

**Der Medizinischen Fakultät der Georg-August-Universität Göttingen**

**eingereicht von Prof. Dr. med. U. Fischer**

**Mamma-MRT als primäres bildgebendes Verfahren in der  
Brustkrebsfrüherkennung (Mamma-MRT-Screening)**

**INAUGURAL-DISSERTATION**

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

vorgelegt von

Annette Korthauer

aus

Wolfhagen

Göttingen 2014

**Dekan:** Prof. Dr. rer. nat. H. K. Kroemer

**I.Berichterstatter:** Prof. Dr. med. U. Fischer

**II.Berichterstatter:**

**III.Berichterstatter:**

**Tag der mündlichen Prüfung:**

# **Inhaltsverzeichnis**

<b>Inhaltsverzeichnis .....</b>	<b>3</b>
<b>1 Einleitung.....</b>	<b>4</b>
<b>2 Risikofaktoren, Inzidenz und Mortalität des Mammakarzinoms .....</b>	<b>6</b>
2.1 Definition von Brustkrebsfrüherkennung.....	11
2.2 Definition von Screening.....	17
<b>3 Auswertekriterien in der bildgebenden Diagnostik.....</b>	<b>21</b>
3.1 Röntgenmammographie .....	21
3.1.1 Verdichtung bzw. Herdbefunde .....	21
3.1.2 Verkalkungen.....	22
3.1.3 Architekturstörungen.....	22
3.1.4 BI-RADS-Klassifikation .....	23
3.2 Mammasonographie .....	24
3.3 Mamma MRT .....	27
<b>4 Methodik und Patienten.....</b>	<b>32</b>
<b>5 Ergebnisse.....</b>	<b>41</b>
<b>6 Diskussion .....</b>	<b>51</b>
<b>7 Zusammenfassung .....</b>	<b>74</b>
<b>8 Anhang.....</b>	<b>76</b>
8.1 Tabellenverzeichnis.....	76
8.2 Abbildungsverzeichnis .....	78
<b>9 Literaturverzeichnis .....</b>	<b>79</b>

## 1 Einleitung

Brustkrebs stellt weltweit eine der häufigsten bösartigen Erkrankungen der Frau dar. Eine wesentliche Voraussetzung für eine gute Prognose und eine hohe Quote hinsichtlich des Langzeitüberlebens beruht auf der Früherkennung des Mammakarzinoms. Brustkrebs ist „früh“ erkannt, wenn er sich noch im intraduktalen Stadium (DCIS) befindet oder die Tumorgöße gering (<10 mm: T1a, T1b) ist, sofern es sich um ein invasives Tumorgeschehen handelt.

Zur Früherkennung von Brustkrebs gilt die Röntgenmammographie weiterhin als die Methode der Wahl. In Screening-Programmen konnte gezeigt werden, dass bei flächendeckendem Einsatz der Mammographie in einer nicht voruntersuchten Population die Mortalität aufgrund des Mammakarzinoms in einer Größenordnung um ca. 30% gesenkt werden kann. Selbstuntersuchung, ärztliche Untersuchung und Mammasonographie gelten bei alleinigem Einsatz des jeweiligen Verfahrens hingegen als ungeeignet, die Sterblichkeit an Brustkrebs zu senken.

Mit der kontrastmittelgestützten Mamma-MRT steht seit etwa 30 Jahren ein weiteres bildgebendes Verfahren für die Diagnostik der weiblichen Brust zur Verfügung. Technische und methodische Optimierungen in den letzten 10 Jahren verbesserten dieses Verfahren inzwischen so sehr, dass es allen anderen Methoden für den Nachweis des Mammakarzinoms überlegen ist. Dies gilt inzwischen sowohl für die Detektion von invasiven Tumoren als auch für die Diagnose von intraduktalen Karzinomstufen.

Damit liegt die Frage nahe, ob ein Verfahren, das der etablierten Screening-Mammographie überlegen ist, nicht auch für den flächendeckenden Einsatz im Rahmen eines potentiellen MR-Screening-Programmes geeignet sein könnte. Mit Blick auf die hohe Rate gesunder Frauen in einem Screening-Programm wären neben der möglicherweise höheren Detektionsrate hierbei auch der fehlende Einsatz ionisierender Strahlung und die Entbehrlichkeit einer gelegentlich als unangenehm empfundenen Brustkompression von Vorteil.

In einer retrospektiven Auswertung eines Kollektivs asymptomatischer Frauen, die im Rahmen der Früherkennung sowohl eine Mammographie als auch eine MRT erhalten hatten, wurde evaluiert, zu welchen Ergebnissen die alleinige Mamma-MRT, z.B. im Sinne eines MR-Screening-Programms, kommt. Darüber hinaus wurde geprüft, welche Mehrinformation die Röntgenmammographie in Ergänzung zur Mamma-MRT erbracht hätte, um auf der Basis dieser Daten den Stellenwert eines potentiellen flächendeckenden MR-Screenings zur Früherkennung von Brustkrebs zu diskutieren.

## 2 Risikofaktoren, Inzidenz und Mortalität des Mamma-karzinoms

Bei der Entstehung eines Mammakarzinoms stellen neben dem Alter, das den größten Risikofaktor darstellt, insbesondere genetische Dispositionen, maligne Erkrankungen im Kindesalter bzw. strahlentherapeutische Behandlungen in jungen Lebensjahren und die Dichte des Drüsengewebskörpers wichtige Risikofaktoren dar. Eine entsprechende Übersicht zu den Risikofaktoren für die Entstehung von Brustkrebs ist der nationalen S-3-Leitlinie zu entnehmen (Leitlinienprogramm Onkologie 2012). (Tab. 1).

Risikofaktoren	Relatives Risiko	Evidenzlevel
Menarche <11.Lebensjahr	3	3a
Menopause>54.Lebensjahr	2	3a
erste Entbindung > 30. Lebensjahr	3	2b
familiäre Belastung:		2a
Verwandte 1. Grades	2	
Hochrisiko	4-10	
vorangegangene benigne		3a
Brusterkrankungen ohne Atypien	1,5-2	
atypisch duktales Hyperplasie	2-4	2b
DCIS prämenopausal (sinkend nach 10 Jahren)	5	2b
Brustkrebs kontralateral	2,8-5,9	3a
<45. Lebensjahr	5-9	
45-59. Lebensjahr	3,7-4,1	
>60. Lebensjahr	1,8-3	
Gewebsdichte postmenopausal (Wolfe-Typ DY) BI-RADS Typ 4	3,8-5,2	2b

Körpergewicht>30 BMI prämenopausal	0,7-2,9	3b-2b
Körpergewicht>30 BMI postmenopausal	1,9-2	3b
Alkohol (regelmäßig täglich>1Glas Bier, oder 1/8 l Wein)	1,3	2b
Bestrahlung im 10.-16. Lebensjahr, Bestrahlung bei M. Hodgkin unabhängig vom Lebensalter	10	3b
Krebserkrankungen als Kind	20	2b
hormonelle Kontrazeption (sinkend nach Absetzen)	1,25-3,3	2a-3a
Hormontherapie in der Postmenopause:		2a
Unter Therapie > 5 Jahre	1,63	

Tabelle 1: Risikofaktoren für die Entstehung von Brustkrebs und entsprechendes relatives Risiko sowie Evidenzlevel gemäß Literaturangabe (Leitlinienprogramm Onkologie 2012).

Bei einem relativen Gesamtrisiko von über 5 wird davon ausgegangen, dass ein hohes Lebenszeitrisiko besteht, an Brustkrebs zu erkranken. Frauen mit entsprechendem Risikoprofil sollte eine individuelle Risikoberatung angeboten werden mit der Fragestellung, ob eine Analyse zum Vorliegen eines potentiellen Gendefektes indiziert ist. Frauen mit einem geringen relativen Risiko (< 2) oder einem mittleren relativen Risiko (2-5) sollten über die Optionen aussagekräftiger Früherkennungsprogramme informiert werden.

Das mittlere Lebenszeitrisiko einer Frau, an Brustkrebs zu erkranken beträgt in Deutschland 9,2%. Dies bedeutet, dass durchschnittlich jede 11. Frau im Laufe ihres Lebens an Brustkrebs erkranken wird (Schön 2004). Diese Angaben stellen eine Mittelung aller Frauen ohne Berücksichtigung des individuellen Risikoprofils dar. Für Frauen mit normalem Risikoprofil, die weder ein erhöhtes Brustkrebsrisiko durch eine familiäre Disposition aufweisen noch zur Gruppe der Frauen mit definiertem Hochrisiko gehören, wird von einem Lebenszeitrisiko von 6-7% ausgegangen. Für Frauen mit definiertem Hochrisikoprofil liegen die Schätzungen zum Lebenszeitrisiko wesentlich höher. Bei Frauen mit beispielsweise nachgewiesener pathogener Mutation in den Genen BRCA 1

oder 2 wird von einem Lebenszeitrisko für die Entstehung von Brustkrebs in einer Größenordnung um 80% ausgegangen. Gemäß nationaler S3-Leitlinie wird von einem Hochrisiko ausgegangen, wenn die Wahrscheinlichkeit, dass bei einer Frau eines der bekannten BRCA-Gene in mutierter Form heterozygot vorliegt, mehr als 20% beträgt (Leitlinienprogramm Onkologie 2012).

Die Brustkrebsinzidenz für das Jahr 2002 lag gemäß Schätzung von Parkin et al. bei 1,15 Millionen erkrankten Frauen in der westlichen Welt (Parkin 2005). Mehr als die Hälfte aller Neuerkrankungen traten in Europa (361.000; 27,3%) und Nordamerika (230.000; 31,3%) auf. In Deutschland lag die Brustkrebsinzidenz für das Jahr 2002 bei 55.150 Neuerkrankungen (Krebs in Deutschland 2006). Bei Männern tritt Brustkrebs deutlich seltener auf (ca. 1%). Bei Frauen hingegen ist Brustkrebs mit 26,8% aller bösartigen Tumoren die häufigste Krebsart.

Die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. kommt zu dem Ergebnis, dass die Brustkrebsinzidenz von 1980 bis 2004 um 50% anstieg. Als eine der möglichen Ursachen wird die vermehrte Einnahme von Hormonpräparaten gesehen. In den letzten 10 Jahren verringerte sich die Brustkrebsinzidenz hingegen. Der tendenzielle Rückgang der Brustkrebsneuerkrankungen basiert zum einen sicherlich auf der Reduktion der Einnahme von Östrogen- und Gestagen-haltigen Präparaten in der Postmenopause. Zum anderen liegt ein weiterer Grund hierfür möglicherweise in der Verbesserung der bildgebenden Untersuchungsverfahren und somit in einer erhöhten Tumorentdeckungsrate. In den USA wurde der Trend einer rückläufigen Mammakarzinom-Inzidenz schon 2002 beobachtet (Ravdin 2008)

Im Jahr 2002 wurden 17.780 Brustkrebstodesfälle in Deutschland registriert. Dies entspricht 32,2% der Todesfälle bei 55.150 Neuerkrankungen. Seit 1995 zeichnet sich eine Senkung der Mortalität in Deutschland ab. Ähnliche Entwicklungen konnten in den Niederlanden, Italien, Australien, Großbritannien und den USA nachgewiesen werden (Parkin und Fernandez 2006). Während in der Zeit von 1988 bis 1992 die 5-Jahres-Überlebensrate über alle Tumorstadien



hinweg 72% betrug, stieg sie in den Jahren 1998 bis 2002 auf 79% an (Brenner et al. 2005).

Tumorgröße (cm)	Patientenzahl	5-Jahres-Überlebensrate
<0,5	339	96,2%
0,5-0,9	996	94,8%
1,0-1,9	6.984	85,8%
2,0-2,9	7.282	84,3%
3,0-3,9	4.329	77,0%
4,0- 4,9	2.112	70,3%
>/= 5	2.698	62,7%

Tabelle 2: Tumorgröße und 5-Jahres-Überlebensrate (TZ München) [Schmoll 1999a] (Bd. 2, S. 1269)

Befallene Lymphknoten	Patientinnen-zahl	Absolute und (relative) 5-Jahres-Überlebensraten	Absolute und (relative) 10-Jahres-Überlebensrate
0	2.245	89% (96%)	77% (71%)
1	488	79% (85%)	59% (71%)
2	326	77% (83%)	55% (65%)
3	208	72% (78%)	51% (62%)
4-6	328	63% (68%)	46% (56%)
7-10	277	50% (54%)	33% (39%)
11-15	163	46% (51%)	16% (20%)
>/= 16	178	33% (37%)	18% (23%)

Tabelle 3: Abhängigkeit der absoluten und (relativen) 5 und 10- Jahres- Überlebensrate vom Lymphknotenstatus (TZ München) [Schmoll 1999b] (Bd. 2, S. 1269)

Tabellen 2 und 3 verdeutlichen die 5-Jahres-Überlebensraten bei bestehendem Mammakarzinom in Abhängigkeit von der Tumorgröße und dem Lymphknotenstatus als wichtige Prognose-Faktoren.

Das Langzeitüberleben bei Frühkarzinomen (Durchschnittsgröße < 10mm; pT1a, pT1b) liegt bei einer 5-Jahres-Überlebensrate von > 96%. Je größer die Tumorgröße, desto niedriger die Überlebenswahrscheinlichkeit (Schmoll 1999a). Tastbare Tumoren mit einer durchschnittlichen Größe von 2-3 cm haben nur noch eine 5-Jahres-Überlebensrate von 77-84% (Schmoll 1999b).

Gesichert ist, dass eine direkte Beziehung zwischen der Tumorgröße und dem Auftreten von Lymphknotenmetastasen besteht. Bei Frühkarzinomen geht man

von einer lymphogenen Metastasierung bei unter 20% der betroffenen Frauen aus, während ab einer Tumorgröße von 1cm mehr als 25% der Frauen Lymphknotenmetastasen aufweisen. Erreicht der Primärtumor einen Durchmesser von 10 cm, so muss damit gerechnet werden, dass 80% der betroffenen Frauen Lymphknotenmetastasen aufweisen (Donegan 1992).

Anhand der Verlaufsdaten der letzten 20 Jahre kann belegt werden, dass ab dem Zeitpunkt der Fernmetastasierung bei Frauen mit primär diagnostiziertem metastasiertem Mammakarzinom wie auch bei Frauen mit Eintritt einer Metastasierung zu einem späteren Zeitpunkt keine Lebensverlängerung erzielt wird (Raab-Schlesinger et al. 2005). Dies bedeutet, dass keine kurative Zielsetzung durch beispielsweise Chemotherapeutika erzielt werden kann. Durch das eingesetzte palliative Therapiekonzept soll die Lebensqualität verbessert werden. Dies bedeutet Schmerzfreiheit durch Medikamente und Maßnahmen, die es der Patientin so angenehm wie möglich machen, den Rest ihres Lebens zu gestalten.

Nach heutigem Kenntnisstand sind für die verbesserten Überlebensraten in erster Linie neue medikamentöse und hormonelle Therapiekonzepte, die mit adjuvanter Zielsetzung zur Anwendung kommen, verantwortlich. Darüber hinaus dürften entsprechende Effekte auch aus einer früheren Diagnosestellung des Mammakarzinoms resultieren.

## 2.1 Definition von Brustkrebsfrüherkennung

Die aktuelle interdisziplinäre S-3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms führt aus, „dass die Früherkennung von Brustkrebs momentan die aussichtsreichste Möglichkeit ist, Diagnose und Behandlung von Brustkrebserkrankungen zu optimieren, in deren Folge die Brustkrebssterblichkeit zu senken und die gesundheits- und krankheitsbezogene Lebensqualität von Frauen zu verbessern. Das Ziel ist es, die Anzahl der in höheren Stadien (ab UICC-Stadium II, UICC 2010) entdeckten Karzinome zu verringern und damit die Brustkrebssterblichkeit effektiv zu senken. Hiermit verbunden ist eine erhöhte Entdeckung von Karzinomen, die auf die Brustdrüse beschränkt sind und optimal eine Tumorgroße bis 1 cm (pTis, pT1a, pT1b) aufweisen (Engel und Michaelson 2002). Die mit der sekundären Prävention mögliche Verbesserung der Heilungschancen ist im frühen Tumorstadium durch weniger radikale und damit weniger belastende Therapieansätze möglich (Albert und Engel 2004).“

Die Brustkrebsfrüherkennung entspricht damit einer sekundären Prävention, in der ein bösartiger Befund früh und/oder klein und in einem prognostisch günstigen Stadium gefunden wird. Im Gegensatz hierzu steht die primäre Prävention mit dem Ziel, eine Krankheit entweder in einer gutartigen Vorstufe (Bsp.: Polypen-Dickdarmtumoren) oder durch Beseitigung einer oder mehrerer ursächlicher Faktoren (Bsp.: Rauchen-Bronchialkarzinom) zu verhindern. Dies ist auf Grund der aktuellen medizinischen Optionen für das Mammakarzinom zum gegenwärtigen Zeitpunkt nicht möglich.

Brustkrebs ist früh erkannt, wenn die Detektion in einem frühen Stadium (intraduktal, DCIS) oder in einer kleinen Tumorgroße bei invasiven Prozessen (<10mm, pT1a, pT1b) erfolgt. Im intraduktalen Tumorstadium hat der Tumor noch keine lokoregionalen oder hämatogenen Metastasen gesetzt. Dieses Tumorstadium beschreibt das sogenannte „Duktale Carcinoma In Situ“ (DCIS). Bei adäquater Therapie beträgt das 10- Jahres- Überleben in dieser Gruppe 100% (Allegra und Aberle 2009). Die Therapie des DCIS besteht aus einer operativen Entfernung im Gesunden, d.h. einer vollständigen Exzision mit

ausreichendem Sicherheitsabstand von mindestens 5 mm zum gesunden Gewebe (Leitlinienprogramm Onkologie 2012). Andere therapeutische Maßnahmen, wie eine Chemotherapie oder eine antihormonelle Therapie (Tamoxifen), sind in aller Regel nicht notwendig (Leitlinienprogramm Onkologie 2012). Eine Ausnahme zur Behandlung mit Tamoxifen und Radiotherapie ist das DCIS mit hohem Kernmalignitätsgrad, junge Patientinnen < 50 Jahren und/oder befallenen Resektionsrändern. Der Nutzen der Therapie ist unabhängig vom ermittelten Hormonrezeptorstatus (Houghton 2003).

Nicht nur die Früherkennung des DCIS hat eine hohe 10-Jahres-Überlebensrate, sondern auch die rechtzeitige Diagnostik kleiner invasiver Tumore (<1 cm). Die Überlebensrate ist hierbei abhängig von der Tumorgroße und insbesondere dem Lymphknotenstatus. Bei durch Früherkennung entdeckten kleinen invasiven Tumoren (pT1a, pT1b) ohne Lymphknotenbefall beträgt die 10- Jahres- Heilungschance bei den heutigen Therapiemodalitäten mit ergänzender systemischer Behandlung über 95%.

Merkmal	Kriterium	Score- Wert
Grading (nach Elston und Ellis 1991)	G1	1
	G2	2
	G3	3
Lymphknotenstatus	pN0	1
	1-3 LK positiv	2
	>4 LK positiv	3
Indexwert=Größe (in cm) x 0,2 + Scorewert Grading + Scorewert LK- Status		
Indexwert	Prognose	15-Jahres-Überlebensrate
<3,4	gut	80%
3,41-5,40	intermediär	42%
>5,40	schlecht	13%

Tabelle 4: Nottingham-Prognose-Index (Galea et al. 1992)

Tabelle 4 verdeutlicht die 15- Jahres- Überlebensrate von an Brustkrebs erkrankten Frauen in Abhängigkeit von der Tumorgroße, der Differenzierung

des Tumors (Grading) und dem Lymphknotenstatus. Aus den Parametern wird ein Indexwert ermittelt, aus dem die Prognose in Form einer 15- Jahres-Überlebensrate abgeleitet werden kann. Es ergibt sich bei einem Indexwert von  $< 3,4$  eine Überlebensrate von 80%. Bei einem Indexwert von  $3,4-5,4$  beträgt die Überlebensrate 42% und bei einem Indexwert von  $> 5,4$  13%.

Grundsätzlich kommen drei verschiedene Methoden der Brustkrebsfrüherkennung in Betracht: 1. die Selbstuntersuchung, 2. die ärztliche Untersuchung und 3. die bildgebende Diagnostik.

Die Selbstuntersuchung der weiblichen Brust wird seit mehr als 60 Jahren empfohlen und den Frauen durch diverse Aufklärungskampagnen nahegebracht (S-3-Leitlinien 2008). Die Selbstuntersuchung soll das eigene Wahrnehmungsgefühl über körperliche Veränderungen schulen und bei Auffälligkeiten (Resistenzen, Knoten, Mamillensekretion, Größen- und Formveränderungen, Schmerzen und Hautveränderungen) soll ein Arzt konsultiert werden. Laut diversen Selbstuntersuchungsleitlinien wird empfohlen, dass Frauen, die sich für die Selbstuntersuchung entscheiden, über Vor- und Nachteile sowie die aktuelle Studienlage aufgeklärt werden.

Die klinische Untersuchung der Brust durch den Arzt gilt als ein unverzichtbarer Bestandteil jedes Brustkrebsfrüherkennungsprogramms (S-3-Leitlinien 2008). Sie soll im Rahmen der gesetzlichen Früherkennungsuntersuchung Frauen ab einem Alter von 30 Jahren jährlich angeboten werden (Leitlinienprogramm Onkologie 2012). In erster Linie soll die klinische Untersuchung der Brust mammographisch nicht erfassbare Tumoren detektieren. Die klinische Brustuntersuchung umfasst die Inspektion, die Palpation, die Dokumentation der einzelnen Untersuchungen, die Interpretation der Befunderhebung unter Berücksichtigung der Anamnese sowie die Ergebnisdokumentation und die Mitteilung des Ergebnisses an die Patientin (Saslow et al. 2004). Die Diagnosen werden in „auffällig“ und „unauffällig“ eingeteilt. Ergibt die klinische Untersuchung einen auffälligen Befund, soll die Diagnostik durch bildgebende Verfahren und ggf. durch einen histologischen Nachweis vervollständigt werden

(Leitlinienprogramm Onkologie 2012).

Die bildgebende Diagnostik als Untersuchungsverfahren der Brust beinhaltet die Mammographie, die Mammasonographie und die Mamma-MRT.

Die Mammographie ist ein Untersuchungsverfahren, das mittels Röntgenstrahlen die Brustdrüse darstellt. Die rechtfertigende Indikation zum Einsatz der Mammographie muss dem Nutzen der Gesundheit dienen und über dem Strahlenrisiko stehen.

Gemäß nationaler Strahlenschutzkommission gibt es folgende Orientierungshilfen betreffs einer rechtfertigenden Indikation zur Mammographie (§ 80, Abs. 1 StrlSchV):

- Klinisch auffälliger ärztlicher Untersuchungsbefund (Tastbefund, Haut-/ Areolaveränderung, pathologische Sekretion, umschriebener einseitiger Schmerz)
- Z.n. invasivem/ non-invasivem Mammakarzinom
- Z.n. ADH, radiärer Narbe, CLIS
- Familiäres Brustkrebsrisiko (ein Mammakarzinom bei Verwandten 1. und 2. Grades oder zwei Mammakarzinome bei Verwandten 3. und 4. Grades oder Ovarialkarzinom bei Verwandten 1. Grades)
- Hochrisiko – Situation (Frauen mit nachgewiesener Mutation und Frauen aus BRCA ½-negativ getesteten Familien mit einem Heterozygotenrisiko > 20% oder einem verbleibendem Lebenszeitrisiko von > 30%)
- Positiver Sonographie-Befund
- Asymptomatische Frauen über 70 Jahre
- Entzündliche Veränderungen, Mastitis/ Abszess

Außerdem ist die rechtfertigende Indikation zur Mammographie automatisch gegeben in einem qualitätsgesicherten Mammographie-Screening für Frauen im Alter von 50 – 69 Jahren (§ 25 Abs. 1 Satz 2 RÖV).

