

Aus dem Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie

(Prof. Dr. med. J. Lotz)

der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen

**Nachweis von Mikrokalk mittels
cone-beam Computertomographie
(CBCT) der weiblichen Brust im
Vergleich zum Standardverfahren der
digitalen Mammographie**

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades

der Medizinischen Fakultät der

Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von

Viktorija Andrijevska

aus

Vilnius

Göttingen 2023

Dekan: Prof. Dr. med. W. Brück

Betreuungsausschuss

Betreuerin: PD Dr. med. S. Wienbeck

Ko-Betreuerin: Prof. Dr. med. C. Unterberg-Buchwald

Prüfungskommission

Referentin: PD Dr. med. S. Wienbeck

Ko-Referent/ in: PD Dr. med. G. J. Bauerschmitz, Ph.D.

Drittreferent/ in: Prof. Dr. med. R. Dressel

Datum der mündlichen Prüfung: 07.11.2023

Hiermit erkläre ich, die Dissertation mit dem Titel "Nachweis von Mikrokalk mittels cone-beam Computertomographie (CBCT) der weiblichen Brust im Vergleich zum Standardverfahren der digitalen Mammographie" eigenständig angefertigt und keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet zu haben.

Göttingen, den 15.03.2023

.....

(Unterschrift)

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis.....	III
Tabellenverzeichnis	V
Abkürzungsverzeichnis	VI
1 Einleitung.....	1
1.1 Röntgenstrahlenbasierte Verfahren in der Brustdiagnostik	2
1.1.1 Digitale Mammographie	2
1.1.2 Digitale Brust-Tomosynthese	4
1.1.3 Kontrastmittelverstärkte Mammographie	5
1.1.4 Computertomographie der Brust.....	6
1.2 Anatomie und Physiologie der weiblichen Brust.....	7
1.3 Definition der Dichtetyphen im Mammogramm	9
1.4 Verkalkungen in der Brust	10
1.4.1 Ätiologie und Zusammensetzung von Verkalkungen	11
1.4.2 Typisch benigne Verkalkungen	12
1.4.3 Suspekte Morphe der Verkalkungen.....	14
1.4.4 Verteilung der Verkalkungen.....	15
1.5 BI-RADS Kategorisierung von Verkalkungen	16
1.6 Kategorisierung der Histopathologie in der minimal-invasiven Biopsie.....	18
1.7 Ziele der Arbeit	19
2 Material und Methoden.....	21
2.1 Patientenkollektiv.....	21
2.2 Ein- und Ausschlusskriterien	21
2.3 Bildgebungsverfahren	22
2.4 Befundauswertung	22
2.5 Statistische Auswertung.....	24
3 Ergebnisse	26
3.1 Gesamtkollektiv	26
3.2 Histopathologie	27
3.2.1 Fallbeispiele der histopathologisch gesicherten Befunde	28
3.3 Lokalisation der Verkalkungen	34
3.4 Charakterisierung der Verkalkungen	37

3.4.1	Morphologie.....	37
3.4.2	Verteilung.....	38
3.5	Diagnostische Genauigkeit	39
3.5.1	Gesamtkollektiv	39
3.5.2	Inter- und Intrarater Reliabilität	40
3.5.3	Abhängigkeit von der Brustdicke	41
3.6	Strahlendosis	41
4	Diskussion	42
5	Zusammenfassung.....	49
6	Literaturverzeichnis.....	51

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	Digitales Mammographie-System (Selenia Dimensions, Firma Hologic, Wiesbaden, Deutschland).	4
Abbildung 2:	Dedizierte Brust-CT (CBCT 1000, Firma Koning Kooperation, Rochester, Vereinigte Staaten von Amerika).	7
Abbildung 3:	Definition der Dichtetypen nach ACR im Mammogramm, gemäß <i>Breast Imaging Reporting and Data System (BI-RADS)</i> Lexikon des ACR.....	9
Abbildung 4:	Darstellung der einzelnen Quadranten der Brust; hier veranschaulicht in der Aufsicht für die linke Brust.	10
Abbildung 5:	Darstellung der einzelnen Formen von typisch benignen Verkalkungen in der Brust.	14
Abbildung 6:	Darstellung der einzelnen Morphologien der Verkalkungen in der Brust.	15
Abbildung 7:	Darstellung der einzelnen Verteilungsmuster der Verkalkungen in der Brust.....	16
Abbildung 8:	Darstellung der Befundtiefe in der MG (mlo-Projektion)	23
Abbildung 9:	Altersverteilung der Frauen im Gesamtkollektiv (n = 83 Frauen).....	26
Abbildung 10:	Histopathologischer Befund eines DCIS, G3	29
Abbildung 11:	Darstellung eines DCIS, G3.....	29
Abbildung 12:	Darstellung eines DCIS, G3.....	30
Abbildung 13:	Histopathologischer Befund eines DCIS, G1	30
Abbildung 14:	Darstellung eines DCIS, G1.....	31
Abbildung 15:	Darstellung eines DCIS, G1.....	31
Abbildung 16:	Histopathologischer Befund einer verkalkten Mikrozyste	32
Abbildung 17:	Darstellung der Verkalkungen in der MG	32
Abbildung 18:	Darstellung der Verkalkungen (gelbe Kreise) in der CBCT.....	33
Abbildung 19:	Bestimmung der Lokalisation der Verkalkungen in den einzelnen Quadranten der Brust in der MG für das Gesamtkollektiv (n = 90 Brüste).....	34
Abbildung 20:	Bestimmung der Befundtiefe der Kalkpartikel in der MG für das Gesamtkollektiv (n = 90 Brüste).....	35

Abbildung 21: Übereinstimmung der Messwerte in der MG (mlo-Projektion) und in der <i>CBCT</i> in sagittaler Schichtebene	36
Abbildung 22: Übereinstimmung der Messwerte in der MG (cc-Projektion) und in der <i>CBCT</i> in axialer Schichtebene	36
Abbildung 23: Bestimmung der Anzahl der Mikroverkalkungen in der MG und in der <i>CBCT</i> für das Gesamtkollektiv (n = 90 Brüste).....	37

