (n = 3) detektiert. Im Durchschnitt waren die detektierten DCIS 16,9 mm groß (Konfidenzintervall: [12,71 mm; 21,13 mm]), wobei ihre Ausdehnung von 5 mm bis 61 mm reichte (Tab. 20).

Tab. 20: Anzahl DCIS mit Größe und Grading nach Elston und Ellies in Abhängigkeit vom Risikoprofil

Risikoprofil	Anzahl	Prozent der DCIS	Größe in mm	Grading
NR	12	33,3 %	16,4	2,08
MR	6	16,7 %	20,8	1,83
BET+ME	15	41,7 %	14,4	1,87
HR	3	8,3 %	23,7	2,00
Gesamt	Σ 36	100,0 %	Ø 16,9	Ø 1,94

Risikoprofile: NR (normales Risiko), MR (moderates Risiko), BET + ME (Zustand nach brusterhaltender Therapie oder Mastektomie wegen Mammakarzinom) und HR (Hochrisiko).

Bei der Analyse der intraduktalen Karzinome ergaben sich 11 low-grade, 16 intermediate type und 9 high-grade-DCIS. Damit lag das Grading der DCIS im Durchschnitt bei 1,94. Es konnte keine Korrelation von Grading und Risikogruppe beobachtet werden. G1-Karzinome waren bei Diagnosestellung mit durchschnittlich 13,1 mm am kleinsten und G3-Karzinome mit durchschnittlich 21,1 mm am größten (Tab. 21).

Tab. 21: Anzahl und Größe der DCIS-Funde in Abhängigkeit vom Grading

DCIS Grading	Anzahl	Prozent	Größe in mm
Grading 1	11	30,6 %	13,1
Grading 2	16	44,4 %	17,2
Grading 3	9	25,0 %	21,1
Gesamt	Σ 36	100,0 %	\emptyset 16,9

Die Abb. 5 zeigt die Größe der DCIS und deren Grading in Abhängigkeit vom Intervall. Insgesamt wurden 31 der 36 DCIS (86 %) in einer Größenordnung unter 30 mm detektiert. Die fünf DCIS, die größer als 30 mm zur Darstellung kamen, verteilten sich auf alle drei Grading-Stufen. Bei Intervallen von mehr als 15 Monaten wurden keine G3-DCIS mehr gefunden.

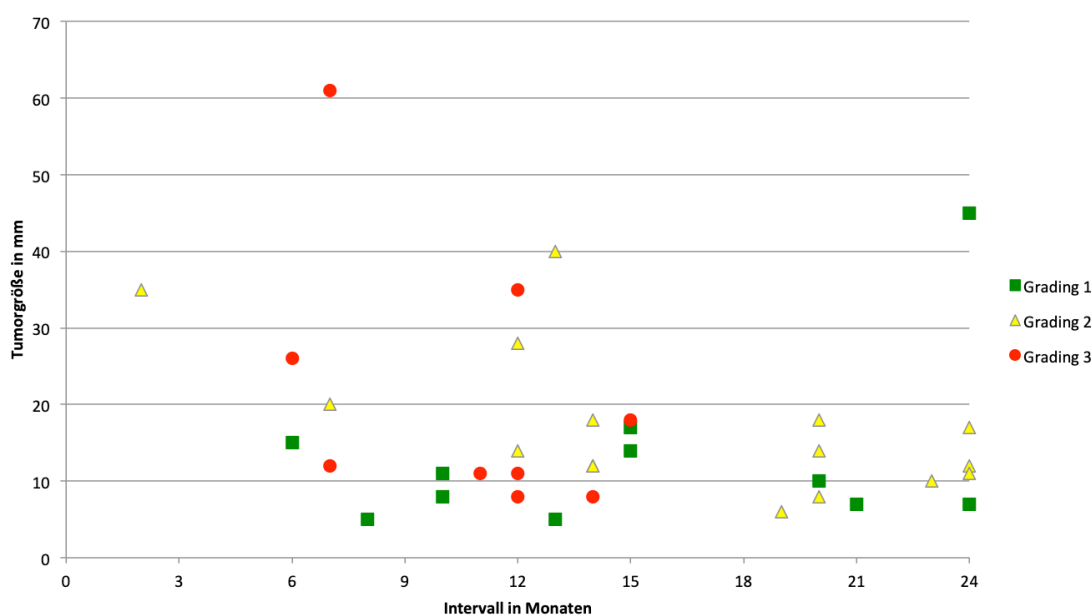


Abb. 5: DCIS-Funde nach ihrer Größe (in mm) in Abhängigkeit vom Intervall (in Monaten) mit besonderer Kennzeichnung des Gradings. Es überlagern sich in dieser Darstellung zwei G2-DCIS, die beide jeweils bei 12 mm Größe nach 14 Monaten entdeckt wurden.

3.2.3.2 Invasive Karzinome

Die insgesamt 79 invasiven Karzinome, die durch intraoperativ entnommenes Gewebe histologisch verifiziert wurden, unterteilten sich in 61 invasiv-duktales, elf invasiv-lobuläre, sechs tubuläre und ein muzinöses Karzinom(e) (Abb. 6).

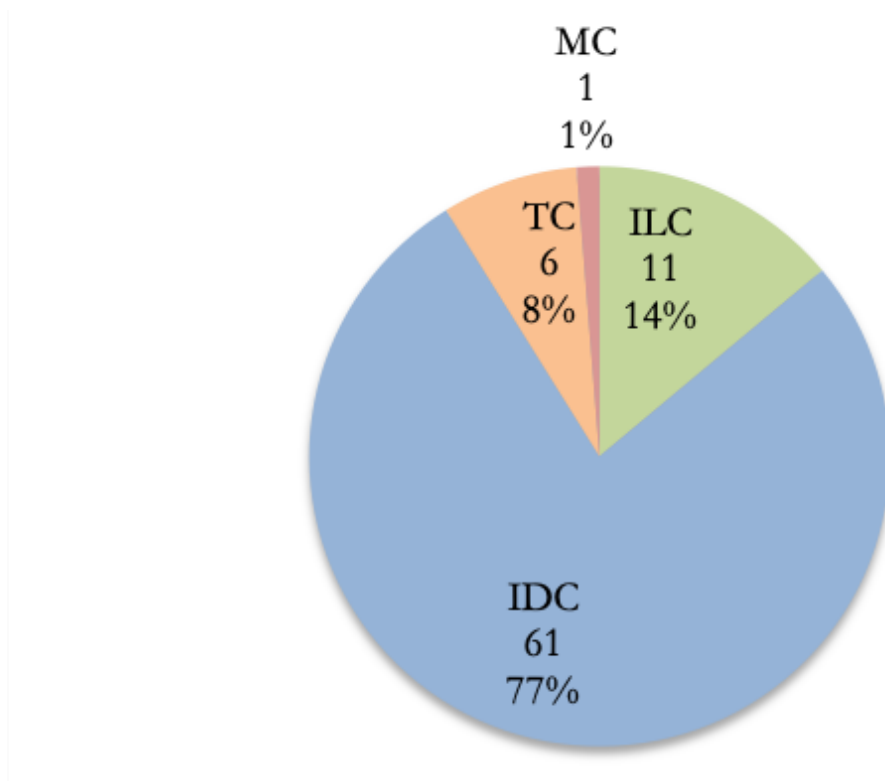


Abb. 6: Verteilung der invasiven Karzinome auf die histologischen Tumorentitäten. Tumorentitäten: invasiv-duktales Karzinom (IDC), invasiv-lobuläres Karzinom (ILC), tubuläres Karzinom (TC) und muzinöses Mammakarzinom (MC).

Eine Differenzierung nach Risikogruppen zeigte, dass 24 invasive Karzinome in der Gruppe der Frauen mit normalem Risiko und 18 invasive Karzinome in der Gruppe von Frauen mit moderatem Risiko auftraten. Darüber hinaus fanden sich 29 invasive Karzinome bei Frauen, bei denen zuvor eine brusterhaltende Therapie oder Mastektomie aufgrund eines Mammakarzinoms durchgeführt worden war. Die verbleibenden acht invasiven Karzinome wurden bei Frauen mit definiertem Hochrisiko nachgewiesen (Tab. 22).

Tab. 22: Verteilung der Tumorentitäten invasiver Karzinome auf die Risikogruppen

Risikoprofil	IDC	ILC	TC	MC	Gesamt
NR (Anzahl)	21	2	1	0	24
MR (Anzahl)	11	4	3	0	18
BET+ME (Anzahl)	22	4	2	1	29
HR (Anzahl)	7	1	0	0	8
Gesamt	Σ 61	Σ 11	Σ 6	Σ 1	Σ 79

Risikoprofile: NR (normales Risiko), MR (moderates Risiko), BET + ME (Zustand nach brusterhaltender Therapie oder Mastektomie wegen Mammakarzinom) und HR (Hochrisiko). Tumorentitäten: invasiv-duktales Karzinom (IDC), invasiv-lobuläres Karzinom (ILC), tubuläres Karzinom (TC) und muzinöses Mammakarzinom (MC).

Die durchschnittliche Größe der MR-detektierten invasiven Karzinome lag bei 9,0 mm (Range: 2 mm bis 22 mm; Konfidenzintervall: [8,1 mm; 9,9 mm]). Hierbei waren invasiv-lobuläre Karzinome im Mittel größer (12,5 mm) als invasiv-duktales (8,7 mm), tubuläre (5,5 mm) und das muzinöse Karzinom (8,0 mm) (Tab. 23).

Tab. 23: Anzahl und durchschnittliche Größe invasiver Karzinome in Abhängigkeit von der histologischen Tumorentität

Typ	Anzahl	Prozent	Größe in mm
IDC	61	77,2 %	8,7
ILC	11	13,9 %	12,5
TC	6	7,6 %	5,5
MC	1	1,3 %	8,0
Gesamt	Σ 79	100 %	Ø 9,0

Tumorentitäten: invasiv-duktales Karzinom (IDC), invasiv-lobuläres Karzinom (ILC), tubuläres Karzinom (TC) und muzinöses Mammakarzinom (MC).

Eine Kategorisierung in die T-Stadien zeigte, dass 78 von 79 invasiven Karzinomen im Stadium pT1 diagnostiziert wurden (98,7 %) (Konfidenzintervall: [93,1 %; 100,0 %]). Die T1-Karzinome unterteilten sich wiederum in 17 pT1a-Karzinome (21,5 %), 41 pT1b-Karzinome (51,9 %) und 20 pT1c-Karzinome (25,3 %). Das verbleibende invasive Karzinom befand sich bei Diagnosestellung mit einer Ausdehnung von 22 mm im Stadium pT2 (Tab. 24).

Tab. 24: Invasive Karzinome in Abhängigkeit vom postoperativen T-Stadium

pT Status	Anzahl	Prozent
1a	17	21,5 %
1b	41	51,9 %
1c	20	25,3 %
2	1	1,3 %
3 und 4	0	0,0 %
Gesamt	Σ 79	100,0 %

Eine Analyse des Grading der invasiven Karzinome ergab 14 gut differenzierte (Grade 1), 45 mäßig differenzierte (Grade 2) und 20 schlecht differenzierte Karzinome (Grade 3). Im Mittel lag das Grading der invasiven Karzinome bei 2,08. Gut differenzierte invasive Karzinome (G1) waren mit durchschnittlich 7,3 mm am kleinsten. Demgegenüber zeigten schlecht differenzierte Karzinome (G3) mit durchschnittlich 11,1 mm die größte Ausdehnung. Mäßig differenzierte Karzinome (G2) nahmen hinsichtlich ihrer Größe von durchschnittlich 8,6 mm eine Mittelstellung ein (Tab. 25).

Tab. 25: Anzahl und histologische Größe invasiver Karzinome in Abhängigkeit vom Grading

Grading	Anzahl	Prozent	Größe in mm
Grading 1	14	17,7 %	7,3
Grading 2	45	57,0 %	8,6
Grading 3	20	25,3 %	11,1
Gesamt	Σ 79	100,0 %	Ø 9,0

Bei Einhaltung eines Intervalls von bis zu 24 Monaten zwischen zwei Mamma-MRT-Untersuchungen ließen sich 67 von 79 invasiven Karzinomen (84,8 %) bei einer Größe von maximal 12 mm detektieren. Bei Berücksichtigung der Stadien pT1a und pT1b (Tumorgöße bis 10 mm) lag diese Quote bei 73,4 % (Abb. 7).

Insgesamt fanden sich zwölf invasive Karzinome, die trotz eines Intervalls von maximal 24 Monaten eine Tumorgöße von 12 mm überschritten hatten. Diese zwölf Karzinome können separiert werden in drei Gruppen:

(1) Innerhalb der ersten fünf bis neun Monate fanden sich vier invasive Karzinome in einer Ausdehnung von mehr als 12 mm. Hierbei handelte es sich um Kontroll-MRT-Untersuchungen bei vorausgegangenem BIRADS-3-Befund. In allen Fällen zeigte also die vorausgegangene Mamma-MRT bereits einen kontrollwürdigen Befund. Eine auffällige Verteilung hinsichtlich der Tumorentität bzw. des Gradings ließ sich bei diesen vier Fällen nicht nachweisen. Weitere Evaluationen erfolgten in dieser Gruppe nicht, da Kontroll-MRT-Untersuchungen nach BIRADS-3-Befunden nicht Gegenstand der Fragestellung waren (Abb. 7, Abb. 8).

(2) Die vier größten invasiven Karzinome stellten invasiv-lobuläre Tumoren dar. Diese erreichten metrisch eine Größe bis zu 22 mm innerhalb von Intervallen von zwölf bis 24 Monaten (Abb. 7: markiertes Feld).

(3) In der dritten Gruppe fielen vier invasiv-duktales Karzinome auf, die allesamt ein hohes Grading (G3) aufwiesen und innerhalb eines Intervalls zwischen zwölf und 18 Monaten eine durchschnittliche Größe um 15 mm erreichten (Abb. 8: markiertes Feld).

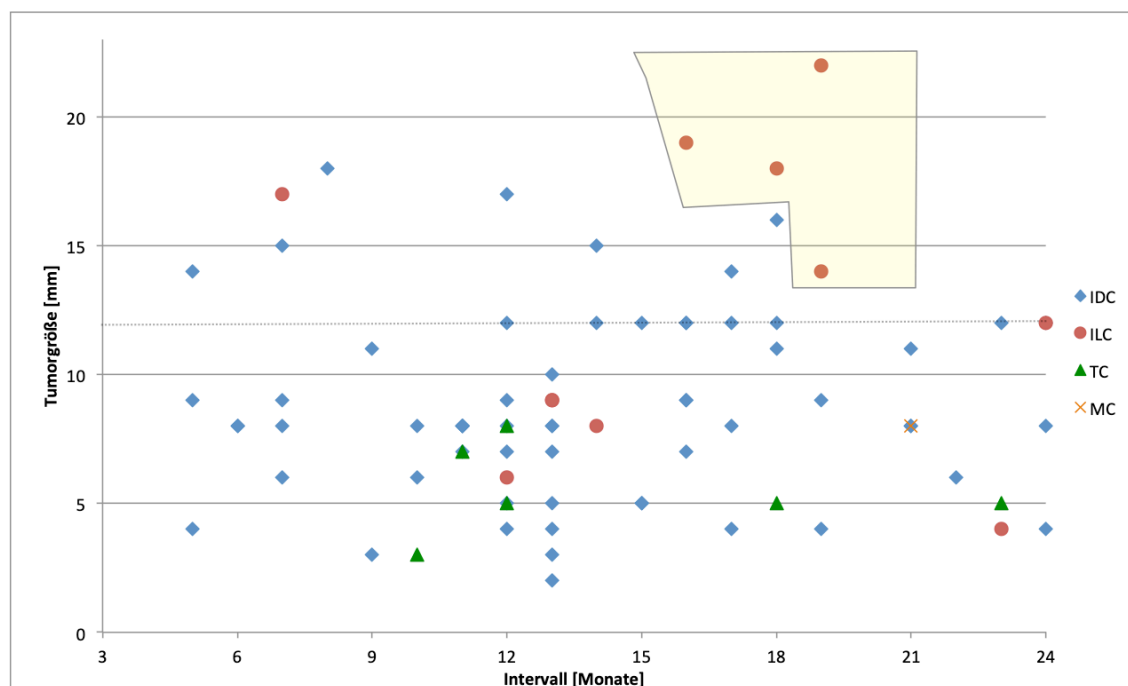


Abb. 7: Die Größe invasiver Karzinome (in mm) in Abhängigkeit vom Intervall (in Monaten) mit besonderer Kennzeichnung der Tumorentität. Tumorentitäten: invasiv-duktales Karzinom (IDC), invasiv-lobuläres Karzinom (ILC), tubuläres Karzinom (TC) und muzinöses Karzinom (MC) (Anmerkung 1: In dieser Darstellungsform überlagern sich einige Datenpunkte, die somit maskiert sind. Im Anhang findet sich eine Tabelle mit den sich überlagernden Karzinomen. Anmerkung 2: Kastenrahmung von 4 invasiv-lobulären Mamma-karzinomen, die im Intervall eine Größenausdehnung von mehr als 12 mm erreichten).

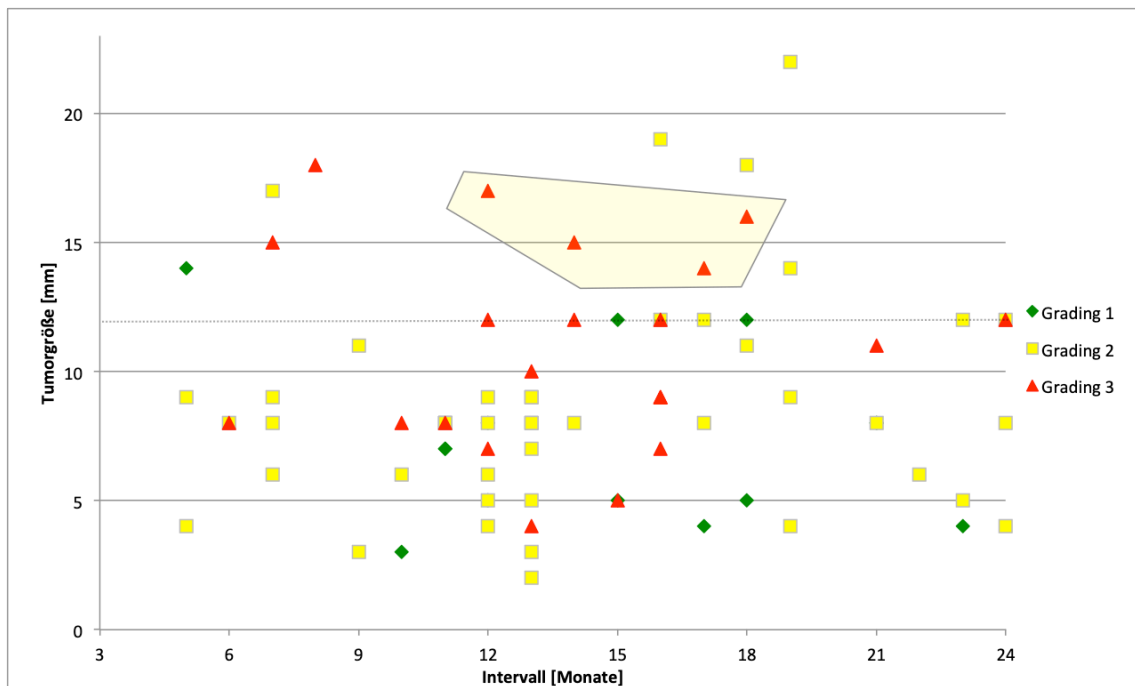


Abb. 8: Die Größe invasiver Karzinome (in mm) in Abhängigkeit vom Intervall (in Monaten) mit besonderer Kennzeichnung des Gradings (Anmerkung 1: In dieser Darstellungsform überlagern sich einige Datenpunkte, die somit maskiert sind. Im Anhang findet sich eine Tabelle mit den sich überlagernden Karzinomen. Anmerkung 2: Kastenrahmung von 4 invasiv-duktalem G3-Karzinomen, die im Intervall eine Größenausdehnung von mehr als 12 mm erreichten).

Über 80 % der Befunde betrafen den St-Gallen (2013)- Luminaltyp A (35 %) oder B (49 %). Tumore vom HER2 Typ (1 %) oder vom triple-negativen Typ (14 %) waren dagegen selten. Über die Hälfte der invasiven G3-Karzinome waren vom triple-negativen Typ (11 von 20). Von den vier über 12 mm großen G3-Karzinomen waren zwei vom triple-negativen Typ (Abb. 9).

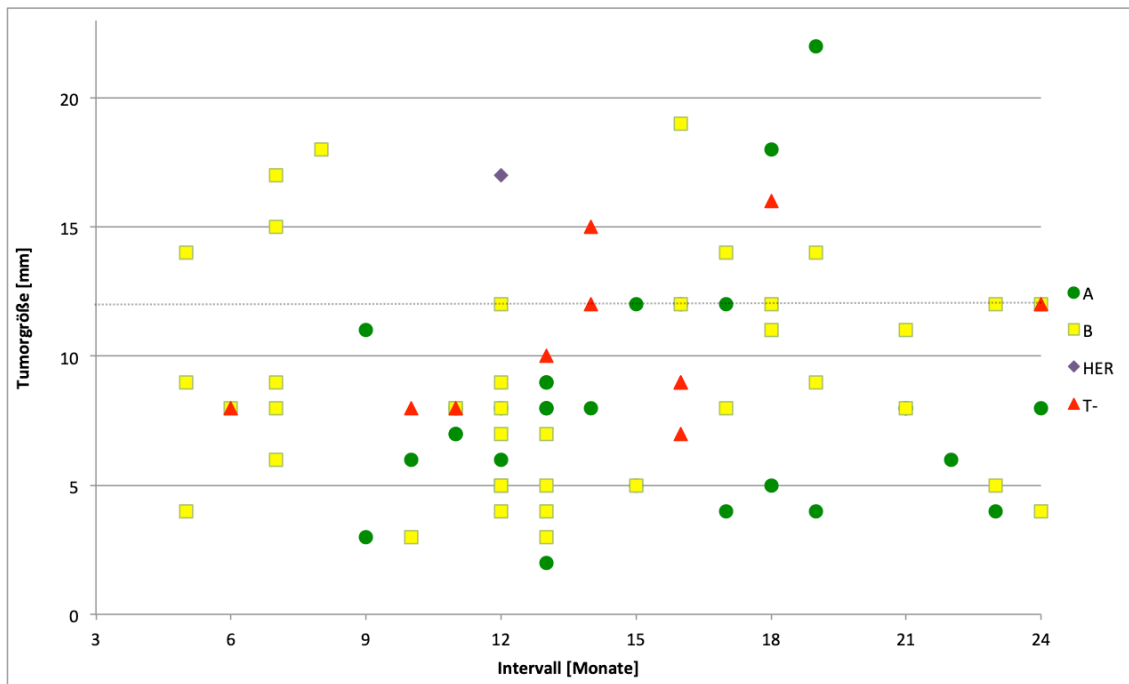


Abb. 9: Die Größe invasiver Karzinome (in mm) in Abhängigkeit vom Intervall (in Monaten) mit besonderer Kennzeichnung der molekularen Subtypen gemäß Konsensusbeschluss in St. Gallen (A steht für Luminal A, B für Luminal B, HER für HER2-positive Tumoren und T- für triple-negative Karzinome. Anmerkung: In dieser Darstellungsform überlagern sich einige Datenpunkte, die somit maskiert sind. Im Anhang findet sich eine Tabelle mit den sich überlagernden Karzinomen).

3.2.4 Lymphadenektomien

Im Rahmen der operativen Versorgung der 79 invasiven Karzinome wurden in 73 Fällen intraoperativ Lymphknoten zur Bestimmung des Nodalstatus entfernt. In sechs Fällen wurde bei Patientinnen mit vorausgegangener BET (5) oder Mastektomie (1) nach interdisziplinärer Operationsplanung auf die Erhebung des Lymphknotenstatus verzichtet. Zudem erfolgte bei vier intraduktalen Karzinomen nach interdisziplinärer Befundbesprechung aufgrund der Ausdehnung des DCIS eine Sentinel-Node Biopsie.

In der histologischen Aufarbeitung der 73 Lymphadenektomie-Präparate invasiver Karzinome fanden sich 70 unauffällige Befunde, eine Mikrometastase (N1mi) und jeweils eine Metastase im Stadium pN1a und pN2a. Die invasiven Karzinome waren in 70 von 73 Fällen (entspricht 95,9 %, Konfidenzintervall: [88,5 %; 99,1 %]) nodal-negativ (Tab. 26). Die Lymphknoten der vier DCIS-Fälle erwiesen sich als metastasenfrei.

Tab. 26: Ergebnisse der Lymphadenektomien der invasiven Karzinome

Lymphknoten-Status	Anzahl	Prozent
N0	70	95,9 %
N1mi	1	1,4 %
N1a	1	1,4 %
N2a	1	1,4 %
Zwischensumme	Σ 73	100,0 %
LK-Status nicht erhoben	6	
Gesamt	Σ 79	

3.2.5 Entdeckungsrate und PPV der Mamma-MRT

Die Entdeckungsrate histologisch gesicherter Karzinome lag über die Risikogruppen gemittelt bei 1,73 % der Folge-MRT-Untersuchungen und wies eine Risikogruppenabhängigkeit auf (Konfidenzintervall: [1,43 %; 2,07 %]). Bei Folge-MRT-Untersuchungen von Frauen mit hohem Risiko, nach brusterhaltender Therapie oder nach Mastektomie wurden häufiger Karzinome entdeckt (zusammen 2,22 %) als bei Frauen mit normalem oder moderatem Risiko (zusammen 1,44 %) (Tab. 27).

Tab. 27: Biopsieresultate in Prozent der Folge-MRT-Untersuchungen in Abhängigkeit vom Risikoprofil

Risikoprofil	B2	B3	Karzinome	Biopsierate
NR	47/2291 (2,05 %)	11/2291 (0,48 %)	36/2291 (1,57 %)	94/2291 (4,10 %)
MR	41/1878 (2,18 %)	7/1878 (0,37 %)	24/1878 (1,28 %)	72/1878 (3,83 %)
BET+ME	50/2167 (2,31 %)	4/2167 (0,18 %)	44/2167 (2,03 %)	98/2167 (4,52 %)
HR	15/306 (4,90 %)	2/306 (0,65 %)	11/306 (3,59 %)	28/306 (9,15 %)
Gesamt	153/6642 Ø (2,30 %)	24/6642 Ø (0,36 %)	115/6642 Ø (1,73 %)	292/6642 Ø (4,40 %)

Risikoprofile: NR (normales Risiko), MR (moderates Risiko), BET + ME (Zustand nach brusterhaltender Therapie oder Mastektomie wegen Mammakarzinom) und HR (Hochrisiko).

Die MRT-Entdeckungsrate der intraduktalen Karzinome belief sich insgesamt auf 0,54 % pro Folge-MRT (Konfidenzintervall: [0,38 %; 0,75 %]) und war in den Risikogruppen mit niedrigerem Risiko (NR, MR) geringer als in den Risikogruppen mit höherem Risiko (BET+ME, HR). Bei 0,52 % der Folge-MRT-Untersuchungen in der Risikogruppe „normal“ und 0,32 % der Folge-MRT-Untersuchungen in der Risikogruppe „moderat“ wurden mit Hilfe der MRT DCIS diagnostiziert. In den Gruppen mit gehobenem Risiko war diese Rate mit 0,69 % (BET+ME) und 0,98 % DCIS-Nachweisen pro Folge-MRT-Untersuchung (HR) höher (Tab. 28).

Tab. 28: Nachweisrate der DCIS in Prozent der Folge-MRT in Abhängigkeit vom Risikoprofil

Risikoprofil	Anzahl	Prozent der DCIS	DCIS pro Folge-MRT
NR	12	33,3 %	12/2291 (0,52 %)
MR	6	16,7 %	6/1878 (0,32 %)
BET+ME	15	41,7 %	15/2167 (0,69 %)
HR	3	8,3 %	3/ 306 (0,98 %)
Gesamt	Σ 36	100,0 %	Ø 36/6642 (0,54 %)

Risikoprofile: NR (normales Risiko), MR (moderates Risiko), BET + ME (Zustand nach brusterhaltender Therapie oder Mastektomie wegen Mammakarzinom) und HR (Hochrisiko).

Die MRT-Entdeckungsrate invasiver Karzinome lag pro Folge-MRT bei durchschnittlich 1,19 % (Konfidenzintervall: [0,94 %; 1,48 %]) und nahm mit steigendem Risikoprofil zu: während die Entdeckungsrate in der Niedrigrisikogruppe (1,05 %) und moderaten Risikogruppe (0,96 %) bei etwa 1 % der Folge-MRT lag, waren es 1,34 % in der Risikogruppe BET+ME und 2,61 % in der Hochrisikogruppe (Tab. 29).

Tab. 29: Nachweisrate invasiver Karzinome in Prozent der Folge-MRT in Abhängigkeit vom Risikoprofil

Risikoprofil	Anzahl	Prozent der invasiven Karzinome	invasive Karzinome pro Folge-MRT
NR	24	30,4 %	24/2291 (1,05 %)
MR	18	22,8 %	18/1878 (0,96 %)
BET+ME	29	36,7 %	29/2167 (1,34 %)
HR	8	10,1 %	8/306 (2,61 %)
Gesamt	Σ 79	100,0 %	Ø 79/6642 (1,19 %)

Risikoprofile: NR (normales Risiko), MR (moderates Risiko), BET + ME (Zustand nach brusterhaltender Therapie oder Mastektomie wegen Mammakarzinom) und HR (Hochrisiko).

Alle MR-BIRADS 4 und 5 Befunde wurden durch Biopsien abgeklärt. Die Malignität aller als B5-klassifizierten Biopsiefälle konnte wiederum anschließend anhand von intraoperativ entnommenem Gewebe bestätigt werden. Der positive prädiktive Wert (PPV) der MammamRT, entsprechend dem Anteil der histologisch gesicherten Karzinome an den malignitätsverdächtigen MRT-Befunden (MR-BIRADS 4 und 5), lag in dieser Studie bei 39,4 % (Konfidenzintervall [33,7 %; 45,2 %]). Die PPVs der einzelnen Risikogruppen lagen in einem Bereich zwischen 33 % in der Gruppe mit moderatem Risiko und 45 % in der Hochrisikogruppe (Tab. 30).