Die Indikation zur Mammographie war bei asymptomatischen Frauen unter 40 Jahren bisher nur für Frauen mit definiertem Hochrisikoprofil gegeben (Leitlinienprogramm Onkologie 2012). Allerdings wurden auch diese Empfehlungen Mitte 2013 aktualisiert, so dass nunmehr auch für Frauen mit definiertem Hochrisikoprofil die Mammographie erst ab dem 40. Lebensjahr angeraten wird. Laut Empfehlung der Stufe-3-Leitlinien sollen Frauen unter 40 Jahren primär eine Ultraschalluntersuchung der Brust erhalten. Die Anwendung der Mammographie ist in dieser Altersgruppe nur dann gegeben, wenn Verdachtsmomente auf eine Brusterkrankung vorliegen (S-3-Leitlinie 2008).

Eine wesentliche Limitation erfährt die Röntgenmammographie bei Vorliegen von dichtem oder sehr dichtem Brustdrüsengewebe. Bei Zunahme der Parenchymdichte von Typ ACR 1 bis Typ ACR 4 führt dies zu einer Abnahme der Sensitivität der Mammographie von etwa 95% auf 30-40% (Pisano et al. 2008). Die Spezifität der Mammographie liegt zwischen 80% und 95% (Pisano et al. 2008).

Die Mamma-Sonographie ist ein Verfahren, bei dem Schallwellen in die Brust gesendet werden und auf der Basis der Laufzeit und Menge reflektierter Wellen ein Graustufenbild berechnet wird. Sie stellt ein zuverlässiges diagnostisches Verfahren in der Detektion und Charakterisierung von Zysten dar. Der Ultraschall ist in der Lage, proliferierende Tumoren in einer Größe zwischen 6-8 mm bei fehlenden oder geringen mastopathischen Veränderungen zu detektieren. Als alleinige Methode zur Früherkennung von Brustkrebs wird die Sonographie als nicht geeignet angesehen (Leitlinienprogramm Onkologie 2012).

Als anerkannte Indikationen zur Mammasonographie gelten:

- Zuverlässige Diagnose und Differenzierung von Zysten.
- Ergänzende Differentialdiagnose mammographischer nachweisbarer Herdbefunde.
- Ergänzende Diagnostik bei mammographisch dichtem Drüsenkörper (ACR 3 und 4).
- Abklärung von Tastbefunden.

- Erste bildgebende Untersuchungsmethode zur Abklärung von Tastbefunden bei Frauen unter 40, in der Schwangerschaft und in der Laktationsperiode.
- Komplementäre Mammadiagnostik bei mammographischen Befunden der Kategorien BI-RADS 3, 4 und 5.
- Sonographische Steuerung interventioneller Maßnahmen (Feinnadelpunktion, Stanzbiopsie, Vakuumbiopsie; präoperative Lokalisation).

Studien belegen, dass die ergänzende Ultraschalldiagnostik in der Lage ist, mammographisch und klinisch okkulte Karzinome in einer Größenordnung von 2,5 – 7,5% zu detektieren (Nothacker 2007). Evidenzgesicherte Daten zum Stellenwert der zusätzlichen Mammasonographie liegen nicht vor (Leitlinienprogramm Onkologie 2012).

Die Mamma MRT ist ein Verfahren, bei dem mittels einer Magnetfeld-Technik das Brustdrüsengewebe mit sehr hoher Weichgewebisdifferenzierung in dünnen Schichten dargestellt wird. Zur Diagnostik wird ein intravenös verabreichtes paramagnetisches Kontrastmittel verwendet. Das Verfahren beruht auf dynamischen Messungen, bei denen vor und nach Kontrastmittelgabe die Brust hochauflösend dargestellt und anschließend nach einem Subtraktionsverfahren visualisiert wird. Die Kontrastmittelanreicherung erfolgt in Geweben mit vermehrter Vaskularisation, Gefäßpermeabilität und vergrößertem interstitiellen Raum. Da Karzinome aufgrund ihrer Tumorneoangiogenese eine vermehrte Vaskularisation aufweisen, können sie sehr sensitiv durch die Mamma-MRT dargestellt werden. Allerdings weisen auch gutartige Veränderungen wie Fibroadenome, Adenosen oder entzündliche Prozesse eine vermehrte KM-Anreicherung auf.

Folgende Indikationen zur dynamischen Mamma-MRT sind anerkannt (Leitlinienprogramm Onkologie 2012):

- Screening bei Hochrisikopatientinnen.



- Lokales Staging vor geplanter Therapie bei Mammakarzinom.
- Differenzierung zwischen Narbe und Rezidiv nach brusterhaltender OP.
- Primärtumorsuche beim CUP-Syndrom („carcinoma of unknown primary“).
- Monitoring während neoadjuvanter Chemotherapie.
- Dichtes Brustdrüsengewebe ACR 3/4.

Studien belegen die deutlich höhere Sensitivität der Mamma-MRT in der Detektion von intraduktalen und invasiven Karzinomen im Vergleich zur Mammographie und zum Ultraschall. Bei Verwendung qualitativ hochwertiger und räumlich hoch aufgelöster MR-Techniken liegen die Sensitivitäten für den Nachweis des Mammakarzinoms über 90% (Kuhl 2010, Kriege et al. 2007). Spezifitäten werden um 90% berichtet (Sardanelli und Berg 2004).

## 2.2 Definition von Screening

Der englische Begriff „Screening“ bedeutet übersetzt „selektieren“, „filtern“ und „aussieben.“ Ziel ist es, von den sich gesund fühlenden und beschwerdefreien Frauen diejenigen heraus zu filtern, die auf Bösartigkeit verdächtige Veränderungen in der Brust aufweisen.

Die nationale S-3-Leitlinie führt hierzu aus, „dass unter Screening ein Programm verstanden wird, das durch Ansprache aller Personen einer definierten Zielgruppe (Bevölkerungsbezug) und Vorgaben zur Qualitätssicherung von der ersten Einladung bis zur Bewertung der Endpunkte gekennzeichnet ist. Screeningprogramme wenden sich ausschließlich an Personen, die hinsichtlich der Zielerkrankung asymptomatisch sind und sich subjektiv gesund fühlen (Leitlinienprogramm Onkologie 2012).“

International wurden Screeningprogramme zur Früherkennung von Brustkrebs bereits in den 70er Jahren des letzten Jahrhunderts eingeführt. In Deutschland wurde das bundesweite Mammographie-Screening durch einen parteiübergreifenden Bundestagsbeschluss am 28. Juni 2002 nach den

Europäischen Leitlinien inauguriert.<sup>1</sup> Der Auftrag, ein solches Programm zu erstellen, erging an die Kassenärztliche Bundesvereinigung sowie die Spitzenverbände der Krankenkasse. Die Anwendung von Röntgenstrahlung im Rahmen von Reihenuntersuchungen ist in der Röntgenschutzverordnung geregelt (§ 25 Abs. 1 Satz 2 RöV).<sup>2</sup> Das Angebot zur Teilnahme am qualitätsgesicherten Mammographie-Screening richtet sich an alle Frauen im Alter von 50- bis 69 Jahren. Jede Frau dieser Altersgruppe erhält eine schriftliche Einladung und kann entscheiden, ob sie dieser folgt oder nicht. Die Teilnahme an diesem Programm ist freiwillig. Die Mammographie-Bilder werden von 2 Auswertern (Reader 1, Reader 2) unabhängig voneinander befundet. Bei auffälligen oder unterschiedlichen Ergebnissen erfolgt eine Drittbefundung durch den programmverantwortlichen Arzt (PVA). Dieser entscheidet über die weitere Vorgehensweise, z.B. in Form einer Wiedereinbestellung der Klientin zur weitergehenden Befundabklärung (sog. *Recall*).

Folgende positive und negative Aspekte können beim Screening unterschieden werden:

#### Positive Aspekte des Mammographie-Screenings:

- Brustkrebsmortalitätsreduktion um 30% bei Einsatz in einer nicht voruntersuchten Population (Tab. 5).
- Reduktion der Schweregrade der Erkrankung bei Diagnosestellung (weniger invasive oder aggressive Therapieoptionen).

---

<sup>1</sup> Die Europäischen Leitlinien basieren auf Ergebnissen der wissenschaftlichen Studien zum Mammographie-Screening und den Erfahrungen der bevölkerungsbezogenen Brustkrebsfrüherkennungs-Programmen in Schweden, Großbritannien, Niederlande, Finnland, sowie regionalen Screening-Programmen in Italien, Griechenland, Frankreich, Portugal, Spanien, Irland und Luxemburg und wurden von den beteiligten Screening-Experten erstellt. Sie sind der Gold-Standard für die Qualitätssicherung der Mammographie.

<sup>2</sup> Freiwillige Röntgenuntersuchungen: Früherkennungsuntersuchungen mit ionisierender Strahlung sind zulässig, wenn es sich um freiwillige Röntgenreihenuntersuchungen zur Früherkennung von Krankheiten bei besonders betroffenen Personengruppen handelt, für die die zuständigen obersten Landesgesundheitsbehörden eine Zulassung erteilt haben, §25 Abs.1 Satz 2 RöV (z.B. Mammographie-Screening).

Negative Aspekte des Mammographie-Screenings:

- Langfristige Steigerung der Inzidenz durch strahleninduzierte Karzinome.
- Überdiagnostik durch den Nachweis von solchen Formen von DCIS, die zeitlebens nicht invasiv geworden wären und die Frau in ihrem Leben bedroht hätten.
- Falsch positive Befunde: Kumulative Rate falsch positiver Befunde von ca. 20% nach 5 Jahren und ca. 38% nach 10 Jahren bei jährlicher Mammographie (S-3-Leitlinie 2008).
- Falsch negative Befunde: Nicht gefundene Karzinome (Intervallkarzinome) in einer Größenordnung von 25-35%. In diesem Kontext „falsche“ Sicherheit der untersuchten Frauen.
- Kosten.

Der Erfolg eines Mammographie-Screening-Programms wird daran gemessen, ob sich die Mortalität der an Brustkrebs erkrankten Frauen senken lässt. Damit eine Frau weniger an Brustkrebs verstirbt, müssen etwa 2.500 Frauen über zehn Jahre regelmäßig eine Mammographie durchführen lassen. Dies entspricht einer Mortalitätsreduktion von 0,04%. Dieses Ergebnis trifft sowohl auf die Altersgruppe zwischen 40 und 49 Jahren zu, als auch auf die Altersgruppe zwischen 50 und 69 Jahren (Gotzsche und Nielsen 2006; Tab. 5). Das Mammographie-Screening weist eine hohe Anzahl an Intervallkarzinomen auf. In den europäischen Screening-Ländern liegt diese Quote bei Screening in der Gruppe der 50-69jährigen Frauen in der ersten Runde bei 25% - 36% (Otten et al. 2005; Warren et al. 2003). Diese Quote erhöht sich in der zweiten Runde auf etwa 50%, da die kalkassozierten und damit mammographisch leichter detektierbaren Karzinome bereits in der ersten Runde entdeckt und behandelt wurden. In der Gruppe der 40-50jährigen Frauen liegt die Intervallkarzinom-Rate bereits in der ersten Runde bei etwa 50%. Grund hierfür ist der vergleichsweise höhere Anteil an Frauen mit dichten Parenchymstrukturen. Dieser Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Intervallkarzinomen mit dem jeweiligen Dichtetyp der Brust gilt als gesichert (S-3-Leitlinie 2008).

Name	Beginn	Land	Alter	Konzept	Mortalitätsreduktion
HIP-Studie	1963	USA	40–64	MG + K	29%
Two-County-Studie	1977	Schweden	40–74	MG	18–32%
Malmö-Studie	1976	Schweden	45–69	MG	36%
Stockholm-Studie	1981	Schweden	40–64	MG	ca. 20%
Göteborg-Studie	1982	Schweden	40–59	MG	44%
Uppsala-Studie	1988	Schweden	40–59	MG	nicht abgeschlossen
Edinburgh-Studie	1978	Großbritannien	45–64	MG+K	ca. 21%
TEDBC	1979	Großbritannien	45–64	MG+K	27%
NBSS 1	1980	Kanada	40–49	MG+K vs. K	keine Vorteile der MG
NBSS 2	???	Kanada	50–59	MG+K vs. K	keine Vorteile der MG
BCDDP	1973	USA	35–74	MG+K	ca. 20%

Tabelle 5: Übersicht bisheriger Mammographiescreeningstudien

### 3 Auswertekriterien in der bildgebenden Diagnostik

#### 3.1 Röntgenmammographie

Die Befunderhebung der Röntgenmammographie richtet sich nach der BI-RADS-Klassifikation des American College of Radiology (ACR). Befunde werden nach diesem System bewertet und in Abhängigkeit von der Malignitätswahrscheinlichkeit eingeordnet.

Prinzipiell wird bei Befunden im Mammogramm unterschieden zwischen Verdichtung bzw. Herd, Verkalkungen und Architekturstörungen.

##### 3.1.1 Verdichtung bzw. Herdbefunde:

Verdichtungen sind Befunde, die sich nur in einer Ebene nachweisen lassen. Ein Herdbefund ist per Definition in zwei Ebenen darzustellen.

Bei der Beurteilung eines Herdbefundes werden die Kriterien „Form“, „Begrenzung“ und „Röntgendichte“ berücksichtigt (Tab. 6).

<b>Form:</b>			
rund	oval	lobuliert	unregelmäßig
<b>Begrenzung:</b>			
scharf	mikrolobuliert	unscharf	spikuliert
<b>Herddichte:</b>			
fettäquivalent	hypodens (weniger dicht als Parenchym)	isodens (identisch zum Parenchym)	hyperdens (dichter als Parenchym)

Tabelle 6: Auswertekriterien für die Beschreibung und Beurteilung von Herdbefunden

Runde oder ovale Herde sowie ein scharf begrenzter Rand weisen eher auf eine gutartige Veränderung hin, während irreguläre und spikuliert Befunde mit unscharfer Begrenzung häufiger mit Malignität assoziiert sind. Hypodense Befunde sind eher Ausdruck eines benignen Prozesses als hyperdense Läsionen. Letztendlich erlaubt jedoch keines der Einzelkriterien eine

zuverlässige Befundcharakterisierung.

### 3.1.2 Verkalkungen:

Prinzipiell wird zwischen Makroverkalkungen und Mikrokalzifikationen unterschieden. Makrokalk ist meist gutartig, während Mikroverkalkungen (Partikelgröße <0,5 mm) Hinweis auf einen malignen Tumor sein können. Sie werden hinsichtlich ihrer Morphologie und ihres Verteilungsmusters entsprechend der Tabelle 7 unterschieden.

<b>Mikrokalzifikationen:</b>				
Verteilungsmuster:				
gruppiert (<2cm)	Linear	segmental	regional (>2cm)	diffus
Morphologie:				
monomorph, punktförmig	Amorph	grob heterogen	pleomorph linear-ramifiziert	

Tabelle 7: Auswertekriterien für die Beschreibung und Beurteilung von Mikrokalzifikationen

Mit Blick auf die Morphologie sind punktförmige Läsionen oft gutartig, amorphe und grob heterogene wahrscheinlich benigne und pleomorphe und linear-ramifizierte Kalzifikationen eher Ausdruck eines bösartigen Tumorgeschehens. In Bezug auf das Verteilungsmuster der Mikrokalzifikationen werden gruppierte Anordnungen als möglicherweise maligne eingestuft, während lineare und segmentale Anordnungen in aller Regel als wahrscheinlich maligne einzuordnen sind. Regionale und diffuse Verkalkungen sind häufig mit gutartigen Veränderungen assoziiert.

### 3.1.3 Architekturstörungen:

Unter Architekturstörung versteht man spikuläartige Ausziehungen innerhalb des Parenchyms, die von einem Zentrum ausgehen. Histologisch handelt es sich häufig um Narben nach stattgefundenener Operation. Ist die Narbe nicht durch einen operativen Eingriff oder ein Trauma entstanden, so bedarf sie üblicherweise einer weiteren Abklärung. Differentialdiagnostisch kommen eine

radiäre Narbe oder ein invasives Karzinom (oft tubulär oder lobulär) in Betracht.

### 3.1.4 BI-RADS-Klassifikation:

Mit Hilfe der BI-RADS-Klassifikation werden die verschiedenen Läsionen in Abhängigkeit von ihrem Malignitätsrisiko einer BI-RADS-Kategorie zugeordnet. Die BI-RADS-Klassifikation beschreibt sieben Gruppen. Sie werden in Tabelle 8 dargestellt.

Kategorie	Beurteilung	Beispiele	Karzinomrisiko	Konsequenz
0	keine abschließende Beurteilung möglich	neu aufgetretener, partiell überlagerter isodenser Herdbefund (z.B. Zyste)	nicht einschätzbar	weitere bildgebende Diagnostik erforderlich
1	unauffällig	Normalbefund ohne Herd, Architekturstörung oder Hautverdickung	0%	keine weiteren Maßnahmen
2	gutartig	fibrosiertes Fibroadenom, Ölzyste, Lipom	0%	keine weiteren Maßnahmen
3	wahrscheinlich gutartig	amorpher, gruppierter Mikrokalk	<2%	Verlaufskontrolle empfohlen, gegebenenfalls Biopsie
4	möglicherweise bösartig	<ul style="list-style-type: none"> <li>partiell unscharf begrenzter Herdbefund</li> <li>pleomorpher, gruppierter Mikrokalk</li> <li>neu aufgetretene Mikrokalkgruppe</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>4A: 2-30%</li> <li>4B: 30-60%</li> <li>4C: 60-90%</li> </ul>	histologische Abklärung, typischerweise durch perkutane Biopsie

5	<b>typisch böartiger Befund</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Herdbefunde mit mehreren typischen Malignitätskriterien (unscharf begrenzt, spikuliert, hyperdens)</li> <li>• Herdbefunde mit Mikrokalzifikationen</li> <li>• linear-ramifizierte Mikrokalzifikationen</li> </ul>	90-100%	Histologische Abklärung typischerweise durch perkutane Biopsie
6	<b>histologisch gesichertes Mammakarzinom nach Stanz – oder Vakuumbiopsie</b>		100%	Einleitung prätherapeutischer und therapeutischer Maßnahmen

Tabelle 8: Übersicht über die MX-BIRADS-Kategorien 0-6 mit Angaben über vorliegendes Malignitätsrisiko und sich daraus ergebende diagnostische und therapeutische Maßnahmen

### 3.2 Mammasonographie

Die ACR-Gruppe (International Expert Working Group) erarbeitete eine Einteilung mit Beurteilungskriterien für die Mammasonographie. Somit ist es neben der standardisierten BI-RADS-Klassifikation möglich, eine einheitliche Terminologie als Basis für sonographische Mammabefunde zu nutzen. Da die ACR-Tumorkriterien in einigen Punkten vom herkömmlichen Interpretationschema in Deutschland abwichen, wurde mit Hilfe einer Arbeitsgruppe der DEGUM (Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin) eine deutsche Version in Anlehnung an die ACR-Tumorkriterien erarbeitet (Madjar und Ohlinger 2006). Diese wird in der folgenden Tabelle dargestellt (Tabelle 9).



Daraus folgte eine abschließende ACR-BI-RADS-US-analoge Dignitätskategorisierung (Tabelle 10).

<b>Kriterium</b>	<b>Niedriges Karzinomrisiko</b>	<b>Hohes Karzinomrisiko</b>
Form	rund	irregulär
Längsachse	parallel zur Kutis	senkrecht zur Kutis
Rand	glatt, gelappt	unscharf, mikrolubuliert, anguliert, spikuliert
echoreicher Randsaum	fehlt	vorhanden
Echogenität	echofrei, echoreich	echoarm
Binnenstruktur	homogen	inhomogen
Schallfortleitung	Verstärkung	Abschwächung
Randschatten	beidseitig	
Verkalkung	Makrokalk (>0,5 mm)	
Veränderungen im umgebenden Gewebe	Kompression durch Verdrängung	Architekturstörung durch Infiltration
Komprimierbarkeit (Ergänzung zum ACR)	gut	gering oder nicht vorhanden
Verschieblichkeit (Ergänzung zum ACR)	gut	gering oder nicht vorhanden
3D-Kriterien (Ergänzung zum ACR)	Kompressionsmuster	Retraktionsmuster
Durchblutung	Keine Gefäße	verstärkt im Tumor oder Tumorrandbereich
Lymphknoten (Ergänzung zum ACR)	echoreicher, zentraler Hilus	echoarm, evtl. irregulär begrenzt
Milchgänge (Ergänzung zum ACR)	regelrecht	Kalibersprünge, Gangabbrüche, solide Binnenstruktur

Tabelle 9: Sonographische DEGUM- Befundkriterien in Anlehnung an die ACR- Kriterien

US-BIRADS-Kategorie	Beurteilung	Konsequenz
0	keine abschließende Beurteilung möglich	weitere bildgebende Diagnostik erforderlich
1	unauffällig: Normalbefund ohne Herd, Architekturstörung oder Hautverdickung	keine weiteren Maßnahmen, evtl. ergänzend Vergleich mit Mammographie
2	gutartig: z.B. Zysten, Lymphknoten, Brustimplantate, verlaufskonstante Narben, verlaufskonstante typische Fibroadenome	keine Punktion nötig, nur bei Symptomatik
3	wahrscheinlich gutartig: z.B. solide, ovale, hautparallel orientierte, scharfbegrenzte Fibroadenome, komplizierte Zysten und traubenförmige Mikrozysten	kurzfristige Verlaufskontrolle empfohlen: ev. Punktion
4	suspekt: solide Herde ohne obige typische Benignitätskriterien	(Stanz-)Biopsie empfohlen
5	wahrscheinlich bösartig: mehrere typische Malignitätskriterien	Abklärung erforderlich
6	histologisch gesichertes Mammakarzinom nach Stanz- oder Vakuumbiopsie	Einleitung adäquater prätherapeutischer oder therapeutischer Maßnahmen

Tabelle 10: BIRADS-US- analoge Dignitätskategorien

### 3.3 Mamma MRT

Prinzipiell wird in der Mamma-MRT zwischen Fokus/Foki (Läsionen < 5 mm), Herdbefunden (raumfordernder Charakter) und nicht- raumfordernden Charakter *Non-mass-like-lesions* unterschieden. Desweiteren differenziert man zwischen morphologischen und dynamischen Kriterien der Kontrastmittel-anreicherung.

Während Fokus und Foki sowie *Non-mass-like-lesions* durch ihre Größe bzw. ihren fehlenden raumfordernden Charakter charakterisiert sind, erfolgt bei Vorliegen eines Herdbefundes üblicherweise eine genauere Analyse von Form und Begrenzung der Läsion sowie der endotumoralen Verteilung des Kontrastmittels. Die morphologischen Kriterien „Form“ und „Begrenzung“ sind erwartungsgemäß übereinstimmend mit denen der Mammographie und der Sonographie (Tabelle 6). Hinsichtlich der endotumoralen Kontrastmittel-Verteilung wird unterschieden zwischen:

1. nichtanreichernden intratumoralen Septierungen (*dark internal septations*). Sie sind typisch für myxoide Fibroadenome mit zentral nicht oder geringer anreichenden Fibrosestraßen. Einige Autoren halten dieses Kriterium sogar für pathognomonisch für Fibroadenome.
2. anreichernden intratumoralen Septierungen (*enhancing internal septations*) sowie einem zentralen Ring-Enhancement (*central target sign*). Sie sind hinweisend auf proliferative Veränderungen innerhalb eines Tumors und eher als Kriterium für Malignität einzuschätzen.

Die dynamischen Auswertekriterien beinhalten die Beurteilung der Kontrastmittelverteilung innerhalb eines Befundes sowie das quantitative Enhancement im zeitlichen Verlauf, wobei hier zwischen einer Früh- und einer Spätphase unterschieden wird.

**Frühphase:** Sie beschreibt die ersten drei Minuten nach Kontrastmittelgabe. Der in diesem Zeitraum gemessene sog. initiale Signalanstieg berechnet sich

aus dem maximalen Signalanstieg minus der Nativmessung:

$$S_{\text{initial}} = (S_{\text{max}} - S_{\text{nativ}}) : S_{\text{nativ}} \times 100 (\%)$$

Hierbei wird typischerweise zwischen einem geringen, einem mäßigen und einem starken initialen Anstieg unterschieden.