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	<i>BI-RADS</i> -Kategorisierung gemäß <i>ACR</i> für die MG	17
Tabelle 2:	Übersicht der histopathologischen B-Klassifikation	18
Tabelle 3:	<i>ACR</i> -Dichtetypen der Brüste in der MG für das Gesamtkollektiv (n = 90 Brüste).....	27
Tabelle 4:	Übersicht der histopathologischen Ergebnisse der minimal-invasiv gesicherten Befunde (n = 61 Befunde).	28
Tabelle 5:	Bewertung der Morphologie der Verkalkungen in der MG und in der <i>CBCT</i> für das Gesamtkollektiv (n = 90 Läsionen).	38
Tabelle 6:	Bewertung der Verteilung der Verkalkungen in der MG und in der <i>CBCT</i> für das Gesamtkollektiv (n = 90 Läsionen).	39
Tabelle 7:	Befundauswertung nach der <i>BI-RADS</i> -Klassifikation mittels MG und <i>CBCT</i> (n = 90 Läsionen).	41

Abkürzungsverzeichnis

ACR	<i>American College of Radiology</i>
AUC	<i>Area under the curve</i>
BI-RADS	<i>Breast Imaging Reporting and Data System</i>
CA	Karzinom
CBCT	<i>Cone-beam Brust-Computertomographie</i>
CC	Kranio-kaudal
CEM	Kontrastmittelverstärkte Mammographie
CT	Computertomographie
D	Dimensional
D _{max}	Längster Durchmesser
DBT	Digitale Brust-Tomosynthese
DCIS	Duktales Carcinoma in situ
G	Kernmalignitätsgrad
HE	Hämatoxylin-Eosin
ICC	<i>Intraclass correlation coefficient</i>
IDC	Invasiv duktales Karzinom
ILC	Invasiv lobuläres Karzinom
LCIS	Lobuläres Carcinoma in situ
MC	Metaplastisches Karzinom
MG	Mammographie
MK	Mikrokalk
MLO	Mediolateral-oblique
MRT	Magnetresonanztomographie
NHSBSP	<i>National Coordinating Group for Breast Screening Pathology</i>
NPV	Negativer prädiktiver Wert
PACS	<i>Picture Archiving and Communication System</i>
PPV	Positiver prädiktiver Wert
RKI	Robert Koch-Institut
TC	Tubuläres Karzinom
TDLE	Terminale duktulolobuläre Einheit
US	Ultraschall

1 Einleitung

Brustkrebs ist nach wie vor die häufigste bösartige Tumorerkrankung der Frau. Laut den Zahlen des Robert Koch-Institutes (RKI) erkranken in Deutschland jährlich mehr als 74.000 Frauen an Brustkrebs oder einer Brustkrebsvorstufe. Auf der Basis der aktuellen Inzidenzraten ist hierbei jede 8. Frau von dieser Erkrankung betroffen. Bundesweit werden jedes Jahr mehr als 18.500 Brustkrebs-Sterbefälle verzeichnet (Kaatsch et al. 2017). Die meisten Brustkrebs-Erkrankungsfälle treten im Alter von 65 bis 69 Jahren auf (Kaatsch et al. 2017). Die Prognose korreliert mit der Größe des Primärtumors, der Tumorbilogie und der Anzahl an befallenen Lymphknoten als unabhängige Faktoren (Wishart et al. 2010; Candido dos Reis et al. 2017). Daher ist eine möglichst frühzeitige Diagnose der Erkrankung wünschenswert (Carter et al. 1989; Ferno 1998).

Die digitale Mammographie (MG) stellt hier derzeit die einzige Untersuchungsmodalität dar, für die wissenschaftlich belegt ist, dass sie im Rahmen der Früherkennung die Krebsmortalität senken kann (Tabár et al. 2011). Die am häufigsten auftretende Befundcharakteristik in der MG stellen hierbei Mikroverkalkungen dar. Mikroverkalkungen sind in einer Vielzahl von Fällen mit nichtinvasiven Karzinomen, insbesondere dem duktalem Carcinoma in situ (DCIS) assoziiert. Etwa 40% der Brustkrebserkrankungen weisen Mikroverkalkungen auf (Castronovo und Bellahcene 1998). Darüber hinaus werden bis zu 90% der DCIS in ihrer präklinischen asymptomatischen Phase durch den Nachweis von Mikroverkalkungen in der MG gefunden (Tabár et al. 2000). Jede diagnostische Methode zur Erkennung von Brustkrebs und ihren Vorstufen (DCIS) muss ihre Sensitivität und Spezifität deshalb nicht nur für die invasiven, sondern auch für die nichtinvasiven Stadien der Erkrankung unter Beweis stellen.

Das standardmäßig eingesetzte Verfahren in der Brustbildgebung, die digitale MG weist jedoch technische Limitationen in der Befunddetektion, insbesondere bei Frauen mit dichtem Drüsengewebe auf. Um diese Limitationen zu überwinden, steht seit einigen Jahren eine speziell für die Untersuchung der weiblichen Brust entwickelte Röntgen-Computertomographie (CT) Einrichtung, die *cone-beam Brust-Computertomographie (CBCT)* zur Verfügung. Bisher haben nur wenige klinische Studien die Detektion von Mikroverkalkungen in der Brust mittels digitaler MG und *CBCT* verglichen (O’Connell et al. 2010; Prionas et al. 2010; O’Connell und Kawakyu-O’Connor 2012; Aminololama-Shakeri et al. 2015).

Ziel der vorliegenden Studie ist hierbei erstmalig die Detektion und morphologische Charakterisierung von Mikroverkalkungen in der Brust mittels einem dedizierten *CBCT* im Vergleich mit dem Standardverfahren der digitalen MG an einem verblindeten Studienkollektiv zu vergleichen.

1.1 Röntgenstrahlenbasierte Verfahren in der Brustdiagnostik

1.1.1 Digitale Mammographie

Die Anwendung der Röntgenstrahlung zur Darstellung von Brustkrebs geht auf *ex vivo* (außerhalb des Lebendigen) Arbeiten von Albert Salomon aus dem Jahre 1913 zurück (Gold et al. 1990; Kalaf 2014). Technische Weiterentwicklungen unter anderem unter Robert L. Egan, führten zu US-amerikanischen klinischen Studien in den 1960er Jahren (Gold et al. 1990).

Der Einsatz von Röntgenaufnahmen zur Früherkennung von Brustkrebs, das sogenannte Mammographie-Screening, zeigte vielversprechende Ergebnisse mit einer Mortalitätsreduktion um bis zu 30% (Strax et al. 1973). Bereits 1976 fanden diese Ergebnisse Eingang in US-amerikanische Leitlinien, welche Mammographien zur Brustkrebsfrüherkennung bei Patientinnen mit vorherigem Brustkrebs oder positiver familiärer Anamnese empfehlen.

