

Der Medizinischen Fakultät der Georg-August-Universität Göttingen

eingereicht von Prof. Dr. med. U. Fischer

**Stellenwert der hochauflösenden Mamma-MRT
bei Mikroverkalkungen der Kategorie BIRADS 4 und 5**

INAUGURAL – DISSERTATION

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

vorgelegt von

Isabell Kruppas

aus Kassel

Göttingen 2016

Die vorliegende Dissertation wurde in Göttingen im Zeitraum von November 2010 bis Januar 2016 unter der Betreuung von Prof. Dr. med. U. Fischer angefertigt.

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

Referent: Prof. Dr. med. U. Fischer

Ko-Referent: Priv.-Doz. Dr. Dr. med. G. J. Bauerschmitz

Drittreferent/ Promoter: Prof. Dr. med. M. Oppermann

Datum der mündlichen Prüfung: 13.09.2016

Hiermit erkläre ich, die Dissertation mit dem Titel “Stellenwert der hochauflösenden Mamma-MRT bei Mikroverkalkungen der Kategorie BIRADS 4 und 5“ eigenständig angefertigt und keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet zu haben.

Göttingen, den 02.01.2016

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung.....	1
2 Anatomie und Physiologie der weiblichen Brustdrüse	3
3 Verkalkungen in der Mamma.....	6
3.1 Ätiologie und Zusammensetzung intramammärer Verkalkungen	6
3.2 Differenzierung zwischen Mikro- und Makroverkalkungen	7
3.3 Verkalkungen benigner Genese.....	8
3.4 Verkalkungen maligner Genese	9
3.5 Terminologie und Kategorisierung von Verkalkungen gemäß ACR	10
3.6 Dichtetyp im Mammogramm nach ACN	16
4 Klassifikation von Befunden in der Mamma-MRT	18
4.1 Terminologie gemäß ACN.....	18
4.2 MR-BIRADS-Kategorisierung.....	24
5 Stellenwert bildgebender Verfahren für den Nachweis von Mikrokalk	26
5.1 Mammasonographie	26
5.2 Mamma-MRT	27
5.3 Mammographie	28
6 Abklärung von Mikrokalk.....	29
6.1 Ignorieren intramammärer Verkalkungen.....	29
6.2 Kontrolluntersuchung	29
6.3 Perkutan-bioptische Abklärung	30
6.3.1 Kategorisierung der Histopathologie nach perkutaner Biopsie	30
6.4 Primär diagnostische Exzision	32
7 Patienten und Methoden.....	33
7.1 Patientenkollektiv	33
7.2 Bildgebende Diagnostik und interventionelle Techniken	33
7.3 Histopathologische Korrelation	37
7.4 Auswertung der Verkalkungen im Mammogramm	38
7.5 Auswertung der Mamma-MRT	38
7.6 Auswertung der Präparateradiographien	40
7.7 Histologische Ergebnisse und Methodenvergleich.....	40

8 Ergebnisse.....	43
9 Diskussion	78
10 Zusammenfassung	97
11 Literaturverzeichnis	99
12 Anhang	107
12.1 Einzelfallbeschreibung falsch negativer MR-Befunde	107
12.2 Tabellenverzeichnis	112
12.3 Abbildungsverzeichnis	113

Abkürzungsverzeichnis

ACR	American College of Radiology
ADH	atypisch duktales Hyperplasie
BIRADS	Breast Imaging and Reporting Data System
B-Mode	brightness modulation
CC	cranio-caudal
c-ERB	human epidermal growth factor receptor
CUP	cancer of unknown primary
DCIS	duktales In-situ-Karzinom (ductal carcinoma in situ)
DMIST	Digital Mammographic Imaging Screening Trial
EVA-Studie	A prospective multi-institutional observational cohort trial Evaluation of Imaging Methods for Secondary Prevention of Familial Breast Cancer (EVA)
F+/F-	falsch positiv/ falsch negativ
FEA	flache epitheliale Atypie
FOV	field of view
G	Grading
G1	gut differenziert, niedriger Malignitätsgrad
G2	mäßig differenziert, mittlerer Malignitätsgrad
G3	schlecht differenziert, hoher Malignitätsgrad
GE	General Electrics
G-Nadel	Gauge-Nadel
Her2-neu	human epidermal growth factor receptor 2
HR	high resolution
IDC	invasiv duktales Karzinom
I.K.	Isabell Kruppas
ILC	invasiv lobuläres Karzinom
K	Kilo (1000)
KM	Kontrastmittel
LCIS	lobuläres In-situ-Karzinom (lobular carcinoma in situ)
LIN	lobuläre intraepitheliale Neoplasie
MLO	medio-lateral oblique
MR	Magnetresonanztomographie
MRI	magnetic resonance imaging
MRM	Magnetresonanztomographie

MRT	Magnetresonanztomographie
MTRA	medizinisch-technische/-r Radiologieassistent/-in
MX	Mammographie
n	Anzahl
NHSBSP	National Coordinating Group for Breast Screening Pathology
NML	non-mass-like-Läsion
NPV	negative predictive value = negativer prädiktiver Wert
OP	Operation
PDE	primär diagnostische Exzision
post-KM	nach Kontrastmittelgabe
PPV	positive predictive value = positiver prädiktiver Wert
pT	pathologische Tumorgöße (Primärtumor)
R+/R-	richtig positiv/ richtig negativ
ROI	region of interest
S3-Leitlinie	Stufe 3-Leitlinie (Brustkrebsfrüherkennung in Deutschland)
SEN	Sensitivität
S _{final}	Signal 8 Minuten nach Kontrastmittelgabe
S _{initial}	prozentualer Anstieg in den ersten 3 Minuten nach Kontrastmittelgabe in Bezug zum Ausgangssignal ohne KM
S _{maximal}	maximaler Signalanstieg innerhalb der ersten 3 Minuten
S _{nativ}	Ausgangssignal ohne KM in der Nativmessung
SPE	Spezifität
S _{postinitial}	postinitiales Signal des Kontrastmittelverlaufs
TDLE	terminale duktulolobuläre Einheit
TE	Echozeit [ms]
TR	Repetitionszeit [ms]
U.F.	Uwe Fischer
VB	Vakuumbiopsie

1 Einleitung

Verkalkungen stellen einen häufigen und in aller Regel harmlosen Befund in der Röntgenmammographie der weiblichen Brust dar. Allerdings können Mikroverkalkungen auch Hinweis auf einen bösartigen Tumorprozess sein, wenn gewisse morphologische Kriterien und Anordnungsmuster vorliegen. Hier weisen insbesondere pleomorphe Partikelformen und eine lineare oder segmentale Kalkanordnung auf Malignität hin. Bei Fehlen weiterer raumfordernder Tumorkriterien ist das histologische Korrelat in dieser Konstellation häufig ein noch intraduktal gelegenes Karzinomgeschehen, also ein DCIS (duktales In-situ-Karzinom). Die Abklärung entsprechender Befunde im Mammogramm erfolgt üblicherweise in Form einer perkutanen Biopsie, die leitliniengemäß als stereotaktische Vakuumbiopsie durchgeführt wird.

Die vorliegenden Studiendaten belegen, dass durchschnittlich in etwa einem Drittel der Fälle ein bösartiger Mammaprozess (B5a- und B5b-Läsionen) im Rahmen der Abklärung unklarer Verkalkungen im Mammogramm diagnostiziert wird. In diesen Fällen schließt sich typischerweise eine operative Entfernung des Befundes an. In den restlichen Fällen resultieren gutartige Befunde (B1- und B2-Läsionen) oder Befunde mit unklarem histologischen Potential (B3-Läsionen). Insbesondere im Falle der B1- und B2-Läsionen besteht der Vorteil der perkutanen Befundabklärung darin, dass der Patientin einerseits eine primär offene Biopsie (OP) erspart werden kann. Andererseits wäre es wünschenswert, der Patientin den interventionellen Eingriff einer ambulanten perkutanen Gewebeentnahme prinzipiell zu ersparen. Andere etablierte Untersuchungsverfahren wie z.B. der Ultraschall erwiesen sich bisher als nicht geeignet, vor einer Biopsie eine zuverlässige Charakterisierung der Kalzifikationen zu ermöglichen, um im Falle auf Gutartigkeit hinweisender Schallkriterien auf eine Gewebeentnahme zu verzichten.

Mit der hochauflösenden Mamma-MRT steht seit mehreren Jahren ein bildgebendes Untersuchungsverfahren zur Verfügung, das allen anderen Methoden hinsichtlich der Sensitivität für den Nachweis von Brustkrebs überlegen ist. Dies gilt sowohl für invasive Tumoren wie auch für intraduktale Karzinomformen. Damit liegt die Überlegung nahe,

ob eine qualitativ hochwertige MRT in der Lage ist, bei mammographischem Nachweis von suspekten Mikroverkalkungen (Kategorie BIRADS 4 und 5) mit ausreichender Zuverlässigkeit zwischen einer gut- und einer bösartigen Genese der intramammären Kalzifikationen zu differenzieren. Gelingt dies, so könnte bei Patientinnen mit abklärungsbedürftigen Mikroverkalkungen auf der Grundlage der Mamma-MRT eine Selektion erfolgen zwischen Frauen mit karzinomverdächtigen Befunden, die perkutan-bioptisch abzuklären wären, und solchen Frauen mit unauffälligem MRT, bei denen auf eine Gewebeentnahme verzichtet werden kann. Denkbar wäre in diesem Zusammenhang sogar die Option, bei ausreichendem Karzinomverdacht im MRT gänzlich auf eine perkutane Biopsie zu verzichten und primär eine Operation unter onkologischen Gesichtspunkten durchzuführen.

2 Anatomie und Physiologie der weiblichen Brustdrüse

Die Mamma ist eine komplexe exokrine Drüse, die in Abhängigkeit von hormonellen Einflüssen unterschiedliche Funktionszustände ausüben kann. Ihre Entwicklung findet beim weiblichen Fetus im zweiten Trimenon aus dem Rest einer angelegten Milchleiste durch Proliferation von Basalzellen der Epidermis statt. Anschließend ruht die Brustdrüse bis zum Beginn der Pubertät, der sog. Thelarche. In dieser Phase wächst die Brust in verschiedenen Stadien zu ihrer Form und Größe heran. Die primitiven Milchgänge verzweigen sich, bilden ein Gangsystem aus und formen Drüsenläppchen, die sich in ihrer Gesamtheit zu einem Drüsenkörper vereinen. Unter Kontrolle mehrerer Hormone werden sowohl das Wachstum als auch die Differenzierung der Mamma gesteuert. Eine Rolle spielen in diesem Zusammenhang Östrogen, Progesteron, Wachstumshormone und Kortikosteroide (Böcker 2004).

Anatomisch wird die Brust in jeweils vier Hauptquadranten (Bereich 1 - 4) unterteilt. Dabei handelt es sich um den oberen äußeren (Bereich 1) und oberen inneren Quadranten (Bereich 2) sowie um den unteren äußeren (Bereich 3) und unteren inneren Quadranten (Bereich 4). Außerdem kann eine Einteilung in die perimamilläre zentrale Region (Bereich 5) und in die Bereiche der axillären Ausläufer (Bereich 6) erfolgen (Rijken 1999).

Die folgenden Ausführungen zum Aufbau und zur Funktion der weiblichen Brustdrüse gehen auf Böcker (2004) zurück. Die Brustdrüse der geschlechtsreifen Frau besteht aus 15 bis 20 nebeneinander liegenden Drüsenlappen (Lobi), die sich wiederum aus mehreren Drüsenläppchen (Lobuli) zusammensetzen. Das Drüsenparenchym dieser Untereinheiten besteht aus locker strukturiertem Mantelgewebe, welches hormonell moduliert werden kann. Umgeben wird der Drüsenkörper von fibrösem Stroma, welches sowohl den Fettgewebkörper septenartig unterteilt als auch Blutgefäße, Lymphgefäße und Nerven mit sich führt.

Die Mamma besitzt als lipidsezernierende exokrine Drüse ein intra- und ein extralobuläres Gangsystem. Peripher werden die kleinen Milchgänge (Ductuli lactiferi)

aus den Drüsenendstücken (Azini) gespeist und vereinigen sich anschließend zu den ableitenden Milchgängen (Ductus lactiferi) der jeweiligen Drüsenlappen. In diesem Übergang befindet sich eine histopathologische Einheit, bestehend aus Zylinderepithel, Myoepithelzellen und Basalmembran, die bei einer Reihe von malignen Mammaerkrankungen eine wichtige Rolle spielt (Böcker 2004). Es handelt sich dabei um die sogenannte terminale duktulolobuläre Einheit (TDLE), die sich aus dem terminalen Gangsegment (Ductulus) und dem jeweiligen Läppchen (Lobulus) zusammensetzt. Anatomisch münden die einzelnen Milchgänge (Ductus lactiferi) zunächst in Milchsäckchen (Sinus lactiferi) und schließlich über den Ausführungsgang (Ductus excretorius) in die Mamille.

Im histologischen Aufbau weist die Brustdrüse hinsichtlich ihrer Vielgestaltigkeit und ihrer hormonell bedingten Veränderungen einige Besonderheiten auf. Zunächst ist die gesamte tubuloalveoläre Drüsenstruktur von einem innen gelegenen Epithel ausgekleidet. Nach außen hin wird sie von einer Myoepithelschicht begrenzt, die von einer kontinuierlichen Basalmembran umgeben wird. Darüber hinaus finden sich sowohl im Epithel als auch im Myoepithel Stammzellen, aus denen sich Drüsen- oder Myoepithelzellen bilden können. In Zusammenhang mit der Zellvermehrung und dem Zellverlust während des weiblichen Zyklus sind diese Reservezellen von besonderer Bedeutung und können Ursprungsort maligner Prozesse sein (Böcker 2004).

Weiterhin unterscheidet man histologisch zwischen einer ruhenden und einer laktierenden Mamma. Die ruhende Mamma zeigt ein überwiegend unreifes Epithel, es dominieren die Anteile des Gangsystems. Die Ductus lactiferi sind mit zweischichtigem, die Sinus lactiferi mit einschichtigem zylindrischem Epithel ausgekleidet. Zudem weisen die peripher liegenden Azini zweischichtiges prismatisches Epithel auf, welches im Bereich der Mamille in mehrschichtig unverhorntes Plattenepithel übergeht. Die Milchgänge sind 2 cm bis 4,5 cm lang und die Milchsäckchen auf Höhe der Warzenbasis sind 1 mm bis 2 mm weit. Die tubuloalveolären Drüsen zur Milchsekretion sind nicht stark entwickelt. Im Vergleich dazu kommt es während der Schwangerschaft oder in der Stillperiode zu einer morphologischen und funktionellen Umwandlung des Brustdrüsen Gewebes. Bei der laktierenden Mamma stehen die alveolären Azini, die ein um-

gewandeltes einschichtiges kubisches Epithel aufweisen, im Vordergrund. Durch die vollständige Differenzierung der einzelnen Zellen und mit Beginn der Laktation kommt es zunächst zu einer Parenchymzunahme. Unter Stimulation von hauptsächlich Prolaktin wird in den Drüsenzellen Milch produziert. Die Milchfetttröpfchen werden apokrin über den Weg der Apozytose sezerniert, wohingegen Milcheiweiße merokrin über eine Exozytose ausgeschleust werden. Die Myoepithelzellen der Brustdrüsen werden endokrin über Oxytocin aus der Neurohypophyse angeregt, sich zu kontrahieren, um das Milchsekret nach außen zu transportieren. Die Sekretabgabe wird über eine Stimulus-Sekretions-Kopplung gesteuert, die sehr häufig mit einer intrazellulären Erhöhung von Kalzium-Ionen in Verbindung steht (Böcker 2004).

Funktionell betrachtet weist die Brustdrüse abhängig von der menstruellen Zyklusphase unterschiedliche Aktivitätsgrade auf. In der initialen Follikelphase wird durch die erhöhte Östrogensekretion die Proliferation des Mammaepithels in den Drüsenläppchen gefördert. In der Zyklusmitte kommt es unter dem Östrogen-Peak zum Eisprung und anschließend zur Progesteronsynthese. Dies führt in der sog. Lutealphase zur sekretorischen Umwandlung des Brustdrüsengewebes und zum Wachstum der Mamma. Bei Eintritt der Menstruation kommt es zu einem Abfall der Sexualhormone. Diese Desquamationsphase ist durch eine vermehrte Apoptose gekennzeichnet. Während der Schwangerschaft oder Laktation erreicht die Brustdrüse ihre vollständige Funktionsfähigkeit. In dieser Phase dominiert das lobuläre laktierende Epithel, anschließend wird dieses Gewebe durch glanduläre unreife Zellen ersetzt. Die weibliche Mamma atrophiert in der Menopause durch den Abfall der hormonellen Stimulation, zusätzlich verändert sich der Drüsenkörper, indem er fibrotisch und lipomatös umgebaut wird. Abhängig vom Lebensalter ändert die Brustdrüse ihren Grundaufbau. Die Mamma einer geschlechtsreifen jungen Frau (Nullipara) wird durch drüsenreiches Gewebe charakterisiert (Hendriks et al. 1999). In der Altersgruppe der 50 – 70 Jährigen besitzen etwa 50% dichtes Brustdrüsengewebe (Baum 2014). Aufgrund dieser stetigen funktionellen Veränderungen sind die Zellen in der Brustdrüse einer alternierenden Morphologie ausgesetzt. Viele dieser Prozesse können mit intramammären Verkalkungen einhergehen, die sowohl innerhalb des milchproduzierenden und -ableitenden Systems als auch außerhalb dessen auftreten können (Lanyi 1986).

3 Verkalkungen in der Mamma

Nachfolgend wird auf die Ätiologie von intramammären Verkalkungen, der Unterscheidung zwischen Mikro- und Makroverkalkungen sowie den typischen Konstellationen gut- und bösartiger Kalzifikationen und deren Klassifikation näher eingegangen.

3.1 Ätiologie und Zusammensetzung intramammärer Verkalkungen

Bereits in den Anfängen der Brustkalkanalytik wurde die Vielgestaltigkeit der Pathogenese von Mikroverkalkungen betont. Sie kann metabolisch-toxisch, entzündlich, traumatisch oder degenerativ bedingt sein (Lanyi 1986). Ausgangspunkt können u.a. eingedicktes Sekret oder geschädigte Zellen sein (Lanyi 1986). Außerdem ist es möglich, dass Kalkansammlungen aus einem aktiven sekretorischen Prozess entstehen (Lee et al. 2013; Stegner und Pape 1972).

Verkalkungen in der weiblichen Brust sind häufig. Die überwiegende Anzahl der intramammären Kalzifikationen ist auf einen gutartigen Prozess zurückzuführen (Craft et al. 2013; Egan et al. 1980). Für tumorassoziierte Verkalkungen konnte gezeigt werden, dass intraduktale Karzinome im Mammogramm in 70-90% der Fälle Kalzifikationen aufweisen (Heywang-Köbrunner et al. 2003), während invasive Karzinome nur zu etwa 30% kalkassoziiert sind (Yang und Tse 2004).

Häufig zeigen verschiedenartige Mammaläsionen Verkalkungen, die sowohl benigner als auch maligner Genese sein können. Die Kalkentstehung selbst stellt das Produkt eines Prozesses dar, der auf unterschiedlichen pathogenetischen Vorgängen beruht (Lanyi 1986). Hinweise auf die Art der Entstehung können Lokalisation und Verteilung der Kalkherde liefern. Weiterhin ist es notwendig Größe, Morphologie, Anzahl und Anordnung der Verkalkungen zu analysieren (Baum 2008). Zudem spielt die Identifizierung der intrapartikulären und interpartikulären Schalldichten eine entscheidende Rolle in der Kalkevaluation. Hinsichtlich der Dignität eines Prozesses ist es ebenso wichtig, Kenntnis über die Kalkzusammensetzung zu erlangen. In diesem

Zusammenhang wurden bereits 1968 spektrometrische Mikroanalysen von karzinomatösen Mikroverkalkungen durchgeführt (Lanyi 1986). Das Ergebnis zeigt, dass der Gehalt an Calciumphosphat mit 55% den Großteil darstellt. Daneben ließen sich ein Eiweißanteil von 22% und zu kleineren Prozentsätzen auch Magnesiumhydrogenphosphat (13,3%) sowie Calciumcarbonat (9,7%) nachweisen (Lanyi 1986).

Dennoch erlaubten diese Erkenntnisse keine eindeutige Dignitätsunterscheidung, da in manchen Fällen ein Nachweis von Kalziumpartikeln fehlte (Lanyi 1986). Mittlerweile gibt es neuere Studien, die anhand von spezifischen Kalkgehalten eine genauere Zuordnung zu Malignität bzw. Benignität ermöglichen. Dabei wurde nachgewiesen, dass Kalziumoxalat vorwiegend in Mikroverkalkungen benigner Genese wiederzufinden ist, wohingegen Hydroxylapatit sowohl in gutartigen als auch in bösartigen Verkalkungen vorkommt (Cox und Morgan 2013). Kalziumoxalat (CaC_2O_4) ist ein Kalziumsalz der Oxalsäure, gehört zur Gruppe der Oxalate und ist Bestandteil von einer Vielzahl von Nierensteinen. Hydroxylapatit stellt ebenfalls ein Kalziumsalz dar, welches jedoch in hydroxyliertem Zustand vorliegt und u.a. in der anorganischen Substanz in Knochen und Zähnen wiederzufinden ist. Mittels Elektronenmikroskopie und Röntgenstrahlenmikroanalyse zeigen sich weitere Bestandteile in der Zusammensetzung von Mikrokalk unabhängig von benigner oder maligner Genese. Neben Kalziumphosphor traten u.a. Aluminium, Eisen, Magnesium, Silizium, Kupfer, Chrom, Titan, Nickel, Blei, Silber, Molybdän und Chlor als Elemente auf (Lanyi 1986).

3.2 Differenzierung zwischen Mikro- und Makroverkalkungen

Die Differenzierung zwischen Mikro- und Makrokalk erfolgt anhand ihrer Größe. In aller Regel werden Verkalkungen >1 mm als Makroverkalkungen bezeichnet. In Abwesenheit von zusätzlichen Mikroverkalkungen sind sie typischerweise gutartig. Hinsichtlich der Definition von Mikrokalk gibt es aber durchaus auch unterschiedliche Meinungen. BUN charakterisiert Mikrokalk ab einer Größe von <1 mm (Bun 1999). KOPANS definiert Mikroverkalkungen ab einer Größe von 0,1 mm–0,2 mm (Kopans 1998). BOECKER beschreibt 2006 Mikroverkalkungen mit einem Durchmesser von <1 mm, ebenso wie

BUN, betont jedoch, dass maligne Veränderungen typischerweise mit einer Mikrokalkgröße $<0,5$ mm einhergehen (Boecker 2006). Das American College of Radiology (ACR) charakterisiert im Breast Imaging and Reporting Data System (BIRADS) Mikroverkalkungen kleiner 0,5 mm als suspekt (ACR BI-RADS Atlas 2013). Allen Ansichten ist gemein, dass Mikroverkalkungen im Vergleich zu Makroverkalkungen kleiner sind und ein deutlich höheres Karzinomrisiko aufweisen. Die Auswertungen der präsentierten Studie orientieren sich an der Definitionsgröße für Mikroverkalkungen von kleiner 1 mm.

3.3 Verkalkungen benigner Genese

Bei benignen Veränderungen in Assoziation mit Kalk handelt es sich fast ausschließlich um Makroverkalkungen (>1 mm). Diese Kalkansammlungen können in unterschiedlichen Gewebearten und Lokalisationen auftreten. Gutartige Makroverkalkungen treten in der Haut bzw. ihren Talgdrüsen, in Gefäßen, in Lymphknoten oder im Bereich von Narben auf (Bun 1999). Darüber hinaus können sowohl Fettgewebsnekrosen, meist als Trauma- oder Operationsfolge, als auch sekretorische Prozesse, wie beispielsweise eine Plasmazellmastitis, mit Verkalkungen einhergehen (Bun 1999). Weiterhin können andersartige harmlose Veränderungen in der Brust mit Kalk in Verbindung gebracht werden. Dazu zählen beispielsweise Zysten, Fibroadenome und Hämatome (Bun 1999). Weitere gutartige proliferative Prozesse sind zentral oder peripher gelegene Papillome. Jedoch gehen insbesondere die in der Peripherie lokalisierten papillären Strukturveränderungen mit einem höheren Entartungsrisiko einher (Rüschoff 2014). Neben diesen organisch bedingten Kalkansammlungen gibt es unter bestimmten Voraussetzungen Kalk imitierende Effekte. Auf diese Weise können Filmartefakte, Fremdkörper, Parasiten, Tätowierungen oder Salben- und Puderreste in Erscheinung treten (Bun 1999). In seltenen Fällen können gutartige Mikroverkalkungen (<1 mm) auftreten, welche meist lobulär lokalisiert sind. Sie fallen beispielsweise im Rahmen einer sklerosierenden Adenose oder innerhalb von Kalkmilchsekreten auf (Bun 1999). Diesbezüglich ist zu erwähnen, dass die Brustdrüse ein Organ ist, welches aus seiner physiologischen Funktion heraus grundsätzlich zur Bildung von Kalk neigt. Dies beruht

zum einen auf der Tatsache, dass insbesondere während der Laktationsperiode kalziumhaltige Milch sezerniert wird, die häufig in anderer Zusammensetzung in intramammären Verkalkungen wiederzufinden ist (Lanyi 1986). Zum anderen wird die intraluminale Konzentration von Kalzium durch dessen Transport von extra- nach intrazellulär erhöht. Dies geschieht trotz seiner Zytotoxizität über die epithelialen Zellen der Brustdrüse (Wysolmerski 2005). Neben diesen Prozessen stellen Involutionsverkalkungen innerhalb eines altersbedingten atrophierten Lobulus sowie aus Kalkmilch bestehende kleine Zysten gutartige Mikroverkalkungen dar (Bun 1999).

3.4 Verkalkungen maligner Genese

Das Mammakarzinom ist ein maligner epithelialer Tumor, dessen invasive Formen sich in aller Regel aus präinvasiven Vorstufen entwickeln (Böcker 2004). Diese Vorläuferläsionen sind zu 95% dem duktalem In-situ-Karzinom und zu 5% dem lobulären In-situ-Karzinom (LCIS) zuzuordnen (Böcker 2004). Karzinome duktalem Ursprungs gehen in der Mehrzahl der Fälle mit Mikroverkalkungen (<1 mm) einher, sodass der Detektion von Kalk dieser Größe eine wesentliche Bedeutung zukommt. Insbesondere in der Frühdiagnostik von Brustkrebs können kleinste Verkalkungen wegweisend sein. Zudem hat Brustkrebs seinen Ursprung im Milchgang, sodass alle Verkalkungen, deren Lokalisation oder Anordnung an ein duktales Geschehen denken lassen, als suspekt einzuordnen sind (Baum 2014).

Den Verkalkungen zugrunde liegende maligne Prozesse können einerseits innerhalb des duktalem oder lobulären Systems, andererseits im Drüsenstroma oder Fettgewebe in Erscheinung treten. Liegt der Ursprung innerhalb des Milchgangsystems, so ist die Differenzierung von drei verschiedenen histologischen Mustern möglich: solide, papillär und cibiform. Solide Formationen kommen bei einem sog. Komedokarzinom vor und sind durch im Zentrum der Milchgänge liegende Verkalkungen gekennzeichnet. Verzweigte Kalkanordnungen sind typisch für papilläre duktalem Karzinome. In ausgedehntem Zustand erscheinen innerhalb der Hohlräume schwammartige Kalkstrukturen, die durch eingedicktes Sekret entstehen und sich durch cibiforme

Karzinomtypen auszeichnen (Lanyi 1986). Ätiologisch können duktale Verkalkungen dadurch entstehen, dass es intraluminal zu einem kalzifizierendem Zell- und Gewebszerfall kommt (Lanyi 1986). Dieser kann im Rahmen vermehrter Zellproliferation innerhalb eines malignen Prozesses mit anschließender Nekrose entstehen. Des Weiteren besteht die Möglichkeit, dass maligne duktale Kalzifikationen durch einen aktiven sekretorischen Prozess zustande kommen, der meist von epithelialen Zellen der Brustdrüse getriggert wird (Stegner und Pape 1972). Aktuelle Studien zeigen, dass *high-grade*-DCIS-Läsionen häufig ohne Verkalkungen einhergehen (Hayward et al. 2011), während *low-grade*-DCIS-Läsionen gehäuft mit intraduktalen Kalkansammlungen assoziiert sind (Fischer und Luftner-Nagel 2014).

3.5 Terminologie und Kategorisierung von Verkalkungen gemäß ACR

Die zuverlässigste Methode zum Nachweis von Verkalkungen in der Brust ist die Mammographie. Zur Beschreibung mammographisch nachweisbarer Kalzifikationen wurde vom American College of Radiology eine einheitliche Terminologie erarbeitet (ACR BI-RADS Atlas 2013). Diese ermöglicht eine Deskription und Klassifizierung kalkassoziierter Veränderungen und eine Einschätzung der Dignität der Befundkonstellationen. Weiterhin erleichtert diese Standardisierung bei unterschiedlichen Untersuchern eine Vergleichbarkeit der Befunde untereinander.

Das Breast Imaging and Reporting Data System des American College of Radiology ist ein ausgearbeitetes Beurteilungssystem, das eine standardisierte Befundkategorisierung in der Mammadiagnostik erlaubt. Anhand unterschiedlicher Auswertekriterien und unter Gebrauch einer festgelegten Terminologie kann eine Befundanalyse erfolgen. Der Nachweis und die damit notwendige Kategorisierung von Verkalkungen – insbesondere von Mikroverkalkungen – stellt eine der Hauptaufgaben in der Beurteilung von Mammographie-Bildern dar. Relevante Kriterien sind hierbei die Differenzierung zwischen Mikro- und Makrokalk, die Form der entsprechenden Kalkpartikel sowie deren Anordnung. Zudem geht die Frage, ob es sich im Vergleich zu

Voruntersuchungen um neu aufgetretenen Mikrokalk handelt, in die Bewertung von Verkalkungen ein (ACR BI-RADS Atlas 2013; Lanyi 1986).

Im ACR BIRADS-Lexikon werden hinsichtlich der Form monomorphe (gleichartige), pleomorphe (vielgestaltige) und amorphe (strukturlose) Mikroverkalkungen differenziert (Abb.1). Innerhalb dieser Kategorien können Kalkstrukturen auftreten, die punktiert, rund, oval, strichförmig oder verzweigt (X- / Y-Formen) sind. Weiterhin werden Kalzifikationen anhand ihres Verteilungsmusters unterteilt in diffuse (über das gesamte Brustdrüsenparenchym verteilt), regionale ($>2\text{ cm}^3$), segmentale (auf ein Segment beschränkt), lineare (geradlinig) oder gruppierte (Verkalkungen innerhalb eines Volumens von 2 cm^3) Anordnungsmuster. Die Bedeutung dieser Terminologien wird im nachfolgenden Abschnitt erläutert.

Verkalkungen werden dignitätsbezogen nach ACR BIRADS grundsätzlich in zwei verschiedene Gruppen eingeteilt (ACR BI-RADS Atlas 2013). Diese beiden Gruppierungen betreffen einerseits Verkalkungen, die eindeutig gutartig sind und andererseits solche, die als suspekt einzuschätzen sind. Die beiden Untergruppen beinhalten folgende Befundkonstellationen:

1. Typisch gutartig:

a. Hautverkalkungen:

Gewöhnlich transparent-gruppirt in Erscheinung tretende Kalzifikationen, häufig im Bereich der Intramammärfalte, parasternal, axillär überlagernd oder periareolär lokalisiert.

b. Vaskuläre Verkalkungen:

Parallel verlaufende, schienenartige Linien, tubuläre Verkalkungen, die eindeutig mit Blutgefäßen in Verbindung gebracht werden können.

- c. Popkornartige oder grobkörnige Verkalkungen:
Klassische Kalzifikationen, groß, meist durch regressive Veränderungen in Fibroadenomen bedingt.

- d. Große stilettförmige Verkalkungen:
Duktale Ektasien, die solide oder diskontinuierliche, glatte stäbchenförmige Verkalkungen bilden, meist mit einem Durchmesser von 0,5 mm oder größer. Vereinzelt weisen sie ein transparentes Zentrum auf (periduktaler Kalk). Meistens sind stilettartige Kalzifikationen intraduktal gelegen.

- e. Rundliche Kalzifikationen:
Sie variieren in Größe und Undurchsichtigkeit. Sofern die Größe kleiner 0,5 mm beträgt werden diese Verkalkungen als punktiert bezeichnet.

- f. Randständige Verkalkungen (historisch „Eierschalenverkalkung“):
Kalkablagerungen in der Oberfläche einer Sphäre, gewöhnlich <1 mm Randdicke.

- g. Dystrophe Verkalkungen:
Unregelmäßige Formen, meist >1 mm mit transparentem Zentrum. Häufiges Auftreten nach Radiotherapie, Operation oder Trauma.

- h. Calciumhaltige Milch:
Sedimentierte Verkalkungen in Mikro- oder Makrozysten, meist gruppiert auftretend. In CC-Projektion rundliche, verschmierte Ablagerungen, in MLO-Projektion klarere Strukturen, häufig semilunar, kurvenförmige Linien, die einen Teil der Zyste abgrenzen (Teetassenphänomen). Diese unterschiedlichen Formerscheinungen in Abhängigkeit von der mammo-graphischen Projektion sind für diese Art von Kalzifikationen charakteristisch.

i. Nahtverkalkungen:

Linear oder tubulär auftretender Kalk, der sich an Nahtmaterial abgelagert hat. Häufig ist ein zusätzlicher Knoten sichtbar.

2. Suspekte Verkalkungen:

a. Amorphe Verkalkungen:

Typischerweise flockenartig oder verschwommen ohne eine klar zu benennende Morphologie. Gruppiert, linear oder segmental angeordnete amorphe Kalzifikationen sind biopsiewürdig. Bilateral diffuser Kalk dieser Art ist meist benigne.

b. Granulär heterogene Verkalkungen:

Typischerweise Kalkpartikel mit einer Größe zwischen 0,5 mm und 1 mm, häufig koaleszierend und mit uneinheitlicher Morphologie.

c. Feine pleomorphe Verkalkungen:

Typischerweise Kalkpartikel mit unterschiedlicher irregulärer Morphologie mit einer Größe $<0,5$ mm im Durchmesser. Es handelt sich dabei um allein-stehende Formen ohne fein-lineare Partikel.

d. Fein-lineare oder fein-linear verästelte Verkalkungen:

Typischerweise lineare oder linear-verzweigte, den Milchgängen folgende Kalzifikate in einer Größe $<0,5$ mm im Durchmesser. Sie erscheinen in dünnen, linearen und irregulären Formen, die diskontinuierlichen Verlaufs sein können.

Weiterhin werden im ACR BIRADS-Lexikon für Verkalkungen die nachfolgenden Verteilungsmuster unterschieden (ACR BI-RADS Atlas 2013): Diffuse, regionale, gruppierte sowie lineare und segmentale Anordnungen. Eine bildliche Darstellung findet sich in Abbildung 1. Dabei kennzeichnen diffuse und regionale Verteilungsmuster

häufiger benigne Veränderungen, während gruppierte, lineare oder segmentale Anordnungsweisen eher in Zusammenhang mit malignen Veränderungen in Erscheinung treten.

Verteilungsmuster von Verkalkungen:

a. Diffus:

Verteilung in der ganzen Mamma.

b. Regional:

Verteilung innerhalb von $>2 \text{ cm}^2$ im Durchmesser, nicht vereinbar mit duktalem Verteilungsmuster, meist den Großteil eines Quadranten oder mehr einnehmend.

c. Gruppiert:

Wenige Kalzifikationen innerhalb eines kleinen Brustvolumens, die untere Grenze liegt bei 5 Verkalkungen innerhalb von 1 cm^2 , die obere Grenze bei einer größeren Kalkpartikelanzahl innerhalb von 2 cm^2 .

d. Linear:

In einer Reihe angeordnete Verkalkungen.

e. Segmental:

Trianguläres Verteilungsmuster, bevorzugt innerhalb eines Duktus und/oder seiner duktalem Äste.

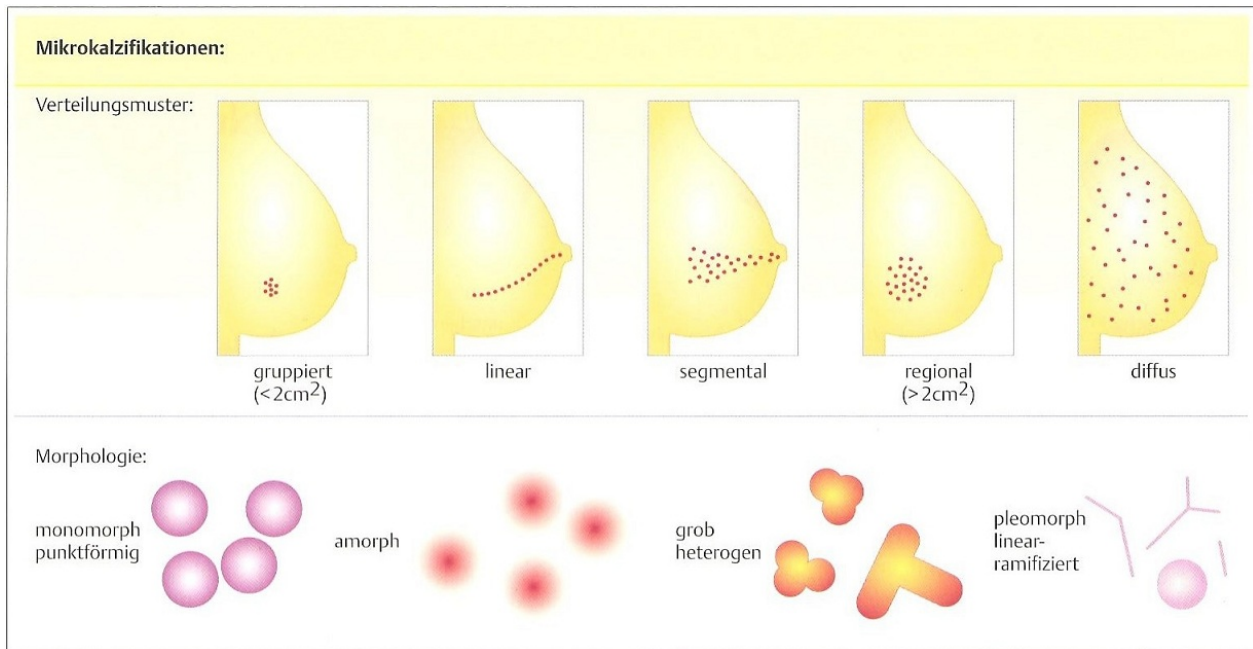


Abbildung 1: Mikrokalzifikationen: Einteilung nach Verteilungsmustern und Morphologie (Baum 2008). Die Verwendung erfolgt mit freundlicher Genehmigung von Dr. med. F. Baum.

Nach Evaluierung aller Beurteilungskriterien werden die Mammographien anhand des American College of Radiology (ACR BI-RADS Atlas 2013) den verschiedenen MX-BIRADS-Kategorien zugeordnet. Es existieren hierfür sieben unterschiedliche BIRADS-Kategorien (Tab.1).

Tabelle 1: BIRADS-Kategorisierung für Mammographien gemäß ACR, (Baum 2014), modifiziert durch Verf., der Abdruck erfolgt mit freundlicher Genehmigung von Dr. med. F. Baum.