**Spätphase:** Die Spätphase umfasst den Zeitraum zwischen der dritten Minute und dem Ende der dynamischen KM-Messungen, die üblicherweise nach acht Minuten ihren Abschluss findet. Berücksichtigt werden hierbei einerseits das maximale Signal ( $S_{\text{max}}$ ) innerhalb der ersten drei Messminuten und das Signal  $S_{\text{final}}$  nach acht Minuten. Zeigt sich zwischen diesen beiden Werten ein Anstieg von über 10%, so handelt es sich um einen kontinuierlichen Signalanstieg in dieser sogenannten postinitialen Phase. Liegt eine Signalminderung von über 10% vor, so charakterisiert dies einen Auswascheffekt (wash out). Bei einem unveränderten Signalverhalten (Schwankung < 10%) handelt es sich um ein Plateauphänomen.

$$S_{\text{postinitial}} = (S_{\text{final}} - S_{\text{max}}) : S_{\text{max}} \times 100 (\%)$$

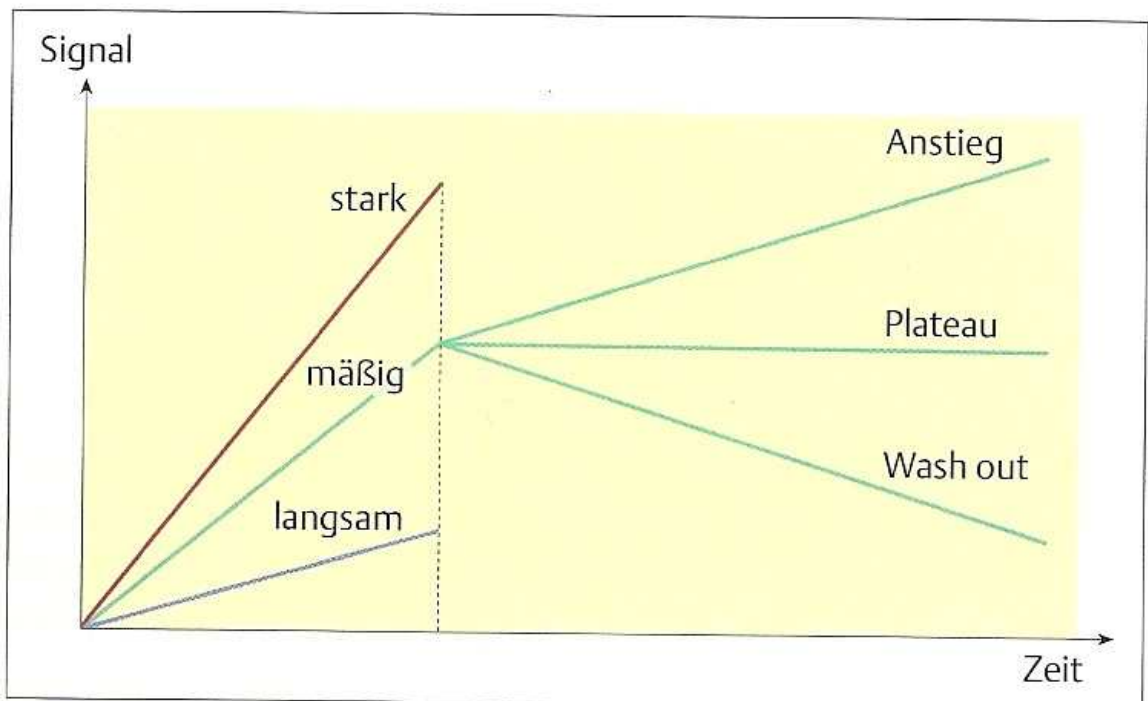


Abbildung 1: Dynamische Auswertekriterien in der KM- gestützten MR- Mammographie

In der Zusammenschau der morphologischen und der dynamischen Kriterien erlaubt die Anwendung des Göttinger-Score anhand der Gesamtpunktzahl eine Überführung der Befundkriterien in das BI-RADS-System (Fischer 2005).

In den folgenden Tabellen wird dies genauer dargestellt.

Kriterium	Punkte	1 Punkt	2 Punkte
Form	rund, oval	irregulär	–
Begrenzung	scharf	unscharf	–
Textur	homogen	inhomogen	Ring
S initial	< 50%	50- 100%	>100%
S postinitial	kontinuierlich	Plateau	Wash out

Tabelle 11: Göttingen- Score für Herdbefunde in der Mamma-MRT

Gesamtpunktzahl	BI- RADS- Kategorie
1	MRM- BI-RADS 1
2	MRM- BI-RADS 2
3	MRM- BI-RADS 3
4- 5	MRM- BI-RADS 4
6- 8	MRM- BI-RADS 5

Tabelle 12: Göttinger- Score- Gesamtpunktzahl und Zuordnung in das BI- RADS-System

Kategorie	Beurteilung	Beispiele	Karzinomrisiko	Konsequenzen
<b>0</b>	<b>keine abschließende Beurteilung möglich</b>	bilateral frühzeitig starkes Anreicherungsmuster ohne abgrenzbare pathologische Befunde	nicht einschätzbar	weitere bildgebende Diagnostik erforderlich

		(MRM- Dichtetyp 4)		
<b>1</b>	<b>unauffällig</b>	Normalbefund ohne anreichernde Läsionen, z.B. bei MRM- Dichtetyp 1  (Göttingen- Score: 0- 1 Punkte)	0%	keine weiteren Maßnahmen
<b>2</b>	<b>gutartig</b>	Zysten, Lymphknoten, fibrosiertes Fibroadenom, Ölzyste, Narben  (Göttingen- Score: 2 Punkte)	0%	keine weiteren Maßnahmen
<b>3</b>	<b>wahrscheinlich gutartig</b>	Myxoides Fibroadenom  (Göttingen- Score: 3 Punkte)	< 2%	gezielte Resonographie in Kenntnis der Befundgröße und- Lage, ansonsten MRM- Befundkontrolle in geeignetem Intervall (nach 6 Monaten), in indizierten Fällen MR- gesteuerte Vakuumbiopsie
<b>4</b>	<b>möglicherweise bösartig</b>	hypervaskularisierter, unscharf begrenzter Herdbefund  (Göttingen- Score: 4 – 5 Punkte)	4A: 2- 30% 4B: 30- 60% 4C: 60- 90%	histologische Befundabklärung durch perkutanbiopsische Gewebeentnahme durch MR- gesteuerte Vakuumbiopsie (falls kein Korrelat in Mammografie oder Sonografie)

5	<b>typisch bösartiger Befund</b>	hypervaskularisierter Herdbefund mit Ringenhancement und Wash out  (Göttingen- Score: 5- 8 Punkte)	90- 100%	Siehe BI-RADS 4
6	<b>histologisch gesichertes Mammakarzinom nach Stanz- oder Vakuumbiopsie</b>	unabhängig von MRM-Bildgebung	100%	Einleitung adäquater prätherapeutischer oder therapeutischer Maßnahmen

Tabelle 13: Gesamtpunktzahl nach Göttinger-Score und Zuordnung zur MRM-Kategorisierung nach BI-RADS

Bei intensivierten Früherkennungsprogrammen wird im Anschluss an eine Befundbeschreibung und Bildanalyse einer Mammographie, einer Mamasonographie und einer Mamma-MRT eine Kategorisierung in das BI-RADS-System vorgenommen. Die Kategorisierung erfolgt in 7 Stufen, macht eine Aussage über die Wahrscheinlichkeit eines malignen Geschehens und gibt Auskunft über die weitere Vorgehensweise. Je nach Risikoprofil der Patientinnen können mehrere bildgebende Verfahren angewendet werden und im Anschluss die einzelnen BI-RADS-Kategorisierungen zu einem Gesamt-BI-RADS zusammengefügt werden. Anzumerken ist, dass nicht der höchste Einzel BI-RADS-Wert den Gesamt BI-RADS-Wert bestimmt, sondern der jeweilige Stellenwert der Befunde im Einzelverfahren den Gesamt BI-RADS-Wert ergibt. Zum Beispiel wird ein unklarer Herdbefund in der Mammographie (BI-RADS 4) entschärft, in dem der Ultraschall oder die Mamma- MRT eine einfache Mammazyste zeigen. Andererseits kann eine suspekta Kalkgruppe in der Mammographie (BI-RADS 5) nicht durch einen unauffälligen Ultraschallbefund (BI-RADS 1) entschärft werden. Dieses Gesamt-BI-RADS-System macht eine genaue Diagnostik und eine gezielte Festlegung der weiteren diagnostischen sowie gegebenenfalls therapeutischen Vorgehensweise möglich.

## 4 Methodik und Patienten

Im Diagnostischen Brustzentrum in Göttingen wird seit 2003 regelmäßig bei 10-15 Frauen und Patientinnen pro Tag eine Mamma-MRT durchgeführt. Die Fragestellungen reichen hierbei von der Brustkrebsfrüherkennung über das präoperative lokale Staging bei nachgewiesenem Karzinom bis hin zur Abklärung unklarer Befundkonstellationen sowie die Überwachung im Rahmen der Tumornachsorge nach stattgehabtem Mammakarzinom. Im Rahmen der präsentierten Studie wurden aus einem Zeitraum von 4 Jahren jene Mamma-MRT-Untersuchungen erneut ausgewertet, die bei asymptomatischen Frauen im Rahmen der Brustkrebsfrüherkennung angefertigt worden waren. Ausschlusskriterien für diese Studie waren daher das Vorliegen einer auf Brustkrebs hinweisenden klinischen Symptomatik, ein auffälliger Befund in anderen bildgebenden Verfahren oder ein anamnestisch vorliegendes Tumorgeschehen der Brust. Ein weiteres Ausschlusskriterium betraf das fehlende Vorliegen einer zeitnahen Mammographie oder eine auswärts angefertigte Röntgenmammographie, so dass bei allen in die Studie eingeschlossenen Frauen eine im Diagnostischen Brustzentrum Göttingen in digitaler Technik angefertigte Vollfeldmammographie einschließlich des dazugehörigen Befundberichtes vorlag. Bei einem Teil der eingeschlossenen Frauen erfolgte zusätzlich eine Mammasonographie im Diagnostischen Brustzentrum Göttingen. Die dazugehörigen Befundberichte fanden im Rahmen der Studienausswertung keine Berücksichtigung, da allgemein Konsensus darüber besteht, dass die alleinige Sonographie zur zuverlässigen Brustkrebsfrüherkennung nicht geeignet ist. Darüber hinaus ist aus der EVA-Studie bekannt, dass die ergänzende Mammasonographie bei Einsatz von hochauflösender Mamma-MRT und Mammographie keine Zusatzinformation erbringt.

Die Mamma-MRT-Untersuchungen wurden am Ganzkörpermagneten MR GE Signa HDI (Fa. GE Health Care, Beethovenstr. 239, 42655 Solingen) mit der Feldstärke 1,5 Tesla unter Verwendung einer dedizierten offenen 4-Kanal-Mamma-Oberflächen-Spule (Invivo Germany, Schwerin) in Bauchlage der



Frauen durchgeführt. Dabei wurden die Arme nach hinten entlang des Körpers positioniert und mit dem Gürtel des Bademantels mit Hilfe einer Schlaufe der beiden Gürtelenden fixiert. Die Lagerung im Magneten erfolgt mit den Füßen voran (*feet first*). Die Brüste wurden in der 4-Kanal-Mamma-Oberflächenspule jeweils von cranial und caudal mit Kompressionspaddeln leicht fixiert (Fa. Noras, Höchberg). Die Braunüle wurde vor Beginn der Untersuchung der Patientin in eine Armvene gelegt. Nach genauer Lagerung der Patientin wurde sie über einen Verlängerungsschlauch mit dem automatischen Kontrastmittelinjektor verbunden. Zur Sicherheit bekam die Patientin einen Alarball in die Hand, der bei Angst oder Unwohlbefinden gedrückt werden konnte und mit einem sofortigen Abbruch der Untersuchung endete. Jede Patientin durfte sich vor der Untersuchung eine Musikrichtung oder eine CD aussuchen, die ihr dann über Kopfhörer während der Untersuchung eingespielt wurde. Desweiteren befand sich in der Kopfschale ein integrierter Kippspiegel mit der Möglichkeit auf ein Bild ihrer Wahl während der Untersuchung zu schauen. Zwischen den einzelnen Messungen und vor und nach Kontrastmittelgabe wurde der Patientin ebenfalls über die Kopfhörer das genaue Vorgehen angesagt und sich nach ihrem Wohlbefinden erkundigt.

Die MR-Messungen erfolgten unter Verwendung von T1w- GE- Sequenzen und T2w-IR-Sequenzen. Die kontrastmittelsensitiven T1-Messungen erfolgten einmalig vor und repetitiv fünf Mal nach intravenöser Applikation von 0,1 mmol/kg Körpergewicht Gadolinium-DTPA (Magnevist® Bayer Health Care, Leverkusen). Vor Durchführung der kontrastmittel-gestützten dynamischen Messung wurden wassersensitive T2-Messungen in identischer Schichtposition und – dicke angefertigt. Die genauen Mess-Parameter sind in Tabelle 14 dargestellt.

T1-Sequenzparameter	
Technik	3D
TR/ TE (ms)	8,4/4,1
Flipwinkel ( ° )	2,5
FOV (mm)	390
Schichtdicke (mm)	2,5
Schichtanzahl	46
Schichtlücke (mm)	0
Matrix (nicht interpoliert)	512 x 512
Gd- DTPA (mmol/kg KG)	0,1
Repetitionen	5
Zeit/ Sequenz	1,26

Tabelle 14: Mess-Parameter der Mamma MRT für die dynamische T1-Messung. Flow 3 ml/s mit einer Nachinjektionsmenge von physiologischer Kochsalzlösung von 20 ml

T2-Sequenzparameter	
TR	6925
TE	67
Flipwinkel	
TI	150
Echo Zug	12
Bandbreite	35,71
Matrix Frequenz	512
Phase	224
Auto Center Frequ.	Wasser
Phasenrichtung	R<L
Nex	1
FOV	380
Schichtdicke	2,5
Spacing	0
Schichtanzahl	46
Orientierung	Axial
Messzeit	4:51
Messungen vor KM nach KM	1

Tabelle 15: Mess-Parameter der Mamma-MRT für die T2-Messung

Im Rahmen der Bildnachbearbeitung wurde zunächst eine Frühstsubtraktion angefertigt. Dabei wurde die primäre Nativmessung von der 1. Messung nach Kontrastmittelgabe subtrahiert. Aus den Daten wurde eine MIP-Darstellung

(*maximum intensity projection*) berechnet. Im Anschluss folgte die Anfertigung einer Fröhsubtraktion. Dabei handelte es sich um die primär durchgeführte Nativmessung subtrahiert von der 2. Messung nach Kontrastmittelgabe. Aus den Daten wurde ebenfalls eine MIP-Darstellung berechnet. Desweiteren wurde eine Kurvenanalyse durchgeführt. Sogenannte ROIs (*regions of interest*) wurden in die Kontrastmittel anreichernden Läsionen in der jeweiligen Mamma gelegt. Hierbei wurde zwischen dem Signalverhalten in der initialen Phase (Messminute 1-3) und der postinitialen Phase (Messminute 4-8) unterschieden. Zusätzlich zur MIP aus der Fröhst- und Fröhsubtraktion wurde bei gleicher Schichtdicke eine T2-MIP erstellt. Sie stellte eine maximale Intensitätsprojektion aus allen T2-Bildern dar und ergab in der Ansicht ein dreidimensionales Summationsbild.

Zusammenfassend umfasste eine komplette Mamma-MRT-Untersuchung somit 46 Aufnahmen in T2-Gewichtung, 6 x 46 Aufnahmen in T1-Gewichtung (einmalig vor und fünfmalig nach Kontrastmittelgabe), 2 x 46 Subtraktionsaufnahmen, Fröhstsubtraktion 46, Fröhsubtraktion 46, je ein KM-Subtraktions-MIP-Bild in Fröhst- und Fröhsubtraktion sowie ein T2-MIP-Bild.

Die Auswertung der MR-Aufnahmen erfolgte im Rahmen der präsentierten Studie unabhängig voneinander durch 2 Auswerter sowie ein dediziertes Mamma-MRT-CAD-System:

**Reader 1** (D.G.) wies eine eher geringe Erfahrung (2 Jahre) in der Interpretation von Mamma-MRT-Untersuchungen auf. Ihm lagen für die Monitorbefundung alle T1- und T2-Aufnahmen, die Subtraktionsbilder und die MIP-Projektionen vor. Die Aufgabe von Reader 1 war es, die jeweils vorliegende Mamma-MRT seitengesondert nach BI-RADS (MR-BI-RADS 1: keine Auffälligkeiten, MR-BI-RADS 2: sicher gutartige Veränderungen, MR-BI-RADS 3: wahrscheinlich gutartige Veränderungen, MR-BI-RADS 4: möglicherweise bösartige Veränderungen und MR-BI-RADS 5: karzinomtypische Veränderungen) zu verschlüsseln und bei Nachweis einer Auffälligkeit (MR-BI-RADS 2-5) die Art der Veränderung (Fokus, Herd, *Non-mass-like-lesion*) zu

benennen.

**Reader 2** (U.F.) wies eine sehr hohe Erfahrung (>20 Jahre) in der Interpretation von Mamma-MRT-Untersuchungen auf. Er beschränkte sich zur Simulation einer „screening-ähnlichen“ Situation mit kurzen Auswertezeiten auf die Monitorauswertung der Subtraktionsaufnahmen und die MIP-Projektionen. Primär angefertigte T1- und T2-Aufnahmen gingen in seine Bildevaluation nicht ein. Die Aufgabe von Reader 2 war es ebenfalls, die jeweils vorliegende Mamma-MRT seitengetrent nach BI-RADS (MR-BI-RADS 1: keine Auffälligkeiten, MR-BI-RADS 2: sicher gutartige Veränderungen, MR-BI-RADS 3: wahrscheinlich gutartige Veränderungen, MR-BI-RADS 4: möglicherweise bösartige Veränderungen und MR-BI-RADS 5: karzinomtypische Veränderungen) zu verschlüsseln und bei Nachweis einer Auffälligkeit (MR-BI-RADS 2-5) die Art der Veränderung (Fokus, Herd, *Non-mass-like-lesion*) zu benennen. Darüber hinaus wurde von ihm die Transparenz der parenchymalen Strukturen in der Frühsubtraktion in einem 4 stufigen System (Dichtetyp I: kein Enhancement, Typ II: Enhancement fleckig-nicht konfluierend, Typ III: Enhancement fleckförmig-konfluierend und Typ IV: Enhancement diffus-flächig) (Fischer 2010), die Artefaktstufe der Untersuchung in einem 4 stufigen System (Stufe I: kein Nachweis von Artefakten, Stufe II: intramammäre Artefakte bis maximal 2 mm, Stufe III: intramammäre Artefakte bis maximal 4 mm und Stufe IV: intramammäre Artefakte <4 mm) (Fischer 2010) und die seitengetrente Anzahl vorliegender Foki in einer 5 stufigen Skalierung (A=0 Foki, B=1-2 Foki, C= 3-5 Foki, D= 6-10 Foki, E=mehr als 10 Foki/Brust) bewertet.

Für die statistische Auswertung im Rahmen dieser Studie wurden die Gruppen BI-RADS 1-3 als „gutartig“ und BI-RADS 4 und 5 als „bösartig“ gewertet.

**CAD:** Abschließend erfolgte eine computergestützte Auswertung der Mamma-MRT-Untersuchungen an einem CAD-System CADstreamTM in der Version 5.0.2.521 (Fa. Confirma, Nashua, NH, USA). Dieses System basiert auf einer flächendeckenden Pixel-to-Pixel-Analyse des Kontrastmittelenhancements in der initialen (3 Minuten nach KM-Gabe) sowie in der postinitialen Phase (Minute

3 bis Ende der Untersuchung) der Mamma-MRT. Eine farbliche Befundkodierung erfolgt prinzipiell, wenn ein initialer Schwellenwert des Signalanstiegs nach Kontrastmittelgabe überschritten wird. Für diese Schwelle des initialen Signalanstiegs kann zwischen „50%“ (CAD<sub>50%</sub>, höhere Sensitivität) und „100%“ (CAD<sub>100%</sub>, geringere Sensitivität) gewählt werden. Ergibt sich bei Überschreiten des gesetzten Schwellenwertes im weiteren Verlauf ein kontinuierlicher Anstieg, so erfolgt die Farbkodierung „blau“, bei einem Plateau „gelb“ und bei Vorliegen eines Auswaschphänomens „rot“. Im Rahmen der vorliegenden Auswertung wurden separat für CAD<sub>50%</sub> und für CAD<sub>100%</sub> eine oder zwei rote Markierung(en) als „karzinomverdächtig“ definiert. Mehr als 2 rote Markierungen sowie blaue oder gelbe Markierungen wurden prinzipiell und im Rahmen der statistischen Auswertung als Hinweis auf „gutartig“ gewertet.

Sämtliche Mammographie-Aufnahmen wurden am Senographe 2000D (Fa. GE Health Care, Beethovenstr. 239, 42655 Solingen) durchgeführt. Die Frauen erhielten pro Untersuchung entweder eine 1-Ebenen-Mammographie (MLO-Projektion rechts und links) oder eine 2-Ebenen-Mammographie (MLO- und CC-Projektion rechts und links). Die Entscheidung, ob eine 1-Ebenen- oder eine 2-Ebenen-Mammographie durchgeführt wurde, unterlag der Entscheidung des jeweiligen untersuchenden Radiologen im Diagnostischen Brustzentrum. Tendenziell erfolgten 1-Ebenen-Untersuchungen eher bei Vorliegen einer sehr hohen Gewebedichte (MX-Dichtetyp III und IV), da die Aussagekraft der Mammographie in dieser Konstellation ohnehin drastisch reduziert ist und sich diagnoseweisende Befunde letztendlich überwiegend auf den Nachweis von auffälligen Kalzifikationen beschränken. Hier wurde aus Gründen der reduzierten Strahlenexposition gelegentlich auf die zweite Aufnahmeebene verzichtet. Bei Frauen mit geringerer Gewebedichte (MX-Dichtetypen I und II) wurden eher 2-Ebenen-Mammographien zur Vermeidung von überlagerungsbedingten Fehlinterpretationen angefertigt. In der Studiauswertung fand die Differenzierung zwischen 1-Ebenen- und 2-Ebenen-Mammographie keine Berücksichtigung.

Technisch wurden die MLO-Aufnahmen als mediolaterale Schrägaufnahme mit einem Winkel des Lagerungstisches von 45-60° - angepasst an den Verlauf des M. pectoralis major - angefertigt. Die zu untersuchende Frau stand jeweils ganz seitlich am Auflagetisch, der Filmhalter wurde in Höhe des Manubrium sterni eingestellt. Die Oberarme wurden ganz entspannt auf dem oberen Rand des Filmhalters gelagert. Desweiteren wurde die jeweilige Schulter der Frau angehoben und der Filmhalter hinter die Achselhöhle vor die hintere Achselfalte platziert. Es wurde darauf geachtet, dass die Hüfte die Verlängerung des Auflagetisches darstellte und sich nicht hinter dem Auflagetisch befand. Die laterale Körperseite lag dem Filmhalter vollständig an. Zum Schluss wurde der gesamte Körper der Patientin um 45° zum Gerät gedreht und das Becken rückpositioniert. Die rechte Brust der Frau wurde mit der linken Hand der MTRA fixiert und ihre rechte Hand lag auf der Schulter der aufzunehmenden Seite. Mit der linken Hand wurde die Inframammärfalte der Brust ausgestrichen und solange fixiert, bis die Kompression ihren optimalen Druck erreichte. Die Kompressionswerte lagen zwischen 5 und 18 daN (Roth- Ganter 2002).