Eine flächendeckende, qualitätsgesicherte Brustkrebsfrüherkennung mittels MG für Frauen im Alter von 50 – 69 Jahren wurde in Deutschland im Jahr 2005 eingeführt (Simbrich et al. 2016). Aktuelle Studien belegen die Wirksamkeit dieser bundesweit etablierten Früherkennungsmaßnahme durch nachfolgend häufig schonendere Therapien (Braun et al. 2018; Trocchi et al. 2019), einen Rückgang fortgeschrittener Tumorstadien (Khil et al. 2020) und durch die Abnahme der Brustkrebssterblichkeit der am Screening teilnehmenden Frauen (Waldmann et al. 2021).

Die Technik der verwendeten MG-Systeme wurde seit ihrer Einführung in den 1970er Jahren kontinuierlich weiterentwickelt, wobei ein entscheidender technischer Fortschritt die Verwendung digitaler Systeme darstellte (Pisano et al. 2005). Diese erlauben eine dynamische Bildnachbearbeitung mit Erhöhung der Kontrastwerte und Detailerkennbarkeit. Hierdurch konnte die Tumordetektionsrate, insbesondere in dichtem Brustdrüsengewebe gesteigert werden (Pisano et al. 2005). Es folgten unter anderem der Einsatz einer Doppelfokus-

Röhre mit kleinem Brennfleck, verschiedene Anodentarget-/ und Filtermaterialien, die Einführung der Rastertechnik und die Anwendung spezieller Film-/ Foliensysteme (Yaffe et al. 2008).

Trotz dieser zahlreichen technischen Neuerungen unterliegt die Befunddetektion mittels MG technischen Limitationen. Bedingt durch die 2-dimensionale (2D) Abbildung der Brust überlagern sich unterschiedliche Gewebetypen. Insbesondere in dichtem Brustgewebe können so Brusttumore aufgrund eines niedrigen Kontrastes zwischen dichtem Brustdrüsengewebe und dem Tumor maskiert werden. Des Weiteren kann überlagertes Drüsenparenchym als Herdbefund fehlgedeutet werden (Preibsch und Siegmann-Luz 2015). Der Einfluss von dichtem Brustdrüsengewebe auf die Detektion und Beurteilung von Brustläsionen zeigt sich auch in der Sensitivität der MG. Diese liegt bei lipomatösem Gewebe bei ca. 78% und sinkt bei extrem dichten Gewebe bis auf 48% ab (Kolb et al. 2002). Dies ist insofern von großer Bedeutung, als dass Frauen mit hoher Brustdichte gegenüber Frauen mit geringer Brustdichte ein 2 – 6fach höheres Risiko für die Entwicklung eines Mammakarzinoms aufweisen (Boyd et al. 2007).

Neben der Detektion von Brusttumoren, die sich in der MG in der Regel als Herdbefunde zeigen, gilt die Erkennung von Mikrokalk als wichtige Anforderung an Früherkennungsverfahren. Etwa die Hälfte der invasiven Karzinome und ca. 90% der DCIS weisen Mikroverkalkungen auf (Sickles 1986; Schulz-Wendtland und Sinn 2004; Fischer 2008; Tse et al. 2008). Im überwiegenden Anteil zeigen Frauen beim Vorliegen eines DCIS keine Beschwerdesymptomatik (Tulusian et al. 2005).

Die digitale MG wird üblicherweise im Stehen durchgeführt. Hierbei werden zwei Projektionsaufnahmen der Brust in kranio-kaudalem (cc) und mediolateral-obliquem (mlo) Strahlengang erstellt. Bei der Untersuchung wird die zu untersuchende Brust für einen kurzen Moment durch eine transparente Kompressionsplatte an den Detektor komprimiert. Neben dem Gewinn an Bildqualität führt die Kompression der Brust zu einer Reduktion der durchstrahlten Brustdicke und somit gleichermaßen zu einer deutlichen Reduktion der Strahlenbelastung für die Patientin (Abbildung 1).

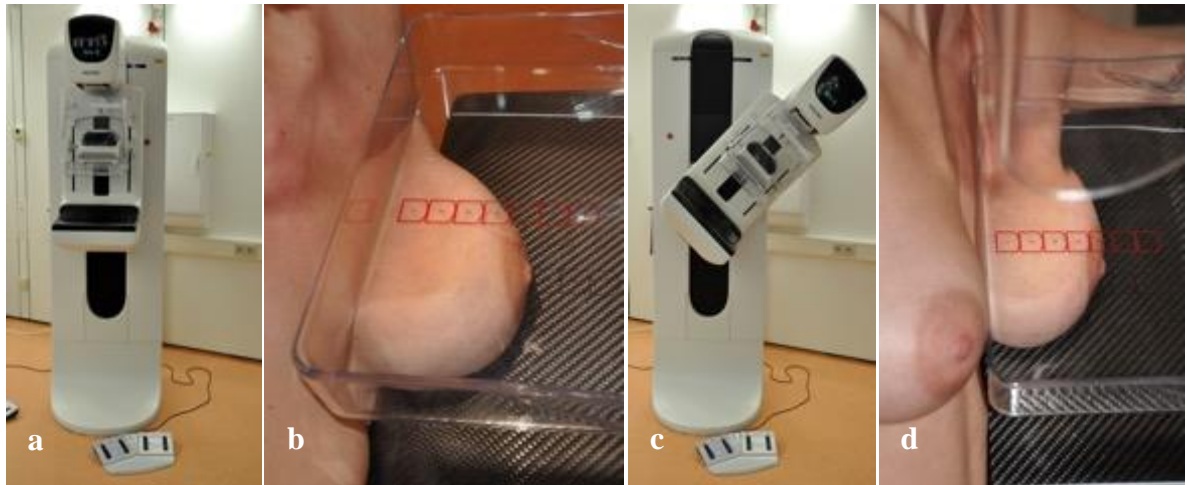


Abbildung 1: Digitales Mammographie-System (Selenia Dimensions, Firma Hologic, Wiesbaden, Deutschland). *a.* Geräteposition bei der cc-Aufnahme. *b.* Patientenpositionierung bei der cc-Aufnahme mit Kompression der linken Brust mit einer Kompressionsplatte. *c.* Geräteposition bei der mlo-Aufnahme mit Kippung der Röntgenröhre um 45°. *d.* Patientenpositionierung bei der mlo-Aufnahme mit Kompression der linken Brust mit einer Kompressionsplatte.