Tab. 30: Verteilung der Biopsieresultate der MR-BIRADS 4 und 5 Befunde nach B-Kategorie und Gesamtzahl der Biopsien in Abhängigkeit vom Risikoprofil

Risikoprofil	Gesamtzahl der Biopsien	B2	B3	Karzinome (PPV)
NR	94	47/94 (50,0 %)	11/94 (11,7 %)	36/94 (38,3 %)
MR	72	41/72 (56,9 %)	7/72 (9,7 %)	24/72 (33,3 %)
BET+ME	98	50/98 (51,0 %)	4/98 (4,1 %)	44/98 (44,9 %)
HR	28	15/28 (53,6 %)	2/28 (7,1 %)	11/28 (39,3 %)
Gesamt	Σ 292	153/292 (52,4 %)	24/292 (8,2 %)	115/292 (39,4 %)

Risikoprofile: NR (normales Risiko), MR (moderates Risiko), BET + ME (Zustand nach brusterhaltender Therapie oder Mastektomie wegen Mammakarzinom) und HR (Hochrisiko).

3.3 Ultraschall und Mammographie im Vergleich zur MRT

Im Kollektiv der in der MRT nachweisbaren Mammakarzinome wurden zusätzlich die Ergebnisse von Mamasonographie und Mammographie evaluiert. Die Verfahren werden nachfolgend zum einen getrennt, und zum anderen in Kombination vorgestellt.

3.3.1 Ergebnisse des Ultraschalls

Bei allen 115 Karzinomen, die mit Hilfe der MRT detektiert wurden, erfolgte eine ergänzende Sonographie. Bei der Auswertung der sonographischen Befunde zeigte sich, dass 42 der 115 Karzinome (36,5 %, Konfidenzintervall: [27,7 %; 46,0 %]) zum Zeitpunkt der Diagnosestellung sonographisch nachweisbar waren. Hiervon wurden 33 im Rahmen der primären Abklärung und neun in der gezielten Second-look-Sonographie gefunden. In der Gruppe der malignen Tumoren wurden fünf der 36 DCIS (13,9 %, Konfidenzintervall: [4,7 %; 29,5 %]) und 37 der 79 invasiven Karzinome (46,8 %, Konfidenzintervall: [35,5 %; 58,4 %]) sonographisch nachgewiesen (Tab. 31). Von insgesamt neun G3-DCIS, die in der Studie auftraten, wurde eines sonographisch detektiert (11,1 %).

Tab. 31: Anzahl sonographisch nachweisbarer Mammakarzinome (First- und Second-look) im Vergleich zu MRT-diagnostizierten Karzinomen

Ultraschall	DCIS	invasive Karzinome	Gesamt
nachweisbar	5/36 (13,9 %)	37/79 (46,8 %)	42/115 (36,5 %)
→ davon Second-look	1/5	8/37	9/42
nicht nachweisbar	31/36 (86,1 %)	42/79 (53,2 %)	73/115 (63,5 %)
Gesamt	Σ 36	Σ 79	Σ 115

DCIS: duktales *Carcinoma in situ*.

Es zeigte sich, dass die sonographisch nachweisbaren invasiven Karzinome im Durchschnitt größer waren (9,8 mm) als die sonographisch nicht nachweisbaren Tumoren (8,3 mm) (Tab. 32).

Tab. 32: Größe sonographisch nachweisbarer invasiver Karzinome (First- und Second-look)

Ultraschall	invasive Karzinome	Größe in mm
First-look	29/79 (36,7 %)	10,6
Second-look	8/79 (10,1 %)	7,3
nicht nachweisbar	42/79 (53,2 %)	8,3
Gesamt	Σ 79	Ø 9,0

3.3.2 Ergebnisse der Mammographie

Bei 109 von 115 nachgewiesenen Karzinomen lag ein Befund der Röntgenmammographie in einer oder zwei Ebenen vor. Bei den restlichen sechs Frauen wurde die Anfertigung einer Mammographie durch die Patientin abgelehnt. Insgesamt neun von 34 DCIS (26,5 %, Konfidenzintervall: [12,9 %; 44,4 %]) und 13 von 75 invasiven Karzinomen (17,3 %, Konfidenzintervall: [9,6 %; 27,8 %]) wurden mammographisch nachgewiesen (Tab. 33).

Die Sensitivität für G1-DCIS war dabei mit 33,3 % (Konfidenzintervall: [7,5 %; 70,1 %]) äquivalent zur Sensitivität für G3-DCIS mit 33,3 % (Konfidenzintervall: [7,5 %; 70,1 %]). Geringer fiel dagegen die Sensitivität für G2-DCIS mit 18,8 % (Konfidenzintervall: [4,0 %; 45,6 %]) aus.

Tab. 33: Anzahl mammographisch nachweisbarer Mammakarzinome im Vergleich zu MRT-diagnostizierten Karzinomen

Mammographie	DCIS	invasive Karzinome	Gesamt
nachweisbar	9/34 (26,5 %)	13/75 (17,3 %)	22/109 (20,2 %)
nicht nachweisbar	25/34 (73,5 %)	62/75 (82,7 %)	87/109 (79,8 %)
Zwischensumme	Σ 34	Σ 75	Σ 109
kein Befund vorliegend	2	4	6
Gesamt	Σ 36	Σ 79	Σ 115

DCIS: duktales *Carcinoma in situ*.

Es zeigte sich, dass mammographisch nachweisbare invasive Karzinome im Mittel größer waren (11,9 mm) als mammographisch nicht nachweisbare Karzinome (8,4 mm) (Tab. 34).

Tab. 34: Größe mammographisch nachweisbarer invasiver Karzinome.

Mammographie	invasive Karzinome	Größe in mm
nachweisbar	13/75 (17,3 %)	11,9
nicht nachweisbar	62/75 (82,7 %)	8,4
Zwischensumme	Σ 75	---
kein Befund vorliegend	4	8,3
Gesamt	Σ 79	Ø 9,0

3.3.2.1 MRT-okkulte Karzinome

Im gesamten Kollektiv der ausgewerteten Frauen fanden sich insgesamt zwei Patientinnen, bei denen in der Röntgenmammographie unklare Mikroverkalkungen nachweisbar waren, zu denen sich in der Mamma-MRT kein korrespondierendes Enhancement zeigte. Beide Befunde wurden als MX-BIRADS 4 eingestuft und in der Folge perkutan bioptisch abgeklärt. Die Abklärung der Befunde erfolgte in Form einer stereotaktischen Vakuumbiopsie. Die histologische Untersuchung zeigte in beiden Fällen das Bild eines intraduktalen Mammakarzinoms (DCIS). Die daraufhin durchgeführte operative Befundentfernung bestätigte nach histologischer Aufarbeitung diese Diagnose (Stadium pTis, jeweils Grading 2, einmal 5 mm und einmal 8 mm Ausdehnung). In beiden Fällen lag folglich ein in der MRT okkultes DCIS vor (Tab. 35).

Tab. 35: Mammographische Karzinomfunde mit zugehöriger mammographischer (MX)-Dichte nach ACR und MR-Dichte nach Fischer (2014b)

Tumorentität	RG	MX-Dichte	MR-Dichte	MR-BIRADS	Diagnostik
DCIS	HR	4	1	1	Mikrokalk in MX
DCIS	MR	3	1	1	Mikrokalk in MX

Risikogruppen (RG): Moderates Risiko (MR) und Hochrisiko (HR).

3.3.3 Ergebnisse der Kombination von Ultraschall und Mammographie

Bei 109 von 115 nachgewiesenen Karzinomen lagen sowohl mammographische als auch sonographische Befunde vor, die mit den MRT-Befunden verglichen werden konnten. Durch die Kombination von Mammographie und Ultraschall (inklusive des Second-looks) wurden 38 von 75 invasiven Karzinomen (50,7 %, Konfidenzintervall: [38,9 %; 62,4 %]) und zwölf von 34 duktales Karzinomen (35,3 %, Konfidenzintervall: [19,7 %; 53,5 %]) detektiert.

Damit wurden insgesamt 50 von 109 (45,9 %, Konfidenzintervall: [36,3 %; 55,7 %]) mittels MRT diagnostizierter Karzinome durch die Kombination der beiden Verfahren erkannt (Tab. 36).

In der Kombination der Verfahren wurden drei von neun G3-DCIS (entspricht 33,3 %, Konfidenzintervall: [7,5 %; 70,1 %]) nachgewiesen. Im direkten Vergleich lag die Sensitivität für G1-DCIS mit 44,4 % (Konfidenzintervall: [13,7 %; 78,8 %]) höher und die Sensitivität für G2-DCIS mit 31,3 % (Konfidenzintervall: [11,0 %; 58,7 %]) niedriger. In der Studie gab es keinen Fall eines G3-DCIS, das sonographisch, aber nicht mammographisch detektiert wurde.

Tab. 36: Anzahl mammographisch und/oder sonographisch nachweisbarer Mamma-karzinome im Vergleich zu MRT-diagnostizierten Karzinomen

Kombination US+MX	DCIS	invasive Karzinome	Gesamt
nachweisbar (+sek)	12/34 (35,3 %)	38/75 (50,7 %)	50/109 (45,9 %)
nicht nachweisbar	22/34 (64,7 %)	37/75 (49,3 %)	59/109 (54,1 %)
Zwischensumme	Σ 34	Σ 75	Σ 109
kein Befund vorliegend	2	4	6
Gesamt	Σ 36	Σ 79	Σ 115

DCIS: duktales *Carcinoma in situ*. „+sek“ steht für die Einbeziehung von Karzinomen, die durch die Second-look-Sonographie detektiert wurden.

Invasive Karzinome, die durch eine Kombination aus Ultraschall und Mammographie gefunden wurden, waren größer (10,0 mm) als nicht gefundene (8,0 mm) (Tab. 37).

Tab. 37: Größe mammographisch und/oder sonographisch nachweisbarer invasiver Karzinome

Kombination US+MX	invasive Karzinome	Größe in mm
nachweisbar (inkl. Second-look)	38/75 (50,7 %)	10,0
nicht nachweisbar	37/75 (49,3 %)	8,0
Zwischensumme	Σ 75	---
kein Befund vorliegend	4	8,3
Gesamt	Σ 79	Ø 9,0

Von den 38 invasiven Karzinomen, die durch Kombination der Verfahren detektiert wurden, waren elf Karzinome in beiden Verfahren nachweisbar (entspricht 28,9 %, Konfidenzintervall: [15,4 %; 45,9 %]). Die restlichen 27 waren nur in einem der beiden Verfahren sichtbar (entspricht 71,1 %, Konfidenzintervall: [54,1 %; 84,6 %]): 25 Karzinome waren ausschließlich sonographisch und zwei ausschließlich mammographisch sichtbar. Der Anteil ausschließlich sonographisch nachweisbarer Karzinome an den durch das kombinierte Verfahren gefundenen invasiven Karzinomen betrug somit 65,8 % (Konfidenzintervall: [48,6 %; 80,4 %]). Ausschließlich mammographisch sichtbar waren hingegen zwei von 38 Karzinomen (entspricht 5,3 %, Konfidenzintervall: [0,6 %; 17,7 %]) (Tab. 38).

Tab. 38: Nachweisbarkeit invasiver Mammakarzinome in der Kombination aus Mammo- und Sonographie

Kombination US+MX	invasive Karzinome
in beiden nachweisbar	11/38 (28,9 %)
nur in US nachweisbar	25/38 (65,8 %)
nur in MX nachweisbar	2/38 (5,3 %)
Zwischensumme	Σ 38
in MX+US nicht nachweisbar	37
kein Befund vorliegend	4
Gesamt	Σ 79

3.4 Differenzierung nach Altersgruppen

Insgesamt fanden sich im gesamten Untersuchungskollektiv 876 Frauen, die jünger als 50 Jahre waren und 1.457 Frauen von 50 Jahren oder älter. In der Gruppe der Frauen < 50 Jahre erfolgten 2.672 Folge-MRT, in der Gruppe der Frauen \geq 50 Jahre 3.970 Folge-MRT.

3.4.1 Biopsiequote und Biopsiekollektiv nach Altersgruppen

Bei 132 Frauen unter 50 Jahren erfolgte eine Biopsie aufgrund eines Befundes der Kategorie BIRADS 4 oder 5. Dies entspricht 15,1 % der Frauen oder 4,9 % der Folge-MRT in dieser Gruppe. In der Gruppe der Frauen \geq 50 Jahre erfolgten 160 Biopsien entsprechend einer Quote von 11,0 % pro Frau oder 4,0 % pro Folge-MRT (Tab. 39).

Tab. 39: Biopsiequote in den Altersgruppen nach Risikoprofil

Risikoprofil	Biopsien pro MR-Folgeuntersuchung	
	< 50 Jahre	\geq 50 Jahre
NR	39/898 (4,34 %)	55/139 (3,95 %)
MR	42/993 (4,23 %)	30/885 (3,39 %)
BET + ME	29/567 (5,11 %)	69/1600 (4,31 %)
HR	22/214 (10,28 %)	6/92 (6,52 %)
Gesamt	132/2672 (4,94 %)	160/3970 (4,03 %)

Risikoprofile: NR (normales Risiko), MR (moderates Risiko), BET + ME (Zustand nach brusterhaltender Therapie oder Mastektomie wegen Mammakarzinom) und HR (Hochrisiko).

In das Biopsiekollektiv gingen mehr Fälle von unter 50-jährigen Hochrisikopatientinnen ein (22 von 28) als von Frauen der älteren Gruppe (6 von 28). Dieses Verhältnis war umgekehrt bei Frauen der Risikogruppe BET+ME. Es fanden sich circa doppelt so viele Biopsien (69) von Frauen nach BET und ME als in der jüngeren Gruppe (29) (Tab. 40).

Tab. 40: Biopsiefälle in den Altersgruppen nach Risikoprofil

Risikoprofil	< 50 Jahre	≥ 50 Jahre
NR	39/94 (41 %)	55/94 (59 %)
MR	42/72 (58 %)	30/72 (42 %)
BET + ME	29/98 (30 %)	69/98 (70 %)
HR	22/28 (79 %)	6/28 (21 %)
Gesamt	132/292 (45 %)	160/292 (55 %)

Risikoprofile: NR (normales Risiko), MR (moderates Risiko), BET + ME (Zustand nach brusterhaltender Therapie oder Mastektomie wegen Mammakarzinom) und HR (Hochrisiko).

3.4.2 Histologie der Biopsiefälle nach Altersgruppen

In der histologischen Aufarbeitung der 132 Biopsien der jüngeren Altersgruppe fanden sich 14 DCIS, 25 invasive Karzinome und 93 gutartige Befunde (B2 und B3). In den 160 Biopsien der älteren Gruppe ergaben sich 22 DCIS, 54 invasive Karzinome und 84 gutartige Befunde (B2 und B3) (Tab. 41, Tab. 42):

Tab. 41: B2- und B3-Biopsieergebnisse in den Altersgruppen in Abhängigkeit vom Risikoprofil

Risikoprofil	B2		B3	
	< 50 Jahre	≥ 50 Jahre	< 50 Jahre	≥ 50 Jahre
NR	25/47 (53 %)	22/47 (47 %)	6/11 (55 %)	5/11 (45 %)
MR	24/41 (59 %)	17/41 (41 %)	4/7 (57 %)	3/7 (43 %)
BET + ME	18/50 (36 %)	32/50 (64 %)	2/4 (50 %)	2/4 (50 %)
HR	12/15 (80 %)	3/15 (20 %)	2/2 (100 %)	0/2 (0 %)
Gesamt	79/153 (52 %)	74/153 (48 %)	14/24 (58 %)	10/24 (42 %)

Risikoprofile: NR (normales Risiko), MR (moderates Risiko), BET + ME (Zustand nach brusterhaltender Therapie oder Mastektomie wegen Mammakarzinom) und HR (Hochrisiko).

Die Differenzierung der malignen Biopsiefunde anhand der histologischen Befunde von intraoperativ entnommenem Gewebe zeigte, dass in der in älteren Gruppe die Mehrzahl der invasiven Karzinome (54 von 79) und DCIS (22 von 36) aufgetreten waren (Tab. 42).

Tab. 42: DCIS und invasive Karzinome in den Altersgruppen in Abhängigkeit vom Risikoprofil

Risikoprofil	DCIS		invasive Karzinome	
	< 50 Jahre	≥ 50 Jahre	< 50 Jahre	≥ 50 Jahre
NR	4/12 (33 %)	8/12 (67 %)	4/24 (17 %)	20/24 (83 %)
MR	5/6 (83 %)	1/6 (17 %)	9/18 (50 %)	9/18 (50 %)
BET + ME	2/15 (13 %)	13/15 (87 %)	7/29 (24 %)	22/29 (76 %)
HR	3/3 (100 %)	0/3 (0,0 %)	5/8 (62,5 %)	3/8 (37,5 %)
Gesamt	14/36 (39 %)	22/36 (61 %)	25/79 (32 %)	54/79 (68 %)

Risikoprofile: NR (normales Risiko), MR (moderates Risiko), BET + ME (Zustand nach brusterhaltender Therapie oder Mastektomie wegen Mammakarzinom) und HR (Hochrisiko). DCIS: duktales *Carcinoma in situ*.

3.4.3 Karzinomrate und PPV nach Altersgruppen

Durch die Differenzierung nach Altersgruppen wurde eine niedrigere Karzinomrate bei Frauen unter 50 Jahren (1,5 %) im Vergleich zu den Frauen ab 50 Jahren (1,9 %) aufgedeckt (Tab. 43).

Tab. 43: Karzinomrate in den Altersgruppen in Abhängigkeit vom Risikoprofil

Risikoprofil	Karzinome pro MR-Folgeuntersuchung	
	< 50 Jahre	≥ 50 Jahre
NR	8/898 (0,89 %)	28/1393 (2,01 %)
MR	14/993 (1,41 %)	10/885 (1,13 %)
BET + ME	9/567 (1,59 %)	35/1600 (2,19 %)
HR	8/214 (3,74 %)	3/92 (3,26 %)
Gesamt	39/2672 (1,46 %)	76/3970 (1,91 %)

Risikoprofile: NR (normales Risiko), MR (moderates Risiko), BET + ME (Zustand nach brusterhaltender Therapie oder Mastektomie wegen Mammakarzinom) und HR (Hochrisiko).

Es zeigten sich in den Detektionsraten der intraduktalen und invasiven Karzinome altersabhängige Unterschiede. In der Gruppe der 50-Jährigen und Älteren fanden sich in 33,8 % (Konfidenzintervall: [26,5 %; 41,6 %]) aller Biopsien invasive Karzinome. Die Quote invasiver Karzinome an den Biopsien in der jüngeren Gruppe lag dagegen mit 18,9 % (Konfidenz-

intervall: [12,6 %; 26,7 %]) niedriger. Bei den DCIS lag die Trefferquote in der älteren Gruppe mit 13,8 % (Konfidenzintervall: [8,8 %; 20,1 %]) in ähnlicher Dimension wie die der jüngeren Gruppe mit 10,6 % (Konfidenzintervall: [5,9 %; 17,2 %]) (Tab. 44).

Tab. 44: Anzahl an DCIS und invasiven Karzinomen in Abhängigkeit von der Anzahl der Gesamtbiospien nach Altersgruppen und Risikoprofil

Risikoprofil	DCIS/Biopsieanzahl		invasive Karzinome/Biopsieanzahl	
	< 50 Jahre	≥ 50 Jahre	< 50 Jahre	≥ 50 Jahre
NR	4/39 (10,3 %)	8/55 (14,5 %)	4/39 (10,3 %)	20/55 (36,4 %)
MR	5/42 (11,9 %)	1/30 (3,3 %)	9/42 (21,4 %)	9/30 (30,0 %)
BET + ME	2/29 (6,9 %)	13/69 (18,8 %)	7/29 (24,1 %)	22/69 (31,9 %)
HR	3/22 (13,6 %)	0/6 (0,0 %)	5/22 (22,7 %)	3/6 (50,0 %)
Gesamt	14/132 (10,6 %)	22/160 (13,8 %)	25/132 (18,9 %)	54/160 (33,8 %)

Risikoprofile: NR (normales Risiko), MR (moderates Risiko), BET + ME (Zustand nach brusterhaltender Therapie oder Mastektomie) und HR (Hochrisiko). DCIS: duktales *Carcinoma in situ*.

Eine Differenzierung des PPVs nach Altersgruppen zeigte mit 47,5 % (Konfidenzintervall: [39,6 %; 55,5 %]) einen höheren Wert in der älteren Gruppe (≥ 50 Jahre) als in der jüngeren Gruppe (< 50 Jahre) mit 29,5 % (Konfidenzintervall: [21,9 %; 38,1 %]).

Entsprechend der Altersunterschiede in den Detektionsraten der intraduktalen und invasiven Karzinome wurden Altersgruppenunterschiede auch im PPV aller Risikogruppen mit Ausnahme der moderaten Risikogruppe beobachtet. Bei der Normalrisikogruppe enthielten 50,9 % (Konfidenzintervall: [37,1 %; 64,6 %]) der Biopsien älterer Patientinnen ein Karzinom, während diese Quote bei den unter 50-jährigen bei 20,5 % lag (Konfidenzintervall: [9,3 %; 36,5 %]). In der Risikogruppe BET+ME unterschied sich der PPV der älteren Patientinnen mit 50,7 % (Konfidenzintervall: [38,4 %; 63,0 %]) ebenfalls vom Wert der jüngeren Patientinnen mit 31,0 % (Konfidenzintervall: [15,3 %; 50,8 %]). Auch in der Hochrisikogruppe zeigte sich ein höherer PPV der Älteren mit 50,0 % (Konfidenzintervall: [11,8 %; 88,2 %]) im Vergleich zu den Jüngeren mit 36,4 % (Konfidenzintervall: [17,2 %; 59,3 %]). Keine Altersgruppenabhängigkeit zeigte sich im PPV der moderaten Risikogruppe, der in beiden Altersgruppen bei 33,3 % lag (Tab. 45).

Tab. 45: PPV der Mamma-MRT in Abhängigkeit von der Altersgruppe und dem jeweiligen Risikoprofil

Risikoprofil	Karzinome/Biopsieanzahl (PPV)		
	< 50 Jahre	≥ 50 Jahre	Gesamt
Alter			
NR	8/39 (20,5 %)	28/55 (50,9 %)	36/94 (38,3 %)
MR	14/42 (33,3 %)	10/30 (33,3 %)	24/72 (33,3 %)
BET + ME	9/29 (31,0 %)	35/69 (50,7 %)	44/98 (44,9 %)
HR	8/22 (36,4 %)	3/6 (50,0 %)	11/28 (39,3 %)
Gesamt	39/132 (29,5 %)	76/160 (47,5 %)	115/292 (39,4 %)

Risikogruppen: NR (normales Risiko), MR (moderates Risiko), BET + ME (Zustand nach brusterhaltender Therapie oder Mastektomie) und HR (Hochrisiko).

3.4.4 Ultraschall und Mammographie im Vergleich zur MRT nach Altersgruppen

3.4.4.1 Ergebnisse des Ultraschalls nach Altersgruppen

Eine Differenzierung nach Altersgruppen zeigte eine höhere sonographische Nachweisrate für invasive Karzinome in der jüngeren Altersgruppe (< 50 Jahre) (52,0 %, Konfidenzintervall: [31,3 %; 72,2 %]) als in der älteren Gruppe (≥ 50 Jahre) (44,4 %, Konfidenzintervall: [30,9 %; 58,6 %]). Die DCIS-Nachweisrate lag hingegen in beiden Gruppen bei etwa 14 % (Tab. 46).

Tab. 46: Anzahl sonographisch nachweisbarer Mammakarzinome in Abhängigkeit vom Alter

Ultraschall	DCIS	invasive Karzinome	Gesamt
Nachweisrate < 50 Jahre	2/14 (14,3 %)	13/25 (52,0 %)	15/39 (38,5 %)
Nachweisrate ≥ 50 Jahre	3/22 (13,6 %)	24/54 (44,4 %)	27/76 (35,5 %)
Gesamt	5/36 (13,9 %)	37/79 (46,8 %)	42/115 (36,5 %)

DCIS: duktales *Carcinoma in situ*.

3.4.4.2 Ergebnisse der Mammographie nach Altersgruppen

Die mammographische Detektionsrate für DCIS war in der jüngeren Altersgruppe (< 50 Jahre) geringer (16,7 %, Konfidenzintervall: [2,1 %; 48,4 %]) als in der älteren Gruppe (31,8 %, Konfidenzintervall: [13,9 %; 54,9 %]). Ebenso war die mammographische Entdeckungsrate für invasive Karzinome bei den Jüngeren mit 12,0 % (Konfidenzintervall: [2,5 %; 31,2 %]) niedriger als die Entdeckungsrate in der Gruppe der Älteren mit 20,0 % (Konfidenzintervall: [10,0 %; 33,7 %]) (Tab. 47).

Tab. 47: Anzahl mammographisch nachweisbarer Mammakarzinome in Abhängigkeit vom Alter

Mammographie	DCIS	invasive Karzinome	Gesamt
Nachweisrate < 50 Jahre	2/12 (16,7 %)	3/25 (12,0 %)	5/37 (13,5 %)
Nachweisrate ≥ 50 Jahre	7/22 (31,8 %)	10/50 (20,0 %)	17/72 (23,6 %)
Gesamt	9/34 (26,5 %)	13/75 (17,3 %)	22/109 (20,2 %)

DCIS: duktales *Carcinoma in situ*.

3.4.4.3 Ergebnisse der Kombination von Ultraschall und Mammographie nach Altersgruppen

In der Differenzierung der Nachweisraten der Kombination beider Verfahren nach Altersgruppen zeigte sich mit 25,0 % (Konfidenzintervall: [5,5 %; 57,2 %]) bei den unter 50-jährigen eine geringere DCIS-Nachweisrate als bei den Patientinnen über 50-Jahren (40,9 %, Konfidenzintervall: [20,7 %; 63,6 %]). Die Nachweisraten invasiver Karzinome unterschieden sich hingegen zwischen den Altersgruppen nicht nennenswert (< 50 Jahre: 52 %; ≥ 50 Jahre 50,0 %) (Tab. 48).

Tab. 48: Anzahl mammographisch und/oder sonographisch nachweisbarer Mammakarzinome in Abhängigkeit vom Alter

Kombination US+MX	DCIS	invasive Karzinome	Gesamt
Nachweisrate < 50 Jahre	3/12 (25,0 %)	13/25 (52,0 %)	16/37 (43,2 %)
Nachweisrate ≥ 50 Jahre	9/22 (40,9 %)	25/50 (50,0 %)	34/72 (47,2 %)
Gesamt	12/34 (35,3 %)	38/75 (50,7 %)	50/109 (45,9 %)

DCIS: duktales *Carcinoma in situ*.

3.5 Intervallkarzinome

Im Studienzeitraum traten zwei Intervallkarzinome auf. Bei beiden Intervallkarzinomen handelte es sich um Knoten, die von den Frauen selbst getastet wurden, sodass sie sich daraufhin vorzeitig zur Diagnostik vorstellten. In beiden Fällen wurden mittels MRT-Bildgebung karzinomtypische Herdbefunde von je 8 mm Größe nachgewiesen. Im ersten Fall stellte sich eine Frau mit gewollter Gewichtsabnahme von circa 12 kg vor. Bei einer danach durchgeführten Selbstuntersuchung tastete sie einen Knoten im oberen inneren Quadranten. Im zweiten Fall hatte eine Patientin mit Brustimplantaten eine neu aufgetretene Verhärtung präprothetisch im Bereich der Areola ertastet. Somit belief sich die Anzahl der Intervallkarzinome auf zwei von insgesamt 119 im Studienzeitraum beobachteten Karzinomen. Dies entspricht einer Intervallkarzinomrate von 1,7 %.

4 Diskussion

Brustkrebs ist die häufigste und am häufigsten zum Tod führende Krebsform von Frauen in Deutschland und auf der ganzen Welt (Stewart und Wild 2014). Die Erkrankung betrifft in 99 % der Fälle Frauen und ist somit bei Männern eine Seltenheit. Brustkrebsvorsorgeprogramme auf der ganzen Welt sind konsequenterweise auf Frauen ausgerichtet. Frauen zwischen 50 und 69 Jahren können in Deutschland an einem qualitätsgesicherten Mammographie-Screening teilnehmen. Seit der Einführung des Programms in den Jahren zwischen 2005 und 2009 werden hierzulande alle Frauen im Alter von 50 bis 69 Jahren im zwei-Jahres Rhythmus zum Screening eingeladen. Wie zu erwarten stieg die Brustkrebsinzidenz von Beginn des Screenings bis circa 2007/2008 erst einmal an, bevor ein langsamer und kontinuierlicher Rückgang der Fallzahlen einsetzte. Erfolge des Screenings zeigten sich in den Krebsstatistiken 2014, als erstmalig weniger Frauen an fortgeschrittenen Tumoren der Brust erkrankten als vor der Einführung des Screenings (Krebs in Deutschland 2017).

Gegenwärtig werden neun von zehn Mammakarzinomen in Deutschland im UICC-Stadium I oder II diagnostiziert. Diese frühe Diagnosestellung bedingt eine gute Prognose. Acht von zehn Patientinnen sterben in den ersten zehn Jahren nach der Diagnose nicht an ihrer Brustkrebskrankung. Aufgrund der hohen Zahl der Betroffenen, die in bis zu einem Drittel der Fälle auch junge Frauen im Alter von unter 55 Jahren umfasst, ist es trotzdem die am häufigsten zum Tode führende Krebsform der Frau (Stewart und Wild 2014; Krebs in Deutschland 2017). Prävention, Diagnostik und Therapie des Mammakarzinoms kommen damit eine besondere Stellung zu.