Die zweite Aufnahmeebene betraf den kraniokaudalen Strahlengang (CC-Projektion). Die Röntgenröhre wurde hierfür senkrecht in Nullstellung positioniert. Die zu untersuchende Frau stand aufrecht und ungefähr fünf Zentimeter vom Auflagetisch entfernt. Der Körper wurde leicht nach medial gedreht (10°). Die Arme lagen entspannt dem Körper an. Die MTRA stand medial und brachte den Filmhalter in Höhe der Inframammärfalte. Die Längsachse durch die Brust stand rechtwinklig zur Thoraxwand. Die Brust wurde um mindestens zwei Zentimeter angehoben und mit beiden Händen so weit wie möglich in die Filmebene gezogen. Dann wurde die Frau gebeten, sich mit dem Oberkörper möglichst weit ins Gerät zu lehnen. Die rechte Brust wurde mit der linken Hand der MTRA fixiert, so dass sie nicht wegrutschen konnte. Die rechte Hand der technischen Assistentin lag auf der rechten Schulter der Frau. Die Brust wurde langsam und gleichmäßig mittels Fußschalter unter Festhalten soweit komprimiert, bis sie nicht mehr verrutschen konnte. Nachdem die MTRA ihre Hand vorsichtig unter Ausstreichen der Brust in Richtung Mamille hervorgezogen hatte, wurde noch einmal nachkomprimiert. Die Haut der Brust

der Patientin war nun angespannt und der optimale Kompressionsdruck zur Durchführung der Aufnahme erreicht. Die Kompressionswerte lagen hierbei ebenfalls zwischen 5 und 18 daN (Roth- Ganter 2002).

Die Exposition der Mammographie-Aufnahmen erfolgte jeweils automatisiert anhand der Kalkulation von Dichte und Dicke des Zielorgans im sog. *Pre-Shot*. Sämtliche Aufnahmen wurden durch qualifizierte MTRA angefertigt, die das Zertifikat zur „Fachkraft für Mammadiagnostik“ besaßen. Die Mammographien wurden ausnahmslos nach dem britischen Qualitätsprogramm PGMI hinsichtlich ihrer einstelltechnischen Qualität überprüft. Aufnahmen der Kategorie „I“ wurden - sofern ein behebbarer Mangel in der Bildanfertigung evaluierbar war – wiederholt. Die Quote der Aufnahmen mit der Qualitätsstufe „P“ und „G“ lag zusammen bei über 95%. Für die Auswertung innerhalb der präsentierten Studie erfolgte eine Berücksichtigung der im schriftlichen Befund zur Mammographie durch den jeweiligen Untersucher vergebenen BI-RADS-Kategorisierung (MX-BI-RADS 1-5) und dem mammographischen Dichtetyp (MX-Dichte I-IV).

Nach der Auswertung der Mamma-MRT-Untersuchungen durch 2 Reader sowie das CAD-System wurde anhand der Aktenlage geklärt, in welchen Fällen sich bei den untersuchten Frauen zum Zeitpunkt der Untersuchung letztendlich ein relevanter Befund ergab. Hieraus wurde berechnet, mit welcher Zuverlässigkeit Reader 1, Reader 2 und das CAD-System auffällige Mamma-Befunde detektierten. Hierbei wurde unterschieden zwischen histologischen Befunden mit unklarem biologischen Potential sowie verifizierten malignen Tumoren.

In einem abschließenden Schritt wurde anhand der schriftlichen Befundberichte der zeitnah durchgeführten Mammographie-Untersuchungen hinterfragt, ob die Ergebnisse der Mamma-MRT durch den zusätzlichen Einsatz einer Mammographie hinsichtlich des Nachweises eines relevanten Befundes verbessert worden wären und wie hoch die Zuverlässigkeit der Mammographie ohne Kenntnis des MRT-Befundes gewesen wäre. Hierzu wurden die BI-RADS-Einstufungen der Mammographien (BI-RADS 1-5) aus dem schriftlichen

Befundbericht entnommen. Zusätzlich erfolgte eine Erfassung des mammographischen Dichtegrades des Drüsengewebes gemäß ACR (Dichtestufen I-IV).

Aus den entsprechenden Daten wurden die Sensitivität, Spezifität, PPV und PNV für die eingesetzten Untersuchungsverfahren und die verschiedenen Auswertemodalitäten nach folgenden Formeln berechnet:

$$\text{Sensitivität} = \frac{\text{Anzahl richtig positiver}}{(\text{Anzahl richtig positiver} + \text{Anzahl falsch negativer})}$$

$$\text{Spezifität} = \frac{\text{Anzahl richtig negativer}}{(\text{Anzahl richtig negativer} + \text{Anzahl falsch positiver})}$$

$$\text{PPV} = \frac{\text{Anzahl der richtig positiven}}{(\text{Anzahl der richtig positiven} + \text{Anzahl der falsch positiven})}$$

$$\text{PNV} = \frac{\text{Anzahl der richtig negativen}}{(\text{Anzahl der richtig negativen} + \text{Anzahl der falsch negativen})}$$



## 5 Ergebnisse

In die Auswertung gingen 1189 MRT-Untersuchungen ein, die bei 789 asymptomatischen Frauen im Rahmen der Brustkrebsfrüherkennung innerhalb eines Zeitraums von 4 Jahren (Januar 2004 – Dezember 2008) angefertigt worden waren. Das mittlere Lebensalter der untersuchten Frauen betrug 51,1 Jahre (Altersspanne von 22 bis 79 Jahre). Innerhalb des Auswertungszeitraumes erfolgten bei einem Teil der Frauen mehrere MRT-Untersuchungen, die allesamt in die Gesamtauswertung mit einbezogen wurden. In 789 Fällen (66,4%) handelte es sich um die Erstuntersuchung. 295 Frauen (24,8%) erhielten zwei MR-Untersuchungen. Die restlichen 105 Frauen wurden innerhalb des Auswertzeitraumes dreimal (n=85), viermal (n=17) oder fünfmal (n= 3) untersucht (Abb. 2).

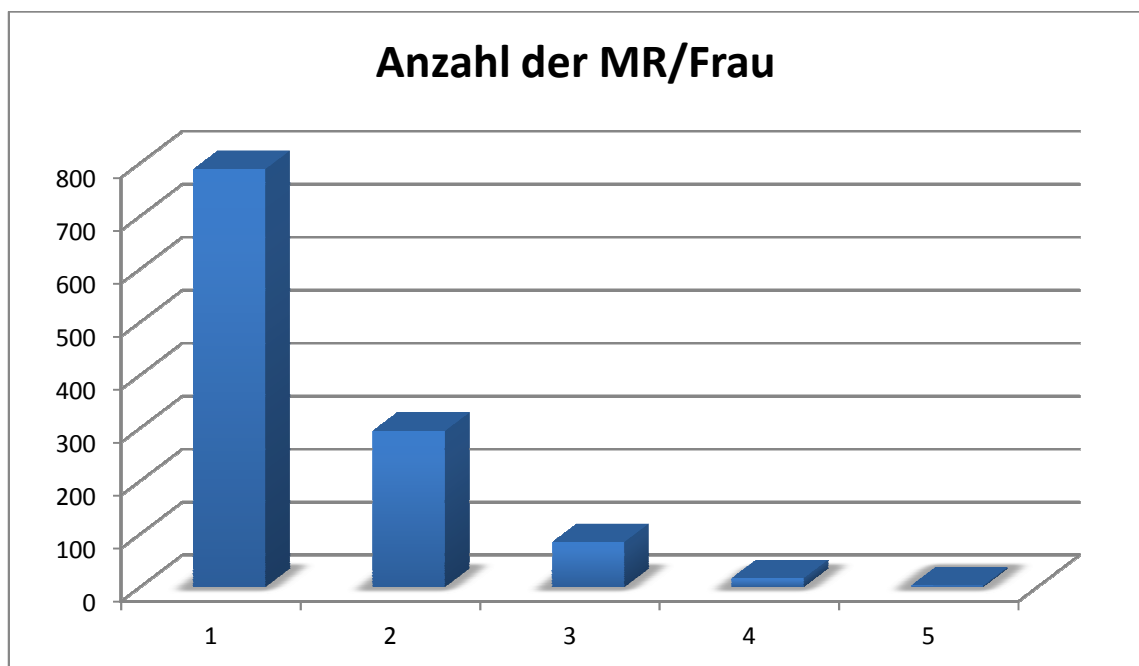


Abbildung 2: Anzahl der MR-Untersuchungen pro untersuchte Frau

Hinsichtlich der Transparenz der intramammären Strukturen dominierten in der Mamma-MRT die MR-Dichtestufen I und II. So lag eine hohe Transparenz der Parenchymstruktur (MR-Dichtetyp I und II) bei 87,6% der MRT-Aufnahmen vor (MR-Dichtetyp I: 787 (66.2%), MR-Dichtetyp II: 255 (21.5%)). 147 (12.4%) von

1189 Fällen zeigten einen höheren MR-Dichtetyp (MR-Dichtetyp III: 109, MR-Dichtetyp IV: 38). Im Vergleich hierzu fanden sich in der Mammographie im entsprechenden Kollektiv die meisten Fälle (1047 Untersuchungen, 88%) mit hohem mammographischem Dichtetyp (MX-Dichtetyp III und IV). Eine hohe Transparenz der Parenchymstrukturen fand sich in der Mammographie nur in 142 Untersuchungen (11.9%) (MX-Dichtetyp I: 10 Fälle, MX-Dichtetyp II: 132 Fälle) (Abb. 3).

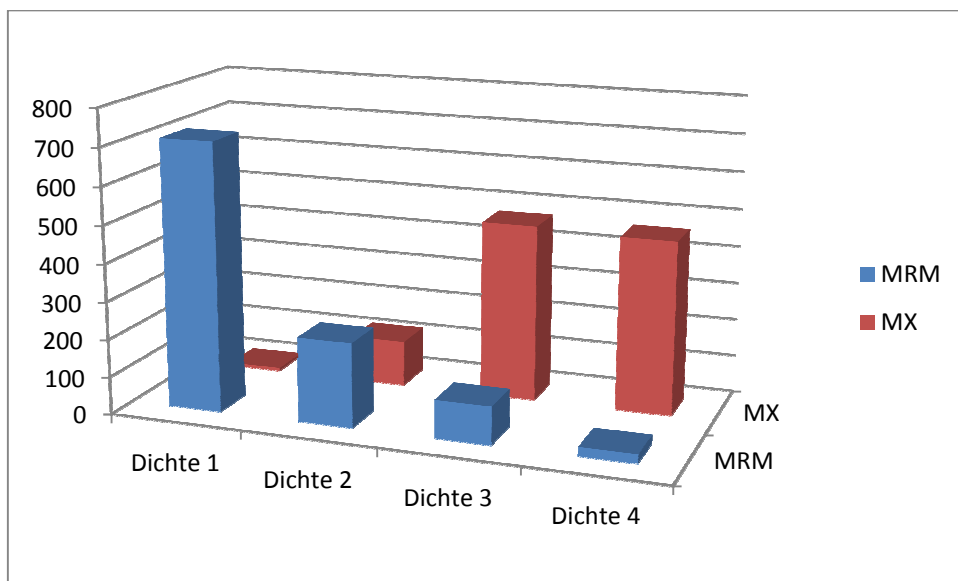


Abbildung 3: Vergleich der Dichtetypen in der Mammographie (MX, rot) und in der Mammographie mit MR (MRM, blau) bei insgesamt 1189 Untersuchungen

In mehr als 96% der durchgeführten MR-Untersuchungen zeigten die resultierenden Aufnahmen keine (MR-Artefaktstufe I: 868 Fälle) oder nur geringe Artefakte (MR-Artefaktstufe II: 284 Fälle). Der Anteil der Untersuchungen mit störenden Bewegungsartefakten und konsekutiv deutlich reduzierter Beurteilbarkeit der Untersuchung (MR-Artefaktstufen III und IV) lag bei 3,1%. Eine optimale Bildgebung (Dichtetyp I und Artefaktstufe I) lag in der MRT in 45,7%, gute Voraussetzung für die Bildanalyse (Dichtetyp I+II und Artefaktstufe I+II) in 84,4% der Untersuchungen vor (Abb. 4).

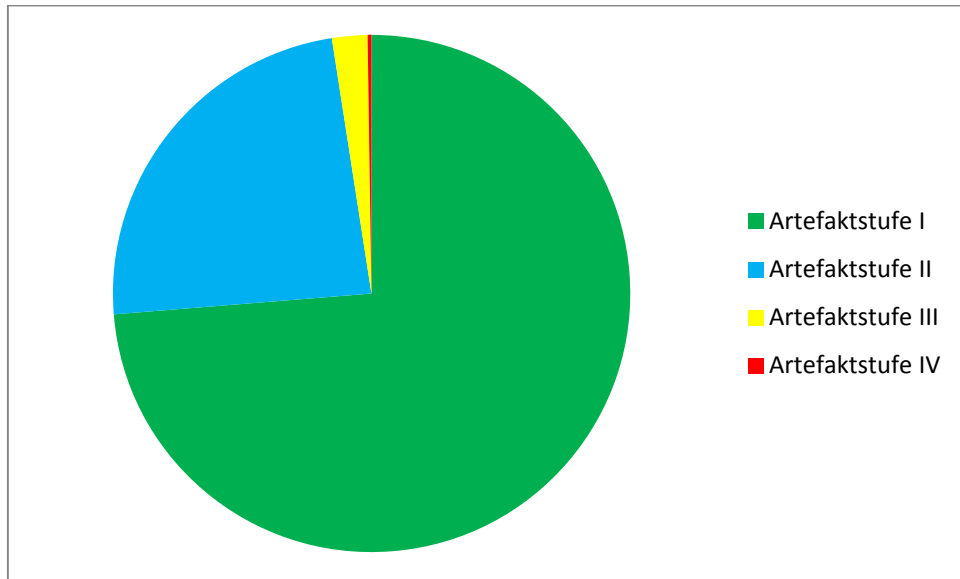


Abbildung 4: Prozentualer Anteil der Bewegungsartefakte von 1189 MR-Untersuchungen. Einteilung in MR-Artefaktstufe I (keine Bewegungsartefakte) bis IV (störende Bewegungsartefakte)

Hinsichtlich der Auswertung der Foki zeigte sich in allen MR-Untersuchungen, dass sich bei etwa 1900 Brüsten (80%) keine Foki nachweisen ließen. Bei circa 100 Brüsten (4,2%) zeigten sich 1-2 Läsionen innerhalb einer Brustseite oder auf beide Brustseiten verteilt, bei circa 150 Brüsten (6,3%) während der gesamten MR-Untersuchungen resultierten 3-5 Foki einer Brustseite oder auf beide Brustseiten verteilt. Bei circa 200 Brüsten (8,4%) zeigten sich 6-10 Foki und bei circa 300 der zu untersuchten Brüsten (12,6%) resultierten > 11 Foki einer Brustseite oder auf beide Brustseiten verteilt.

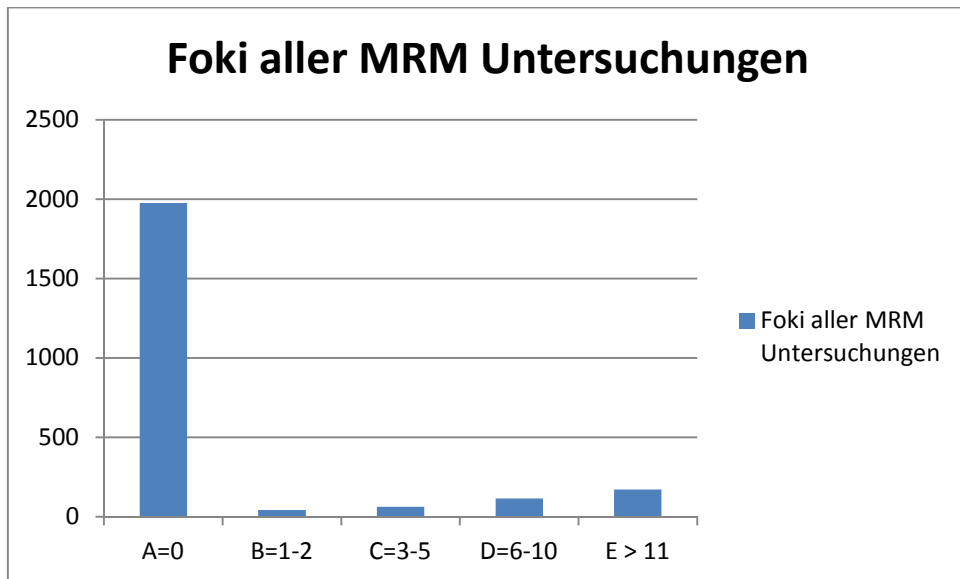


Abbildung 5: Anzahl der Foki bei 2378 Brüsten in allen MR- Untersuchungen (1-5) innerhalb einer Brustseite oder auf beide Brustseiten verteilt

Bezüglich der Auswertungen der MR-Untersuchungen kategorisierten beide Auswerter insgesamt die meisten MR-Untersuchungen als MR-BI-RADS 1 und MR-BI-RADS 2. So bewertete Reader 1 (geringe MRM-Erfahrung) 1838 Brüste (77,3%) der MRT als MR-BI-RADS 1 und 185 Brüste (7,8%) als MR-BI-RADS 2. Für Reader 2 (hohe MRM-Erfahrung) lagen die entsprechenden Quoten bei 2089 (87,8%) und 159 (6,7%)(Abb. 6). In 2 der insgesamt 4271 Bewertungen MR-BI-RADS 1 oder 2 durch beide Reader ergab sich jeweils ein intraduktales Karzinom (DCIS), das beide Reader in der MRT nicht erkannten.

Die größte Abweichung zwischen Reader 1 (geringe MRM-Erfahrung) und Reader 2 (hohe MRM-Erfahrung) ergab sich in der Kategorie MR-BI-RADS 3: Hier vergab Reader 1 bei 232 (20%) Untersuchungen die Diagnose „möglicherweise gutartig“ (MR-BI-RADS 3), während Reader 2 nur in 39 Fällen (3%) eine Kategorisierung der Befunde als MR-BI-RADS 3 wählte. Insgesamt fand sich im Kollektiv der von beiden Readern als MR-BI-RADS 3 bewerteten Untersuchungen letztendlich ein Malignom in Form eines 15 mm invasiv-duktales Karzinoms. Konkret wurde in diesem Fall nicht das Karzinom, sondern ein anderer intramammärer Befund als BI-RADS 3 bewertet. In allen 231 Fällen, in denen Reader 1 die Kategorie MR-BI-RADS 3 wählte, während Reader 2

eine Einstufung in MR-BI-RADS 1 oder 2 vorsah, ergab sich im weiteren Verlauf kein maligner Befund.

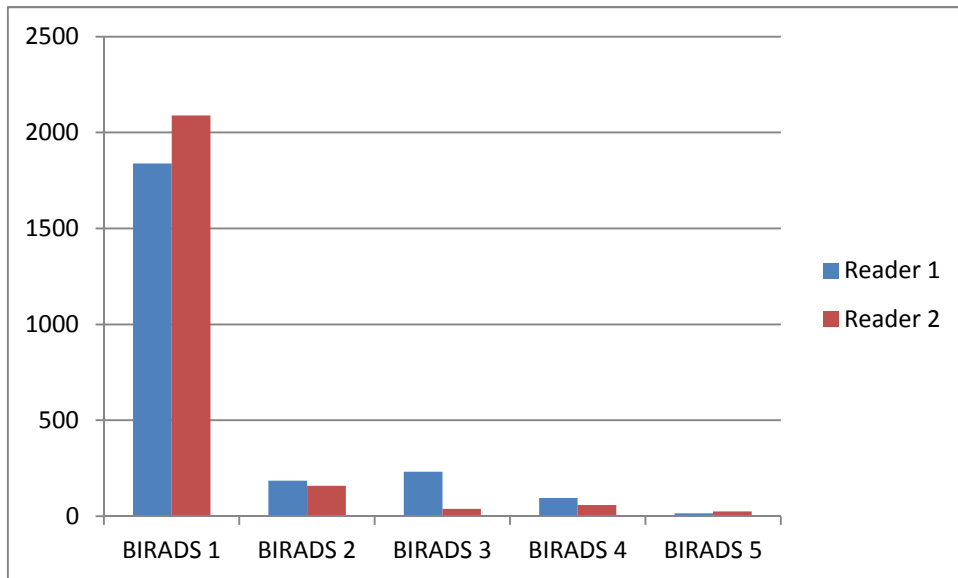


Abbildung 6: Einteilung der Brustläsionen in MR-BIRADS 1-5 durch Reader 1 (Radiologe mit geringer MRM-Erfahrung) und Reader 2 (Radiologe mit hoher MRM-Erfahrung) bei 2378 ausgewerteten Brüsten (1189 Untersuchungen)

Hinsichtlich der Bewertung der Befunde als MR-BI-RADS 4 oder 5 ergaben sich bei beiden Auswertern nur geringe Unterschiede. In diesen Kategorien zeigte sich ein Trend von Reader 1, eher zur Diagnose „möglicherweise bösartig“ (MR-BI-RADS 4) zu tendieren als zur Diagnose „mit Sicherheit bösartig“ (MR-BI-RADS 5). Die Bewertung MR-BI-RADS 4 erfolgte bei 95 von 1189 untersuchten Frauen (8%), während der erfahrenere Reader 2 nur 59 Frauen in die Kategorie MR-BI-RADS 4 (5%) einordnete. In allen 95 Fällen, in denen Reader 1 die Kategorie MR-BI-RADS 4 wählte, während Reader 2 eine Einstufung in MR-BI-RADS 1,2 oder 3 vorsah, ergab sich im weiteren Verlauf kein maligner Befund. In 2 dieser Konstellationen führte eine bioptische Abklärung allerdings zu Befunden mit unklarem biologischem Potential (1 x Papillom, 1 x benigner phylloider Tumor).

Im Gesamtkollektiv lagen insgesamt 12 Befunde mit unklarem biologischem Potential vor. Die Spezifizierung dieser Befunde ist in Tabelle 16 wiedergegeben. Sofern eine anschließende operative Befundentfernung erfolgte, ergab diese in allen Fällen einen gutartigen Befund. In 11 dieser 12

Fälle mit unklarem biologischem Potential erfolgte durch Reader 1 eine Einschätzung der Befunde als MR-BI-RADS 4 oder 5. Reader 2 wählte in 9 dieser 12 Fälle eine entsprechende MR-Kategorie. In dem Fall der ADH ergaben sich für beide Auswerter keine Auffälligkeiten in der MRT. Der Befund wurde aufgrund auffälliger Mikroverkalkungen im Mammogramm vakuumbioptisch abgeklärt.

Histologie der Biopsate	Anzahl
ADH	1
LIN	2
papilläre Läsion	5
Phylloides tumor, benigne	2
radiäre Narbe	2

Tabelle 16: Aufschlüsselung der Befunde mit unklarem biologischen Potential (histologische Klassifikation: B3)

Hinsichtlich der bösartigen Befunde fanden sich im Gesamtkollektiv insgesamt 32 Karzinome, darunter 8 DCIS und 24 invasive Tumoren. Die duktales Karzinome unterteilten sich in 2 low grade DCIS (G1), 3 DCIS vom intermediate type (G2, davon ein Karzinom minimalinvasiv) und 3 high grade DCIS (G3). In der Gruppe der invasiven Tumoren überwogen die invasiv-duktales Karzinome (IDC, n=18), gefolgt von invasiv-lobulären Karzinomen (ILC, n=5) und einem tubulärem Karzinom (TC)(Tab. 17). Die Größe der detektierten invasiven Karzinome reichte von 4-30 mm und betrug im Mittel 13,3 mm (Abb. 7). Innerhalb der Gruppe der Frauen, die bereits ein Vor-MRT hatten, betrug die durchschnittliche Tumorgöße 8,0 mm.