1.1.2 Digitale Brust-Tomosynthese

Um die technisch bedingten Einschränkungen der Sensitivität der MG insbesondere bei dichtem Brustdrüsengewebe zu überwinden, wurde mit dem diagnostischen Verfahren der digitalen Brust-Tomosynthese (DBT) ein Ansatz zur Reduktion der Tumorgewebeüberlagerungen verfolgt. Diese Methode wurde im Jahre 1997 erstmal von Niklason vorgestellt (Niklason et al. 1997). Die DBT akquiriert mehrere 2D-Röntgenaufnahmen der Brust mit geringer Dosis aus unterschiedlichen Projektionswinkeln zwischen 15 – 50° (Michell und Batochi 2018). Je nach System werden in einen Zeitraum von 4 – 25 Sekunden (s) insgesamt 9 – 25 Projektionsaufnahmen angefertigt. Abhängig vom Gerätehersteller erfolgt die Belichtung entweder bei ruhender Röhre oder aber mit kontinuierlicher Röhrenbewegung. Dadurch entstehen überlagerungsfreie Schichtaufnahmen, die eine verbesserte Sichtbarkeit von Befunden erlauben. Durch entsprechende Rekonstruktionsalgorithmen können anschließend aus den einzelnen Projektionsaufnahmen beliebig viele Einzelschichten mit Schichtdicken von 0,5 bis 10 Millimeter (mm) berechnet werden. Obwohl die Auflösung zwischen den einzelnen Schichten geringer ist als in der Fläche entsteht der Eindruck eines lückenlosen 3D-Datensatzes, so dass die DBT fälschlicherweise auch als 3D-MG bezeichnet wird.

Der Stellenwert der DBT im Rahmen der Brustkrebsfrüherkennung wurde bereits in verschiedenen Studien untersucht (Förnvik et al. 2010; Ciatto et al. 2013; Skaane et al. 2013; Friedewald et al. 2014; Skaane et al. 2014) und zeigte eine Steigerung der Tumordetektionsrate. Für die Mikrokalkdiagnostik erbrachte der Einsatz der DBT hingegen keinen relevanten

Zugewinn, da entsprechende Strukturen bereits in der MG eindeutig und überlagerungsfrei nachzuweisen waren (Rafferty et al. 2013). Bei Frauen mit eher dichtem Brustdrüsengewebe kann die DBT als ergänzendes Verfahren zur digitalen MG eingesetzt werden. Durch die Kombination der beiden Verfahren MG und DBT wird die Diagnostik von nicht kalzifizierten Mammakarzinomen verbessert. Insbesondere ist eine zuverlässige Größen- und Volumenbestimmung des abzuklärenden Befundes mittels DBT möglich, was für eine individuelle Therapieplanung relevant sein kann (Schulz-Wendtland et al. 2009).

1.1.3 Kontrastmittelverstärkte Mammographie

Ein weiterer Schritt zur Verbesserung der Brustbildgebung stellt die kontrastmittelverstärkte Mammographie (CEM) dar. Diese wird hierbei insbesondere bei Frauen mit dichtem Drüsengewebe eingesetzt. Schon seit vielen Jahrzehnten ist bekannt, dass bösartige Tumore der Brust durch eine eigene, sehr ausgeprägte Neoangiogenese charakterisiert sind. Diese Tumorneoangiogenese kann bildgebend in Form einer gesteigerten endotumoralen Gefäßanflutung visualisiert werden.

Bei der CEM macht man sich dieses Prinzip zunutze, wobei nach peripher venöser Applikation eines jodhaltigen Kontrastmittels Niedrigenergieaufnahmen mit Röhrenspannungen von 26 – 31 Kilovolt (kV) und Hochenergieaufnahmen mit Röhrenspannungen von 45 – 49 kV der Brust (Daniaux et al. 2015) in den beiden Standardprojektionsebenen angefertigt werden (*dual-energy* Technik). Hierbei verteilen sich die Energiebeträge beider Strahlenbündel um die K-Kante von Jod. Die erstellten Aufnahmen weisen einerseits Informationen über das Brustparenchym und andererseits über Areale mit einer gesteigerten Jodanflutung auf (Lewin und Niklason 2007).

Francescone et al. (2014) haben in ihrer Studie berichtet, dass Karzinome, benigne Läsionen sowie Verkalkungen in MG und CEM gleich gut sichtbar sind. Der Vorteil des Verfahrens zeigt sich insbesondere bei dichtem Drüsengewebe und bei der Abklärung mehrerer Karzinombefunden in der Brust (Dromain et al. 2011). Die alleinige Detektion suspekter Verkalkungen mittels CEM wurde bisher nur in wenigen Studien beschrieben. Es konnte gezeigt werden, dass die Detektion von Verkalkungen mittels CEM vergleichbar gut bzw. nur geringfügig besser als mittels digitaler MG ist (Cheung et al. 2016; Houben et al. 2019). Daher bleibt der diagnostische Zugewinn der CEM hinsichtlich der Mikrokalkdetektion derzeit diskutabel.

1.1.4 Computertomographie der Brust

Bereits in den 1970er Jahren gab es Bestrebungen, den technischen Limitationen der MG mit einer 3D-Bildgebung der Brust zu begegnen. Konventionelle Computertomographen eignen sich aus unterschiedlichen Gründen nicht zur primären Brustbildgebung: einerseits ist die Auflösung ungenügend, im speziellen zur Detektion von Mikrokalk. Andererseits werden Patientinnen bedingt durch die Geometrie konventioneller Scanner einer unverhältnismäßig hohen Strahlendosis ausgesetzt. Bei konventionellen Computertomographen liegen für Aufnahmen der Brust mehrere strahlensensible Organe im Untersuchungsfeld, unter anderem das rote Knochenmark, die Wirbelsäule sowie das Herz.

Erstmalig wurde 1978 über die Verwendung eines dedizierten CT berichtet, der eine 3D-Bildgebung der weiblichen Brust ermöglichte (Chang et al. 1978). Die *gantry* (CT-Öffnung) wurde horizontal angeordnet und die Patientin in Bauchlage positioniert. Die Brust ragt dabei in einen Untersuchungstrichter zwischen Strahlenquelle und Detektor. Hiermit wurden lediglich die Brust und die angrenzenden Abschnitte der Brustwand vom Strahlenfeld erfasst. Dieser grundlegende Versuchsaufbau blieb trotz technischer Neuerungen in den letzten 40 Jahren unverändert und wird in dieser Form auch bei den heutigen, dedizierten Brust-CT verwendet.