Kategorie	Befund/ Bewertung
MX-BIRADS 0	Mammographie nicht endgültig beurteilbar. Zusatzdiagnostik/Vorbefunde nötig
MX-BIRADS 1	unauffällig, Karzinomrisiko 0%
MX-BIRADS 2	sicher benigne, Karzinomrisiko 0%
MX-BIRADS 3	wahrscheinlich benigne, Kontrolle empfohlen, Karzinomrisiko >0% - ≤ 2%
MX-BIRADS 4	suspekt, Gewebediagnose erforderlich, Karzinomrisiko > 2% - < 95%
→ MX-BIRADS 4a	geringgradig suspekt, Karzinomrisiko > 2% - ≤ 10%
→ MX-BIRADS 4b	mäßig suspekt, Karzinomrisiko > 10% - ≤ 50%
→ MX-BIRADS 4c	hochverdächtig, Karzinomrisiko > 50% - <95%
MX-BIRADS 5	hochsuspekt, Gewebediagnose erforderlich, Karzinomrisiko ≥ 95%
MX-BIRADS 6	perkutan-bioptisch verifiziertes Karzinom, adäquate Konsequenzen notwendig

3.6 Dichtetyp im Mammogramm nach ACR

Die Aussagekraft der Mammographie hängt in entscheidendem Maße von der Parenchymdichte der jeweiligen Frau ab. Innerhalb dichter Drüsengewebsstrukturen sind nicht-kalzifizierte Mammakarzinome nicht oder nur sehr schwer zu detektieren. Quantitativ betrifft dies etwa 50% der Frauen in den brustkrebsrelevanten Altersgruppen (Baum 2014). Im Gegensatz hierzu gelingt der Nachweis von Mikroverkalkungen auch in der dichten (ACR III) oder sehr dichten Brust (ACR IV) zuverlässig.

Der Dichtetyp in der Mammographie wird gemäß den Ausführungen der BIRADS-Klassifikation (2013) in vier Kategorien eingeteilt. Kategorie A definiert eine größtenteils lipomatöse Mamma, Kategorie B wird definiert als Brust mit verstreuten fibroglandulären Arealen, Kategorie C beschreibt eine inhomogen dichte Struktur der Mamma und Kategorie D ist definiert als eine Brust mit sehr dichtem Brustdrüsengewebe (ACR BI-RADS Atlas 2013).

Im Vergleich zu dieser Klassifikation präsentiert Tabelle 2 die bis 2014 gültige MX-Dichtetyp-Einteilung in der Mammographie gemäß älterer Auflage der BIRADS-Klassifikation des American College of Radiology 2006 (ACR BI-RADS 2006).

Tabelle 2: Definition des Dichtetyps in der Mammographie 2006 gemäß BIRADS-Lexikon des ACR (ACR BI-RADS 2006). Der Abdruck erfolgt mit freundlicher Genehmigung von Prof. Dr. med. U. Fischer.

MX-Dichtetypen	Definition
ACR I	überwiegend lipomatös, Anteil des fibroglandulären Gewebes <25%
ACR II	fibroglandulär, Anteil des fibroglandulären Gewebes 25-50%
ACR III	inhomogen dicht, Anteil des fibroglandulären Gewebes >50-75%
ACR IV	extrem dicht, Anteil des fibroglandulären Gewebes >75%

Die Auswertungen der präsentierten Studie orientieren sich an den aktuellen Definitionen der MX-Dichtetyp-Einteilungen gemäß ACR BIRADS-Klassifikation 2013.

Der Dichtetyp im Mammogramm kann die Detektionswahrscheinlichkeit von Malignomen erheblich beeinflussen. Tabelle 3 stellt die Aussagekraft der Mammographie in Abhängigkeit vom MX-Dichtetyp dar.

Tabelle 3: Aussagekraft der Mammographie in Abhängigkeit vom Dichtetyp (Baum 2014). Der Abdruck erfolgt mit freundlicher Genehmigung von Dr. med. F. Baum.

Dichtetyp	Gewebetyp	Aussagekraft der Mammographie
ACR I	lipomatös	> 95%
ACR II	fibroglandulär	~ 80%
ACR III	inhomogen dicht	~ 50%
ACR IV	sehr dicht	30-40%

4 Klassifikation von Befunden in der Mamma-MRT

Bis Mitte 2006 erfolgte die Beschreibung und Bewertung der Mamma-MRT überwiegend auf Empfehlungen und Erfahrungen deutschsprachiger Arbeitsgruppen (Fischer 2000; Heywang-Köbrunner et al. 1996; Kaiser 1993; Kuhl 2006). 2006 wurden in der 4. Auflage des BIRADS-Lexikons vom ACR erstmalig auch die Mammasonographie und die Mamma-MRT in die Ausführungen zur Befundbeschreibung und -klassifikation aufgenommen (Fischer und Helbich 2006) und 2013 in der 5. Auflage modifiziert (ACR BI-RADS Atlas 2013).

4.1 Terminologie gemäß ACR

Die Vereinheitlichung von Begriffen zur Befundbeschreibung der Mamma-MRT erleichtert die Auswertung und Vergleichbarkeit der Bildgebung erheblich. In Zusammenschau aller Kriterien erlaubt die daraus entstehende Standardisierung eine bessere Einschätzung des Befundes und eine optimierte Planung des therapeutischen Procedere. Um eine Einschätzung hinsichtlich der diagnostischen Aussagekraft des Befundes treffen zu können, sind zunächst die unterschiedlichen Dichtetyphen der Mamma-MRT zu berücksichtigen. Diese erschließen sich aus dem frühzeitigen Kontrastmittel(KM)-Anreicherungsverhalten des Brustparenchyms. Die Auswertung des MR-Dichtetyps erfolgt anhand der 2. Messung nach KM-Gabe und wird in vier Stufen eingeteilt (Tab.4).

Tabelle 4: MR-Dichtetyphen mit jeweiliger Aussagekraft der Mamma-MRT (Fischer 2014 a). Die Verwendung erfolgt mit freundlicher Genehmigung von Prof. Dr. med. U. Fischer.

MR-Dichtetyphen	Enhancement¹	Aussagekraft
MR-Dichtetyp I	kein	sehr hoch
MR-Dichtetyp II	gering (fleckförmig-nicht konfluierend)	hoch
MR-Dichtetyp III	mäßig (fleckförmig-konfluierend)	reduziert
MR-Dichtetyp IV	stark (diffus-flächig)	gering

¹Referenz ist die 2. Messung nach KM-Gabe.

Als weiteres Qualitätskriterium der Magnetresonanztomographie dient die Klassifizierung von Bildartefakten (Tab.5). Insgesamt existieren vier unterschiedliche Graduierungen. Sofern die MRT-Aufnahme keine Bewegungs- oder Subtraktionsartefakte aufweist, wird sie der Artefaktstufe I zugeordnet. Bei geringer Ausprägung von Artefakten wird sie als Stufe II kategorisiert. Liegen jedoch Störungsartefakte in ausgeprägter Form vor, so wird die MRT Stufe III und bei inakzeptablen Artefakten Stufe IV zugewiesen.

Tabelle 5: Mamma-MRT: Artefaktstufen I – IV (Fischer 2014 b), modifiziert durch Verf., der Abdruck erfolgt mit freundlicher Genehmigung von Prof. Dr. med. U. Fischer.

MRM-Artefaktstufen	Definition
MRM-Artefaktstufe I	keine Bewegungs-/Subtraktionsartefakte
MRM-Artefaktstufe II	geringe Bewegungs-/Subtraktionsartefakte
MRM-Artefaktstufe III	ausgeprägte Bewegungs-/Subtraktionsartefakte
MRM-Artefaktstufe IV	inakzeptable Bewegungs-/Subtraktionsartefakte

Hinsichtlich der Auswertung von Mehranreicherungen in der Magnetresonanztomographie gibt es charakteristische Befunde, denen bestimmte Termini zugeordnet werden. Grundsätzlich sind drei unterschiedliche Modifikationen morphologisch zu differenzieren: Fokus, Herdbefunde und Non-mass-like-Läsionen (ACR BI-RADS Atlas 2013). Der Begriff „Foki“ wurde in der 5. Version des BIRADS-Atlas inzwischen gestrichen.

Die als Fokus bezeichnete Läsion beschreibt eine fleckförmige Kontrastmittelanreicherung von weniger als 5 mm Ausdehnung. In Verbindung mit malignen Befunden kann ein Fokus auch Hinweis auf eine Satellitenmanifestation eines Indextumors sein (Fischer 2008). Übereinstimmung herrscht darüber, dass der erstmals nachweisbare solitäre Fokus in seiner Dignität in aller Regel nicht zuverlässig charakterisiert werden kann und daher als Befund der Kategorie BIRADS 3 nach sechs Monaten einmalig kontrolliert werden sollte (Fischer 2014 a).

Herdbefunde stellen raumfordernde Veränderungen (*masses*) mit einem Durchmesser von 5 mm oder mehr dar. Sie werden in Abhängigkeit von ihrer Form, Begrenzung sowie verschiedener Durchblutungsparameter bewertet. Weiterhin werden nicht-raumfordernde Läsionen, sog. Non-mass-like-Läsionen, die keinen gewebeverdrängenden bzw. raumfordernden Charakter aufweisen, unterschieden. Einen Überblick über diese drei Befundkonstellationen gibt Tabelle 6.

Tabelle 6: Befunde in der MR-Mammographie (ACR BI-RADS Atlas 2006).

Befund (anreichernde Struktur)	Charakteristika
Fokus	Größe <5 mm, punktförmiges Enhancement
Herdbefund	Größe ≥5 mm
	Form (rund/oval/lobuliert/irregulär)
	Ränder (glatt/irregulär/spikuliert)
	Begrenzung (scharf/unscharf – irregulär/spikuliert)
	Binnentextur der KM-Aufnahme →homogen/heterogen →Ringenhancement/zentrales Enhancement →anreichernde vs. nicht anreichernde Septierungen
	Endotumorales Enhancement →S _{initial} →S _{postinitial}
Nicht-raumforderndes Enhancement	Verteilung: fokal, linear, ductal, segmental, regional, multiple Regionen, diffus
	intern: homogen, heterogen, punktiert, gruppiert, retikulär
	Symmetrie: symmetrisch/asymmetrisch

Herdläsionen besitzen einen raumfordernden Charakter und bedürfen einer genaueren Analyse nach Form, Begrenzung und dynamischem KM-Anreicherungsverhalten. Letzteres Kriterium kann in räumliche und zeitliche Anflutungsmuster unterteilt werden. Die Bewertung der fünf verschiedenen Einzelkriterien gemäß dem sog. Göttingen-Score (Fischer 2014 a) stellt Tabelle 7 dar. Die Bewertung jeder fünf Einzelkriterien erfolgt mit einer Punktzahl zwischen 0 und 2 in Abhängigkeit vom vorliegenden Befund. Es sind Gesamtpunktzahlen von 0 bis 8 erreichbar. Je höher die errechnete Punktzahl, desto höher ist die Karzinomwahrscheinlichkeit der Herdläsion. Anschließend werden diese Werte in die Beurteilung der Herdläsionen zur MR-BIRADS-Kategorisierung miteinbezogen (Tab.8).

Tabelle 7: Göttingen-Score für Herdbefunde in der Mamma-MRT (Fischer 2014 a), modifiziert durch Verf., die Verwendung erfolgt mit freundlicher Genehmigung von Prof. Dr. med. U. Fischer.

Kriterium	Befund	Punktzahl
Form	rund, oval	0
	irregulär	1
Begrenzung	glatt, scharf	0
	unscharf	1
KM-Verteilung	homogen	0
	inhomogen	1
	randständig (Ringenhancement)	2
Initialer Signalanstieg in ROI*)	gering (<50%)	0
	mäßig (50-100%)	1
	stark (>100 %)	2
Postinitialer Verlauf	kontinuierlich ansteigend	0
	Plateauphase	1
	Auswaschphänomen	2
Gesamtpunktzahl		0-8
*) abhängig von Technik (2D/3D), KM-Dosis, Feldstärke (1,5T/3T).		

Tabelle 8: Gesamtpunktzahl nach Göttingen-Score für Herdbefunde und Zuordnung zur MR-BIRADS-Kategorie (Fischer 2014 a). Der Abdruck erfolgt mit freundlicher Genehmigung von Prof. Dr. med. U. Fischer.

Gesamtpunktzahl	MR-BIRADS-Kategorie
1	MR-BIRADS 1
2	MR-BIRADS 2
3	MR-BIRADS 3
4 – 5	MR-BIRADS 4
6 – 8	MR-BIRADS 5

Neben morphologischen Gesichtspunkten können insbesondere kinetische Kriterien wichtige Hinweise auf die Art der Läsion geben. Zur Befundung der Kurvendynamik ist die Kenntnis über die Begrenzung der initialen Phase ebenso wichtig wie die Zuordnung

bestimmter Charakteristika des sich anschließenden postinitialen Verlaufs. Abbildung 2 stellt die Kinetik unterschiedlicher Kurvenverläufe dar.



Abbildung 2: Dynamische Auswertekriterien in der KM-gestützten Mamma-MRT während der Früh- und Spätphase (Fischer 2008). Modifiziert durch Verf., die Verwendung erfolgt mit freundlicher Genehmigung von Prof. Dr. med. U. Fischer.

Der anfängliche Signalanstieg umfasst die ersten drei Minuten nach KM-Applikation und wird als langsam (blau, flacher Anstieg), mäßig (grün, mittlerer Anstieg) oder stark (rot, steiler Anstieg) beschrieben. Das initiale Enhancement kann als prozentualer Anteil der Differenz aus dem maximalen Signal und dem Ausgangssignal, welches in Nativmessung erfolgt, mit folgender Formel errechnet werden:

$$S_{\text{initial}} = (S_{\text{maximal}} - S_{\text{nativ}}) : S_{\text{nativ}} \times 100 [\%] \text{ (Fischer 2008)}$$

Anschließend folgt der postinitiale Kurvenverlauf, der sich vom Maximalwert in der initialen Phase bis zum Signalwert in der achten Minute erstreckt. Die Verläufe sind durch die Dynamik der Signalintensität charakterisiert. Diese können kontinuierlich ansteigen, wobei die Differenz zwischen dem maximalen Signalanstieg und dem

Dynamikende in der achten Minute über 10% liegt oder mit einem gleichbleibenden Signal, als sog. Plateauphase, einhergehen (Abb.2). Liegt ein Signalverlust von über 10% vor, wird dies als Auswaschphänomen (*wash out*) bezeichnet:

$$S_{\text{postinitial}} = (S_{\text{final}} - S_{\text{max}}) : S_{\text{max}} \times 100 [\%] \text{ (Fischer 2008)}$$

Nicht-raumfordernde Läsionen weisen ein breites Spektrum an Interpretationsmöglichkeiten auf. Diese reichen vom Normalbefund mit fokaler, regionaler oder diffuser Mehrdurchblutung des Parenchyms und entzündlichen Veränderungen über Strukturveränderungen bei radiärer Narbe bis hin zum intraduktalen Karzinom und zum invasiv-lobulären Tumor. Allen Befunden ist gemeinsam, dass sie umgebende Strukturen nicht verlagern, sondern vorhandene Strukturen nutzen (z.B. Milchgangssystem) oder eine gesunde Zellmatrix durch maligne Tumorzellen ersetzen.

In Zusammenschau der einzelnen Befundkriterien ist zu eruieren, dass sich benigne Läsionen eher durch runde/ ovale herdförmige oder fokale Mehranreicherungsmuster auszeichnen. Zudem sind sie häufig mit einem glatt begrenzten homogenen endotumoralen Enhancement assoziiert. Weiterhin weisen gutartige Befunde bezüglich des Signalanstieges während der KM-Applikation meist ein initiales Enhancement von weniger als 50% des Nativsignals auf und verlaufen postinitial häufig in einem kontinuierlich ansteigenden Signal. Das Verteilungsmuster des Kontrastmittels kann ebenfalls Hinweise auf die Dignität des Prozesses liefern. Diesbezüglich gehen sowohl fokale nicht-raumfordernde Enhancements als auch dunkle Septierungen häufig mit benignen Veränderungen einher (Fischer 2008).

Maligne Prozesse treten hingegen bevorzugt als irreguläre Befunde mit spikulierter Begrenzung in Erscheinung. Ihr endotumorales Enhancement zeigt ein randständiges, ringförmiges oder unspezifisch heterogenes Muster. Die Frühphase maligner Veränderungen ist häufig durch einen starken Signalanstieg von 50% oder mehr und einen späteren Auswascheffekt charakterisiert. Anreichernde intratumorale Septierungen weisen hierbei ebenso wie zentrale Mehranreicherungen innerhalb eines Ring-

enhancements auf zusätzliche proliferative Veränderungen des Tumorgeschehens hin (Fischer 2008).

4.2 MR-BIRADS-Kategorisierung

Die Befundkategorisierung der Mamma-MRT erfolgt nach dem Strukturgerüst des Breast Imaging and Reporting Data System des American College of Radiology (ACR BI-RADS Atlas 2013). Unter Anwendung einer einheitlichen Terminologie können morphologische und dynamische Veränderungen im MR-Mammogramm beschrieben werden. Die Anwendung des ACR BIRADS-Lexikons liefert ein Strukturgerüst zur Gesamtbeurteilung einzelner Auswertekriterien und ermöglicht somit eine bessere Befundeinschätzung und Ergebnisevaluation. Die unten angeführte Tabelle (Tab.9) zeigt die unterschiedlichen MR-BIRADS-Kategorien und erläutert ihre Bedeutung.

Tabelle 9: MR-BIRADS-Kategorisierung (Fischer 2014 a), modifiziert durch Verf., die Verwendung erfolgt mit freundlicher Genehmigung von Prof. Dr. med. U. Fischer.

Kategorie	Beurteilung	Karzinomrisiko	Konsequenzen
MR-BIRADS 0	keine abschließende	nicht einstuftbar	weitere Bildgebung erforderlich
MR-BIRADS 1	unauffällig	0 %	Routine-Follow-Up
MR-BIRADS 2	gutartig	0 %	Routine-Follow-Up
MR-BIRADS 3	wahrscheinlich gutartig	≤ 2 %	gezielte Re-Sonografie in Kenntnis der Befundgröße und Befundlage, sonst MRM-Befundkontrolle im Intervall; ggf. MR-gesteuerte Vakuumbiopsie
MR-BIRADS 4	suspekt	> 2% < 95%	histologische Befundabklärung durch perkutane Biopsie
MR-BIRADS 5	hochverdächtig auf Malignität	≥ 95%	histologische Befundabklärung durch perkutane Biopsie
MR-BIRADS 6	histologisch gesichertes Mammakarzinom	100 %	Einleitung adäquater Maßnahmen (prätherapeutisch/therapeutisch)

5 Stellenwert bildgebender Verfahren für den Nachweis von Mikrokalk

Nachfolgend wird der Stellenwert der verschiedenen bildgebenden Verfahren für den Nachweis von intramammären Mikroverkalkungen präsentiert.

5.1 Mammasonographie

Der Ultraschall ist innerhalb der Mammadiagnostik ein wichtiges ergänzendes Untersuchungsverfahren zur Unterscheidung von proliferierenden und zystischen Läsionen (Zonderland 1999). Im Hinblick auf den Nachweis von Mikroverkalkungen weist dieses Verfahren jedoch Grenzen auf. Obwohl die Sonographie mittels Hochfrequenzsonden in der Lage ist, Kalkpartikel zu identifizieren, ergeben sich aus der sonographischen Kalkpräsentation meist keine weiteren diagnoseweisenden Konsequenzen (Zonderland 1999). Bei positivem Kalknachweis in der Sonographie ist eine weiterführende Mammographie indiziert (S3-Leitlinie 2008). Im umgekehrten Fall wird die Ultraschalldiagnostik eingesetzt, sofern mammographische Befunde bei positivem Palpationsbefund nicht eindeutig sind, beispielsweise bei ACR-Dichtetypen der Kategorie III – IV (S3-Leitlinie 2008). In einer Studie von 2009 wurde für hochauflösende B-Mode-Ultraschallgeräte in Kenntnis von mammographisch nachweisbaren Mikroverkalkungen eine Sensitivität von 100% für den Nachweis von Mikrokalk der Kategorie BIRADS 4a nachgewiesen (Stöblen et al. 2009). Andere Studien beschränken die Fähigkeit der sonographischen Kalkdetektion weitestgehend auf herdbezogene Verkalkungen und beschreiben die Unsicherheit des Ultraschalls für die Analyse solitärer Mikroverkalkungen (Yang und Tse 2004). Die Sonographie stellt in Zusammenhang mit Mikrokalkansammlungen eher eine Zusatzuntersuchung für die Abklärung unklarer Befunde dar (S3-Leitlinie 2008). Als alleiniges Untersuchungsverfahren im Rahmen der Brustkrebsfrüherkennung ist die Sonographie nicht geeignet (S3-Leitlinie 2008).

5.2 Mamma-MRT

Die hochauflösende KM-gestützte Magnetresonanztomographie der Brust hat die höchste Sensitivität für die Erkennung maligner Erkrankungen der Mamma (Kuhl 2007). Nicht nur für die Detektion invasiver Karzinome, sondern auch für den Nachweis intraduktaler Karzinomformen ist die MRT allen anderen bildgebenden Verfahren deutlich überlegen (Lalonde et al. 2005). Hinzu kommt die Annahme, dass mit der Mamma-MRT offensichtlich eine recht zuverlässige Differenzierung zwischen *high-grade*- und *low-grade*-DCIS-Läsionen möglich ist (Houserkova et al. 2008; Kuhl et al. 2007).

Im Gegensatz zur Mammographie erfolgt der Nachweis von DCIS in der MRT allerdings nicht durch den Nachweis von Mikroverkalkungen, sondern durch die Visualisierung der mit der Tumorzellproliferation einhergehenden Neoangiogenese. Dies erklärt auch die höhere Sensitivität der MRT für DCIS mit höherer Zellteilungsrate, da bei diesen Tumorformen eine stärkere Vaskularisation vorliegt (Kuhl et al. 2007; Strobel et al. 2015). Die prognostisch günstigen *low-grade*-DCIS gehen statistisch mit einer geringeren Angiogenese einher, so dass sie magnetresonanztomographisch eher okkult sind (Fischer 2010) als die sicher in den Status eines invasiven Karzinoms übergehenden *high-grade*-DCIS. Dies erklärt die höhere Trefferquote der Mamma-MRT für G3-DCIS (Kuhl et al. 2007; Strobel et al. 2015). Die MRT erlaubt somit eine indirekte Darstellung der vitalen Anteile intraduktaler Karzinome, während die in der Mammographie nachweisbaren Mikroverkalkungen Korrelat nekrotischer Tumorzellresiduen in den zentralen Milchgangsanteilen sind, die den abgestorbenen Karzinomanteilen entsprechen. Die Mamma-MRT ermöglicht aufgrund des räumlichen Auflösungsverfahrens der Methode keine direkte Darstellung von Kalzifikationen in der Brust. Zudem können Mikrokalzifikationen wegen ihrer geringen Größe nicht zuverlässig in der MRT in Form von signalfreien Arealen dargestellt werden. Während die Mammographie somit beim DCIS die zentral-nekrotischen DCIS-Anteile in Form von Kalzifikationen zuverlässig ermöglicht, erlaubt die MRT nach Kontrastmittelgabe eine Visualisierung der vitalen, nicht-nekrotischen DCIS-Anteile.

5.3 Mammographie

Die digitale Vollfeldmammographie stellt ein Untersuchungsverfahren dar, das durch den Einsatz von niederenergetischer Röntgenstrahlung eine Differenzierung der weichgewebigen Komponenten der weiblichen Brust ermöglicht. Aufgrund der im Vergleich zum Umgebungsgewebe deutlich stärkeren Absorption von Röntgenstrahlen werden mit der Mammographie insbesondere Mikroverkalkungen unabhängig von der Parenchymdichte zuverlässig erkannt. Dies ermöglicht eine frühe Detektion von intraduktalen Karzinomen, sofern diese mit Mikroverkalkungen assoziiert sind. Es wird allerdings davon ausgegangen, dass nur etwa 50% aller DCIS in diesem Sinne begleitende Kalzifikationen aufweisen.

Die Tomosynthese als Weiterentwicklung der mammographischen Summationsaufnahme ermöglicht inzwischen eine überlagerungsfreie Darstellung der intramammären Strukturen in einer definierten Schichtebene. Mitteilungen legen nahe, dass insbesondere die räumliche Verteilung von Mikroverkalkungen hierdurch besser charakterisiert werden kann (Helvie 2010). Hinsichtlich der Detektion karzinomassoziierter Befunde deuten die bisherigen Resultate zur Tomosynthese darüber hinaus darauf hin, dass die Tomosynthese-Mammographie der digitalen Vollfeldmammographie überlegen ist und eine höhere Sensitivität aufweist (Andersson et al. 2008).

6 Abklärung von Mikrokalk

Im Rahmen der mammographischen Diagnostik in der Früherkennung, der Abklärung von Symptomen oder der Nachsorge kommt es nicht selten zum Nachweis intramammärer Verkalkungen. Nach subtiler Interpretation entsprechender Verkalkungen ist zu entscheiden, ob es sinnvoll ist, solche Kalzifikate zu ignorieren, zu kontrollieren oder durch eine perkutane Biopsie abzuklären. In Abhängigkeit von der jeweiligen Kategorie schließt sich dementsprechend das weitere diagnostische und/oder therapeutische Procedere an.

6.1 Ignorieren intramammärer Verkalkungen

Etwa 80% aller Frauen, bei denen eine Röntgenmammographie angefertigt wird, weisen intramammäre Kalzifikationen auf (Baum 2014). Die meisten dieser Verkalkungen sind eindeutig gutartiger Genese, sodass sich aus ihrem Nachweis keine konkreten Konsequenzen ableiten. In diesen Fällen erfolgen üblicherweise eine Beschreibung des Kalkes gemäß BIRADS-Terminologie sowie eine Einschätzung als Befund der Kategorie BIRADS 2.

6.2 Kontrolluntersuchung

Finden sich in der Mammographie Verkalkungen mit einem diskreten Restrisiko ($\leq 2\%$) für ein assoziiertes Mammakarzinom, so wird gemäß Empfehlungen des ACR eine kurzfristige unilaterale Verlaufskontrolle nach sechs Monaten empfohlen. Bei Befundkonstanz nach einem halben Jahr ist es dem Bewerter überlassen, auf größere Intervalle überzugehen oder erneut eine Kategorisierung des Befundes als BIRADS 3 zu wählen mit der Konsequenz einer nochmaligen 6-Monats-Kontrolle. Eine Befundkonstanz von Verkalkungen über einen Zeitraum von zwei Jahren wird als ausreichend für den Ausschluss von Malignität angesehen. Spätestens zu diesem Zeitpunkt wird befundkonstanter Kalk in der Brust als BIRADS 2 bewertet.

6.3 Perkutan-bioptische Abklärung

Finden sich in der Mammadiagnostik Mikroverkalkungen der Kategorie BIRADS 4 oder BIRADS 5, so erfolgt gemäß den Empfehlungen des ACR 2013 eine Befundabklärung in Form einer perkutanen Biopsie (ACR BI-RADS Atlas 2013). Dies betrifft alle Mikroverkalkungen, deren Wahrscheinlichkeit, mit einem Karzinom assoziiert zu sein, größer 2% ist.

Die perkutan-bioptische Abklärung unklarer Mikroverkalkungen in der Brust erfolgt gemäß nationaler S3-Leitlinie stereotaktisch, d.h. mammographisch gesteuert unter Verwendung der Vakuumbiopsie (S3-Leitlinie 2008). Die zum Einsatz kommenden Techniken verwenden hierbei Nadelstärken zwischen 8 Gauge und 12 Gauge, wobei bei Verwendung einer 11-G-Nadel die Entnahme von 12 Zylindern empfohlen wird, während bei den anderen Nadelkalibern mit der Anzahl der Probenentnahmen ein äquivalentes Probenvolumen erzielt werden sollte (S3-Leitlinie 2008). Essentiell ist periinterventionell eine Präparateradiographie der entnommenen Zylinder, in der der positive Nachweis von Mikroverkalkungen in den Biopsaten dokumentiert werden muss.

6.3.1 Kategorisierung der Histopathologie nach perkutaner Biopsie

Nach perkutan-bioptischer Vakuumbiopsie von Mikroverkalkungen der Kategorie BIRADS 4 oder 5 wird das histopathologische Präparat anhand einer 5-stufigen Kategorisierung der National Coordinating Group for Breast Screening Pathology (NHSBSP), der sog. histopathologischen B-Klassifikation (Tab.10), eingestuft (Sloane et al. 1994).

Tabelle 10: B-Kategorien der pathologischen Ergebnisse minimal invasiver Biopsien gemäß der National Coordinating Group for Breast Screening Pathology (NHSBSP), (Sloane et al. 1994), modifiziert durch Verf.

Kategorie	Definition
B1	Normalgewebe/nicht verwertbar
B2	benigne Läsion
B3	Läsion mit ungewissem biologischen Potential
B4	Verdacht auf Malignität
B5	maligne Läsion
B5a	In-situ-Karzinom
B5b	invasives Karzinom
B5c	Invasion nicht sicher beurteilbar
B5d	andere maligne Läsion

Die Ergebnisse der histopathologischen B-Klassifikation sind vom bildgebenden Diagnostiker prinzipiell auf Kompatibilität mit dem Erscheinungsbild der Befunde in der Bildgebung zu prüfen. Bestehen Zweifel an der Plausibilität der Befunde, so sollten die Möglichkeit einer Fehlpunktion und die Notwendigkeit einer Re-Biopsie oder einer offenen Biopsie in Erwägung gezogen werden.

Findet sich histopathologisch ein Befund der Kategorie B1 oder B2, so wird bei gegebener Kompatibilität der Befunde üblicherweise eine Kontroll-Mammographie nach 6-12 Monaten empfohlen (S3-Leitlinie 2008). Bei einem pathologischen Befund der Kategorie B3, den Läsionen mit unklarem biologischen Potential, ist in einer gemeinsamen Konferenz zwischen Pathologen und Diagnostiker zu klären, welche weiterführende Vorgehensweise sinnvoll erscheint. Diese kann – in Abhängigkeit von der Befundkonstellation – von weiteren gezielten Kontrolluntersuchungen bis hin zur operativen Befundentfernung reichen. Bei Nachweis von Malignität (B5a, B5b) ist üblicherweise die Einleitung adäquater therapeutischer Maßnahmen der nächste Schritt (S3-Leitlinie 2008).

6.4 Primär diagnostische Exzision

Bei Mikrokalk im Mammogramm der Kategorie BIRADS 4 oder 5 sieht die nationale S3-Leitlinie nur im begründeten Einzelfall eine Befundabklärung in Form einer primären Operation vor (S3-Leitlinie 2008). Eine solche primär-diagnostische Exzision erfolgt üblicherweise nach adäquater präoperativer Drahtmarkierung der zu entfernenden Geweberegion. Denkbar sind in diesem Zusammenhang Konstellationen, in denen eine perkutane Biopsie seitens der Patientin abgelehnt wird oder eine stereotaktische Vakuumbiopsie, z.B. aufgrund der ungünstigen Lage der Verkalkungen, nicht möglich ist. Letztendlich sollte die primär diagnostische Exzision auf Ausnahmefälle beschränkt bleiben, um das Ausmaß potentiell unnötiger Operationen im Falle der Gutartigkeit der Verkalkungen auf ein Minimum zu reduzieren.

7 Patienten und Methoden

7.1 Patientenkollektiv

Im Rahmen der präsentierten Studie wurden die Befunde von Patientinnen ausgewertet, bei denen im Diagnostischen Brustzentrum Göttingen auffällige Mikroverkalkungen im Mammogramm (BIRADS 4 oder 5) durch eine perkutane Biopsie oder in einem auswärtigen Krankenhaus durch eine primäre diagnostische Exzision abgeklärt wurden. Als weitere Einschlusskriterien galten, dass die diagnostischen Mammographie-Aufnahmen im Brustzentrum angefertigt worden waren und dass vor der perkutanen oder offenen Biopsie der Verkalkungen eine Mamma-MRT im Brustzentrum erfolgt war. Die Auswertung umfasste neben der Alterststruktur der Patientinnen auch die Frage, mit welcher Indikationsstellung die mammographischen Untersuchungen durchgeführt worden waren.

7.2 Bildgebende Diagnostik und interventionelle Techniken

Sämtliche mammographischen Aufnahmen wurden in digitaler Vollfeldtechnik mit dem Gerät GE-Senographie 2000 D (Fa. General Electrics Medical Systems, Milwaukee, WI, USA, Jahr 2003-2009) oder mit dem Gerät GE-Essential CESM (Fa. General Electrics Medical Systems, Milwaukee, WI, USA, Jahr 2010 bis 2014) erstellt. Die Untersuchungen der rechten und der linken Mamma erfolgten hierbei in medio-lateral obliquen (MLO) und kraniokaudaler Ebene (CC). Die Belichtung erfolgte über eine integrierte Belichtungsautomatik, bei der nach einem niedrig-dosierten *Pre-Shot* via Detektor die individuelle ideale Dosismenge errechnet und appliziert wurde.

Die Schrägaufnahmen der Mamma wurden in stehender Position angefertigt. Die Körperachse der Patientin wurde hierfür um 45° zur medialen Seite der zu untersuchenden Mamma gedreht und der jeweilige Oberarm entspannt auf der Haltefläche abgelegt. Dabei wurde der Oberrand der Filmfläche so positioniert, dass er an die hintere Axillarlinie der Patientin grenzte. Das Mammographiegerät wurde, angepasst an den Verlauf des Musculus pectoralis major, in einem Winkel von 45°- 60° nach lateral

gekippt. Anschließend unterstützte die MTRA die Patientin, indem sie mit der einen Hand den Oberarm der zu untersuchenden Seite umfasste und mit der anderen Hand die abzubildende Mamma möglichst weit nach kranial verschob. Diese wurde nach oben ausgestrichen und nach vorn gezogen, sodass die laterale Unterseite der Brust zum Aufliegen kam. Bis zum Erreichen der optimalen Kompression wurde die Mamma per Hand fixiert. Das Bild wurde ausgelöst, sobald der obere Teil der Kompressionsplatte nach erfolgter Komprimierung auf Höhe des mittleren Abschnittes der Klavikula und der untere in Kontakt zum Sternumrand stand (Fischer 2014 c).

Die CC-Aufnahmen wurden an der Patientin ebenfalls in stehender Position durchgeführt. Bei aufrechtem Oberkörper und leichter Drehung nach vorn wurde der Kopf zur gegenüberliegenden Seite gedreht, während die Arme entspannt auf dem Bauch lagen oder entlang der Körperlängsachse herabhingen. Die Röntgenröhre stand senkrecht in Nullstellung und wurde von der MTRA, die sich medial der abzubildenden Brust positionierte, entsprechend eingestellt. Zur korrekten Höheneinstellung der Filmplatte wurde der hohe Mobilitätsgrad der äußeren und unteren Brustanteile berücksichtigt. Als Orientierung dieser Ebene diente die inframammäre Falte. Die Mamma wurde von der MTRA mit beiden Händen um etwa zwei Zentimeter angehoben, horizontal auf die Haltefläche gelegt und nach vorn verlagert um möglichst viel Drüsengewebe darstellen zu können. Dabei wurde die Mamille medial ausgerichtet. Während der Kompression der Brust wurde ein Zurückweichen der Patientin vermieden. Die Komprimierungsphase der Mamma erfolgte langsam und gleichmäßig mittels einer dicht an der Thoraxwand gelegenen Kompressionsplatte von kranial nach kaudal. Hierbei strich die MTRA die Brust mit der flachen Hand in Richtung Mamille aus, bis die Kompression ihren optimalen Druck erreicht hatte. Anschließend wurde die Mammographie durchgeführt (Fischer 2014 c).

Die in die Auswertung eingehenden Mamma-MRT-Untersuchungen erfolgten ausnahmslos im Diagnostischen Brustzentrum Göttingen an einem 1,5 Tesla Ganzkörpermagneten Magnetom Signa HDX (Fa. General Electrics Medical Systems Milwaukee, WI, USA). Zur bilateralen Abbildung der Mamma kam jeweils eine offene Oberflächenspule (Fa. Invivo, Schwerin) zum Einsatz, in die ein dediziertes Equipment

für die beidseitige Mammakompression (Fa. Noras, Würzburg) integriert war (Fischer 2014 b).

Die Mamma-MRT-Aufnahmen wurden im dynamischen Teil mit einer T1-gewichteten Gradienten-Echo-Sequenz in 3D-Technik durchgeführt (TR = 8,4 ms, TE = 4,1 ms). Die räumliche Auflösung betrug in Abhängigkeit von der Brustgröße 2 - 2,5 mm pro Schicht bei einer Gesamtanzahl an Schichten von 50 sowie einer Matrix von 512 x 512 Bildpunkten ohne Pixelinterpolation. Das Field-of-view (FOV) betrug 380 mm. Die zeitliche Auflösung betrug 1:15 Minuten pro Sequenz (Fischer 2014 b).

Zur Visualisierung der intramammären Durchblutung wurde das paramagnetische Kontrastmittel Magnevist® (2003-2010) in einer Konzentration von 0,5 mmol/kg Körpergewicht und ab 2011 Gadovist® in einer Konzentration von 0,5 mmol/kg Körpergewicht verwendet (Fa. Schering, Berlin). Nach der maschinellen Applikation des Kontrastmittels mit einem Flow von 3 ml/s wurde zu dessen optimaler zirkulären Verteilung ein Bolus von 20 ml physiologischer Kochsalzlösung verabreicht. Nach der primären Nativuntersuchung erfolgten auf diese Weise fünf Messungen post-KM in repetitiver Reihenfolge innerhalb von acht Minuten.

Die zusätzlich vor der dynamischen Messung angefertigten T2-gewichteten wasser-sensitiven Messungen erfolgten in fettsupprimierter Inversion-Recovery-Technik (TR= 6925 ms, TE= 67 ms) mit folgenden Parametern: Die Schichtdicke betrug 2 - 2,5 mm bei einer Matrix von 512 x 224 cm² und einem FOV von 380 mm. Die Dauer für die 50 Einzelbilder betrug 4:51 Minuten (Fischer 2014 b).

Die Vakuumbiopsien erfolgten an einem Lorad Multicare Platinum Stereotaxietisch (Fa. Hologic Bedford MA, USA). Zur Gewebeentnahme gab es innerhalb der Studie zwei unterschiedliche Systeme. Zum einen wurde mit einem VACORA Biopsiesystem (Fa. BARD, Karlsruhe) gearbeitet, zum anderen mit einem ATEC System (Breast Biopsy and Excision System; Fa. Hologic, Bedford MA, USA). Beide Systeme verwendeten Einmalnadeln, unterschieden sich jedoch dadurch, dass die Gewebeproben bei

VACORA-Systemen einzeln und bei ATEC-Systemen am Ende der Untersuchung gemeinsam in einem Sammelbehältnis geborgen wurden.

Das Stereotaxiesystem des Lorad-Tisches ist aus einer im Winkel verstellbaren Röntgenröhre aufgebaut, die eine genaue Abschätzung des Herdvolumens ermöglicht. Für eine Vakuumbiopsie erfolgten Aufnahmen in 0°-, +15°- und -15°-Stellung, sodass in der Folge der Abstand zwischen dem Herdbefund und dem Detektor digital errechnet und ein potentieller Stroke Margin vermieden werden konnte.