Histologie nach OP	Anzahl
DCIS Grading 1	2
DCIS Grading 2	3
DCIS Grading 3	3
invasiv-duktales CA, IDC	18
invasiv-lobuläres CA, ILC	5
tubuläres CA, TC	1

Tabelle 17: Aufschlüsselung der bösartigen Befunde und ihrer Häufigkeit im Gesamtkollektiv

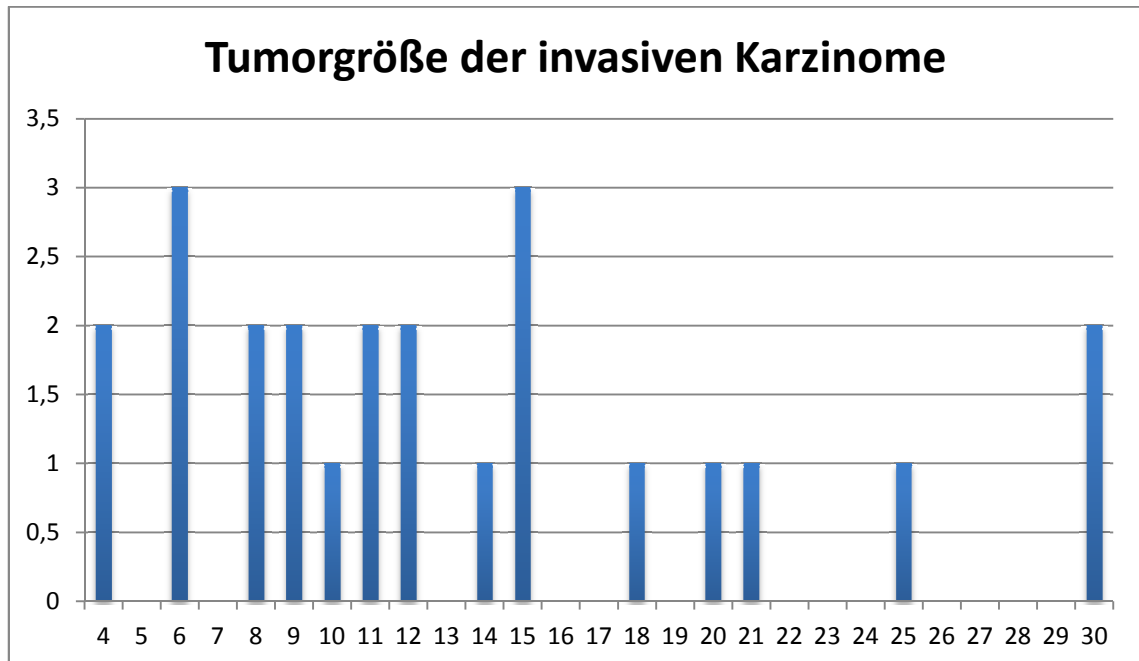


Abbildung 7: Anzahl der invasiven Mammakarzinome in Abhängigkeit vom Tumordurchmesser (in Millimetern)

Beide Reader detektierten 29/32 Karzinome (Sensitivität 90,6%) und übersahen dieselben 3 Karzinome: 2 DCIS (je ein Grading 2 und 3) sowie ein 15 mm invasiv duktales Karzinom. Die MR-Dichte im Falle der beiden nicht erkannten DCIS-Tumoren betrug I. In einem Fall lag eine MR-Artefaktstufe I, im anderen eine MR-Artefaktstufe II vor. Im Falle des einzigen im MRT übersehenen invasiven Karzinoms wurde von beiden Auswertern die Kategorie MR-BI-RADS 3 gewählt, wobei konkret ein Befund in der linken Brust verschlüsselt wurde, der gar nicht dem eigentlichen Karzinom entsprach. Das 15 mm Mammakarzinom befand sich weit im axillären Ausläufer der linken Mamma und wurde durch den querverlaufenden Phasenkodiergradienten der MR-Messung komplett überdeckt. Es lag folglich kein nicht-enhancendes Karzinom vor, sondern eine artefizielle Befundüberlagerung durch Herzartefakte im Phasenkodiergradienten.

Die Auswertung des CAD-Systems erfolgte an Hand von zwei Schwellenwerten. Zum einen bei einem initialen Signalanstieg von 50% und zum anderen bei einem initialen Signalanstieg von 100%, wobei jeweils die Anzahl der kodierten Marker, die ein Auswaschphänomen anzeigten,

ausgewertet wurden. Bei Wahl eines initialen Anstiegs von 50% und mehr kodierte das CAD-System in 1531 Fällen (64,4%) keine auffälligen Bezirke (Anzahl der Marker = 0), in 297 Fällen kodierte das CAD- System eine (12,5%) Flächenmarkierung (Anzahl der Marker = 1). In 160 Fällen (6,7%) kodierte das CAD- System 2-10 Flächenmarkierungen (Anzahl der Marker 2–10). Mehr als 10 Flächenmarkierungen fanden sich in 66 (2,8%) der Untersuchungen (Anzahl der Marker > 10). Die Anzahl der Markierungen im Detail gibt Abb. 8 wieder.

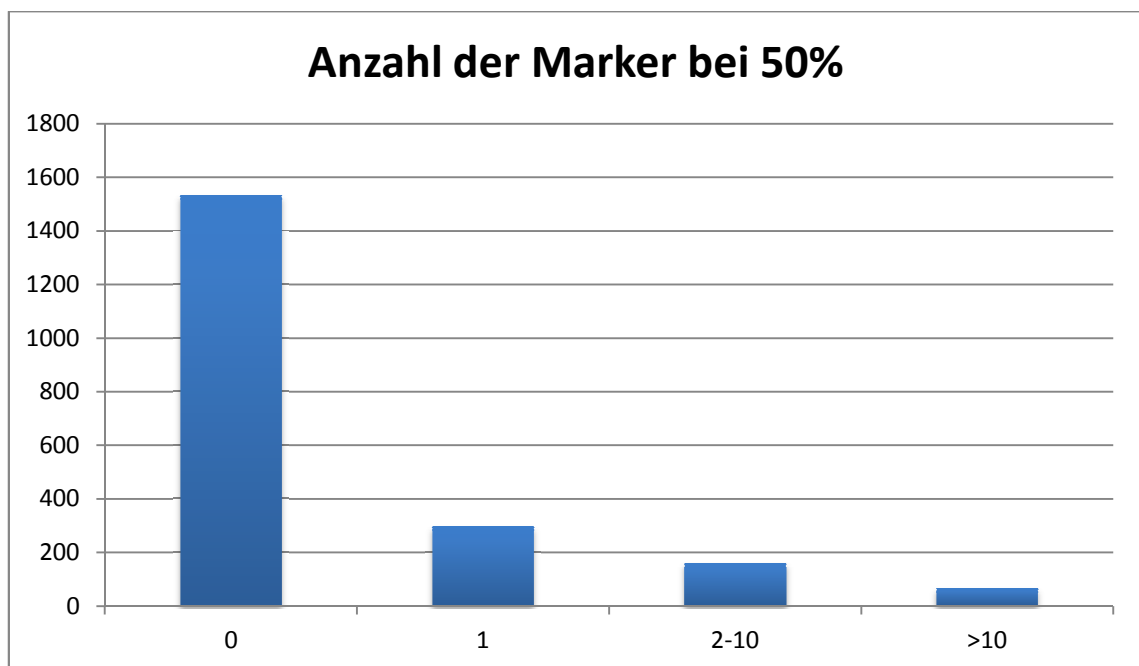


Abbildung 8: Anzahl der im CAD präsentierten Marker bei initialem Signalanstieg von mindestens 50% und anschließendem Auswascheffekt (n=2378)

Bei Wahl eines initialen Anstiegs von mindestens 100% kodierte das CAD System in 2216 Fällen (93,2%) keine auffälligen Bezirke (Anzahl der Marker = 0), in 89 Fällen (3,7%) kodierte das CAD- System eine Flächenmarkierung (Anzahl der Marker = 1). In 24 Fällen (1,0%) kodierte das CAD-System 2-10 Flächenmarkierungen (Anzahl der Marker 2-10). Mehr als 10 Flächenmarkierungen fanden sich in 16 (0,7%) der gesamten Untersuchungen (Anzahl der Marker > 10). Die Anzahl der Markierungen im Detail gibt Abb. 9 wieder.



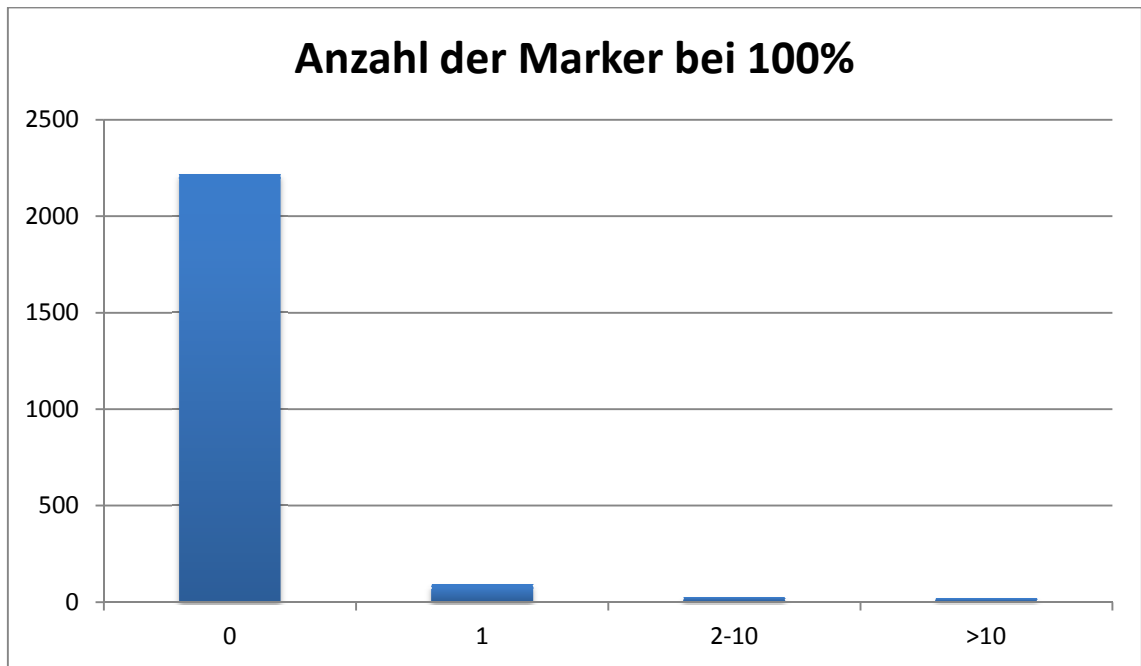


Abbildung 9: Anzahl der im CAD präsentierten Marker bei initialem Signalanstieg von mindestens 100% und anschließendem Auswascheffekt (n=2378)

In der präsentierten Studie erreichte das CAD-System bei einem Schwellenwert von 50% und der Kodierung von 2 Markern die besten Ergebnisse: CAD erreichte in dieser Konstellation eine Sensitivität von 62,5%, eine Spezifität von 84,4% und einen PPV von 5,2%. Hierbei erkannte das CAD-System 4 von 8 (50%) der DCIS- Tumoren und 16 von 24 (67,7%) der invasiven Karzinome. Eine Erhöhung des Schwellenwertes auf 100% führte zu einer Verschlechterung der Ergebnisse. CAD 100% detektierte keines der DCIS-Tumoren und 10 invasive Karzinome (31,3%). Durch den Einsatz des CAD-Systems wurde im Vergleich zur Auswertung durch die beiden Reader keine nützliche Zusatzinformation erzielt.

Die Auswertung der digitalen Mammographie im Gesamtkollektiv auf der Basis der zum jeweiligen Untersuchungszeitpunkt erstellten schriftlichen Befunde ergab, dass die 3 in der MRT durch Reader 1 und 2 nicht gefundenen Karzinome durch Auffälligkeiten in der Mammographie detektiert worden waren. Die zwei DCIS-Tumoren fielen durch pleomorphe Mikroverkalkungen in der Mammographie auf, so dass eine Verschlüsselung als MX-BI-RADS 4 bzw. 5

erfolgte und eine Abklärung in Form einer stereotaktischen Vakuumbiopsie stattfand. Das invasive Mammakarzinom von 15 mm Durchmesser bei einer 71jährigen Patientin zeigte sich als Malignom typischer Befund in der MLO-Aufnahme der Mammographie bei Vorliegen eines MX-Dichtetyps II. Die perkutan-bioptische Abklärung erfolgte in Form einer ultraschall-gesteuerten Stanzbiopsie.

Insgesamt wurden also 3 magnetresonanztomographisch okkulte Karzinome ausschließlich mammographisch detektiert. Im Gegensatz hierzu fanden sich in der MRT drei DCIS- Tumoren (je ein Grading 1 und Grading 3 Tumor sowie das mikroinvasive DCIS mit Grading 2) und 12 invasive Karzinome, die in der digitalen Mammographie nicht nachweisbar waren. Es handelte sich hierbei um 7 IDC, 3 ILC und das tubuläre Karzinom. Die Tumorstadien der falsch negativen Befunde im Mammogramm betrafen pT1b in 5 Fällen, pT1c in 4 Fällen und zweimal das Stadium pT2. Die jeweils vorliegenden Dichtetypen im Mammogramm betrafen MX-Dichtetyp II (1x), MX-Dichtetyp III (5x) und MX-Dichtetyp IV (5x). Das Alter der entsprechenden Patientinnen mit mammographisch okkulten invasiven Karzinomen reichte von 45-70 Jahren (Durchschnitt: 56,4 Jahre).

Zusammenfassend ergaben sich für alle Untersuchungsverfahren die in Tabelle 18 dargestellten Sensitivitäten, Spezifitäten, PPV und PNV.

	Sensitivität	Spezifität	PPV	PNV
Mammographie	56,3%	98,4%	32,1%	99,4%
Reader 1	90,6%	96,4%	25,7%	99,9%
Reader 2	90,6%	97,6%	34,1%	99,9%
CAD MR50 Marker 1	43,8%	88,8%	4,7%	99,6%
CAD MR50 Marker 1+2	62,5%	84,4%	5,2%	99,4%
CAD MR100 Marker 1	28,2%	96,6%	10,1%	99,0%
CAD MR100 Marker 1 + 2	31,3%	95,6%	8,8%	99,0%

Tabelle 18: Sensitivität, Spezifität, PPV und PNV für Mammographie und Mamma-MRT in verschiedenen Auswertemodalitäten (Reader 1, Reader 2, CAD)

## 6 Diskussion

Die Prognose des Mammakarzinoms hängt entscheidend von dem Erkrankungsstadium, der Tumorgröße und der Aggressivität des Tumors ab. Ist die Erkrankung zum Zeitpunkt der Diagnose auf die Brust beschränkt (ohne Lymphknotenbefall und ohne Fernmetastasen), so beträgt die 10-Jahres-Überlebenszeit derzeit ca. 97 Prozent (Engel und Michaelson 2002). Hat das Karzinom bereits die axillären Lymphknoten befallen, so reduziert dies die 10-Jahres-Prognose auf unter 80 Prozent (Engel und Michaelson 2002). Bestehen desweiteren Fernmetastasen, so reduziert sich die Überlebensrate drastisch auf unter 30 Prozent (Engel und Michaelson 2002). Die Zielsetzung in der Diagnostik des Mammakarzinoms muss demnach darin bestehen, die Erkrankung in einem frühen Stadium zu erkennen, zu dem die Ausbreitung möglichst noch nicht fortgeschritten, also auf die Brust beschränkt ist. Die Früherkennung ist ein entscheidender und wichtiger Parameter für eine gute Prognose beim Mammakarzinom. Brustkrebs gilt als früh erkannt, wenn er sich im Milchgang befindet (intraduktal, DCIS) oder bei invasivem Tumorstadium einen Tumordurchmesser von unter 10 mm (pT1a, pT1b) aufweist.

Etablierte Methoden zur Früherkennung sind die Selbstuntersuchung der Brust, die klinische Untersuchung (Inspektion und Palpation), die Sonographie, die Mammographie und die Mamma-MRT. Jede dieser Techniken weist für sich Limitationen auf.

### Selbstuntersuchung

Die Selbstuntersuchung der Brust, die der Erfassung von Verhärtungen, Knoten und äußerlichen Veränderungen dient, ist auch bei regelmäßiger Anwendung und Training nicht in der Lage, als alleinige Methode die Brustkrebssterblichkeit zu senken. Studiendaten belegen, dass aus der Selbstuntersuchung kein Überlebensvorteil resultiert und sie als alleiniges Verfahren zur Vorsorge nicht geeignet ist.

Dies belegte u.a. eine prospektiv randomisierte Studie aus China, die über 11 Jahre geführt wurde und in der 266.064 Frauen in zwei Gruppen untersucht wurden. Eine Gruppe mit einem intensiven Selbstuntersuchungsprogramm (bestehend aus Gruppen- und Einzelschulungen zu Beginn der Studie, nach ein und drei Jahren, sowie einem Erinnerungssystem an die monatliche Selbstuntersuchung) und einer Kontrollgruppe ohne Intervention. Die Brustkrebssterblichkeitsrate war nach 10 und 11 Jahren Nachbeobachtung in beiden Gruppen gleich (RR=1,04, CI 95%:0,82-1,33, p=0,72). In der Selbstuntersuchungsgruppe wurden zudem häufiger Gewebeproben entnommen, die zu einem hohen Anteil gutartige Läsionen aufwiesen (Gao et al. 2002).

Eine systematische Metaanalyse diverser Studien (zwei randomisierte Studien (China/Russland), eine nicht randomisierte Studie (Großbritannien), drei Fall-Kontroll-Studien und zwei Kohortenstudien) untersuchten über 34 Jahre die Effektivität der Brust-Selbstuntersuchung hinsichtlich einer Mortalitätsreduktion bei Brustkrebs. Die Untersucher kamen zu dem Ergebnis, dass kein Überlebensvorteil durch diese Methode resultierte. Stattdessen traten auch hier vermehrt die negativen Aspekte in den Vordergrund: psychische Belastungen, vermehrte Konsultation von Ärzten und eine erhöhte Rate an Biopsien (Canadian Task Force on Preventive Health Care 2001 (39/LOE1a)).

### Inspektion und Palpation

Die klinische Untersuchung der Brust durch einen Arzt umfasst die Inspektion, die Palpation und die Dokumentation der Befunde. Auf Grund der nicht vorhandenen Studienlage über die Wirksamkeit der alleinigen klinischen Untersuchung der Brust wird sie in Kombination mit der Mammographie als effektiv angesehen (Bobo et al. 2000). Desweiteren ist anzunehmen, dass durch die alleinige Untersuchung der Brust eine Stadienverschiebung, d.h. Erkennung einer Raumforderung ohne Lymphknotenbefall, erzielt werden kann (Duffy et al. 2006). Problematisch an der alleinigen Brustuntersuchung ist nicht nur die erhöhte Rate an falsch-positiven Befunden mit unnötigen Gewebeprobeentnahmen, sondern auch die geringe Sensitivität mit Werten

zwischen 13,4% - 51,1% (S-3-Leitlinie 2008). Hinzu kommt, dass die durchschnittliche Größe ertasteter Tumoren zwischen 2-3 cm liegt und damit nicht mehr die Kriterien eines früh erkannten Karzinoms erfüllt. Einflussfaktoren auf die Sensitivität der Tastuntersuchung spielen in diesem Kontext das Lebensalter, der BMI und die Einnahme von Hormonpräparaten (Oestreicher 2002).

### Mamma-Sonographie

Bei Frauen unter 40 Jahren ohne definiertes Hochrisikoprofil galt die Ultraschalldiagnostik lange Zeit als das primär einzusetzende Verfahren in der Frühdiagnostik. Daten über die Effektivität dieses Verfahrens in dieser Altersgruppe liegen allerdings nicht vor. Dennoch konnte in Vergleichsstudien belegt werden, dass die Sonographie der Brust bei jüngeren Frauen eine höhere Sensitivität aufweist als die Mammographie, die aufgrund der bei jungen Frauen eher hohen Gewebedichte deutlich limitiert ist. So lag die Detektionsrate für den alleinigen Ultraschall bei Hochrisikofrauen in der EVA-Studie bei 6‰ im Gegensatz zur alleinigen Mammographie mit 5,2‰ (Kuhl et al. 2010). Allgemein wird die Mammasonographie aufgrund der aktuellen Datenlage als alleinige Methode zur Früherkennung als nicht geeignet erachtet, da von einer zuverlässig zu detektierenden Tumorgröße von etwa 8-10 mm ausgegangen werden kann (Leitlinienprogramm Onkologie 2012). Hierin ist auch der Grund zu sehen, dass die Sonographie in der präsentierten Studie nicht berücksichtigt wurde.

### Röntgenmammographie und Weiterentwicklungen

Die Röntgen-Mammographie stellte in Deutschland in den 70er Jahren bis 2005 das Standardverfahren zur Früherkennung von Brustkrebs dar. In Form der sog. „Vorsorge“ oder des auch „graues Screening“ genannten Konzeptes stand es Frauen anfänglich ab dem 35. Lebensjahr, später ab dem 40. Lebensjahr frei, sich mammographieren und ggf. ergänzend sonographieren zu lassen. Mit der Einführung eines qualitätsgesicherten und populationsbezogenen Mammographie-Screenings werden Frauen zwischen dem 50. und 69. Lebensjahr seit 2005 alle zwei Jahre zur 2-Ebenen-Mammographie eingeladen.

Die Domäne der Mammographie in der Brustkrebsfrüherkennung beruht hierbei zum einen auf dem sehr zuverlässigen Nachweis von Tumoren in Brüsten mit hoher Transparenz (Dichtetyp ACR I und II). Zum anderen ist die Mammographie sehr zuverlässig in der Detektion von intramammären Mikroverkalkungen, die Hinweis auf ein frühes Karzinomstadium sein können. Allerdings gehen nur etwa 30% aller Mammakarzinome mit assoziierten Verkalkungen einher. Die wesentlichste Limitation erfährt die Mammographie bei Vorliegen dichter oder sehr dichter Gewebestrukturen (Dichtetypen ACR 3 und 4), da nicht-verkalkte Karzinome innerhalb solcher Drüsenstrukturen kaum oder gar nicht erkannt werden können. Die Sensitivität der Mammographie sinkt hierbei bis auf 30-40% (Pisano et al. 2008, Mandelson et al. 2000). Diese Limitation ist der Hauptgrund für die in einer Größenordnung von etwa 25-35% liegende-Rate an Intervallkarzinomen im Mammographie-Screening (Boyd et al. 2007).

In der brustkrebsrelevanten Altersgruppe der 50-69-jährigen Frauen kann von einem Vorliegen dichter oder sehr dichter Drüsenstrukturen im Mammogramm von etwa 30-40% ausgegangen werden (Leitlinienprogramm Onkologie 2012). Dieser Anteil steigt auf über 45% bei Frauen, die jünger sind als 50 Jahre (Leitlinienprogramm Onkologie 2012). In der eigenen Auswertung lag sogar eine noch höhere Quote an Frauen mit dichten Parenchymstrukturen (88%) vor. Zudem geht dichtes Brustdrüsengewebe mit einem 4-6fach erhöhtem Risiko einher, an einem Mamma-Karzinom zu erkranken (Mc Cormack und dos Santos Silva 2006). Letztendlich sei angemerkt, dass die für eine gute Exposition notwendige Röntgendosis in der Mammographie bei dichtem Drüsengewebe um den Faktor 3-5 höher liegt als bei Frauen mit eher lipomatösem (ACR 1) oder fibroglandulärem Parenchymdichtetyp (ACR 2).

Zur Optimierung der Aussagekraft der Mammographie bzw. deren Interpretation wurden verschiedene Modifikationen und Innovationen in den letzten Jahren eingeführt. Diese betreffen die Computer-gestützte Bildanalyse (CAD-Systeme), die Tomosynthese, kontrastmittelgestützte Mammographie-Techniken (z.B. KM-Spektral-Mammographie) und die Computertomographie

der Brust (*Breast-CT*).

Studiendaten belegen, dass die Bildinterpretation durch einen zweiten Auswerter (*double reading*) die Ergebnisse der Mammographie in einer Größenordnung von bis zu 15% verbessern kann (Wagnon et al. 2010). Dies motivierte die Industrie, computergestützte, lernfähige Computersysteme zu entwickeln, die auf der Basis definierter Auswertelgorithmen eine „Zweitmeinung“ zur Mammographie und Mamma- MRT geben sollten.