Das kommerziell erhältlich und klinisch einsetzbare Koning Brust-CT (CBCT 1000, Firma Koning Kooperation, Rochester, Vereinigte Staaten von Amerika) stellt ein dediziertes Brust-CT Gerät auf der Grundlage der Kegelstrahltechnologie dar. Die Röhrenspannung der Röntgenquelle liegt konstant bei 49 kV. Die Stromstärke der Röntgenquelle variierte je nach Größe und Dichte der untersuchten Brust zwischen 50 – 200 Milliampere Sekunden (mAs) in einem gepulsten Röntgengenerator (O’Connell et al. 2010; Wienbeck et al. 2017a). Das Gerät besteht aus einem Thallium-aktivierten Cäsiumiodid Szintillationsdetektor (PaxScan® 4030CB, Varian Medical Systems, Salt Lake City, Utah, Vereinigte Staaten von Amerika).

Während der Untersuchung liegt die Patientin in Bauchlage auf dem Untersuchungstisch. Die zu untersuchende Brust ist in einem transparenten Plexiglasgefäß in der horizontal angeordnete *gantry* positioniert. Der Flachbilddetektor und die Röntgenröhre rotieren während der Bildakquisition um die zu untersuchende Brust (Abbildung 2). Eine Kompression der Brust ist nicht notwendig. Aufgrund der Geometrie der *gantry* ist eine zeitgleiche Untersuchung beider Brüste nicht möglich. Bei Patientinnen mit bilateralen Brustbefunden kann

nach Umpositionierung der Brust eine Untersuchung der kontralateralen Brust angeschlossen werden. Innerhalb einer Zeitspanne von 10 s wird aus etwa 300 – 500 Projektionsbildern ein 3D-Datensatz isotroper *voxel* (Bildpunkte) generiert, welcher in jeder beliebigen Ausrichtung rekonstruiert und betrachtet werden kann. Für die Nachbearbeitung und Bildrekonstruktion wird ein Weichgewebsfilter mit einer Voxelgröße von $0,273 \text{ mm}^3$ verwendet. Die Schichtdicke des rekonstruierten Datensatzes kann zwischen 0,27 – 11 mm variiert werden.



Abbildung 2: Dedizierte Brust-CT (CBCT 1000, Firma Koning Kooperation, Rochester, Vereinigte Staaten von Amerika). (a) Untersuchungstisch mit integrierter horizontaler gantry (CT-Öffnung). (b) Positionierung der Patientin in Bauchlage auf dem Untersuchungstisch. (c) Blick auf die unter dem Tisch positionierte Plexiglasvorrichtung für die zu untersuchende Brust mit Flachbilddetektor (links im Bild) und Röntgenröhre (rechts im Bild). (d) Die zu untersuchende Brust ragt kompressionsfrei in das Plexiglasgefäß (Wienbeck et al. 2017b).

1.2 Anatomie und Physiologie der weiblichen Brust

Die weibliche Brustdrüse ist eine komplexe Drüse des menschlichen Körpers. Sie besteht bei einer erwachsenen Frau aus Drüsenparenchym, welches in ein fibröses Stroma und Stützgewebe eingebettet ist. Im fibrösen Stroma verlaufen Blut- und Lymphgefäße sowie Nerven.

Das Parenchym gliedert sich in 15 – 25 Drüsenlappen (Lobi), die sich aus mehreren Drüsenläppchen (Lobuli) zusammensetzen.

Mehrere Lobuli mit ihren kleinen Milchgängen (Ductuli lactiferi) vereinigen sich zu einem Lobus mit einem ableitenden Milchgang (Ductus lactifer). Die einzelnen Milchgänge (Ductus lactiferi) münden zunächst in Milchsäckchen (Sinus lactiferi) und dann über den Ausführungsgang in der Mamille (Böcker et al. 2012).

Ein Drüsenläppchen (Lobulus) bildet zusammen mit seinem terminalen Milchgang (Ductulus terminalis) die terminale duktulolobuläre Einheit (TDLE). Die TDLE ist die histologische und sekretorische Funktionseinheit der Brustdrüse. Diese Einheit ist von großer Bedeutung, da sie eine wichtige Rolle bei einigen malignen Mammaerkrankungen spielt (Böcker et al. 2012).

Grundsätzlich ist der Aufbau der Brust sehr stark von hormonellen Einflüssen abhängig. Dies kann mit ovariellen Zyklus, Schwangerschaft oder Laktation sowie Hormonsubstitution verbunden sein. Bis zum Eintritt der Schwangerschaft sind die tubuloalveolären Drüsenendstücke schwach ausgebildet. Sie befinden sich zusammen mit den Endzweigen des Ductus lactiferus im Bindegewebe aus Kollagenfasern. Während der Thelarche wächst die Brustdrüse und es erfolgt die Teilung der Milchgänge, die sich im umliegenden Bindegewebe ausbreiten. Die Entwicklung der Drüsenläppchen folgt erst nach der Menarche. Die Ausdifferenzierung der weiblichen Brust zu einer funktionsfähigen Drüse erfolgt dann während der Gravidität. In der Schwangerschaft tritt die östrogengesteuerte Proliferation der Ausführungsgänge und des Mantelgewebes auf. Durch die Wirkung von Progesteron wird die Entwicklung der Drüsenendstücke stimuliert, während Prolaktin die apokrine Sekretion steuert (Böcker et al. 2012).

Diese hormonellen Veränderungen im Verlauf des Lebens haben einen Einfluss auf die Zusammensetzung des Brustdrüsengewebes. Während die Brust einer geschlechtsreifen jungen Frau überwiegend drüsenreiches Gewebe besitzt (Dronkers et al. 1999), kommt es in der Menopause durch einen Abfall der hormonellen Stimulation zu einer Atrophie der weiblichen Brustdrüse. Frauen in der Altersgruppe von 50 – 70 Jahren besitzen nur noch etwa 50% dichtes Brustdrüsengewebe (Fischer und Baum 2014).