Nach adäquater Aufklärung der Patientin wurde sie in Bauchlage auf einem Spezialstativ gelagert, sodass die zu untersuchende Brust durch eine Öffnung frei nach unten positioniert werden konnte. Im Anschluss wurde die Mammographie in zwei Ebenen (CC und MLO) durchgeführt. Der Befund wurde in der 0°-Ebene in einer Ausschnittsmammographie und im Anschluss in +15°-Schwenkrichtung und -15°-Schwenkrichtung dargestellt. Nach digitaler Analyse und Markierung des jeweiligen Befundes konnte die Herdtiefe bestimmt werden. Anschließend konnte der Nadelhalter genau platziert und ein Lokalanästhetikum appliziert werden. Nach kleiner Hautinzision und Einbringen der Nadel wurden erneut Aufnahmen in +15°- und -15°-Stellung erstellt, um die korrekte Position der Nadelspitze zu ermitteln. War dies der Fall, wurde mit der Entnahme der Gewebeprobe begonnen. Dabei wurde bei geraden Uhrzeiten, beginnend bei 12 Uhr, in 2-Stunden-Abständen (12Uhr - 2Uhr - 4Uhr - 6Uhr - 8Uhr - 10Uhr) und im Einzelfall anschließend bei ungeraden Uhrzeiten, beginnend bei 1 Uhr, in 2-Stunden-Abständen (1Uhr – 3Uhr – 5Uhr – 7Uhr – 9Uhr – 11Uhr) biopsiert.

In dem vorliegenden Patientenkollektiv wurden jeweils drei bis zwölf oder mehr Zylinder mit einem Kaliber von 9 Gauge stereotaktisch gesteuert entnommen. Anschließend erfolgte die Darstellung der Präparate in einem Vergrößerungsradiogramm. Üblicherweise wurde bereits nach sechs Gewebeproben eine Präparateradiographie in Vergrößerungstechnik durchgeführt, um die Repräsentativität der entnommenen Biopsate zu überprüfen. Blieb ein positiver Kalknachweis trotz radiologischem Befund aus, wurden weitere Biopsien entnommen. Bei anhaltendem fehlendem Kalknachweis wurden die vorbereitenden Schritte kritisch überdacht, ggf. neu positioniert und erneut

durchgeführt. Bei erfolgreicher Biopsie wurde nachfolgend eine Mammographie-Aufnahme in +15°- und -15°-Ebene bei noch positionierter Nadel durchgeführt. Sofern eine vollständige Entfernung der Verkalkungen erfolgt war, wurde die Entnahmestelle mit einem Clip markiert.

Nach Entfernung der Biopsienadel wurde die Patientin in eine aufrechte Position gebracht und die Brust anschließend komprimiert und gekühlt. Nach ungefähr 30 Minuten wurde die Hautinzisionswunde mit einem Klammerpflasterverband verschlossen. Zur Dokumentation des postbiopsischen Brustgewebes erfolgte abschließend eine Mammographie in zwei orthogonalen Ebenen (CC und MLO).

7.3 Histopathologische Korrelation

Die histopathologische Beurteilung der Gewebeproben erfolgte entsprechend den Vorgaben der aktuellen S3-Leitlinie (2012) für das Mammakarzinom (S3-Leitlinie 2012) im Institut für Pathologie Nordhessen in Kassel anhand Hämatoxylin-/Eosin gefärbter Schnittpräparate des paraffineingebetteten Untersuchungsmaterials. Innerhalb dieser Studie wurden die schriftlichen histopathologischen Befunde einschließlich der obligat angegebenen histologischen B-Klassifikation berücksichtigt. Die B-Klassifikation der National Coordinating Group for Breast Screening Pathology (NHSBSP 2001), (Ellis 2001), Großbritannien und der European Commission Working Group on breast screening pathology (Perry et al. 2008), wird in der aktuellen S3-Leitlinie (S3-Leitlinie 2012), präsentiert und umfasst insgesamt 5 Gruppen (B1-B5), die von gutartigen Befunden (B1, B2) über Läsionen mit unklarem biologischen Potential (B3) bis hin zu bösartigen Befunden (B5a = intraduktales Karzinom, B5b = invasives Karzinom) reicht. Im Falle eines malignen Befundes mit Infiltraten eines invasiven Mammakarzinoms wurden nach Festlegung des Tumorgradings eine immunhistochemische Bestimmung des Östrogen- und Progesteronrezeptorstatus, des Her2-neu-Status und des Index des Proliferationsmarkers Ki-67 erhoben. Bei immunhistochemisch zweifelhaften Her2-neu Ergebnissen erfolgte eine ergänzende Chromogen-in-situ-Hybridisierung zum Nachweis einer Her2-neu Genamplifikation.

7.4 Auswertung der Verkalkungen im Mammogramm

Neben der Seitenanalyse und der Frage, ob die Verkalkungen im Verlauf bekannt oder neu entstanden waren, umfasste die Auswertung der Kalzifikate im Mammogramm folgende Aspekte:

- Anzahl der Kalkpartikel (1-5, 6-10 oder >10 Kalkpartikel)
- Verteilung der Mikroverkalkungen (gruppiert, linear, segmental, regional, diffus)
- Morphologie der Kalzifikate (monomorph, amorph, pleomorph)
- Volumina der kalkassoziierten Areale ($\leq 500 \text{ mm}^3$, $501-10000 \text{ mm}^3$, $10001-100000 \text{ mm}^3$ und $>100000 \text{ mm}^3$).

Unabhängig von der Analyse erfolgte zusätzlich eine Beurteilung der Gewebedichte im Mammogramm. Diese wurde in den 4 Kategorien ACR I-IV mit folgender Terminologie differenziert: ACR I = überwiegend lipomatös, ACR II = fibroglandulär, ACR III = inhomogen dicht und ACR IV = sehr dicht.

Die Evaluation erfolgte durch einen in der Mammographie sehr erfahrenen Auswerter (U.F.) zusammen mit einem unerfahrenen Auswerter (I.K.) an einem hochauflösenden 2.5 K- x 2 K-Monitor anhand der originalen Datensätze der jeweiligen Primäruntersuchungen.

7.5 Auswertung der Mamma-MRT

Die MR-Analyse umfasste vorab die Beurteilung des jeweiligen MR-Dichtetyps gemäß des American College of Radiology. Bei dieser Einteilung wurde zwischen Typ I, II, III und IV mit folgender Terminologie unterschieden: Typ I = kein parenchymales Enhancement, Typ II = mildes parenchymales Enhancement, Typ III = deutliches parenchymales Enhancement und Typ IV = sehr starkes parenchymales Enhancement. Die Bezugsgröße für die Festlegung war jeweils die MR-Bildgebung in der zweiten Messung nach Kontrastmittelgabe.

Als nächstes wurde die Mamma-MRT hinsichtlich ihrer Bewegungsartefakte begutachtet und ebenfalls in vier Kategorien (I bis IV) eingestuft. Hierbei definierte sich die Bewegungsartefaktstufe I als artefaktfrei, Stufe II = geringe Artefakte, Stufe III = deutliche Artefakte und Stufe IV = massive Bewegungsartefakte.

Hinsichtlich des befundassoziierten Enhancements wurde das Anreicherungsverhalten der Region, die mikrokalkassoziiert war, analysiert. Diesbezüglich wurde primär zwischen vorhandener und fehlender Kontrastmittelanreicherung unterschieden. Bei nachweisbarem Enhancement erfolgte eine weitere Differenzierung des Typs der Kontrastmittelaufnahme sowie der Ausdehnung. Beim Enhancement-Typ wurde in Anlehnung an das ACR unterschieden zwischen Fokus (<5 mm), raumforderndem Herdbefund (≥5 mm) und nicht-raumfordernden Läsionen (Non-mass-like-Läsionen). Bei Vorliegen von Herdbefunden wurde eine weitergehende Analyse anhand der Beurteilungskriterien des Göttingen-Score durchgeführt. Dabei wurde neben der Form und der Begrenzung herdförmiger Veränderungen auch der Kontrastmittelverlauf analysiert. Diesbezüglich wurde die Dynamik des Signalanstiegs und –abfalls charakterisiert. Anschließend wurden herdförmigen Veränderungen nach dem Göttingen-Score (0 – 8 Punkte) unterschiedliche Punkte zugeschrieben, sodass die Gesamtpunktzahl einer konkreten BIRADS-Kategorie (1 – 5) zugeordnet werden konnte (Fischer 2008). Bei Vorliegen eines Fokus oder einer Non-mass-like-Läsion erfolgte die Zuordnung zu einer BIRADS-Kategorie aufgrund der subjektiven Einschätzung des Auswerters. Die Bestimmung der exakten Ausdehnung des Mehranreicherungs-volumens erfolgte in folgenden Gruppierungen: ≤500 mm³, 501-10000 mm³, 10001-100000 mm³ und >100000 mm³.

Die Evaluation erfolgte ebenfalls durch einen in der Mamma-MRT sehr erfahrenen Auswerter (U.F.) zusammen mit einem unerfahrenen Auswerter (I.K.) am Monitor anhand der originalen Datensätze der jeweiligen Primäruntersuchungen.

7.6 Auswertung der Präparateradiographien

Die obligat angefertigten Präparateradiographien wurden ausgewertet unter dem Gesichtspunkt, ob überhaupt Mikroverkalkungen detektiert wurden sowie der quantitativen Analyse, in wie viel Prozent der entnommenen Gewebezylinder Mikrokalk nachweisbar war.

7.7 Histologische Ergebnisse und Methodenvergleich

Nach der Einzelanalyse der mammographischen und magnetresonanztomographischen Befunde sowie der Präparateradiographien erfolgte eine Evaluation der gewonnenen histologischen Ergebnisse. Hierzu wurden vorab die histopathologischen Befunde der perkutan-bioptisch entnommenen Gewebezylinder sowie der primär durch eine offene Biopsie geklärten Biopsate ausgewertet. Hierbei unterlag die Gruppe der B3-Läsionen einer besonderen Begutachtung, da bei diesen Befunden nur in bestimmten Fällen – abhängig vom Votum einer gemeinsamen radiologisch-histologischen Konferenz – eine anschließende operative Befundentfernung durchgeführt wurde. Abschließend erfolgte eine Auswertung der finalen histologischen Befunde nach stattgehabter Operation.

In Kenntnis der endgültigen histologischen Befunde konnten nunmehr der Stellenwert der Mamma-MRT bei Patientinnen mit auffälligen Mikroverkalkungen im Mammogramm evaluiert und die entsprechenden Sensitivitäten, Spezifitäten sowie Vorhersagewerte berechnet werden. Hierbei erfolgte die Berechnung der einzelnen Qualitäten nach folgenden Formeln:

SEN (Sensitivität) = Wahrscheinlichkeit, dass das MRT bei Krankheit positiv ausfällt

$$\text{Formel: } \frac{\text{MRT richtig positiv (Krankheit vorhanden)}}{\text{Anzahl aller Kranken (richtig positive und falsch negative)}}$$

SPE (Spezifität) = Wahrscheinlichkeit, dass das MRT bei fehlender Krankheit negativ ausfällt

Formel:
$$\frac{\text{MRT richtig negativ (unauffällig) (gesund)}}{\text{Anzahl aller Gesunden}}$$

(richtig negative und falsch positive)

PPV (Positiver prädiktiver Wert) = Wahrscheinlichkeit bei positivem MRT krank zu sein

Formel:
$$\frac{\text{MRT richtig positiv (auffällig) (Krankheit vorhanden)}}{\text{Anzahl aller mit positiver (auffälliger) MRT}}$$

(richtig positive und falsch positive)

NPV (Negativer prädiktiver Wert) = Wahrscheinlichkeit bei negativem MRT gesund zu sein

Formel:
$$\frac{\text{MRT richtig negativ (gesund)}}{\text{Anzahl aller mit negativer (unauffälliger) MRT}}$$

(richtig negative und falsch negative)

Anschließend wurde kalkuliert, welche Konsequenzen sich ergeben hätten, wenn im Falle einer unauffälligen Mamma-MRT keine weitergehende Abklärung der Mikroverkalkungen in Form eines bioptischen Eingriffes erfolgt wäre.

Innerhalb der Auswertungen des Kollektivs erfolgten statistische Berechnungen nach dem Kolmogorov-Smirnov-Test hinsichtlich der Gesamtverteilung sowie nach dem t-Test bei unabhängigen Stichproben für Mittelwertgleichheit und dem Levene-Test der Varianzgleichheit (Gruppenvergleich bzgl. eines bestimmten Merkmals). Weiterhin

erfolgten Varianzanalysen zum Mehrfachvergleich nach dem Post-Hoc-Test und der Bonferroni-Methode.

8 Ergebnisse

In das Gesamtkollektiv der dargelegten Studie wurden insgesamt 139 Frauen eingeschlossen, bei denen im Zeitraum von Mai 2003 bis Mai 2014 im Diagnostischen Brustzentrum Göttingen eine hochauflösende Mamma-MRT und eine anschließende stereotaktische Vakuumbiopsie bei auffälligen intramammären mammographischen Verkalkungen der Kategorie BIRADS 4 oder 5 erfolgte. Der Altersdurchschnitt der Patientinnen zum Diagnosezeitpunkt lag bei 55,9 Jahren, die jüngste war 37 Jahre und die älteste 75 Jahre alt. Der Kolmogorov-Smirnov-Test konnte eine altersbezogene Normalverteilung bestätigen. Die Altersstruktur des Kollektivs wird in Abbildung 3 dargestellt.

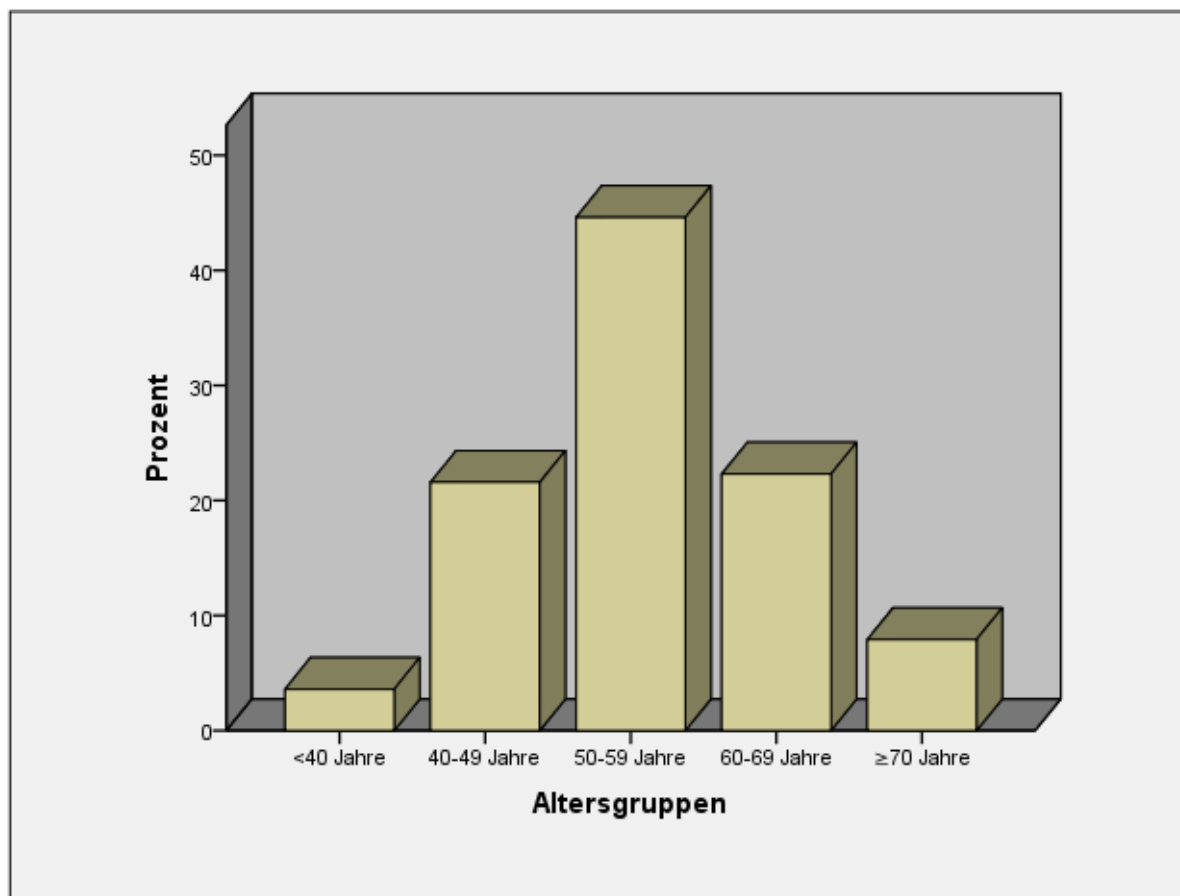


Abbildung 3: Altersverteilung des Gesamtkollektivs in Prozent

Die meisten Frauen (n=113; 81,3%) des Untersuchungskollektivs stellten sich im Rahmen der Früherkennung vor. 14 Patientinnen (10,1%) wurden im Rahmen eines Nachsorgeprogramms nach eigenem Mammakarzinom betreut, bei 9 Frauen (6,5%) lagen potentiell auf Brustkrebs hinweisende Symptome vor und 3 Patientinnen (2,1%) wurden aufgrund eines auswärts erhobenen auffälligen Befundes in der Mamma-Sonographie vorstellig (Abb.4).

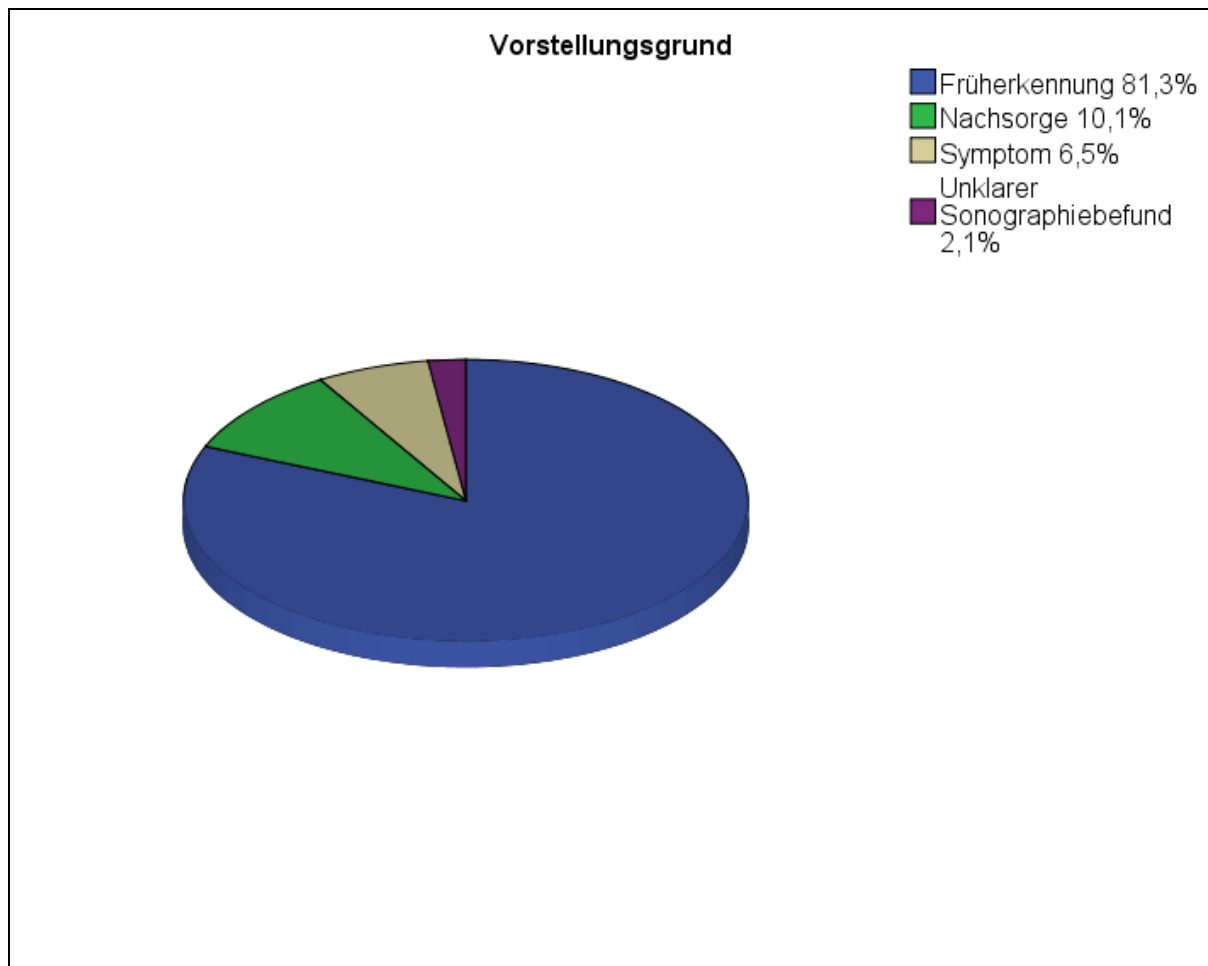


Abbildung 4: Vorstellungsgrund für die bildgebende Diagnostik in ihrer Häufigkeit in Prozent

In der Analyse der im Mammogramm aufgefallenen Verkalkungen zeigte sich hinsichtlich der Lokalisation eine Verteilung zugunsten der linken Seite mit 56,1%. Bei über 50% der Patientinnen (79 Fälle) war der Mikrokalk neu aufgetreten bzw. erstmalig nachweisbar, bei 4 Frauen (2,9%) zeigte sich eine Kalkkonstanz im Vergleich zu älteren

Aufnahmen und in 56 Fällen (40,3%) war aufgrund nicht vorliegender Voraufnahmen oder eingeleiteter Therapiemaßnahmen keine Aussage zum Kalkverlauf möglich.

Hinsichtlich der Kalkpartikelanzahl zeigten acht Patientinnen (5,8%) ein bis fünf Partikel, 33 Frauen (23,7%) sechs bis zehn und die Mehrzahl von 70,5% (n=98) über zehn Kalkpartikel (Abb.5).

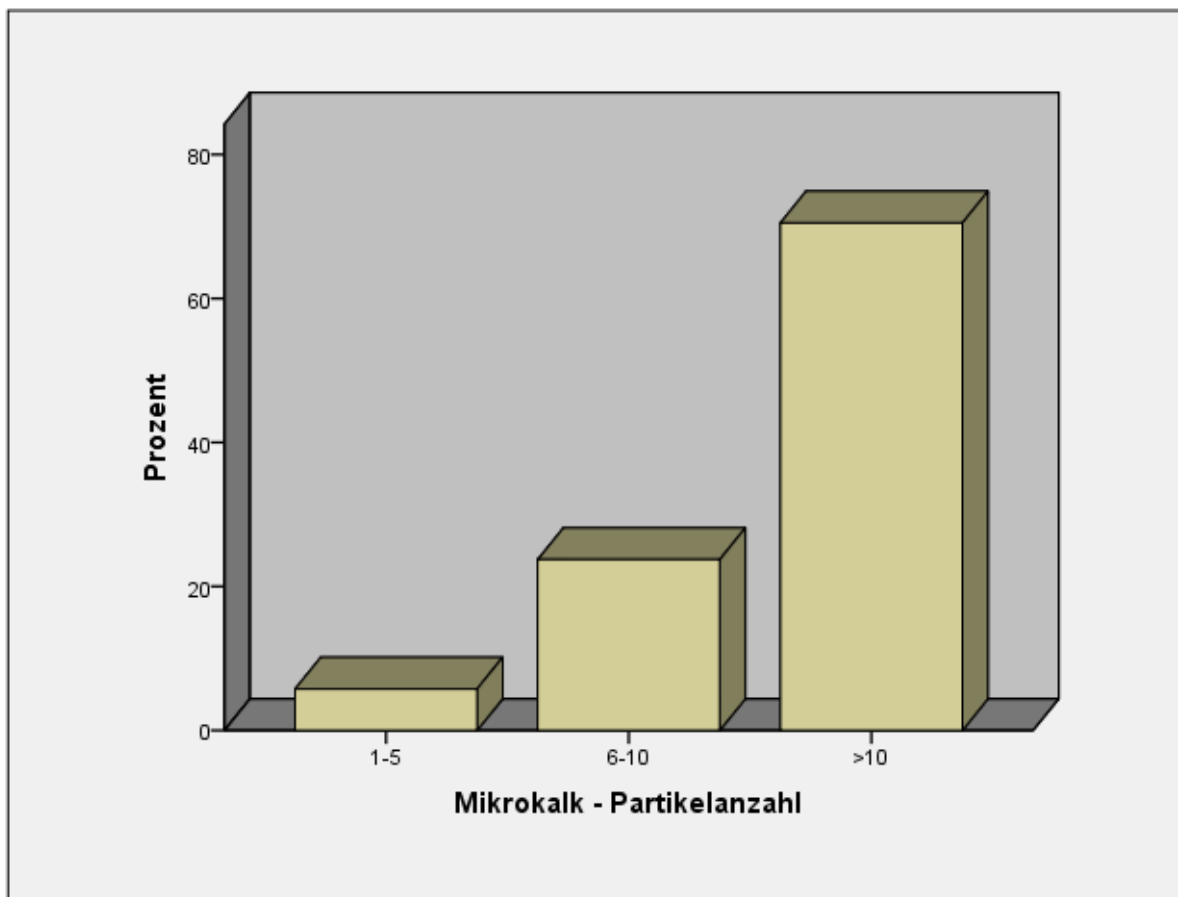


Abbildung 5: Kalkpartikelanzahl im Untersuchungskollektiv in Prozent

Bezüglich der Kalkanordnung (Abb.6) wies die Mehrheit der Patientinnen (54,7%) gruppierten Mikrokalk auf. In absteigender Reihenfolge ihrer Häufigkeit folgten eine regionale mit 18,7% sowie eine segmentale und eine lineare Anordnung mit jeweils 11,5%. Eine diffuse Anordnung wurde in 3,6% der Fälle nachgewiesen.

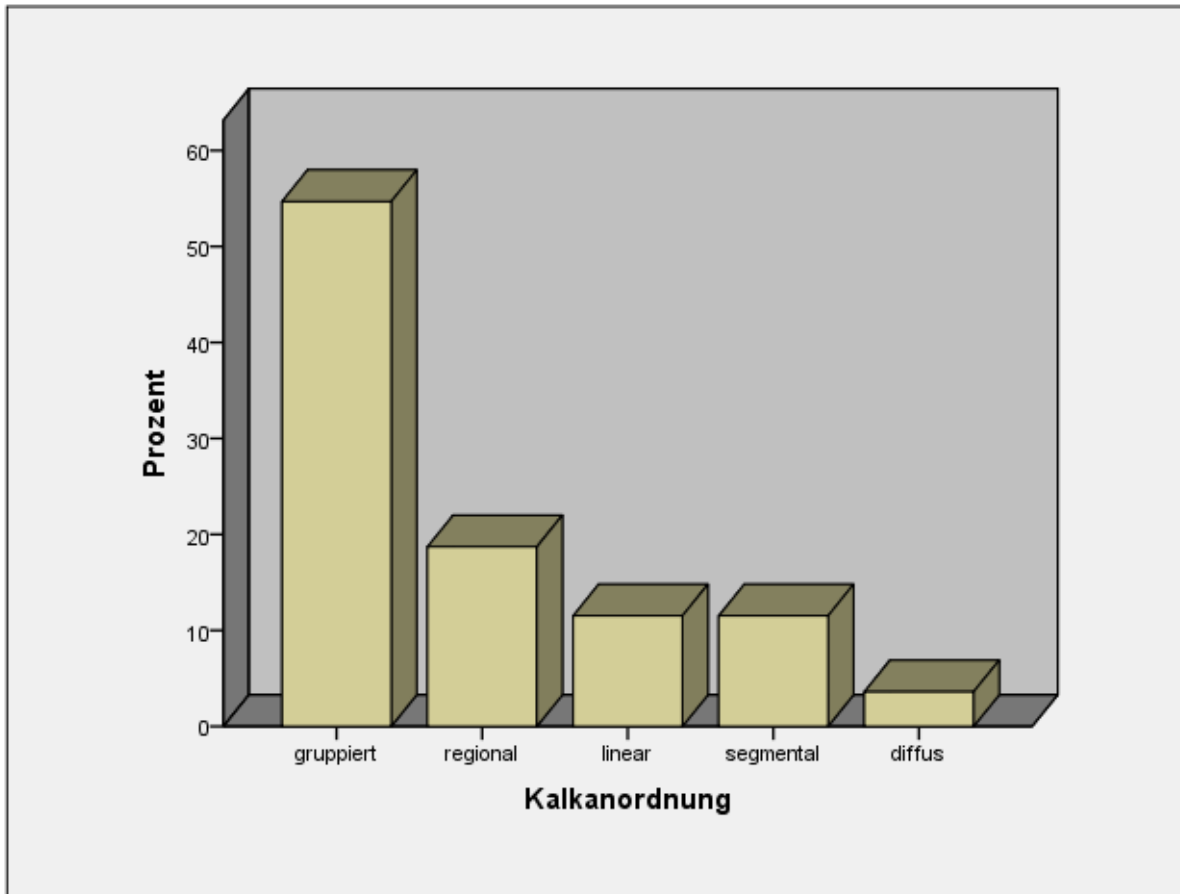


Abbildung 6: Kalkanordnung im Untersuchungskollektiv in Prozent

Ein weiteres wichtiges Kategorisierungsmerkmal des Mikrokalks in der Mammographie war dessen Morphologie. Bei insgesamt 107 Patientinnen (77,0%) wurde pleomorpher Kalk nachgewiesen werden, es folgten in absteigender Anzahl amorphe (14,4 %) und monomorphe (8,6%) Kalkformen (Abb.7).

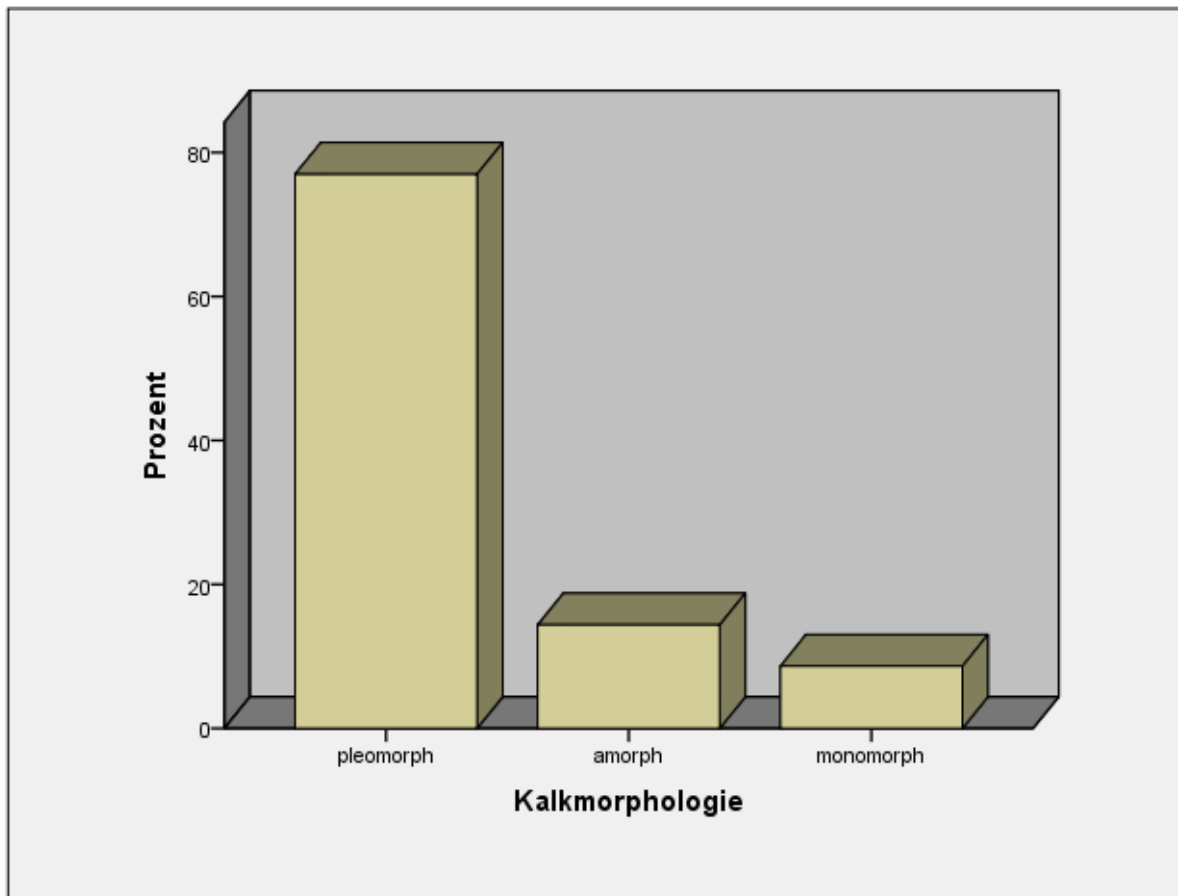


Abbildung 7: Kalkmorphologie im Untersuchungskollektiv in Prozent

Mit Blick auf die Volumina der Verkalkungen zeigte mehr als die Hälfte des Untersuchungskollektivs (84 Patientinnen; 60,4%) eine Ausdehnung von weniger als 500 mm³. Hierunter waren 69 Fälle sogar kleiner als 250 mm³. Am zweithäufigsten war ein Kalkausmaß von 1001-10000 mm³ (23 Frauen; 16,5%) nachweisbar. Mit jeweils unter 15% folgten Volumina zwischen 501-1000 mm³ (15 Fälle) und über 10000 mm³ (17 Patientinnen) (Abb.8).

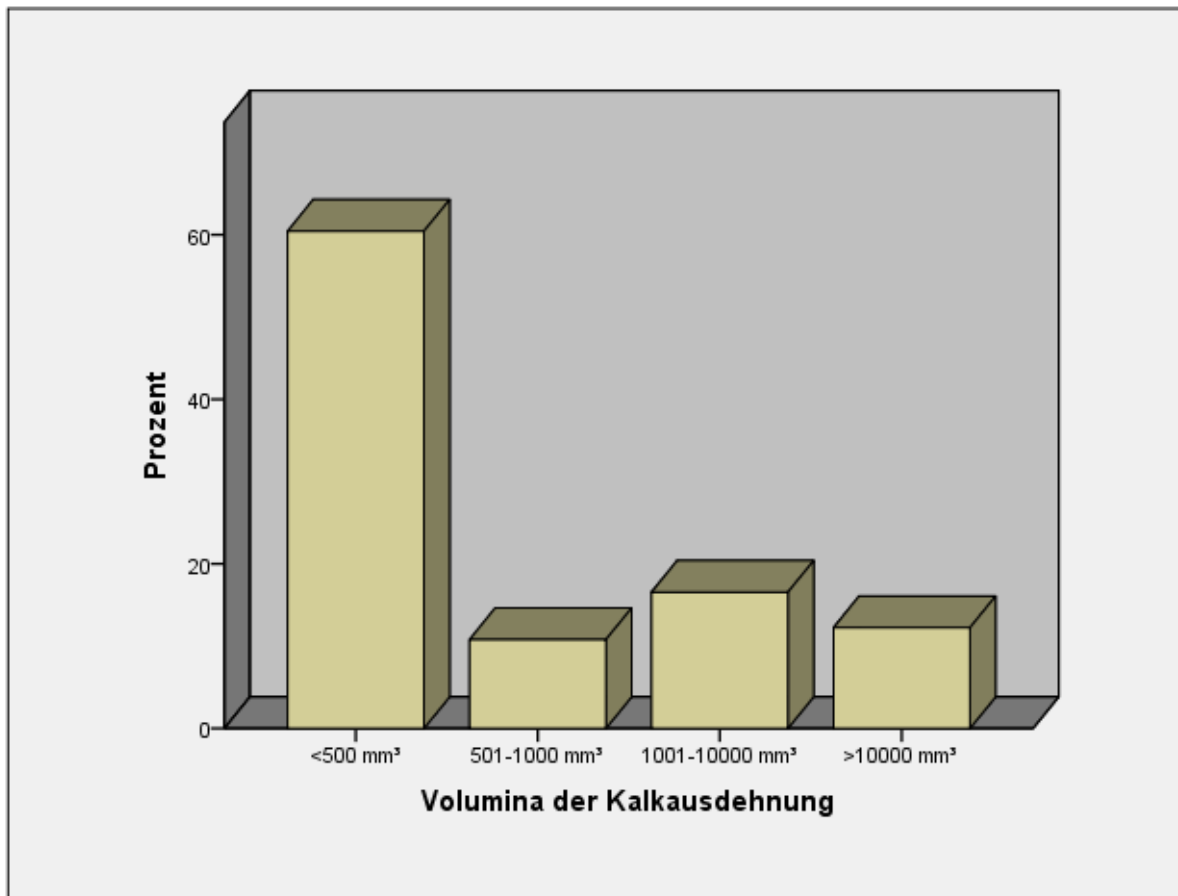


Abbildung 8: Volumina der Kalkausdehnung im Untersuchungskollektiv in Prozent

In der Mammographie wurde der Dichtetyp I oder II in weniger als 10% der Fälle (10 Patientinnen) und der Dichtetyp Grad III in 29,5% der Fälle (41 Frauen) nachgewiesen. Mit 63,3% wies die Mehrzahl der Patientinnen (88 Frauen) einen Dichtetyp Grad IV auf (Abb.9).

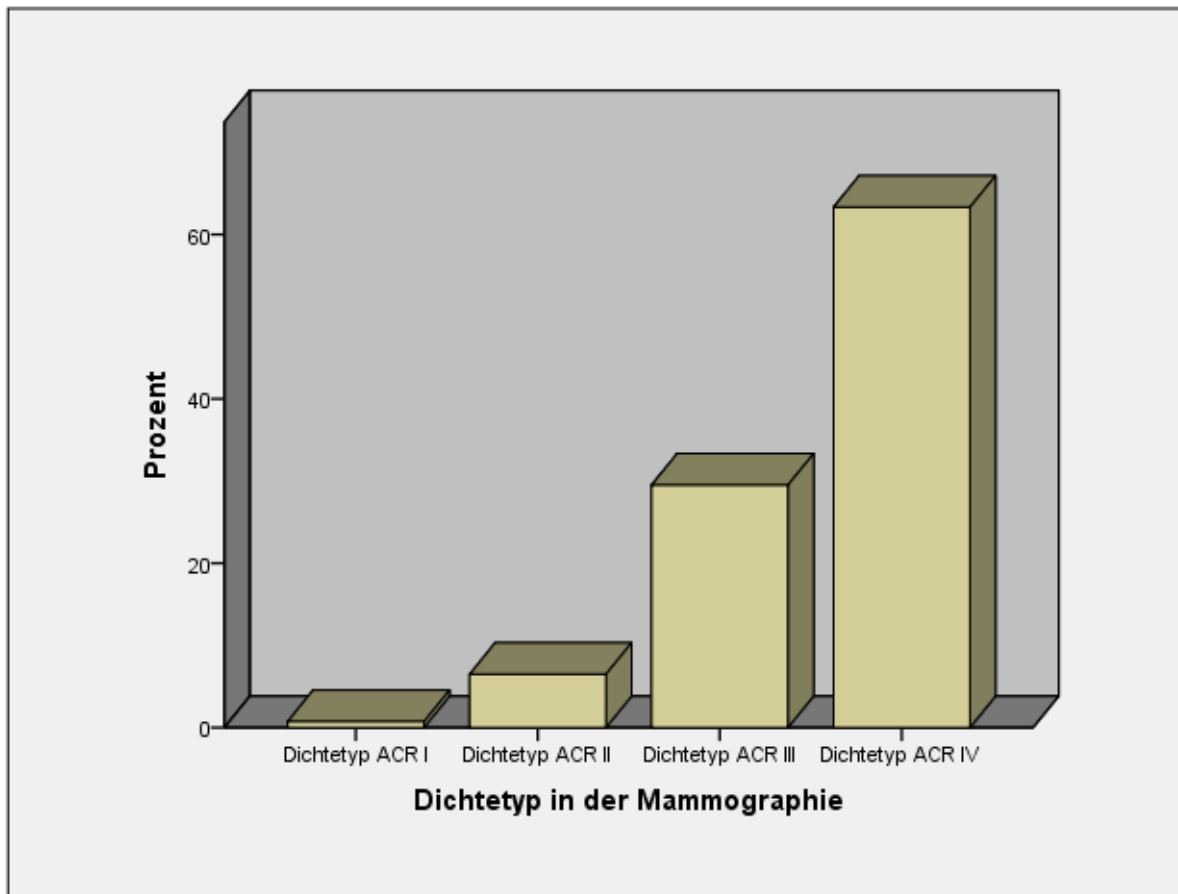


Abbildung 9: Dichtetyt-Klassifikation in der Mammographie gemäß ACR

Abschließend wurden die Mammographie-Aufnahmen nach der BIRADS-Kategorisierung klassifiziert. Von insgesamt 139 Mammographien wurden 111 (79,9%) als BIRADS-Kategorie 4 und 20,1% (28 Fälle) als BIRADS-Kategorie 5 eingestuft.