Inzwischen liegen zahlreiche Erfahrungen mit verschiedenen CAD-Systemen für die Mammographie vor. Ihnen allen ist gemein, dass CAD in der Detektion von nichtkalzifizierten Herdsetzungen keine zusätzliche Hilfestellung bringt. Vorteile ergeben sich in der zuverlässigen, fast 100%igen Detektion von Mikroverkalkungen (Jonathan et al. 2010). Allerdings sind solche Systeme erwartungsgemäß sehr unspezifisch, d.h. sie erlauben kaum eine Charakterisierung der von ihnen markierten Mikroverkalkungen in gut- oder bösartig. Die Abklärung von unklaren Mikroverkalkungen erfolgt daher weiterhin in Form einer stereotaktischen Vakuumbiopsie (Leitlinienprogramm Onkologie 2012).

Die Tomosynthese ermöglicht durch hintereinander geschaltete mammographische Einzelaufnahmen in verschiedenen Projektionswinkeln überlagerungsfreie Schichtaufnahmen der weiblichen Brust. Hierdurch werden Überlagerungseffekte eliminiert und Strukturen in ihrer Darstellungsebene besser visualisiert (Niklason et al. 1997). In einer entsprechenden Studie wurden die Darstellung und Bewertung von 40 Mammakarzinomen untersucht (Andersson et al. 2008). Die Karzinome waren in der Tomosynthese in 22 Fällen besser zu erkennen als in einer 1-Ebenen-Mammografie und in 11 Fällen besser als in einer 2-Ebenen-Mammografie. Eine prospektive Screening-Studie aus Norwegen zeigte erst kürzlich eine Verbesserung der Detektionsrate von Brustkrebs durch die Ergänzung der Tomosynthese zur Mammographie in einer Größenordnung von 27% (Skaane et al. 2013).

Die Entwicklung der digitalen Bildempfängersysteme und die Modifikation der Filtermaterialien ermöglichten neuartige Untersuchungstechniken, wie die kontrastmittelgestützte Subtraktions- sowie kontrastmittelgestützte Spektral-Mammographie (Froeling et al. 2013). Anfängliche Untersuchungen setzten die kontrastmittelgestützte Subtraktionstechnik ein, bei der Mammographie-Untersuchungen vor und repetitiv nach periphervenöser Kontrastmittelgabe erfolgten. Aus der Subtraktion entsprechender Aufnahmen konnten solche Bezirke hell dargestellt werden, die mit einer vermehrten Kontrastmittelanflutung einhergingen. Dies entspricht methodisch letztendlich der Vorgehensweise der KM-gestützten Mamma-MRT. In einer Studie wurde die Wirksamkeit einer Kontrastmittelmammographie als ergänzendes Verfahren zur konventionellen Mammographie und in der Gegenüberstellung zur alleinigen Mammographie, sowie der Mammographie mit zusätzlichem Ultraschall untersucht (Dromain et al. 2011). Die Studie zeigte, dass eine Kombination aus Mammographie und Kontrastmittelmammographie eine höhere Sensitivität erreichte (93%) im Vergleich zur alleinigen Mammographie (78%). 23 multifokale Läsionen wurden erst durch die Kombination der Verfahren erkannt. Eine weitere Studie untersuchte den diagnostischen Zugewinn durch die ergänzende Kontrastmittelmammographie (Diekmann et al. 2009). Es konnte gezeigt werden, dass zusätzlich ca. 6 maligne Läsionen durch die ergänzende Kontrastmittelmammographie detektiert wurden. Die Sensitivität für das kombinierte Verfahren betrug 62% im Vergleich zur konventionellen Technik mit 43%. Besonders für dichtes Brustdrüsengewebe erhöhte sich die Sensitivität durch die zusätzliche Kontrastmittelmammographie auf Werte zwischen 35% und 59%. Wesentliche Limitationen und Nachteile der Subtraktionstechnik sind die hohe Strahlenexposition mit Anfertigung von teilweise 5-8 Mammographien pro Brust, die Begrenzung auf die Untersuchung von nur jeweils einer Brust, sowie die über einen Zeitraum von mehreren Minuten notwendige Kompression der weiblichen Brust. Dies sind die Hauptgründe, warum diese Technik inzwischen nicht mehr angewendet wird.

Mit der kontrastmittelgestützten Spektral-Mammographie steht aktuell ein wesentlich vielversprechender Ansatz zur Verbesserung der Mammographie



zur Verfügung. Bei diesem Verfahren können nach periphervenöser KM-Applikation nacheinander beide Brüste mit je einer oder zwei Aufnahmeebenen untersucht werden. Genutzt wird hierbei die spektralspezifische Absorptionskante des Jodmoleküls, die bei Verwendung einer Niedrig-Energie (*low energy*) und einer Hochenergie (*high energy*) - Exposition zur Sichtbarmachung jodanreichernder Prozesse genutzt werden kann. Die resultierende Gesamtdosis liegt hier bei etwa 130% der bisherigen Dosis. Bei möglichem Verzicht auf die 2. Aufnahmeebene resultiert sogar eine nennenswerte Dosisreduktion im Vergleich zur herkömmlichen Mammographie. Bisher liegen vereinzelt Mitteilungen zur KM-Spektral-Mammographie vor, die insgesamt deutlich höhere Sensitivitäten aufwiesen im Vergleich zur etablierten Mammographie. Eine Studie belegte, dass der Einsatz der kontrastmittelgestützten Spektral-Mammographie einen deutlichen Benefit in der Diagnostik des Mammakarzinoms hat (Schmitzberger et al. 2011).

Ein Vergleich der Sensitivität in der Detektion von Brustkrebs zwischen der konventionellen Mammographie und einer CT der Brust wurde in einer Studie untersucht (Lindfors et al. 2008). Sie kam zu dem Ergebnis, dass die CT eine signifikant höhere Detektionsrate bei invasiven Karzinomen zeigte ( $P=0.002$ ), während die Mammographie signifikant besser in der Erkennung von duktalem Karzinomen war ( $P=0.006$ ). Keine signifikanten Unterschiede zeigten die beiden Verfahren in der Unterscheidung zwischen gutartigen und bösartigen Läsionen, sowie in der Detektion von Tumoren in dichtem Brustdrüsengewebe.

### Mamma-MRT

Die erste allgemein akzeptierte Indikation für den Einsatz der Mamma-MRT betraf die Differenzierung zwischen einer Narbe und einem Rezidiv bei Patientinnen nach brusterhaltender Therapie eines Mammakarzinoms. Mammographie und Sonographie wiesen diesbezüglich seit jeher Limitationen auf, da sie eine morphologische Differenzierung dieser beiden Entitäten kaum oder gar nicht ermöglichten. Als Vorteil der MRT stellte hierbei der kernspintomographische Nachweis der endotumoralen Durchblutung heraus, die den Verdacht auf ein Rezidiv nahelegt, während eine Narbe üblicherweise

kein Enhancement aufweist. So untersuchten Rinaldi et al in einem Zeitraum von 2 Jahren 72 Patientinnen, die bereits an einem Mamma Karzinom operiert wurden und bei denen ein Rezidiv an der OP- Narbe vermutet wurde (Rinaldi et al. 2010). Alle Patientinnen erhielten eine KM- MRT. 26 Veränderungen „Narbe oder Rezidiv“ wurden detektiert. Darunter waren 20 eindeutig durch die vermehrte Durchblutungssequenz einem Rezidiv zuzuordnen, während 6 Veränderungen kein Enhancement nach KM- Gabe zeigten, bei denen es sich tatsächlich um eine postoperative Narbe handelte. Aichinger et al untersuchten 42 Frauen nach stattgehabter Brustoperation auf fragliche Rezidive im Bereich der OP- Narbe mittels Farbduplex- Sonographie und Mamma- MRT (Aichinger et al. 2002). Die Sensitivität für die Erkennung von Rezidiven lag bei der Farbduplex- Sonographie bei 86% und die der Mamma- MRT bei 100%.

Eine weitere Indikation für den Einsatz der Mamma- MRT betrifft das präoperative Staging. So untersuchten Fischer et al bereits 1994 in einer retrospektiven Studie 76 Frauen mittels Mamma- MRT, bei histologisch gesichertem Mammakarzinom, vor dem operativen Eingriff. Es zeigte sich im Vergleich zur konventionellen Mammographie, dass durch die Mamma-MRT allein bei fünf Patientinnen in der gleichseitigen Brust maligne Veränderungen detektiert wurden und bei weiteren acht Patientinnen in der kontralateralen Brust ein maligner Prozess bestand. Für insgesamt 15 von 76 Patientinnen (11,4%) ergab sich auf Grund der Mamma-MRT eine Veränderung der operativen Vorgehensweise: In fünf Fällen (0,8%) erfolgte anstelle einer brusterhaltenden Therapie eine Mastektomie, in einem Fall wurde zunächst eine neoadjuvante Chemotherapie einer OP vorgezogen, in drei Fällen wurde zusätzlich eine kontralaterale brusterhaltende Therapie und in weiteren zwei Fällen eine zusätzliche kontralaterale Mastektomie durchgeführt. Als letztes ergab sich bei vier Patientinnen (0,6%) eine weitere offene Biopsie in zuvor gutartigen Befunden. Zahlreiche spätere Studien belegen in diesem Zusammenhang die hohe Sensitivität der KM-MRT gegenüber der konventionellen Mammographie sowohl für den Nachweis invasiver Herde, als auch für die Detektion von in-situ Karzinomen. Butler et al (1999) zeigten, dass 81 von 208 Invasiven lobulären Karzinomen (ILC 39%) durch die

Mammographie nicht erkannt wurden. Hingegen detektierte der Ultraschall von diesen 81 immerhin 71 ILC (88%).

In einer Studie von Berg et al 2004 erlangte die präoperative KM-MRT in der Detektion von allen Tumortypen (IDC, ILC, DCIS) die höchste Sensitivität. Sie lag zwischen 89% und 96%. Die Sensitivität des Ultraschalls schwankte zwischen 47% und 94%, die der Mammographie zwischen 34% und 81%. Die Mammographie wies insbesondere deutliche Limitationen in der Detektion von lobulären Karzinomen auf. In der beschriebenen Studie erkannte sie 10 von 29 ILC (34%), während der Ultraschall 25 von 29 (86%) und die MRT 28 von 29 (96%) detektierten. Desweiteren wurden 17 von 177 Karzinomen jeweils nur durch ein alleiniges Verfahren erkannt. 5/17 (29%) nur durch die Mammographie, 10/17 (59%) nur durch die MRT und 1/17 (6%) nur durch einen *second-look-Ultraschall*. Die Studie, bei der seinerzeit nicht die heute übliche räumliche Auflösung zum Einsatz kam, zeigte, dass bei nicht maximal aufgelöstem MRT die Kombination aus Ultraschall, Mammographie und KM-MRT eine erhöhte Detektionsrate an Mammakarzinomen erbrachte. Durch alle drei Verfahren wurden 165/177 (93,2%) Karzinomen erkannt. Die Studie zeigte, dass der Prozentsatz der durch die MRT detektierten Herde deutlich höher lag als die Befunde, die mit einer Mammographie und einem Ultraschall erkannt wurden.

Tan et al zeigten an 1600 histologisch gesicherten Fällen, dass die KM-MRT im Vergleich zur Mammographie und Sonographie wesentliche Zusatzinformationen für das Staging erbrachte (Tan et al. 1999). Hieraus resultierte eine Therapieänderung für 12-32% der Fälle. Diese Änderungen betrafen entweder eine deutlich andere Einschätzung der Tumorausdehnung mit Veränderung des operativen Zuganges, eine Entdeckung von Multizentrität mit der Entscheidung zur Mastektomie anstelle von brusterhaltender Therapie oder aber die Detektion eines Tumors in der kontralateralen Brust (Wiener et al. 2005, Slanetz et al. 2002). Bis dahin wurden okkulte Karzinome der kontralateralen Seite durchschnittlich bei 2-4% der Karzinompatientinnen in der MRT gefunden (Lehmann et al. 2005, Fischer et al.

1999). Die meisten veränderten Therapiekonzepte fand man für das lobuläre Karzinom. Sie lagen bei 24-55% der präoperativen Fälle (Bedroisan und Kneeshaw 2003). Die aufgeführten Studien verzeichneten 3-30% an falsch-positiven Befunden in der präoperativen Diagnostik durch die KM-MRT.

Weitere Indikationen für den Einsatz der Mamma-MRT betrafen die Abklärung unklarer metastatischer Konstellationen (CUP-Syndrom) und insbesondere die Abklärung von unklaren Befunden in Mammographie und/oder Sonographie. Die MRT wurde in diesem Kontext als *problem solver* verstanden. Die hierzu vorliegenden Studiendaten belegten ebenfalls den hohen Stellenwert der MRT und die Überlegenheit der Mamma-MRT im Vergleich zur Mammographie und Ultraschall. So untersuchten Schorn et al (1999) 14 Patientinnen mittels Mamma-MRT zur Abklärung und Suche des Primärtumors bei Lymphknotenmetastasen unklarer Herkunft (CUP-Syndrom). Die Mamma-MRT detektierte 9 von 14 (64,3%) suspekten Läsionen. Mittels Stanzbiopsie wurden 6 invasive Karzinome histopathologisch verifiziert. Desweiteren wurden 2 Fibroadenome und eine sklerosierende Adenose detektiert. Bei 5 Frauen war die Mamma-MRT ohne Befund (Schorn et al. 1999.). Die Studie belegte, dass bei unklaren metastatischen Konstellationen der Einsatz der Mamma-MRT zur Detektion des primären Tumors von hohem Nutzen ist.

#### Mamma-MRT bei invasiven Tumoren und intraduktalen Karzinomen

Aus all den primär anerkannten Indikationen zum Einsatz der Mamma-MRT erwuchs in zunehmendem Maße die Erkenntnis, dass die Mamma-MRT das sensitivste diagnostische Verfahren für den Nachweis des Mammakarzinoms darstellt. Dies gilt sowohl für intraduktale Tumorformen (DCIS) als auch für invasive Karzinome. Die Angaben zur Sensitivität liegen in diesem Zusammenhang bei Verwendung hochauflösender Protokolle übereinstimmend zwischen 94%-100% (Orel und Lo LD et al. 2001, Kuhl et al. 2010).

Eine der neueren Studien bezüglich der hohen Sensitivität der Mamma-MRT stammt aus China mit einem Gesamtkollektiv von 122 an Brustkrebs erkrankten Frauen (Yu et al. 2013). Sie zeigt, dass die Sensitivität der Mamma-MRT in der

Detektion von DCIS bei 84,7% liegt im Vergleich zur Sensitivität der Mammographie in Höhe von 42,4%. Ebenso war die Mamma-MRT in der Erkennung von invasiven Karzinomen mit einer Sensitivität von 94% versus 80% in der Mammographie überlegen.

Im Nachweis von invasiven Karzinomen belegen zahlreiche Studien seit langem, dass die Mamma-MRT das sensitivste Verfahren darstellt (Orel und Lo LD et al. 2001). In einer radiologisch-histopathologischen Vergleichsstudie von Sardanelli et al wurden 188 maligne Herde mittels der Mammographie und der MRT detektiert (Sardanelli et al. 2004). Von den 188 Karzinomen entdeckte die Mammographie 124, dies entsprach einer Sensitivität von 66%. Die MRT erkannte 152 von 188 malignen Herden (Sensitivität 81%). Die im Vergleich zur präsentierten Studie deutlich geringere Sensitivität der MRT ist hierbei in erster Linie auf die reduzierte räumliche Auflösung in der Sardanelli-Studie zurückzuführen. Trotz dieser Limitation erzielte die MRT in fettreichem Brustdrüsengewebe eine höhere Sensitivität (80%) als die Mammographie (75%). Die MRT ist laut dieser Studie das sensitivste Verfahren in der Detektion von multiplen malignen Herden auch in fibroglandulärem Brustdrüsengewebe.

Bartella et al führten in einem Zeitraum von 2 Jahren bei 1.336 asymptomatischen Frauen eine Mamma-MRT durch. Überwiegende Indikationen zur MRT waren die Festlegung der Ausdehnung eines bekannten Tumorgeschehens oder eine Hochrisikokonstellation. Es wurden 68 Karzinome detektiert, die weder palpabel waren noch in der Mammographie detektiert wurden. In der Mammographie zeigte sich bei 83% der Frauen ein dichtes oder sehr dichtes Brustdrüsengewebe (ACR III/IV). Von den 68 Karzinomen, die durch die Mamma-MRT erkannt wurden, waren 57% (39/68) invasive Karzinome und 63% (43/68) minimal invasive Tumoren. Das mittlere Erkrankungsalter der Frauen in dieser Studie lag bei 50 Jahren. Eingeschlossen waren die Altersgruppen zwischen 30 – 72 Jahre (Bartella et al. 2006).

So nimmt die Sensitivität der Mamma-MRT für die Erkennung von duktalem Karzinomen gemäß Literaturangaben von 2002 bis 2013 kontinuierlich zu. Dies

ist in der Verbesserung der MRT bezüglich der Wahl der Schichtdicke, der Matrixgröße und der damit verbundenen räumlichen Auflösung, sowie der inzwischen regelhaft eingesetzten offenen Spulen mit Kompressorien zur Vermeidung von Bewegungsartefakten begründet.

Eine der ersten Studien, die dies zeigte, war die Studie von Berg et al. 2004. In einem Zeitraum von 3 Jahren wurden 111 Frauen mit gesichertem Mammakarzinom im Rahmen des lokalen präoperativen Stagings eingeschlossen. Alle erhielten eine beidseitige Mammographie, einen Ultraschall und eine KM-gestützte Mamma-MRT. Es wurden 121 Karzinome entdeckt. Die Mammographie detektierte 55% (21/38) der DCIS, 81% (89/110) der invasiv duktales Karzinome (IDC) und 34% (10/29) der invasiv lobulären Karzinome (ILC). Hingegen erkannte die Mamma-MRT 89% (34/38) der DCIS, 95% (105/110) der invasiv duktales Karzinome und 96% (28/29) der invasiv lobulären Karzinome. Es wurde in dieser Studie eine vergleichsweise geringe Matrixgröße von 192 x 256 gewählt, die inzwischen ebenfalls nicht mehr den Anforderungen an eine hochwertige Mamma-MRT entspricht (AIM Qualitätskriterien).

Die Detektion der intraduktalen Karzinome in situ galt lange Zeit als die Domäne der Mammographie. Kriege et al untersuchten in einem Zeitraum von etwa 3 Jahren 1909 asymptomatische Frauen mit erhöhtem Risikoprofil, von denen 358 Frauen Genmutationen aufwiesen (Kriege et al. 2004). 51 Tumore wurden insgesamt detektiert. Davon waren 44 Tumore invasive Karzinome, 6 DCIS und 1 Hodgkin Lymphom. Die Mamma-MRT erkannte 79,9% der invasiven Karzinome (35/44) und die Mammographie 33,3% (15/44). In der Detektion der DCIS detektierte die Mamma-MRT nur ein einziges duktales Karzinom von insgesamt 6 duktales Karzinomen. Der Grund für die geringe Sensitivität für DCIS ist auch in dieser Studie in der limitierten räumlichen Auflösung der MRT zu sehen. MR-Protokolle mit hochauflösender Technik wie die nationale EVA-Studie kommen diesbezüglich zu deutlich besseren Resultaten.

Kuhl et al untersuchten in einem Zeitraum von 5 Jahren 7319 Frauen, die im Rahmen einer Studie eine Mammographie und eine Mamma-MRT mit deutlich höherer Matrix (512 x 512) erhielten (Kuhl et al. 2007). In diesem Kollektiv fanden sich insgesamt 193 Frauen mit histopathologisch gesichertem Befund eines duktales Karzinoms. Davon erfuhren 167 Frauen präoperativ beide Bildverfahren. Die Mammographie erkannte 56% (93/67) der DCIS, während die Mamma-MRT 92% (153/167) der DCIS detektierte. 48% der *High-Grade DCIS* (43/89) wurden von der Mammographie verfehlt und allein durch die Mamma-MRT erkannt. Die Mamma-MRT detektierte 98% (87/89) der *High-Grade DCIS*.

Die EVA-Studie (Kuhl et al. 2010), in der ebenfalls ein hochauflösendes Untersuchungsprotokoll eingesetzt wurde, zeigte ebenfalls, dass die Mamma-MRT in der Detektion des intraduktalen Karzinomes (DCIS) eine deutlich höhere Erkennungsrate hatte als die Mammographie. Die Mamma-MRT erkannte insgesamt 93% der Tumore (25/27), wobei 52% der Tumore (14/27) allein durch die Mamma-MRT erkannt wurden. Davon waren 50% (8/16) invasive Karzinome und 55% (6/11) DCIS. 2 Karzinome von 27 (7%) detektierte ausschließlich die Mammographie aufgrund tumorassoziierter Kalzifikationen. In einem Fall lag ein *Low-Grade DCIS* vor, im anderen Fall ein kalzifiziertes 3 mm invasives Mammakarzinom. Die EVA-Studie kam darüber hinaus zu der Erkenntnis, dass die meisten durch die Mammographie detektierten DCIS-Tumoren ein *Low-Grade-Stage* aufwiesen. Die Mamma-MRT stellte im Gegensatz hierzu in besonderem Maße *High-Grade DCIS* dar mit Hilfe einer Matrixgröße von 512x512 und einer Schichtdicke von 2-3 mm.

Eine weitere aktuelle Studie belegte, dass bei Einsatz einer qualitativ hochwertigen MRM-Methodik die MRT in der Anzahl mehr intraduktale Karzinome detektierte als die konventionelle Mammographie (Warner et al. 2011). Diese Untersuchungen umfassten Frauen mit erhöhtem Brustkrebsrisiko. Es wurden 391 Frauen mittels Mammographie, Ultraschall, klinischer Untersuchung und der Mamma-MRT untersucht. Erkannt wurden 29 Tumore. Darunter waren 34% DCIS (10/29). Alle 10 DCIS wurden durch die Mamma-

MRT detektiert. Nur ein einziges duktales Karzinom wurde durch die Mammographie erkannt und keines durch Ultraschall oder durch die klinische Untersuchung. Auch diese Studie verdeutlichte die höhere Sensitivität der MRT in der Detektion von präinvasiven und invasiven Karzinomen gegenüber der Mammographie.

Lehmann (2010) berichtete über die Gründe, die zu einer Verbesserung der Detektionsrate des DCIS durch die MRT führten. Erstens zeigte die MRT in ihrem Wandel nach dem Jahre 2000 nicht mehr nur eine gute zeitliche, sondern zunehmend auch eine gute räumliche Auflösung. Mit der Verbesserung der morphologischen Auflösung konnten feine Strukturen morphologisch besser visualisiert werden, so dass auch die für DCIS charakteristischen Veränderungen (z.B. *non-mass-like-lesions*) deutlicher erkannt werden konnten. Zweitens wuchs die Anzahl an Studien, die sich mit dem Thema der Brustkrebsfrühdagnostik in der MRT beschäftigten, wobei auch zunehmend das Augenmerk auf intraduktale Tumorformen gelenkt wurde. Und drittens unterlagen die auswertenden MRT-Diagnostiker zunehmend einem Lernprozess hinsichtlich des morphologischen Erscheinungsbildes des DCIS in der MRT.

Die exzellenten Ergebnisse der Mamma-MRT – insbesondere für die Detektion von DCIS – sind somit nur dann zu erreichen, wenn eine sehr hohe technische und methodische Qualität sowie eine hohe Expertise des Untersuchers vorliegen. Die hohe technische Qualität zeichnet sich dadurch aus, dass die Magnet-Resonanz-Tomographie eine ausreichend hohe Feldstärke (1.5 Tesla oder mehr) besitzt, ein gutes Rausch-Signalverhältnis (Matrixgröße minimal 512x512, nicht interpoliert) aufweist und eine geringe Schichtdicke (2-2.5 mm) gewählt wird. Dies führt zu einer zum gegenwärtigen Zeitpunkt optimalen Bildauflösung und Erkennung von Tumoren, die erst wenige Millimeter groß sind. Desweiteren bedeutet hohe Qualität den Einsatz von offenen Mamma-Oberflächenspulen mit integrierter Kompressionseinheit. Die hohe methodische Qualität wird erzielt durch die genaue Lagerung des Patienten, die Fixierung der Brust während der Untersuchung durch angepasste Kompressoren, die exakte



Gabe von Atemkommandos, die genaue Einhaltung der Scan-Zeit und die adäquate Gabe des Kontrastmittels bei Mamma-MRT-Untersuchungen (Fischer 2010).