1.3 Definition der Dichtetypen im Mammogramm

Die mammographische Dichte des Brustdrüsenparenchyms wird gemäß der *American College of Radiology* (ACR) in 4 Dichtetypen (Typ a – d) eingeteilt (D’Orsi et al. 2013). ACR Typ a definiert eine größtenteils lipomatöse Brust, ACR Typ b definiert eine Brust mit verstreuten fibroglandulären Arealen, ACR Typ c beschreibt eine inhomogen dichte Struktur der Brust und ACR Typ d ist definiert als eine Brust mit extrem dichtem Brustdrüsengewebe, Abbildung 3. Diese Einteilung gibt wichtige Hinweise auf die Zuverlässigkeit der mammographischen Diagnostik, da mit zunehmender Brustdichte die Sensitivität der Befunddetektion abnimmt. Darüber hinaus wird eine erhöhte mammographische Dichte als Risikofaktor für das Auftreten von Brustkrebs angesehen (Houssami et al. 2013; Kerlikowske et al. 2015; Leitlinienprogramm Onkologie 2021).

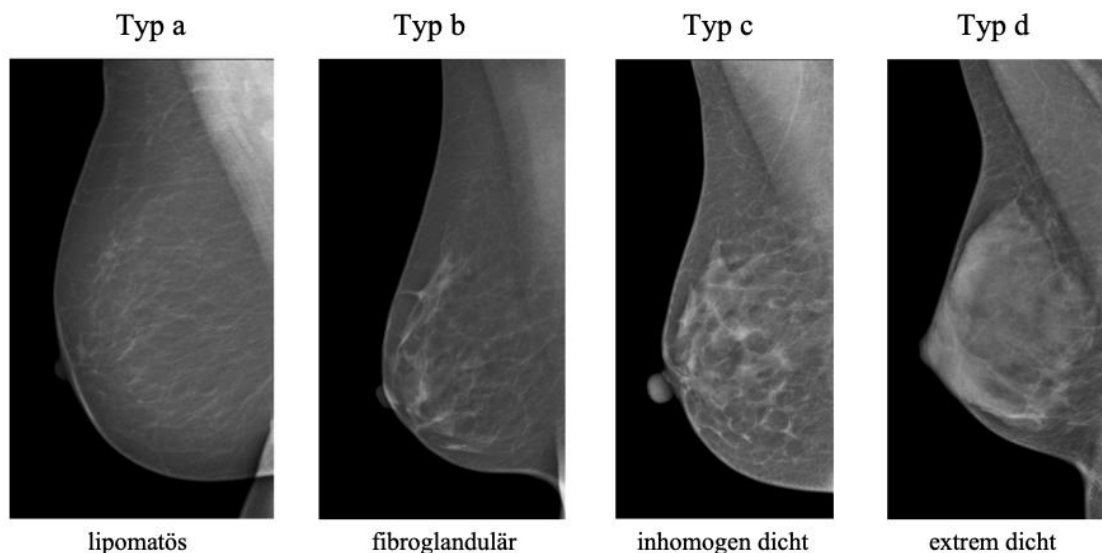


Abbildung 3: Definition der Dichtetypen nach ACR im Mammogramm, gemäß *Breast Imaging Reporting and Data System* (BI-RADS) Lexikon des ACR (D’Orsi et al. 2013).

Zur Veranschaulichung der Lokalisation einer Brustläsion in der weiblichen Brust wird diese ausgehend von der Brustwarze, die den retroareolären Bereich der Brust beschreibt in vier Quadranten eingeteilt. Die vier Quadranten (oberer äußerer, unterer äußerer, unterer innerer und oberer innerer) werden durch eine horizontale und vertikale Ebene ausgehend von der Brustwarze gebildet (Lille und Marshall 2018); Abbildung 4. Der obere äußere Quadrant weist in der Regel eine stärkere Ausprägung von Brustdrüsengewebe auf und enthält etwa die Hälfte der Karzinome.

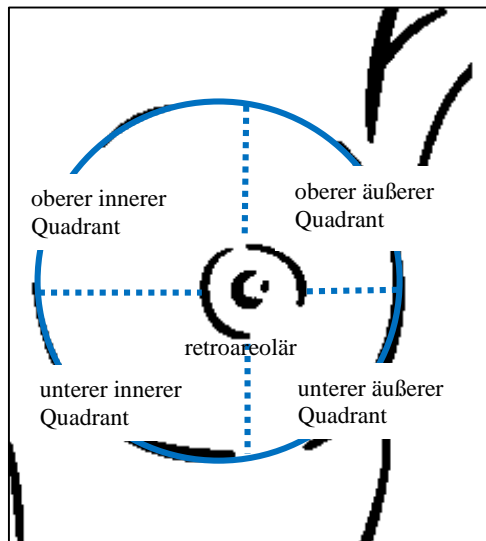


Abbildung 4: Darstellung der einzelnen Quadranten der Brust; hier veranschaulicht in der Aufsicht für die linke Brust.

1.4 Verkalkungen in der Brust

Im folgenden Kapitel wird die Ätiologie und Zusammensetzung von Verkalkungen in der Brust sowie die Differenzierung zwischen Mikro- und Makroverkalkungen beschrieben. Bei der Bewertung von Verkalkungen fließen neben der Morphologie und der Größe der Verkalkungen auch deren Anzahl und Verteilungsmuster ein. Darüber hinaus werden die typischen Konstellationen von Kalzifikationen bei benignen und malignen Befunden und deren Klassifikation gemäß *BI-RADS* dargestellt.

Verkalkungen in der Brust werden in Mikro- und Makroverkalkungen eingeteilt, wobei die genaue Zuordnung in der Literatur häufig uneinheitlich verwendet wird. Makrokalk beschreibt hierbei Partikel mit einer Größe von über 500 Mikrometer (μm) bis 1 mm. Bei einer Befundgröße von unter 500 μm wird hingegen von Mikrokalk gesprochen (Schulz-Wendtland und Sinn 2004; Fischer 2008). Während Makrokalk typischerweise auf benigne Prozesse hindeutet, kann die Dignität von Mikrokalk zuverlässiger durch die gleichzeitige Bewertung der Morphologie und des Verteilungsmusters der Verkalkungen bewertet werden. Hinsichtlich der Morphologie der Kalkpartikel zeigt sich eine Zunahme der Malignitätswahrscheinlichkeit von rund (niedrig), über pleomorph bis zu linear verzweigt (hoch). Von Seiten des Verteilungsmusters der Verkalkungen zeigen maligne Prozesse eher eine lineare und segmentale Anordnung der Verkalkungen. Benigne Prozesse gehen hingegen zumeist mit einem diffusen Verteilungsmuster der Verkalkungen einher (Fischer 2008; Böcker et al. 2012).