Im Rahmen der Auswertung der MRT-Bilder wurde initial der MR-Dichtetyt analysiert. Dabei fiel auf, dass die Mehrheit der Frauen (67,6%) einen Dichtetyt I aufwies, während 34 Patientinnen (24,5%) ein etwas dichteres Drüsengewebe mit fleckigem Enhancement aufzeigten und als MR-Dichtetyt II klassifiziert wurden. Der MR-Dichtetyt III wurde in 7,2% der Fälle (10 Frauen) und Typ IV mit 0,7% in einem Fall nachgewiesen (Abb.10).

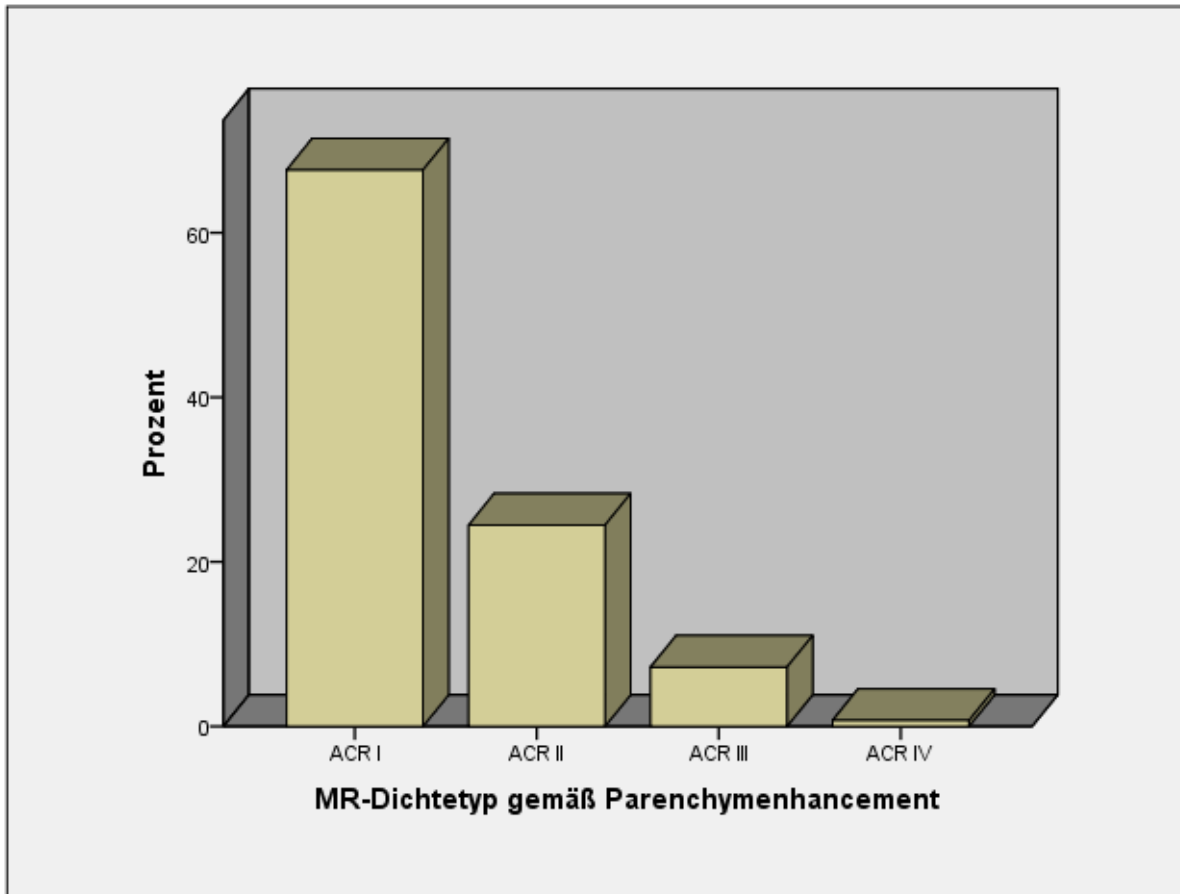


Abbildung 10: MR-Dichtetypen gemäß ACR in ihrer Häufigkeit in Prozent

Hinsichtlich der Artefakte in der MRT überwogen die Aufnahmen ohne Bewegungs- und/oder Subtraktionsartefakte der Stufe I (89,2%, 124 Frauen). Die Bilder von 12 Patientinnen (8,6%) wurden als MR-Artefaktstufe II und 2,2% der Fälle (3 Frauen) als Stufe III kategorisiert (Abb.11). Die Artefaktstufe IV lag in keinem Fall vor.

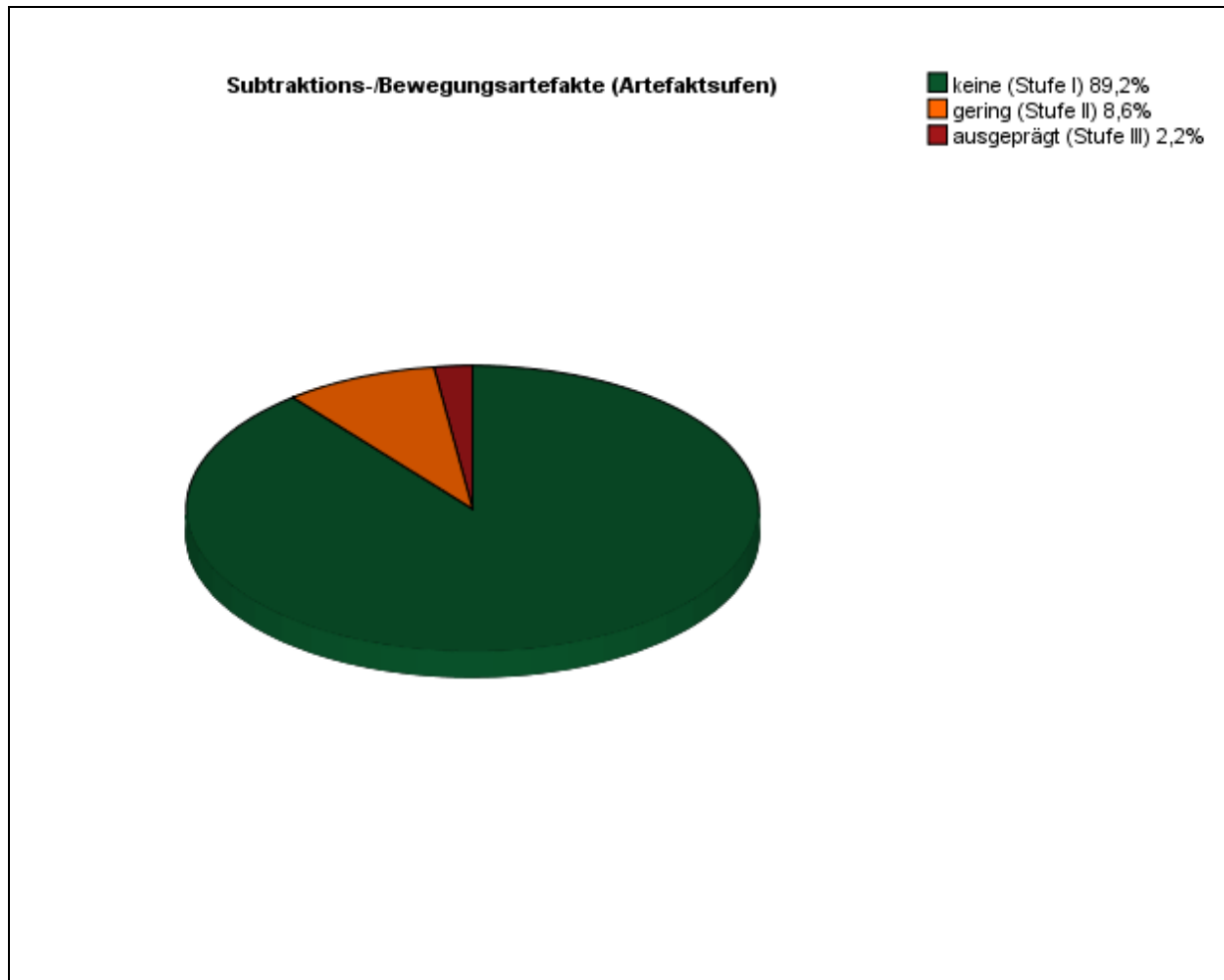


Abbildung 11: MR-Artefaktstufen in ihrer Häufigkeit in Prozent

Des Weiteren wurde das Kontrastmittel-Enhancement in der Magnetresonanztomographie beurteilt. Eine fehlende Mehranreicherung von Kontrastmittel in der kalkassoziierten Region zeigte über die Hälfte der Patientinnen (59%; 82 Fälle). Entsprechend wurde bei 57 Frauen (41%) ein positives KM-Enhancement nachgewiesen. Bei Positivität konnte dieses anschließend in die verschiedenen Mehranreicherungstypen unterteilt werden. Die größte Gruppe wurde mit 84,2% (48 Patientinnen) als Non-mass-like-Läsion klassifiziert. Acht Frauen (14%) zeigten eine herdförmige Kontrastmittelanreicherung und eine Patientin (1,8%) Veränderungen in Form eines Fokus (Abb.12).

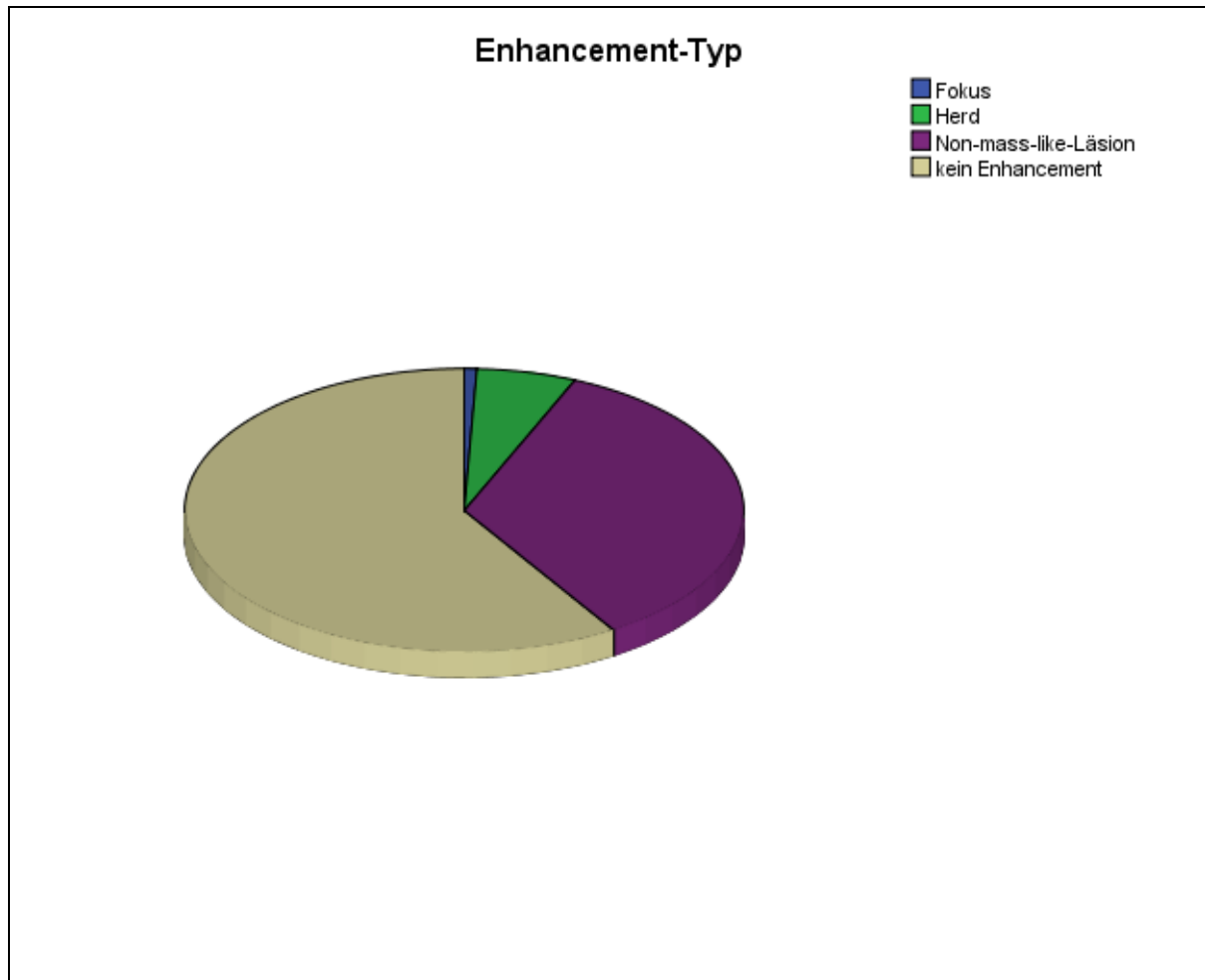


Abbildung 12: MR-Enhancement mit Enhancement-Typeinteilung in ihrer Häufigkeit in Prozent

Die Größenverteilung des KM-Enhancement in der MRT gliederte sich in vier unterschiedlich große Gruppenvolumina. Ein Ausmaß kleiner 500 mm³ wurde in 31,6% der Fälle (18 Patientinnen) nachgewiesen. Der überwiegende Anteil stellte mit 45,6% (26 Frauen) eine Enhancement-Ausdehnung von 501 bis 10000 mm³ dar. Bei 15,8% (9 Fälle) war eine Größe von 10001 bis 100000 mm³ aufzufinden und bei den restlichen 4 Patientinnen (7%) lag das Enhancement-Volumen bei über 100000 mm³ (Abb.13).

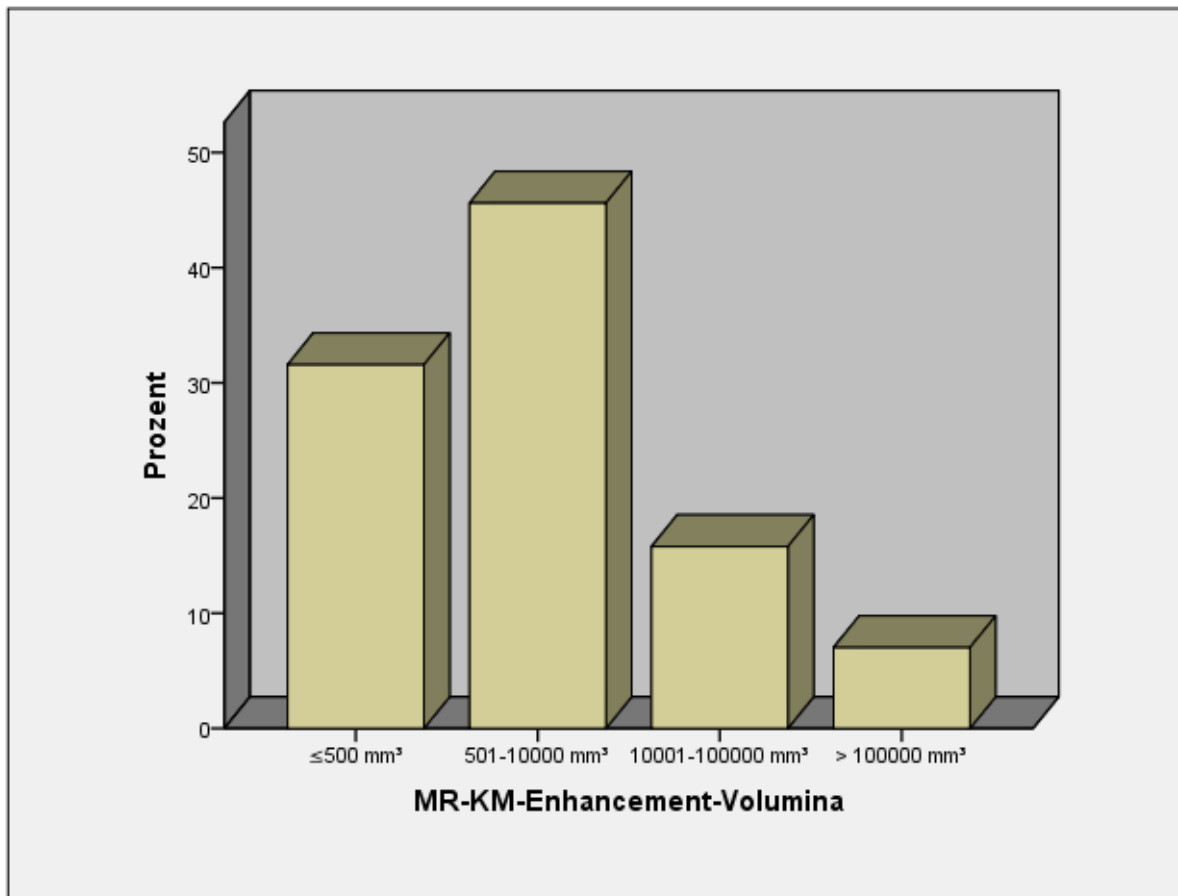


Abbildung 13: KM-Enhancement-Volumina in der MRT in mm³

In der präsentierten Studie wurden anhand der MR-BIRADS-Befundkategorien gemäß ACR die MRT-Bilder in fünf unterschiedliche Stufen eingeteilt (Abb.14). Die Mehrheit der MR-Mammographien (58,3%; 81 Frauen) wurde der MR-BIRADS-Kategorie 1 oder 2 zugeordnet. Der kleinste Anteil (2,2%) betraf Stufe 3. Als suspekte Befunde in der Mamma-MRT und somit den MR-BIRADS-Kategorien 4 oder 5 entsprechend wurden 55 Fälle (39,5%) klassifiziert. Davon entsprachen 38 Befunde der Kategorie 4 (27,3%) und 17 (12,2%) der Stufe 5.

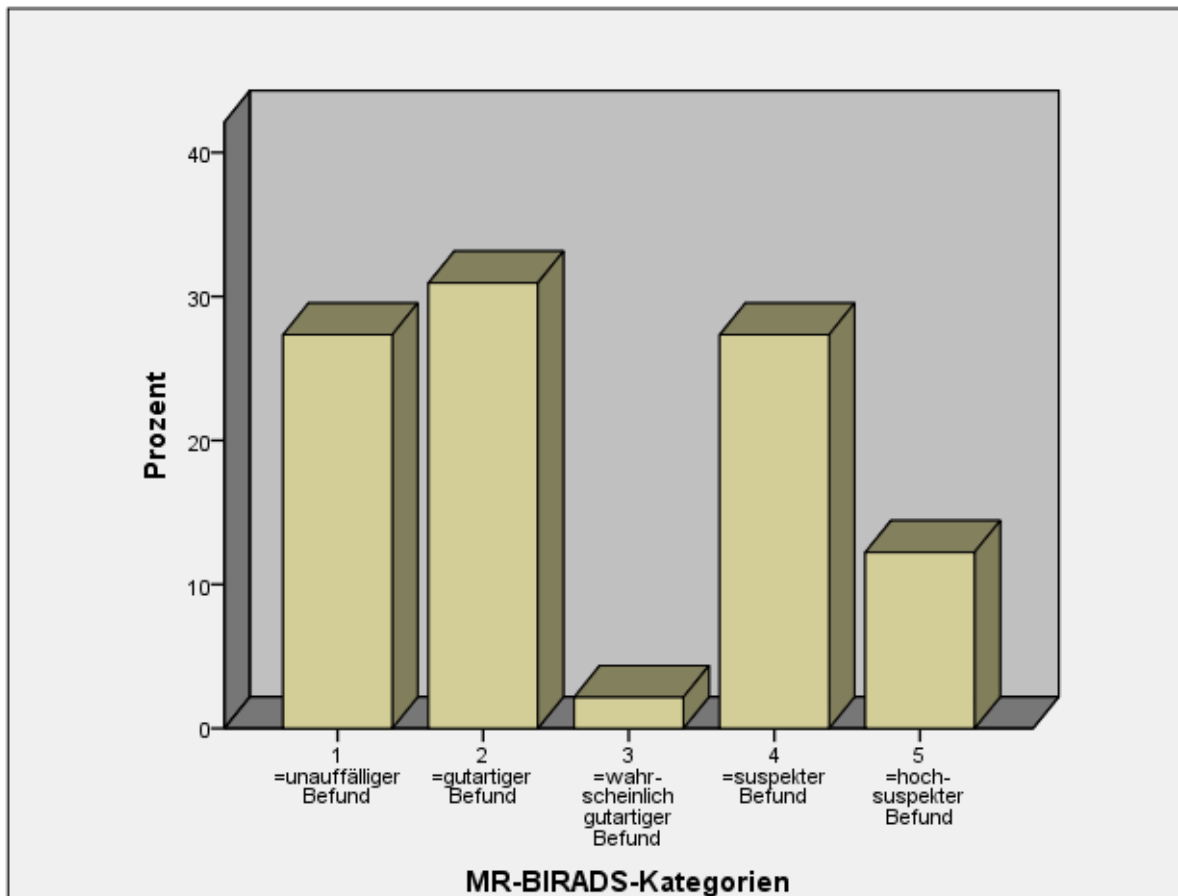


Abbildung 14: MR-BIRADS-Kategorien in ihrer Häufigkeit in Prozent

In der Mammographie wurden 111 Fälle der Kategorie MX-BIRADS 4 zugeordnet. Diese Befunde wurden in der MRT in 24,3% (27 Fälle) mit der Kategorie MR-BIRADS 4 bestätigt. 79 der 111 MX-BIRADS 4 Mammographien (71,2%) wurden in der MRT niedriger und weitere fünf Befunde (4,5%) höher eingestuft. Die 28 Mammographie-Befunde der Kategorie MX-BIRADS 5 sind in über der Hälfte der Fälle (57,1% = 16 Patientinnen) magnetresonanztomographisch herabgestuft und in 42,9% der Fälle (12 Patientinnen) äquivalent mit MR-BIRADS 5 eingestuft worden. Zusammengefasst wurden alle mammographisch verdächtigen Befunde (BIRADS 4 und 5; n=139) in der MRT in 39,6% der Fälle (n=55) als suspekt eingestuft (MR-BIRADS 4/5) und in 60,4% der Fälle (n=84) runter gestuft (MR-BIRADS 1-3).

Stereotaktische Vakuumbiopsie

Die Vakuumbiopsie wurde bei 137 von 139 Frauen (98,6%) zur primären histologischen Befundabklärung durchgeführt. In den anderen beiden Fällen fand primär eine diagnostische Exzision statt. In 15 von 137 Fällen wurden drei bis fünf Zylinder, bei 105 Frauen (76,6%) sechs bis zwölf und bei 12,4% (17 Patientinnen) über 12 Zylinder entnommen (Abb.15).

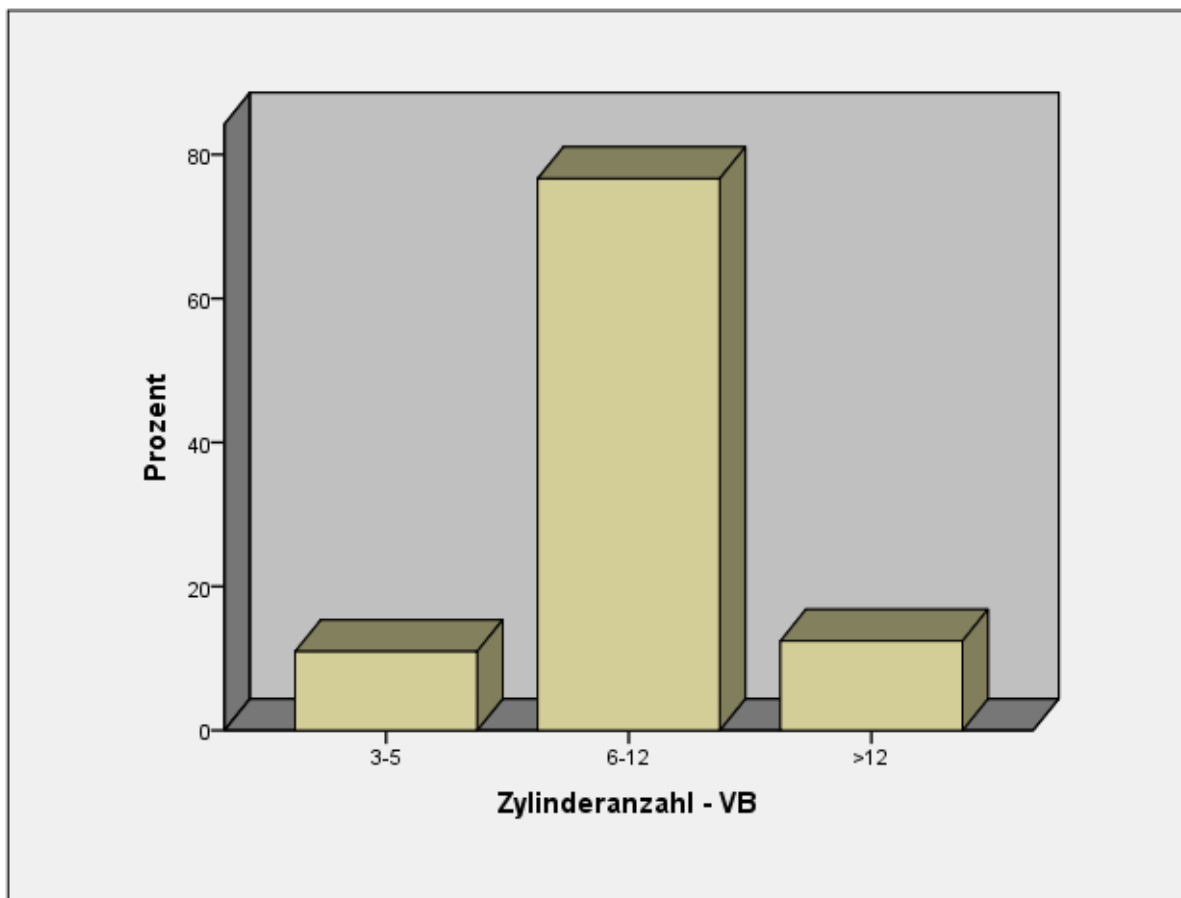


Abbildung 15: Vakuumbiopsie-Zylinderanzahl in ihrer Häufigkeit in Prozent

Die Präparateradiographie ergab in allen Fällen (100%) einen positiven Kalknachweis als Hinweis auf die repräsentative Entnahme des Gewebes. Hierbei lag in 31 Fällen (22,6%) ein positiver Kalknachweis in weniger als einem Viertel der entnommenen

Zylinder vor. Die Mehrzahl der Patientinnen (48,2%) wies einen Anteil an Zylindern mit positivem Mikroverkalkungsnachweis von 26 bis 50% auf. Bei 23 Frauen (16,8%) waren zwischen 51 und 75% der Zylinder und bei 17 Patientinnen (12,4%) mehr als drei Viertel der Zylinder mit Kalk assoziiert.

Vom Pathologen wurden 55,5% (76 Fälle) der untersuchten Gewebeproben der histologischen Kategorie B2 zugeordnet. Die Klassifikation B3 lag bei 8% (11 Frauen) vor. 36,5% der Vakuumbiopsien wurden als maligne Läsionen erkannt und in 40 Fällen in Kategorie B5a und in 10 Fällen in Kategorie B5b eingestuft (Abb.16). Daraus resultiert eine Gesamtverteilung der 137 Vakuumbiopsien in 50 maligne und 87 gutartige Befunde. Hinzu kamen zwei Patientinnen, die primär offen biopsiert wurden. Hier ergaben sich histologisch ein Papillom und ein intraduktales Mammakarzinom (Grading 2).

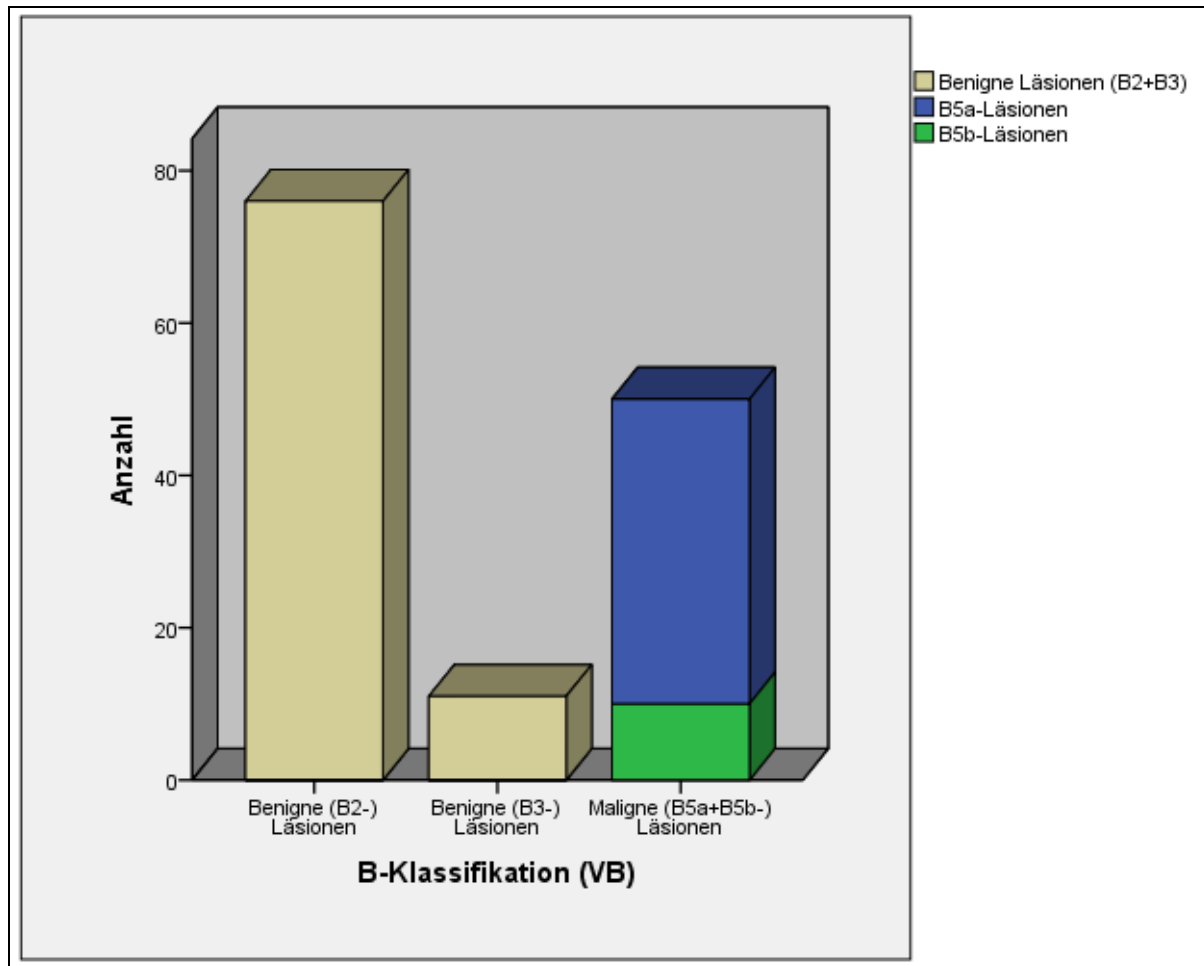


Abbildung 16 Vakuumbiopsie-Histologie (exklusive der Histologien der zwei primär diagnostischen Exzisionen)

Histologisch handelte es sich bei den B2-Befunden (n=76) um Adenosen (n=48; 35,1%), Fibroadenome (n=17; 12,4%), Mastopathien (n=6; 4,4%) und Narben (n=2; 1,5%). Zudem zeigten sich in je einem Fall (0,7%) eine Mastitis, eine duktale Hyperplasie sowie eine Fibrose. In der Gruppe der B3-Läsionen (n=11) fanden sich histologisch atypisch duktale Hyperplasien (n=4; 2,9%), Papillome (n=3; 2,2%), lobuläre intraepitheliale Neoplasien (n=2; 1,5%) und jeweils ein Befund (0,7%) mit radiärer Narbe sowie flacher epithelialer Neoplasie. Bei den 2 primär operierten Patientinnen ergab sich in einem Fall ein Papillom, das formal – sofern perkutan biopsiert worden wäre – in diese Gruppe gefallen wäre.

Die intraduktalen B5a-Befunde (n=40) unterteilten sich in G1-DCIS in 9 Fällen (6,6%), G2-DCIS in 13 Fällen (9,5%) und G3-DCIS in 18 Fällen (13,1%). Bei den 2 primär operierten Patientinnen ergab sich in einem Fall ein G2-DCIS, das formal – sofern perkutan biopsiert worden wäre – in diese Gruppe gefallen wäre. In der Gruppe der invasiven B5b-Karzinome (n=10) fanden sich 7 IDC (5,1%) und drei ILC (2,2%).

Insgesamt erfolgte bei 59 Patientinnen nach der Vakuumbiopsie eine Operation zur kompletten Befundentfernung. Hierunter waren 8 der 11 Frauen mit einem histologischen B3-Befund, alle Patientinnen mit einem Befund der Kategorie B5a oder B5b (n=50) sowie eine einzelne Patientin mit einem B2-Befund. Hinzu kommen die 2 Patientinnen, bei denen primär eine Abklärung in Form einer offenen Biopsie erfolgte.

Die Patientin mit B2-Läsion wies histologisch in der Vakuumbiopsie eine syringomatöse Adenose auf. In der anschließenden gemeinsamen radiologisch-pathologischen Konferenz wurde beschlossen, in diesem Fall aufgrund des höheren Risikos eines lokal invasiven Wachstums den Befund komplett zu entfernen. Histologisch konnte der Befund eines syringomatösen Adenoms bestätigt werden.

In der Gruppe der Frauen mit unklarem biologischen Potential (B3-Läsionen) erfolgte die nachfolgende operative Befundentfernung bei insgesamt 8 der 11 Patientinnen mit folgenden Befunden: papilläre Läsion (OP in 1/3 Fällen; Histologie: Papillom), LIN (OP in 2/2 Fällen; Histologie 1 x LIN, 1 x Adenose), ADH (OP in 4/4 Fällen; Histologie: 1 x ADH, 1 x Mastopathie, 1 x Adenose, 1 x muzinöses Karzinom), flache epitheliale Neoplasie (OP in 1/1 Fall; Histologie: ADH), radiäre Narbe (OP 0/1 Fall). Histologisch ergab sich im Operationspräparat somit in 7 der 8 operierten Frauen ein gutartiger Befund. In einem Fall einer ADH zeigte die histologische Aufarbeitung des Operationspräparates ein muzinöses Mammakarzinom (pT1a, pN0) (Tab. 11).

In der Gruppe der perkutan-bioptisch verifizierten intraduktalen Karzinome (B5a) sowie der invasiven Karzinome (B5b) wurde die Malignität in allen Fällen im Operationspräparat bestätigt. Im Detail kam es bei den 40 Fällen der Kategorie B5a im Operationspräparat in 33/40 (82,5%) Fällen zu einer exakten Bestätigung der Histologie

der Vakuumbiopsate. Eine Höherklassifizierung in aggressivere Tumorstadien lag in 7 Fällen (17,5%) vor: Zweimal zeigte sich hierbei im Grading des DCIS im OP-Präparat ein höheres Stadium als in der Vakuumbiopsie, fünfmal wies das Operationspräparat invasive Tumoranteile auf, die vakuumbiopsisch offensichtlich nicht erfasst worden waren (Tab.11).

Tabelle 11: Vakuumbiopsie-Histologie vs. OP-Histologie *) davon 2 DCIS mit minimalinvasiver Komponente im Sinne eines pTmic

OP-Histologie	Vakuumbiopsie-Histologie							Gesamt
	B2-Läsion	B3-Läsion	DCIS G1	DCIS G2	DCIS G3	IDC	ILC	
DCIS G1	0	0	7	0	0	0	0	7
DCIS G2	0	0	1	9	0	0	0	10
DCIS G3	0	0	0	1	17	0	0	18 *)
IDC	0	0	1	2	1	7	1	12
ILC	0	0	0	1	0	0	2	3
muzinöses Karzinom	0	1	0	0	0	0	0	1
benigne Befunde	1	7	0	0	0	0	0	8
gesamt	1	8	9	13	18	7	3	59

Bei den zwei Patientinnen, bei denen die Abklärung der unklaren Mikroverkalkungen primär durch eine offene Biopsie erfolgte, lag histologisch in einem Fall ein Papillom (ohne nachfolgende OP) und im anderen Fall ein G2-DCIS vor.

Im Gesamtkollektiv der operierten Frauen (59 Fälle nach VB und zwei Fälle mit primärer Exzision), erfolgte mehrheitlich eine brusterhaltende Therapie (73,3%) in Form einer Tumorektomie, Segmentektomie oder Quadrantektomie. Bei 26,7% der Patientinnen wurde eine Mastektomie durchgeführt.

Insgesamt ließen sich bei den 61 operierten Patientinnen folgende histologische Befunde erheben: In 9 Fällen (14,8%) ergab die abschließende Histologie nach OP einen gutartigen Befund, in den anderen 52 Fällen (85,2%) wurde ein maligner Befund nachgewiesen. 34 dieser 52 Malignome (65,4%) wiesen ein Tumorstadium der

Klassifikation pTis auf. Hierunter waren 7 DCIS (20,6%) vom *low-grade*-Typ (G1), 11 DCIS (32,3%) vom *intermediate*-Typ (G2) und 16 DCIS (47,1%) vom *high-grade*-Typ (G3). Zwei weitere DCIS (3,8%) aus der Gruppe der Malignome (n=52) wiesen eine minimalinvasive Komponente auf und wurden als pTmic klassifiziert. Insgesamt wurden unter den Karzinomen 16 invasive Malignome (30,8%) nachgewiesen. Je vier Karzinome wurden als Befund im Stadium pT1a (7,7%) oder pT1b (7,7%) eingestuft. Weitere 13,5% (7 Karzinome) wurden in Stadium pT1c nachgewiesen. Die Kategorie pT2 kam in einem Fall vor.