Eine kleine Tumorgroße und ein negativer Nodalstatus sind die wichtigsten beeinflussbaren Determinanten einer guten Prognose. Die Überlebenswahrscheinlichkeit von Patientinnen, die an invasivem Brustkrebs erkranken, lässt sich als direkte Funktion der Tumorgroße bei Diagnosestellung darstellen (Michaelson et al. 2002; Verschraegen et al. 2005). Neben der Tumorgroße führt aber auch jeder zusätzliche befallene Lymphknoten zu einer circa 6 % höheren Todeswahrscheinlichkeit (Michaelson et al. 2003). Auch eine Fernmetastasierung hat einen deutlichen Einfluss auf die Prognose. Erfreulicherweise liegt die Quote an Stadium IV-Karzinomen bei Frauen im Screeningalter bei nur ungefähr 4 % (Krebs in Deutschland 2017). Die Prognose wiederum steht für die Betroffenen von Anfang an im Zentrum der Aufmerksamkeit. Eine gute Prognose bedeutet nämlich nicht nur eine hohe Anzahl an erwarteten verbleibenden Lebensjahren, sondern auch eine hohe gesundheitsbezogene Lebensqualität (Albert et al. 2004). Damit bekommen die zwei prognoseentscheidenden Faktoren Tumorgroße und Lymphknotenstatus aus ärztlicher Sicht eine besonders hohe Priorität.

Ziel der Brustkrebsfrüherkennung ist es, Tumore so früh wie möglich zu diagnostizieren, dadurch die krankheitsbedingte Mortalität zu reduzieren und die Lebensqualität zu erhalten. Tumore, die im frühen Stadium gefunden werden, haben statistisch eine bessere Prognose und können oft weniger aggressiv therapiert werden als fortgeschrittene Tumore (Leitlinie

Mammakarzinom 2018). Gleichzeitig verursachen früh entdeckte Karzinome weniger Kosten im Gesundheitswesen. Diese beinhalten zum Beispiel direkte Kosten durch langwierige und kostenintensive Therapien oder auch indirekte Kosten durch lange Arbeitsausfälle. Ein Karzinom früh zu entdecken ist also nicht nur für die Patientin, sondern auch für die Gesellschaft von Vorteil (Starker et al. 2017).

Konkret heißt es in der S3-Leitlinie, dass es Ziel von Früherkennungsmaßnahmen sei, „die Anzahl der in höheren Stadien (ab UICC-Stadium II) entdeckten Karzinome zu verringern und damit die Brustkrebssterblichkeit effektiv zu senken“. Dabei soll die Zahl falsch-positiver und falsch-negativer Befunde möglichst gering gehalten werden (Leitlinienprogramm Onkologie et al. 2018). Die optimale Sensitivität für den Nachweis von DCIS im Rahmen der Früherkennung wird momentan noch diskutiert. Die negativen Screening-Effekte wie die Induktion von Karzinomen durch den Einsatz ionisierender Strahlung (z. B. im Falle der Mammographie), die Überdiagnostik und Übertherapie (z. B. im Falle niedriggradiger DCIS), die Beeinträchtigung der Lebensqualität durch Vorverlegung der Diagnose oder auch potentielle Schmerzen (z. B. durch die Kompression während der Mammographie) sollten gegenüber den Screening-Vorteilen nicht überwiegen (Leitlinie Mammakarzinom 2018).

Im Folgenden werden die momentan zu Verfügung stehenden Untersuchungsverfahren zur Früherkennung von Brustkrebs präsentiert und deren Stellenwert diskutiert. Im Einzelnen sind dies die Palpation der Brust, die Röntgenmammographie, die Mammasonographie und die Mamma-MRT.

Die Tastuntersuchung wird entweder von der Frau selbst oder aber von einem fachkundigen Arzt durchgeführt. Für die Tastuntersuchung werden keine Gerätschaften benötigt, sodass sie breit verfügbar und kostengünstig ist. Sowohl bei der ärztlich durchgeführten Tastuntersuchung als auch bei der Selbstuntersuchung werden Tumore bei einer durchschnittlichen Größe von über zwei Zentimetern gefunden (Güth et al. 2008; Schwab et al. 2015). Damit fallen diese Tumore im Durchschnitt alleine aufgrund ihrer Größe in das UICC Stadium II. Eine deutliche Mortalitätsreduktion durch die klinische Untersuchung oder durch die Selbstuntersuchung ist aus konzeptioneller Sicht deshalb nicht zu erwarten.

Erwartungsgemäß wurde in entsprechenden Studien und Reviews auch keine Mortalitätsreduktion durch die Selbstuntersuchung belegt (Moss 1999; Baxter und the Canadian Task Force on Preventive Health Care 2001; Thomas et al. 2002; Kösters und Gøtzsche 2003). Die Datenlage hinsichtlich ärztlich durchgeführter klinischer Untersuchungen gestaltet sich dagegen mehrdeutig. Der überwiegende Teil der Studien und Metaanalysen - inklusive eines Cochrane Reviews - findet ebenfalls keine ausreichende Evidenz für die Brustkrebssterblichkeitsreduktion durch die ärztlich durchgeführte Tastuntersuchung (Humphrey 2002; Kösters und Gøtzsche 2003). Einzelne Studien berichten allerdings von einer Mortalitätsreduktion durch die klinische Untersuchung gegenüber einer Vorgehensweise ganz ohne Screening (Engel et al. 2000; Duffy et al. 2006). Als Effekt einer monatlichen Selbstuntersuchung wird

jedoch angeführt, dass sie auch zu einer gesteigerten Brustkrebs-Awareness führt (Albert 2008). Ob eine solche Sensibilisierung für das Thema Brustkrebs bei einer ausbleibenden Mortalitätsreduktion förderlich für die Lebensqualität der Patientin ist, wird an entsprechenden Stellen offengelassen.

Es gibt in Deutschland ein gesetzliches Brustkrebs-Früherkennungsprogramm für Frauen ab 30 Jahren. Jährlich wird hierbei eine Tastuntersuchung von Brustdrüse und axillären Lymphknoten vom Gynäkologen durchgeführt (Starker et al. 2017). Auffällige Veränderungen werden daran anschließend durch eine adäquate Diagnostik weiter abgeklärt. Diese umfasst bildgebende Verfahren (Ultraschall und Mammographie) und gegebenenfalls die perkutane Biopsie (Leitlinie Mammakarzinom 2018). Ein Vorsorgeprogramm für jüngere Frauen erscheint insbesondere mit Blick auf die 30 % der Mammakarzinome sinnvoll, die bei unter 55-jährigen Frauen auftreten (Krebs in Deutschland 2017). Die aktuelle Datenlage lässt allerdings nicht den Schluss zu, dass die oben aufgeführten Maßnahmen die Brustkrebsmortalität definitiv reduzieren.

Die Mammographie ist das zweite hier vorgestellte Untersuchungsverfahren zur Früherkennung von Brustkrebs. Für die Mammographie als Untersuchungsverfahren zur Brustkrebsfrüherkennung liegen die bisher umfangreichsten Erfahrungen und Ergebnisse vor, da die Mammographie bereits in den 70er Jahren des letzten Jahrhunderts in Ländern wie Finnland, die Niederlande, Schweden und insbesondere Großbritannien in Form eines flächendeckenden Mammographie-Screenings eingesetzt wurde. Seitdem wurden flächendeckende Mammographie-Screening-Programme in vielen anderen Ländern eingeführt und umgesetzt. In Deutschland gibt es seit 2005 ein Mammographie-Screening Programm für Frauen von 50 bis 69 Jahren (Starker et al. 2017).

Auf der Basis der in Großbritannien erhobenen Daten konnte verifiziert werden, dass es dort durch die Einführung eines Mammographie-Screenings zu einer Reduktion der Mortalität des Mammakarzinoms in einer Größenordnung von 20 bis 40 % kam (Blanks et al. 2000; Allgood et al. 2008; Massat et al. 2016). Dieser Effekt ist allerdings in engem Zusammenhang mit der Tatsache zu bewerten, dass es in Großbritannien zuvor nahezu keine bildgebende Mammakarzinom-Diagnostik gab. Hierin liegt ein deutlicher Unterschied im Vergleich zur Einführung des Mammographie-Screenings in anderen Ländern. So fand in Deutschland zu Beginn dieses Jahrhunderts bei einem hohen Anteil an Frauen bereits eine Brustkrebsfrüherkennung im Rahmen sogenannter opportunistischer Screeningmammographien statt (Giersiepen et al. 2004). Die Mortalitätsreduktion durch das Mammographiescreening wird auch in anderen Ländern beobachtet (Mandrik et al. 2019). So berichtet eine Arbeitsgruppe aus Italien von einer Reduktion der Brustkrebs-Mortalität um 45 % durch das italienische Mammographiescreening (IMPACT Working Group et al. 2008). Auch wenn die definitive Höhe der Mortalitätsreduktion letztendlich weiterhin kontrovers diskutiert und präsentiert wird, steht die Mammographie trotzdem als bisher einzige Screeningmethode fest, für die es

evidenzbasierte Daten gibt, die eine Mortalitätsreduktion belegen (Humphrey 2002; Nelson et al. 2009; Gøtzsche und Jørgensen 2013).

Grundsätzlich konnte die Reduktion der Brustkrebssterblichkeit durch ein Mammographiescreening auch für Frauen von 40 bis 49 Jahren belegt werden. Studien zeigten in dieser Altersgruppe allerdings - im Vergleich zu etablierten Screeninguntersuchungen bei 50 bis 69 jährigen Frauen - sowohl mehr falsch-positive als auch mehr falsch-negative mammographische Befunde. Darüber hinaus stellt auch die für jüngere Frauen höhere Strahlenexposition ein höheres Risiko für die Entwicklung strahleninduzierter Karzinome dar. In Deutschland wurde diese Altersgruppe auf Basis einer Risiko-Nutzen-Abwägung deshalb nicht in die Screeningpopulation einbezogen (Leitlinie Mammakarzinom 2018).

Der momentan aktuellste Jahresbericht zum nationalen Mammographiescreening stammt aus dem Jahr 2015 und bietet eine Übersicht zur Effektivität des deutschen Mammographiescreening-Programms. Ungefähr jede zehnte Screeningteilnehmerin weist einen auffälligen Primärbefund auf und wird zur weitergehenden bildgebenden Untersuchung wiedereinbestellt. Bei der Mehrzahl der wiedereinbestellten Frauen kann der Verdacht durch ergänzende Bildgebung entkräftet werden. Bei circa einem Prozent aller Screeningteilnehmerinnen werden positive Screeningbefunde schließlich doch perkutan bioptisch abgeklärt. Bei ungefähr der Hälfte dieser Biopsien wird der Brustkrebsverdacht histologisch bestätigt. Dies entspricht einer Brustkrebsrate von 5,6 Promille. Bei der Interpretation dieser Krebsrate müssen zusätzlich zu den im Screening detektierten Karzinomen auch Intervallkarzinome berücksichtigt werden, die gemäß einer Erhebung aus Nordrhein-Westfalen in einer Größenordnung um 2,3 Promille auftreten (Heidinger et al. 2012).

Bei der Analyse der Größenverteilung von Mammakarzinomen muss klar zwischen Prävalenz- und Folgerunden getrennt werden. Auf die Größe von Karzinomen in der Prävalenzrunde hat das Screeningverfahren keinen Einfluss. Erst in den Folgerunden wird ersichtlich, bis zu welcher Größenordnung sich Brustkrebs bei regelmäßiger Screeningteilnahme entwickeln kann. Bei Folgeuntersuchungen des Mammographiescreenings sind ungefähr ein Fünftel der gefundenen Karzinome DCIS (19 %) und vier Fünftel invasive Karzinome (79 %). Von den invasiven Karzinomen ist wiederum ein Drittel kleiner als 10 mm (35 %) und fällt damit in die T-Stadien 1a und 1b. Im T-Stadium 1c finden sich weitere 41 %. Die restlichen 24 % der invasiven Karzinome sind größer als 20 mm und damit mindestens T-Stadium 2.² Die Lymphknoten sind bei drei Vierteln der im Rahmen des Screenings entdeckten invasiven Karzinome metastasenfrei und bei 16 % befallen. Bei den verbleibenden 9 % der Karzinome bleibt der Lymphknotenstatus unbekannt. Damit lässt sich zusammenfassend sagen, dass das Mammographiescreening in Deutschland etwa ein Drittel der invasiven Karzinome in den optimalen T-Stadien pT1a oder pT1b entdeckt

² Bei Berechnung dieser Zahlen haben die Autoren neoadjuvant behandelte Karzinome (circa 8,4 % aller invasiven Karzinome) aus der Berechnung herausgenommen.

(Deutsches Mammographie-Screening-Programm 2017). Hinzu kommen 19 % DCIS, die per se mit einer günstigen Prognose assoziiert sind.

Die diagnostische Aussagekraft der Mammographie ist allerdings bei Frauen mit dichtem Brustdrüsengewebe eingeschränkt (Tabar et al. 1995; Kolb et al. 2002). Zwischen der durchschnittlichen Sensitivität der Mammographie und der Sensitivität des Verfahrens in der Subpopulation mit den dichtesten Brüsten berichten Kolb et al. (2002) von einer Differenz von 30 %. Einen Abfall der Sensitivität dokumentierten auch Berg et al. (2004), die in diesem Zusammenhang einen Abfall der Sensitivität von 100 % bei lipomatösen Brüsten auf 45 % in besonders dichten Brüsten verzeichneten. Auch bei Mandelson et al. (2000) zeigte sich ein Abfall der Sensitivität um mehr als 50 %. So fiel die Sensitivität der Mammographie in ihrer Studie von 80 % bei lipomatösen Brüsten auf 30 % bei sehr dichten Brüsten. Carney et al. (2003) ermittelten einen geringeren Abfall der Sensitivität (von 87 % bei lipomatösen auf 63 % bei sehr dichten Brüsten), belegten aber gleichzeitig auch eine Abnahme der Spezifität (von 97 % bei lipomatösen Brüsten auf 89 % bei sehr dichten Brüsten).

Grundsätzlich nimmt die Brustdichte mit zunehmendem Alter ab. Eine Studie aus New York zeigt allerdings, dass 57 % der Patientinnen zwischen 50 und 59 Jahren und 45 % der 60 bis 69-jährigen Patientinnen ein dichtes (ACR III) oder sehr dichtes (ACR IV) Brustdrüsengewebe haben (Checka et al. 2012). Diese Größenordnung wurde durch eine weiteren Studie anhand der Mammographien von 1,5 Millionen Frauen in den Vereinigten Staaten zwischen 40 und 74 Jahren bestätigt, bei denen die Prävalenz dichter und sehr dichter Brüste bei 43,3 % lag (Sprague et al. 2014). Bis zu fünfzig Prozent der Frauen müssen folglich aufgrund ihres individuellen Dichtetyps von einer deutlich limitierten Detektionsrate ausgehen, sofern bei ihnen die Mammographie als einziges Verfahren im Rahmen der Brustkrebsfrüherkennung zum Einsatz kommt.

Ursächlich für die eingeschränkte Sensitivität der Mammographie bei dichten Brüsten sind vor allem nicht-mikrokalkassozierte Karzinome, die in dichten Brüsten schwerer zu entdecken sind als in lipomatösen Brüsten (Andersson et al. 2008). So sind beispielsweise nicht-mikrokalkassozierte DCIS in 50 % mammographisch okkult (Mun et al. 2013). Mikrokalkassozierte Karzinome können in der Mammographie hingegen unabhängig von der mammographischen Brustdichte zuverlässig erkannt werden. Insgesamt werden allerdings nur etwa ein Drittel aller invasiven Karzinomen auf der Basis von Verkalkungen mammographisch detektiert (Fischer 2008; Weigel et al. 2010).

Ein Verfahren, welches die Brustkrebsentdeckungsrate insbesondere in mammographisch dichten Drüsenstrukturen verbessern soll, ist die Tomosynthese. Die Tomosynthese stellt eine Weiterentwicklung der Mammographie dar und ist ein mammographisches Schichtverfahren, das erst durch die digitale Röntgentechnologie möglich wurde. Bei der digitalen Tomosynthese werden zusätzlich zur 2D-Projektion bei vergleichbarer Strahlenexposition auch Schichtbilder der Brust akquiriert. Diese Schichtbilder reduzieren Überlagerungseffekte

und führen dazu, dass insbesondere die Erkennung von nicht-kalzifizierten Karzinomen signifikant besser ist als in der Mammographie (Rafferty et al. 2013; Hägele et al. 2015).

Das Verfahren erreichte in einer Screening-Studie von Skaane et al. (2013) bei 12.621 Folge-Untersuchungen von Frauen, die in ihrer Erstuntersuchungen mammographisch unauffällig waren, eine Erhöhung der Tumordetektionsrate von 6,1 % in der Mammographie auf 8,0 % in der Tomosynthese. Trotz dieser höheren Sensitivität war der positiv prädiktive Wert der Tomosynthese (28,5 %) nahezu identisch zu dem der Mammographie (29,1 %). Tomosynthetisch wurden 44 % der invasiven Karzinome im Stadium pT1a oder pT1b und 35 % der invasiven Karzinome im Stadium pT1c gefunden. Etwa ein Fünftel (18,5 %) der invasiven Karzinome war bei Diagnosestellung über zwei Zentimetern groß.³ Die Lymphknoten waren bei 16 % der invasiven Karzinome befallen (Skaane et al. 2013).

Lourenco et al. (2015) verglichen retrospektiv 12.921 Tomosynthese- mit 12.577 Röntgenmammographie-Screeninguntersuchungen und berichten über eine Erhöhung der Spezifität durch den Einsatz Tomosynthese (94 %) im Gegensatz zur alleinigen Röntgenmammographie (91 %). In dieser Studie senkte die Tomosynthese die Anzahl an Wiederbestellungen (Recall-Rate) bei Frauen mit unklaren Screeningbefunden. Im Gegensatz hierzu unterschied sich die Tomosynthese dabei weder im PPV noch in der Krebsentdeckungsrate von der digitalen Mammographie (Lourenco et al. 2015). Rafferty et al. (2013) fanden in einer Vergleichsstudie sowohl eine Reduktion der Recall-Rate als auch eine signifikante Erhöhung der Sensitivität durch den additiven Einsatz der Tomosynthese.

Konzeptionell sollte sich die Tomosynthese gegenüber der Mammographie insbesondere bei dichten Brüsten überlegen zeigen, da sie Überlagerungseffekte reduziert. Dies konnte bisher allerdings nicht zweifelsfrei belegt werden. Rafferty et al. (2016) konnten zeigen, dass die Vorteile der Tomosynthese gegenüber der Mammographie hinsichtlich der Recall-Rate und der Krebsentdeckungsrate bei Frauen mit inhomogen dichten Brüsten (ACR III) am stärksten ausgeprägt sind. Allerdings verbesserte sich die Recall-Rate und die Krebsentdeckungsrate durch den additiven Einsatz der Tomosynthese bei Frauen mit sehr dichten Brüsten (ACR IV) am geringsten (Rafferty et al. 2016).

Ein weiteres Verfahren zur Brustkrebsdiagnostik ist die Sonographie. Sie ist als alleiniges Verfahren nicht zum Screening geeignet und wird daher vor allem additiv zur Abklärung unklarer Befunde eingesetzt. Darüber hinaus wird sie im Rahmen der Früherkennung ausdrücklich als ergänzendes Verfahren zur Mammographie empfohlen, wenn mammographisch ein hoher Dichtetyp vorliegt (Leitlinie Mammakarzinom 2018). Daten der ACRIN 6666 Hochrisikokollektiv-Studie belegen, dass eine zur Mammographie additiv durchgeführte Sonographie die Krebsentdeckungsrate von circa 7,6 % auf 11,8 % erhöht (Berg et al. 2008). Die Steigerung der Sensitivität durch die additive Sonographie zeigt sich auch in einer Studie von Buchberger et al. (1999), in der die Quote ausschließlich sonographisch

³ Bei den verbleibenden 2 % der Karzinome konnte keine Größe angegeben werden

sichtbarer Befunde bei 3,1 % lag. Dabei waren 25 von 28 mammographisch okkulten, aber sonographisch detektierbaren Karzinomen invasiv (Buchberger et al. 1999). Die additive Sonographie erhöht allerdings auch die Rate an falsch-positiven Ergebnissen (Nothacker et al. 2009; Brem et al. 2015).

In der präsentierten Studie wurden von 75 mittels MRT erkannten invasiven Karzinomen, für die auch mammographische Aufnahmen vorlagen, 38 durch die Kombination von Mammographie und Sonographie detektiert. Es stellte sich allerdings heraus, dass von diesen 38 invasiven Karzinomen nur 2 (5,3 %, Konfidenzintervall: [0,6 %; 17,7 %]) ausschließlich mammographisch darstellbar waren. Demgegenüber standen 25 von 38 invasiven Karzinomen, die sonographisch, aber nicht mammographisch detektiert wurden. In der vorliegenden Studie war der diagnostische Nutzen der Sonographie (Sensitivität gegen die MRT: 47 %) in Bezug auf die invasiven Karzinome mit der Kombination von Mammographie und Sonographie (Sensitivität gegen die MRT: 51 %) nahezu gleichwertig.

Mit den bisher vorgestellten Verfahren wurden Tumore anhand morphologischer Kriterien detektiert. Ein anderer etablierter Ansatz in der Karzinomdiagnostik besteht in der Visualisierung der tumorbedingten Neoangiogenese unter Zuhilfenahme von geeigneten Kontrastmitteln. Dies ist insofern ein vielversprechender Ansatz, da die Tumorneoangiogenese obligate Voraussetzung sowohl für das Größenwachstum ab einer Größe von zwei bis drei Millimeter als auch für eine Metastasierung darstellt (Folkman 1990). Zudem korreliert auch die Aggressivität von Mammakarzinomen mit der Tumorneoangiogenese (Weidner et al. 1991). Kontrastmittel werden sowohl in röntgenologischen Verfahren wie der kontrastmittelgestützten Spektral-Mammographie oder der KM-CT als auch in der Mamma-MRT verwendet.

Die kontrastmittelgestützte Mammographie stellt eine Weiterentwicklung der digitalen Mammographie dar, in der etwa zwei Minuten vor der Exposition ein jodhaltiges Kontrastmittel eingesetzt wird. Bei der Exposition wird mit Hilfe der Dual-Energy-Technologie zusätzlich zur üblichen niederenergetischen Mammographieaufnahme (ca. 25 kV) eine weitere Aufnahme mit höherem Energiespektrum (ca. 55 kV) aufgenommen. Dabei dient die Aufnahme mit höherem Energiespektrum ausschließlich der Darstellung des jodhaltigen Kontrastmittels. Die hochenergetische Strahlung wird vom Brustdrüsengewebe in deutlich geringerem Maße absorbiert als die niederenergetische und erzeugt keinen diagnostisch verwertbaren Weichteilkontrast, kann aber Jod und somit jodanreichernde Strukturen visualisieren (k-Kante Iod: 33 keV). Dies ermöglicht die Visualisierung frühzeitig stark jodanreichernder intramammärer Befunde (Wienbeck und Fischer 2015; Baltzer und Schulz-Wendtland 2018).

Die in MLO-Ebene durchgeführte Dual-Energy-Aufnahme muss üblicherweise nicht durch eine Aufnahme in zweiter Ebene ergänzt werden, da üblicherweise keine Überlagerungsphänomene auftreten. Die Strahlenexposition der kontrastmittelgestützten Mammographie in einer Ebene beträgt ungefähr 60 % der Strahlenexposition einer herkömmlichen

2-Ebenen-Mammographie (Hägele et al. 2015; Wienbeck und Fischer 2015). Das Verfahren zeichnete sich in einer Metaanalyse durch eine hohe Sensitivität (98 %) aus, wies aber eine vergleichsweise geringe Spezifität (58 %) auf (Tagliafico et al. 2016). Limitierend sei angemerkt, dass derzeit keines der üblicherweise eingesetzten jodhaltigen Kontrastmittel formal für den Einsatz im Zusammenhang mit der Mammographie zugelassen ist.

In der Erprobung befindet sich momentan auch das Brust-CT-Verfahren. Erste vergleichende Untersuchungen belegen für die CT eine Überlegenheit gegenüber der konventionellen Mammographie für den Nachweis des Mammakarzinoms (Prionas et al. 2010; Fallenberg et al. 2014). Insbesondere bei ergänzendem Einsatz eines Kontrastmittels zeigte sich die Brust-CT der digitalen Mammographie deutlich überlegen (Wienbeck et al. 2018a). Im Gegensatz zur KM-gestützten Mammographie sind jodhaltige Kontrastmittel für den Einsatz einer CT prinzipiell zugelassen. Es bedarf vor der Untersuchung allerdings einer adäquaten Labordiagnostik, um eine ausreichende Nierenfunktion zu belegen und eine Schilddrüsenüberfunktion auszuschließen (Baltzer und Schulz-Wendtland 2018; Herold 2018). Letztendlich wird die Toxizität von Röntgenkontrastmitteln als deutlich höher eingestuft als die der in der MRT eingesetzten Gadolinium-Präparate (Baltzer und Schulz-Wendtland 2018).

Die Mamma-MRT stellt das etablierteste Untersuchungsverfahren dar, bei dem Kontrastmittel zur Visualisierung maligner Tumoren in der weiblichen Brust eingesetzt wird. Nachdem erste Untersuchungen der Brust ohne Verwendung eines Kontrastmittels nicht zu den gewünschten Ergebnissen geführt hatten, setzten zwei deutsche Arbeitsgruppen primär auf die „KM-gestützte MR-Mammographie“: zum einen Sylvia Heywang et al in München und zum anderen Werner Kaiser et al in Bonn. Beide Arbeitsgruppen erprobten seinerzeit die kontrastmittelgestützte Mamma-MRT mittels eines von Herrn Prof. Speck entwickelten und von der Fa. Schering in Berlin zur Verfügung gestellten gadoliniumhaltigen Kontrastmittels mit dem Namen „Magnevist“ (Mansfield et al. 1979; Ross et al. 1982; El Yousef et al. 1984; Heywang et al. 1986; Kaiser und Zeitler 1986; Kaiser und Zeitler 1989).

Später schlossen sich Arbeitsgruppen im Ausland an, die die MRT nach Applikation von Gadolinium durchführten (Stack et al. 1990; Hachiya et al. 1991; Pierce et al. 1991; Rubens et al. 1991; Harms und Flamig 1993). Alle Arbeitsgruppen erzielten seinerzeit exzellente Sensitivitäten für den Nachweis von Brustkrebs, während die Spezifität insbesondere in den Studien der amerikanischen Arbeitsgruppen teilweise unter 40 % lagen (Harms et al. 1993). Selbst eine Metaanalyse aus dem Jahr 2008 weist noch auf drastische Probleme der MRT bezüglich der Spezifität des Verfahrens hin (Sensitivität: 90 %, Spezifität 72 %). Dieses Phänomen überrascht allerdings nicht, wenn bei genauerer Betrachtung der Metaanalyse ersichtlich wird, dass 18 der 44 berücksichtigten Studien aus der Zeit vor 1997 stammen (Peters et al. 2008).

In den letzten zehn bis 15 Jahren wurde die Mamma-MRT technisch und methodisch noch einmal deutlich weiterentwickelt. So ermöglichte die Verbesserung der MRT-Systeme eine generelle Erhöhung der Matrix für die Mamma-MRT von 256 x 256 auf 512 x 512 und mehr ohne eine Reduktion der zeitlichen Auflösung von etwa maximal 2 bis 2,5 Minuten pro akquiriertem Schichtstapel. Außerdem wurden bisher verwendete geschlossene Oberflächenspulen durch offene Sender- und Empfangsspulen ersetzt. Dies erlaubte eine bessere Positionierung der weiblichen Brust innerhalb des Spuleninneren und insbesondere die Verwendung von Kompressionsvorrichtungen zur besseren Fixierung der Brust während der Untersuchung (Fischer 2014b).

Insbesondere zu Beginn der klinischen Nutzung der Mamma-MRT war die durch das Verfahren ausgelöste Übertherapie ein wichtiger Kritikpunkt. Infolge von MRT-Untersuchungen wurden in den 80er und 90er Jahren suspekte kontrastmittelanreichernde Strukturen als Operationsindikation angesehen, weil die Biopsiemöglichkeiten für Karzinome, die sich weder sono- noch mammographisch darstellten zum damaligen Zeitpunkt eingeschränkt waren. In Anbetracht der geringen Spezifität von < 40 % wurde daher nicht selten unnötig operiert. Teilweise konnten kleinere Befunde darüber hinaus intraoperativ nicht aufgefunden werden, was die Notwendigkeit der Operation im Nachhinein in Frage stellte.

Ein entscheidender Meilenstein in der MR-gestützten Diagnostik des Mammakarzinoms war daher die Konstruktion MR-kompatibler Interventionsvorrichtungen, die in die nunmehr offenen Oberflächenspulen integriert werden konnten. Dies ermöglichte die perkutan-biopsische Abklärung ausschließlich in der MRT nachweisbarer suspekter Befunde in Form einer MR-gesteuerten Vakuumbiopsie (Fischer et al. 1997; Liberman et al. 2003; Chen et al. 2004). Durch die MR-Biopsie müssen MRT-Befunde ohne Korrelat in anderen bildgebenden Verfahren heute nicht mehr offen biopsiert werden und die früher dadurch ausgelöste Übertherapie stellt für die Mamma-MRT als Früherkennungsinstrument kein Problem mehr dar.

Außerdem konnten unter Verwendung des entsprechenden Equipments prätherapeutische Clip- bzw. präoperative Drahtmarkierungen durchgeführt werden (Fischer et al. 1997; Liberman et al. 2003; Causer et al. 2006). Somit können selbst kleine und makroskopisch unauffällige MRT-Befunde intraoperativ aufgesucht und im Anschluss histologisch untersucht werden. Entsprechende Interventionen sind vergleichsweise kosten- und zeitintensiv, stellen heute allerdings routinemäßige Eingriffe dar.