Mikroverkalkungen in der Brust können ein diagnostischer Frühmarker für nicht-palpable Krebsvorstufen sein, aus denen sich im Verlauf ein invasives Mammakarzinom entwickeln kann (Böcker et al. 2012). Diese Vorläuferläsionen sind überwiegend dem DCIS (95%) und nur zu 5% dem lobulären Carcinoma in situ (LCIS) zuzuordnen (Böcker et al. 2012). Der überwiegende Anteil an DCIS-Fällen (ca. 90%) werden als Mikroverkalkungen detektiert (Dershaw et al. 1989), sodass das Auffinden von Mikroverkalkungen (< 1 mm) in der MG als suspekt angesehen wird (Fischer und Baum 2014). Bei einem mittels Stanz- oder Vakuumbiopsie detektiertem DCIS wird in der sich anschließenden Operation in etwa 20% im Operationspräparat ein invasives Karzinom gefunden (Trentin et al. 2012; Schulz et al. 2013; Chin-Lenn et al. 2014). Tastbare Läsionen und ein DCIS mit einer Größe von > 4 Zentimeter (cm) zeigen ebenfalls ein erhöhtes Risiko für einen malignen Befund (Yen et al. 2005; Kim et al. 2012). Da das DCIS in den Milchgängen entsteht, können Mikroverkalkungen mit einem duktalem Anordnungsmuster und einer Lokalisation im Milchgang als wichtiger Hinweis dienen (Fischer und Baum 2014). Studien zeigen, dass das Vorhandensein von Mikroverkalkungen in einem Karzinom mit erhöhter Progression und Metastasierung korreliert. Dies führt zu einer schlechteren Prognose (Castellaro et al. 2015; Sharma et al. 2016). Aus diesem Grund kommt der Detektion von Mikroverkalkungen eine wesentliche Bedeutung zu.

1.4.1 Ätiologie und Zusammensetzung von Verkalkungen

Die Pathogenese von Verkalkungen in der Brust ist nicht einheitlich und kann verschiedene Ursachen haben. Die Verkalkungen können durch einen entzündlichen, degenerativen oder metabolisch-toxischen Prozess entstehen oder aber eine mechanische Schädigung als Ursache aufweisen (Lanyi 1986). Als Ausgangspunkt der Kalkentstehung kann eingedicktes Sekret oder geschädigte Zellen dienen (Lanyi 1986). Außerdem können Verkalkungen Resultat eines aktiven sekretorischen Prozesses sein (Lanyi 1986).

Verkalkungen in der weiblichen Brust sind ein häufiger Befund, der auf über 80% der MG zu finden ist (Baldwin 2013). Die Mehrzahl der Verkalkungen ist mit benignen Veränderungen assoziiert. Laut deutscher Krebsgesellschaft liegt dem Mikrokalk in ca. 20% der Fälle eine maligne Gewebeveränderung zugrunde (Brustkrebsvorsorge | DKG). Für tumorassoziierte Verkalkungen konnte gezeigt werden, dass etwa 90% des DCIS als Mikrokalk in der MG auffällt (Dershaw et al. 1989). Um die Pathologie von Verkalkungen beurteilen zu können, sollten Merkmale wie Form, Größe, Anzahl, Verteilungsmuster, Ort der Entstehung

sowie Dichte beachtet werden (Baldwin 2013). Zudem spielt die Zusammensetzung des Mikrokalks in der Bestimmung der Dignität eine wichtige Rolle.

Hierzu wurde bereits im Jahr 1968 eine spektrometrische Mikroanalyse der Verkalkungen aus einem Mammakarzinom durchgeführt. Das Ergebnis zeigte, dass Mikroverkalkungen zu 55% aus Calciumphosphat bestehen. Außerdem wurde ein Eiweißanteil von 22% festgestellt. Der restliche Anteil setzt sich aus Magnesiumhydrogenphosphat (13,3%) und Calciumcarbonat (9,7%) zusammen. Zusätzlich wurden Elemente wie Aluminium, Eisen, Magnesium, Silizium, Kupfer, Chrom, Titan, Nickel, Blei, Silber, Molybdän und Chlor gefunden. Weitere Analysen zur Mikrokalkzusammensetzung haben ebenfalls Calciumphosphat sowie einen anderen Bestandteil Calciumhydroxylapatit identifiziert (Lanyi 1986). Diese Ergebnisse ließen damals keine eindeutige Aussage über die Dignität zu, da nicht jede Mikroverkalkung Calcium enthielt (Lanyi 1986).

In der heutigen angewendeten Einteilung werden Mikroverkalkungen in 2 Typen eingeteilt: Mikroverkalkungen vom Typ I (Calciumoxalat), die in benignen Veränderungen auftreten und Mikroverkalkungen vom Typ II (Calciumhydroxylapatit), die sowohl in benignen als auch malignen Befunden auftreten. Der genaue molekulare Mechanismus der Kalkbildung ist noch wenig bekannt (Sharma et al. 2016). Der seltener vorkommende Typ I, der bei der Untersuchung mit kreuzpolarisiertem Licht gut nachweisbar ist, wird vom Brustepithel sezerniert und ist meistens in gutartigen Zysten mit apokriner Metaplasie und duktaler Ektasie zu finden (Singh und Theaker 1999). Hingegen stellt der häufiger vorkommende Typ II eine dystrophe Form der Verkalkung dar. Histologisch sind diese basophil erscheinenden Ablagerungen gut in gutartigen und bösartigen Veränderungen erkennbar. Einige Studien liefern Hinweise darauf, dass Hydroxylapatit-Kristalle in invasiv-infiltrierenden Brustkrebszellen gefunden werden (Sharma et al. 2016).

1.4.2 Typisch benigne Verkalkungen

Ein wichtiger Schritt bei der Bewertung von Verkalkungen in der Brust ist die Einordnung in typisch gutartig aussehenden Verkalkungen, die keiner bioptischen Abklärung oder wiederholten bildgebenden Kontrolle bedürfen. Benigne Verkalkungen sind normalerweise größer, gröber und rund, weisen glatte Ränder auf und sind diffus verteilt (D'Orsi et al. 2013).

Zu den typischen benignen Verkalkungen gehören Hautverkalkungen, die durch Kalziumablagerungen in den Talgdrüsen entstehen. Sie weisen meist ein transparentes Zentrum auf

und sind längs der intramammären Falte, parasternal, axillär oder im Bereich der Areola lokalisiert. Häufig treten sie gruppiert auf und können atypischen Formen ausbilden.