Ein positiver Lymphknotenbefall wurde bei 2 Patientinnen (3,8%) im Stadium pT1c nachgewiesen. Die restlichen Patientinnen mit invasivem Mammakarzinom waren nodal-negativ. Bei insgesamt 34 Frauen (65,4%) fiel der Östrogenrezeptorstatus und bei 30 Frauen (57,7%) der Progesteronrezeptorstatus positiv aus. Bei 16 Patientinnen (30,8%) wurde eine c-ERB-B2-Onkogen-Amplifikation nachgewiesen. In 11,5% der Fälle waren keine Angaben zum Hormonstatus dokumentiert.

In dem Untersuchungskollektiv von insgesamt 139 Frauen mit suspekt eingestuften Mikroverkalkungen der MX-BIRADS-Kategorien 4 oder 5 wurden somit bei 52 Patientinnen (37,4%) Karzinome diagnostiziert. Die Verteilung der einzelnen Tumorstadien wird in Abbildung 17 präsentiert.

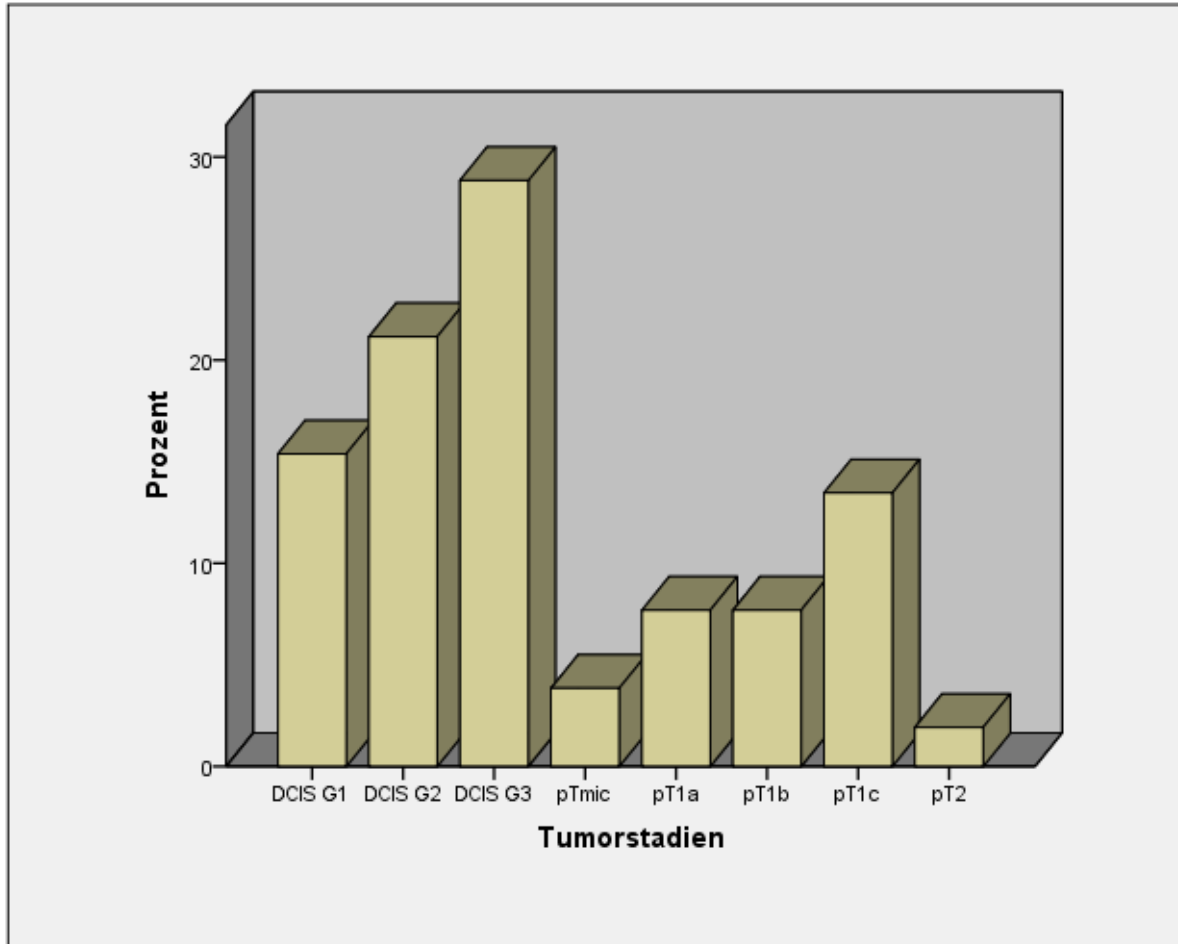


Abbildung 17: Tumorstadien der endgültigen Histologie in ihrer Häufigkeit in Prozent

Bezüglich des Alters, der Lokalisationsseite oder der Indikation ergaben sich in Hinblick auf Malignität und Benignität keine signifikanten Zusammenhänge. Die Patientinnen, bei denen ein Karzinom diagnostiziert wurde, waren im Durchschnitt 2 Jahre älter als diejenigen, die einen benignen Befund aufwiesen. Zudem war bei Frauen mit malignem Befund der Anteil derer, die im Rahmen der Nachsorge untersucht wurden, mehr als doppelt so hoch im Vergleich zu den Frauen mit benignem Befund.

Die Kalkverlaufsanalyse zeigte bei 59,6% der Karzinomträgerinnen neu aufgetretene Mikrokalzifikationen. Anzumerken ist, dass alle 4 Fälle, die mit einer Kalkkonstanz einhergingen, einen benignen Befund aufwiesen.

In beiden Dignitätsgruppierungen ging die Mehrzahl der Mammographie-Befunde mit einer Mikrokalkanzahl von über zehn Partikeln einher. Ein signifikanter Unterschied zwischen den benignen und den malignen Befunden ergab sich hier nicht. Nachfolgend in ihrer Häufigkeit ist die Gruppe mit sechs bis zehn Mikrokalkpartikeln zu nennen (24,1% der benignen Befunde, 23,1% der bei malignen Befunde). In seltenen Fällen lag eine Anzahl von ein bis fünf Partikeln vor, insgesamt blieb dieser Anteil unter zehn Prozent (Abb.18).

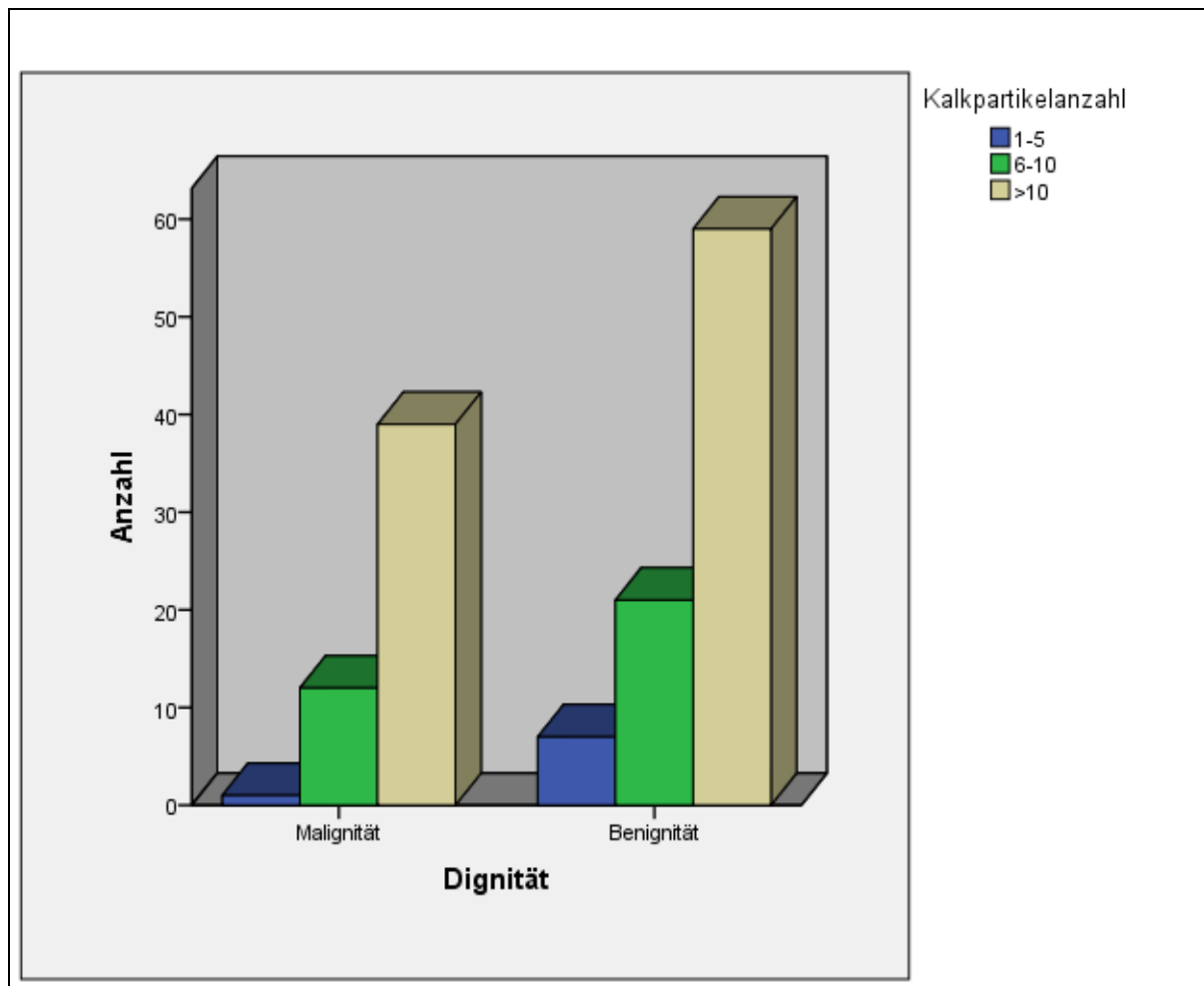


Abbildung 18: Mikrokalkpartikelanzahl in Abhängigkeit von ihrer endgültigen Histologie

Sowohl bei benignen (66,7%) als auch bei malignen Befunden (34,6%) wies die gruppierte Anordnungsform von Mikrokalk den größten Anteil am jeweiligen Gesamtkollektiv auf. Bei Karzinomträgerinnen folgte prozentual das segmentale (23,1%)

und anschließend das lineare Verteilungsmuster (19,2%). In der Gruppe der Frauen mit gutartiger Histologie zeigte nur jeweils eine Minderheit eine lineare (6,9%) oder segmentale (4,6%) Kalkformation. Anordnungen in regionaler Form waren in beiden Gruppen prozentual ähnlich verteilt (19,5% benigne versus 17,3% maligne). In der Gruppe der gutartigen Befunde stellten sie allerdings die zweitgrößte Säule dar. Diffuse Verteilungen der Verkalkungen spielten in beiden Gruppen kaum eine Rolle (Abb.19).

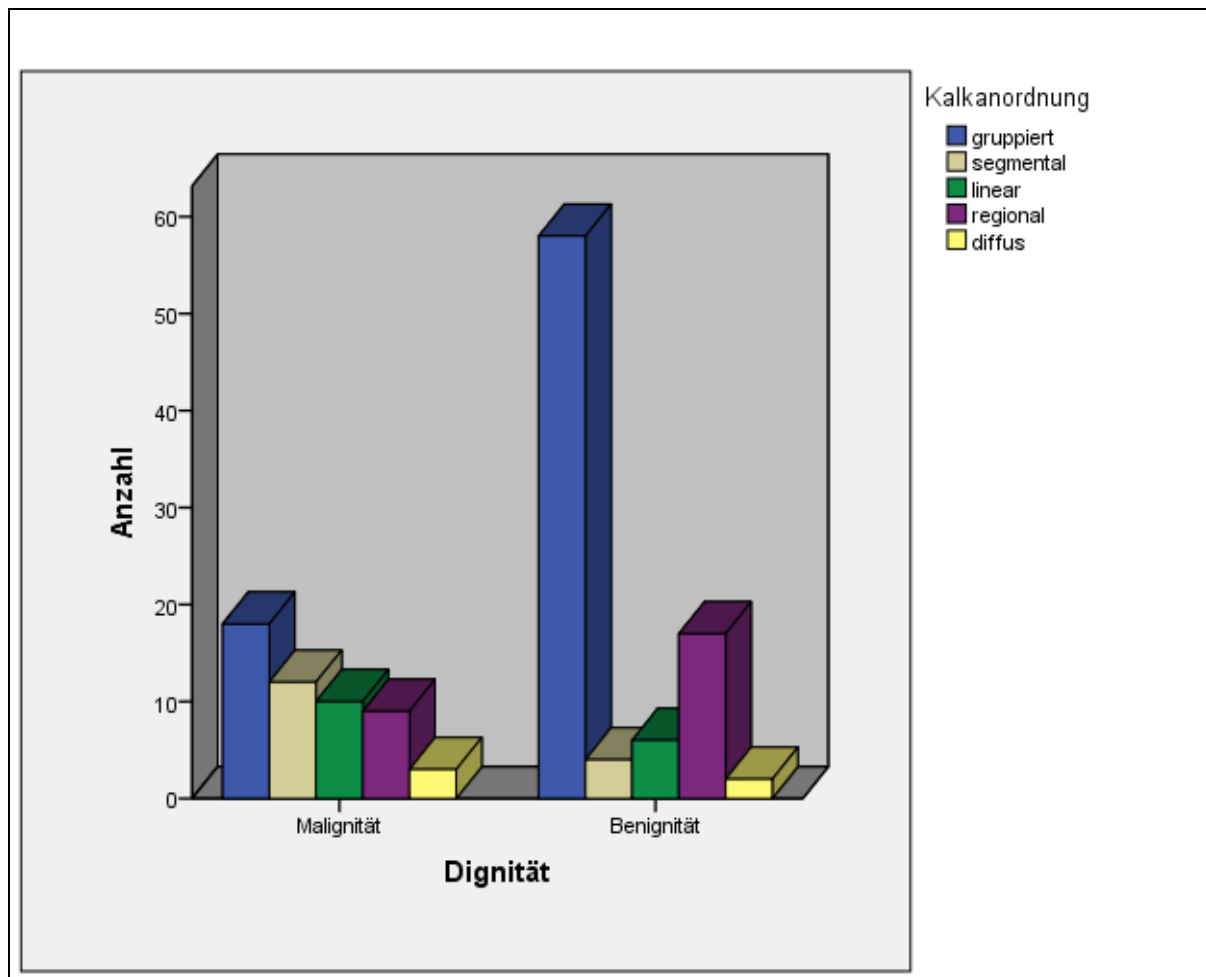


Abbildung 19: Kalkanordnung dignitätsbezogen in ihrer Häufigkeit

Die überwiegende Mehrzahl der bösartigen (>80%), aber auch der gutartigen Befunde (>70%) ging mit einer pleomorphen Kalkmorphologie einher. Des Weiteren konnten in Verbindung mit einem malignen Befund bei sechs Patientinnen (11,5%) amorpher, bei drei Frauen (5,8%) monomorpher Mikrokalk nachgewiesen werden. In der Gruppe der

Frauen mit gutartigen Befunden lag der Anteil an amorphen Kalkformen bei 16,1% (n=14) und bei monomorphen Kalkstrukturen bei 10,3% (n=9). Die Kalkmorphologie in Zusammenhang mit den beiden Dignitätsformen spiegelt Abbildung 20 wider.

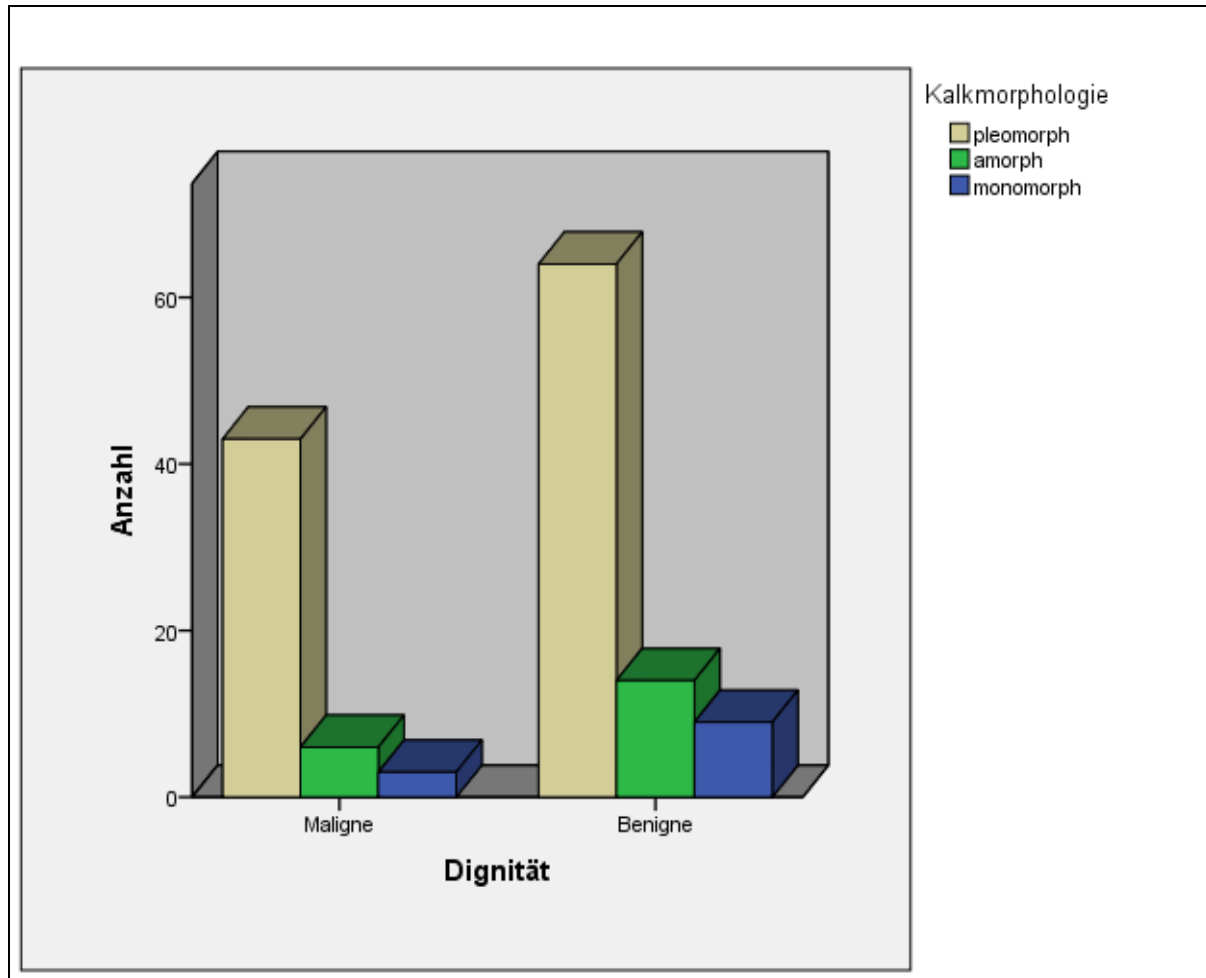


Abbildung 20: Kalkmorphologie dignitätsbezogen in ihrer Häufigkeit

Unabhängig von der Dignität der Befunde wiesen die meisten Befunde eine Ausdehnung der Mikroverkalkungen unter 500 mm³ auf (benigne Befunde 67,8%; maligne Befunde 48,1%). Die Verteilung auf die größeren Ausdehnungen der Mikroverkalkungen war sowohl für sich gesehen als auch im Vergleich der gut- und bösartigen Befunde sehr ausgewogen (Tab.12).

Tabelle 12: Gegenüberstellung von Mikrokalk-Volumen (in mm³) und Dignität

Mikrokalk-Volumen in mm ³			
Dignität	Größe	Häufigkeit	Prozent
Malignität	<500 mm ³	25	48,1
	501-1000 mm ³	6	11,5
	1001-10000 mm ³	12	23,1
	>10000 mm ³	9	17,3
	Gesamt	52	100,0
Benignität	<500 mm ³	59	67,8
	501-1000 mm ³	9	10,4
	1001-10000 mm ³	11	12,6
	>10000 mm ³	8	9,2
	Gesamt	87	100,0

Hinsichtlich der Parenchymdichte im Mammogramm zeigten die Patientinnen mit Mammakarzinom mit abnehmender Dichte eine abfallende Tendenz: Am häufigsten lag der Dichtetyp ACR IV (55,8%) vor, gefolgt von ACR III (34,6%) und ACR II (9,5%). Die Dichtetypen der Frauen mit gutartigen Befunden verhielten sich ähnlich: 67,8% mit Dichtetyp ACR IV, 26,4% mit ACR III und 4,6% mit Dichtetyp ACR II (Abb.21).

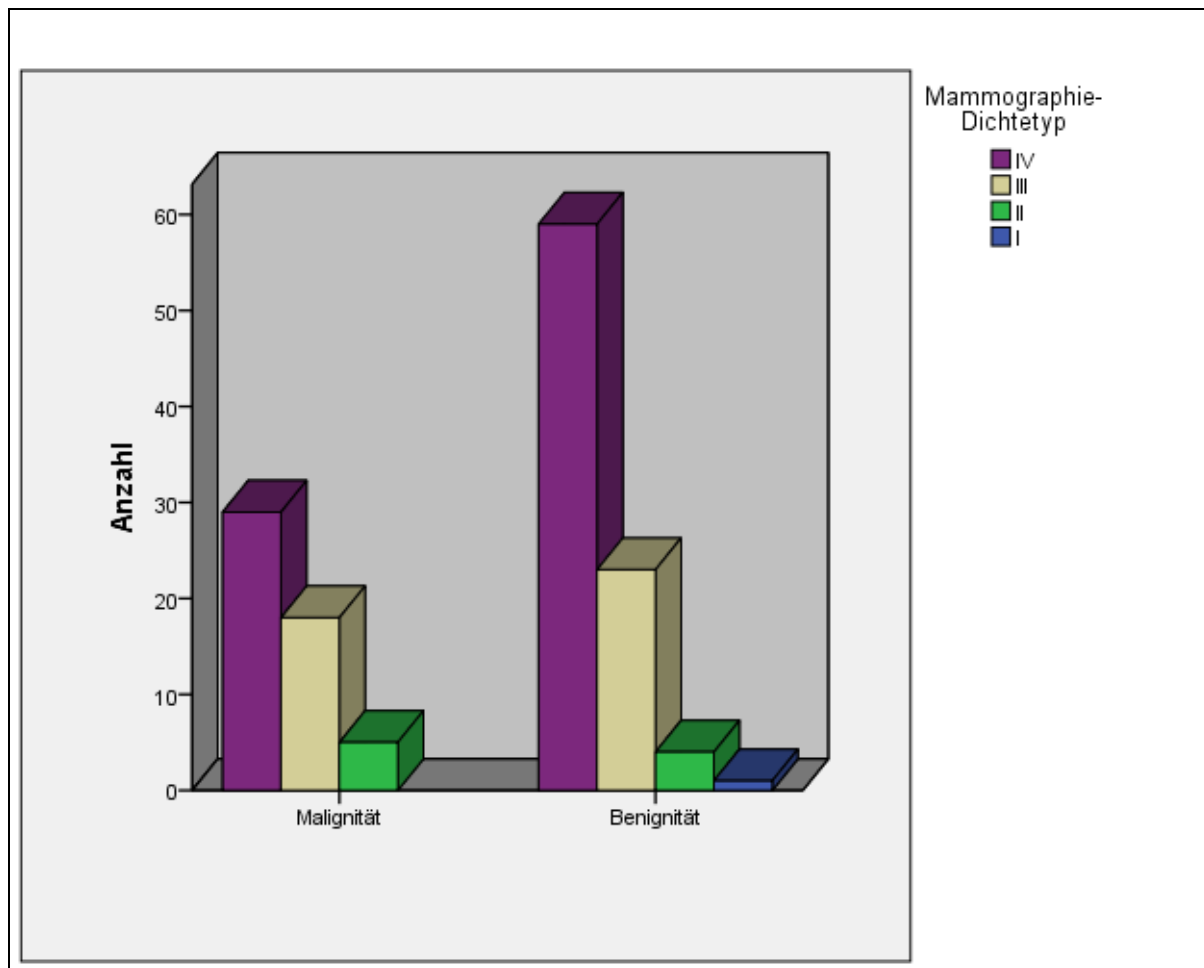


Abbildung 21: MX-Dichtetyp in Abhängigkeit von der endgültigen Histologie

Hinsichtlich der Kalkanalyse war mittels t-Test für Mittelwertgleichheit und Post-Hoc-Test zu erkennen, dass die unterschiedlichen Mikrokalk-Kriterien, Partikelanzahl, Anordnung, Morphologie und Verlaufsanalyse keinen signifikanten Unterschied oder Zusammenhang für gut- oder bösartige Befunde aufwiesen. Darüber hinaus zeigte die Dichte der Mammographie-Aufnahmen keinen relevanten dignitätsbezogenen Unterschied. Die Ausdehnung des Mikrokalks wurde in der statistischen Auswertung mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 2,2% als hochsignifikant eruiert.

Die Dichtetypen in der Magnetresonanztomographie zeigten für Patientinnen mit gut- und bösartigen Befunden einen im Vergleich zur Mammographie ähnlich kontinuierlich abnehmenden, wenngleich umgekehrten Effekt. Hier dominierte in beiden Gruppen eine

hohe Transparenz (MR-Dichte I) mit abfallender Tendenz zu höheren Dichtetypen. Bei der Mehrzahl der Patientinnen mit malignem Befund lag ein MR-Dichtetyp I (78,9%) vor, gefolgt von MR-Dichtetyp II (17,3%) und MR-Dichtetyp III und IV in je einem Fall (1,9%). Bei Frauen mit gutartigen Befunden fanden sich 60,9% mit MR-Dichtetyp I, 28,7% mit II und 10,4% mit MR-Dichtetyp III (Abb.22).

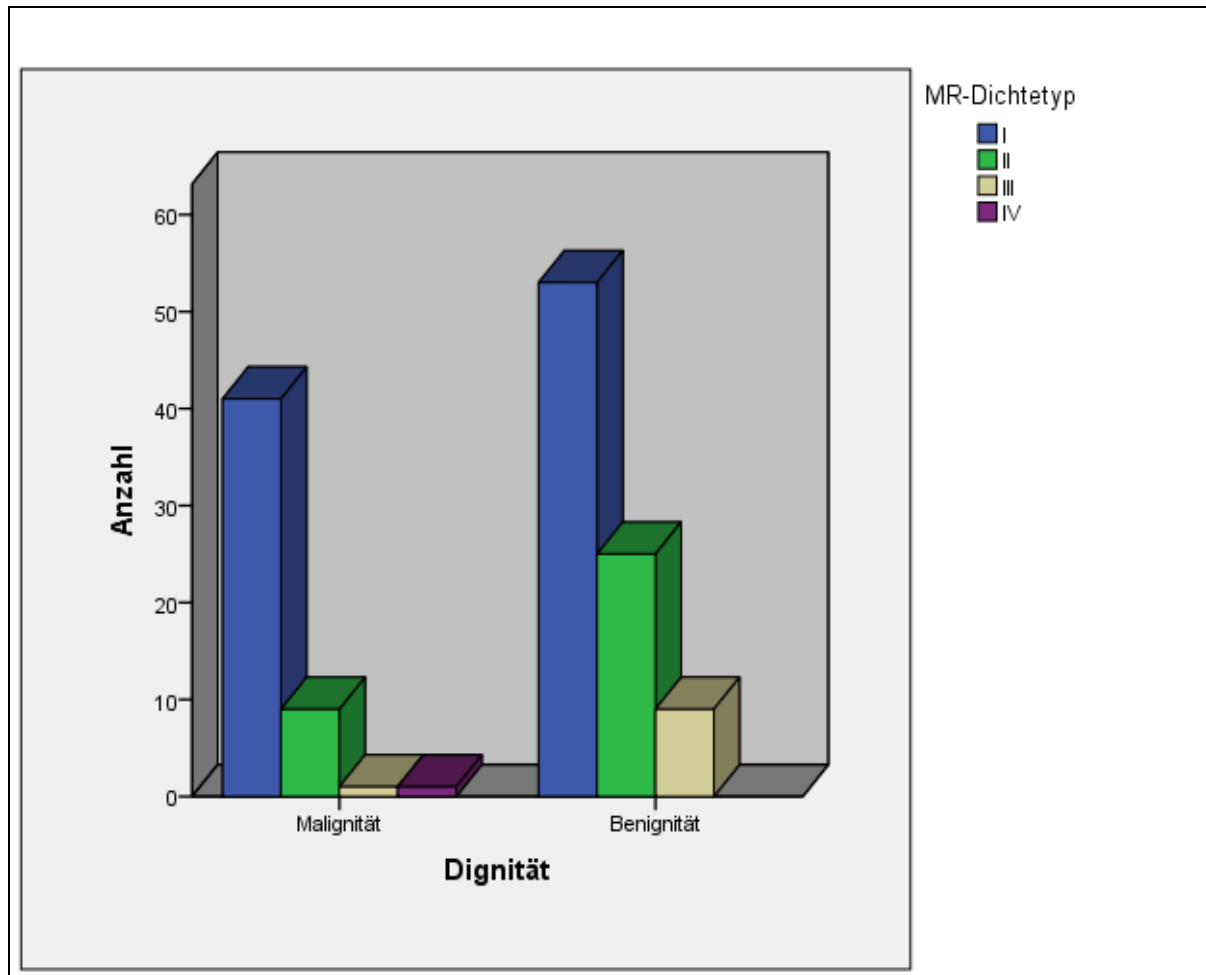


Abbildung 22: MR-Dichtetyp in Abhängigkeit von der endgültigen Histologie

Dignitätsunabhängig waren in über 88% der Fälle (124 Patientinnen) keine Bewegungs- oder Subtraktionsartefakte nachzuweisen, sodass die MRT-Aufnahmen der Artefaktstufe I zugeordnet werden konnten. Stufe II war mit unter 10% und Stufe III mit unter 5% repräsentiert.

In der Magnetresonanztomographie waren 82,7% (43/52 Fälle) der malignen Befunde mit einem positiven KM-Enhancement assoziiert. Bei 16,1% (14/87 Fälle) mit benigner Histologie wurde ebenfalls eine positive Mehranreicherung des Kontrastmittels nachgewiesen. Dementsprechend ergab sich bei insgesamt 57 Patientinnen mit positivem Enhancement in der MRT in drei Vierteln (75,4%) der Fälle ein bösartiger und in einem Viertel (24,6%) ein gutartiger Befund in der endgültigen Histologie (Abb.23).

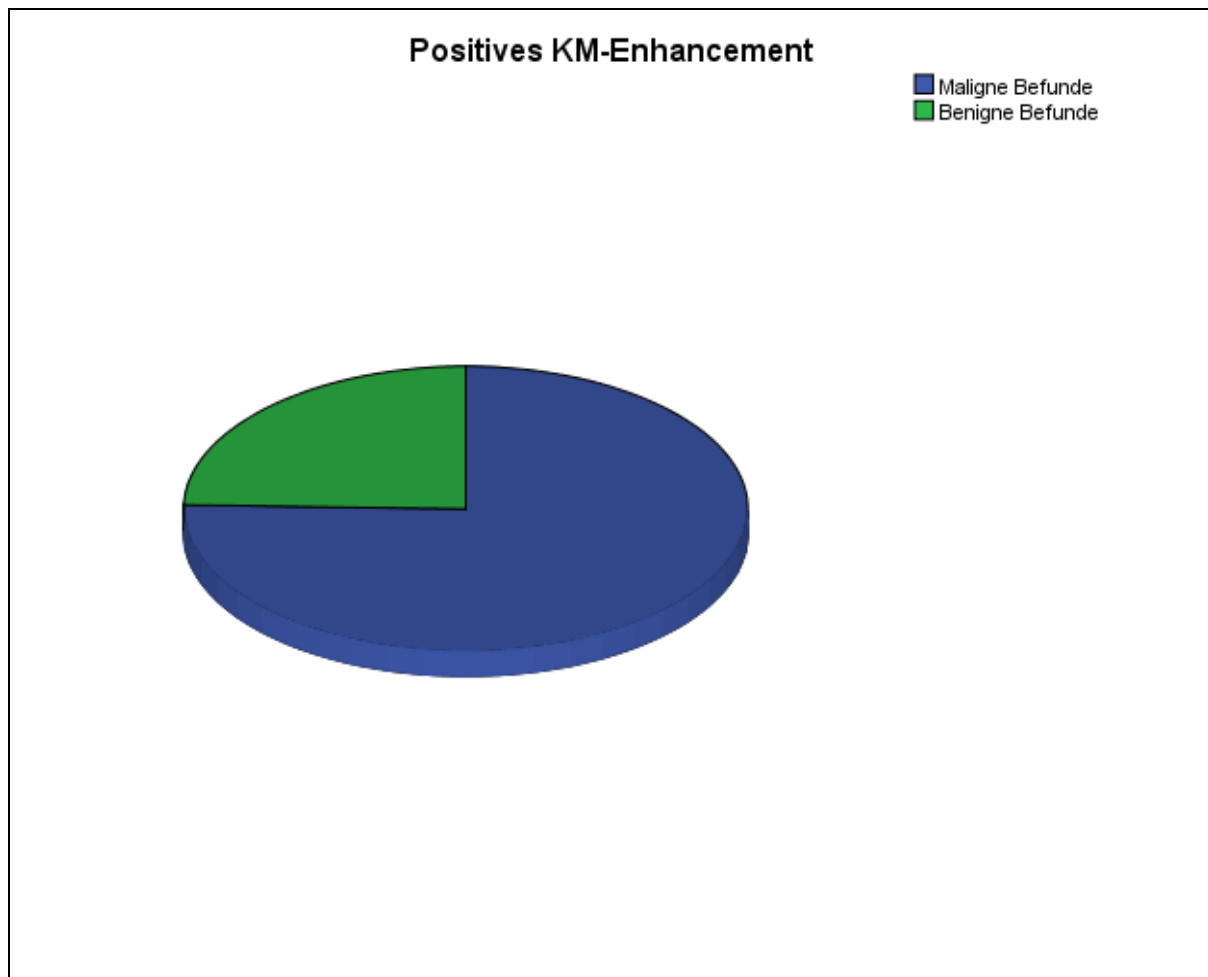


Abbildung 23: Positives MR-Kontrastmittel-Enhancement in Abhängigkeit von der endgültigen Histologie

Die statistische Analyse mittels t-Test für die Mittelwertgleichheit zeigte hinsichtlich des Enhancements im MRT einen hochsignifikanten Zusammenhang zwischen positiver Kontrastmittelanreicherung und Vorliegen eines malignen Befundes.

Bei der Unterscheidung der Enhancement-Typen traten überwiegend Non-mass-like-Läsionen in Erscheinung. Diesbezüglich waren 63,2% eines positiven KM-Enhancements mit einem Karzinom und 21,0% mit einer benignen Histologie assoziiert. Als zweithäufigste Entität waren herdförmige Anreicherungsmuster mit je 10,5% bei malignem und 3,5% bei benignem Befund nachweisbar (Tab.13).

Tabelle 13: Typen des Enhancements in der MRT in Abhängigkeit von der Histologie

	Enhancement-Typ			gesamt
	Non-mass-like-Läsion	Herd	Fokus	
maligne Befunde	36	6	1	43
benigne Befunde	12	2	0	14
gesamt	48	8	1	57

Die Verteilung der KM-Enhancement-Volumina in der MRT zeigte, dass die Läsionen $\leq 500 \text{ mm}^3$ bei bösartigen Tumoren in 17,6% auftraten, bei gutartigen Befunden jedoch in mehr als der Hälfte der Fälle (57,1%). Patientinnen mit bösartigen Tumoren wiesen am häufigsten (35,1%) eine KM-Enhancement-Größe zwischen 501 und 10000 mm^3 auf. Dieser Anteil betrug bei Frauen mit gutartiger Histologie 42,9%. Auffälligerweise fanden sich in der Gruppe der Frauen mit gutartigen Befunden keine Mikrokalkansammlungen, die ein Volumen von 10000 mm^3 überschritten, während dies in der Gruppe der bösartigen Befunde bei über 20% der Frauen der Fall war (Abb.24).

Hinsichtlich der Ausdehnung der enhancenden Region in der MRT ließ sich sowohl im t-Test als auch in der Post-Hoc-Analyse und Bonferroni-Methode zwischen den Gruppengrößen 10001 - 100000 mm^3 und $\leq 500 \text{ mm}^3$ ein signifikanter Zusammenhang zur Histologie nachweisen.

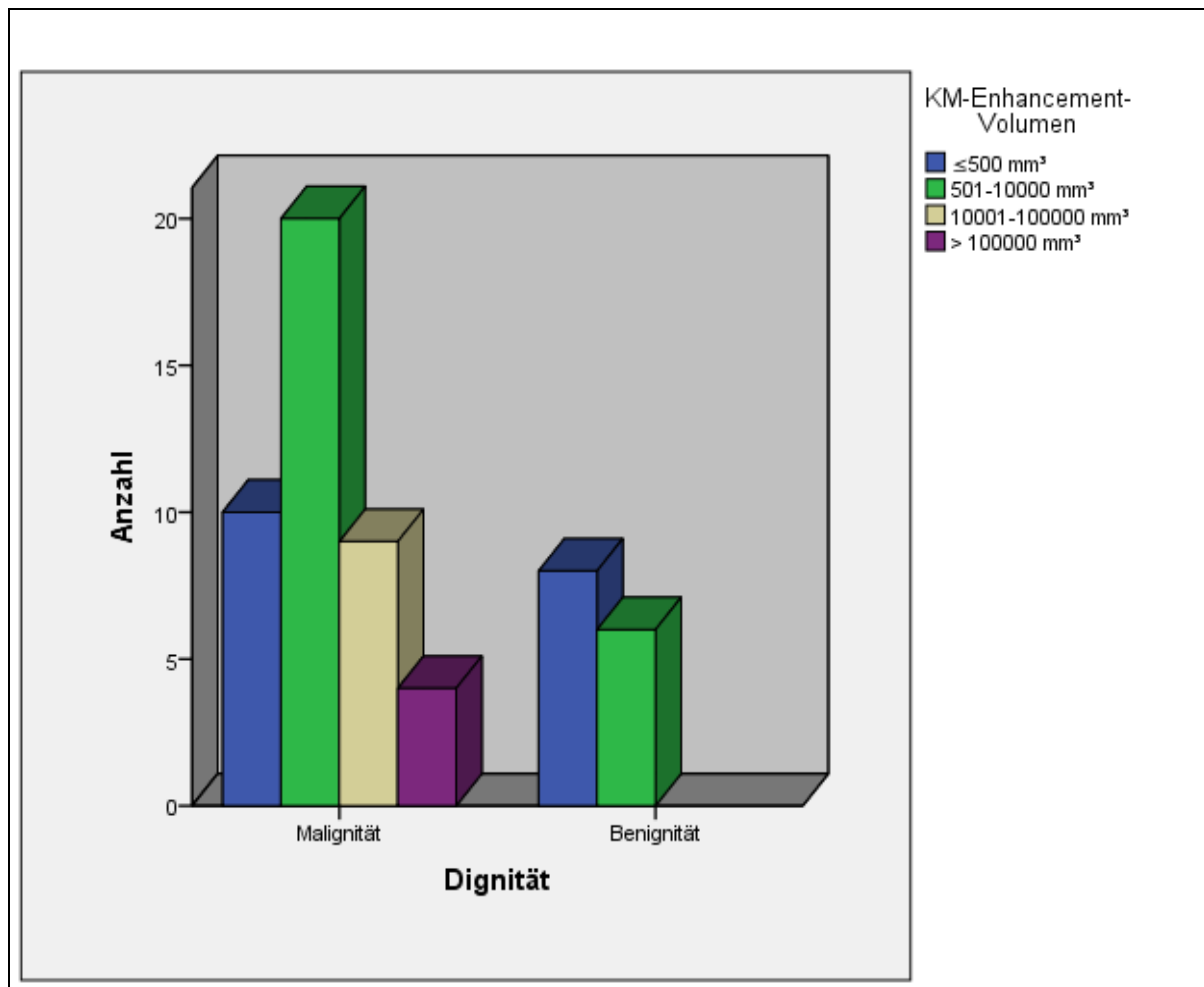


Abbildung 24: Volumina der KM-anreichernden Läsionen in der MRT in Abhängigkeit von der Histologie

In Zusammenschau der MR-BIRADS-Kategorien wurden 60,4% der Fälle (84 Frauen) als gutartig eingestuft (MR-BIRADS 1, 2, 3) und bei 39,6% (55 Patientinnen) bestand Malignomverdacht (MR-BIRADS 4, 5). 74 der 84 Patientinnen, die als unauffällig eingeordnet wurden, waren tatsächlich gesund. Die MRT-Befunde der 55 Frauen, die als suspekt eingeordnet wurden, bestätigten sich in 42 Fällen als bösartig, während die restlichen 13 Frauen keinen malignen Tumor aufwiesen.