#### Mamma-MRT und computergestützte Auswertung (CAD)

Verschiedene Studien beschäftigten sich mit der Frage, ob ein MR-CAD-System dem Auswerter zur Befunderhebung nutzt. Shimauchi et al (2011) evaluierten 60 Tumoren (je 30 gutartig und 30 bösartig) in einem ersten Schritt mit der normalen Befunderhebung durch 6 Radiologen und in einem zweiten Schritt mit der Zuhilfenahme eines MR-CAD-Systems. Die Ergebnisse zeigten, eine Verbesserung der Sensitivität mit MR-CAD-System von 83% auf 88% und eine Erhöhung der Spezifität von 50% auf 53%. Diese Verbesserung war nicht signifikant. Der Einsatz des MR-CAD-Systems führte nachteilig zu 1,7 Mal mehr Biopsien. Die Studie legt nahe, dass das MR-CAD-System eine hilfreiche Unterstützung des Auswerter zur Unterscheidung von benignen und malignen Tumoren sein kann. Die präsentierte Studie widerlegte diese Unterscheidungsmöglichkeit, da das MR-CAD-System nicht eine gutartige Läsion (DCIS) detektierte.

Dorrius et al (2011) untersuchte den Benefit des MR-CAD-Systems bei erfahrenen Readern im Vergleich zu unerfahrenen Readern. Die Studie zeigte, dass die Sensitivität der erfahrenen Reader mit und ohne MR-CAD-System bei 89% lag. Die Spezifität verringerte sich mit MR-CAD-System von 86% auf 82%. Die unerfahrenen Reader profitierten vom MR-CAD-System und verbesserten ihre Sensitivität von 72% auf 89%. Die Spezifität nahm von 79% auf 78% nicht signifikant ab. Die Studie verdeutlichte, das unerfahrene Reader von der Zuhilfenahme eines CAD-Systems profitieren können.

Das MR-CAD-System hat in der präsentierten Studie bei günstigster Konstellation (Schwellenwert 50%) eine Sensitivität von 62,5%. CAD erwies sich damit deutlich schlechter als die Sensitivität der Auswerter, unabhängig vom Erfahrungsstand der Reader. Bei höherem Schwellenwert (100%) fielen die Sensitivitäten erwartungsgemäß noch weiter, wobei nunmehr Spezifitäten

erreicht wurden, die denen der beiden Reader entsprachen. Interessant ist, dass bei günstigem Schwellenwert der MRM-CAD bessere Sensitivitäten erreicht wurden als in der ärztlicherseits ausgewerteten Röntgenmammographie. Letztendlich muss jedoch der Stellenwert der MRM-CAD in der Bildanalyse der Mamma-MRT als derzeit eher gering eingeschätzt werden.

#### Mamma-MRT in der Früherkennung bei Hochrisikoprofil

Die Überlegenheit der hochauflösenden und qualitätsgesicherten Mamma-MRT gegenüber klinischer Untersuchung, Mammographie und/oder Mammasonographie legt den Schluss nahe, dieses Verfahren neben den oben erwähnten Indikationen auch im Rahmen der flächendeckenden Brustkrebsfrüherkennung einzusetzen, zudem es ohne nennenswerte Kompression und insbesondere ohne den Einsatz ionisierender Strahlung auskommt. Allerdings liegen bisher lediglich Mitteilungen über den Einsatz der Mamma-MRT im Rahmen der Früherkennung bei asymptomatischen Frauen in Hochrisiko-Kollektiven vor.

Eine der ersten dementsprechenden Studien legte die niederländische Arbeitsgruppe um Mieke Kriege im Jahre 2004 vor. Kriege et al (2004) verglich die Leistung des MRT-Screenings mit der Leistung des Mammographie-Screenings bei Frauen mit erhöhtem Brustkrebsrisiko oder genetischer Disposition. Die Studie umfasste 1909 Frauen, davon trugen 358 BRCA-Mutationen (18,7%). Sie wurden in einem Zeitraum von 2,9 Jahren halbjährlich klinisch untersucht. Jährlich bekamen sie eine Mammographie und eine Mamma-MRT. Auch in dieser Studie wurden, wie in der eigenen Auswertung, die Ergebnisse potentieller sonographischer Untersuchungen nicht berücksichtigt. Es wurden insgesamt 51 Tumore detektiert, darunter befanden sich 44 invasive Tumorstadien (86,3%), 6 DCIS (11,8%) und ein LCIS (2,0%). Die Sensitivität, in der Detektion der invasiven Karzinome, lag in der Mammographie bei 33,3% (15/44), während die Sensitivität der Mamma-MRT bei 79,5% (35/44) lag. In der präsentierten Studie, die in einem Zeitraum von 4 Jahren 1189 Frauen mit normalem Lebenszeitrisiko untersuchte, erkannte die

MRT 29 von 32 Karzinomen. Die deutlich bessere Sensitivität von 90,6% ist in erster Linie begründet durch die Wahl einer deutlich höheren räumlichen Auflösung sowie einer dünneren Schichtdicke. In der präsentierten Studie wurde eine 512x512 Matrix verwendet und eine 2,0-2,5 mm Schichtdicke gewählt, während die Matrix in der Kriege-Studie 256x256 betrug bei nicht angegebener Schichtdicke. In der Studie von Kriege wurden mittels Mamma-MRT insgesamt 32 von 51 Tumoren (62,7%) erkannt. Davon detektierte die Mamma-MRT allein 22 von 32 Tumoren (68,8%), die in der Mammographie nicht erkannt wurden. In der präsentierten Studie detektierte die Mamma-MRT allein 14 von 32 Tumoren (44%), die von der Mammographie nicht erkannt wurden. Es handelte sich hierbei um 11 von 24 invasiven Karzinomen (45,8%) und 3 von 8 DCIS (37,5%). In der Studie von Kriege hatten 19 von 44 invasiven Karzinomen (43,2%) einen Tumordurchmesser von unter 10 mm. Dies stimmt tendenziell überein mit der präsentierten Studie, in der die ausschließlich in der MRT nachgewiesenen invasiven Karzinome einen durchschnittlichen Durchmesser von 13,3 mm aufwiesen. In der Studie von Kriege detektierte die Mammographie 18 von 45 Tumoren. Ihre Sensitivität lag bei 40%. Dieses Ergebnis unterschied sich von dem in der präsentierten Studie. Die Sensitivität der Mammographie in der präsentierten Studie lag etwas höher bei 56,3%. In der Studie von Kriege lag die Sensitivität der Mammographie in der Detektion von intraduktalen Tumoren höher als die Sensitivität der MRT. Sie lag bei 83% (5/6 DCIS), während die Sensitivität der MRT bei 17% (1/6 DCIS) lag. In der präsentierten Studie lag die Sensitivität der Mammographie niedriger in der Detektion von intraduktalen Tumoren. Sie lag bei 62,5% (5/8 DCIS), während die Sensitivität der Mamma-MRT bei 75% (6/8 DCIS) lag. Mögliche Gründe hierfür liegen neben der angesprochenen deutlich höheren räumlichen Auflösung wahrscheinlich in der verbesserten Qualität des Gerätes, der verbesserten Kompression, den verkürzten Scan-Zeiten mit weniger Bewegungsartefakten und der Verbesserung der Lagerungstechnik.

Die EVA-Studie (Kuhl et al. 2010) beschäftigte sich ebenfalls mit der Frage nach dem Stellenwert der klinischen und der bildgebenden Diagnostik bei

Frauen mit einem definierten Hochrisikoprofil. In dieser prospektiven Multicenter-Studie wurden in einem Zeitintervall von 2,5 Jahren 687 Frauen, die ein Hochrisikoprofil für Brustkrebs aufwiesen, untersucht. Alle Frauen in der EVA-Studie bekamen eine klinische Untersuchung der Brust, eine Mammographie, eine Ultraschalluntersuchung und eine Mamma-MRT. Die EVA-Studie zeigte, dass die Mamma-MRT in der Detektion von invasiven Karzinomen, wie auch in der Detektion von DCIS eine höhere Erkennungsrate hatte als die Mammographie. Die Mamma-MRT erkannte insgesamt 93% der Tumore (25/27), wobei 52% der Tumore (14/27) allein durch die Mamma-MRT erkannt wurden. Davon waren 50% (8/16) invasive Karzinome und 55% (6/11) DCIS. Die Mammographie hingegen detektierte 7% der Tumore (2/27), bei denen es sich um kalzifizierende Tumore handelte. Umgerechnet erkannte die Mammographie 5,4‰ und die Mamma-MRT 14,9‰ aller Tumore. Dies bedeutete, dass die alleinige Mamma-MRT mehr als die doppelte Anzahl an Tumoren detektierte im Vergleich zur Mammographie. In der vorgelegten Studie erkannte die Mamma-MRT allein 90,6% der gesamten Tumore (29/32), darunter 95,8% (23/24) der invasiven Karzinome und 75% (6/8) der DCIS-Tumoren. Die Mammographie hingegen detektierte 40,6% (13/32) Karzinomen. In beiden Studien zeigte sich, dass die Mamma-MRT in der Detektion von invasiven und duktalem Karzinomen der Mammographie überlegen war.

Die EVA-Studie kam darüber hinaus zu dem Erkenntnis, dass die meisten durch die Mammographie detektierten DCIS-Tumoren ein *Low-Grade-Stadium* aufwiesen. Die Mamma-MRT stellte im Gegensatz hierzu in besonderem Maße *High-Grade* DCIS dar. Dies unterscheidet sich von den eigenen Ergebnissen. Die Mammographie verfehlte 3 DCIS, darunter ein *Low-Grade* DCIS, ein DCIS (G2) und ein mikroinvasives Karzinom (G2). Die Mamma-MRT erkannte das *Low-Grade* DCIS und verfehlte 2 DCIS, jeweils mit einem Grading 2 und 3, sowie ein mikroinvasives Karzinom von 15 mm Durchmesser.

Neben der EVA-Studie bestätigten weitere Studien den hohen Nutzen der Mamma-MRT in der Diagnostik von Früh-Karzinomen bei Patientinnen mit erhöhtem definiertem Brustkrebsrisiko. So untersuchten Popiela et al (2013) 380 Frauen, die ein erhöhtes Lebenszeitrisiko für Brustkrebs aufwiesen. Alle

Frauen bekamen eine Ultraschalluntersuchung, eine Mammographie und eine Mamma-MRT. Die Mamma-MRT detektierte insgesamt 37 von 37 Karzinomen, die mittels Stanzbiopsie verifiziert wurden. Darunter waren 11 invasive Karzinome (30%), zwei duktale Karzinome (5%) und ein lobuläres In-situ-Karzinom (3%). Keiner der Tumore wurde im Ultraschall oder in der Mammographie detektiert.

#### Mamma-MRT in der Früherkennung bei Normalrisikoprofil

Nach aktueller Literaturrecherche gibt es bisher keine Auswertungen zum Stellenwert der alleinigen Mamma-MRT im Rahmen der Früherkennung des Mammakarzinoms an einem Kollektiv mit normalem Lebenszeitrisiko für Brustkrebs. Die wesentlichen Unterschiede der hier präsentierten Auswertung im Vergleich zu den o.g. Studien an Hochrisikokollektiven betreffen das Alter der untersuchten Frauen, die in Hochrisikokollektiven durchaus andere Zusammensetzung der histologischen Karzinomtypen und natürlich die geringere Inzidenz in einem Normalrisikokollektiv.

Das durchschnittliche Alter in Hochrisikostudien liegt typischerweise zwischen 35 und 40 Jahre (Palácová et al. 2012, Kuhl et al. 2010, Lehmann et al. 2005). Hierin unterscheidet sich das Kollektiv der untersuchten Klientinnen deutlich von denen in der eigenen Studie untersuchten Frauen mit einem normalen Risikoprofil. In der präsentierten Evaluation lag das Alter der untersuchten Frauen zwischen 22 und 79 Jahre und das Durchschnittsalter bei 51 Jahren. Hieraus lässt sich ableiten, dass die Aussagekraft der Röntgenmammographie im Normalrisikokollektiv höher sein sollte als in Hochrisikogruppen, da die Gewebedichte der Brust mit zunehmendem Alter typischerweise abnimmt. Dies stellt sich in der präsentierten Studie anders dar, da offensichtlich bevorzugt Frauen mit hoher Gewebedichte einer zusätzlichen Mamma-MRT zugeführt wurden und deshalb der Anteil an Mammographien mit hohem Dichtetyp unverhältnismäßig hoch ist. So wiesen von insgesamt 1189 Untersuchungen 1047 (88%) einen mammographisch hohen Dichtetyp auf (ACR III und IV) und nur in 142 (11,9%) Untersuchungen lag eine hohe Transparenz der Parenchymstrukturen (ACR I und II) vor. Diese Werte stimmen tendenziell

überein mit der Studie von Bartella (2006), die in einem Zeitraum von 2 Jahren 1.336 asymptomatische Frauen (Alter der Frauen zwischen 30 – 72 Jahre) mittels Mamma-MRT und Mammographie untersuchte. Hier zeigte sich bei 83% der Frauen ein dichtes oder sehr dichtes mammographisches Brustdrüsengewebe (ACR III und IV). Im Gegensatz zu einem klassischen Mammographie-Screening-Kollektiv, bei dem der Anteil an ACR III und IV bei etwa 50% liegt (Pisano et al. 2008), zeigte sich in der präsentierten Studie und auch in der Studie von Bartella somit ein deutlich höherer Anteil an ACR III und IV von 88% und 83%. Auf Grund des hohen Anteiles von ACR III und IV erkannte die Mammographie in der präsentierten Studie nur 13 von 32 Karzinome (40,6%) und in der Studie von Bartella keines der insgesamt 68 durch die Mamma-MRT detektierten Karzinome. Unter diesen Voraussetzungen erkannte die Mamma-MRT in der präsentierten Studie 90,6% aller malignen Tumore (29/32) und in der Bartella-Studie detektierte die Mamma-MRT sogar 100,0% der Tumore (68/68).

Die Anzahl der Karzinome pro 1000 Frauen für Brustkrebs in Hochrisikogruppen ist deutlich höher als die Anzahl in Gruppen mit normalem Lebenszeitrisiko. In der Eva-Studie wurden über einen Zeitraum von 2,5 Jahren umgerechnet 16 Karzinome pro 1000 Frauen festgestellt. Im Vergleich hierzu lag die Rate an detektierten Mammakarzinomen in der präsentierten Studie eines Normalrisikokollektives mit 27 Karzinomen pro 1000 Frauen in einem Zeitraum von 4 Jahren überraschend hoch.

Aus dem Mammographie-Screening bei Frauen zwischen 50 und 70 Jahren und normalem Lebenszeitrisiko ist bekannt, dass die Quote an diagnostizierten Mammakarzinomen in der ersten Screeningrunde zwischen 8 und 10‰ beträgt. In der nächsten Runde fällt sie auf etwa 5‰, da die mit Kalk assoziierten und mammographisch leicht(er) zu detektierenden Mammakarzinome bereits in der Vorrunde herausgefiltert wurden. Hinzuzurechnen ist die bekannte Quote an Intervallkarzinomen (25-35%), so dass insgesamt von einer vorliegenden Karzinomrate von 12-13‰ im Screening von Normalrisikofrauen auszugehen ist. Im Gegensatz hierzu lag die Rate an detektierten

Mammakarzinomen in der präsentierten Studie mit 27‰ deutlich höher als erwartet. Dies ist wahrscheinlich dadurch zu erklären, dass der Anteil an Frauen mit dichten Gewebestrukturen im eigenen Kollektiv mit etwa 80% - wie bereits weiter oben ausgeführt - überproportional groß war. Für entsprechende Frauen mit Dichtetypen der Kategorien ACR III und IV ist bekannt, dass deren Lebenszeitrisiko, an Brustkrebs zu erkranken, um den Faktor 4-6 höher ist als bei Frauen mit geringem Dichtetyp (Mc Cormack und dos Santos Silva 2006). Die vergleichsweise hohe Anzahl detektierter Karzinome im präsentierten Normalrisikokollektiv ist somit einem Bias in der Selektion der Frauen, die ein zusätzliches MRT erhalten, geschuldet.

In der vorgelegten Studie erreichte die Mamma-MRT mit Blick auf die richtig erkannten Karzinome eine Sensitivität von 90,6% und eine Spezifität von 96%, wobei eine konsequente Beobachtung der Frauen im weiteren Verlauf nicht erfolgte. Die Mamma-MRT übersah 2 DCIS (je ein Grading 2 und 3) von insgesamt 8 (25%) duktalem Karzinomen bei einer MR-Dichte vom Typ I oder II. Dies ist in erster Linie zurückzuführen auf das potentielle Fehlen der Neoangiogenese in der Frühphase dieser intraduktalen Karzinome. Einzelne Auswertungen zum Stellenwert der Mamma-MRT legen den Schluss nahe, dass *High-Grade* DCIS im MRT deutlich sensitiver zu entdecken sind als DCIS-Formen mit geringem Grading (Kuhl et al. 2010). Eine prinzipiell fehlende Detektion von *Low-Grade* DCIS (G1) bzw. ein zuverlässiger Nachweis von *High-Grade* DCIS mit der Mamma-MRT konnte in der präsentierten Studie allerdings nicht bestätigt werden, da in der MRT sowohl G1-DCIS nachgewiesen als auch G3-DCIS nicht detektiert wurden. Letztendlich ist im untersuchten Kollektiv die Anzahl der Patientinnen mit einem DCIS allerdings zu gering, um daraus zuverlässige Rückschlüsse zu ziehen.

Die Mamma-MRT übersah ein 15 mm invasiv duktales Karzinom bei einer MR-Dichte III. Der Grund für die falsch-negative Auswertung lag allerdings nicht in einer fehlenden frühzeitigen parenchymalen Anflutung des Kontrastmittels, sondern in der Lokalisation des invasiven Karzinoms. Die Tumorumlage war links weit lateral, so dass die Herzartefakte bei Phasenkodierrichtung in medio-

lateralen Ausrichtung den Tumor überlagerten. Dieses methodische Problem konnte insofern inzwischen schlüssig gelöst werden, als dass der Phasenkodiergradient im Verlauf der dynamischen Messungen nunmehr wechselseitig von medio-lateral nach ventro-dorsal während der Untersuchung verändert wurde (Fischer 2010). Somit ist aktuell auch die zuverlässige Diagnostik von Tumormanifestationen in weit lateraler und axillärer Lage möglich.

Zusammenfassend kann aus den gewonnenen Ergebnissen der präsentierten Studie gefolgert werden, dass die Mamma-MRT als alleiniges Verfahren für die Früherkennung von Brustkrebs unter rein medizinischen Gesichtspunkten sehr wohl geeignet ist, da dieses Verfahren sämtlichen anderen Methoden oder Kombinationen der anderen Methoden hinsichtlich der Sensitivität deutlich überlegen ist. Voraussetzung hierfür ist allerdings eine Durchführung der Mamma-MRT in maximaler Qualität und unter Verwendung einer sehr hohen räumlichen Auflösung von mindestens 512x512 Pixeln bei Schichtdicken zwischen 2 bis maximal 2,5 mm. Das häufig herangeführte Argument der geringen Spezifität konnte in der präsentierten Studie nicht bestätigt werden. Zwar ist insbesondere im Rahmen von Früherkennungsuntersuchungen eine Erhöhung der Spezifität prinzipiell wünschenswert. Dies gilt allerdings auch für alle anderen bildgebenden Verfahren, deren Spezifität nicht besser war als die der MRT. In diesem Zusammenhang belegen die vergleichenden Ergebnisse dieser Studie erwartungsgemäß, dass mit zunehmender Erfahrung des Auswerters die Quote an falsch-positiven Befunden in einer Größenordnung von etwa 30% reduziert werden kann.

Die präsentierte Studie bestätigt zudem die Erkenntnis aus Früherkennungsuntersuchungen an Hochrisikofrauen, dass durch eine zusätzlich zur MRT erfolgte Mammographie keine oder eine kaum relevante Mehrinformation zu erzielen ist. Mehrinformationen in der ergänzenden Mammographie beschränken sich auf den vereinzelt Nachweis von intraduktalen Karzinomen oder invasiven Tumoren mit sehr geringer Größe (<5 mm). Deren Prognose würde sich bei Diagnosestellung ein Jahr später nicht oder allenfalls geringfügig



verschlechtern. Dies würde den alleinigen Einsatz der MRT im Rahmen der Früherkennung ohne komplettierende Diagnostik wie Mammographie und/oder Sonographie rechtfertigen, sofern die MRT bei hoher Transparenz keine Auffälligkeiten zeigt.

Mit Blick auf die präventive Strategie eines Screenings an einem Kollektiv gesunder Frauen kommt dabei dem Verzicht auf eine ergänzende Mammographie eine besondere Bedeutung zu, da dieses Verfahren als einziges aufgrund der Verwendung ionisierender Strahlung auch eine potentiell gesundheitsschädigende Wirkung aufweist bzw. aufweisen kann. Aus forensischen Gründen ist darüber hinaus zu beachten, dass die nationale Röntgenverordnung den Einsatz von Verfahren fordert, die mit gleicher oder höherer Aussagekraft, jedoch geringerer oder fehlender Röntgenstrahlung bei der Entscheidung über die einzusetzende Methode mit berücksichtigt werden (RÖV § 23, ABSATZ 1, SATZ 3).

Hinsichtlich des methodischen Aufwandes besteht bei der Mamma-MRT die Notwendigkeit des Legens eines peripher-venösen Zuganges sowie die Applikation eines Kontrastmittels. Zwar liegen weiterhin keine Mitteilungen über schädigende Nebenwirkungen paramagnetischer MR-Kontrastmittel bei Gesunden vor. Allerdings machen die vorbereitenden Maßnahmen einen zusätzlichen Zeitbedarf in einer Größenordnung um 5 Minuten notwendig. Im Gegensatz hierzu gibt es bereits erste konkrete Mitteilungen zur Kürzung des eigentlichen Mamma-MRT-Protokolls auf eine Gesamt-Messzeit um 6 Minuten, die damit in der Größenordnung der Röntgenmammographie und deutlich unter der notwendigen Zeit für eine komplette bilaterale Mammasonographie liegt (Fischer 2010). In Verbindung mit der deutlich reduzierten Verringerung der Untersuchungszeit, der möglichen konzeptionellen Umstrukturierung der MR-Untersuchungseinheit sowie möglicher Preisnachlässe beim Kontrastmittel ließe sich eine drastische Senkung der Untersuchungszeit und der Gesamtkosten für eine Mamma-MRT realisieren (Fischer 2010).

Den Vorzügen einer hochsensitiven röntgenstrahlenfreien Brustkrebsfrüherkennung stehen gegenwärtig allerdings noch eine Reihe relevanter

Argumente entgegen: Diese reichen von (a) einer weiterhin fehlenden flächendeckenden hohen MR-Bildqualität auf der Basis national oder international anerkannter qualitätssichernder Maßnahmen über (b) eine ausreichende Verfügbarkeit an MR-Geräte-Kapazität bis hin zur (c) gegenwärtig nur in sehr begrenztem Umfang vorhandenen Anzahl an Auswertern mit hoher Mamma-MRT-Expertise.

## 7 Zusammenfassung

Im Zeitraum von 01/2004 bis 12/2008 wurden im Rahmen der Früherkennung bei 789 Frauen mit normalem Lebenszeitrisiko (Durchschnittsalter: 51,1 Jahre) 1189 Mamma-MR-Untersuchungen durch zwei Auswerter (Reader 1: 2 Jahre MRM-Erfahrung, Reader 2: 25 Jahre MRM-Erfahrung) erneut ausgewertet.