Die Indikation zum Einsatz der Mamma-MRT in Deutschland wird durch die nationale S3-Leitlinie zur Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms geregelt. In der zuletzt veröffentlichten Langversion 4.1 aus September 2018 wird diesbezüglich formuliert, dass „in der Mehrheit der Fälle“ ... „in der diagnostischen Situation die Bestätigung bzw. der Ausschluss eines Mammakarzinoms durch eine Kombination von klinischer Untersuchung, Mammographie, Sonographie und perkutaner Biopsie ausreichend sicher möglich“ sei (Leitlinie Mammakarzinom 2018). Der Einsatzbereich für die Mamma

MRT wird allerdings für folgende Situationen zur Problemlösung als indiziert erachtet, da die KM-MRT in diesen Fällen eine relevante Erhöhung des positiven wie vor allem des negativen Vorhersagewertes ermöglicht:

- Z. n. perkutaner Biopsie mit benignem Ergebnis, aber unzureichender radiologisch-pathologischer Korrelation
- Suspekter Tastbefund ohne ausreichendes Korrelat in Mammographie und Sonographie
- Suspekte Befunde in Mammographie oder Sonographie, bei denen eine perkutane Biopsie nicht sinnvoll durchführbar ist (z. B. Herd nur in einer Ebene abgrenzbar oder auf Grund der Lage einer perkutanen Biopsie nicht zugänglich, multiple gleichartige suspekte Herde)

Weiterhin wird in der Leitlinie formuliert, dass „die vorliegenden Daten zum Einsatz der KM-MRT zum präoperativen Tumorstaging [...] nicht den routinemäßigen Einsatz dieses Verfahrens bei allen Patientinnen mit einem neu diagnostizierten Mammakarzinom [rechtfertigen]“. In „ausgewählten Fällen“ könne „[...] jedoch der Einsatz einer ergänzenden KM-MRT die lokoregionäre Ausbreitungsdiagnostik optimieren und die therapeutische Entscheidungsfindung verbessern“. Zu diesen Fällen gehören zum Beispiel:

- unklare lokoregionäre Ausbreitung nach der konventionellen Diagnostik
- lobuläres Karzinom
- hohes genetisches bzw. familiäres Erkrankungsrisiko
- junge, prämenopausale Patientinnen
- geplante Teilbrustbestrahlung

Neben diesem eher limitierten Einsatz der Mamma-MRT im Rahmen der Abklärung auffälliger klinischer Befunde bzw. im Rahmen des präoperativen Stagings wird die Indikation zum Einsatz im Rahmen der intensivierten Brustkrebsfrüherkennung bei Frauen mit erhöhtem Risiko für Brustkrebs deutlich großzügiger gestellt. Die evidenzbasierte Empfehlung in der S3-Leitlinie lautet an entsprechender Stelle (Leitlinie Mammakarzinom 2018):

„Bei Patientinnen mit einer pathogenen BRCA1/2-Mutation (IARC class 4/5) sollte und bei Patientinnen mit einem verbleibenden Lebenszeitrisiko von $\geq 30\%$ kann eine intensivierte Früherkennung unter Hinzunahme des MRT nur im Rahmen einer transparenten Qualitätssicherung und entsprechender Evaluation erfolgen.“

Im Rahmen einer intensivierten Brustkrebsfrüherkennung werden bereits ab dem 25. Lebensjahr oder alternativ fünf Jahre vor dem frühesten Erkrankungsalter in der Familie alle sechs Monate eine ärztliche Tastuntersuchung und eine Mammasonographie durchgeführt. Darüber hinaus sollen die Risikopatientinnen jährlich mittels Mamma-MRT und ab dem 40. Lebensjahr ergänzend mittels Mammographie untersucht werden (Schreer 2015; Leitlinie Mammakarzinom 2018).

Aus aktuellen Daten lassen sich die oben genannten Empfehlungen allerdings nicht ableiten. In den letzten Jahren wurde der Stellenwert der verschiedenen Screening-Modalitäten (Mammographie, Sonographie, MRT) im Hinblick auf die Früherkennung bei Frauen mit erhöhtem Brustkrebs-Risiko in mehreren großen Studien evaluiert. Ein wichtiges Ergebnis der drei wesentlichen Studien (EVA, HIBCRIT, Riedl et al.) ist, dass die qualitätsgesicherte MRT zur Früherkennung weder durch einen erhobenen Tastbefund, noch durch einen zusätzlichen Ultraschall verbessert werden kann (Kuhl et al. 2010; Sardanelli et al. 2011; Riedl et al. 2015).

Als weiteres Ergebnis zeigte sich, dass die durch Bildgebung nachweisbaren Karzinome zu etwa 95 % durch die alleinige MRT nachgewiesen werden können. Eine zusätzlich durchgeführte Mammographie erlaubt die Detektion der verbleibenden 5 % der Karzinome, die vor allem Frühstkarzinome wie DCIS umfassen (Kuhl et al. 2010; Sardanelli et al. 2011; Riedl et al. 2015; Mann et al. 2019). Diese Ergebnisse implizieren, dass die Mamma-MRT die tragende Säule der intensivierten Früherkennung darstellt. Weder die Tastuntersuchung, noch die Mammo- oder Sonographie tragen wesentlich zur diagnostischen Performance des „multimodalen“ Konzepts bei und können somit im Grunde genommen durch eine alleinige Mamma-MRT ersetzt werden (Fischer und Kuhl 2013). Dies deckt sich zudem einerseits mit der älteren Erkenntnis über den geringen Stellenwert der Palpation der weiblichen Brust für kleine Tumoren (Kolb et al. 2002). Andererseits deckt es sich auch mit der Erkenntnis, dass die Sonographie als alleiniges Verfahren zur Früherkennung von Brustkrebs auf Basis aktueller Studiendaten nicht geeignet ist (Kuhl et al. 2010; Sardanelli et al. 2011; Riedl et al. 2015).

Nachfolgend werden die Details der angesprochenen Studien im Rahmen der Früherkennung des Mammakarzinoms bei Frauen mit definiertem Hochrisikoprofil näher beschrieben:

In der EVA-Studie haben Kuhl et al. (2010) verschiedene Screeningmethoden für Frauen mit erhöhtem Risiko in einer prospektiven multizentrischen Kohortenstudie verglichen. Beteiligte radiologische Abteilungen waren neben der Universität Bonn auch die Universitäten Münster, Ulm und München. Die Methoden umfassten die klinische Brustuntersuchung, die Mammographie, den Ultraschall und die kontrastmittelgestützte MRT-Untersuchung. Bei 687 asymptomatischen Frauen aller Altersgruppen mit Brustkrebs-Lebenszeitrisiko $\geq 20\%$ wurden 1,679 jährliche Screeningrunden absolviert. In die Analyse einbezogen wurden sowohl die erste (Prävalenz-) Runde als auch die Folgerunden. Es wurden 27 Karzinome gefunden, von denen 11 intraduktal und 16 invasiv waren. Von den invasiv wachsenden Tumoren waren bei Diagnosestellung drei nodal-positiv. Die jährliche Brustkrebs-Inzidenz im Studienkollektiv betrug 1,55 %. Es trat kein Intervallkarzinom auf.

Gegenüber dem MRT wurden bei 6,0 % der Ultraschallrunden und bei 5,4 % der Mammographien DCIS oder invasive Mammakarzinome primär diagnostiziert und sekundär histologisch gesichert. Diese Rate stieg auf 7,7 % in der Kombination beider Verfahren. Die

alleinige MRT war mit 14,9 % deutlich sensitiver und konnte nur zwei der insgesamt 27 gefundenen Karzinome nicht detektieren. Hierbei wurde ein 3 mm großes mikroinvasives Karzinom fälschlicherweise als BIRADS 3 klassifiziert und ein low-grade DCIS bei fehlendem Enhancement nicht detektiert. Insgesamt war die Sensitivität der Mamma-MRT (93 %) der Mammographie (33 %) signifikant überlegen. Hinsichtlich der Spezifität wiesen die bildgebenden Untersuchungsverfahren mit etwa 98 % keine signifikanten Unterschiede auf (Kuhl et al. 2010).

In MRT-Folgerunden konnte die Mehrzahl aller invasiven Karzinome (63 %) in den Stadien pT1a oder pT1b gefunden werden. Alle weiteren Karzinome wurden im Stadium pT1c (zwischen ein und zwei Zentimeter groß) nachgewiesen⁴. Nur ein Karzinom hatte in den Folgerunden bei Diagnosestellung bereits in die lokalen Lymphknoten gestreut. Konsequentes Screening mit dem MRT führte in dieser Studie dazu, dass kein Karzinom das Stadium pT2 erreichte (Kuhl et al. 2010).

Die HIBCRIT-1 Studie verwendete ein ähnliches Studiendesign, trennte aber Prävalenz- und Folgerunden nicht voneinander. Dadurch lassen sich nur Aussagen zu Sensitivität und Spezifität, nicht aber zur Größenverteilung von Tumoren bei regelmäßigem Einsatz der MRT treffen. Insgesamt erfolgten im Rahmen der prospektiven italienischen multi-zentrischen Kohortenstudie bei 501 asymptomatischen Hochrisikopatientinnen aller Altersgruppen 1.592 jährliche Diagnostikrunden in 18 verschiedenen Zentren. Die Diagnostikrunden wurden jeweils mit Mammographie, klinischer Untersuchung, Sonographie und MRT durchgeführt. Insgesamt traten bei einer jährlichen Karzinom-Inzidenz von 3,3 % 44 invasive Karzinome und acht DCIS auf. Von diesen insgesamt 52 Malignomen wurden 49 über die Bildgebung gesichert und drei traten als Intervallkarzinome auf. Alle drei Intervallkarzinome wurden histologisch als pT1c mit Grading G3 klassifiziert.

Von den 52 Karzinomen insgesamt war eine außergewöhnlich hohe Anzahl (32/52) als high-grade (d.h. G3) klassifiziert. Die Sensitivität der Mammographie betrug 50 % und stieg durch den Einsatz eines zusätzlichen Ultraschalls auf 63 %. Die Sensitivität des MRTs war dagegen mit 91 % sowohl der Mammographie als auch der Kombination aus Mammographie und Sonographie deutlich überlegen. Die MRT-okkulten Karzinome (9 %) entsprachen den drei Intervallkarzinomen und einem fälschlicherweise als BIRADS 2 klassifizierten pT1b Karzinom von 9 mm Größe mit Grading G2. Die Spezifität des MRT (97 %) unterschied sich nicht signifikant von der Spezifität der Kombination aus Mammographie und Sonographie (98 %). In der Analyse des PPV unterschieden sich MRT (56 %), Mammographie (71 %) und Mammographie plus Sonographie (56 %) ebenfalls nicht signifikant (Sardanelli et al. 2011). Auch in dieser Studie zeigt sich, dass die MRT im Vergleich zu Mammographie und

⁴ Diese Daten gelten für alle Verfahren zusammen. Die Angabe, ob das übersehene 3 mm Karzinom in Prävalenz- oder Folgerunde auftrat fehlt und kann somit nicht herausgerechnet werden. Es würde die Ergebnisse aber nur marginal verfälschen.

Ultraschall eine signifikant höhere Sensitivität für den Nachweis des Mammakarzinoms erreicht, ohne dabei einen signifikant niedrigeren PPV aufzuweisen.

Eine weitere Studie, die den Vergleich verschiedener bildgebender Verfahren in der Früherkennung von Brustkrebs bei Frauen mit erhöhtem Lebenszeitrisko behandelt, stammt von der Arbeitsgruppe um Thomas Helbich aus Wien (Riedl et al. 2015). In dieser Studie wurden 1.365 jährliche Diagnostikrunden von MRT, Mammographie und Sonographie an 559 asymptomatischen Frauen eines Hochrisikokollektivs durchgeführt. Insgesamt wurden dabei 14 DCIS, 25 invasive Mammakarzinome und eine Ovarialkarzinometastase gefunden. Es zeigte sich eine signifikant höhere Sensitivität der MRT (90 %) im Vergleich zur alleinigen Mammographie (38 %) oder der Kombination aus Mammographie und Sonographie (50 %). Die MRT wies allerdings eine signifikant niedrigere Spezifität (89 %) auf als die Mammographie (97 %) oder die Kombination aus Mammographie und Ultraschall (96 %). Der positive prädiktive Wert der MRT (20 %) war in Analogie zu den anderen Studien nicht statistisch signifikant niedriger als der PPV der Mammographie (28 %) oder der Kombination aus Mammographie und Ultraschall (26 %). Betrachtet man nur die Folgerunden, so näherte sich der PPV der MRT mit 23 % an den der Mammographie (27 %) (Riedl et al. 2015). Verglichen mit den anderen oben genannten Studien und dem Mammographiebericht aus 2015 sind in der Wiener Arbeitsgruppe allerdings alle positiv prädiktiven Werte eher niedrig (Kuhl et al. 2010; Sardanelli et al. 2011; Riedl et al. 2015; Deutsches Mammographie-Screening-Programm 2017).

Einerseits wurden in der österreichischen Studie vier von insgesamt 40 Karzinomen nicht durch die Mamma-MRT detektiert. Von diesen waren zwei Karzinome mammographisch aufgrund von Mikrokalzifikationen sichtbar. Diese entsprachen einem G3-DCIS und einem muzinösen Karzinom Grading 2. Letzteres wurde nach Angabe der Studienautoren wahrscheinlich wegen starker Hintergrund-Kontrastmittelaufnahme fälschlicherweise als MR-BIRADS 3 klassifiziert. Die verbliebenen zwei sowohl MRT- als auch mammographisch okkulten Karzinome waren ein 15 mm großes medulläres Intervallkarzinom (G3) und ein 5 mm IDC, das als MR-BIRADS 3 klassifiziert und nur auf speziellen Patientenwunsch biopsiert wurde. Andererseits wurden 18 von 40 Karzinomen der Studie (45 %) ausschließlich durch die MRT sichtbar.

Eine Analyse der Folgerunden der Studie zeigt, dass sich in diesen Runden 13 von 15 aufgetretenen Karzinomen in der MRT darstellten. Von den 13 darstellbaren Karzinomen wurden acht Karzinome (62 %) im T-Stadium pT_{mic}, pT_{1a} oder pT_{1b} gefunden. Vier weitere (31 %) fanden sich im Stadium pT_{1c} und ein Karzinom wurde im Stadium pT₂ detektiert (8 %). Bei 14 der 15 mit Hilfe der MRT in Folgerunden darstellbaren invasiven Karzinome (93 %) waren die lokoregionären Lymphknoten metastasenfrem. Insgesamt waren 22 der 25 diagnostizierten Karzinome nodal-negativ (88 %).

Inzwischen liegen auch mehrere vergleichende Studien zum Stellenwert der Mamma-MRT in der Früherkennung des Mammakarzinoms bei Frauen mit normalem oder moderat erhöhtem Lebenszeitrisiko vor. Kuhl et al. (2017) untersuchten in diesem Zusammenhang 2.120 Frauen im Alter von 40 bis 70 Jahren, die ein brustkrebsspezifisches Lebenszeitrisiko von weniger als 15 % hatten. Die Auswertung umfasste insgesamt 3.861 MRT-Untersuchungen, die additiv zur Mammographie im Rahmen des regulären Mammographie-screenings durchgeführt wurden. Einschlusskriterium war, dass eine initiale Mammographie oder Mammographie mit ergänzendem Ultraschall unauffällig waren. Die durch die MRT erreichte zusätzliche Karzinomentdeckungsrate lag in der Prävalenzrunde bei 22,6 ‰ und in den Folge-MRT Untersuchungsrunden bei 7,5 ‰. In der Prävalenzrunde fand sich gemäß den Einschlusskriterien kein Karzinom in der Mammographie. In den folgenden Screeningrunden stellte sich lediglich eines der zwölf magnetresonanztomographisch gefunden Karzinomen in der Mammographie dar. Da hingegen alle Karzinome im MRT sichtbar waren erreichte dieses eine Sensitivität von 100 %. Im Anschluss an die Studie nahmen alle Frauen wieder am Follow-up des Mammographiescreeningprogramms teil. Hierbei wurde bei keiner der Studienteilnehmerinnen innerhalb der nächsten zwei Jahre die Diagnose Brustkrebs gestellt. Die Intervallkarzinomrate wurde daher mit 0 % angegeben. In Prävalenz- und Inzidenzrunden fand sich in ungefähr einem Drittel (36 %) der MRT-Biopsien ein Karzinom, in einem Viertel (25 %) ergab sich histologisch eine Läsion mit unklarem biologischen Potential und in 40 % fand sich ein gutartiger Befund. Die Spezifität der MRT lag mit 97 % in einem Bereich, in dem auch die Spezifität der Mammographie angesiedelt war. Vier Fünftel (82 %) der in den Folgerunden gefundenen invasiven Karzinome waren maximal einen Zentimeter groß (pT1a und pT1b), das verbleibende Viertel der invasiven Karzinome (18 %) hatte eine Größe zwischen ein und zwei Zentimetern (pT1c). Karzinome, die größer als zwei Zentimeter waren fanden sich nicht. Eines der elf in Folgerunden gefundenen invasiven Karzinome (9 %) war nodal-positiv (Kuhl et al. 2017).

Vergleichbare Ergebnisse zum Stellenwert der Mamma-MRT in der Früherkennung des Mammakarzinoms bei Frauen mit normalem oder moderat erhöhtem Lebenszeitrisiko findet sich in einer Publikation von Fischer et al. aus dem Jahre 2018. In dieser Studie beurteilten zwei Auswerter 1.189 Mamma-MRT-Untersuchungen, die bei 789 asymptomatischen Frauen durchgeführt worden waren. Beide Auswerter detektierten 29 von 32 vorhandenen Mammakarzinomen (Sensitivität 91 %). Die drei in der MRT nicht nachweisbaren Karzinome betrafen zwei DCIS und ein 15 mm invasiv duktales Mammakarzinom, das aufgrund seiner weit axillären Lage und innerhalb der Herzflußartefakte bei medio-lateral verlaufendem Phasengradienten nicht nachweisbar war. Alle drei in der MRT nicht nachweisbaren Karzinome fanden sich in der Mammographie. In der MR-Analyse erreichten die beiden Auswerter, die unterschiedliche Expertise in der Evaluation der Mamma-MRT hatten, unterschiedliche Spezifitäten. Der erfahrenere Auswerter erreichte eine Spezifität von 98 % (PPV 34 %), während der unerfahrenere Auswerter eine Spezifität von 96 % (PPV 26 %) erreichte. Ein zusätzlich evaluiertes computergestütztes Auswerteprogramm (MRM-CAD)

erreichte eine Sensitivität von 63 %, eine Spezifität von 84 % und einen PPV von 5 %. Diese Ergebnisse lagen erwartungsgemäß unter denen der radiologischen Auswerter, jedoch insbesondere hinsichtlich des Nachweises der Karzinome deutlich über den Ergebnissen der Mammographie (Sensitivität 56 %). Diese detektierte drei der acht DCIS und elf der 24 invasiven Karzinome (5 x pT1b, 4 x pT1c, 2 x pT2) nicht. Einschränkend muss allerdings angemerkt werden, dass 88 % der untersuchten Frauen einen hohen mammographischen Dichtetyp „C“ oder „D“ aufwiesen, sodass die reduzierte Sensitivität der Röntgenmammographie erklärbar ist. Die Spezifität der Mammographie lag bei 98 % (PPV 32 %) (Fischer et al. 2018).

Die hier präsentierte Studie unterscheidet sich von bisher vorliegenden Untersuchungen nicht nur durch eine vergleichsweise hohe Anzahl an untersuchten Frauen ($n = 2.333$) und durchgeführten Mamma-MRT-Folgeuntersuchungen ($n = 6.642$ entsprechend 2,85 Follow-up MRT pro Person), sondern insbesondere dadurch, dass bei allen Frauen primär eine unauffällige Mamma-MRT Untersuchung (MR-BIRADS 1,2) oder allenfalls eine Untersuchung mit einer Kategorisierung MR-BIRADS 3 vorlag. Hierdurch konnte mit hoher Wahrscheinlichkeit gewährleistet werden, dass bei den untersuchten Frauen nicht schon primär ein okkultes Karzinom vorlag. Die Zielsetzung der hier vorgelegten Studie war es, die Größenverteilung von Karzinomen zu ermitteln, die bei dem Einsatz der Mamma-MRT in Intervallen von maximal zwei Jahren erreicht wird. Vergleichsweise angeführte Teilnehmerzahlen (EVA: 687; Riedl et al.: 559; HIBCRIIT: 501) und Gesamt-MRT-Untersuchungen (EVA: 1.679; Riedl et al.: 1.365; HIBCRIIT: 1.592) der Hochrisikokollektiv-Studien verdeutlichen den großen Umfang dieser Studie. Selbiges gilt auch im Vergleich zu den Studien am Normalrisikokollektiv. Kuhl et al. (2017) untersuchten 2.120 Frauen bei 3.861 Folge-MRT Untersuchungen und Fischer et al. (2018) 789 Frauen bei 1.189 MRT-Untersuchungen.

In der vorgelegten Studie konnten insgesamt 115 Karzinome in 6.642 Folge-MRT Untersuchungen gefunden und histologisch gesichert werden, was einer Karzinomrate in den Folgerunden (ohne Intervallkarzinome) von 17,3 ‰ entspricht. Dabei wurden 63 % der Folge-MRT Untersuchungen bei Patientinnen mit niedrigem oder moderatem Risiko und die verbleibenden 37 % bei Frauen nach brusterhaltender Therapie oder Mastektomie und bei Hochrisikofrauen durchgeführt, sodass das Risikoprofil des Studienkollektivs weder dem von Hochrisikoprofil-Studien (EVA, HIBCRIIT, Riedl et al. 2015), noch der Risikoverteilung in der der Normalbevölkerung entspricht (Kuhl et al. 2017, Deutsches Mammographie-Screening-Programm 2017). Separierte man die Krebsentdeckungsraten in Abhängigkeit der Risikoprofile, so zeigte sich, dass die Krebsentdeckungsrate für das moderate und normale Risiko (zusammen 14,4 ‰) deutlich unter der Krebsentdeckungsrate in den Gruppen mit hohem Risiko (BET+ME sowie HR zusammen 22,2 ‰) lag.

Vergleichend zur Krebsentdeckungsrate in den höheren Risikogruppen können die Krebsinzidenzraten aus der EVA-Studie und der Arbeitsgruppe um Riedl et al. angeführt werden.

Beide Studien wurden im Hochrisikokollektiv durchgeführt und erlaubten die Berechnung von Inzidenzraten für Folgerunden. Die ermittelte Krebsentdeckungsrate in den höheren Risikogruppen (22 %) liegt zwischen der entsprechenden Rate der EVA-Studie (17 %) und der Studie von Riedl et al. (2015) (26 %).

Im Vergleich zur Krebsentdeckungsrate in den unteren Risikogruppen (14 %) kann die bereits genannte Studie von Kuhl et al. (2017) zur Rolle des MRTs in Ergänzung zum Mammographiescreening-Programm vergleichend angeführt werden. In dieser Studie zeigte sich eine Krebsinzidenzrate in Folgerunden von 8 % bei Frauen mit dem durchschnittlichen Risiko in der Gesamtbevölkerung.

Die Detektionsrate der Mamma-MRT liegt in der präsentierten Studie erwartungsgemäß deutlich höher als die entsprechende Quote im Mammographie-Screening (5,6 % Karzinome pro Folgerunde). Der Unterschied zwischen der Krebsdetektionsrate im Mammographie-Screening und der vorgelegten Studie erklärt sich zum einen durch die höhere Detektionsrate der MRT für den Nachweis von DCIS. Im Mammographiescreening liegt das Verhältnis von diagnostizierten DCIS zu invasiven Karzinomen ungefähr bei einem Fünftel (Deutsches Mammographie-Screening-Programm 2017). In der hier vorgelegten Studie lag diese Quote dagegen sowohl über alle Risikogruppen gemittelt als auch bei der isolierten Betrachtung von Frauen mit niedrigerem oder moderatem Risikoprofil bei circa einem Drittel. Wenn nur die Krebsinzidenzraten der invasiven Karzinome zwischen dem Mammographiescreening (4,4 %) und den unteren Risikogruppen der präsentierten Studie (10,1 %) verglichen werden, zeigt sich bereits eine deutliche Annäherung der Werte.

Darüber hinaus muss davon ausgegangen werden, dass die Brustkrebsinzidenz bei Frauen des Studienkollektivs höher ist als in einem Kollektiv innerhalb des nationalen Mammographie-Screenings, da die Teilnehmerinnen ein deutlich erhöhte mammographische Brustdichte aufwiesen als Frauen in der Normalbevölkerung.⁵ Der Anteil an Frauen mit mammographisch dichten Brüsten (ACR III und ACR IV) lag in dem präsentierten Kollektiv mit 89 % deutlich höher als der entsprechende Anteil in der Normalbevölkerung, der mit etwa 50 % angegeben wird (Checka et al. 2012). Die durchschnittliche mammographische Brustdichte nach ACR von Frauen, die im Zeitraum der Studie biopsiert wurden, lag mit 3,8 sogar noch deutlich über der durchschnittlichen Brustdichte von Frauen des Gesamtkollektivs, die bei 3,4 lag. In diesem Zusammenhang zeigen zahlreiche Studien, dass das Risiko, auf Lebenszeit an Brustkrebs zu erkranken, bei einer Frau mit hoher Gewebedichte im Vergleich zu einer Frau mit niedriger Drüsendichte drei- bis fünffach erhöht ist (Warner et al. 1992; Byrne et al. 1995; Ursin et al. 2005; Boyd et al. 2007; Tamimi et al. 2007; Vachon et al. 2007; King et al. 2011; Woods et al. 2011; Nelson et al. 2012).

⁵ Einschränkung muss erwähnt werden, dass die Teilnehmerinnen dieser Studie mit durchschnittlich 53,0 Jahren jünger waren als die Teilnehmerinnen des Mammographiescreeningprogramms (78 % der Screeningteilnehmerinnen waren 2015 älter als 54 Jahre), was die Krebsinzidenz im direkten Vergleich etwas nach unten beeinflussen sollte (Deutsches Mammographie-Screening-Programm 2017).

Die wesentliche Ursache für die deutliche Diskrepanz zwischen den Detektionsraten von Mamma-MRT und Mammographie dürfte allerdings in der Quote an mammographisch okkulten Karzinomen bestehen. Übereinstimmend hierzu präsentierten sich in der vorliegenden Studie 87 von 109 Karzinomen (80 %) mammographisch unauffällig. Durch den ergänzenden Einsatz der Sonographie konnte die Quote mammographisch okkulten Karzinome auf 59 von 109 (54 %) reduziert werden. Dies deckt sich auch mit den Angaben zur Sensitivität der Mammographie und der Sonographie in Vergleichsstudien zwischen Mammographie, Ultraschall und Mamma-MR. So zeigte sich im Kollektiv der EVA-Studie eine Quote mammographisch nicht nachweisbarer Mammakarzinome von 67 %, die sich durch additiven Einsatz der Sonographie auf 48 % senken ließ (Kuhl et al. 2010). Die Autoren der HIBCRIT-Studie fanden 50 % mammographisch okkulte Karzinome und insgesamt 38 % sowohl mammographisch als auch sonographisch okkulte Karzinome. Riedl et al. (2015) berichten in diesem Zusammenhang über einen Anteil mammographisch okkulten Karzinome von 63 %, der sich auch unter Zuhilfenahme der Sonographie nur auf 50 % senken ließ. Die im Vergleich hierzu eher hohe Quote mammographisch okkulten Karzinome (80 %) in der präsentierten Studie wird dadurch erklärbar, dass die Durchschnittsgröße der detektierten invasiven Karzinome mit 9 mm sehr gering war. Hinzu kommt die Anzahl an mammographisch nicht nachweisbaren DCIS aufgrund einer fehlenden Assoziation mit Mikroverkalkungen.

Die ermittelte Quote mammographisch okkulten Karzinome lässt sich auch bei Intervallkarzinomen beobachten, die sich in 70 bis 80 % der vorangehenden qualitätsgesicherten Mammographie-Screening-Aufnahmen okkult präsentieren.

Vitak et al. (1998) konnten an Teilnehmerinnen des Mammographie-Screeningprogramms in Östergötland der Jahre 1978 bis 1995 zeigen, dass eins von zehn Intervallkarzinomen auch nach erneuter Konsultation der Mammographieaufnahmen des letzten Screeningtermins unsichtbar ist, obwohl damals bereits klinische Zeichen eines Mammakarzinoms nachweisbar waren. In weiteren 25 % der Fälle werden Tumore in der Mammographie fehlinterpretiert oder übersehen. Dagegen zeigt die Hälfte der Intervallkarzinome keine malignitätsverdächtigen radiologischen oder klinischen Zeichen in der vorangegangenen Mammographie (Vitak 1998)⁶.

Hoff et al. (2012) erlangten ähnliche Ergebnisse, als sie bei Frauen mit Brustkrebsdiagnosen die jeweils letzte innerhalb des Screenings erstellte Mammographieaufnahme im Rahmen des norwegischen Brustkrebscreening-Programms der Jahre 2002-2008 erneut auswerteten. Es stellte sich heraus, dass Intervallkarzinome in 20 % in der letzten Mammographie übersehen wurden und in weiteren 12 % der Fälle in den Voraufnahmen bereits minimale Zeichen der Karzinome vorhanden waren, die zur weiteren Abklärung hätten führen müssen. Bei weiteren 27 % waren minimale Zeichen vorhanden gewesen, die aber nicht zu einer weiteren

⁶ Die verbleibenden etwa 15 % waren nicht klassifizierbar.

Abklärung hätten führen müssen und in den verbleibenden 41 % hatte es keine mammographischen Anzeichen für Malignität gegeben. Dabei hatten die übersehenen Karzinome stets die gleiche mammographische Dichte wie das umgebende Gewebe.

Hoff et al. (2012) wiederholten diese Methodik auch für Mammakarzinome, die im Rahmen der üblichen Screeninguntersuchungen diagnostiziert wurden. Hier zeigte sich, dass 10 % der Karzinome in der vorausgegangenen Screening-Mammographie übersehen wurden und 9 % minimale, aber abklärungsbedürftige Anzeichen aufwiesen. Dagegen zeigten 34 % der Voraufnahmen minimale, aber nicht abklärungsbedürftige Anzeichen für Malignität, während 47 % der Voraufnahmen keine malignomtypischen Zeichen aufwiesen. Es lässt sich schlussfolgern, dass lediglich 25 bis 30 % der Intervallkarzinome und circa 20 % der im Mammographie-Screening auftretenden Karzinome in der jeweiligen mammographischen Voraufnahme detektierbar sind.