Es fanden sich insgesamt 13 Magnetresonanztomographien (9,4% aller Befunde) mit benigner Histologie, die fälschlicherweise als suspekt und in MR-BIRADS-Kategorien 4 (11 Fälle) oder 5 (2 Fälle) eingestuft worden waren (falsch positive MR-Befunde). Der

Großteil dieser Befunde betraf mit 30,7% (vier Patientinnen) Adenosen. Es folgten Papillome mit 23,1% (drei Frauen) und mit je einem Fall (jeweils 7,7%) ein Fibroadenom, eine Mastopathie, eine duktale Hyperplasie, eine radiäre Narbe und eine lobuläre intraepitheliale sowie eine flache epitheliale Neoplasie (Abb.25).

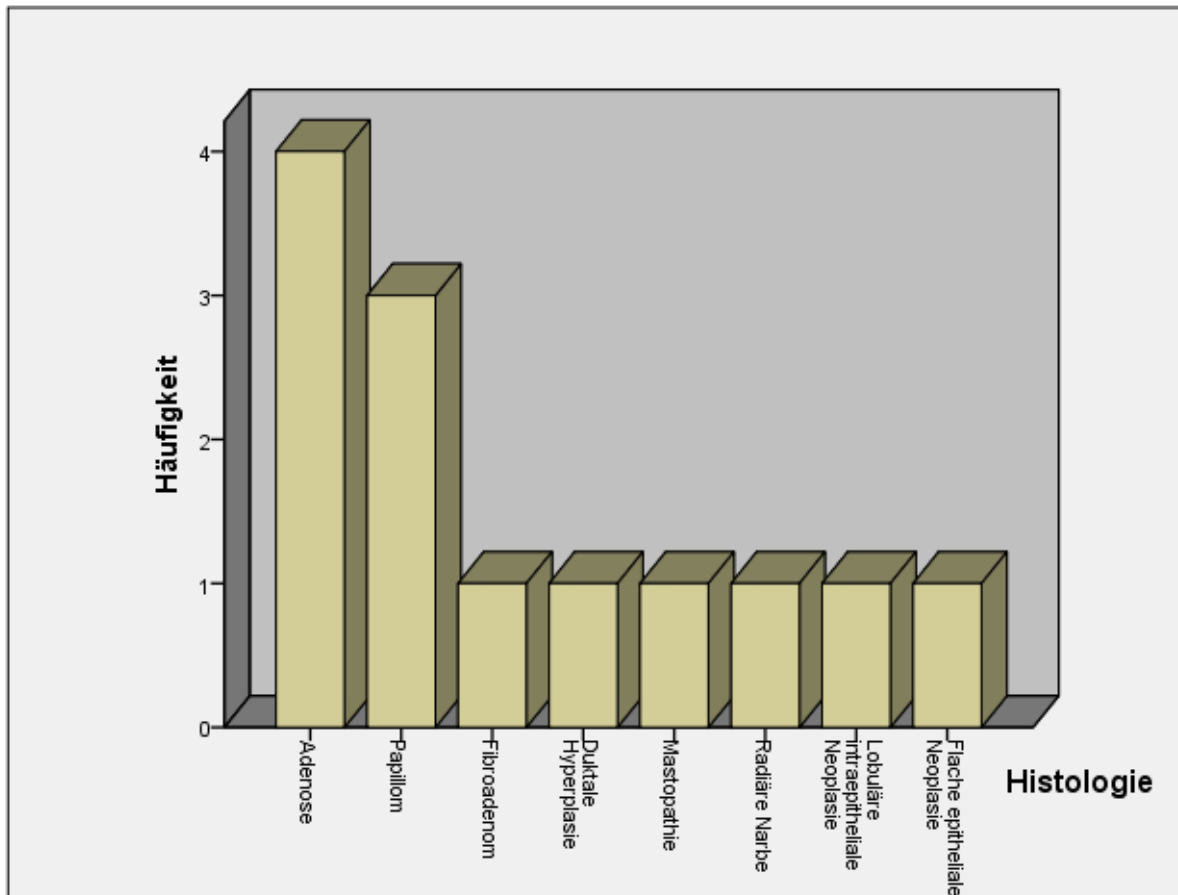


Abbildung 25: Histologie falsch positiver Befunde in der MRT in ihrer Häufigkeit

In 7,2% der Fälle (zehn Patientinnen) war die MRT-Bildgebung in MR-BIRADS-Kategorie 1 (n=3), 2 (n=6) oder 3 (n=1) eingestuft worden, obwohl sich hier in der weiteren Abklärung ein Karzinom ergab (falsch negative MR-Befunde). Histopathologisch betraf dies zwei Frauen mit einem DCIS G1, vier Frauen mit einem DCIS G2, eine Frau mit einem DCIS G3 sowie zwei Frauen mit einem IDC sowie die Frau mit dem muzinösen Mammakarzinom (Abb.26).

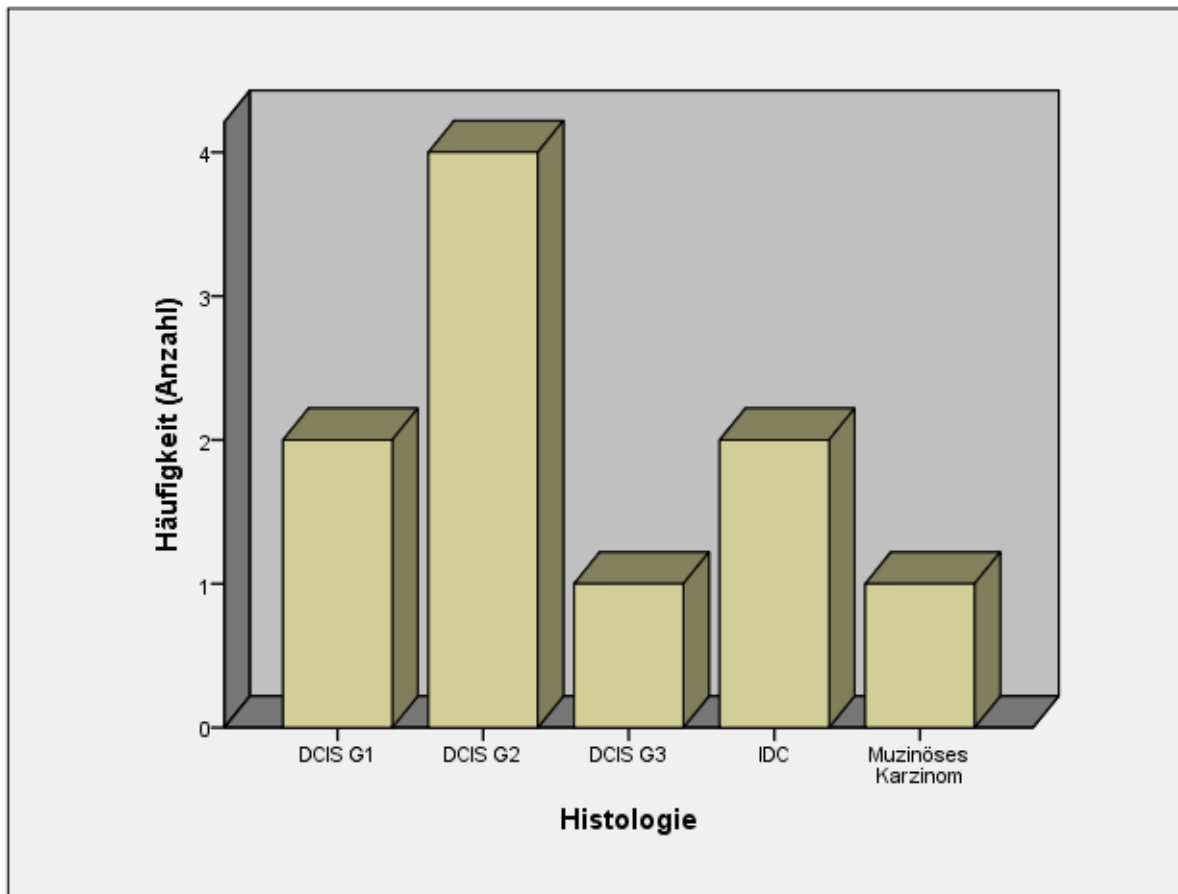


Abbildung 26: Histologie falsch negativer Befunde in der MRT in ihrer Häufigkeit

Bei den in der MRT unentdeckt gebliebenen Malignomen wiesen die invasiven Karzinome Tumorgrößen von 2 mm (muzinöses Karzinom, pT1a), 5 mm (IDC, pT1a) und 13 mm (IDC, pT1c) auf.

In Hinblick auf die Wertigkeit von Röntgenmammographie und Mamma-MRT ergaben sich folgende Ergebnisse: Aufgrund des gewählten Einschlusskriteriums in Form eines mammographischen Befundes der Kategorie BIRADS 4 oder 5 waren alle mammographischen Befunde in dieser Untersuchungsgruppe per se karzinomverdächtig. In 52 von 139 Fällen (37,4%) bestätigte sich der Verdacht, in den restlichen 87 Fällen (62,6%) ergab sich letztendlich ein gutartiger Befund. In der Kategorie MX-BIRADS 4 wurden 30 Befunde korrekterweise und 81 Befunde fälschlicherweise als

maligne eingestuft. In der Kategorie MX-BIRADS 5 bestätigte sich der Karzinomverdacht bei 22 von insgesamt 28 Patientinnen, in sechs Fällen wurde histologisch ein benigner Befund gesichert (Abb.27).

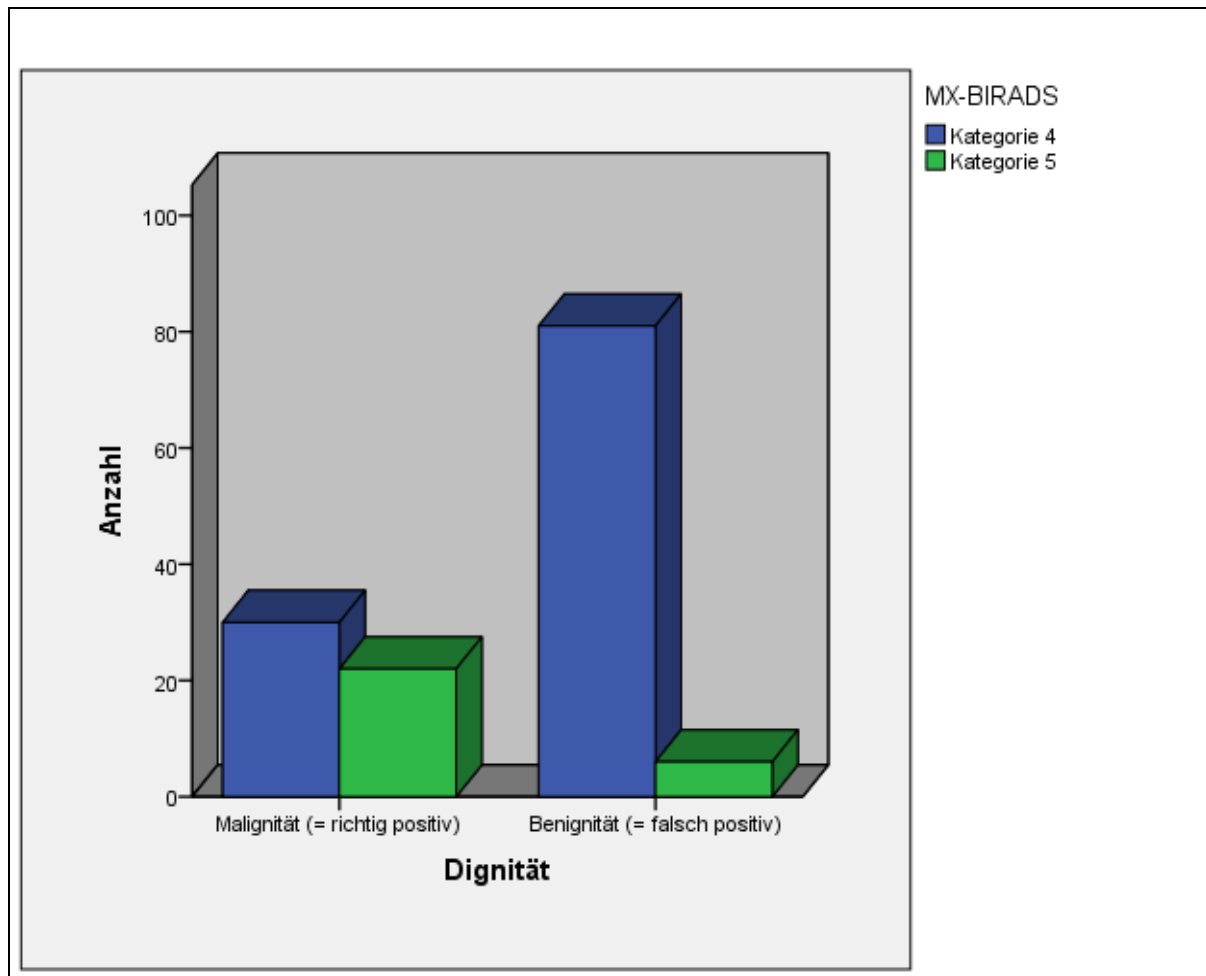


Abbildung 27: MX-BIRADS-Kategorie 4 und 5 in Abhängigkeit von der endgültigen Histologie

Für die Mammographie ergab sich damit ein PPV (*positive predictive value* = positiver prädiktiver Wert) von 37,4%. Für die Kategorisierung MX-BIRADS 4 konnte ein positiver Vorhersagewert von 27,0% und für die Kategorie MX-BIRADS 5 ein Wert von 78,6% errechnet werden. Bezüglich der Karzinomkorrelation der beiden Kategorien MX-BIRADS 4 und MX-BIRADS 5 zeigte sich ein hochsignifikanter Unterschied im t-Test zur Mittelwertgleichheit.

Im untersuchten Kollektiv weist die Mamma-MRT eine Sensitivität von 80,8% und eine Spezifität von 85,1% auf. Das Verfahren zeigt einen negativen prädiktiven Wert (NPV = *negative predictive value*) von 88,1% und einen positiven prädiktiven Wert von 76,4%. Tabelle 14 stellt die Leistungsfähigkeit der Mammographie und der MRT bei Vorliegen von suspekten Mikroverkalkungen im Mammogramm gegenüber.

Tabelle 14: Stellenwert von MX und MRT bei Frauen mit suspekten Mikroverkalkungen im Mammogramm

	Mammographie	Magnetresonanztomographie
Sensitivität	---	80,8%
Spezifität	---	85,1%
PPV	37,4%	76,4%
NPV	---	88,1%

In der vorliegenden Studie wurden bei insgesamt 4 Patientinnen in der vor der Vakuumbiopsie durchgeführten Mamma-MRT zusätzliche bösartige Tumoren entdeckt, die in der vorausgegangenen Diagnostik nicht nachweisbar waren. Es handelte sich hierbei um einen zum mammographisch-kalkassozierten Befund kontralateral und 3 ipsilateral gelegene MR-Befunde. Bei den 3 ipsilateral gelegenen Zusatzbefunden betraf dies ein IDC, ein ILC und ein G3-DCIS. Kontralateral wurde ein G2-DCIS detektiert. Alle durch die MR-Diagnostik zusätzlich nachgewiesenen Malignome erwiesen sich im Vergleich zum kalkassozierten Befund als prognosebestimmend (Tab.15).

Tabelle 15: Zusatzbefund in der MRT im Vergleich zum kalkassozierten MR-Vorbefund

Bezugsnummer	Zusatzbefund in der MRT	Kalkassoziierter Befund
14872	IDC (ipsilateral), pT1b	G1-DCIS
6381	ILC (ipsilateral), pT1b	FEA
12448	G3-DCIS (ipsilateral)	G1-DCIS
10748	G2-DCIS (kontralateral)	G2-DCIS

Unter Berücksichtigung der Ergebnisse der Mamma-MRT und einem potentiellen Verzicht auf eine bioptische Befundabklärung der auffälligen Mikroverkalkungen im Mammogramm im Falle eines unauffälligen MRT ergäben sich folgende Konsequenzen:

(1) Bei 42 der 52 Frauen (80,8%) mit Mikroverkalkungen im Mammogramm wäre korrekterweise biopsiert worden, da in allen Fällen histologisch ein bösartiger Tumor vorlag und auch die MRT ein auffälliges Enhancement nachwies (richtig positive Befunde in der MRT).

(2) Bei 10 der 52 Frauen (19,2%) wäre bei unauffälligem MRT fälschlicherweise auf eine bioptische Abklärung verzichtet worden, obwohl ein bösartiger Mammatumor vorlag (falsch negative Befunde in der MRT). In diesen Fällen wären 7 DCIS und 3 invasive Karzinome (2x pT1a, 1x pT1c) erst zu einem späteren Zeitpunkt einer korrekten Diagnose zugeführt worden. Tabelle 16 stellt die zehn Fälle der falsch negativen Befunde in der Magnetresonanztomographie mit den verschiedenen Analysekriterien dar.

Tabelle 16: Tabellarische Kasuistik der falsch negativen Befunde in der MRT

Fälle	Analysekriterien falsch negativer MR-Befunde							
	Alter	MX-Dichte	Kalk	MR-Dichte	MR-Artefakt	Histologie	Größe (mm)	pT
Fall 1 (Bezugs-Nr.367)	58 J.	ACR III	≤10, linear, pleomorph	ACR I	Stufe I	DCIS G3	15	is
Fall 2 (Bezugs-Nr.2289)	44 J.	ACR IV	≤10, linear, pleomorph	ACR I	Stufe I	DCIS G2	5	is
Fall 3 (Bezugs-Nr.5812)	54 J.	ACR II	>10, gruppiert, amorph	ACR II	Stufe I	DCIS G2	3	is
Fall 4 (Bezugs-Nr.7821)	73 J.	ACR IV	≤10, gruppiert, pleomorph	ACR I	Stufe I	DCIS G2	3	is
Fall 5 (Bezugs-Nr.8186)	49 J.	ACR IV	>10, gruppiert, pleomorph	ACR IV	Stufe I	IDC	13	1c
Fall 6 (Bezugs-Nr.11641)	52 J.	ACR IV	≤10, gruppiert, pleomorph	ACR II	Stufe I	DCIS G2	4	is
Fall 7 (Bezugs-Nr.12448)	39 J.	ACR IV	>10, gruppiert, amorph	ACR I	Stufe I	DCIS G1	25	is
Fall 8 (Bezugs-Nr.12671)	62 J.	ACR IV	>10, gruppiert, monomorph	ACR I	Stufe III	IDC	5	1a
Fall 9 (Bezugs-Nr.13921)	50 J.	ACR III	>10, linear, pleomorph	ACR I	Stufe I	muzinöses Karzinom	2	1a
Fall 10 (Bezugs-Nr.14340)	53 J.	ACR IV	>10, segmental, pleomorph	ACR II	Stufe I	DCIS G1	45	is

Die Analyse der im MRT nicht nachweisbaren Karzinome ergibt folgende Konstellationen:

In 2 der 10 okkulten Karzinome im MRT lagen deutliche Limitationen der Aussagekraft der MRT vor: In einem Fall bestand eine Dichte des Parenchyms nach KM-Gabe Grad IV. Unter diesen Voraussetzungen konnte das IDC pT1c (13 mm) nicht detektiert werden. Im zweiten Fall bestanden Bewegungsartefakte der Stufe III. Ein IDC pT1a (5 mm) konnte unter diesen Bedingungen nicht erkannt werden.

In den restlichen 8 der 10 Fälle lagen ideale Untersuchungsbedingungen in der MRT vor (Dichtetyp I oder II, Bewegungsartefaktstufe I oder II). Es wurden hierbei ein invasives muzinöses Karzinom von 2 mm Größe sowie 4 DCIS in einer Ausdehnung zwischen

3 und 5 mm nicht detektiert. Die Ursache der fehlenden Abbildung im MRT ist in diesen Fällen am ehesten in der begrenzten räumlichen Auflösung des Verfahrens zu sehen. Bei zwei DCIS-Tumoren mit einer größeren Ausdehnung (25 mm, 45 mm) und einem G1-Grading muss davon ausgegangen werden, dass (noch) keine ausreichende Tumorneoangiogenese stattgefunden hat und die hauptsächliche Tumorerneuerung über Diffusion erfolgte, so dass kein Anfluten des Kontrastmittels in der MRT nachweisbar war. Die Ursache für die fehlende Darstellung des letzten Befundes, eines 15 mm *high-grade*-DCIS, in der MRT bleibt letztendlich unklar, da optimale Untersuchungsbedingungen vorlagen und trotzdem kein bildgebendes Korrelat in der MRT bestand.

(3) Bei 77 von 87 Frauen (88,5%) wäre auf eine unnötige bioptische Abklärung der mammographisch suspekten Mikroverkalkungen korrekterweise verzichtet worden, da in diesen Fällen ein unauffälliger Befund in der MRT vorlag (richtig negative Befunde in der MRT).

(4) Bei 10 von 87 Frauen (11,5%) wäre eine unnötige bioptische Abklärung der mammographisch suspekten Mikroverkalkungen durchgeführt worden, da auch die MRT einen auffälligen Befund zeigte, obwohl sich histologisch letztendlich ein gutartiger Befund ergab.

(5) Bei 4 von 139 Frauen (3,6%) wäre allein aufgrund der MRT ein zusätzliches Karzinom entdeckt worden. Bei allen 4 Malignomen erwies sich das ausschließlich magnetresonanztomographisch gesicherte Karzinom im Vergleich zum kalkassozierten Vorbefund als prognoseentscheidend. In Unkenntnis der zusätzlich erhobenen MRT-Befunde wären etwa 7% (4/56 Fälle) der im Gesamtkollektiv nachweisbaren malignen Befunde nicht identifiziert und adäquat behandelt worden.

9 Diskussion

Verkalkungen im Mammogramm der weiblichen Brust stellen einen häufigen Befund im Rahmen der Brustkrebsfrüherkennung, in der Abklärungsdiagnostik und im Follow Up nach brusterhaltender Karzinomtherapie dar. Für die Entstehung von Mikrokalk in der weiblichen Brust gibt es vielerlei Ursachen. Diese reichen von entzündlicher oder degenerativer über metabolisch-toxische bis hin zur mechanischen Genese (Lanyi 1986). Als Ausgangspunkt für die Entstehung von Mikroverkalkungen wird zum einen eingedicktes Sekret (z.B. Zyste mit Kalkmilch), zum anderen die geschädigte Zelle (z.B. beim Komedokarzinom) angesehen. Chemisch handelt es sich in erster Linie um Verbindungen wie Calciumphosphate, Calciumcarbonate oder Hydroxylapatite (Baker et al. 2010; Cox und Morgan 2013; Lanyi 1986).

Prinzipiell kann bei Kalzifikationen in der Mammographie unterschieden werden zwischen sog. Mikro- und Makrokalk. Die entsprechenden Definitionen zur Differenzierung zwischen Mikro- und Makrokalk sind in der Literatur nicht einheitlich. So definiert KOPANS Mikrokalk in einer Größe unter 0,1 mm, während HOEFFKEN die maximale Größe von Mikroverkalkungen bei 0,2 mm sieht (Hoeffken und Lanyi 1973; Kopans 1998).

Die historischen Anfänge der Brustkalkanalytik sind auf das Jahr 1913 zurückzuführen. Zu diesem Zeitpunkt wies SALOMON die ersten röntgenologisch sichtbaren Mikroverkalkungen in Mastektomie-Präparaten nach (Salomon 1913, zit. nach Lanyi 1986). 1951 stellte LEBORGNE fest, dass verschiedenartige Brustkrebsformen in 30% der Fälle mit Mikroverkalkungen einhergingen, ohne jedoch differentialdiagnostisch gutartige Kalkstrukturen in Betracht zu ziehen (Leborgne 1951). MORGAN verweist in diesem Zusammenhang auf 30%–50% aller Brustkrebsformen, die mit Verkalkungen einhergehen (Morgan et al. 2005). Hingegen wurde die Pathognomonität von Mikrokalzifikationen in den 80er Jahren in Frage gestellt. Zweifel äußerten EGAN et al. 1980, nachdem in den histopathologischen Untersuchungen ihrer Studie in nur 24,6% der mammographisch dargestellten und biopsierten Mikroverkalkungen Malignome nachgewiesen werden konnten (Egan et al. 1980). Dies ließ den Schluss zu, dass

Brustkrebserkrankungen mit Mikrokalk in Erscheinung treten können, jedoch Mikroverkalkungen nicht immer mit malignen Veränderungen assoziiert sein müssen (Lanyi 1986). Zudem waren in einer Studie aus dem Jahre 1984 über klinisch okkulte Brustkrebsformen 70% der Operationen, die aufgrund von röntgenologisch nachgewiesenen Mikrokalkpartikeln durchgeführt wurden, unnötig gewesen (Schwartz et al. 1984). Basierend auf dieser Erkenntnis wurde der kritischen Analyse von Mikrokalkansammlungen hinsichtlich ihrer Dignität eine größere Bedeutung beigemessen (Bassett 1992). Darüber hinaus wurde 1986 begonnen, ein Mammographie-Akkreditierungs-Programm des American College of Radiology zu entwickeln. Dieses wurde als standardisiertes Beurteilungsschema mammographischer Befunde anhand einheitlicher Terminologien genutzt. In der Mammographie wurden in einer Studie in über der Hälfte der Fälle Mikrokalzifikationen detektiert, sodass ihrer Kategorisierung zur Unterscheidung von gut und bösartigen Befunden eine besonders wichtige Funktion zuteil wurde (Baldwin 2013).

Die präsentierten Auswertungen belegen erwartungsgemäß, dass insbesondere neu im Verlauf aufgetretene Mikroverkalkungen als suspekt eingeschätzt werden müssen. So fand sich im Kollektiv sowohl in der Gruppe der benignen als auch der malignen Befunde ein Anteil von über 50% neu aufgetretener Mikroverkalkungen. Dies deckt sich mit den Empfehlungen des Konsensustreffens der Kursleiter in der Mammadiagnostik in Frankfurt aus dem Jahre 2007, in denen angeraten wird, neu aufgetretene Mikroverkalkungen im Mammogramm prinzipiell abzuklären (Müller-Schimpfle 2008).

In der präsentierten Studie zeigten annähernd alle histologisch verifizierten Karzinome eine Anzahl an Kalkpartikeln von über 5. Dieses Ergebnis stimmt überein mit den Erfahrungen von EGAN et al., die bereits 1980 bei einer Anzahl an Mikrokalkpartikeln unter 5 eine Karzinomrate von 0% nachwies (Egan et al. 1980). Bei 5-10 Partikeln lag die Rate bei 16% und bei Verkalkungen mit mehr als 10 Partikeln stieg sie bis auf 84% (Egan et al. 1980). Bestätigt wurden diese Ergebnisse an einer kleinen Studiengruppe (22 Fälle) von DERSHAW, der ebenfalls nachwies, dass die Mehrzahl der Karzinome (77%) mit 10 oder mehr Kalkpartikeln einhergeht (Dershaw et al. 1997). Hieraus folgte auf dem bereits weiter oben aufgeführten Konsensustreffen 2007 in

Frankfurt die Empfehlung, dass eine Partikelanzahl unter 5 üblicherweise nicht durch eine perkutane Biopsie abgeklärt werden sollte (Fischer 2007).

Hinsichtlich des Verteilungsmusters werden im ACR BIRADS-Lexikon, aber auch von anderen Autoren besonders lineare und segmentale Verteilungsmuster einem höheren Karzinomrisiko zugeordnet (ACR BI-RADS Atlas 2013; Lanyi 1986). Diesen Anordnungen von Mikrokalk ist gemein, dass sie dem Verlauf von Milchgangsstrukturen folgen und somit an eine primär intraduktale Lage denken lassen. Proliferierende Prozesse innerhalb des Milchganges wiederum sind per se malignitätsverdächtig, da hier in erster Linie DCIS-Läsionen und papilläre Läsionen differentialdiagnostisch in Betracht kommen (Rüschoff 2014). Auch in der präsentierten Studie zeigen sich karzinomassoziiert mit einem Gesamtanteil von 42,3% segmentale und lineare Kalkanordnungen. Dagegen wiesen Frauen mit benigner Histologie lediglich einen Anteil von nur insgesamt 11,5% an entsprechenden Kalkverteilungsmustern auf. Dignitätsunabhängig kamen gruppierte Kalkanordnungen am häufigsten vor. Histologisch ergaben sich hierbei in zwei Dritteln gutartige und in einem Drittel bösartige Befunde. Dies passt zu den Ergebnissen einer Studie aus dem Jahr 1997, in der nachgewiesen wurde, dass die Mehrzahl der untersuchten Karzinome mit gruppierten und/oder segmentalen Verteilungsmustern assoziiert war (Dershaw et al. 1997).

Pleomorphismus der Kalkpartikel ist ein wesentliches Kriterium, das auf Malignität hindeutet. Mit über 80% ging die Mehrzahl der Malignome in der präsentierten Auswertung mit „vielgestaltigen“ Kalkstrukturen einher. Dies deckt sich mit den Mitteilungen von LANYI, der bereits 1986 als einer der ersten Mammographen in einer wegweisenden Monographie auf die Differentialdiagnostik der Mikroverkalkungen einging und typische morphologische Kriterien malignitätsassoziiierter Verkalkungen beschrieb (Lanyi 1986). Später wird in einer Studie von DERSHAW et al. bestätigt, dass über zwei Drittel der Karzinome mit pleomorphen Kalkformen einhergingen (Dershaw et al. 1997). In einer weiteren Studie aus 2007 wurden insgesamt 115 Patientinnen mit intramammären Mikroverkalkungen hinsichtlich der Zuverlässigkeit der Beurteilungskategorien des BIRADS-Lexikons untersucht (Burnside et al. 2007). Die meisten malignen Befunde wiesen pleomorphe Kalkmorphologien auf, die sich laut

Studienergebnissen dignitätsbezogen signifikant unterschieden (Burnside et al. 2007). In 2001 wurde von BERG et al. eine Studie (1995-2000) über amorphe intramammäre Mikroverkalkungen bei 150 Patientinnen veröffentlicht (Berg et al. 2001). In lediglich 30 Fällen (20%) wurden Karzinome nachgewiesen, davon 27 intraduktale und drei invasive Karzinome (Berg et al. 2001). Diese dignitätsbezogene Verteilung bei amorphen Mikrokalkansammlungen ähnelt den Daten der vorgelegten Studie. Von 20 Patientinnen mit amorphem Kalk waren 30% karzinomassoziiert, davon vier DCIS-Läsionen und zwei invasive Karzinome.

Zur weiteren Klassifizierung der Kalkansammlungen wurden die jeweiligen Größenausdehnungen bestimmt. Die Ergebnisse zeigen, dass mit etwa 40% deutlich mehr Malignome als gutartige Befunde (ca. 20%) mit Kalkvolumina größer 1000 mm³ einhergingen. In einer Studie aus 2009 (O'Flynn et al. 2009) wurden mammographische Mikroverkalkungen von 402 Patientinnen hinsichtlich des Zusammenhangs des Kalkausmaßes und der Invasivität von Karzinomen untersucht. Es zeigte sich auch in dieser Studie, dass sich das Karzinomrisiko bei einer Kalkvolumenvergrößerung von <11 mm auf >60 mm von 20% auf 45% erhöhte (O'Flynn et al. 2009). Anhand der hier dargelegten Studie konnte das Kalkvolumen mittels statistischer Auswertung als hochsignifikant eruiert werden. Demnach gingen Karzinome prozentual häufiger mit größeren Kalkvolumina einher als benigne Befunde. Im Untersuchungskollektiv erschien daher die Größe des Kalkvolumens eine dignitätsbezogene signifikante Relation aufzuweisen. Dies ist jedoch aufgrund der zuvor selektionierten Untersuchungsgruppe und der vereinzelt sehr großen Ausdehnungen maligner Kalkerscheinungen mit gebotener Vorsicht zu betrachten.

In der Kalkanalyse zeigten sich in der Zusammenschau aller als suspekt eingestuft Befunde überwiegend gruppiert, linear oder segmental angeordnete, pleomorphe Mikroverkalkungen mit einer Partikelanzahl über zehn und einer Größe kleiner 500 mm³. Obwohl in vorangegangenen Studien über signifikante Unterschiede hinsichtlich der Kalkmorphologie, Partikelanzahl, Anordnung und Ausdehnung berichtet wurde (Fondrinier et al. 2002), konnten diese in der dargelegten Studie nicht bestätigt werden. Dies ist bedingt durch das selektionierte Studienkollektiv und die damit fehlende primäre

Differenzierung zwischen unauffälligen (BIRADS 2, 3) und suspekten Mikroverkalkungen (BIRADS 4, 5).

Die Aussagekraft der Mammographie wird entscheidend durch die Parenchymdichte des Brustdrüsengewebes beeinflusst. In einer amerikanischen Studie von CARNEY et al. aus 2003 wurden mehr als 450.000 Mammographie-Screeninguntersuchungen ausgewertet (Carney et al. 2003). Die Sensitivität der Mammographie lag zwischen 62,9% bei sehr dichtem Parenchym (ACR Dichtetyp IV) und 87% bei überwiegend lipomatösem Drüsengewebe (ACR Dichtetyp I) (Carney et al. 2003). Noch diskrepanter waren die Ergebnisse in der DMIST-Studie von Etta Pisano, in der die Sensitivität der Mammographie bei Dichtetypen ACR III und IV sogar auf 36% abfiel, wobei immerhin über 49.500 Klientinnen aus einem Screeningprogramm evaluiert worden waren (Pisano et al. 2005). Das Hauptproblem der Detektion von Karzinomen in dichten Gewebestrukturen stellen hierbei solche Befunde dar, die nicht mit Mikroverkalkungen assoziiert sind. Insofern kam die hohe Gewebedichte als limitierender Faktor der Mammographie in der präsentierten Studie nicht zum Tragen, da das Einschlusskriterium bereits der positive Mikrokalknachweis im Mammogramm war. Die durchgeführte Studie lässt somit auch keine Aussage zu potentiellen mammographisch okkulten Mammakarzinomen innerhalb dichter Bruststrukturen zu.

In der vorliegenden Studie wiesen über 60% der untersuchten Frauen einen Dichtetyp ACR IV, etwa ein Drittel einen Dichtetyp ACR III und weniger als 10% einen Dichtetyp ACR II oder I auf. Diese Zahlen wichen von den Daten aus der Pisano-Studie ab, in der etwa 50% der untersuchten Screening-Klientinnen einen Dichtetyp ACR III oder IV aufwiesen (Pisano et al. 2005). Aus einer amerikanischen Studie aus dem Jahr 2014 mit insgesamt über 1,5 Millionen Patientinnen zwischen dem 40. und 74 Lebensjahr und einer Laufzeit von 3 Jahren (2007 bis 2010) ging hervor, dass über 40% der Frauen durch inhomogenes oder sehr dichtes Brustgewebe im Mammogramm charakterisiert waren (Sprague et al. 2014). Dies entspricht laut SPRAGUE et al. einer Anzahl von über 25 Millionen Frauen in den USA (Sprague et al. 2014). Die differenten Angaben in der Anzahl der Frauen mit hohem Gewebedichtetyp in den amerikanischen Studien gegenüber der präsentierten Studie sind anhand der Altersverteilung der Kollektive nicht

zu erklären, da das Durchschnittsalter in beiden Studien bei etwa 55 Jahren lag. Vielmehr erklärt sich der Unterschied in der differenten Form der Klassifikation der Gewebedichte: Im BIRADS-Lexikon wurde in der damaligen Version (ACR BI-RADS Atlas 2003) im amerikanischen Sprachgebrauch die Einteilung der Dichte auf der Grundlage des prozentualen Anteils der Parenchymfläche in Relation zur mammographischen Gesamtbrustfläche durchgeführt. In Deutschland setzte sich im Gegensatz hierzu früh die Erkenntnis durch, dass das größte zusammenhängende Parenchymareal die Einstufung in einen Dichtetyp definieren sollte. Bei dieser Vorgehensweise resultieren konsequent mehr hohe Dichtestufen als bei der amerikanischen Vorgehensweise. Inzwischen wurde in der letzten BIRADS-Version aus dem Jahre 2013 eine Modifikation durchgeführt und die europäische Vorgehensweise als Empfehlung präsentiert (ACR BI-RADS Atlas 2013).

In der präsentierten Studie wurden 139 Frauen mit suspekten Mikroverkalkungen der mammographischen Kategorien BIRADS 4 und 5 bioptisch abgeklärt. Die Ergebnisse der Untersuchungen wiesen für die Mammographie einen positiven prädiktiven Wert von etwa 37% nach. Dies bedeutet im Umkehrschluss, dass knapp 63% der als krank eingestuftten Frauen tatsächlich gesund waren, so dass auf eine bioptische Abklärung auch hätte verzichtet werden können. Dies deckt sich nahezu exakt mit den Ergebnissen einer Studie aus dem Jahr 2005, die einen positiven Vorhersagewert von 37,8% bei insgesamt 163 Patientinnen der mammographischen Kategorie BIRADS 3 bis 5 nachweisen konnte (Müller-Schimpfle et al. 2005).

In Abhängigkeit von der exakten Kategorisierung lag der PPV für MX-BIRADS 4 in der vorliegenden Studie bei 27,0% und für MX-BIRADS 5 bei 78,6%. Ähnliche Ergebnisse lieferte eine Studie von OREL et al. aus dem Jahre 1999. Sie zeigte einen PPV bei Läsionen der Kategorie 4 von 30% und bei Läsionen der Kategorie 5 von 97% (Orel et al. 1999).