Die Beurteilbarkeit und Qualität der MRM-Untersuchungen waren sehr gut: Dichtestufen I und II lagen in 87,6% (Vergleich: Mammographie: 11,9%) vor. Keine störenden Foki fanden sich in etwa 80% aller Untersuchungen. Bewegungs-Artefaktstufen I und II lagen in 96,9% der Fälle vor.

Im Gesamtkollektiv fanden sich 32 Karzinome (8 DCIS, 24 invasive Karzinome). Beide Auswerter detektierten 6/8 DCIS (75%) und 23/24 invasiven Karzinome (95,8%) entsprechend einer Sensitivität von 90,6%. Die Spezifität und der PPV des erfahrenen Auswerter waren höher (97,6% / 34,1%) als die des weniger erfahrenen Auswerter (96,4% / 25,7%). Die durchschnittliche Größe der Karzinome lag bei 13,3 mm. Bei Frauen mit einem Vor-MRT betrug sie 8 mm.

Ein zusätzlich in die Auswertung integriertes CAD-System zeigte bei einem Schwellenwert von 50% und Anzeige von 1-2 Markern die besten Ergebnisse: Die Sensitivität betrug 62,5% und die Spezifität lag bei 84,4% bei einem sehr geringen PPV von 5,2%.

Bei zusätzlichem Einsatz der Röntgenmammographie wären die beiden im

MRT übersehenen DCIS sowie das nicht detektierte invasive Karzinom einerseits entdeckt worden. Andererseits zeigte die Mammographie nur 5/8 (62,5%) DCIS und 13/24 (54,2%) der invasiven Karzinome. Hieraus resultiert eine Sensitivität für die Mammographie von 56,3% und eine Spezifität von 98,4% bei einem PPV von 32,1%.

In der präsentierten Studie zeigt die Mamma-MRT auch in der Früherkennung von Brustkrebs an einem Normalrisikoprofil die bereits an Hochrisikogruppen belegte Überlegenheit gegenüber der Mammographie hinsichtlich der Sensitivität (90,6% vs. 56,3%) bei vergleichbarer Spezifität (97,6% vs. 98,4%). Sie ist daher aus rein medizinischen Gesichtspunkten ein aussagekräftigeres Untersuchungsverfahren im Rahmen eines Screening-Programmes von Frauen mit normalem Lebenszeitrisiko, insbesondere für Frauen mit hoher Parenchymdichte im Mammogramm. Weitere Vorteile sind das Fehlen ionisierender Strahlung sowie die nicht gegebene Notwendigkeit einer nennenswerten Brustkompression.

Derzeitige Limitationen eines flächendeckenden Einsatzes der Mamma-MRT im Rahmen von Screening-Programmen sind in erster Linie die etwa 5fachen Kosten, eine fehlende flächendeckende hohe MR-Bildqualität auf der Basis national oder international akzeptierter qualitätssichernder Maßnahmen, eine ausreichende Verfügbarkeit an geeigneten MR-Geräten sowie die gegenwärtig nur in sehr begrenztem Umfang vorhandenen Anzahl an Auswertern mit hoher Mamma-MRT-Expertise.

## 8 Anhang

### 8.1 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Risikofaktoren für die Entstehung von Brustkrebs und entsprechendes relatives Risiko sowie Evidenzlevel .....	6
Tabelle 2: Tumorgröße und 5-Jahres-Überlebensrate (TZ München).....	9
Tabelle 3: Abhängigkeit der absoluten und (relativen) 5 und 10- Jahres-Überlebensrate vom Lymphknotenstatus (TZ München) .....	9
Tabelle 4: Nottingham-Prognose-Index.....	12
Tabelle 5: Übersicht bisheriger Mammographiescreeningstudien.....	20
Tabelle 6: Auswertekriterien für die Beschreibung und Beurteilung von Herdbefunden .....	21
Tabelle 7: Auswertekriterien für die Beschreibung und Beurteilung von Mikrokalzifikationen.....	22
Tabelle 8: Übersicht über die MX-BIRADS-Kategorien 0-6 mit Angaben über vorliegendes Malignitätsrisiko sowie diagnostische und therapeutische Maßnahmen.....	24
Tabelle 9: Sonographische DEGUM- Befundkriterien in Anlehnung an die ACR-Kriterien.....	25
Tabelle 10: BIRADS-US- analoge Dignitätskategorien .....	26
Tabelle 11: Göttingen- Score für Herdbefunde in der Mamma-MRT.....	29
Tabelle 12: Göttinger- Score- Gesamtpunktzahl und Zuordnung in das BI-RADS-System.....	29
Tabelle 13: Gesamtpunktzahl nach Göttinger-Score und Zuordnung zur MRM-Kategorisierung nach BI-RADS.....	29
Tabelle 14: Mess-Parameter der Mamma MRT für die dynamische T1-Messung .....	34
Tabelle 15: Mess-Parameter der Mamma-MRT für die T2-Messung .....	34
Tabelle 16: Aufschlüsselung der Befunde mit unklarem biologischen Potential	

---

(histologische Klassifikation: B3).....	46
Tabelle 17: Aufschlüsselung der bösartigen Befunde und ihrer Häufigkeit im Gesamtkollektiv.....	46
Tabelle 18: Sensitivität, Spezifität, PPV und PNV für Mammographie und Mamma-MRT in verschiedenen Auswertemodalitäten.....	50

---

## 8.2 **Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1: Dynamische Auswertekriterien in der KM-gestützten MR-Mammographie .....	28
Abbildung 2: Anzahl der MR-Untersuchungen pro untersuchte Frau .....	41
Abbildung 3: Vergleich der Dichtetypen in der Mammographie und in der Mamma-MRT bei insgesamt 1189 Untersuchungen .....	42
Abbildung 4: Prozentualer Anteil der Bewegungsartefakte von 1189 MR-Untersuchungen. Einteilung in MR-Artefaktstufe I bis IV.....	43
Abbildung 5: Anzahl der Foki bei 2378 Brüsten in allen MR-Untersuchungen innerhalb einer Brustseite oder auf beide Brustseiten verteilt .....	44
Abbildung 6: Einteilung der Brustläsionen in MR-BIRADS 1-5 durch Reader..	45
Abbildung 7: Anzahl der invasiven Mammakarzinome in Abhängigkeit vom Tumordurchmesser .....	47
Abbildung 8: Anzahl der im CAD präsentierten Marker bei initialem Signalanstieg von mindestens 50% und anschließendem Auswascheffekt (n=2378).....	48
Abbildung 9: Anzahl der im CAD präsentierten Marker bei initialem Signalanstieg von mindestens 100% und anschließendem Auswascheffekt (n=2378).....	49

## 9 Literaturverzeichnis

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(2),136-141

Allegra CJ, Aberle DR, Ganschow P, Hahn SM, Lee CN, Millon-Underwood S, Pike MC, Reed SD, Saftlas AF, Scarvalone SA. The NIH State- of- the Science Conference (2008): Diagnosis and Management of Ductal Carcinoma In Situ (DCIS). *NIH Consens State Sci Statements* 26(9),1-27

Aichinger U, Schulz- Wendtland R, Krämer S, Lell M, Bautz W (2002): Narbe oder Rezidiv? Einsatz der signalverstärkten Doppler-Sonographie im Vergleich zur MRT. *RöFo* 174(11),1395-401

Andersson I, Ikeda DM, Zackrisson S (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

Arbeitsgemeinschaft individueller Mammadiagnostik e.V. (aim): [www.aim-mamma.de](http://www.aim-mamma.de) (abgerufen am 10.09.2014)

Bartella L, Libermann L, Morris EA, Dershaw DD (2006): Nonpalpable mammographically occult invasive breast cancers detected by MRI. *AJR Am J Roentgenol* 186(3),865-70

Bedrosian I, Mick R, Orel SG (2003): Changes in the surgical management of patients with breast carcinoma based on preoperative magnetic resonance imaging. *Cancer* 98(3),468-73

Berg WA, Gutierrez L, NessAiver MS (2004): Diagnostic accuracy of mammography, clinical examination, US, and MR imaging in preoperative

assessment of breast cancer. *Radiology* 233,830- 849

Bobo J, Lee N, Thames S (2000): Findings from 752.081 clinical breast examinations reported to a national screening program from 1995 – 1998. *J Natl Cancer Inst* 92,976

Boyd N, Guo H, Martin L, Sun L, Stone J, Fishell E (2007): Mammographic density and the risk and the detection of breast cancer. *N Engl J Med* 356,227 - 236

Brenner H, Stegemaier C, Ziegler H (2005): Verbesserten Langzeitüberlebensraten von Krebspatienten. Die unterschätzten Fortschritte der Onkologie. *Dtsch Ärzteblatt* 102,2628-2633

Butler RS, Venta LA, Wiley EL, Ellis RL, Dempsey PJ, Rubin E (1999): Sonographic evaluation of infiltrating lobular carcinoma. *AJR Am J Roentgenol* 172,325–330

Canadian Task Force on Preventive Health Care (2001): (39/LOE1a). In: *Stufe-3-Leitlinien 2008*, Hrgs. von Albert U-S; W. Zuckerschwerdt München 2008

Diekmann F, Freyer M, Diekmann S, Fallenberg EM, Fischer T, Bick U, Pöllinger A (2011): Evaluation of contrast- enhanced digital mammography. *Eur J Radiol* 78(4),112-21

Donegan WL (1992): Prognostic factors. Stage and receptor status in breast cancer. *Cancer* 70,1755-64

Dorrius MD, Jansen-van der Weide MC, Ooijen PM, Pijnappel RM, Oudkerk M (2011): Computer- aided detection in breast MRI: a systematic review and meta- analysis. *Eur Radiol* 21(8),1600-8



Dromain C, Thibault F, Muller S, Rimareix F, Delalogue S, Tardivon A, Balleyguier C (2011): Dual- Energy contrast- enhanced digital mammography: initial clinical results. *Eur Radiol* 21(3),565- 574

Duffy SW, Tabar L, Vitak B, warwick J (2006): Tumorsize and breast cancer detection: What might be the effect of a less sensitive screening tool than mammography? *Breast J* 12,91-95

Elston CW, Ellis IO (1991): Pathological prognostic factors in breast cancer. The value of histological grade in breast cancer: Experience from a large study with long-term follow up. *Histopathology* 19,403-410

Engel J, Kerr J, Hoelzel D (2002): Breast screening row overlooks basic medical facts. *The Breast* 11,460-461

Engel J, Kerr J, Schlesinger-Raab A, Sauer H, Hoelzel D (2004): Quality of life following breast-conserving therapy or mastectomy: results of a 5-year prospective study. *Breast J* 10(3),223-231

Fischer U: Computergestützte Befundung. Röntgenmammographie: Verstehen, anwenden und optimieren. Thieme, Stuttgart 2003

Fischer U: Lehratlas der MR- Mammographie: Hochauflösende Mamma-MRT. Thieme, Stuttgart 2010

Fischer U, Baum F (Hrsg.): Diagnostische Interventionen der Mamma. Thieme, Stuttgart 2008

Fischer U, Vosschenrich R, Probst A, Burchhardt H, Grabbe E (1994): Präoperative MR-Mammographie bei bekanntem Mammakarzinom. Sinnvolle Mehrinformation oder sinnloser Mehraufwand? *RöFo* 161(10),300-306

Fischer U, Kopka L, Grabbe E (1999): Breast carcinoma: effect of preoperative contrast-enhanced MR imaging on the therapeutic approach. *Radiology* 213, 881- 888

Fischer U, Zachariae O, Baum F (2004): The influence of preoperative MRI of the breasts on recurrence rate in patients with breast cancer. *Eur Radiol* 14, 1725- 31

Fischer U, Baum F, Füzési L, Heyden v. D.: *Trainer Mammadiagnostik, Fallsammlungen-100 kommentierte Kasuistiken*. Thieme, Stuttgart 2005

Froeling V, Diekmann F, Renz DM, Fallenberg EM, Steffen IG, Diekmann S, Lawaczeck R, Schmitzberger FF (2013): Correlation of contrast agent kinetics between iodinated contrast-enhanced MRI of the lesions. *Eur Radiol* 23(6),1528-36

Galea MH, Blamey RW, Elston CE, Ellis IO (1992): The Nottingham Prognostic Index in primary breast cancer. *Breast Cancer Research & Treatment* 22(3),207-19

Gao DL, Thomas DB, Ray RM (2002): Randomized trial of breast self-examination in Shanghai: Final results. *J Natl Cancer Inst* 94(10),1445-57

Gotzsche PC, Nielsen M (2006): Screening for breast cancer with mammography. *Cochrane Database of Systemic Review*, Issue 4. Art. No.: CD001877

Houghton J (2003): Radiotherapy and tamoxifen in women with completely excised ductal carcinoma in situ of the breast in the UK, Australia, and New Zealand: randomised controlled trial. In: *Lancet* 362(7),95-102

Jonathan J, FRCR Fiona J. Gilbert , FRCR Matthew G. Wallis , FRCR Maureen G. C. Gillan , PhD Susan M. Astley , PhD Caroline R. M. Boggis , FRCR

Olorunsola F, Agbaje , PhD Adam R. Brentnall , PhD Stephen W. Duffy , MSc (2010): Mammographic Features of Breast Cancers at Single Reading with Computer-aided Detection and at Double Reading in a Large Multicenter Prospective Trial of Computer-aided Detection: CADET II 1; Radiology 256(2)

Kneeshaw PJ, Turnbull LW, Smith A (2003): Dynamic contrast enhanced magnetic resonance imaging aid: the surgical management of invasive lobular breast cancer. Eur Surg Oncol 29(1),32-7

Krebs in Deutschland. 5. überarbeitete, aktualisierte Ausgabe. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. und das RKI. Saarbrücken 2006

Kriege M, Brekelmans CTM, Boetes C (2004): Efficacy of MRI and Mammography for breast-cancer screening women with familial or genetic predisposition. N Engl J Med 351,427-43

Kriege M, Brekelmans CT, Peterse H (2007): Tumor characteristics and detection method in the MRISC screening program for the early detection hereditary breast cancer. Breast Cancer Res Treat 102(3),357- 63

Kuhl CK, Schrading S, Leutner CC (2005a): Mammography, breast ultrasound, and magnetic resonance imaging for surveillance of women at high risk for breast cancer. J CLIN Oncol 23,8469- 8476

Kuhl CK, Schrading S, Weigel S (2005b): Die "Eva"-Studie: Evaluierung der Leistungsfähigkeit diagnostischer Verfahren (Mammographie, Sonographie, MRT) zur sekundären und tertiären Prävention des familiären Mammakarzinoms – Zwischenergebnisse nach der ersten Hälfte der Förderungsperiode. RöFo 177(6),818-827

Kuhl CK, Schrading S, Bieling HB, Wardelmann E, Leutner CC, Koenig R, Kuhn W, Schild HH (2007): MRI of diagnosis of pure ductal carcinoma in situ: a prospective observational study. Lancet 370(8),485-92

Kuhl CK, Weigel S, Schrading S, Arand B, Bieling H, König R, Tombach B, Leutner C, Rieber-Brambs A, Nordhoff D (2010): "The EVA- Trial". Prospective multicenter cohort study to refine management recommendations for women at elevated familial risk of breast cancer. *J Clin Oncol* 28(3),1450- 1457

Lehmann CD (2010): Magnetic resonance imaging in the evaluation of ductal carcinoma in situ. *J Natl Cancer Inst. Monogr* (41),150-1

Lehmann CD, Blume JD, Thickman D (2005): Added cancer yield of MRI in screening the contralateral breast of women recently diagnosed with breast cancer: results from the international Breast magnetic Resonance Consortium (IBMC) trial. *J Surg Oncol* 92,9-15

Leitlinie: Stufe-3-Leitlinie zur Brustkrebs-Früherkennung in Deutschland. 1. Aktualisierung 2008. Hrsg. von Albert U-S; W. Zuckerschwerdt München 2008, S.7,68,73ff,113,120,121

Leitlinienprogramm Onkologie. Interdisziplinäre S-3-Leitlinie für Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms. Hrsg. v. Leitlinienprogramm der AWMF, Deutschen Krebsgesellschaft e.V. und Deutschen Krebshilfe e.v., 2012

Lindfors K, Boone J, PhD Nelson T, PhD Yang K, Kwan A, PhD2 Miller F (2008): Dedicated Breast CT: Initial Clinical Experience<sup>1</sup>. *Radiology* 246(3),725

Lo LD, Orel SG, Schnall MD (2001): MR imaging-guided interventions in the breast. *Magn Resonance Imaging Clin N Am* 9(2),373-80

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

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(7),1081-7

McCormack VA, dos Santos Silva I (2006): Breast density and parenchymal patterns as markers of breast cancer risk: a meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 15,1159-1169

Michaelson J.S, Silverstein M, Wyatt J, Weber G, Moore R, Halpern E, Kopans D.B, Hughes K (2002): Predicting the survival of patients with breast carcinoma using tumor size. *Cancer* 95(4),713-723

Niklason L, Christian B, Niklason L (1997): Digital tomosynthesis in breast imaging. *Radiology* 205,399-406

Nothacker M, Lelgemann M, Gierpsen K, Weinbrenner S (2007): Evidenzbericht 2007 zur S-3-Leitlinie Brustkrebsfrüherkennung in Deutschland, ed Version 1.00. Berlin, Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ), Band 31

Oestreicher N, White E, Lehmann C (2002): Predictors of sensitivity of clinical breast examination (CBE). *Breast Cancer Res Treat* 76,73-81

Orel SG (2001): MR imaging of the breast. *Magn Reson Imaging Clin N Am* 9(2),273-88

Otten JD, Karssemeijer N, Hendriks JH, Groenewoud JH, Fracheboud J, Verbeek AL, de Koning HJ, Holland R (2005): Effect of recall rate on earlier screen detection of breast cancers based on the Dutch performance indicators. *J. Natl Cancer Inst* 97(5),748- 754

Palácová M, Krásenská M, Ondracková A, Petráková K, Schneiderová M, Foretová L, Navrátilová M, Hanousková D (2012): Diagnostics of breast cancer

in high risk women – our own experience. *Klin Onkol* 25,96-8

Parkin D, Fernandez L (2006): Use of statistics to assess the global burden of breast cancer. *The breast journal* 12,70-80

Parkin D, Bray F, Ferlay, Pisani P (2005): Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 55(3),74-108

Pisano ED, Hendrick RE, Yaffe MJ (2008): Diagnostic Accuracy of digital versus Film Mammography: Exploratory Analysis of Selected Population Subgroups in DMIST. *Radiology* 246,376-383

Popiela TJ, Kibil W, Herman-Sucharska, Urbanik A (2013): The use of magnetic resonance mammography in women at increased risk for developing breast cancer. *Wideochir Inne Tec Malo Inwazyjne* 8(3),55-62

Raab-Schlesinger A, Eckel R, Engel J, Sauer H, Löhns U, Molls M, Hölzel D (2005): Metastatisches Mammakarzinom: Keine Lebensverlängerung seit 20 Jahren. *Ärzteblatt* 102,2280-2288

Ravdin PM (2008): Decline in Hormone Replacement Prescription and Fall in Breast Cancer Incidence- An Epidemiologica/ Discourse. *Dtsch Arztebl Int* 105(16),303-9

Rinaldi P, Giuliani M, Belli P, Constantini M, Romani M, Distefano D, Bufi E, Mulè A, Magno S, Masetti R (2010): DWI in breast MRI : role of ADC value to determine diagnosis between recurrent tumor and surgical scar in operated patients. *Eur J Radiol* 75(8),114-23

Roth- Ganter G: Mammographie-Handbuch für die tägliche Praxis. Ein Technik-Qualitäts- und Einstellungsleitfaden für Radiologen, Gynäkologen und MTRA. Unter Mitarb. von U. Fischer; Thieme, Stuttgart 2002

Sardanelli F, Guiseppetti GM, Panizza P, Bazzochi M, Fausto A, Simonetti G, Lattanzio V, Del Maschio A (2004): Italian trial for Breast MR in multifocal/multicentric Cancer. Sensitivity of MRI versus Mammography for detecting foci of Multifocal, Multicentric Breast Cancer in Fatty and Dense Breast using the whole-breast pathologic examination as a goldstandard. AJR Am J Roentgenol 183(10),1149- 57

Saslow D, Hannan J, Osuch J, Alciati M, Baines C, Barton M, Bobo J, Colemann C, Dolan M, Gaumer G (2004): Clinical Breast examination: practical recommendations for optimizing performance and reporting. CA Cancer J Clin 54,327-344

Schmitzberger FF, Fallenberg EM, Lawaczeck R, Hemmendorff M, Moa E, Danielsson M, Bick U, Diekmann S, Pöllinger A, Engelken FJ (2011): Development of low- dose photon-counting contrast-enhanced tomosynthesis with spectral imaging. Radiology 259(5),558-64

Schmoll HJ (1999a): Tumorgröße und 5-Jahres-Überlebensrate. TZ München Bd.2,1269

Schmoll HJ (1999b): Lymphknotenbefall und Überlebensrate. TZ München Bd. 2,1269

Schön D, Bertz J, Görsch B et al. (2004): Die Dachdokumentation Krebs. In: Gesundheitsblatt – Gesundheitsforschung – Gesundheitsschutz (47),429-436

Schorn C, Fischer U, Luftner-Nagel S, Westerhof JP, Grabbe E (1999): MRI of the breast in patients with metastatic disease of unknown primary. Eur Radiol 9,470-473

Schulz KD, Albert U-S (Hrsg.): S-3-Leitlinie Brustkrebs-Früherkennung in Deutschland. Zuckerschwerdt, München 2003

Shimauchi A, Giger ML, Bhooshan N, Lan L, Pesce LL, Lee JK, Abe H, Newstead GM (2011): Evaluation of clinical breast MR imaging performed with prototype computer-aided-diagnosis breast MR imaging workstation: reader study. *Radiology* 258(3),696-704

Skaane P, Bandos AI, Gullien R, Eben EB, Ekseth U, Haakenaasen U, Izadi M, Jepsen IN, Jahr G, Krager M (2013): Comparison of digital mammography alone and digital mammography plus tomosynthesis in a population-based screening program. *Radiology* 267(4),47-56

Slanetz PJ, Edmister WB, Yeh ED (2002): Occult contralateral breast carcinoma incidentally detected by breast magnetic resonance imaging. *Breast J* 8(3),145-8

Tan JE, Orel SG, Schnall MD (1999): Role of Magnetic Resonance Imaging and Magnetic Resonance Imaging- Guided Surgery in the Evaluation of patients with Early Stage Breast Cancer for Breast Conservation Treatment. *Am J Clin Oncol* 22,414-418

Warner E, Causer PA, Wong JW, Wright FC, Jong RA, Hill KA, Messner SJ, Yaffe MJ, Narod SA, Plewes DB (2011): Improvement in DCIS detection rates by MRI over time in high- risk breast screening study. *Breast J* 17(1),9-17

Wagnon MC, Scharpantgen A, Back C, Hansen-Koenig D (2010): Safety of the patient and the Mammography Program in the Grand Duchy of Luxembourg: Care of cancers detected by mammography. *Bull Soc Sci Med Grand Duche Luxemb* (2),303-13

Wiener JI, Schilling KJ, Adami C (2005): Assessment of suspected breast cancer by MRI: a prospective clinical trial using a combined kinetic and morphologic analysis. *AJR* 184,878- 886



---

Yu QX, Chen XS, Wu JY, Han BS, He JR, Zhu L, Chen WG, Li YF, Tan L, Chai WM (2013): MRI outstands mammogram in sensitivity of breast ductal carcinoma in situ: an analysis of 122 cases. *Zhonghua Wai Ke Za Zhi* 51(1),26-9

**Danksagung**

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. U. Fischer, Leiter des Diagnostischen Brustzentrum Göttingen, der mir die Möglichkeit gegeben hat, diese Arbeit unter seiner Leitung durchzuführen.

Herrn Ingo Meyer danke ich besonders für die mühevollen Arbeit des Korrekturlesens und die Hilfe beim Erstellen von Abbildungen und Graphiken.

Besonderen Dank auch an meine liebe Jutta Rüschoff, die mir bei technischen Fragen bezüglich des MRT immer zur Seite stand und sehr geholfen hat.