Bezieht man die Quote von 65 bis 80 % mammographisch okkulten Karzinomen allerdings auf die ermittelte Krebsinzidenzrate von 17,3 ‰ wird deutlich, dass die durch das MRT zusätzlich gefundenen Karzinome die nationalen und internationalen Angaben zur Anzahl an Intervallkarzinomen übersteigt. So wird auf Basis von Erstuntersuchungen von Teilnehmerinnen des deutschen Mammographiescreeningprogramms in Nordrhein-Westfalen über circa 2,3 ‰ Intervallkarzinome bei einer Detektionsrate von 8,1 ‰ Brustkrebsdiagnosen in den Jahren 2005 bis 2008 berichtet (Heidinger et al. 2012). Die Intervallkarzinomrate in Niedersachsen stimmt mit der aus Nordrhein-Westfalen in etwa überein (Urbschat und Heidinger 2014). In Studien zu Mammographiescreeningprogrammen in Europa zeigt sich, dass auch in anderen Ländern ungefähr 30 % der Brustkrebsfälle von Frauen im Screeningalter als Intervallkarzinome auffallen (Törnberg et al. 2010; Hoff et al. 2012).

Letztendlich kann also davon ausgegangen werden, dass Intervallkarzinome in Bezug auf die mammographisch detektierten Karzinome in einem Bereich von etwa 30 % auftreten. Etwa 34 % der Intervallkarzinome des Mammographiescreenings befinden sich zum Zeitpunkt des Auffälligwerdens bereits im Stadium pT1c und sind somit zwischen einem und zwei Zentimeter groß, weitere 44 % befinden sich mindestens im Stadium pT2 (Heidinger et al. 2012). Mit Blick auf die durchschnittliche Wachstumsgeschwindigkeit des Mammakarzinoms (Tumorverdoppelungszeit nach Zhang S et al. (2017) circa 200 Tage) muss davon ausgegangen werden, dass ein Großteil dieser Intervallkarzinome bereits zum Zeitpunkt der Screeningmammographie vorlag und nur ein vergleichsweise geringer Anteil tatsächlich als im Intervall neu entstanden zu betrachten ist.

Diese Zusammenschau legt den Rückschluss nahe, dass zu der Quote im Screening gefundener Karzinome von etwa 6-8 ‰ weitere 3 ‰ an Karzinomen hinzuzurechnen wären, die mammographisch okkult sind.

Insgesamt implizieren die Daten eine Krebsinzidenzrate von etwa 10 % für Frauen des Normalrisikokollektivs, sodass weiterhin eine Diskrepanz zu der beobachteten Detektionsrate von etwa 14 % für Frauen mit normalem oder moderatem Risiko in der Mamma-MRT resultiert. In diesem Kontext ist von Bedeutung, dass die Definition von Intervallkarzinomen lediglich solche Tumoren erfasst, die im Intervall zwischen zwei Screeningrunden klinisch manifest werden. Dies betrifft in erster Linie Tastbefunde, die mit einer durchschnittlichen Tumorgroße von über zwei Zentimetern einhergehen (Güth et al. 2008; Schwab et al. 2015). Es muss also zusätzlich von einer Rate an Karzinomen ausgegangen werden, die mammographisch okkult sind, innerhalb der nächsten zwei Jahre allerdings nicht zu einem klinischen Symptom führen. Dies lässt den Rückschluss zu, dass es insbesondere die kleinen invasiven Karzinome und/oder high-grade DCIS sind, die in den Folgerunden durch die Mamma-MRT gefunden werden, ohne dass sie ein Korrelat in der Röntgenmammographie aufweisen.

Passend hierzu betrug die Quote mammographisch nachweisbarer Karzinome im Stadium pTis, pT1a und pT1b in der präsentierten Studie lediglich 15 % [Konfidenzintervall: 8,5 %; 23,1%] und die Quote mammographisch detektierter G3-Karzinome nur 52 % [Konfidenzintervall: 32,5 %; 70,6 %].

Hauptargument gegen das Mammographiescreening bleibt die (unnötige) Behandlung von Frauen, die ohne bildgebende Diagnostik nie von ihrer Krankheit erfahren hätten und in der Folge auch nicht daran verstorben wären, weil sie nie symptomatisch geworden wären (Gøtzsche und Jørgensen 2013). Als die Mammographie-Screeningprogramme gestartet wurden, nahm man an, dass durch das Auffinden und die Therapie von DCIS die Inzidenz invasiver Karzinome effektiv reduziert würde. Es zeigte sich jedoch, dass die Anzahl der invasiven Karzinome trotz des zunehmenden Nachweises von DCIS nicht deutlich zurückging (Ozanne et al. 2011). Damals und heute werden alle Formen des DCIS leitlinienkonform vollumfänglich behandelt (Leitlinie Mammakarzinom 2018). Dadurch führt eine erhöhte DCIS-Detektion automatisch zu vermehrter Therapie. Ein weiterhin vertretenes Argument gegen den populationsbezogenen Einsatz der Mammographie ist daher, dass die Mortalitätsreduktion durch Screeningprogramme in keinem Verhältnis zur Übertherapie stünde (Gøtzsche et al. 2009). Hinzu kommt vonseiten der Screeninggegner das Argument der übermäßigen invasiven Abklärungen letztendlich benignen Läsionen. Damit stellt sich die wichtige Frage, ob diese beiden Kritikpunkte für ein potentielles Screening mittels Mamma-MRT ebenfalls zutreffen.

In Bezug auf die Malignität von Mammakarzinomen konnte in einer Metaanalyse von Autopsien gezeigt werden, dass nur in 0 % bis 1,5 % der autopsierten Frauen ein während des Lebens undiagnostiziertes invasives Mammakarzinom, aber in bis zu 15 % der Autopsien ein bis dato undiagnostiziertes DCIS nachweisbar ist (Segnan et al. 2016). Manche Autoren vermuten in diesem Zusammenhang, dass vielleicht nur etwas weniger als ein Drittel der DCIS in ein invasives Karzinom übergeht (Page et al. 1982; Nielsen et al. 1984). Es stellt sich

also die Frage, ob die DCIS, die mit hoher Wahrscheinlichkeit invasiv werden, von solchen, die dies nicht tun, bildgebend unterschieden werden können.

In Bezug auf die DCIS gilt als gesichert, dass die Entartungswahrscheinlichkeit mit steigendem Grading zunimmt (Lagios 1995; Poller et al. 1995). Nach Aussage von Kuhl (2009) findet bei 10-25 % der in Mammographie-Screeningprogrammen gefundenen DCIS nie eine Progression in invasive Karzinome statt, wohingegen high-grade-DCIS fast immer in invasive Karzinome übergehen. Basierend auf diesem Gedanken werden low-grade DCIS und medium-grade DCIS mit wenig zusätzlichen Risikofaktoren zur Gruppe der low-risk DCIS zusammengefasst (Kanbayashi und Iwata 2017). Low-risk DCIS sind dadurch gekennzeichnet, dass es oft auch ohne Therapie im Leben der betroffenen Frau zu keiner gesundheitlichen Beeinträchtigung kommt und sich selbst bei Durchwachsen der Basalmembran eher niedrig maligne invasive Karzinome entwickeln. Konsequenter Weise wurde vorgeschlagen, diese zurückhaltender zu therapieren (Marmot et al. 2013; Wallis 2018). Hingegen kann die Diagnostik und Therapie von high-grade DCIS, die prinzipiell in die high-risk Kategorie fallen, nach Ansicht von Kuhl (2009) als primäre Prävention angesehen werden. Es kann festgehalten werden, dass nach derzeitigem Kenntnisstand insbesondere G3-DCIS mit einer hohen Entartungswahrscheinlichkeit einhergehen und Früherkennungsverfahren diesbezüglich eine hohe Sensitivität aufweisen sollten.

In dieser Studie lag die MRT-DCIS-Entdeckungsrate mit 5,4 % deutlich über der DCIS-Entdeckungsrate im Mammographiescreening-Programm, die bei 1,1 % lag (Deutsches Mammographie-Screening-Programm 2017). Dabei war die mammographische Sensitivität für G3-DCIS mit 33 % in dieser Studie äquivalent zur Sensitivität für G1-DCIS (33 %) und höher als die Sensitivität für G2-DCIS mit 18 %. Durch additiven Einsatz der Sonographie erhöhte sich die Sensitivität sowohl für G1-DCIS (44 %) als auch für G2-DCIS (31 %). Die Sensitivität für G3-DCIS blieb hingegen unverändert bei 33 %.

Diese Ergebnisse präsentieren sich in ähnlicher Form in einer von Kuhl et al. (2007) durchgeführten Studie zur Sensitivität der MRT für reine intraduktale Karzinome, in der 34 % der magnetresonanztomographisch entdeckten G1-Karzinome nicht durch die Mammographie detektiert wurden. Demgegenüber waren 41 % der G2-Karzinome und 48 % der G3-Karzinome ausschließlich in der MRT sichtbar. Die Sensitivität für die MRT lag in der gleichen Studie insgesamt bei 92 % und für die G3-DCIS mit 98 % sogar noch höher. Während lediglich zwei von zwölf DCIS, die ausschließlich mammographisch erkannt wurden, high grade waren, lag der Anteil der G3-DCIS an den ausschließlich magnetresonanztomographisch detektierten DCIS bei 43 von 72 (Kuhl et al. 2007). Im direkten Vergleich zur Mammographie stellt sich die MRT also für den Nachweis von G3-DCIS als besonders sensitiv heraus.

Ein Grund für die hohe Sensitivität der MRT in Bezug auf wenig differenzierte DCIS liegt in der Benutzung von Kontrastmittel. Am Mausmodell ließ sich zeigen, dass das Kontrastmittelverhalten von DCIS in der MRT nicht nur auf Kontrastmittelanreicherungen in

Blutgefäßen zurückzuführen ist, sondern sich auch Kontrastmittel in den karzinomtypisch veränderten Milchgängen findet (Jansen et al. 2009). Kuhl (2009) schlussfolgerte daraus, dass die Nachweisbarkeit eines DCIS in der MRT Rückschlüsse auf die zugrundeliegende Tumorbiologie zulässt. Mittlerweile kann diese Vermutung als bestätigt angesehen werden, da gezeigt wurde, dass radiologische Merkmale in der MR-Bildgebung die Differenzierung von low- und high-grade DCIS ermöglichen (Rahbar et al. 2012; Lehotska et al. 2018).

Mit Rücksicht auf die erhobenen Daten kann bezüglich der G1- und G2-DCIS möglicherweise von einer Überdiagnostik durch die MRT gesprochen werden, wobei eine Biopsie die Gutartigkeit des Befundes nachweisen kann. Es kann jedoch auch festgehalten werden, dass die Mamma-MRT bei der erwünschten Detektion von G3-DCIS der Mammographie klar überlegen ist.

Die Angaben in der Literatur belegen, dass bei Einsatz der Mamma-MRT zur Früherkennung von Brustkrebs mit einer höheren Quote an falsch-positiven Befunden respektive einer höheren Anzahl unnötiger perkutaner Biopsien auszugehen ist als bei Einsatz der Röntgenmammographie. Dies liegt an einem geringeren PPV für Biopsien von Befunden, die sich weder mammo- noch sonographisch darstellen lassen und deshalb durch eine MR-Vakuumbiopsie abgeklärt werden müssen.

In dieser Studie wurde bei insgesamt 4,4 % aller Folge-MRT Untersuchungen eine Biopsie aufgrund eines MR-BIRADS 4 oder 5 Befundes durchgeführt. Mit steigendem Risiko konnte dabei eine deutliche Zunahme der Biopsiehäufigkeit verzeichnet werden. Im Vergleich zu Patientinnen mit normalem oder moderatem Risiko (zusammen 4,0 %) wurden Patientinnen der Hochrisikogruppe mit einer Quote von fast 9,2 % mehr als doppelt so häufig biopsiert. Der Grund hierfür ist in erster Linie darin zu sehen, dass die Inzidenz für Mammakarzinome in der Hochrisikogruppe drastisch höher ist als in allen anderen Gruppen, sodass die Schwelle zur Indikationsstellung für eine Biopsie naturgemäß niedriger liegt. Außerdem liegen Empfehlungen vor, bei Frauen mit Hochrisikoprofil möglichst alle unklaren Befunde primär perkutan-bioptisch abzuklären, da in diesem Kollektiv gehäuft Tumorformen auftreten, die morphologisch gutartigen Befunden ähneln können (Schrading und Kuhl 2008).

Die histologische Aufarbeitung der Präparate ergab in durchschnittlich 40 % einen malignen Befund. Dabei unterschieden sich die positiven prädiktiven Werte zwischen den unterschiedlichen Risikogruppen nicht nennenswert, obgleich mit zunehmendem Risiko deutlich häufiger biopsiert wurde. Einzig die moderate Risikogruppe hatte einen niedrigen PPV mit 34 %. Differenziert man die Ergebnisse zudem nach Altersgruppen, so ergibt sich ein PPV für die unter 50-jährigen von 30 % und für Frauen ab 50 Jahren ein PPV von 48 %. Der eher geringe PPV bei unter 50-jährigen ist in erster Linie auf falsch-positive Befunde in der Folge einer hormonellen Stimulation des Drüsengewebes zu sehen, da hierdurch suspekte Befunde vorgetäuscht werden können. Dieser Effekt ist auch durch die zyklusgerechte Durchführung der Mamma-MRT nicht komplett zu eliminieren (Fischer 2014b).

Der in der präsentierten Studie bestimmte PPV für die Mamma-MRT (40 %) steht im Einklang mit Beobachtungen anderer Studien. Zum Vergleich wurde in der EVA-Studie ein PPV von 48 %, in der HIBCRT-Studie von 56 % und in der Studie von Kuhl et al. (2017) ein PPV von 36 % für die MRT angegeben (Kuhl et al. 2010; Sardanelli et al. 2011; Kuhl et al. 2017). Damit fügt sich der errechnete PPV gut in die vorhandenen Daten ein. Es gibt allerdings auch eine Studie, die für die KM-MRT bei strikter Einhaltung der BIRADS Befundungskategorien nur einen Gesamt-PPV von 28 % ermittelte (Mahoney et al. 2012). Ebenso war der PPV der Mamma-MRT in der Studie um Riedl et al. (2015) mit 20 % deutlich niedriger als in der hier vorgestellten Untersuchung. In der Publikation von Riedl et al. (2015) waren allerdings die PPV-Werte aller getesteten Verfahren niedriger als in den vergleichbaren Studien. Damit war der PPV der Mammographie (28 %) oder der PPV der Kombination aus Mammographie und Ultraschall (26 %) ebenfalls niedriger als in vergleichbaren Publikationen oder dem Mammographie Screening in Deutschland (Riedl et al. 2015; Deutsches Mammographie-Screening-Programm 2017).

Diese auffälligen Abweichungen von den anderen in der Literatur angegebenen PPV-Werten könnten ein Hinweis auf eine heterogene Durchführung (unterschiedlich leistungsstarke Geräte bzw. technische Abläufe) und/oder begrenzte Erfahrung in der Befundung von Brust-MRT-Aufnahmen sein. Bei der Analyse der hier zitierten Studien waren der PPV und die Größe des Tumors bei Diagnosestellung invers korreliert. Die EVA-Studie wies den höchsten PPV und eine niedrige Quote an pT1a und pT1b Tumoren auf. In Kuhl et al. (2017) fand sich der zweitniedrigste PPV und die höchste Rate an Karzinomen im T-Stadium 1a oder 1b. Darüber hinaus wird die Befundungsqualität von MRT-Aufnahmen beeinflusst durch die Erfahrung der befundenen Radiologen (Fischer et al. 2018) und dem Vorhandensein von Voraufnahmen (Abramovici und Mainiero 2011).

Der PPV der Mamma-MRT (48 %) war im Hochrisikokollektiv der EVA-Studie sowohl deutlich höher als der PPV der Mammographie alleine (39 %) als auch höher als der PPV der Mammographie mit additiver Sonographie (33 %). Im Hochrisikokollektiv der HIBCRT-Studie war der PPV der Mamma-MRT (56 %) dem PPV der Mammographie mit ergänzendem Ultraschall (56 %) gleichwertig, aber dem PPV der alleinigen Mammographie (71 %) unterlegen (Kuhl et al. 2010; Sardanelli et al. 2011). In der Zusammenschau der verschiedenen Publikationen bewegt sich der PPV der Mamma-MRT folglich in einem Korridor von 36 bis 56 % und ist dem PPV der Kombination von Mammographie und Sonographie in etwa gleichwertig.

Der in dieser Studie ermittelte PPV der Mamma-MRT für Frauen, die mindestens 50 Jahre alt waren (48 %) lässt sich auch mit dem PPV der Mammographie im Deutschen Mammographie Screening vergleichen, der mit etwa 52 % angegeben wird (Deutsches Mammographie-Screening-Programm 2017). Dabei muss angemerkt werden, dass der Biopsie-PPV im Mammographie-Screening unter Zuhilfenahme einer zweistufigen Diagnostik erreicht wird. Nach einem initial auffälligen Befund werden die betroffenen Frauen zur weiteren

Abklärung wiedereinbestellt. Nur wenn sich hier ebenfalls ein abklärungsbedürftiger Befund ergibt, wird im Anschluss eine Biopsie durchgeführt. Die Quote der tatsächlich an Krebs erkrankten Frauen an allen initial auffälligen Befunden liegt im Mammographie-Screening bei 14 %. Damit liegt die Biopsiequote des Mammographiescreenings (1,1 %) deutlich niedriger als in der hier vorgestellten Studie für das MRT (4,0 % für Frauen \geq 50 Jahre). Die Anzahl an Frauen, bei denen eine weitere Diagnostik notwendig ist (Recall), ist jedoch mit 4,4 % im Mammographie-Screening-Programm vergleichbar (Deutsches Mammographie-Screening-Programm 2017). Es lässt sich festhalten, dass der PPV der Mamma-MRT als alleiniges Früherkennungsinstrument mit dem PPV des derzeitigen Mammographie-Screening-Programms in etwa übereinstimmt.

Anders verhält es sich jedoch mit dem PPV der Mamma-MRT für die Untergruppe von Befunden, die sich ausschließlich in der MRT darstellen und die daher mit Hilfe einer MR-Vakuumbiopsie abgeklärt werden müssen. Um den PPV der MR-Vakuumbiopsie zu bestimmen führten Fischer et al. (2009) im Rahmen einer Studie 389 magnetresonanztomographisch unterstützte Vakuumbiopsien durch, in denen sie 106 Karzinome (27 %) fanden. Diese 106 Karzinome verteilten sich auf 30 DCIS (7,7 %) und 76 invasive Karzinome (19,5 %). In 50 Fällen (13 %) fanden sich Befunde unklaren Potentials, woraufhin in 29 Fällen eine anschließende operative Befundabklärung erfolgte. Hierbei wurden drei Befunde als DCIS klassifiziert (Fischer et al. 2009). Der PPV der MR-Vakuumbiopsie war in dieser Studie mit 27 % demnach niedriger als der PPV der Mamma-MRT insgesamt.

Libermann et al. ermittelten ähnliche positiv prädiktive Werte für die MR-Vakuumbiopsie. So gaben sie im Jahr 2003 eine Quote maligner Befunde in MR-Vakuumbiopsien von 22 % (sechs von 27 Vakuumbiopsien enthielten Karzinome) und in einer späteren Studie im Jahr 2005 von 25 % (24 von 95) an (Liberman et al. 2003; Liberman et al. 2005). Orel et al. (2006) detektierten in 52 von 85 MR-Vakuumbiopsien Karzinome (61 %), wobei sich in zwei Fällen eine anhand der Biopsie als ADH klassifizierte Läsion später als DCIS herausstellte. Lehman et al. (2005) wiesen in 14 von 38 MR-Vakuumbiopsien (37 %) Karzinome nach, Perlet et al. (2006) in 138 von 517 Fällen (27 %). Dabei führt die Vakuumbiopsie bei manchen kleinen Befunden bereits zur Totalentfernung des zu biopsierenden Befundes (Liberman et al. 2005; Fischer et al. 2009). Lässt man die Ergebnisse von Orel et al. (2006) als Extremwert einmal außer Acht, liegt der PPV der MR-Vakuumbiopsie in einem Korridor von 22 bis 37 % und damit niedriger als der PPV Mamma-MRT insgesamt (siehe oben - 36 bis 56 %) und ebenfalls niedriger als der PPV des Deutschen Mammographie-Screening-Programms mit 52 % (Deutsches Mammographie-Screening-Programm 2017).

Einen PPV vergleichbarer Höhe zeigt übrigens auch die stereotaktische Vakuumbiopsie auf Basis mammographischer Aufnahmen. Kettritz et al. (2004) fanden in 203 von 2874 (7 %) stereotaktischen Vakuumbiopsien invasive Karzinome und in 422 Biopsien (15 %) DCIS. Darüber hinaus ergaben sich 141 (5 %) atypisch duktales Hyperplasien, wobei sich die Diagnose bei 32 Frauen postoperativ in „Karzinom“ änderte. Der PPV der stereotaktischen

Vakuumbiopsie (22 %) ist also in dieser Multicenterstudie in etwa mit dem der MR-Vakuumbiopsie vergleichbar. Die diesbezüglichen Ergebnisse für Folgeuntersuchungen im nationalen Mammographie-Screening zeigen für die stereotaktische Vakuumbiopsie bei Vorliegen von Mikroverkalkungen im Mammogramm inzwischen einen höheren Wert (47 %) (Deutsches Mammographie-Screening-Programm 2017).

Die zentrale Aufgabe der präsentierten Studie betraf die Klärung der Frage, welche Größe ein maligner Tumor der Brust bei primär unauffälligem Befund und konsequentem Einsatz der Mamma-MRT in Intervallen unter 24 Monaten erreichen kann. Im Detail ging es um die Klärung, mit welcher Zuverlässigkeit das Mammakarzinom in einem entsprechenden Konzept in einem prognostisch günstigen Stadium (pTis, pT1a, pT1b) detektiert werden kann. Besonderes Augenmerk wurde dabei auf die kleinen invasiven Karzinome gerichtet, da diese bei fehlender Detektion und Behandlung unbestritten zum Tode führen. Für intraduktale Karzinome gilt diese Formulierung nur in bedingter Weise, da beispielsweise nur ein geringer Anteil der low-grade DCIS während der Lebenszeit in invasive Karzinome übergeht.

Für Karzinome in den Tumorstadien pT1a und pT1b reiht sich der in der hier vorgelegten Studie ermittelte Anteil an der Gesamtanzahl detektierter invasiver Karzinome mit 73 % in die Angaben aus der Literatur ein. In Folgerunden der Mamma-MRT konnten in der EVA-Studie 63 %, bei Riedl et al. 62 % und in der Studie am Normalrisikokollektiv von Kuhl et al. 82 % aller Karzinome in diesen Stadien diagnostiziert werden (Kuhl et al. 2010; Riedl et al. 2015; Kuhl et al. 2017). Deutlich ungünstiger fallen die Ergebnisse für die Mammographie aus. Die Mammographie weist im Rahmen von Screening-Programmen in diesem Kontext eine Quote von 35 % auf (Deutsches Mammographie-Screening-Programm 2017).

Im Gegensatz hierzu kommt es bei konsequentem Einsatz der Mamma-MRT in definierten Intervallen unter zwei Jahren nur sehr selten zu einer Diagnosestellung von Karzinomen im Stadium pT2. In der hier präsentierten Studie betraf dies beispielweise nur 1 % der invasiven Karzinome bei Diagnosestellung. In der EVA-Studie lag diese Quote bei 6 % und bei Riedl et al. bei 8 % (Kuhl et al. 2010; Riedl et al. 2015). In der Normalrisikostudie von Kuhl et al. (2017) waren es 9 %. Hierzu sei angemerkt, dass dies in der eigenen Studie, aber auch in der EVA-Studie und in der Studie von Kuhl et al. jeweils nur eine Patientin mit pT2-Karzinom betraf und die unterschiedlichen Prozentangaben nur der jeweiligen Gesamtanzahl der untersuchten Tumoren geschuldet ist.

Im nationalen Mammographiescreening betrug die Quote der Karzinome im Stadium pT2 oder höher 24 % der invasiven Karzinome (Deutsches Mammographie-Screening-Programm 2017). Von den circa 30 % Intervallkarzinomen, die im deutschen Mammographiescreening zusätzlich auftreten - die in den zitierten Studien zum Screening mit der Mamma-MRT fast nie auftraten - werden wiederum 44 % mindestens im Stadium pT2 diagnostiziert (Heidinger et al. 2012). Dies mag neben der Mammographie-Screening-Programm-Teilnahmequote (2015: 52 %) eine Erklärung dafür sein, dass die Quote der Karzinome, die bereits im Stadium T1 diagnostiziert werden konnten bei Frauen im Screeningalter (50 bis

69 Jahre) in Deutschland 2013-2014 bei lediglich 63 % lag (Deutsches Mammographie-Screening-Programm 2017; Krebs in Deutschland 2017).

Von großem Interesse ist die Klärung der Frage, welche invasiven Mammakarzinome trotz eines MR-Intervalls von zwölf bis 24 Monaten eine Größenordnung von 10-12 mm überschreiten. In der präsentierten Studie betraf dies von den insgesamt 79 invasiven Karzinomen acht Tumoren, die letztendlich zwei charakteristische Eigenschaften aufwiesen:

Zum einen betraf es vier invasiv-duktales Karzinome, die ein hohes Grading (G3) aufwiesen. Eines dieser vier Karzinome wies den St-Gallen (2013)-Luminal Typ B auf, zwei Tumore waren triple negativ und ein Tumor hiervon war vom HER2 Typ. Die Quote an triple negativen Tumoren unter allen invasiven Karzinomen war bei diesen vier Karzinomen mit 50 % höher als in der Gesamtheit mit 14 % (11 von 79).

Diese tendenziell eher schnell und aggressiv wachsenden Karzinome sind im Einzelfall offensichtlich in der Lage, innerhalb von zwölf bis 24 Monaten von einer Größe unterhalb der Nachweisgrenze bis auf eine Größe von 12 mm und mehr zu wachsen. Die lineare Approximation der Wachstumsrate zeigt in Übereinstimmung hiermit einen fast doppelt so hohen Wert für invasive G3-Karzinome (0,80 mm/Monat) im Vergleich zu den invasiven G1 Tumoren (0,49 mm/Monat). Hieraus lässt sich schlussfolgern, dass einige G3-Karzinome trotz relativ engmaschiger Untersuchungsintervalle (z. B. ein Jahr) zu einer Größe proliferieren können, die die Kriterien eines prognostisch günstigen Karzinoms überschreitet. Da diese G3-Karzinome als triple negative Malignome gehäuft bei BRCA-Gen-trägerinnen auftreten, führt dies zu der Überlegung, ob entsprechend definierte Risikogruppen möglicherweise in Intervallen von sechs Monaten anstatt der bisher empfohlenen zwölf Monate überwacht werden sollten (Guindalini et al. 2018; Kuhl und Schrading 2019). Diese Empfehlung wird seit vielen Jahren in den Fachgremien diskutiert und weiterhin uneinheitlich bewertet.

Zum anderen zeigten insbesondere einzelne invasiv-lobuläre Mammakarzinome eine Ausdehnung von bis zu 22 mm trotz eines Untersuchungsintervalls von zwölf bis 24 Monaten. Der Grund hierfür ist in erster Linie in der besonderen Wuchsform dieser Tumorentität zu sehen. Durch das gänsemarschartige Ausbreitungsmuster erreichen lobuläre Karzinome nach metrischen Kriterien eine große Ausdehnung (in mm), obwohl die sog. Tumorzell-Last eher gering ist. Im Gegensatz zum IDC, bei dem das gesamte in Millimeter angegebene Volumen tumorzellgefüllt ist, weist das ILC innerhalb des gemessenen Tumorausdehnung zum Teil erhebliche nicht-tumorbefallene Areale auf. In der Befundterminologie des MRT wird diesem Phänomen letztendlich durch den Begriff der „Non-mass-like lesion“, also einer Wuchsform ohne raumfordernden Charakter, Rechnung getragen. Somit spiegelt die Metrik des invasiv-lobulären Karzinoms im Einzelfall nicht das biologisch relevante Tumorstadium wider, da eine zu hohe Tumorzell-Last suggeriert wird. Dies war allerdings nicht Gegenstand der präsentierten Studie. Zukünftige Arbeiten könnten allerdings klären, inwieweit die Angabe des maximalen Durchmessers einer Tumorentität mit deren

eigentlicher Tumorzell>Last korreliert und wie sinnvoll metrische Angaben zum Tumorstadium beim invasiv-lobulären Karzinomen sind.

Der nach der Größe zweitwichtigste beeinflussbare prognoserelevante Parameter eines invasiven Karzinoms ist der Lymphknotenbefall. In diesem Zusammenhang ist zu beachten, dass der lymphonoduläre Status in vielen Studien auf die Gesamtzahl an Karzinomen bezogen wird. Sinnhafterweise sollte sich dies allerdings – wie in der präsentierten Studie – ausschließlich auf die invasiven Karzinome beziehen. Eine Lymphadenektomie bei größerer DCIS-Ausdehnung zielt hingegen mehr auf die Klärung der Frage ab, ob tatsächlich ein reines intraduktales Geschehen oder aber okkulte invasive Tumoranteile vorliegen. In der hier vorgelegten Studie lag die Quote an invasiven Karzinomen ohne Nachweis einer assoziierten lokoregionären Lymphknotenmetastasierung bei (96 %). Drei von 79 invasiven Karzinomen hatten in lokale Lymphknoten gestreut, darunter ein pN1a, ein pN2a und ein pNmi.