Es konnte zudem gezeigt werden, dass der positive prädiktive Wert von 25% bei jüngeren Frauen (<40 Jahren) kontinuierlich bis auf über 50% bei Frauen jenseits des 69. Lebensjahres anstieg. Dies deckt sich mit den Ergebnissen anderer Autoren. Nach

CARNEY et al. und MUSHLIN et al. war die Sensitivität der Mammographie umso höher, je älter die Patientinnen waren (Carney et al. 2003; Mushlin et al. 1998). Sie stieg in den angesprochenen Studien von knapp 70% bei jüngeren Frauen auf über 80% bei älteren Frauen (Carney et al. 2003). Die Ursache hierfür dürfte nicht in der abnehmenden Gewebedichte zu sehen sein, da Mikrokalk üblicherweise unabhängig von der Parenchymdichte zuverlässig detektierbar ist. Vielmehr ist wahrscheinlich die Vorgehensweise in der Indikationsstellung in Abhängigkeit vom Alter eine andere: Bei jüngeren Frauen wird eher primär eine definitive Abklärung angestrebt, während bei der älteren Frau durchaus ein zuwartendes Verhalten mit Kontroll-Mammographien zu rechtfertigen ist. Außerdem liegen bei der älteren Frau häufiger ältere Voraufnahmen zum Vergleich vor, so dass bei Befundkonstanz von einer perkutanen Biopsie abgesehen wird und bevorzugt neu aufgetretene Kalzifikationen einer Abklärung zugeführt werden.

In der präsentierten Studie wird deutlich, dass die Mehrzahl der Malignome in der Altersgruppe von 50 bis 59 Jahren lag. Diese Spanne stellt den typischen Altersgipfel in der Auflistung der Neuerkrankungen an Mammakarzinom dar. In Deutschland liegt das mittlere Erkrankungsalter mit 64 Jahren nur gering höher (Husmann 2010). Erklärbar ist diese Differenz von etwa 5 Jahren dadurch, dass als Korrelat von Mikroverkalkungen bevorzugt intraduktale Karzinome vorkommen, die erst Jahre später zu klinisch imponierenden invasiven Karzinomen herangewachsen wären.

Schon sehr früh wurde von verschiedenen Autoren formuliert, dass die Mammographie einerseits die sensitivste Methode zur Detektion von Mikroverkalkungen ist, andererseits jedoch deutliche Schwächen in der Befundcharakterisierung (benigne versus maligne) mit einer hieraus resultierenden deutlich limitierten Spezifität zeigt (Bassett 1992). In der präsentierten Studie erwiesen sich 37,4% der abgeklärten Mikroverkalkungen letztendlich als maligne, während knapp zwei Drittel in der histologischen Abklärung eine benigne Histologie aufwiesen. Diese Ergebnisse decken sich mit den Resultaten einer Multicenterstudie, die 2004 von KETTRITZ et al. veröffentlicht wurde (Kettritz et al. 2004). In ihrem Gesamtkollektiv ergab sich eine Rate an bösartigen Befunden von

22,6% in der Folge von bioptischen Abklärungen von BIRADS 3-5 Befunden, davon 70% der Fälle mit nachgewiesenen Mikroverkalkungen (Kettritz et al. 2004).

Bei einer Quote von etwa 60%-70% unnötiger perkutan-bioptischer Befundabklärungen im Falle von suspekten Mikroverkalkungen im Mammogramm stellt sich daher die Frage, ob mit der MRT ein Verfahren zur Verfügung steht, präinterventionell eine Selektion zwischen biopsie-würdigen und nicht-biopsie-würdigen Verkalkungen im Mammogramm vorzunehmen und hierdurch die Rate an unnötigen Vakuumbiopsien ohne Gefährdung der Patientinnen zu reduzieren. Denkbar ist ein solcher Effekt, da der Tumornachweis bzw. -ausschluss in der MRT weniger auf der Basis morphologischer Kriterien, sondern insbesondere durch den Nachweis tumorangiogenetischer Effekte beruht.

Als gesichert gilt inzwischen, dass die kontrastmittelgestützte Mamma-MRT bei Beachtung qualitätssichernder Maßnahmen das sensitivste Verfahren zur Detektion von Mammakarzinomen darstellt (Kuhl et al. 2010). Dies galt anfänglich insbesondere für invasiv-duktales Tumorformen (Berg et al. 2004; Sardanelli et al. 2011). Bei invasiven Karzinomen wies die Mamma-MRT in einigen Studien sogar Sensitivitäten von bis zu 100% auf (Orel und Schnall 2001). In der Studie von WEINSTEIN et al. aus 2001 wurden die Vorteile der MRT bei invasiv lobulären Karzinomen verdeutlicht (Weinstein et al. 2001). Inzwischen zeigen Studien mit hochauflösender Mamma-MRT auch für DCIS-Läsionen die deutliche Überlegenheit der Mamma-MRT im Vergleich zu Mammographie und Ultraschall (Berg et al. 2004; Kikuchi et al. 2014; Kuhl et al. 2007; Li et al. 2014; Strobel et al. 2015). Die Mamma-MRT ist daher insbesondere im Rahmen des Screenings bei Hochrisikopatientinnen, aber auch im präoperativen Staging und zur Primärtumorsuche beim Vorliegen eines CUP-Syndroms etabliert (S3-Leitlinie 2008).

Im Kontext der präsentierten Studie stellt sich allerdings die Frage, ob ein bösartiger Mammatumor bei fehlendem Enhancement in der Mamma-MRT zuverlässig ausgeschlossen werden kann. Für invasive Mammakarzinome kann dies mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit formuliert werden. Hier liegen lediglich anekdotische Einzelfallbeschreibungen, z.B. bei Vorliegen eines muzinösen Mammakarzinoms, vor, in denen

trotz hoher Qualität der MRT kein Tumornachweis aufgrund einer nicht vorhandenen Angiogenese erfolgte (Fischer et al. 1996). In anderen älteren Studien mit geringerer Sensitivität der MRT für den Nachweis invasiver Karzinome ist die Ursache fast ausnahmslos in einer reduzierten Untersuchungsqualität mit z.B. zu geringer räumlicher Auflösung begründet (Stelling 1995).

Für intraduktale Karzinomformen zeigen alle vorliegenden Studien, dass ein fehlender Nachweis eines Kontrastmittel-Enhancements ein DCIS nicht zuverlässig ausschließt (Kuhl et al. 2007; Liberman et al. 2003; Neubauer et al. 2003; Strobel et al. 2015; Wurdinger et al. 2001). Die aktuelle Studiendatenlage bestätigt bei magnetresonanztomographischen Untersuchungen eine Sensitivität von 84-94% bei duktalem In-situ-Karzinomen (Yu et al. 2013). Hier deuten die bisherigen Ergebnisse zudem an, dass falsch negative Ergebnisse der MRT eher bei DCIS mit geringem Wachstumspotential (*low-grade-DCIS*) auftreten, während die aggressiven und zuverlässig in die Invasivität übergehenden *high-grade-DCIS*-Formen annähernd ausnahmslos mit der MRT nachgewiesen werden können (Kuhl et al. 2007). Dies deckt sich mit den Ergebnissen der präsentierten Studie, in der knapp 86% der okkulten DCIS-Läsionen ein G1- oder G2-Grading aufzeigten und nur 14,3% ein G3-Grading.

Der wesentliche Vorteil der Mamma-MRT gegenüber der Mammographie besteht in der erzeugten Transparenz der intramammären Strukturen. Die Mammographie kann – wie weiter oben ausführlich dargestellt – bei dichten Gewebestrukturen in der röntgenologischen Summationsaufnahme einen bösartigen Tumor gegenüber dem umgebenden Drüsengewebe nicht zuverlässig differenzieren, da das Absorptionsverhalten der verschiedenen Gewebearten annähernd identisch ist. Im Gegensatz hierzu liefert die Mamma-MRT in einem hohen Prozentsatz – unabhängig von der vorliegenden Gewebedichte – eine hohe Transparenz, da lediglich frühzeitig gut durchblutete Gewebeanteile oder Strukturen signalintensiv erscheinen. Limitierender Faktor der Mamma-MRT ist somit nicht die Gewebedichte, sondern eher eine ausgeprägte hormonelle Gewebestimulation, die zu einer frühzeitig starken Durchblutung gesunder Drüsenabschnitte führt. In der präsentierten Studie zeigt sich dies in eindrucksvoller Weise, da in einem Fall bei hoher MR-Dichte (Typ IV) ein 13 mm großes Karzinom übersehen wurde. Während

mammographisch über 90% der Frauen einen Dichtetyp der Kategorie ACR III oder IV aufwiesen, betrug diese Quote in der MRT nur knapp 8%. Insgesamt zeigten über 90% der untersuchten Frauen in der Mamma-MRT hochtransparente Mammastrukturen des Dichtetyps MR-ACR I oder II auf. Hierüber berichten auch andere Autoren, die zeigten, dass die MRT mammographisch okkulte Tumore insbesondere in dichtem Brustparenchym mit einer hohen Sensitivität entdecken kann (Kampmann-Küster 2012; Kuhl et al. 2010; Morris 2002; Yu et al. 2013). Die vorliegenden Studienergebnisse zeigen, dass die MRT sogar als einziges Verfahren zusätzlich 4 Karzinome, die anhand der vorausgegangenen Mammographie und Sonographie okkult geblieben sind, als Zufallsbefund innerhalb der dichten Gewebestrukturen identifizieren konnte. Präoperative Vergleichsstudien belegen in diesem Zusammenhang, dass im Rahmen des lokalen Stagings durchaus in 20%-30% der Patientinnen mit Mammakarzinom zusätzliche Tumormanifestationen in der ipsilateralen und etwa 5%-10% zusätzliche Karzinome in der kontralateralen Mamma ausschließlich im MRT entdeckt werden (Berg et al. 2004; Fischer et al. 1999; Lehman et al. 2007; Sardanelli et al. 2011; Schelfout et al. 2004). Voraussetzung für diese guten Ergebnisse ist allerdings eine qualitativ hochwertige Mamma-MRT. In der präsentierten Studie lag die Quote störender und die Aussagekraft der MRT signifikant beeinträchtigender Bewegungs- und/oder Subtraktionsartefakte bei unter 5%. Diese Daten spiegeln die hohe Qualität der MR-Aufnahmen wider und reduzieren das Risiko falsch negativer Befundklassifikationen (Obdeijn et al. 2010). Zu erwähnen ist, dass in der präsentierten Studie ein 5 mm Karzinom aufgrund deutlicher Bewegungsartefakte (Artefaktstufe III) übersehen wurde.

In der präsentierten Studie zeigten mehr als 80% der mit einem KM-Enhancement einhergehenden Befunde aufgrund des Einschlusskriteriums „Mikrokalk im Mammogramm“ erwartungsgemäß einen nicht-raumfordernden Charakter (Non-mass-like-Läsion). Drei Viertel dieser Befunde erwiesen sich schlussendlich als maligne. Dies deckt sich mit den Beobachtungen in einer Studie aus 2014, in der ebenfalls die Mehrzahl (64%) der nachweisbaren Non-mass-like-Läsionen in der histologischen Abklärung ein Karzinom aufwies (Ballesio et al. 2014). Auch in einer anderen Studie aus 2014 konnte gezeigt werden, dass Non-mass-like-Läsionen eine signifikant erhöhte Malignom- oder Atypie-Wahrscheinlichkeit aufzeigen als andere Befundmuster im MRT

(Choudhery et al. 2015). Nach CHOUDHERY et al. wird daher bei NML eine Biopsie empfohlen (Choudhery et al. 2015). Diese wäre in der hier präsentierten Studie nur bei insgesamt einem Viertel der Patientinnen unnötig gewesen. Andere Ergebnisse zeigen, dass nicht-raumfordernde Anreicherungen in 64% mit malignen Veränderungen assoziiert sind und eine detailliertere Klassifizierung dieser Läsionen (regional, duktal, segmental) in der Dignitätsunterscheidung hilfreich sein kann (Ballesio et al. 2014).

Hinsichtlich der Kalkausdehnung in der MX und des kalkassozierten Enhancements in der MRT zeigte sich im Mittelwertvergleich ein fast doppelt so hohes Ausmaß in der MRT als in der MX. Im Vergleich der Mediane lag die Größenausdehnung der kalkassozierten auffälligen Areale bei der MRT knapp um ein Dreifaches höher als bei der Mammographie. Diese Daten spiegeln die offensichtlich bessere Darstellung der Tumorausdehnung hinsichtlich des vitalen Gewebes in der Mamma-MRT wider.

Die BIRADS-Klassifizierung der MRT zeigte in etwa 60% der Fälle eine Stufe 1, 2 oder 3 und in etwa 40% der Fälle einen malignomsuspekten Befund der Kategorie 4 oder 5. Von den mammographisch als malignitätsverdächtig eingestuften Befunden (MX-BIRADS 4 oder 5) wurden in der MRT damit knapp zwei Drittel als gutartig bewertet. Ähnliche Ergebnisse zeigte eine Studie mit 84 Patientinnen aus dem Jahr 2014, in der 82% der Befunde mit mammographischer Kategorie 4 aufgrund der MRT in eine Kategorie MR-BIRADS 1-3 herabgestuft wurden (Li et al. 2014). In der vorliegenden Studie wurden wiederum über 88% der im MRT als benigne eingestuften Läsionen in ihrer Gutartigkeit histologisch bestätigt. Dieses Ergebnis ähnelt ebenfalls den Angaben in der Literatur, in der negative prädiktive Werte der Mamma-MRT von 83%-100% beschrieben werden (Fiaschetti et al. 2011; Oztekin und Kosar 2014).

In der Gruppe der Patientinnen mit fehlendem Enhancement im MRT zeigten 89% in der histologischen Aufarbeitung einen gutartigen Befund. Bereits in einer Studie aus 2006 wurde die Wichtigkeit des fehlenden KM-Enhancements als vergleichsweise zuverlässiges Kriterium für Gutartigkeit betont und ein negativer prädiktiver Wert von 88% beschrieben (Schnall et al. 2006). Dennoch wird von verschiedenen Autoren immer

wieder an das potentielle Vorliegen von malignen Läsionen ohne KM-Enhancement erinnert (Strobel et al. 2015; Wurdinger et al. 2001).

In der durchgeführten Studie konnte dargelegt werden, dass über 85% der benignen Befunde in der MRT korrekterweise als gutartig eingestuft wurden. Diese histologischen Entitäten stellen auch in der Literatur die häufigsten gutartigen Befunde mit auffälligem Enhancement in der MRT dar (Tannaphai et al. 2012). Mit über 80% Anteil zeigte der Großteil der benignen Befunde in der MRT keine positive KM-Anreicherung. Dies wurde bereits 1990 als typischer Befund bei gutartigen Veränderungen in der MRT beschrieben (Heywang et al. 1990).

Knapp über 80% der bösartigen Befunde wurden korrekterweise den MR-BIRADS-Kategorien 4 oder 5 zugeordnet. Eine Studie aus 2014 beschreibt unter ähnlicher Fragestellung eine Sensitivität der MRT von 86,3% (Li et al. 2014). Differenziert man die verschiedenen Tumorentitäten, so ergibt sich in der dargelegten Studie eine Sensitivität der MRT für DCIS-Läsionen von 80,6%. Die Detektionsrate für *high-grade*-DCIS lag bei 94,4% und die für *low-grade*-DCIS bei 71,4%. Dies deckt sich mit den bisherigen Erfahrungen, dass DCIS-Läsionen mit höherem Invasionspotential in der MRT zuverlässiger zu detektieren sind als DCIS mit geringerer Neigung zur Infiltration der Basalmembranstrukturen (Neubauer et al. 2003; Strobel et al. 2015). Die Daten einer Studie aus dem Jahr 2007 stützen diese Ergebnisse und beschreiben in diesem Zusammenhang eine Sensitivität der MRT für den Nachweis von *high-grade*-DCIS von 98% (Kuhl et al. 2007).

Mit Blick auf die Gruppe aller invasiven Mammakarzinome zeigte sich eine Sensitivität von 81,3%. In der Literatur wird beschrieben, dass insbesondere invasiv lobuläre Karzinome sensitiv und besser als mit anderen Verfahren mit der MRT erkannt werden können (Weinstein et al. 2001). Durch die Identifikation aller invasiv lobulären Malignome in der MRT werden diese Studienergebnisse durch die vorliegenden Daten bestätigt.

In der Mamma-MRT wurden 9,4% der Befunde fälschlicherweise als malignomverdächtig eingestuft. Hierbei handelte es sich histologisch überwiegend um Adenosen und Papillome. Studienergebnisse aus 2013 bestätigen, dass einige benigne Veränderungen mit Mehranreicherungen einhergehen können (Soares et al. 2013). Bildgebendes Korrelat der vorliegenden Ergebnisse waren in diesen Fällen in überwiegendem Maße Non-mass-like-Läsionen.

In der präsentierten Studie wurden 19,2% der Malignome in der MRT nicht korrekt eingeschätzt. Andere Studien belegen ebenfalls, dass die Mamma-MRT eine Quote falsch negativer Befunde zwischen 10-20% aufweist (Obdeijn et al. 2010; Wurdinger et al. 2001). In diesem Zusammenhang muss allerdings klar differenziert werden zwischen intraduktalen und invasiven Karzinomen. Die Ergebnisse der dargelegten Studie zeigten eine annähernd identische falsch negativ Rate für intraduktal vs. invasiv wachsende Karzinome (intraduktal: 19,4% (7/36); invasiv: 18,75% (3/16)). Eine Studie mit einem Untersuchungskollektiv von 223 Patientinnen mit 234 pathologischen Läsionen, davon 82,5% invasive Karzinome (n=193) und 17,5% In-situ-Karzinome (n=41) belegte eine Rate falsch negativer MR-Befunde in einer Größenordnung von 7,7% für invasive und 29,3% für intraduktale Tumoren (Wurdinger et al. 2001). In einer holländischen Studie mit über 2000 Patientinnen und knapp 100 detektierten Malignomen, davon 20% DCIS-Läsionen, lag der Anteil falsch negativer Befunde in der MRT mit 21,7% deutlich höher (Obdeijn et al. 2010). Für die Subgruppe der DCIS betrug diese Quote sogar knapp 43% (Obdeijn et al. 2010). Eine niedrigere Rate falsch negativer Befunde in der MRT von 8,4% konnte in einer Studie mit reiner DCIS-Evaluation von KUHL nachgewiesen werden (Kuhl et al. 2007). Allerdings war hier das Eingangskriterium nicht der Nachweis von Mikrokalk im Mammogramm, sondern die retrospektive Auswertung aller im Kollektiv gefundenen DCIS-Tumoren, also auch derer, die im Mammogramm okkult waren. Diese Quote falsch negativer DCIS-Befunde in der Mammographie betrug in der KUHL-Studie um 50% (Kuhl et al. 2007).

Die eigenen Ergebnisse zum DCIS bestätigen die Annahme, dass insbesondere *low-grade-* und *intermediate-type-DCIS* in der MRT schlechter zu detektieren sind als *high-grade-DCIS*. Studien aus 2004 und 2007 zeigen ebenfalls, dass Tumore vom

high-grade-DCIS-Typ aufgrund ihrer höheren Gefäßdichte und Zellproliferation ein intensiveres KM-Enhancement aufweisen, sich dadurch signifikant von *low-grade*-DCIS-Läsionen unterscheiden und entsprechend leichter in der MRT zu detektieren sind (Cao et al. 2004; Kuhl et al. 2007). Die Evaluation der im MRT okkulten In-situ-Karzinome zeigte in keinem Fall Einschränkungen bezüglich der Bildqualität. Alle Aufnahmen waren ohne Artefakte und wiesen einen niedrigen Dichtetyp auf. Der Großteil der okkulten DCIS-Läsionen wies somit definitiv kein KM-Enhancement auf. Eine holländische Studie aus 2010 liefert ähnliche Ergebnisse: 43% der dort unentdeckten Malignome erwiesen sich als DCIS-Läsionen, davon fast 90% ohne Enhancement in der MRT (Obdeijn et al. 2010). Eine andere Studie zeigt okkulte DCIS-Raten um 30% mit fehlender KM-Anreicherung in knapp der Hälfte der Fälle (Wurdinger et al. 2001).

Vier Patientinnen mit okkultem DCIS in der MRT wiesen eine Ausdehnung des Tumors unter 5 mm auf. Bei den restlichen drei Patientinnen betrug die DCIS-Ausdehnung 15 mm, 25 mm sowie 45 mm. Bei den DCIS-Läsionen unter 5 mm kommen fehlende Angiogenese und eine wohl limitierte räumliche Auflösung als Ursache des fehlenden Enhancements in der MRT in Betracht. Bei dem 15 mm G3-DCIS konnte trotz qualitativ hochwertiger MRT (MR-Dichtetyp I, Artefaktstufe I) und *high-grade*-Differenzierung kein Enhancement nachgewiesen werden, sodass hier überraschenderweise von einer noch nicht ausreichend ausgebildeten Tumorangiogenese ausgegangen werden muss. Die weiteren Fälle von okkult gebliebenen Karzinomen größeren Ausmaßes betrafen ausschließlich *low-grade*-DCIS. Hier ist wohl definitiv von einer noch nicht stattgefundenen oder einer nur sehr gering ausgebildeten tumorbedingten Gefäßneubildung auszugehen, sodass eine Kontrastmittelanflutung in der Tumormatrix ausblieb. Dies deckt sich mit der gegenwärtig gängigen Lehrmeinung, wonach G1-DCIS-Läsionen aufgrund der fehlenden oder sehr geringen angiogenetischen Potenz in der MRT okkult bleiben können (Kuhl et al. 2007; Tozaki 2013; Yu et al. 2013).

Drei invasive Karzinome wurden in der Mamma-MRT nicht detektiert. Ein muzinöses Karzinom von 2 mm Ausdehnung war aufgrund des räumlichen Auflösungsvermögens

der MRT, die bei Schichtdicken von 2 mm eine zuverlässige Detektion von hypervaskularisierten Tumoren theoretisch ab 4 mm erlaubt, nicht nachweisbar. Im konkreten Fall muss ohnehin davon ausgegangen werden, dass es sich beim muzinösen Karzinom um einen Zufallsbefund im Rahmen der operativen Befundentfernung nach vakuumbioptischer Entfernung einer FEA handelte. Der Mikrokalk war in diesem Fall Leitschiene für die flache epitheliale Atypie und nicht für das muzinöse Karzinom.

Das muzinöse Karzinom hat ohnehin eine Sonderstellung in der MRT, da dieser Tumortyp durch eine ausgeprägte Schleimproduktion gekennzeichnet ist, innerhalb derer die Tumorzellen offensichtlich im Einzelfall über Diffusion ernährt werden, sodass gelegentlich kein KM-Enhancement nachweisbar ist. So gibt es Einzelfallbeschreibungen zum invasiv muzinösen Karzinom, in denen das komplette Fehlen einer Kontrastmittelaufnahme in der MRT belegt wird (Fischer et al. 1996). Im vorliegenden Fall eines in der MRT okkulten Mammakarzinoms muss die Hauptursache für die fehlende Detektion allerdings in erster Linie in der geringen Tumorgöße gesehen werden. Im Gegensatz dazu zeigen Studienergebnisse an einer kleineren Patientengruppe, dass Gallertkarzinome mit sehr variablem Enhancement - von fehlender bis zu sehr starker Kontrastmittelanreicherung - einhergehen können (Okafuji et al. 2006).

Die beiden weiteren invasiv duktales Karzinome, die in der MRT nicht detektiert wurden, wiesen ein Tumorstadium pT1a und pT1c auf. Die fehlende Nachweisbarkeit dieser Karzinome ist in einem Fall erklärbar durch limitierende Bewegungsartefakte (Artefaktstufe III) und im anderen Fall durch ein frühzeitig hohes parenchymales Enhancement (MR-Dichtetyp IV).

In den Vergleichsstudien der letzten Jahre wird sehr explizit auf die Bedeutung qualitativ hochwertiger und artefaktfreier MRT-Aufnahmen hingewiesen (Kuhl et al. 2010). Nur unter dieser Voraussetzung resultieren hohe Sensitivitäten von bis zu annähernd 100% für den Nachweis maligner Mammaprozesse (Oztekin und Kosar 2014). In diesem Zusammenhang belegt die Datenauswertung einer Studie aus 2014 die limitierte

Aussagekraft der MRT bei frühzeitig höhergradigem Parenchymenthancement insbesondere in Bezug auf die Tumorgröße (Baek et al. 2014).

In der vorliegenden Studie lässt sich ein positiver prädiktiver Wert der MRT von 76,4% nachweisen. Eine Studie von 2010 weist positive Vorhersagewerte von 48% nach (Kuhl et al. 2010), während Studiendaten über MX-BIRADS 4 Kategorien aus 2014 Werte von bis zu knapp 90% belegen (Jiang et al. 2014). In der präsentierten Studie betrug der negative prädiktive Wert 88,1%. Literaturangaben zeigen hierzu passend negative Vorhersagewerte zwischen 71%-90,5% (Bazzocchi et al. 2006; Jiang et al. 2014).

Im Rahmen der durchgeführten Vakuumbiopsien konnte in allen Fällen Mikrokalk in den entnommenen Biopsie-Zylindern nachgewiesen werden. Somit kann berechtigterweise von einer 100%igen Trefferquote der Vakuumbiopsie ausgegangen werden, sofern der Mikrokalk primär unter Interventionsbedingungen reproduzierbar ist. Dies wurde bereits in älteren Multicenterstudien belegt (Bernardi et al. 2012; Kettritz et al. 2004). Ungünstiger sehen die Ergebnisse zur Frage der Repräsentanz der entnommenen Gewebeareale aus. Im Rahmen der operativen Befundentfernung wurden nur knapp 87% der Histologien nach Vakuumbiopsie in der endgültigen Aufarbeitung bestätigt. Eine Studie mit insgesamt über 2800 Patientinnen belegt in diesem Zusammenhang ein Upgrade der vakuumbiopsischen Histologien nach operativer Gewebesicherung von 24% (Kettritz et al. 2004). Andere Autoren weisen auf eine Unterschätzung der Histologie durch die Vakuumbiopsie in 9% der Fälle hin (Tonegutti und Girardi 2008). Andere Literaturdaten mit einer Studiengröße von über 900 Teilnehmerinnen zeigen mit 8,2% eine ähnliche Rate bei der perkutan-biopsischen Abklärung von Mikrokalk (Shah et al. 2003).

Mit Blick auf die Einschätzung nicht-invasiver versus invasiver Karzinome zeigt die präsentierte Studie, dass 12,5% der vakuumbiopsisch identifizierten DCIS-Läsionen postoperativ als invasiver Tumor eingeordnet wurden. Studiendaten aus 2015 weisen diesbezüglich sogar doppelt so hohe postoperative Raten auf (Atasoy et al. 2015). Letztendlich ist das Problem der im Einzelfall nicht repräsentativen Gewebeentnahme bei der stereotaktischen Vakuumbiopsie methodenimmanent, da die Zielsetzung der

Intervention der positive Kalknachweis im Biopsat sein muss. Bildgebend gibt es kaum oder keine Kriterien, die den Weg zur höherwertigen Histologie vor der Intervention weisen. Letztendlich ist die Stärke der Vakuumbiopsie im Rahmen der Abklärung von Mikroverkalkungen jedoch die sehr zuverlässige Differenzierung zwischen gut- und bösartigen Läsionen und damit die Entscheidung, ob ein Follow Up ratsam oder aber eine operative Befundentfernung anzustreben ist.

In der Zusammenschau der präsentierten Daten stellt sich nun die Frage, welchen Stellenwert die präinterventionelle Mamma-MRT bei Mikroverkalkungen der Kategorie BIRADS 4 und 5 einnimmt.

Unter der Voraussetzung, dass eine stereotaktische Vakuumbiopsie zur Abklärung mammographisch suspekter Mikroverkalkungen nur durchgeführt worden wäre, wenn auch die MRT hierzu korrespondierend einen auffälligen Befund aufgezeigt hätte, wären 42 der 52 bösartigen Tumoren korrekterweise bioptisch abgeklärt worden. Bei knapp 20% wäre der bösartige Tumor allerdings keiner histologischen Abklärung zugeführt worden. Histologisch beträfe dies 7 Frauen mit einem DCIS und 3 Frauen mit invasiven Karzinomen. Berücksichtigt man allerdings ausschließlich die MRT-Untersuchungen, die mit einer exzellenten Qualität einhergehen, so wäre bei 8 Patientinnen trotz malignem Tumor auf eine perkutan-bioptische Abklärung verzichtet worden. Dies beträfe wiederum die bereits erwähnten 7 Frauen mit DCIS sowie die Patientin mit dem muzinösen Mammakarzinom von 2 mm Durchmesser. Beide Patientinnen mit größeren invasiven Karzinomen (5 mm/13 mm Durchmesser) wären aufgrund der limitierenden MR-Bildqualität vakuumbioptisch abgeklärt worden.

Aufgrund eines fehlenden korrespondierenden Enhancements in der Mamma-MRT wäre bei gut 85% der Patientinnen mit gutartigem histologischem Befund auf eine Gewebentnahme verzichtet worden. Bei den restlichen 13 Frauen wäre auch aufgrund eines auffälligen MR-Befundes eine bioptische Abklärung indiziert gewesen, obwohl letztendlich ein gutartiger Befund resultierte. Aktuelle Literaturergebnisse zeigen übereinstimmend, dass die Mehrzahl der zuvor als BIRADS 4 klassifizierten Mammographien mittels MRT in MR-BIRADS-Kategorien 1, 2 oder 3 herabgestuft und

so eine Biopsie in bis zu 82% der Fälle verhindert werden kann (Li et al. 2014). In einer weiteren Studie mit insgesamt 340 Frauen wird sogar belegt, dass die MRT in über 90% der Fälle mammographisch indizierte Biopsien vermeiden kann, wobei in dieser Studie auch Herdbefunde und andere Auffälligkeiten subsummiert wurden (Strobel et al. 2015).

Die vor der stereotaktischen Vakuumbiopsie durchgeführte Mamma-MRT zeigte bei 4 Patientinnen zusätzliche Karzinome auf, die in der vorausgegangenen Diagnostik okkult waren und letztendlich ausschließlich in der MRT zur Darstellung kamen. Einer dieser Befunde fand sich kontralateral zum mammographischen kalkassozierten Befund, die restlichen 3 MR-Befunde lagen ipsilateral in einer deutlichen Entfernung zu den Verkalkungen im Mammogramm. Letztendlich führten alle diese Befunde zu einer Ausweitung der Diagnostik bzw. des therapeutischen Eingriffes. Bei dem kontralateral gelegenen Befund handelte es sich um ein G2-DCIS. In den drei anderen ipsilateral lokalisierten Fällen fanden sich ein G3-DCIS, ein IDC und ein ILC. In allen 4 Fällen mit histologischer Sicherung eines Karzinoms als Korrelat des zusätzlich in der MRT detektierten Befundes erwies sich dieser Befund im Vergleich zur Histologie der Mikroverkalkungen als prognosebestimmend.

Zusammenfassend bestätigt die präsentierte Studie, dass auch Jahrzehnte nach Einführung der Mammographie keine zuverlässigen Kriterien zur Charakterisierung von Mikroverkalkungen vorliegen. Letztendlich stützt sich die Einschätzung von mammographisch nachweisbarem Mikrokalk im Mammogramm weiterhin auf bildgebende Kriterien wie „Kalkmorphologie“ und „Verteilung“, auf die Frage des erstmaligen Nachweises von Kalk und insbesondere auf die persönliche Expertise des Untersuchers. Weiterhin muss davon ausgegangen werden, dass zur Erreichung einer hohen Sensitivität eine Rate an unnötigen perkutanen Biopsien in der Größenordnung um 60% in Kauf genommen werden muss.

Eine qualitativ hochwertige und hochauflösende Mamma-MRT erlaubt bei Vorliegen suspekter Mikroverkalkungen eine Reduktion unnötiger stereotaktischer Vakuumbiopsien in einer relevanten Größenordnung um 85%. Allerdings muss akzeptiert werden, dass bei einer entsprechenden Vorgehensweise nicht alle kalkassozierten

Karzinome zeitnah diagnostiziert und einer adäquaten Behandlung zugeführt werden. Dies beträfe etwa 15% der malignen Tumoren. Relativiert wird eine solche vordergründig nicht akzeptable Quote an nicht abgeklärten Karzinomen allerdings durch die Feststellung, dass offensichtlich ausnahmslos intraduktale oder extrem kleine invasive Tumoren (<3 mm) der frühzeitigen Diagnose entgehen würden. Es handelt sich hierbei also ohne Ausnahme um prognostisch sehr günstige Tumorstadien (DCIS, pT1a), deren Langzeitprognose auch bei Diagnosestellung zu einem späteren Zeitpunkt – z.B. 6 oder 12 Monate später – identisch und weiterhin sehr günstig wäre. Überlegungen zu einer entsprechenden Vorgehensweise setzen jedoch zwingend sowohl eine maximale Untersuchungsqualität der Mamma-MRT als auch das Fehlen von nennenswerten Bewegungsartefakten oder einer frühzeitigen starken parenchymalen Kontrastmittelanflutung voraus. Neben einer deutlichen Reduktion der Anzahl an unnötigen Vakuumbiopsien ergäben sich bei dieser Vorgehensweise in der Folge des zusätzlich durchgeführten MRT zudem prognoserelevante Karzinombefunde in knapp 3% der Fälle.

Im Gegensatz zu dem oben beschriebenen Konzept, dass eine deutliche Reduktion der Anzahl unnötiger minimal-invasiver bioptischer Eingriffe um den Preis einzelner erst zeitversetzt diagnostizierter DCIS-Tumoren ermöglicht, erscheint auch eine maximale Untersuchungsstrategie diskutabel. Denkbar wäre diesbezüglich eine Kombination aus präinterventioneller Mamma-MRT und obligater perkutan-bioptischer Abklärung der Mikroverkalkungen unabhängig vom magnetresonanztomographischen Befund. Innerhalb eines solchen Konzeptes gäbe es keine falsch negativen Befunde, da alle Auffälligkeiten in der Bildgebung abgeklärt würden. Dies beträfe zum einen die mammo-graphisch suspekten Mikroverkalkungen und zum anderen die in der MRT zusätzlich nachweisbaren Befunde. Dieses Konzept wäre hochsensitiv, relativ spezifisch und vergleichsweise kostenintensiv.

10 Zusammenfassung

Im Zeitraum von Mai 2003 bis Mai 2014 wurde bei 139 Patientinnen mit auffälligen Mikroverkalkungen der Kategorie BIRADS 4 oder 5 vor der histologischen Befundabklärung eine qualitativ hochwertige HR-Mamma-MRT durchgeführt. Histologisch fanden sich in diesem Kollektiv nach perkutaner stereotaktischer Vakuumbiopsie (n=137) 76 Befunde der histologischen Klassifikation B1 oder B2, 11 Befunde mit unklarem biologischen Potential (B3) und 50 maligne Befunde (B5a: DCIS=40, B5b: invasive Karzinome =10). 2 Patientinnen mit primär offener Biopsie wiesen ein peripheres Papillom sowie ein G2-DCIS auf.

Aufgrund der histologischen Befunde nach perkutaner Biopsie erfolgte bei 59 Patientinnen eine anschließende operative Befundentfernung. Die endgültigen Histologien ergaben 8 gutartige Befunde und 51 Malignome. Die Befunde der endgültigen postoperativen Histologie deckten sich hinsichtlich der Dignität mit denen der perkutanen Biopsie in 86,4%. In 13,6% kam es zu einem Upstaging (davon 1,7% invasiv statt gutartig; 8,5% invasiv statt intraduktal; Höherklassifikation des Gradings bei DCIS in 3,4%).

Unter Berücksichtigung der technisch und methodisch hochwertigen Untersuchungen bestätigte die Mamma-MRT 42 (80,8%) der malignen Tumoren (davon 69% der DCIS, 31% der invasiven Karzinome) (R+). 85,1% der letztendlich gutartigen Befunde wurden auch in der MRT korrekt als unauffällig eingestuft (R-). 19,2% der malignen Prozesse wurden fälschlicherweise als unauffällig klassifiziert (F-). Dies betraf 7 DCIS und 3 invasive Malignome, darunter ein 2 mm, ein 5 mm und ein 13 mm invasives Mammakarzinom. 14,9% der gutartigen Kalkbefunde wurde in der MRT als suspekt eingestuft (F+).

Innerhalb des ausgewerteten selektionierten Patientenkollektivs wies die Mammographie anhand des Kriteriums „suspekter Mikrokalk“ einen PPV von 37,4% auf. Für die Mamma-MRT ergeben sich folgende Daten: Sensitivität von 80,8%, Spezifität von 85,1%, ein PPV von 76,4% und ein NPV von 88,1%.

Die MRT erlaubt eine Reduktion der Quote unnötiger perkutaner oder primär offener Biopsien zur Abklärung von Mikrokalk ohne eine fassbare Verschlechterung der Langzeitüberlebensprognose. Allerdings sind prinzipiell falsch positive Befunde zu akzeptieren.

Die Kombination aus präinterventioneller oder präoperativer Mamma-MRT und obligater histologischer Befundabklärung stellt bei mammographisch nachweisbaren Mikroverkalkungen der Kategorie BIRADS 4 oder 5 ein Maximalkonzept dar, in dem alle malignen Befunde einer zeitnahen Abklärung zugeführt werden und in dem zusätzlich mammographisch bis dahin okkulte Karzinome in knapp 3% (4/139) aufgefunden werden.