Ein wichtiger Grund für diese sehr geringe Quote nodal-positiver invasiver Karzinome ist der Tatsache geschuldet, dass in dieser Studie keine Prävalenzrunde berücksichtigt wurde. Die RIEDL-Studie (2015) ließ ebenfalls eine isolierte Betrachtung der Folgerunden zu, wobei ähnliche Ergebnisse wie in der präsentierten Studie erhoben werden konnten. So wies die Wiener Arbeitsgruppe in den Folgerunden mit 93 % mehr nodal-negative invasive Karzinome nach als in der Gesamtbetrachtung unter Einbeziehung der Prävalenzrunde (88 %) (Riedl et al. 2015). Selbiger Effekt zeigt sich auch in der EVA-Studie, in der 75 % der invasiven Karzinome in der Prävalenzrunde und 88 % der invasiven Karzinome in Folgerunden nicht in die Lymphknoten gestreut hatten (Kuhl et al. 2010). Die nicht zwischen Prävalenz und Inzidenzrunde trennende HIBCRT-1-Studie zeigte konsequenterweise eine niedrigere Rate metastasenfrier Lymphknoten (zwischen 64 und 75 %) (Sardanelli et al. 2011).

Die präsentierten Ergebnisse zum Lymphknotenstatus decken sich nicht nur mit Untersuchungen an Hochrisiko-Kollektiven, sondern auch mit den Ergebnissen der Untersuchung von Kuhl et al. (2017) an Frauen mit normalem Lebenszeitrisko. In den Folgerunden dieser Studie waren jeweils mehr als neun von zehn Karzinomen (93 %) bei Diagnosestellung frei von Lymphknotenmetastasen. Ungünstiger fallen die Quoten nodal-negativer invasiver Karzinome bei Einsatz der Mammographie im Rahmen der Brustkrebsfrüherkennung aus. So werden im Rahmen des nationalen Mammographie-Screenings 75 % der invasiven Karzinome ohne Lymphknotenbefall diagnostiziert (Deutsches Mammographie-Screening-Programm 2017).

Zusammenfassend kann gefolgert werden, dass der Einsatz der Mamma-MRT im Rahmen der Früherkennung des Mammakarzinoms unter rein medizinischen Gesichtspunkten der Mammographie im Hinblick auf Sensitivität, Größe der gefundenen Karzinome sowie lokoregionärem Lymphknotenstatus überlegen ist. Dies gilt für invasive Karzinome, aber auch für intraduktales Tumorformen und hier insbesondere für das klinisch relevante high-grade

DCIS. Verbunden hiermit ist eine Senkung der Intervallkarzinome auf eine Größenordnung um 2 %, während diese Rate in einem Mammographie-Screening um 30 % liegt (Heidinger et al. 2012). Mit der gebotenen Vorsicht lassen die in dieser Studie erhobenen Ergebnisse die Überlegung zu, ob nicht der konsequente Einsatz einer qualitätsgesicherten hochauflösenden Mamma-MRT in Intervallen von ein bis zwei Jahren zu einer weiteren Reduktion der Mortalität an Brustkrebs führt. Bei einer durchschnittlich detektierten Tumorgröße von 9 mm und lediglich 4 % nodal-positiven invasiven Karzinome kann berechtigterweise davon ausgegangen werden, dass hieraus eine exzellente Langzeit-Überlebensprognose mit einer anzunehmenden Mortalitätsrate von unter 5 % resultiert. Die Studie zeigt aber auch, dass die besonders aggressiven Formen des Mammakarzinoms (G3, triple-negativ) auch bei konsequentem engmaschigem Einsatz der Mamma-MRT nur teilweise in einem prognostisch günstigen Stadium zu detektieren sind.

Wenngleich also die Einführung einer flächendeckenden Brustkrebs-Früherkennung mit der Mamma-MRT aus rein medizinischen Gesichtspunkten sinnvoll und effektiv erscheint, zumal es ohne den Einsatz ionisierender Strahlung auskommt, so müssen doch auch die derzeit vorliegenden Limitationen für ein solches „MR-Screening“ gesehen werden: Wesentliche Aspekte, die einem flächendeckenden Einsatz der Mamma-MRT im Rahmen der Brustkrebsfrüherkennung im Wege stehen, sind die vergleichsweise hohen Untersuchungskosten, die limitierte Anzahl an Untersuchungsgeräten, die noch immer nicht vorhandene angemessene Qualitätssicherung und nicht zuletzt die weiterhin eher geringe Anzahl an Untersuchern mit adäquater Expertise.

Mit Blick auf die aktuelle Gebührenordnung für Ärzte (GOÄ) belaufen sich die Kosten für eine Mamma-MRT bei Berücksichtigung des 1-fachen GOÄ-Satz auf etwa 291,44 €⁷ zuzüglich der Materialkosten, wobei insbesondere das Kontrastmittel mit 100 bis 150 € zu Buche schlägt (Bundesamt für Justiz). Hieraus resultiert ein durchschnittlicher Gesamtbetrag, der mehr als 10x höher liegt als der einer 2-Ebenen-Mammographie (ca. 30 €)⁸. Von Relevanz sind auch zusätzliche Kosten, die aus falsch-positiven Befunden resultieren, da die leitliniengemäße Abklärung entsprechender Befunde in Form einer MR-gesteuerten Vakuumbiopsie mit ca. 1.000 € anzusetzen ist.

Diesen Kosten gegenüber steht die Ersparnis, die entsteht, wenn ein Karzinom im früheren Stadium gefunden und dadurch schonender und kostengünstiger therapiert werden kann, als es in einem späteren Stadium der Fall wäre. Hierunter können die Kosten für eine Chemotherapie im Einzelfall ebenso subsummiert werden wie Kosten durch z. B. verhinderten Arbeitskraftverlust im palliativen Therapiesetting. Letztendlich wäre es Aufgabe geeigneter

⁷ Die Abrechnung der Ziffer 5721 (Magnetresonanztomographie der Mamma(e)) ergibt einen Punktwert von 4000 multipliziert mit dem aktuellen Punktwert 5,82873 Cent/Punkt ergeben sich 233,15 €. Zusätzlich Punktziffer 5731 Ergänzende Serie(n) zu den Leistungen nach den Nummern 5700 bis 5730 (z. B. nach Kontrastmitteleinbringung, Darstellung von Arterien als MR-Angiographie) mit einem Punktwert 1000 multipliziert mit 5,82873 Cent/Punkt ergibt 58,29 €. Somit ergibt sich 291,44 €.

⁸ Entsprechend der Kennziffer 5266 GOÄ, die mit 450 Punkten bzw. 26,30 € bewertet wird.

Ökonomen, diesbezüglich unter Berücksichtigung sämtlicher relevanter Faktoren eine Kalkulation der Kosten auf der Plus- aber auch auf der Minusseite zu erstellen. Dieser Aspekt betraf allerdings nicht die Zielsetzung dieser Studie.

Ein Ansatz zur Senkung der Kosten für die Mamma-MRT betrifft die Optimierung der Untersuchungsabläufe. Erste entsprechende Ansätze wurden von Fischer et al. (2012) präsentiert. Sie konzipierten ein MR-Gerät, das über mehrere Untersuchungstische zur Vermeidung der üblichen Leerstände beim Patientenwechsel zwischen zwei Untersuchungen verfügt. Darüber hinaus wiesen sie bereits 2012 darauf hin, dass die diagnoseweisende Information der Mamma-MRT innerhalb der ersten sechs Messminuten erzielt wird, sodass drastisch verkürzte „First-Pass-Messungen“ zur Kostenreduktion sinnvoll erscheinen. Bei gleichzeitig möglicher realistischer Preisreduktion des Kontrastmittels lassen sich in der Zusammenschau aller Innovationen die Kosten einer Brust-MRT-Untersuchung auf circa 250 € reduzieren. Dies entspräche – bei Einsatz der Mamma-MRT in Intervallen von zwei Jahren – einem Kostenbeitrag von zehn Euro pro Monat pro Frau (Fischer et al. 2012).

In der Folgezeit wurde der Gedanke der verkürzten Untersuchungsprotokolle (sog. *Abbreviated Protocols*) von verschiedenen anderen Arbeitsgruppen aufgegriffen (Kuhl et al. 2014; Grimm et al. 2015; Mango et al. 2015; Harvey et al. 2016; Heacock et al. 2016; Moschetta et al. 2016). Kuhl et al. (2014) haben beispielsweise gezeigt, dass sich MRT-Screenings auch mit einem auf drei Minuten verkürzten Protokoll durchführen lässt, ohne dass Sensitivität, Spezifität, NPV oder PPV statistisch signifikant beeinflusst werden. Mit einer Befundungszeit von unter drei Sekunden erreichten in ihrer Studie geschulte Radiologen anhand einer MIP-Aufnahme einen negativen prädiktiven Wert von 99,8 % (Kuhl et al. 2014). Mango et al. (2015) dokumentierten ihrerseits eine Sensitivität von 93 % für ein eigenes *abbreviated protocol*, das bei durchschnittlich 44s Interpretationszeit und einer Gesamt-Untersuchungszeit von zehn bis 15 Minuten auf Basis der *maximum intensity projection* (MIP) Aufnahme durchgeführt wird. Chhor und Mercado (2017) sind der Ansicht, dass diese Protokolle in naher Zukunft der Standard der Brustkrebsfrüherkennung werden können. Dies versucht Kuhl (2018) in einer seit November 2016 laufenden internationalen multi-zentrischen Studie zu überprüfen, bei der die teilnehmenden Radiologen zusätzlich zu herkömmlichen Mammographieaufnahmen ihre eigenen *abbreviated protocols* einsetzen (dabei muss die MR-Akquisitionszeit unter zehn Minuten liegen). Damit soll die Tragfähigkeit der verkürzten Untersuchungen als Methode zur Früherkennung bei Frauen mit dichten Brüsten getestet werden (Kuhl 2018).

Ein weiteres Problem in der flächendeckenden Nutzung der MRT zur Brustkrebsfrüherkennung betrifft die noch immer nicht vorhandene angemessene Qualitätssicherung. Es gibt zwar orientierende Empfehlungen zur Durchführung der Mamma-MRT (Mann et al. 2008; Breast Imaging Working Group of the German Radiological Society 2014). Dennoch fehlt es weiterhin an einer fundierten Qualitätssicherung, die idealerweise auch eine Zertifizierung der untersuchenden Ärzte auf unterschiedlichen Experten-Leveln beinhaltet.

Weiterhin ungeklärt bleibt die Frage nach der gesundheitlichen Unbedenklichkeit von gadoliniumbasierten Kontrastmitteln (GBCA). Generell gelten gadoliniumhaltige Kontrastmittel als sehr nebenwirkungsarm. Allerdings können sie sich mit unklarer biologischer Folge in definierten Arealen des Gehirns wie beispielsweise Teilen der Basalganglienschleife und dem Kleinhirnstiel ablagern (Zhang Y et al. 2017).

Allgemeine Nebenwirkungen während des Einsatzes von gadoliniumbasierten Kontrastmitteln sind sehr selten. Die potentiell wichtigsten Risiken des Kontrastmittels sind die allergische Reaktion und die systemische nephrogene Sklerose (Kanal et al. 2007; Hao et al. 2012). Eine Meta-Analyse aus 2018 zeigte, dass es innerhalb der Gruppe der GBCAs deutliche Unterschiede hinsichtlich des Auftretens allergischer Reaktionen gibt. Auf alle GBCAs gemittelt zeigen bei 10.000 Injektionen circa 9,2 Patientinnen mittlere und 0,52 Patientinnen schwere Reaktionen vom Sofort-Typ. Lineare nichtionische GBCAs weisen dabei das geringste allergische Potential auf (Behzadi et al. 2018).

Das Auftreten der systemischen nephrogenen Sklerose wurde bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz in einigen Studien mit der vorherigen Applikation des Kontrastmittels Omniscan in Verbindung gebracht (Kanal et al. 2007). Dieses Problem tritt bei makrozyklischen GBCAs praktisch nicht auf. Hier wird das ohnehin geringe Risiko einer systemischen nephrogenen Sklerose nochmals weitaus geringer eingeschätzt (Davenport et al. 2015).

Gadolinium-Ablagerungen sind allerdings nach der mehrfachen Applikation linearer GBCAs (erste Kontrastmittel-Generation) im MRT definierter Hirnstrukturen nachweisbar (Zhang Y et al. 2017). Konsekutiv wurden die linearen Präparate vom Markt genommen und es kommen inzwischen ausschließlich makrozyklische Kontrastmittel zum Einsatz, bei denen derartige Ablagerungen deutlich weniger wahrscheinlich sind. Momentan sind weder biologische noch klinische Effekte der Ablagerungen bekannt (Pullicino et al. 2018).

5 Zusammenfassung

Innerhalb dieser Studie wurden die Ergebnisse von 8.975 Mamma-MR-Untersuchungen ausgewertet, die im Zeitraum zwischen dem 01.06.2003 und dem 01.05.2016 bei 2.333 Frauen angefertigt wurden. Hierbei handelte es sich um 2.333 Primäruntersuchungen, die ausnahmslos einen Befund der Kategorie BIRADS 1, 2 oder 3 aufwiesen, und 6.642 Folge-MRT-Untersuchungen bei asymptomatischen Frauen. Die Anzahl der MRT-Folgeuntersuchungen schwankte zwischen 1 und 17 und betrug durchschnittlich 2,85 Folge-MRT pro Frau.

Das individuelle Lebenszeitrisko der untersuchten Frauen für die Entstehung von Brustkrebs war uneinheitlich. Das Kollektiv wies 42 % Frauen mit einem normalen, 30 % Frauen mit einem moderat erhöhten und 3 % mit einem definierten Hochrisikoprofil auf. Die restlichen 25 % waren Patientinnen im Rahmen der Nachsorge nach stattgehabter BET oder Mastektomie wegen Brustkrebs. Das durchschnittliche Alter der Frauen betrug 53 Jahre.

Die 6.642 Folgeuntersuchungen ergaben in 95,6 % der Fälle einen unauffälligen oder gutartigen Befund der Kategorie MR-BIRADS 1,2 oder 3. In 4,4 % der Fälle ergab sich ein Befund der MR-Kategorie MR-BIRADS 4 oder 5. Die in dieser Gruppe durchgeführten 292 perkutanen Biopsien ergaben histologisch 153 gutartige Befunde (52,4 %), 24 B3-Befunde „mit unklarem biologischem Potential“ (8,2 %) und 115 bösartige Befunde (39,4 %). Die 115 bösartigen Befunde wiederum teilten sich auf in 36 DCIS (G1: 11; G2: 16; G3: 9) und 79 invasive Karzinome (G1: 14; G2: 45; G3: 20). Hinsichtlich der verschiedenen Tumorentitäten fanden sich 61 IDC, 11 ILC, 6 TC und 1 MC. Die durchschnittliche Tumorgroße der invasiven Karzinome betrug 9 mm, wobei ILC mit 12,5 mm die höchsten und TC mit 5,5 mm die geringsten Werte aufwies. Das häufigste Karzinom (IDC) war durchschnittlich 8,7 mm groß. Mit Blick auf das postoperative pT-Stadium fanden sich in 73,4 % pT1a und pT1b-Stadien. 98,7 % der detektierten invasiven Karzinome waren kleiner oder gleich 20 mm. Mit Blick auf den pN-Status waren 95,9 % von den invasiven Karzinomen nodalnegativ.

Über alle Risikogruppen betrachtet zeigte die Mamma-MRT einen PPV von 39,4 % (moderates Risiko: 33,3 %; Hochrisiko 44,9 %). Der PPV war in der Gruppe der jüngeren Frauen (< 50 Jahre) mit 29,5 % niedriger als bei den älteren Frauen über 50 Jahre (47,5 %).

Für das Kollektiv der histologisch gesicherten Mammakarzinome lagen in fast allen Fällen mammographische und in allen Fällen sonographische Untersuchungsergebnisse vor. Die Kombination aus Mammographie und Sonographie zeigte in 35,3 % der DCIS und in 50,7 % der invasiven Karzinome ein bildgebendes Korrelat. Von allen malignen Tumoren wurden in der Kombination aus Mammographie und Ultraschall 45,9 % der Befunde detektiert. Hierbei erwies sich in der Betrachtung der einzelnen Methoden die Sonographie der Mammographie überlegen. Limitierend sei allerdings angemerkt, dass die Frauen in dem untersuchten

Kollektiv insgesamt eine sehr hohe mammographische Dichte aufwiesen (ACR-Dichtestufe im Mittel: 3,4), wodurch die Aussagekraft der Mammographie drastisch reduziert wird.

Im Studienzeitraum traten zwei Intervallkarzinome auf, die jeweils einen Durchmesser von 8 mm aufwiesen. Dies entspricht einer Intervallkarzinomrate von 1,7 %. Im gesamten Kollektiv der ausgewerteten Frauen fanden sich insgesamt zwei Frauen, bei denen ein DCIS aufgrund suspekter Mikroverkalkungen in der Röntgenmammographie nachgewiesen wurde und bei denen sich in der Mamma-MRT kein korrespondierendes Enhancement zeigte. In beiden Fällen lag folglich ein in der MRT okkultes DCIS vor. MR-okkulte invasive Karzinome fanden sich im Kollektiv nicht.

Unter rein medizinischen Aspekten legen die präsentierten Untersuchungsergebnisse nahe, bei Frauen mit hoher parenchymaler Gewebedichte (ACR 3 und 4) im Rahmen der Früherkennung statt der Kombination von Mammographie und Sonographie eine hochaufgelöste und qualitätsgesicherte Mamma-MRT durchzuführen. Hierdurch wird die Anzahl der detektierten Mammakarzinome verdoppelt, wobei insbesondere DCIS und kleinere invasive Karzinome früher entdeckt werden. Zudem bietet der fehlende Einsatz ionisierender Strahlung einen besonderen Reiz im Rahmen der Früherkennung von Brustkrebs bei per se gesunden Frauen.

Zum gegenwärtigen Zeitpunkt muss der Einsatz der Mamma-MRT im denkbaren Rahmen einer flächendeckenden Brustkrebsfrüherkennung allerdings (noch) mit gebotener Vorsicht betrachtet werden. Limitationen stellen derzeit eine fehlende effektive Qualitätssicherung, eine nicht ausreichende Verfügbarkeit an Untersuchungssystemen und eine nicht ausreichende Anzahl an auswertenden Ärzten mit adäquater Expertise auf dem Gebiet der Mamma-MRT dar. Nicht komplett geklärt ist zudem der Langzeiteffekt gadoliniumhaltiger Kontrastmittel. Mit Blick auf die Folgekosten in der Behandlung fortgeschrittener Mammakarzinome und die Option moderner MR-Untersuchungs-Protokolle (Stichwort: First pass, Messzeit unter zehn Minuten) kommt den vordergründig sehr hoch erscheinenden Kosten hingegen mutmaßlich eine eher untergeordnete Bedeutung zu.

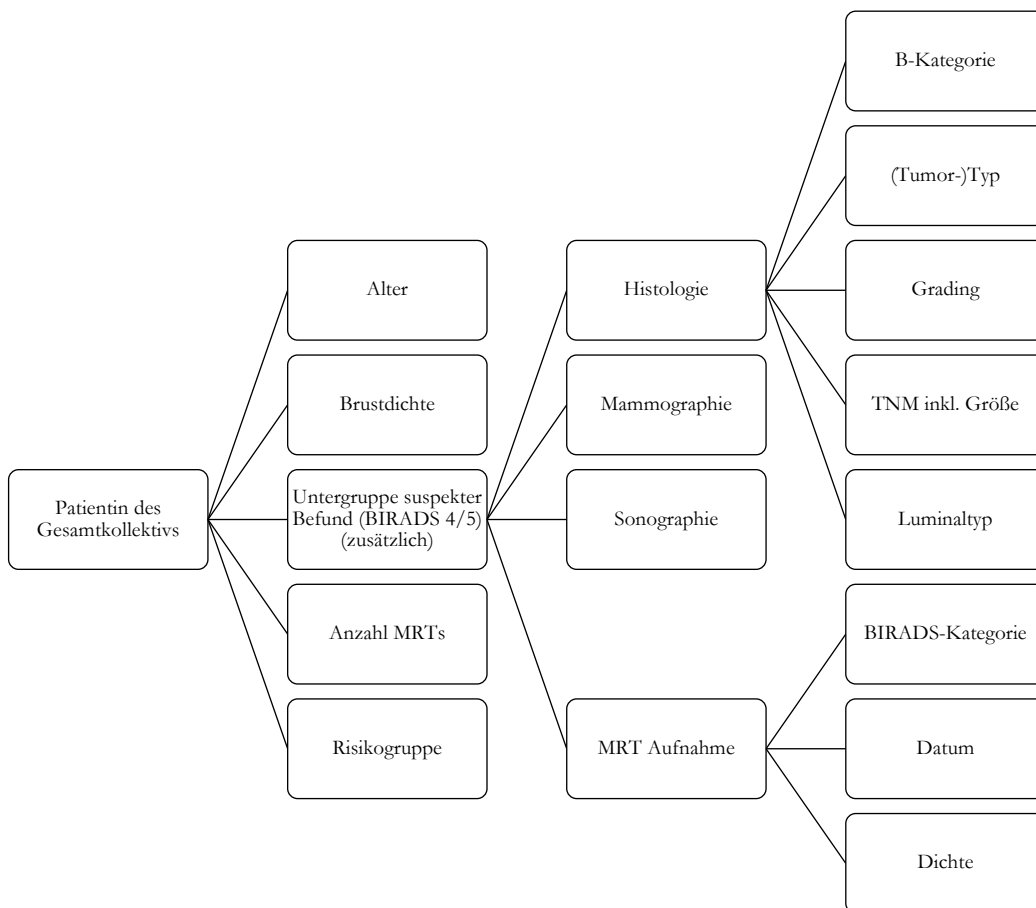
6 Anhang

Anhang – Abbildungsverzeichnis

Anhang - Abb. 1: Im Rahmen der Studie erhobene Daten	104
Anhang - Abb. 2: Beispiel 1	107
Anhang - Abb. 3: Beispiel 2	108
Anhang - Abb. 4: Beispiel 3	109
Anhang - Abb. 5: Beispiel 4	109
Anhang - Abb. 6: Beispiel 5	110
Anhang - Abb. 7: Beispiel 6	111

Anhang – Tabellenverzeichnis

Anhang - Tab. 1: Liste der invasiven Karzinome, die sich in Größe und Intervall gleichen und sich damit in Grafiken überdecken.	104
Anhang - Tab. 2: Invasive Tumore nach Luminalstatus und Alter in Jahren.	106
Anhang - Tab. 3: Invasive Karzinome nach Luminalstatus und histologischer Entität.....	106
Anhang - Tab. 4: Sonographiebefunde bei den invasiven Karzinomen nach Tumor-Subtyp...	107
Anhang - Tab. 5: Mammographiebefunde bei den invasiven Karzinomen nach Tumor- Subtyp.	107



Anhang - Abb. 1: Im Rahmen der Studie erhobene Daten.

Anhang - Tab. 1: Liste der invasiven Karzinome, die sich in Größe und Intervall gleichen und sich damit in Grafiken überdecken

Größe in mm	Intervall in Monaten	Grading	pT-Status	Luminal-Status
5	12	2	1a	B
5	12	1	1a	B
5	15	3	1a	B
5	15	1	1a	A
7	11	1	1b	A
7	11	1	1b	A
8	6	2	1b	B
8	6	3	1b	T-
8	11	2	1b	B
8	11	2	1b	A

8	11	2	1b	B
8	11	3	1b	T-
8	12	2	1b	B
8	12	1	1b	A
8	13	2	1b	A
8	13	2	1b	A
8	21	2	1b	B
8	21	1	1b	A
8	21	1	1b	A
9	13	2	1b	A
9	13	2	1b	A
9	16	3	1b	T-
9	16	3	1b	T-
12	16	2	1c	A
12	16	3	1c	B
12	24	3	1c	T-
12	24	2	1c	B
Anzahl: 27				

„T-“ steht für Karzinome vom triple-negativen Typ.

Anhang - Tab. 2: Invasive Tumore nach Luminalstatus und Alter in Jahren

Luminalstatus	≤40 J.	41-50 J.	51-60 J.	61-70 J.	> 70 J.	Gesamt	%
Lum A	1	11	11	4	1	28	35 %
Lum B	0	10	16	12	1	39	49 %
HER	1	0	0	0	0	1	1 %
triple-negativ	2	4	2	2	1	11	14 %
Gesamt	4	25	29	18	3	79	100 %
Folge-MRT	542	2480	2222	1158	240	6642	

Die Abkürzung „Lum A“ steht hier für Luminalstatus A, „Lum B“ für Luminalstatus B, „HER“ für Karzinome von HER-Typ und „triple-negativ“ für Karzinome vom triple-negativen Typ.

Anhang - Tab. 3: Invasive Karzinome nach Luminalstatus und histologischer Entität

Typ	Luminal A	Luminal B	HER2-Typ	Triple-negativ	Gesamt
ILC	7	4	0	0	11
IDC	17	32	1	11	61
TC	3	3	0	0	6
MC	1	0	0	0	1
Gesamt	28	39	1	11	79

Tumorentitäten: invasiv-duktales Karzinom (IDC), invasiv-lobuläres Karzinom (ILC), tubuläres Karzinom (TC) und muzinöses Mammakarzinom (MC).

Anhang - Tab. 4: Sonographiebefunde der invasiven Karzinome nach Tumor-Subtyp

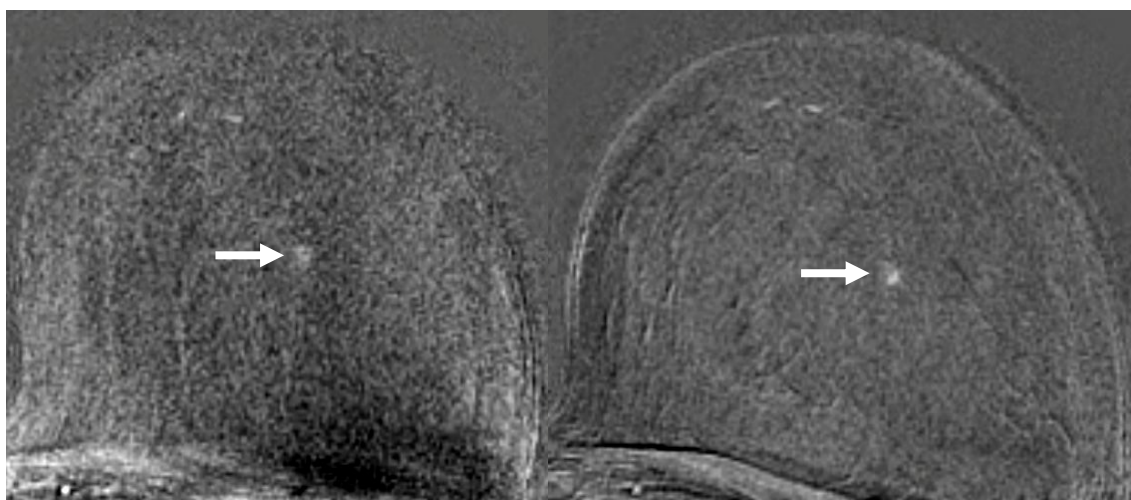
Sonographie	First-Look	Second-Look	nicht detektiert	Gesamt
ILC	4	0	7	11
IDC	24	7	30	61
TC	0	1	5	6
MC	1	0	0	1
Gesamt	29	8	42	79

Tumorentitäten: invasiv-duktales Karzinom (IDC), invasiv-lobuläres Karzinom (ILC), tubuläres Karzinom (TC) und muzinöses Mammakarzinom (MC).

Anhang - Tab. 5: Mammographiebefunde der invasiven Karzinome nach Tumor-Subtyp

Mammographie	detektiert	nicht detektiert	keine MX-Aufnahme	Gesamt
ILC	3	7	1	11
IDC	9	49	3	61
TC	0	6	0	6
MC	1	0	0	1
Gesamt	13	62	4	79

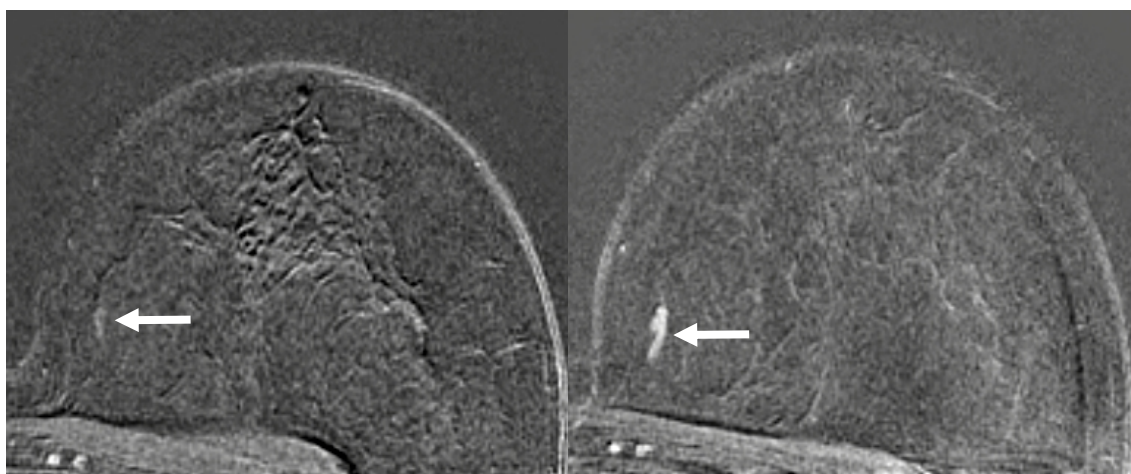
Tumorentitäten: invasiv-duktales Karzinom (IDC), invasiv-lobuläres Karzinom (ILC), tubuläres Karzinom (TC) und muzinöses Mammakarzinom (MC).



Anhang - Abb. 2. linkes Bild: Mamma-MRT-Aufnahme der linken Brust einer 65-jährigen Frau, die zuvor eine brusterhaltende Therapie (BET) der rechten Brust durchlaufen hatte. Im Subtraktionsbild zeigt sich ein diskretes Enhancement in den zentralen Anteilen der

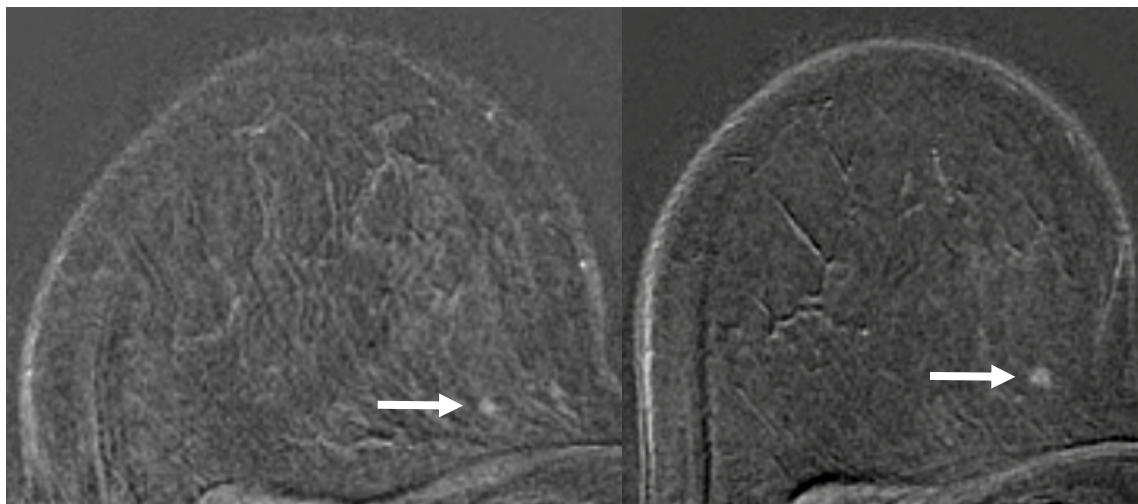
linken Brust (MR-BIRADS linke Mamma: 1). Es wurde ein Kontroll-MRT nach zwölf Monaten empfohlen.

Anhang - Abb. 2, rechtes Bild: Mamma-MRT Aufnahme 13 Monate später. Im Subtraktionsbild der linken Mamma zeigt sich eine diskrete Konsolidierung des Befundes mit Abbildung eines 3 mm Fokus (MR-BIRADS linke Mamma: 4). Es fand sich kein bildgebendes Korrelat in Mammographie oder Ultraschall. Die Befundabklärung durch eine MR-gesteuerte Vakuumbiopsie ergab die B-Kategorie B5b. Die endgültige Histologie nach der operativen Therapie lautete invasiv duktales Mammakarzinom, pT1a (3 mm), Grading 2, Luminal B, pN0.



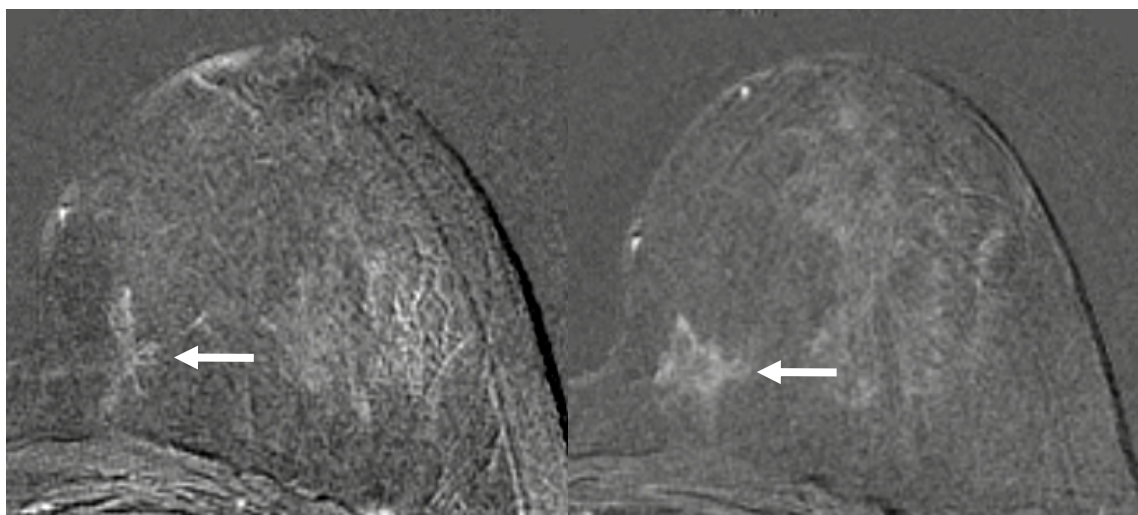
Anhang - Abb. 3, linkes Bild: Mamma-MRT-Aufnahme der linken Brust einer 65-jährigen Frau nach BET der rechten Brust. Im Subtraktionsbild ist ein allenfalls diskretes, nicht suspektes Enhancement in den inneren Anteilen der linken Brust sichtbar. Kategorie: MR-BIRADS linke Mamma 1. Es wurde eine Kontroll-MRT nach zwölf Monaten empfohlen.

Anhang - Abb. 3, rechtes Bild: Mamma-MRT-Aufnahme der linken Brust zwölf Monate später. Im Subtraktionsbild der linken Mamma stellte sich nun ein linear-verzweigendes Enhancement in den inneren Anteilen der linken Mamma dar (MR-BIRADS linke Mamma: 4). Kein bildgebendes Korrelat in Mammographie (MX-BIRADS 1) oder im Ultraschall (US-BIRADS 1). Eine Befundabklärung durch ein MR-gesteuerte Vakuumbiopsie ergab die B-Kategorie B5a. Die postoperative Histologie offenbarte ein G2-DCIS von 12 mm Größe.



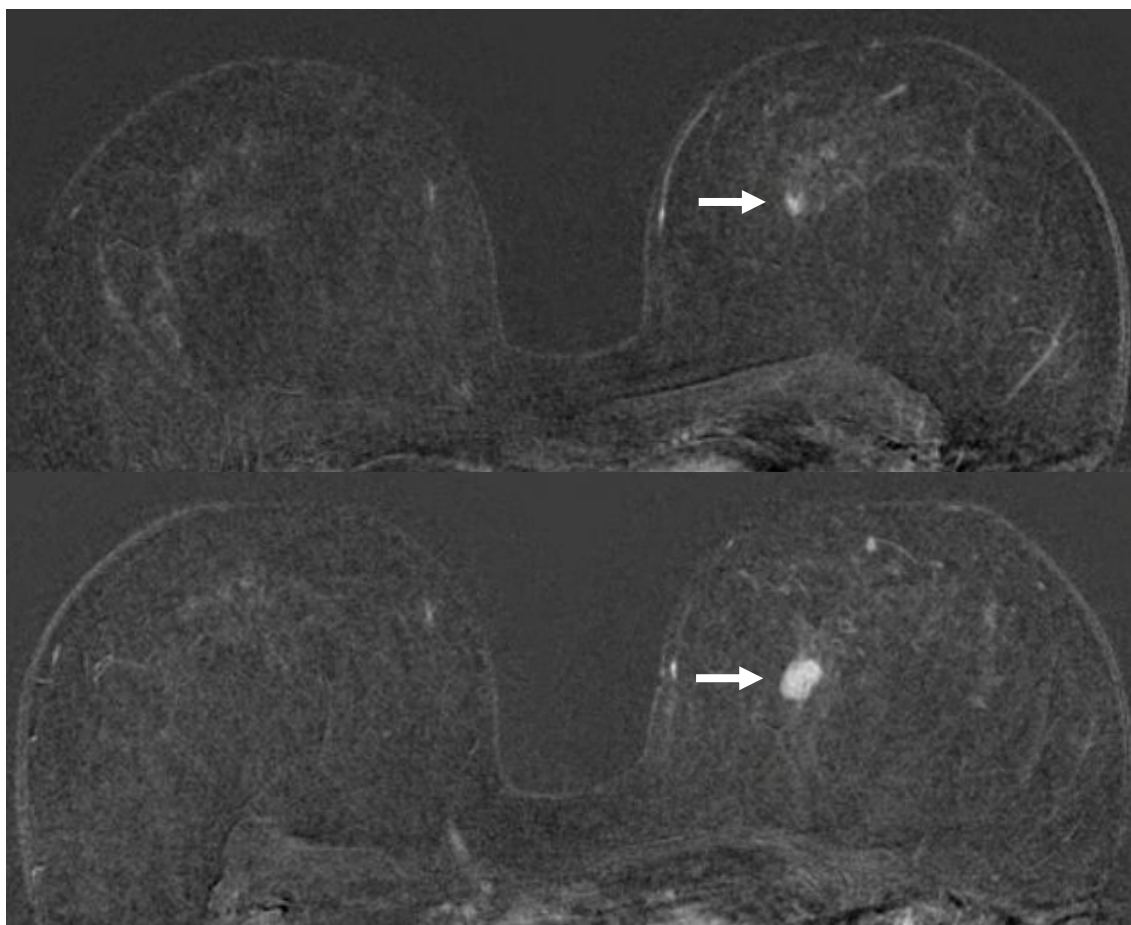
Anhang - Abb. 4, linkes Bild: Mamma-MRT-Aufnahme der rechten Brust einer 62-jährigen Frau mit normalem Lebenszeitrisko. Im Subtraktionsbild zeigt sich ein solitärer Fokus (2 mm) in den inneren Anteilen der rechten Brust (MR-BIRADS rechte Mamma: 2). Die nächste Mamma-MRT wurde nach 18 Monaten empfohlen.

Anhang - Abb. 4, rechtes Bild: Mamma-MRT-Aufnahme 24 Monate später. Im Subtraktionsbild der rechten Mamma zeigt sich eine Größenzunahme des beschriebenen Fokus im inneren Quadranten auf 4 mm (MR-BIRADS linke Mamma: 4). Hierzu gab es kein bildgebendes Korrelat in der Mammographie (MX-BIRADS 1) und ein vages Korrelat im Second-Look-Ultraschall (US-BIRADS 3). Eine probatorische US-gesteuerte Stanzbiopsie ergab die B-Kategorie B5b. Die endgültige postoperative Histologie ergab ein invasiv duktales Karzinom, pT1a (4,5 mm), Grading 2, Luminal A, pN0.



Anhang - Abb. 5, linkes Bild: MRT-Aufnahme der linken Brust einer 56-jährigen Frau mit moderat erhöhtem Lebenszeitrisko. Im Subtraktionsbild zeigt sich eine sternförmige Mehranreicherung in der Innenseite der linken Brust, die als parenchymales Enhancement gewertet wurde. Kategorie: MR-BIRADS linke Mamma 1. Eine nächste Mamma-MRT nach 18 Monaten wurde empfohlen.

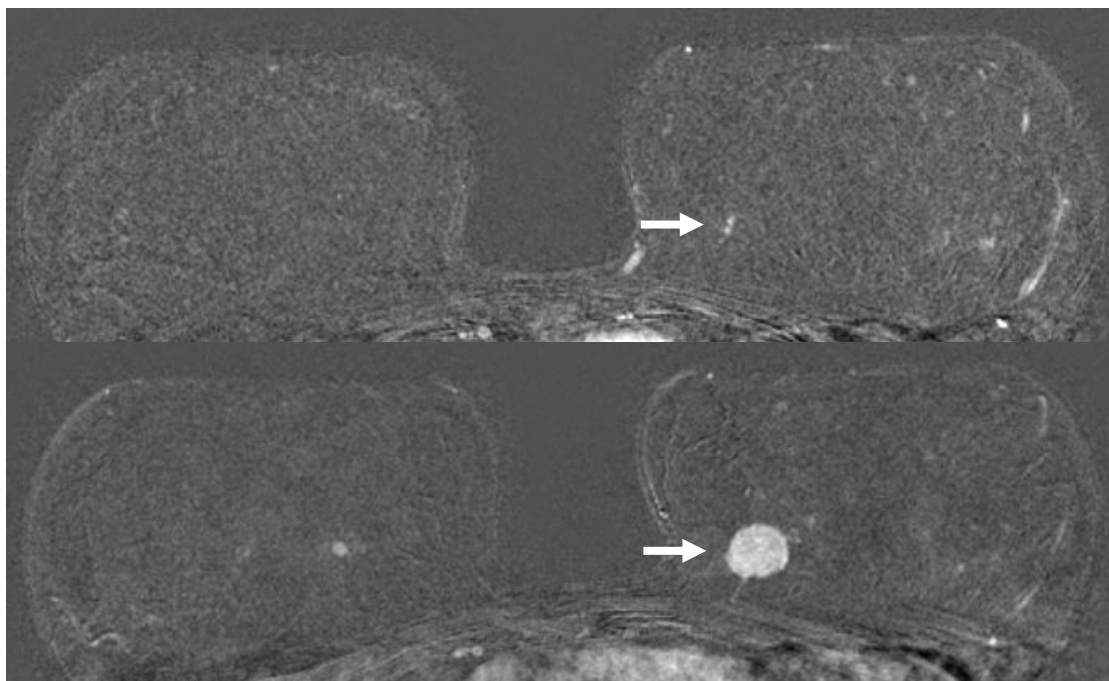
Anhang - Abb. 5, rechtes Bild: Mamma-MRT-Aufnahme der linken Brust 19 Monate später. Im Subtraktionsbild der linken Mamma zeigte sich nunmehr eine Größenzunahme der nicht-raumfordernden sternförmigen Mehranreicherung auf mehr als 20 mm (MR-BIRADS linke Mamma: 4). In der Mammographie gab es kein Korrelat (MX-BIRADS 1). Im Ultraschall zeigte sich an derselben Stelle eine Architekturstörung (US-BIRADS 4). Eine US-gesteuerte Stanzbiopsie ergab die B-Kategorie B5b. Die endgültige Histologie lautete invasiv lobuläres Karzinom, pT1c (22 mm), Grading 2, Luminal A, pN0.



Anhang - Abb. 6, oberes Bild: Mamma-MRT-Aufnahme einer 70-jährigen asymptotischen Frau mit normalem Lebenszeitrisiko. Im Subtraktionsbild zeigt sich ein solitärer Fokus von 4 mm Größe in den zentralen Anteilen der linken Brust (MR-BIRADS-Kategorie linke Mamma: 3). Die rechte Mamma weist einen Normalbefund auf (MR-BIRADS-Kategorie rechte Mamma: 1). Es wurde eine Kontroll-MRT in sechs Monaten empfohlen.

Anhang - Abb. 6, unteres Bild: Kontroll-Mamma-MRT-Aufnahme nach sieben Monaten. Im Subtraktionsbild stellt sich in den zentralen Abschnitten der linken Mamma ein Herd von 15 mm Größe durch ein gesteigertes Enhancement dar (MR-BIRADS-Kategorie linke Mamma: 5). Für die rechte Brust ergibt sich erneut ein Normalbefund (MR-BIRADS-Kategorie rechte Mamma: 1). Korrespondierende Befunde ergaben sich sowohl in der Mammographie (MX-BIRADS links 4) als auch im Ultraschall (US-BIRADS links 5). Eine

US-gesteuerte Stanzbiopsie bestätigte die Malignität und eine anschließende operative Therapie offenbarte ein invasiv-duktales Karzinom, pT1c (15 mm), Grading 3, Luminal B, pN0.



Anhang - Abb. 7, oberes Bild: Mamma-MRT-Aufnahme einer 55-jährigen asymptotischen Frau mit moderat erhöhtem Risikoprofil. Im Subtraktionsbild zeigt sich ein unauffälliger Befund beidseits (MR-BIRADS Kategorie: rechte Mamma 1, linke Mamma 1). Eine nächste Mamma-MRT wurde nach 18 Monaten empfohlen. Der Pfeil markiert zwei je 1 mm kleine Foki in dem Bereich, in dem 16 Monate später ein invasives Karzinom nachgewiesen wurde.

Anhang - Abb. 7, unteres Bild: Mamma-MRT 16 Monate später. Im Subtraktionsbild offenbart sich ein 18 mm hypervaskularisierter Herd im inneren unteren Quadranten der linken Brust (MR-BIRADS linke Brust: 5). Darüber hinaus zeigt sich ein Fokus in der rechten Mamma (MR-BIRADS rechte Brust 3). Es zeigt sich ebenfalls ein auffälliger Befund links unten innen in der Mammographie (MX-BIRADS links 5) und im Ultraschall (US-BIRADS links 5). Eine US-gesteuerte Stanzbiopsie enthielt ein invasives Karzinom (B5b). Die endgültige Histologie bestätigte ein invasiv duktales Mammakarzinom, pT1c, Grading 3, Luminal B, pN0.

Über einen Zeitraum von mehr als zwei Jahren durchgeführte Kontroll-MRT der rechten Mamma zeigten keine Befundänderung des Fokus in der rechten Brust.

7 Literaturverzeichnis

Abba MC, Gong T, Lu Y, Lee J, Zhong Y, Lacunza E, Butti M, Takata Y, Gaddis S, Shen J, et al. (2015): A molecular portrait of high-grade ductal carcinoma in situ. *Cancer Res* 75, 3980–3990

Abramovici G, Mainiero MB (2011): Screening breast MR imaging: comparison of interpretation of baseline and annual follow-up studies. *Radiology* 259, 85–91

AGO Kommission Mamma. Diagnostik und Therapie von Patientinnen mit primärem und metastasiertem Brustkrebs. Zuckschwerdt, München 2017.

Abgerufen von http://www.ago-online.de/fileadmin/downloads/leitlinien/mamma/2017-03/AGO_deutsch/PDF_Gesamtdatei_deutsch/Alle%20aktuellen%20Empfehlungen_2017.pdf; abgerufen am 22.08.2017

Albert U-S (Hrsg.): Stufe-3-Leitlinie Brustkrebs-Früherkennung in Deutschland: Konzentrierte Aktion Brustkrebs-Früherkennung in Deutschland. 1. Aktualisierung 2008; Zuckschwerdt, München 2008

Albert U-S, Koller M, Wagner U, Schulz K-D (2004): Survival chances and psychological aspects of quality of life in patients with localized early stage breast cancer. *Inflamm Res* 53, 136–141

Allgood PC, Warwick J, Warren RML, Day NE, Duffy SW (2008): A case-control study of the impact of the East Anglian breast screening programme on breast cancer mortality. *Br J Cancer* 98, 206–209

Anderson WF, Rosenberg PS, Prat A, Perou CM, Sherman ME (2014): How many etiological subtypes of breast cancer: two, three, four, or more? *J Natl Cancer Inst* 106, dju165

Andersson I, Ikeda DM, Zackrisson S, Ruschin M, Svahn T, Timberg P, Tingberg A (2008): Breast tomosynthesis and digital mammography: a comparison of breast cancer visibility and BIRADS classification in a population of cancers with subtle mammographic findings. *Eur Radiol* 18, 2817–2825

Baltzer PAT, Schulz-Wendtland R (2018): Zukünftige Entwicklungen in der Brustbildgebung. *Gynäkologe* 51, 362–369

Barnes BBE, Steindorf K, Hein R, Flesch-Janys D, Chang-Claude J (2011): Population attributable risk of invasive postmenopausal breast cancer and breast cancer subtypes for modifiable and non-modifiable risk factors. *Cancer Epidemiol* 35, 345–352

Baxter N, the Canadian Task Force on Preventive Health Care (2001): Preventive health care, 2001 update: should women be routinely taught breast self-examination to screen for breast cancer? *Can Med Assoc J* 164, 1837–1846

- Behzadi AH, Zhao Y, Farooq Z, Prince MR (2018): Immediate allergic reactions to gadolinium-based contrast agents: a systematic review and meta-analysis. *Radiology* 286, 471–482
- Berg WA, Blume JD, Cormack JB, Mendelson EB, Lehrer D, Böhm-Vélez M, Pisano ED, Jong RA, Evans WP, Morton MJ, et al. (2008): Combined screening with ultrasound and mammography vs mammography alone in women at elevated risk of breast cancer. *JAMA* 299, 2151–2163
- Blanks RG, Moss SM, McGahan CE, Quinn MJ, Babb PJ (2000): Effect of NHS breast screening programme on mortality from breast cancer in England and Wales, 1990-8: comparison of observed with predicted mortality. *BMJ* 321, 665–669
- Böcker W, Kreipe H: Mamma. In: Böcker W, Denk H, Heitz PU, Höfler G, Kreipe HH, Moch H (Hrsg.): *Pathologie*. 5., vollständig überarbeitete Auflage; Elsevier, Urban & Fischer, München 2012, 811-826
- Boulton SJ (2006): Cellular functions of the BRCA tumour-suppressor proteins. *Biochem Soc Trans* 34, 633–645
- Boyd NF, Guo H, Martin LJ, Sun L, Stone J, Fishell E, Jong RA, Hislop G, Chiarelli A, Minkin S, Yaffe MJ (2007): Mammographic density and the risk and detection of breast cancer. *N Engl J Med* 356, 227–236
- Bratthauer GL, Tavassoli FA (2002): Lobular intraepithelial neoplasia: previously unexplored aspects assessed in 775 cases and their clinical implications. *Virchows Arch* 440, 134–138
- Breast Imaging Working Group of the German Radiological Society (2014): Aktualisierte Empfehlungen zur Durchführung der MRT der Mamma. *RöFo* 186, 482–483
- Brem RF, Lenihan MJ, Lieberman J, Torrente J (2015): Screening breast ultrasound: past, present, and future. *Am J Roentgenol* 204, 234–240
- Buchberger W, DeKoekkoek-Doll P, Springer P, Obrist P, Dünser M (1999): Incidental findings on sonography of the breast: clinical significance and diagnostic workup. *Am J Roentgenol* 173, 921–927
- Byrne C, Schairer C, Wolfe J, Parekh N, Salane M, Brinton LA, Hoover R, Haile R (1995): Mammographic features and breast cancer risk: effects with time, age, and menopause status. *J Natl Cancer Inst* 87, 1622–1629
- Carney PA, Miglioretti DL, Yankaskas BC, Kerlikowske K, Rosenberg R, Rutter CM, Geller BM, Abraham LA, Taplin SH, Dignan M, et al. (2003): Individual and combined effects of age, breast density, and hormone replacement therapy use on the accuracy of screening mammography. *Ann Intern Med* 138, 168

- Causer PA, Piron CA, Jong RA, Curpen BN, Luginbuhl CA, Glazier JE, Warner E, Hill K, Muldoon J, Taylor G, et al. (2006): MR imaging-guided breast localization system with medial or lateral access. *Radiology* 240, 369–379
- Chavez-MacGregor M, Mittendorf EA, Clarke CA, Lichtensztajn DY, Hunt KK, Giordano SH (2017): Incorporating tumor characteristics to the American Joint Committee on Cancer breast cancer staging system. *Oncologist* 22, 1292–1300
- Checka CM, Chun JE, Schnabel FR, Lee J, Toth H (2012): The relationship of mammographic density and age: implications for breast cancer screening. *Am J Roentgenol* 198, W292–W295
- Chen X, Lehman CD, Dee KE (2004): MRI-guided breast biopsy: clinical experience with 14-gauge stainless steel core biopsy needle. *Am J Roentgenol* 182, 1075–1080
- Chhor CM, Mercado CL (2017): Abbreviated MRI protocols: wave of the future for breast cancer screening. *Am J Roentgenol* 208, 284–289
- Davenport MS, Cohan RH, Ellis JH (2015): Contrast media controversies in 2015: imaging patients with renal impairment or risk of contrast reaction. *Am J Roentgenol* 204, 1174–1181
- Deutsches Mammographie-Screening-Programm: Jahresbericht Evaluation 2015; Kooperationsgemeinschaft Mammographie, Berlin 2017
- DKG, DGGG (2018): Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms. Leitlinienprogramm Onkologie Version 4.1. Abgerufen von https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-045OLL_S3_Mammakarzinom_2018-09.pdf; abgerufen am 15.08.2019
- Duffy SW, Tabar L, Vitak B, Warwick J (2006): Tumor size and breast cancer detection: what might be the effect of a less sensitive screening tool than mammography? *Breast J* 12, S91–S95
- Early Breast Cancer Trialists' Collaborative GR (1998): Ovarian ablation for early breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2, CD000485
- El Yousef SJ, Duchesneau RH, Alfidri RJ, Haaga JR, Bryan PJ, LiPuma JP (1984): Magnetic resonance imaging of the breast. Work in progress. *Radiology* 150, 761–766
- Ellenson LH, Lester SC: Female Genital System and Breast. In: Kumar V, Abbas AK, Aster JC, Perkins JA (Hrsg.): *Robbins basic pathology*. 10. Auflage; Elsevier, Philadelphia, 2018, 713-748
- Elston CW, Ellis IO (1991): Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. *Histopathology* 19, 403–410

- Engel, Baumert, Dirschedl, Sauer, Hölzel (2000): Wirksamkeit der Selbstuntersuchung, Palpation und Mammographie zur Früherkennung des Mammakarzinoms: Erste Ergebnisse der Feldstudie München. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 60, 155–164
- Fallenberg EM, Dromain C, Diekmann F, Engelken F, Krohn M, Singh JM, Ingold-Heppner B, Winzer KJ, Bick U, Renz DM (2014): Contrast-enhanced spectral mammography versus MRI: initial results in the detection of breast cancer and assessment of tumour size. *Eur Radiol* 24, 256–264
- Fischer U (2008): Röntgenmammographie: Herdbefunde, Verkalkungen und Architekturstörungen. *Radiologe* 48, 785–798
- Fischer U: Mammographie. In: Fischer U, Baum F (Hrsg.): *Diagnostik und Therapie des Mammakarzinoms*; Thieme, Stuttgart 2014a, 55-91
- Fischer U: Magnetresonanztomographie der Mamma. In: Fischer U, Baum F (Hrsg.): *Diagnostik und Therapie des Mammakarzinoms*; Thieme, Stuttgart 2014b, 110-125
- Fischer U, Baum F: *Moderne Mammadiagnostik*; ABW Wissenschaftsverlag, Berlin 2010
- Fischer U, Kuhl C (2013): Paradigmenwechsel in der Mammadiagnostik im Zeitalter der Mamma-MRT. *Radiol up2date* 13, 245–258
- Fischer U, Baum F (Hrsg.): *Mammadiagnostik für MTRA/RT*. Thieme, Stuttgart 2014
- Fischer U, v. Heyden D, Voshenrich R, Vieweg I, Grabbe E (1993): Signalverhalten maligner und benigner Läsionen in der dynamischen 2D-MRT der Mamma. *RöFo* 158, 287–292
- Fischer U, Rodenwaldt J, Hundertmark C, Döler W, Grabbe E (1997): MR imaging-guided biopsy and localization of the breast. *Radiologe* 37, 692–701
- Fischer U, Schwethelm L, Baum F, Luftner-Nagel S, Teubner J (2009): Aufwand, Zuverlässigkeit und histologische Ergebnisse der MR-gesteuerten Vakuumbiopsie suspekter Mammabefunde – retrospektive Auswertung von 389 Interventionen. *RöFo* 181, 774–781
- Fischer U, Korthauer A, Baum F, Luftner-Nagel S, Heyden D, Marten-Engelke K (2012): Short first-pass MRI of the breast. *Acta Radiol* 53, 267–269
- Fischer U, Luftner-Nagel S, Baum F, Marten-Engelke K, Wienbeck S (2018): The value of quality-assured magnetic resonance imaging of the breast for the early detection of breast cancer in asymptomatic women. *J Comput Assist Tomogr* 42, 1–5
- Folkman J (1990): What is the evidence that tumors are angiogenesis dependent? *J Natl Cancer Inst* 82, 4–7
- Gebührenordnung für Ärzte (GOÄ) in der Fassung der Bekanntmachung vom 9. Februar 1996 (BGBl. I S. 210), die zuletzt durch Artikel 7 des Gesetzes vom 27. Juni 2017 (BGBl. I S. 1966) geändert worden ist. Abgerufen von https://www.gesetze-im-internet.de/go__1982/GOÄ.pdf; abgerufen am 13.04.2019

GEKID, ZfKD: Krebs in Deutschland 2011/2012. 10. Ausgabe; Robert Koch-Institut, Berlin 2015

GEKID, ZfKD: Krebs in Deutschland für 2013/2014. 11. Ausgabe; Robert Koch-Institut, Berlin 2017

Giersiepen K, Haartje U, Hentschel S, Katalinic A, Kieschke J (2004): Brustkrebsregistrierung in Deutschland: Tumorstadienverteilung in der Zielgruppe für das Mammographie-Screening. *Dtsch Arztebl Int* 101, A 2117-2122

Giuliano AE, Connolly JL, Edge SB, Mittendorf EA, Rugo HS, Solin LJ, Weaver DL, Winchester DJ, Hortobagyi GN (2017): Breast cancer – major changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual: updates to the AJCC breast TNM staging system: the 8th edition. *CA Cancer J Clin* 67, 290–303

Gøtzsche PC, Jørgensen KJ (2013): Screening for breast cancer with mammography. *Cochrane Database Syst Rev* 6, CD001877

Gøtzsche PC, Hartling OJ, Nielsen M, Brodersen J, Jørgensen KJ (2009): Breast screening: the facts-or maybe not. *BMJ* 338, b86–b86

Grimm LJ, Soo MS, Yoon S, Kim C, Ghate SV, Johnson KS (2015): Abbreviated screening protocol for breast MRI. *Acad Radiol* 22, 1157–1162

Grundmann E: Tumoren. In: Grundmann E (Hrsg.): Einführung in die allgemeine Pathologie. 9. Auflage; Elsevier, Urban & Fischer, München 1994, 152-192

Guindalini RSC, Zheng Y, Abe H, Whitaker K, Yoshimatsu TF, Walsh T, Schacht D, Kulkarni K, Sheth D, Verp MS, et al. (2018): Intensive surveillance with biannual dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging downstages breast cancer in BRCA1 mutation carriers. *Clin Cancer Res* 25, 1786-1794

Güth U, Huang DJ, Huber M, Schötzau A, Wruk D, Holzgreve W, Wight E, Zanetti-Dällenbach R (2008): Tumor size and detection in breast cancer: self-examination and clinical breast examination are at their limit. *Cancer Detect Prev* 32, 224–228

Hachiya J, Seki T, Okada M, Nitatori T, Korenaga T, Furuya Y (1991): MR imaging of the breast with Gd-DTPA enhancement: comparison with mammography and ultrasonography. *Radiat Med* 9, 232–240

Hägele J, Pursche T, Barkhausen J, Schäfer F (2015): Digitale Tomosynthese der Brust. *Radiol up2date* 15, 239–258

Hao D, Ai T, Goerner F, Hu X, Runge VM, Tweedle M (2012): MRI contrast agents: basic chemistry and safety. *J Magn Reson Imaging* 36, 1060–1071