11 Literaturverzeichnis

ACR BI-RADS Atlas: Breast imaging reporting and data system. 4th ed.; American College of Radiology, Reston 2003

ACR BI-RADS: Illustrierte Anleitung zur einheitlichen Befunderstellung von Mammographie, Mammasonographie, MR Mammographie: ACR BI-RADS Lexikon-Mammographie. 2. Auflage; Thieme Verlag, Stuttgart 2006

ACR BI-RADS Atlas: Breast imaging reporting and data system. 5th ed.; American College of Radiology, Reston 2013

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

Atasoy MM, Tasali N, Çubuk R, Narin B, Deveci U, Yener N, Çelik L (2015): Vacuum-assisted stereotactic biopsy for isolated BI-RADS 4 microcalcifications: evaluation with histopathology and midterm follow-up results. *Diagn Interv Radiol* 21, 22–27

Baek JE, Kim SH, Lee AW (2014): Background parenchymal enhancement in breast MRIs of breast cancer patients: impact on tumor size estimation. *Eur J Radiol* 83, 1356–1362

Baker R, Rogers KD, Shepherd N, Stone N (2010): New relationships between breast microcalcifications and cancer. *Br J Cancer* 103, 1034–1039

Baldwin P (2013): Breast calcification imaging. *Radiol Technol* 84, 383M-404M

Ballesio L, Di Pastena F, Gigli S, D'ambrosio I, Aceti A, Pontico M, Manganaro L, Porfiri LM, Tardioli S (2014): Non mass-like enhancement categories detected by breast MRI and histological findings. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 18, 910–917

Bassett LW (1992): Mammographic analysis of calcifications. *Radiol Clin North Am* 30, 93–105

Baum F: Stereotaktische Interventionen. In: Fischer U, Baum F (Hrsg.): Diagnostische Interventionen der Mamma. Thieme Verlag, Stuttgart u.a. 2008, 44–85

Baum F: Mammographie: Einsatz und Befundung. In: Fischer U, Baum F (Hrsg.): Mammadiagnostik für MTRA/RT; Edition Radiopraxis. Thieme Verlag, Stuttgart u.a. 2014, 123-135

Bazzocchi M, Zuiani C, Panizza P, Del Frate C, Soldano F, Isola M, Sardanelli F, Giuseppetti GM, Simonetti G, Lattanzio V et al. (2006): Contrast-enhanced breast MRI in patients with suspicious microcalcifications on mammography: results of a multicenter trial. *Am J Roentgenol* 186, 1723–1732

Berg WA, Arnoldus CL, Teferra E, Bhargavan M (2001): Biopsy of amorphous breast calcifications: pathologic outcome and yield at stereotactic biopsy. *Radiology* 221, 495–503

- Berg WA, Gutierrez L, NessAiver MS, Carter WB, Bhargavan M, Lewis RS, Ioffe OB (2004): Diagnostic accuracy of mammography, clinical examination, US, and MR imaging in preoperative assessment of breast cancer. *Radiology* 233, 830–849
- Bernardi D, Borsato G, Pellegrini M, Tuttobene P, Fanto' C, Valentini M, Aldovini D, Ciatto S (2012): On the diagnostic accuracy of stereotactic vacuum-assisted biopsy of nonpalpable breast abnormalities. Results in a consecutive series of 769 procedures performed at the Trento Department of Breast Diagnosis. *Tumori* 98, 113–118
- Böcker W: Mamma. In: Böcker W, Denk H, Heitz PU (Hrsg.): Pathologie. 3. Auflage; Urban und Fischer Verlag, München u.a. 2004, 979-1028
- Boecker W: Preneoplasia of the breast. A new conceptual approach to proliferative breast disease. Saunders Elsevier Verlag, München 2006
- Bun PAM: Verkalkungen. In: Dronkers DJ, Hendriks JHCL, Holland R, Rosenbusch G (Hrsg.): Radiologische Mammadiagnostik. Thieme Verlag, Stuttgart u.a. 1999, 202-212
- Burnside ES, Ochsner JE, Fowler KJ, Fine JP, Salkowski LR, Rubin DL, Sisney GA (2007): Use of microcalcification descriptors in BI-RADS 4th edition to stratify risk of malignancy. *Radiology* 242, 388–395
- Cao Y, Paner GP, Kahn LB, Rajan PB (2004): Noninvasive carcinoma of the breast: angiogenesis and cell proliferation. *Arch Pathol Lab Med* 128, 893–896
- Carney PA, Miglioretti DL, Yankaskas BC, Kerlikowske K, Rosenberg R, Rutter CM, Geller BM, Abraham LA, Taplin SH, Dignan M et al. (2003): Individual and combined effects of age, breast density, and hormone replacement therapy use on the accuracy of screening mammography. *Ann Intern Med* 138, 168–175
- Choudhery S, Lynch B, Sahoo S, Seiler SJ (2015): Features of non-mass enhancing lesions detected on 1.5 T breast MRI: A radiologic and pathologic analysis. *Breast Dis* 35, 13-17
- Cox RF, Morgan MP (2013): Microcalcifications in breast cancer: Lessons from physiological mineralization. *Bone* 53, 437–450
- Craft M, Bicknell AM, Hazan GJ, Flegg KM (2013): Microcalcifications Detected as an Abnormality on Screening Mammography: Outcomes and Followup over a Five-Year Period. *Int J Breast Cancer*, 458540
- Dershaw DD, Giess CS, McCormick B, Borgen P, Liberman L, Abramson AF, Morris E (1997): Patterns of mammographically detected calcifications after breast-conserving therapy associated with tumor recurrence. *Cancer* 79, 1355–1361
- Egan RL, McSweeney MB, Sewell CW (1980): Intramammary calcifications without an associated mass in benign and malignant diseases. *Radiology* 137, 1–7
- Fiaschetti V, Pistolesi CA, Perretta T, Cossu E, Arganini C, Salimbeni C, Scarano AL, Arduini S, Simonetti G (2011): 3-5 BI-RADs Microcalcifications: Correlation between MRI and Histological Findings. *ISRN Oncol* 2011, 643890
- Fischer U: Lehratlas der MR-Mammographie. Thieme Verlag, Stuttgart u.a. 2000

Fischer U: Was ist Mikrokalk? Vortrag, gehalten auf der Tagung des Konsensustreffens der Kursleiter in der Mammadiagnostik, Radiologisches Zentralinstitut am Hospital zum Heiligen Geist, Frankfurt am Main, am 05. Mai 2007

Fischer U: MR-gesteuerte Interventionen. In: Fischer U, Baum F (Hrsg.): Diagnostische Interventionen der Mamma. Thieme Verlag, Stuttgart u.a. 2008, 86-126

Fischer U: Lehratlas der MR-Mammographie. Hochauflösende Mamma-MRT. 2. Auflage; Thieme Verlag, Stuttgart 2010

Fischer U: Mamma-MRT: Einsatz und Befundung. In: Fischer U, Baum F (Hrsg.): Mammadiagnostik für MTRA/RT. Edition Radiopraxis. Thieme Verlag, Stuttgart u.a. 2014 a, 169-188

Fischer U: Mamma-MRT: Technik und Methodik. In: Fischer U, Baum F (Hrsg.): Mammadiagnostik für MTRA/RT. Edition Radiopraxis. Thieme Verlag, Stuttgart u.a. 2014 b, 159-168

Fischer U: Mamma-MRT: Mammographie: Einstelltechnik. In: Fischer U, Baum F (Hrsg.): Mammadiagnostik für MTRA/RT. Edition Radiopraxis. Thieme Verlag, Stuttgart u.a. 2014 c, 92-122

Fischer U, Helbich T: ACR BI-RADS®. Illustrierte Anleitung zur einheitlichen Befunderstellung von Mammographie, Mammasonographie, MR Mammographie: ACR BI-RADS Lexikon-Mammographie. 2. Auflage. Thieme Verlag, Stuttgart 2006

Fischer U, Luftner-Nagel S: Befunde in der Bildgebung. In: Fischer U, Baum F (Hrsg.): Mammadiagnostik für MTRA/RT. Edition Radiopraxis. Thieme Verlag, Stuttgart u.a. 2014, 126-198

Fischer U, Kopka L, Grabbe E (1996): Invasive mucinous carcinoma of the breast missed by contrast-enhancing MR imaging of the breast. *Eur Radiol* 6, 929–931

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

Fondrinier E, Lorimier G, Guerin-Boblet V, Bertrand AF, Mayras C, Dauver N (2002): Breast microcalcifications: multivariate analysis of radiologic and clinical factors for carcinoma. *World J Surg* 26, 290–296

Hayward L, Oeppen RS, Grima AV, Royle GT, Rubin CM, Cutress RI (2011): The influence of clinicopathological features on the predictive accuracy of conventional breast imaging in determining the extent of screen-detected high-grade pure ductal carcinoma in situ. *Ann R Coll Surg Engl* 93, 385–390

Helvie MA (2010): Digital mammography imaging: breast tomosynthesis and advanced applications. *Radiol Clin North Am* 48, 917–929

Hendriks JHCL, Dronkers DJ, Rosenbusch G: Anatomie. In: Radiologische Mammadiagnostik; hrsg. v. Dronkers DJ, Hendriks JHCL, Holland R, Rosenbusch G; Thieme Verlag, Stuttgart u.a. 1999, 6-14

Heywang SH, Hilbertz T, Beck R, Bauer WM, Eiermann W, Permanetter W (1990): Gd-DTPA enhanced MR imaging of the breast in patients with postoperative scarring and silicon implants. *J Comput Assist Tomogr* 14, 348–356

Heywang-Köbrunner SH, Schreer I, Bässler R: Bildgebende Mammadiagnostik. Untersuchungstechnik, Befundmuster und Differentialdiagnostik in Mammographie, Sonographie und Kernspintomographie. Referenz-Reihe radiologische Diagnostik. Thieme Verlag, Stuttgart 1996

Heywang-Köbrunner SH, Bässler R, Schreer I: Bildgebende Mammadiagnostik. Untersuchungstechnik, Befundmuster, Differenzialdiagnose und Interventionen. Referenz-Reihe Radiologie. 2. Auflage. Thieme Verlag, Stuttgart 2003

Hoeffken W, Lanyi M: Röntgenuntersuchung der Brust: Technik, Diagnostik, Differentialdiagnose, Ergebnisse. Thieme Verlag, Stuttgart 1973

Houserkova D, Prasad SN, Svach I, Kucerova L, Duskova M, Bucil J, Sisola I, Zlamalova N, Svebisova H (2008): The value of dynamic contrast enhanced breast MRI in mammographically detected BI-RADS 5 microcalcifications. Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub 152, 107–115

Husmann G: Krebs in Deutschland. 2005/2006; Häufigkeiten und Trends; eine gemeinsame Veröffentlichung des Robert Koch-Instituts und der Gesellschaft der Epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V., 7. Ausgabe. Robert-Koch-Institut, GEKID, Berlin 2010

Jiang Y, Lou J, Wang S, Zhao Y, Wang C, Wang D (2014): Evaluation of the role of dynamic contrast-enhanced MR imaging for patients with BI-RADS 3-4 microcalcifications. PloS One 9, e99669

Kaiser WA: MR mammography (MRM). Springer-Verlag, Berlin 1993

Kampmann-Küster I: Zuverlässigkeit bildgebender Verfahren in der Früherkennung des Mammakarzinoms. Med. Diss. Göttingen 2012

Kettritz U, Rotter K, Schreer I, Murauer M, Schulz-Wendtland R, Peter D, Heywang-Köbrunner SH (2004): Stereotactic vacuum-assisted breast biopsy in 2874 patients: a multicenter study. Cancer 100, 245–251

Kikuchi M, Tanino H, Kosaka Y, Sengoku N, Yamashita K, Minatani N, Kikuchi M, Tanino H, Kosaka Y, Sengoku N et al. (2014): Usefulness of MRI of microcalcification lesions to determine the indication for stereotactic mammotome biopsy. Anticancer Res 34, 6749–6753

Kopans DB: Breast imaging. 2nd ed.; Lippincott Williams & Wilkins Verlag, Philadelphia 1998

Kuhl CK (2006): MR Imaging for Surveillance of women at high familial risk for breast cancer. Magn Reson Imaging Clin N Am 14, 391-402

Kuhl CK (2007): Current status of breast MR imaging. Part 2. Clinical applications. Radiology 244, 672–691

Kuhl CK, Schrading S, Bieling H, Wardelmann E, Leutner C, Koenig R,; Kuhn W, Schild H (2007): MRI for diagnosis of pure ductal carcinoma in situ: a prospective observational study. Lancet 370, 485–492

Kuhl CK, Weigel S, Schrading S, Arand B, Bieling H, König R, Tombach B, Leutner C, Rieber-Brambs A, Nordhoff D et al. (2010): Prospective multicenter cohort study to

refine management recommendations for women at elevated familial risk of breast cancer: the EVA trial. *J Clin Oncol* 28, 1450–1457

Lalonde L, David J, Trop I, (2005): Magnetic resonance imaging of the breast: current indications. *Can Assoc Radiol J* 56, 301–308

Lanyi M: Diagnostik und Differentialdiagnostik der Mammaverkalkungen. Springer-Verlag, Berlin u.a. 1986

Leborgne R (1951): Diagnosis of tumors of the breast by simple roentgenography; calcifications in carcinomas. *Am J Roentgenol Radium Ther* 65, 1–11

Lee KE, Kim HH, Shin HJ, Cha JH (2013): Stereotactic biopsy of the breast using a decubitus table: comparison of histologic underestimation rates between 11- and 8-gauge vacuum-assisted breast biopsy. *Springerplus* 2, 551

Lehman CD, Gatsonis C, Kuhl CK, Hendrick RE, Pisano ED, Hanna L, Peacock S, Smazal SF, Maki DD, Julian TB et al. (2007): MRI evaluation of the contralateral breast in women with recently diagnosed breast cancer. *N Engl J Med* 356, 1295–1303

Li E, Li J, Song Y, Xue M, Zhou C (2014): A Comparative Study of the Diagnostic Value of Contrast-Enhanced Breast MR Imaging and Mammography on Patients with BI-RADS 3-5 Microcalcifications. *PloS one* 9, e111217

Lieberman L, Morris EA, Dershaw DD, Abramson AF, Tan LK (2003): Ductal enhancement on MR imaging of the breast. *Am J Roentgenol* 181, 519–525

Morgan MP, Cooke MM, McCarthy GM (2005): Microcalcifications associated with breast cancer: an epiphenomenon or biologically significant feature of selected tumors? *J Mammary Gland Biol Neoplasia* 10, 181–187

Morris EA (2002): Breast cancer imaging with MRI. *Radiol Clin North Am* 40, 443–466

Müller-Schimpfle M (2008): Konsensustreffen der Kursleiter in der Mammadiagnostik am 5.5.2007 in Frankfurt am Main--Thema: Mikrokalk. *Fortschr Röntgenstr* 180, 66–68

Müller-Schimpfle M, Wersebe A, Xydeas T, Fischmann A, Vogel U, Fersis N, Claussen CD, Siegmann K (2005): Microcalcifications of the breast: how does radiologic classification correlate with histology? *Acta Radiol* 46, 774–781

Mushlin AI, Kouides RW, Shapiro DE (1998): Estimating the accuracy of screening mammography: a meta-analysis. *Am J Prev Med* 14, 143–153

Neubauer H, Li M, Kuehne-Heid R, Schneider A, Kaiser WA (2003): High grade and non-high grade ductal carcinoma in situ on dynamic MR mammography: characteristic findings for signal increase and morphological pattern of enhancement. *Br J Radiol* 76, 3–12

Obdeijn IMA, Loo CE, Rijnsburger AJ, Wasser MNJM, Bergers E, Kok T, Klijn JGM, Boetes C (2010): Assessment of false-negative cases of breast MR imaging in women with a familial or genetic predisposition. *Breast cancer Res Treat* 119, 399–407

O'Flynn EAM, Morel JC, Gonzalez J, Dutt N, Evans D, Wasan R, Michell MJ (2009): Prediction of the presence of invasive disease from the measurement of extent of malignant microcalcification on mammography and ductal carcinoma in situ grade at core biopsy. *Clin Radiol* 64, 178–183

Okafuji T, Yabuuchi H, Sakai S, Soeda H, Matsuo Y, Inoue T, Hatakenaka M, Takahashi N, Kuroki S, Tokunaga E et al. (2006): MR imaging features of pure mucinous carcinoma of the breast. *Eur J Radiol* 60, 405–413

Orel SG, Schnall MD (2001): MR imaging of the breast for the detection, diagnosis, and staging of breast cancer. *Radiology* 220, 13–30

Orel SG, Kay N, Reynolds C, Sullivan DC (1999): BI-RADS categorization as a predictor of malignancy. *Radiology* 211, 845–850

Oztekin PS, Kosar PN (2014): Magnetic Resonance Imaging of the Breast as a Problem-solving Method: To Be or Not to Be? *Breast J* 20, 622–631

Perry N, Broeders M, Wolf C, Törnberg S, Holland R, Karsa L (2008): European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis. 4th ed.; summary document. *Ann Oncol* 19, 614–622

Pisano ED, Gatsonis CA, Yaffe MJ, Hendrick RE, Tosteson ANA, Fryback DG, Bassett LW, Baum JK, Conant EF, Jong RA et al. (2005): American College of Radiology Imaging Network digital mammographic imaging screening trial: objectives and methodology. *Radiology* 236, 404–412

Rijken H: Ausführung der Mammographie. In: Dronkers DJ, Hendriks JHCL, Holland R, Rosenbusch G (Hrsg.): *Radiologische Mammadiagnostik*. Thieme Verlag, Stuttgart u.a. 1999, 97-123

Rüschoff J: Pathologie benigner und maligner Brustveränderungen. In: Fischer U, Baum F (Hrsg.): *Diagnostik und Therapie des Mammakarzinoms*. Thieme Verlag, Stuttgart u.a. 2014, 23-45

S3-Leitlinie (2008): Stufe-3-Leitlinie Brustkrebs-Früherkennung in Deutschland. W. Zuckschwerdt Verlag, München

S3-Leitlinie (2012): Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, Langversion 3.0. W. Zuckschwerdt Verlag, München

Sardanelli F, Podo F, Santoro F, Manoukian S, Bergonzi S, Trecate G, Vergnaghi D, Federico M, Cortesi L, Corcione S et al. (2011): Multicenter surveillance of women at high genetic breast cancer risk using mammography, ultrasonography, and contrast-enhanced magnetic resonance imaging (the high breast cancer risk italian 1 study): final results. *Invest Radiol* 46, 94–105

Schelfout K, van Goethem M, Kersschot E, Colpaert C, Schelfhout AM, Leyman P, Verslegers I, Biltjes I, Van Den Haute J, Gillardin JP et al. (2004): Contrast-enhanced MR imaging of breast lesions and effect on treatment. *Eur J Surg Oncol* 30, 501–507

Schnall MD, Blume J, Bluemke DA, DeAngelis GA, DeBruhl N, Harms S, Heywang-Kobrunner SH, Hylton N, Kuhl CK, Pisano ED et al. (2006): Diagnostic architectural and dynamic features at breast MR imaging: multicenter study. *Radiology* 238, 42–53

Schwartz GF, Feig SA, Rosenberg AL, Patchefsky AS, Schwartz AB (1984): Staging and treatment of clinically occult breast cancer. *Cancer* 53, 1379-1384

Shah VI, Raju U, Chitale D, Deshpande V, Gregory N, Strand V (2003): False-negative core needle biopsies of the breast: an analysis of clinical, radiologic, and pathologic findings in 27 consecutive cases of missed breast cancer. *Cancer* 97, 1824–1831

- Sloane JP, Ellman R, Anderson TJ, Brown CL, Coyne J, Dallimore NS, Davies JD, Eakins D, Ellis IO, Elston CW (1994): Consistency of histopathological reporting of breast lesions detected by screening: findings of the U.K. National External Quality Assessment (EQA) Scheme. U. K. National Coordinating Group for Breast Screening Pathology. *Eur J Cancer* 30A, 1414–1419
- Soares F, Janela F, Pereira M, Seabra J, Freire MM (2013): 3D lacunarity in multifractal analysis of breast tumor lesions in dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *IEEE Trans Image Process* 22, 4422–4435
- Sprague BL, Gangnon RE, Burt V, Trentham-Dietz A, Hampton JM, Wellman RD, Kerlikowske K, Miglioretti DL (2014): Prevalence of mammographically dense breasts in the United States. *J Natl Cancer Inst* 106, 255–265
- Stegner HE, Pape C (1972): Beitrag zur Feinstruktur der sog. Mikrokalzifikation in Mammatumoren. *Zentralbl Allg Pathol* 115, 106–112
- Stelling CB (1995): MR imaging of the breast for cancer evaluation. Current status and future directions. *Radiol Clin North Am* 33, 1187–1204
- Stöblen F, Landt S, Königer A, Hecktor J, Kimmig R, Kümmel S (2009): Nachweis von Mikrokalk durch hochauflösende B-Mode-Sonographie bei BI-RADS-4a-Patientinnen. *Gynakol Geburtshilfliche Rundsch* 49, 292–298
- Strobel K, Schrading S, Hansen NL, Barabasch A, Kuhl CK (2015): Assessment of BI-RADS Category 4 Lesions Detected with Screening Mammography and Screening US: Utility of MR Imaging. *Radiology* 274, 343–351
- Tannaphai P, Trimboli RM, Carbonaro LA, Viganò S, Di Leo G, Sardanelli F (2012): Washout of mass-like benign breast lesions at dynamic magnetic resonance imaging. *J Comput Assist Tomogr* 36, 301–305
- Tonegutti M, Girardi V (2008): Stereotactic vacuum-assisted breast biopsy in 268 nonpalpable lesions. *Radiol Med* 113, 65–75
- Tozaki M (2013): BI-RADS-MRI terminology and evaluation of intraductal carcinoma and ductal carcinoma in situ. *Breast cancer* 20, 13–20
- Weinstein SP, Orel SG, Heller R, Reynolds C, Czerniecki B, Solin LJ, Schnall M (2001): MR imaging of the breast in patients with invasive lobular carcinoma. *Am J Roentgenol* 176, 399–406
- Wurdinger S, Kamprath S, Eschrich D, Schneider A, Kaiser WA (2001): False-negative findings of malignant breast lesions on preoperative magnetic resonance mammography. *Breast* 10, 131–139
- Wysolmerski J (2005): Calcium handling by the lactating breast and its relationship to calcium-related complications of breast cancer. *J Mammary Gland Biol Neoplasia* 10, 101–103
- Yang WT, Tse GMK (2004): Sonographic, mammographic, and histopathologic correlation of symptomatic ductal carcinoma in situ. *Am J Roentgenol* 182, 101–110
- Yu QX, Chen XS, Wu JY, Han BS, He JR, Zhu L, Chen WG, Li YF, Tan L, Chai WM et al. (2013): MRI outstands mammogram in sensitivity of breast ductal carcinoma in situ: an analysis of 122 cases. *Zhonghua Wai Ke Za Zhi* 51, 26–29

Zonderland HM: Ultraschall. In: Dronkers DJ, Hendriks JHCL, Holland R, Rosenbusch G (Hrsg.): Radiologische Mammadiagnostik. Thieme Verlag, Stuttgart u.a. 1999, 152-172

12 Anhang

12.1 Einzelfallbeschreibung falsch negativer MR-Befunde

Fall 1 (Bezugsnummer 367)

58-jährige Patientin, die sich im Rahmen der Brustkrebs-Früherkennung im Jahr 2008 vorstellte. Sie wies ein eher inhomogen dichtes Brustdrüsengewebe vom MX-Dichtetyp Grad III auf. In der Mammographie war rechtsseitig auffälliger Mikrokalk neu aufgetreten. In linearer Anordnung traten sechs bis zehn Kalkpartikel mit pleomorpher Struktur mit einer Größe von 360 μm^3 in Erscheinung. Anhand dieser Kriterien wurde der Mammographie-Befund der Kategorie MX-BIRADS 4 zugeordnet. In der Magnetresonanztomographie ließ sich eine MR-Dichte Typ I ohne Bewegungsartefakte verifizieren. Eine Kontrastmittelmehranreicherung kam nicht zur Darstellung, sodass diese Aufnahme als MR-BIRADS 1 klassifiziert wurde. In der Präparateradiographie der Zylinder zeigte sich ein Kalkanteil von 20%. Histologisch wurde ein duktales In-situ-Karzinom eines geringen Differenzierungsgrades (G3) mit c-ERB-positivem Hormonstatus und einer Größe von 15 mm gesichert.

Fall 2 (Bezugsnummer 2289)

44-jährige Patientin, Früherkennungs-Screening im Jahr 2014, die in der Untersuchung mit neu in Erscheinung tretenden suspekten Mikroverkalkungen auffiel. Diese nahmen ein Volumen von 16 mm^3 ein, waren pleomorph und in sechs bis 10 Partikeln linear positioniert. Zudem besaß diese Frau mit einem MX-Dichtetyp Grad IV ein extrem dichtes Brustparenchym. Ihr Befund wurde in die höchstmögliche MX-BIRADS-Kategorie, Stufe 5, eingeordnet. In der MRT wurde ein MR-Dichtetyp Grad I ohne Artefaktveränderungen und ohne KM-Enhancement nachgewiesen. Unter Berücksichtigung der Befundungskriterien der MRT konnte dieser Befund der MR-BIRADS-Kategorie 1 zugeordnet werden. Sechs bis zehn Zylinder wurden im Rahmen der Vakuumbiopsie entnommen, ein positiver Kalknachweis gelang in 25% der Fälle. Histopathologisch konnte ein DCIS G2 mit positivem Östrogen- und Progesteronrezeptorstatus identifiziert werden. Die Tumorgöße lag bei einem Durchmesser von 5 mm.

Fall 3 (Bezugsnummer 5812)

Es handelt sich um eine 54 Jahre alte Patientin, die sich 2006 im Rahmen des Nachsorgeprogramms mit einem Befund der MX-BIRADS-Kategorie 4 vorstellte. Auffallend waren über zehn neu entwickelte Mikrokalzifikationen im Bereich der linken Mamma, die in gruppierter Form mit amorphem Charakter und einem Kalkausmaß von 27 mm^3 zur Darstellung kamen. Weiterhin war sowohl in der Mammographie als auch in der Magnetresonanztomographie ein Dichtetyp Grad II sichtbar. Störungsartefakte lagen in den MRT-Aufnahmen nicht vor. In der Kontrastmitteluntersuchung präsentierte sich ein positives fokales Enhancement mit einer Größe von 4 mm und einem Volumen von 64 mm^3 . Dahingehend wurde der Befund der MR-BIRADS-Kategorie 3 zugeordnet. Anstelle einer Vakuumbiopsie wurde eine primär diagnostische Exzision mit Nachweis eines duktales In-situ-Karzinoms mäßiger Differenzierung (G2) mit positivem Östrogen- und Progesteron-Hormonstatus durchgeführt. Das Malignom wies eine Größe von 3 mm auf.

Fall 4 (Bezugsnummer 7821)

Die 73-jährige Patientin stellte sich 2008 zur Früherkennung von Brustkrebs mit linksseitig neu aufgefallenen pleomorphen Mikrokalkansammlungen vor. Die Kalkausdehnung von 500 mm^3 wurde von gruppiert angeordneten Partikeln mit einer Anzahl von 6-10 Teilchen charakterisiert. Der Mammographie wurde ein MX-Dichtetyp Grad IV und eine MX-BIRADS-Kategorie 4 zugeordnet. Hinsichtlich des MR-Dichtegrades (Typ I) und der Bewegungsartefakte (Stufe I) lagen gute Voraussetzungen zur Auswertung der Magnetresonanztomographien vor. Eine Mehranreicherung des Kontrastmittels im MRT war nicht zu beobachten, der Befund wurde in die Kategorie MR-BIRADS 2 eingestuft. Der Kalknachweis in den Zylindern der VB gelang in 50% der Fälle. In der Stanzbiopsie wurde ein DCIS G1 gesichert, postoperativ wurde dieser Befund in ein DCIS G2 hochgestuft. Sowohl der Östrogen- als auch der Progesteron-Status waren positiv. Das Größenausmaß des Tumors beschränkte sich auf 3 mm.

Fall 5 (Bezugsnummer 8186)

Die 49-jährige Patientin wurde 2007 im Mammographie-Screening mit suspekten Mikroverkalkungen im Bereich der linken Mamma auffällig. Über zehn pleomorphe Kalkpartikel waren in einem Volumen von 225 mm³ gruppiert angeordnet. Ihr Befund wurde als MX-BIRADS 5 klassifiziert. Aufgrund einer sehr stark ausgeprägten Dichte des Brustparenchyms in der Mammographie und diffusem KM-Enhancement in der MRT wurde sowohl der MX-Dichtetyp als auch der MR-Dichtetyp der Kategorie IV zugeordnet. Eine Mehranreicherung in Form einer Läsion konnte trotz artefaktloser MR-Bildgebung nicht identifiziert werden. Der Befund der Patientin wurde in die Kategorie MR-BIRADS 2 eingeteilt. In der Vakuumbiopsie wurden über zwölf Zylinder mit insgesamt 40% positivem Kalkanteil entnommen. Histopathologisch wurde in der VB und im Operationspräparat nach Quadrantektomie ein invasiv duktales Karzinom verifiziert. Diesbezüglich lag ein pT1c-Stadium ohne Lymphknotenbefall in der Klassifikation des Primärtumors vor. Das Karzinom wies eine Größe von 13 mm auf und besaß einen Östrogen- und Progesteron-positiven Hormonstatus.

Fall 6 (Bezugsnummer 11461)

2008 wurde eine 52-jährige Frau mit einem rechtsseitig gelegenen auffälligen Rundherdbefund in sehr dichtem Brustdrüsengewebe in der Ultraschalluntersuchung vorstellig. Die Mammographie (MX-BIRADS 4) zeigte sechs bis zehn suspekt aussehende, gruppierte Mikrokalzifikate in pleomorpher Form mit einer Größenausdehnung von 100 mm³. In der MRT-Untersuchung mit einem MR-Dichtetyp der Kategorie II ohne Bewegungsartefakte (Artefaktstufe I) war kein KM-Enhancement nachweisbar, sodass dem Befund die Kategorie MR-BIRADS 2 zugeordnet werden konnte. In den nachfolgenden 12 Stanzzyclindern mit 50%-kalkhaltigem Anteil wurde histologisch ein duktales In-situ-Karzinom mäßigen Differenzierungsgrades (G2) verifiziert. Das Ergebnis bestätigte sich in der Untersuchung des OP-Präparates. Außerdem ließen sich Rezeptoren für Östrogen, Progesteron und eine c-ERB-B2-Onkogen-Amplifikation nachweisen. In brusterhaltender Therapie konnte der 4 mm große Tumor entfernt werden.

Fall 7 (Bezugsnummer 12448)

In diesem Fall handelt es sich um eine 39-jährige Patientin, MX-Dichtetyt IV, die sich zur Früherkennung im Diagnostischen Brustzentrum Göttingen vorstellte. Linksseitig fiel gruppiert angeordneter amorpher Mikrokalk mit einer Größe von 112 mm³ mit über zehn Partikeln auf. In Zusammenschau der Kalkanalyse wurde der Befund in MX-BIRADS-Kategorie 4 eingestuft. In der Magnetresonanztomographie mit MR-Dichtetyt I und Artefaktstufe I wurde keine Kontrastmittel-Mehranreicherung sichtbar. Diesbezüglich erfolgte die Einstufung in einen gutartigen MRT-Befund (MR-BIRADS 2). In über 12 Zylindern der Vakuumbiopsie waren 14% kalkhaltig. Nach Segmentektomie erfolgte die Diagnose eines 25 mm großen DCIS G1 mit positivem Rezeptorstatus für Östrogen und Progesteron.

Fall 8 (Bezugsnummer 12674)

Die 62-jährige Patientin wurde 2009 im Mammographie-Screening mit neu aufgetretenen Mikroverkalkungen in der rechten Mamma auffällig. Es fanden sich in sehr dichtem Brustdrüsengewebe über zehn monomorphe Kalkpartikel in gruppierter Formation mit einem Volumen von 48 mm³. Anhand der Beurteilungskriterien des MX-BIRADS-Lexikons wurde der Mammographie-Befund der Kategorie MX-BIRADS 4 zugeordnet. Magnetresonanztomographisch zeigte sich bei ausgeprägten Bewegungs- und Subtraktionsartefakten (Artefaktstufe III) ein MR-Dichtetyt Grad I ohne KM-Enhancement in der MR-BIRADS-Kategorie 2. Nach Entnahme von zwölf Zylindern mit 50% positivem Kalkanteil wurde eine Quadrantektomie durchgeführt. Histologisch ließ sich ein invasiv duktal wachsendes Karzinom der Klassifikation pT1a nachweisen. Zudem wurde der 5 mm große Tumor immunhistochemisch durch positive Östrogen- und Progesteronrezeptoren charakterisiert. Zusätzlich wurde die Diagnose eines rechtsseitig gelegenen invasiv lobulären Karzinoms gestellt, das nur in der MRT nachweisbar war.

Fall 9 (Bezugsnummer 13921)

In 2009 im Rahmen der Brustkrebs-Früherkennung vorstellig gewordene 50-jährige Patientin mit suspektem Mikrokalk der Kategorie MX-BIRADS 4 in der linken Mamma. Die Verkalkungen waren neu in Erscheinung getreten und präsentierten sich in über zehn Kalkteilchen in pleomorpher Form. Es zeigte sich in einem MX-Dichtetyp Grad III mit einem Volumen von 864 mm³ linear angeordneter Mikrokalk. In der Magnetresonanztomographie stellte sich ein Dichtetyp Grad I ohne Artefakte oder Kontrastmittel-Mehranreicherungen dar. Die vakuumbioptisch mehr als zwölf entnommenen Zylinder wiesen einen positiven Kalkgehalt von 10% nach. Vakuumbioptisch wurde eine B3-Läsion in Form einer atypischen duktaalen Hyperplasie verifiziert. Nach Tumorektomie wurde nach Aufarbeitung des Operationspräparates histologisch die Diagnose eines mäßig differenzierten muzinösen Karzinoms gestellt. Die Einteilung des 2 mm großen Primärtumors erfolgte in Stadium pT1a mit positivem Östrogen- und Progesteron-Rezeptorstatus ohne nachweisbare Lymphknoteninfiltration.

Fall 10 (Bezugsnummer 14340)

Die 53-jährige Patientin wurde 2009 mit blutiger Sekretion aus der rechten Mamille symptomatisch. Die Mammographie zeigte in einer Ausdehnung von 6664 mm³ auffällig segmental positionierte pleomorphe Mikrokalkansammlungen in über zehn verschiedenen Kalkpartikeln. Die Dichte des Brustdrüsenparenchyms wurde in die höchstmögliche Kategorie (MX-Dichtetyp IV) eingestuft, die Gesamtwertung der Mammographie in MX-BIRADS 4. In der MRT ließ sich ein MR-Dichtetyp II ohne Störungsartefakte (Stufe I) oder Mehranreicherungssequenzen klassifizieren. Schließlich resultierte aus der Gesamtbeurteilung der Magnetresonanztomographie die MR-BIRADS-Kategorie 2. In der Vakuumbiopsie wurden über zehn Zylinder, die in 42% mit positivem Kalkgehalt assoziiert waren, entnommen. Das Ergebnis ergab ein duktales In-situ-Karzinom mit gutem Differenzierungsgrad (G1). Dieses wurde im histopathologischen OP-Befund nach Tumorektomie bestätigt. Das Karzinom wies eine Größe von 45 mm auf. Angaben zum Hormonstatus sind in diesem Fall nicht bekannt.

12.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: BIRADS-Kategorisierung für Mammographien gemäß ACR	15
Tabelle 2: Definition des Dichtetyps in der Mammographie 2006	16
Tabelle 3: Aussagekraft der Mammographie in Abhängigkeit vom Dichtetyp	17
Tabelle 4: MR-Dichtetypen mit jeweiliger Aussagekraft der Mamma-MRT	18
Tabelle 5: Mamma-MRT: Artefaktstufen I – IV	19
Tabelle 6: Befunde in der MR-Mammographie	20
Tabelle 7: Göttingen-Score für Herdbefunde in der Mamma-MRT	21
Tabelle 8: Gesamtpunktzahl nach Göttingen-Score für Herdbefunde und Zuordnung zur MR-BIRADS-Kategorie	21
Tabelle 9: MR-BIRADS-Kategorisierung	25
Tabelle 10: B-Kategorien der pathologischen Ergebnisse minimal invasiver Biopsien	31
Tabelle 11: Vakuumbiopsie-Histologie vs. OP-Histologie	59
Tabelle 12: Gegenüberstellung von Mikrokalk-Volumen (in mm ³) und Dignität	65
Tabelle 13: Typen des Enhancements in der MRT in Abhängigkeit von der Histologie	69
Tabelle 14: Stellenwert von MX und MRT bei Frauen mit suspekten Mikroverkalkungen im Mammogramm	74
Tabelle 15: Zusatzbefund in der MRT im Vergleich zum kalkassoziierten MR-Vorbefund	74
Tabelle 16: Tabellarische Kasuistik der falsch negativen Befunde in der MRT	76

12.3 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Mikrokalzifikationen: Einteilung nach Verteilungsmuster und Morphologie.....	15
Abbildung 2: Dynamische Auswertekriterien in der KM-gestützten Mamma-MRT.....	22
Abbildung 3: Altersverteilung des Gesamtkollektivs.....	43
Abbildung 4: Vorstellungsgrund für die bildgebende Diagnostik	44
Abbildung 5: Kalkpartikelanzahl.....	45
Abbildung 6: Kalkanordnung	46
Abbildung 7: Kalkmorphologie	47
Abbildung 8: Volumina der Kalkausdehnung	48
Abbildung 9: Dichtetyp-Klassifikation in der Mammographie gemäß ACR	49
Abbildung 10: MR-Dichtetypen gemäß ACR.....	50
Abbildung 11: MR-Artefaktstufen.....	51
Abbildung 12: MR-Enhancement mit Enhancement-Typeinteilung	52
Abbildung 13: KM-Enhancement-Volumina in der MRT in mm ³	53
Abbildung 14: MR-BIRADS-Kategorien	54
Abbildung 15: Vakuumbiopsie-Zylinderanzahl	55
Abbildung 16 Vakuumbiopsie-Histologie	57
Abbildung 17: Tumorstadien der endgültigen Histologie	61
Abbildung 18: Mikrokalkpartikelanzahl in Abhängigkeit von ihrer endgültigen Histologie	62
Abbildung 19: Kalkanordnung dignitätsbezogen.....	63
Abbildung 20: Kalkmorphologie dignitätsbezogen	64
Abbildung 21: MX-Dichtetyp in Abhängigkeit von der endgültigen Histologie.....	66
Abbildung 22: MR-Dichtetyp in Abhängigkeit von der endgültigen Histologie	67
Abbildung 23: Positives MR-Kontrastmittel-Enhancement in Abhängigkeit von der endgültigen Histologie.....	68
Abbildung 24: Volumina der KM-anreichernden Läsionen in der MRT in Abhängigkeit von der Histologie.....	70
Abbildung 25: Histologie falsch positiver Befunde in der MRT in ihrer Häufigkeit.....	71
Abbildung 26: Histologie falsch negativer Befunde in der MRT in ihrer Häufigkeit	72
Abbildung 27: MX-BIRADS-Kategorie 4 und 5 in Abhängigkeit von der endgültigen Histologie .	73

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Uwe Fischer. Ich möchte mich bei ihm für die freundliche Anregung zu diesem hochinteressanten Thema und die Bereitstellung des Arbeitsplatzes herzlich bedanken. Von Beginn an begegnete er mir mit einer sympathischen und warmherzigen Art, welche die Promotion über den gesamten Zeitraum begleitete. Jederzeit stand er mir bei der Planung, Durchführung und Auswertung der vorliegenden Arbeit mit professionellen Ideen und kompetenten Ratschlägen zur Seite. Von ganzem Herzen vielen Dank für die vielen konstruktiven Gespräche und sein herausragendes Engagement.

Bedanken möchte ich mich auch bei dem Praxisteam des Diagnostischen Brustzentrums Göttingen für die freundschaftliche Aufnahme und die tatkräftige Unterstützung in jeglichen Fragestellungen. Besonderer Dank gilt dabei Frau Jutta Rüschoff und Frau Jeanette Rheinländer.

Für die Bereitstellung der Informationen zur histopathologischen Aufarbeitung der Biopsien möchte ich mich bei Herrn Dr. med. P. Middel bedanken.

Ein ganz besonderer Dank für seine großzügige Hilfsbereitschaft geht an Herrn Dr. phil. Sebastian Fischer. In unermüdlicher Weise unterstützte er mich in der Anwendung der Statistikprogramme und half aufkommende computertechnische Hindernisse federleicht zu überwinden.

Die Möglichkeit zu haben, seinen Traum verwirklichen zu können, dafür danke ich meinen Eltern, insbesondere meiner Mutter, Gudrun Reiß-Kruppas. Besonderen Dank dafür, dass Sie immer bereit ist, alles Erdenkliche für ihre Kinder zu geben und an sie glaubt. Auf diese Art und Weise nehmen meine Familie, mein Freund und meine Freunde in jeglicher Hinsicht eine herausragende Stellung ein. Während der Anfertigung meiner Doktorarbeit standen mir alle, besonders meine Schwester, liebevoll zur Seite, hielten mir in schwierigen Situationen den Rücken frei, begegneten mir immer wieder mit Geduld und neuer Inspiration. Außerdem möchte ich mich bei Herrn Hansfried Beyer bedanken. Er stellte mir nicht nur sein Büro zur Verfügung, sondern begleitete mich auch mit seiner Lebenserfahrung während der Fertigstellung meiner Dissertation. Abschließend möchte ich mich bei meinem Großvater, Herrn Hermann Reiß, von ganzem Herzen danken, er war mein größter Kritiker, Anreger und Motivator zugleich.