Harms SE, Flamig DP (1993): MR imaging of the breast. *J Magn Reson Imaging* 3, 277–283

- Harms SE, Flamig DP, Hesley KL, Meiches MD, Jensen RA, Evans WP, Savino DA, Wells RV (1993): MR imaging of the breast with rotating delivery of excitation off resonance: clinical experience with pathologic correlation. *Radiology* 187, 493–501
- Harvey SC, Di Carlo PA, Lee B, Obadina E, Sippo D, Mullen L (2016): An abbreviated protocol for high-risk screening breast MRI saves time and resources. *J Am Coll Radiol* 13, R74–R80
- He N, Wu Y-P, Kong Y, Lv N, Huang Z-M, Li S, Wang Y, Geng Z, Wu P-H, Wei W-D (2016): The utility of breast cone-beam computed tomography, ultrasound, and digital mammography for detecting malignant breast tumors: a prospective study with 212 patients. *Eur J Radiol* 85, 392–403
- Heacock L, Melsaether AN, Heller SL, Gao Y, Pysarenko KM, Babb JS, Kim SG, Moy L (2016): Evaluation of a known breast cancer using an abbreviated breast MRI protocol: correlation of imaging characteristics and pathology with lesion detection and conspicuity. *Eur J Radiol* 85, 815–823
- Heidinger O, Batzler W, Krieg V, Weigel S, Biesheuvel C, Heindel W, Hense H (2012): The incidence of interval cancers in the German mammography screening program—results from the population-based cancer registry in North Rhine-Westphalia. *Dtsch Arztebl Int* 109, 781–787
- Herold G (Hrsg.): *Innere Medizin 2018*; Gerd Herold (Verlag), Köln 2018
- Heywang SH, Hahn D, Schmidt H, Krischke I, Eiermann W, Bassermann R, Lissner J (1986): MR imaging of the breast using gadolinium-DTPA. *J Comput Assist Tomogr* 10, 199–204
- Hoff SR, Abrahamsen A-L, Samset JH, Vigeland E, Klepp O, Hofvind S (2012): Breast cancer: missed interval and screening-detected cancer at full-field digital mammography and screen-film mammography – results from a retrospective review. *Radiology* 264, 378–386
- Holland R, Schuurmans Stekhoven JH, Hendriks JHC., Verbeek ALM, Mravunac M (1990): Extent, distribution, and mammographic/ histological correlations of breast ductal carcinoma in situ. *Lancet* 335, 519–522
- Hortobagyi GN, Connolly JL, D’Orsi CJ, Edge SB, Mittendorf EA, Rugo HS, Solin LJ, Weaver DL, Winchester DJ, Giuliano A: Breast. In: Amin MB, Edge S, Greene F, Byrd DR, Brookland RK, Washington MK, Gershenwald JE, Compton CC, Hess KR, Sullivan DC, et al.: *AJCC Cancer Staging Manual*. 8. Auflage; Springer, New York, NY 2017, 589–638
- Humphrey LL (2002): Breast cancer screening: a summary of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 137, 347
- Hussain M, Cunnick GH (2011): Management of lobular carcinoma in-situ and atypical lobular hyperplasia of the breast—a review. *Eur J Surg Oncol* 37, 279–289

- Ikeda DM, Andersson I (1989): Ductal carcinoma in situ: atypical mammographic appearances. *Radiology* 172, 661–666
- IMPACT Working Group, Puliti D, Miccinesi G, Collina N, De Lisi V, Federico M, Ferretti S, Finarelli AC, Foca F, Mangone L, et al. (2008): Effectiveness of service screening: a case–control study to assess breast cancer mortality reduction. *Br J Cancer* 99, 423–427
- Jansen SA, Paunesku T, Fan X, Woloschak GE, Vogt S, Conzen SD, Krausz T, Newstead GM, Karczmar GS (2009): Ductal carcinoma in situ: X-ray fluorescence microscopy and dynamic contrast-enhanced MR imaging reveals gadolinium uptake within neoplastic mammary ducts in a murine model. *Radiology* 253, 399–406
- Kaiser W, Zeitler E (1986): Kernspintomographie der Mamma: Diagnose, Differentialdiagnose, Probleme und Lösungsmöglichkeiten. *RöFo* 144, 572–579
- Kaiser WA, Zeitler E (1989): MR imaging of the breast: fast imaging sequences with and without Gd-DTPA. Preliminary observations. *Radiology* 170, 681–686
- Kanal E, Barkovich AJ, Bell C, Borgstede JP, Bradley WG, Froelich JW, Gilk T, Gimbel JR, Gosbee J, Kuhni-Kaminski E, et al. (2007): ACR guidance document for safe MR practices: 2007. *Am J Roentgenol* 188, 1447–1474
- Kanbayashi C, Iwata H (2017): Current approach and future perspective for ductal carcinoma in situ of the breast. *Jpn J Clin Oncol* 47, 671–677
- Kelly KM, Dean J, Comulada WS, Lee S-J (2010): Breast cancer detection using automated whole breast ultrasound and mammography in radiographically dense breasts. *Eur Radiol* 20, 734–742
- Kettritz U, Rotter K, Schreer I, Murauer M, Schulz-Wendtland R, Peter D, Heywang-Köbrunner SH (2004): Stereotactic vacuum-assisted breast biopsy in 2874 patients: a multi-center study. *Cancer* 100, 245–251
- King V, Brooks JD, Bernstein JL, Reiner AS, Pike MC, Morris EA (2011): Background parenchymal enhancement at breast MR imaging and breast cancer risk. *Radiology* 260, 50–60
- Kolb TM, Lichy J, Newhouse JH (2002): Comparison of the performance of screening mammography, physical examination, and breast US and evaluation of factors that influence them: an analysis of 27,825 patient evaluations. *Radiology* 225, 165–175
- Kollmorgen DR, Varanasi JS, Edge SB, Carson WE (1998): Paget’s disease of the breast: a 33-year experience. *J Am Coll Surg* 187, 171–177
- Kösters JP, Gotzsche PC (2003): Regular self-examination or clinical examination for early detection of breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2003, 1465–1858

- Kothari AS, Beechey-Newman N, Hamed H, Fentiman IS, D'Arrigo C, Hanby AM, Ryder K (2002): Paget disease of the nipple: a multifocal manifestation of higher-risk disease. *Cancer* 95, 1–7
- Krebs in Deutschland 2015, siehe GEKID, ZfKD 2015
- Krebs in Deutschland 2017, siehe GEKID, ZfKD 2017
- Kuhl CK (2009): Why do purely intraductal cancers enhance on breast MR images? *Radiology* 253, 281–283
- Kuhl CK (2018): Abbreviated breast MRI for screening women with dense breast: the EA1141 trial. *Br J Radiol* 91, 20170441
- Kuhl CK, Schrading S (2019): More is more: semiannual breast MRI screening in BRCA1 mutation carriers. *Clin Cancer Res* 25, 1693-1695
- Kuhl CK, Schrading S, Bieling HB, Wardelmann E, Leutner CC, Koenig R, Kuhn W, Schild HH (2007): MRI for diagnosis of pure ductal carcinoma in situ: a prospective observational study. *Lancet* 370, 485–492
- Kuhl CK, Weigel S, Schrading S, Arand B, Bieling H, König R, Tombach B, Leutner C, Rieber-Brambs A, Nordhoff D, et al. (2010): Prospective multicenter cohort study to refine management recommendations for women at elevated familial risk of breast cancer: the EVA trial. *J Clin Oncol* 28, 1450–1457
- Kuhl CK, Schrading S, Strobel K, Schild HH, Hilgers R-D, Bieling HB (2014): Abbreviated breast magnetic resonance imaging (MRI): First postcontrast subtracted images and maximum-intensity projection – a novel approach to breast cancer screening with MRI. *J Clin Oncol* 32, 2304–2310
- Kuhl CK, Strobel K, Bieling H, Leutner C, Schild HH, Schrading S (2017): Supplemental breast MR imaging screening of women with average risk of breast cancer. *Radiology* 283, 361–370
- 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, 97–102
- Länger F, Hille-Betz U, Kreipe H (2014): Papilläre Läsionen der Mamma. *Pathologie* 35, 36–44
- Lanyi M, Neufang K (1984): Möglichkeiten und Grenzen der Differentialdiagnostik grupierter intramammärer Mikroverkalkungen. *RöFo* 141, 430–438
- Lebeau A, Kriegsmann M, Burandt E, Sinn H-P (2014): Invasive Mammakarzinome: Die aktuelle WHO-Klassifikation. *Pathologie* 35, 7–17

Lee AH, Carder P, Deb R, Howe M, Knox F, Shrimankar J, Anderson N, Cooke J, Ellis IO, Jenkins A, et al. (2016): Guidelines for non-operative diagnostic procedures and reporting in breast cancer screening. Guideline of the Non-operative Diagnosis Working Group of the UK National Coordinating Committee for Breast Pathology. Abgerufen von <https://www.rcpath.org/uploads/assets/4b16f19c-f7bd-456c-b212f557f8040f66/g150-non-op-reporting-breast-cancer-screening-feb17.pdf>; abgerufen am 24.08.2017

Lehman CD, DePeri ER, Peacock S, McDonough MD, DeMartini WB, Shook J (2005): Clinical experience with MRI-guided vacuum-assisted breast biopsy. *Am J Roentgenol* 184, 1782–1787

Lehotska V, Rauova K, Vanovcanova L (2018): Multiparametric MRI analysis of morphologico-functional features of DCIS – correlation with the grade of nuclear atypia. *Neoplasma* 65, 389–397

Leitlinie Mammakarzinom 2018, siehe DKG, DGGG (2018)

Lepenies J: Tumoren. In: Bühling KJ, Lepenies J, Witt K (Hrsg.): Intensivkurs allgemeine und spezielle Pathologie. (Klinik), 4., aktualisierte Auflage; Elsevier, Urban & Fischer, München 2008

Lieberman L, Morris EA, Dershaw DD, Thornton CM, Van Zee KJ, Tan LK (2003): fast MRI-guided vacuum-assisted breast biopsy: initial experience. *Am J Roentgenol* 181, 1283–1293

Lieberman L, Bracero N, Morris E, Thornton C, Dershaw DD (2005): MRI-guided 9-gauge vacuum-assisted breast biopsy: initial clinical experience. *Am J Roentgenol* 185, 183–193

Lloyd J, Flanagan AM (2000): Mammary and extramammary Paget's disease. *J Clin Pathol* 53, 742

Lourenco AP, Barry-Brooks M, Baird GL, Tuttle A, Mainiero MB (2015): Changes in recall type and patient treatment following implementation of screening digital breast tomosynthesis. *Radiology* 274, 337–342

Luftner-Nagel S: Breast Ultrasonography. In: Fischer U, Baum F, Luftner-Nagel S (Hrsg.): *Breast Cancer: Diagnostic Imaging and Therapeutic Guidance*; Thieme, Stuttgart ; New York 2017, 77–93

Madjar H: Kursbuch Mammasonographie: ein Lehratlas nach den Richtlinien der DEGUM und der KBV. 2. Auflage; Thieme, Stuttgart 2005

Madjar H, Ohlinger R, Mundinger A, Watermann D, Frenz J, Bader W, Schulz-Wendtland R, Degenhardt F (2006): BI-RADS analoge DEGUM Kriterien von Ultraschallbefunden der Brust - Konsensus des Arbeitskreises Mammasonographie der DEGUM. *Ultraschall Med - Eur J Ultrasound* 27, 374–379

- Mahoney MC, Gatsonis C, Hanna L, DeMartini WB, Lehman C (2012): Positive predictive value of BI-RADS MR imaging. *Radiology* 264, 51–58
- Mandelson MT, Oestreicher N, Porter PL, White D, Finder CA, Taplin SH, White E (2000): Breast density as a predictor of mammographic detection: comparison of interval- and screen-detected cancers. *J Natl Cancer Inst* 92, 1081–1087
- Mandrik O, Zielonke N, Meheus F, Severens JLH, Guha N, Herrero Acosta R, Murillo R (2019): Systematic reviews as a “lens of evidence”: determinants of benefits and harms of breast cancer screening. *Int J Cancer* 145, 994–1006
- Mango VL, Morris EA, David Dershaw D, Abramson A, Fry C, Moskowitz CS, Hughes M, Kaplan J, Jochelson MS (2015): Abbreviated protocol for breast MRI: Are multiple sequences needed for cancer detection? *Eur J Radiol* 84, 65–70
- Mann RM, Kuhl CK, Kinkel K, Boetes C (2008): Breast MRI: guidelines from the European Society of Breast Imaging. *Eur Radiol* 18, 1307–1318
- Mann RM, Kuhl CK, Moy L (2019): Contrast-enhanced MRI for breast cancer screening: breast MRI for screening. *J Magn Reson Imaging* 50, 377–390
- Mansfield P, Morris PG, Ordidge R, Coupland RE, Bishop HM, Blarney RW (1979): Carcinoma of the breast imaged by nuclear magnetic resonance (NMR). *Br J Radiol* 52, 242–243
- Marmot MG, Altman DG, Cameron DA, Dewar JA, Thompson SG, Wilcox M, The Independent UK Panel on Breast Cancer Screening (2013): The benefits and harms of breast cancer screening: an independent review. *Br J Cancer* 108, 2205–2240
- Massat NJ, Dibden A, Parmar D, Cuzick J, Sasieni PD, Duffy SW (2016): Impact of screening on breast cancer mortality: the UK program 20 years on. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 25, 455–462
- Mavaddat N, Peock S, Frost D, Ellis S, Platte R, Fineberg E, Evans DG, Izatt L, Eeles RA, Adlard J, et al. (2013): Cancer risks for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: results from prospective analysis of EMBRACE. *J Natl Cancer Inst* 105, 812–822
- Michaelson JS, Silverstein M, Wyatt J, Weber G, Moore R, Halpern E, Kopans DB, Hughes K (2002): Predicting the survival of patients with breast carcinoma using tumor size. *Cancer* 95, 713–723
- Michaelson JS, Silverstein M, Sgroi D, Cheongsiatmoy JA, Taghian A, Powell S, Hughes K, Comegno A, Tanabe KK, Smith B (2003): The effect of tumor size and lymph node status on breast carcinoma lethality. *Cancer* 98, 2133–2143
- Morris EA, Comstock CE, Lee CH, et al.: ACR BI-RADS® Magnetic Resonance Imaging. In: D’Orsi C, Sickles E, Mendelson E, Morris E, et al. (Hrsg.): ACR BI-RADS® Atlas, Breast Imaging Reporting and Data System; American College of Radiology, Reston, VA 2013

- Moschetta M, Telegrafo M, Rella L, Stabile Ianora AA, Angelelli G (2016): Abbreviated combined MR protocol: A new faster strategy for characterizing breast lesions. *Clin Breast Cancer* 16, 207–211
- Moss S (1999): 16-year mortality from breast cancer in the UK Trial of Early Detection of Breast Cancer. *Lancet* 353, 1909–1914
- Mun HS, Shin HJ, Kim HH, Cha JH, Kim H (2013): Screening-detected calcified and non-calcified ductal carcinoma in situ: Differences in the imaging and histopathological features. *Clin Radiol* 68, e27–e35
- Nelson HD, Tyne K, Naik A, Bougatsos C, Chan BK, Humphrey LL (2009): Screening for breast cancer: an update for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 151, 727–737
- Nelson HD, Zakher B, Cantor A, Fu R, Griffin J, O'Meara ES, Buist DSM, Kerlikowske K, van Ravesteyn NT, Trentham-Dietz A, et al. (2012): Risk factors for breast cancer for women aged 40 to 49 years: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 156, 635–648
- Nielsen M, Jensen J, Andersen J (1984): Precancerous and cancerous breast lesions during lifetime and at autopsy. A study of 83 women. *Cancer* 54, 612–615
- Nothacker M, Duda V, Hahn M, Warm M, Degenhardt F, Madjar H, Weinbrenner S, Albert U-S (2009): Early detection of breast cancer: benefits and risks of supplemental breast ultrasound in asymptomatic women with mammographically dense breast tissue. A systematic review. *BMC Cancer* 9, 335
- Olivotto IA, Lohrisch C, Baliski C: Breast. In: O'Sullivan B, Brierley JD, D'Cruz AK, Fey MF, Pollock R, Vermorken JB, Huang SH (Hrsg.): *UICC Manual of Clinical Oncology*; John Wiley & Sons, Oxford 2015, 221–240
- Orel SG, Rosen M, Mies C, Schnall MD (2006): MR imaging-guided 9-gauge vacuum-assisted core-needle breast biopsy: initial experience. *Radiology* 238, 54–61
- Ozanne EM, Shieh Y, Barnes J, Bouzan C, Hwang ES, Esserman LJ (2011): Characterizing the impact of 25 years of DCIS treatment. *Breast Cancer Res Treat* 129, 165–173
- Page DL, Dupont WD, Rogers LW, Landenberger M (1982): Intraductal carcinoma of the breast: Follow-up after biopsy only. *Cancer* 49, 751–758
- Page DL, Dupont WD, Rogers LW, Jensen RA, Schuyler PA (1995): Continued local recurrence of carcinoma 15-25 years after a diagnosis of low grade ductal carcinoma in situ of the breast treated only by biopsy. *Cancer* 76, 1197–1200
- Paschke R, Voigt K: Endokrines System. In: Klinker R, Pape H-C, Silbernagl S (Hrsg.): *Physiologie*. 5., komplett überarbeitete Auflage; Thieme, Stuttgart 2005, 509-559

- Perlet C, Heywang-Kobrunner SH, Heinig A, Sittek H, Casselman J, Anderson I, Taourel P (2006): Magnetic resonance-guided, vacuum-assisted breast biopsy: results from a European multicenter study of 538 lesions. *Cancer* 106, 982–990
- Peters F (2003): Gutartige Erkrankungen der Brust: Teil II: Entzündungen, Tumoren. *Gynäkologe* 36, 531–543
- Peters NHGM, Borel Rinkes IHM, Zuithoff NPA, Mali WPTM, Moons KGM, Peeters PHM (2008): Meta-analysis of MR imaging in the diagnosis of breast lesions. *Radiology* 246, 116–124
- Pierce WB, Harms SE, Flamig DP, Griffey RH, Evans WP, Hagans JE (1991): Three-dimensional gadolinium-enhanced MR imaging of the breast: pulse sequence with fat suppression and magnetization transfer contrast. Work in progress. *Radiology* 181, 757–763
- Pisano ED, Hendrick RE, Yaffe MJ, Baum JK, Acharyya S, Cormack JB, Hanna LA, Conant EF, Fajardo LL, Bassett LW, et al. (2008): Diagnostic accuracy of digital versus film mammography: exploratory analysis of selected population subgroups in DMIST. *Radiology* 246, 376–383
- Poller DN, Barth A, Slamon DJ, Silverstein MJ, Gierson ED, Coburn WJ, Waisman JR, Gamagami P, Lewinsky BS (1995): Prognostic classification of breast ductal carcinoma-in-situ. *Lancet* 345, 1154–1157
- Prionas ND, Lindfors KK, Ray S, Huang S-Y, Beckett LA, Monsky WL, Boone JM (2010): Contrast-enhanced dedicated breast CT: initial clinical experience. *Radiology* 256, 714–723
- Pullicino R, Radon M, Biswas S, Bhojak M, Das K (2018): A review of the current evidence on gadolinium deposition in the brain. *Clin Neuroradiol* 28, 159–169
- Rafferty EA, Park JM, Philpotts LE, Poplack SP, Sumkin JH, Halpern EF, Niklason LT (2013): Assessing radiologist performance using combined digital mammography and breast tomosynthesis compared with digital mammography alone: results of a multicenter, multi-reader trial. *Radiology* 266, 104–113
- Rafferty EA, Durand MA, Conant EF, Copit DS, Friedewald SM, Plecha DM, Miller DP (2016): Breast cancer screening using tomosynthesis and digital mammography in dense and nondense breasts. *JAMA* 315, 1784
- Rahbar H, Partridge SC, DeMartini WB, Gutierrez RL, Allison KH, Peacock S, Lehman CD (2012): In vivo assessment of ductal carcinoma in situ grade: a model incorporating dynamic contrast-enhanced and diffusion-weighted breast MR imaging parameters. *Radiology* 263, 374–382
- Reith W: Magnetresonanztomographie. In: Vogl TJ, Rummeny EJ, Reith W (Hrsg.): Diagnostische und Interventionelle Radiologie, 1. Auflage; Springer, Berlin 2011, 38–44

- Rhiem K, Schmutzler RK (2015): Risikofaktoren und Prävention des Mammakarzinoms. *Onkologie* 21, 202–210
- Riedl CC, Luft N, Bernhart C, Weber M, Bernathova M, Tea M-KM, Rudas M, Singer CF, Helbich TH (2015): Triple-modality screening trial for familial breast cancer underlines the importance of magnetic resonance imaging and questions the role of mammography and ultrasound regardless of patient mutation status, age, and breast density. *J Clin Oncol* 33, 1128–1135
- Ross RJ, Thompson JS, Kim K, Bailey RA (1982): Nuclear magnetic resonance imaging and evaluation of human breast tissue: preliminary clinical trials. *Radiology* 143, 195–205
- Rubens D, Totterman S, Chacko AK, Kothari K, Logan-Young W, Szumowski J, Simon JH, Zachariah E (1991): Gadopentetate dimeglumine-enhanced chemical-shift MR imaging of the breast. *Am J Roentgenol* 157, 267–270
- Rüschoff J: Pathologie benigner und maligner Brustveränderungen. In: Fischer U, Baum F (Hrsg.): *Diagnostik und Therapie des Mammakarzinoms*; Thieme, Stuttgart 2014, 23–46
- Sanders ME, Schuyler PA, Dupont WD, Page DL (2005): The natural history of low-grade ductal carcinoma in situ of the breast in women treated by biopsy only revealed over 30 years of long-term follow-up. *Cancer* 103, 2481–2484
- Sardanelli F, Podo F, Santoro F, Manoukian S, Bergonzi S, Trecate G, Vergnaghi D, Federico M, Cortesi L, Corcione S, et al. (2011): Multicenter surveillance of women at high genetic breast cancer risk using mammography, ultrasonography, and contrast-enhanced magnetic resonance imaging (the High Breast Cancer Risk Italian 1 study): final results. *Invest Radiol* 46, 94–105
- Schick F (2005): Grundlagen der Magnetresonanztomographie (MRT). *Radiologe* 45, 69–88
- Schick F (2006): Sequenzen in der MRT: Teil II. *Radiologe* 46, 803–820
- Schrading S, Kuhl CK (2008): Mammographic, US, and MR imaging phenotypes of familial breast cancer. *Radiology* 246, 58–70
- Schreer I (2015): Intensivierte Früherkennung bei Frauen mit genetischer Brustkrebsdisposition. *Onkologie* 21, 211–219
- Schwab FD, Huang DJ, Schmid SM, Schötzau A, Güth U (2015): Self-detection and clinical breast examination: Comparison of the two “classical” physical examination methods for the diagnosis of breast cancer. *Breast* 24, 90–92
- Segnan N, Minozzi S, Armaroli P, Cinquini M, Bellisario C, González-Lorenzo M, Gianola S, Ponti A (2016): Epidemiologic evidence of slow growing, nonprogressive or regressive breast cancer: a systematic review: slow growing, nonprogressive or regressive BC. *Int J Cancer* 139, 554–573

- Sickles EA (1986): Mammographic features of 300 consecutive nonpalpable breast cancers. *Am J Roentgenol* 146, 661–663
- Sickles, EA, D’Orsi CJ, Bassett LW, et al.: ACR BI-RADS® Mammography. In: D’Orsi C, Sickles E, Mendelson E, Morris E, et al. (Hrsg.): ACR BI-RADS® Atlas, Breast Imaging Reporting and Data System; American College of Radiology, Reston, VA 2013
- Skaane P, Bandos AI, Gullien R, Eben EB, Ekseth U, Haakenaasen U, Izadi M, Jepsen IN, Jahr G, Krager M, et al. (2013): Comparison of digital mammography alone and digital mammography plus tomosynthesis in a population-based screening program. *Radiology* 267, 47–56
- Sprague BL, Gangnon RE, Burt V, Trentham-Dietz A, Hampton JM, Wellman RD, Kerlikowske K, Miglioretti DL (2014): Prevalence of mammographically dense breasts in the United States. *J Natl Cancer Inst* 106, dju255
- Stack JP, Redmond OM, Codd MB, Dervan PA, Ennis JT (1990): Breast disease: tissue characterization with Gd-DTPA enhancement profiles. *Radiology* 174, 491–494
- Starker A, Kraywinkel K, Kuhnert R (2017): Früherkennung von Brustkrebs: Inanspruchnahme der Mammografie in Deutschland. *J Health Monit* 2, 74–80
- Stewart BW, Wild C (Hrsg.): World cancer report 2014. International Agency for Research on Cancer, World Health Organization, Lyon 2014
- Stomper PC, Geradts J, Edge SB, Levine EG (2003): Mammographic predictors of the presence and size of invasive carcinomas associated with malignant microcalcification lesions without a mass. *Am J Roentgenol* 181, 1679–1684
- Tabar L, Fagerberg G, Chen H-H, Duffy SW, Smart CR, Gad A, Smith RA (1995): Efficacy of breast cancer screening by age. New results swedish two-county trial. *Cancer* 75, 2507–2517
- Tagliafico AS, Bignotti B, Rossi F, Signori A, Sormani MP, Valdora F, Calabrese M, Houssami N (2016): Diagnostic performance of contrast-enhanced spectral mammography: systematic review and meta-analysis. *Breast* 28, 13–19
- Tamimi RM, Byrne C, Colditz GA, Hankinson SE (2007): Endogenous hormone levels, mammographic density, and subsequent risk of breast cancer in postmenopausal women. *J Natl Cancer Inst* 99, 1178–1187
- Tavassoli FA, Devilee P (Hrsg.): Pathology and genetics of tumours of the breast and female genital organs (World Health Organization Classification of Tumours). 3. Auflage; IARC Press, Lyon 2003
- Thomas DB, Gao DL, Ray RM, Wang WW, Allison CJ, Chen FL, Porter P, Hu YW, Zhao GL, Pan LD, et al. (2002): Randomized trial of breast self-examination in Shanghai: final results. *J Natl Cancer Inst* 94, 1445–1457

- Törnberg S, Kemetli L, Ascunce N, Hofvind S, Anttila A, Sèradour B, Paci E, Guldenfels C, Azavedo E, Frigerio A, et al. (2010): A pooled analysis of interval cancer rates in six European countries: *Eur J Cancer Prev* 19, 87–93
- Urbschat I, Heidinger O (2014): Ermittlung der Rate von Intervallkarzinomen im deutschen Mammographie-Screening-Programm mit Hilfe epidemiologischer Krebsregister. *Bundesgesundheitsbl* 57, 68–76
- Ursin G, Hovanessian-Larsen L, Parisky YR, Pike MC, Wu AH (2005): Greatly increased occurrence of breast cancers in areas of mammographically dense tissue. *Breast Cancer Res* 7, R605–R608
- Vachon CM, van Gils CH, Sellers TA, Ghosh K, Pruthi S, Brandt KR, Pankratz VS (2007): Mammographic density, breast cancer risk and risk prediction. *Breast Cancer Res* 9, 217
- Verschraegen C, Vinh-Hung V, Cserni G, Gordon R, Royce ME, Vlastos G, Tai P, Storme G (2005): Modeling the effect of tumor size in early breast cancer. *Ann Surg* 241, 309–318
- Vitak B (1998): Invasive interval cancers in the Östergötland Mammographic Screening Programme: radiological analysis. *Eur Radiol* 8, 639–646
- Wallis MG (2018): How do we manage overdiagnosis/overtreatment in breast screening? *Clin Radiol* 73, 372–380
- Warner E, Lockwood G, Trichler D, Boyd NF (1992): The risk of breast cancer associated with mammographic parenchymal patterns: a meta-analysis of the published literature to examine the effect of method of classification. *Cancer Detect Prev* 16, 67–72
- Weidner N, Semple JP, Welch WR, Folkman J (1991): Tumor angiogenesis and metastasis – correlation in invasive breast carcinoma. *N Engl J Med* 324, 1–8
- Weigel S, Decker T, Korsching E, Hungermann D, Böcker W, Heindel W (2010): Calcifications in digital mammographic screening: improvement of early detection of invasive breast cancers? *Radiology* 255, 738–745
- Wienbeck S, Fischer U (2015): Digitale Mammografie und ihre Weiterentwicklungen. *Radiol up2date* 15, 215–234
- Wienbeck S, Fischer U, Luftner-Nagel S, Lotz J, Uhlig J (2018a): Contrast-enhanced cone-beam breast-CT (CBBCT): clinical performance compared to mammography and MRI. *Eur Radiol* 28, 3731–3741
- Wienbeck S, Uhlig J, Fischer U (2018b): Stellenwert der Kegelstrahl (»Cone-Beam«-) Brust-CT im Rahmen der Brustkrebs-Früherkennung. *Gynäkol Prax* 43, 1–11
- Wittekind C (Hrsg.): TNM - Klassifikation maligner Tumoren. 8. Auflage; Wiley-VCH, Weinheim 2017

Woods RW, Sisney GS, Salkowski LR, Shinki K, Lin Y, Burnside ES (2011): The mammographic density of a mass is a significant predictor of breast cancer. *Radiology* 258, 417–425

Yim JH, Wick MR, Philpott GW, Norton JA, Doherty GM (1997): Underlying pathology in mammary Paget's disease. *Ann Surg Oncol* 4, 287–292

Zhang S, Ding Y, Zhou Q, Wang C, Wu P, Dong J (2017): Correlation factors analysis of breast cancer tumor volume doubling time measured by 3D-ultrasound. *Med Sci Monit* 23, 3147–3153

Zhang Y, Cao Y, Shih GL, Hecht EM, Prince MR (2017): Extent of signal hyperintensity on unenhanced T1-weighted brain MR images after more than 35 administrations of linear gadolinium-based contrast agents. *Radiology* 282, 516–525

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Prof. Dr. Uwe Fischer für die Bereitstellung des Themas und die stets konstruktiv-kritische Betreuung.