Gefäßkalk, der durch arteriosklerotische Ablagerungen in den kleinen Arterien gebildet wird, gehört ebenfalls zur benignen Gruppe und wird häufig in der MG postmenopausaler Frauen gefunden (Muttarak et al. 2009).

Grobe oder popcornartige Verkalkungen finden sich häufig bei Fibroadenomen, die nach der Menopause degenerieren und verkalken.

Große und stäbchenförmige Verkalkungen, werden häufig in Zusammenhang mit einer Plasmazellmastitis diagnostiziert. Die Verkalkungen sind meistens 500 µm oder länger und liegen überwiegend intraduktal.

Runde Verkalkungen entstehen häufig in den Azini der Läppchen und können in ihrer Größe und Dichte variieren. Wenn sie diffus vorliegen und klein sind (< 1 mm), werden sie als benigne gewertet. Wenn sie kleiner als 500 µm sind, werden sie als punktförmig bezeichnet.

Randverkalkungen erscheinen wie eine Kalziumablagerung auf einer Kugeloberfläche. Diese Verkalkungen mit zentraler Aufhellung repräsentieren eine verkalkte Zystenwand oder eine Fettgewebsnekrose.

Zudem sind noch dystrophe Verkalkungen und Nahtverkalkungen zu erwähnen, die nach einer Operation oder Bestrahlung auftreten. Diese sind grob und haben unregelmäßige, häufig bizarre Formen.

Kalkmilch, das sedimentiertem Kalzium in Mikro- oder Makrozysten entspricht, stellt eine weitere Art benigner Verkalkungen dar. In cc-Projektion häufig als verschmierte, fleckenartige Ablagerungen zu erkennen, in mlo-Projektion stellen sich diese Verkalkungen linear oder kurvenförmig dar und bilden einen Teil der Zystenabgrenzung.

In der Literatur wird des Weiteren über Phänomene berichtet, wo Kunstprodukte/ Fremdmaterial Verkalkungen nachahmen. Dies kann bei der Verwendung von Salben (z.B. Zinksalbe) oder Puder der Fall sein. Auch Tätowierungen der Brusthaut können in Einzelfällen Verkalkungen vortäuschen (Lanyi 1986). Die Abbildung 5 stellt die einzelnen Formen von typisch benignen Verkalkungen in der Brust dar.

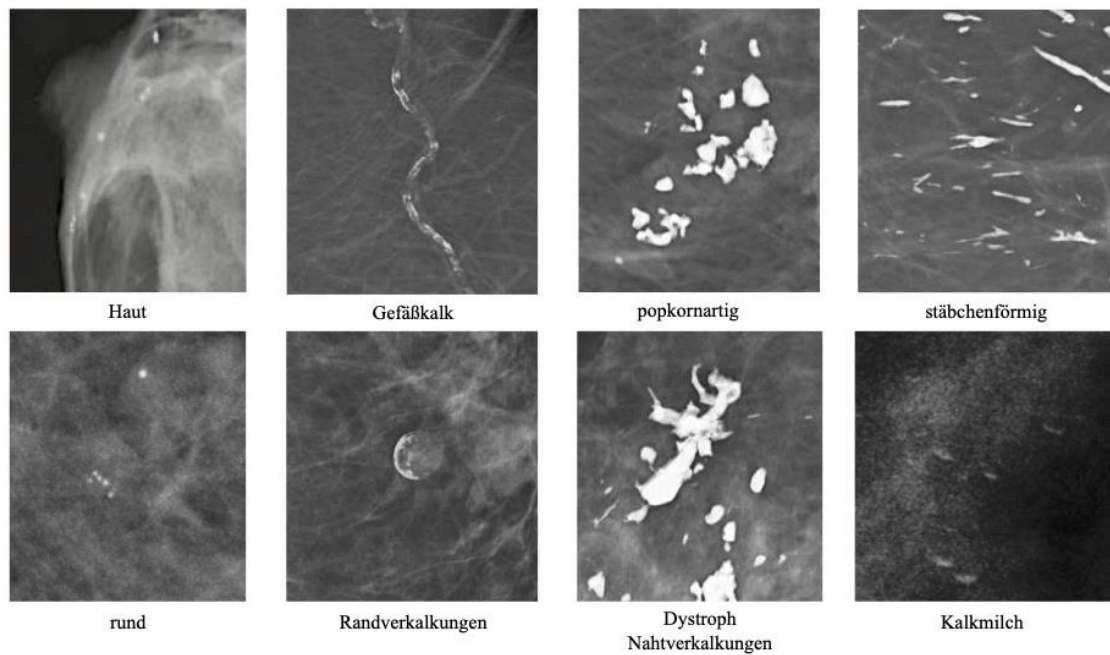


Abbildung 5: Darstellung der einzelnen Formen von typisch benignen Verkalkungen in der Brust.

1.4.3 Suspekte Morphe der Verkalkungen

Im *ACR BI-RADS*-Atlas werden vier Beschreibungskriterien der Kalkmorphe unterschieden, die bei der Vorhersage der Wahrscheinlichkeit eines malignen Prozesses hilfreich sind (D'Orsi et al. 2013). Die Verkalkungen in der Brust werden hierbei in amorphe, grob heterogene, fein pleomorphe und fein lineare oder fein linear verzweigte Verkalkungen unterteilt (Abbildung 6).

Amorphe Verkalkungen sind insgesamt zu klein und zu unscharf, um deren Form zu bestimmen. Beidseitig diffus auftretende amorphe Verkalkungen werden meistens als benigne angesehen.

Grob heterogene Verkalkungen weisen typischerweise unregelmäßige, häufig konfluierende Kalkpartikel mit einer Größe zwischen 500 μm und 1 mm auf. Diese können mit malignen Veränderungen verknüpft sein, sind aber häufiger in Zusammenhang mit einem Fibroadenom oder nach einem Brusttrauma zu finden. Zahlreiche beidseitig vorkommende Gruppen grob heterogener Verkalkungen sind meist als benigne zu bewerten.

Fein pleomorphe Verkalkungen sind auffällige, sich verzweigende Kalkpartikel, die in ihrer Größe und Form variieren können. Der Durchmesser liegt meistens unter 500 μm .

Fein lineare oder fein linear verzweigte Verkalkungen sind schmale strichförmige Verkalkungen als Ausgüsse der Milchgänge. Sie können verzweigt und diskontinuierlich erscheinen und einen Durchmesser unter 500 μm haben.

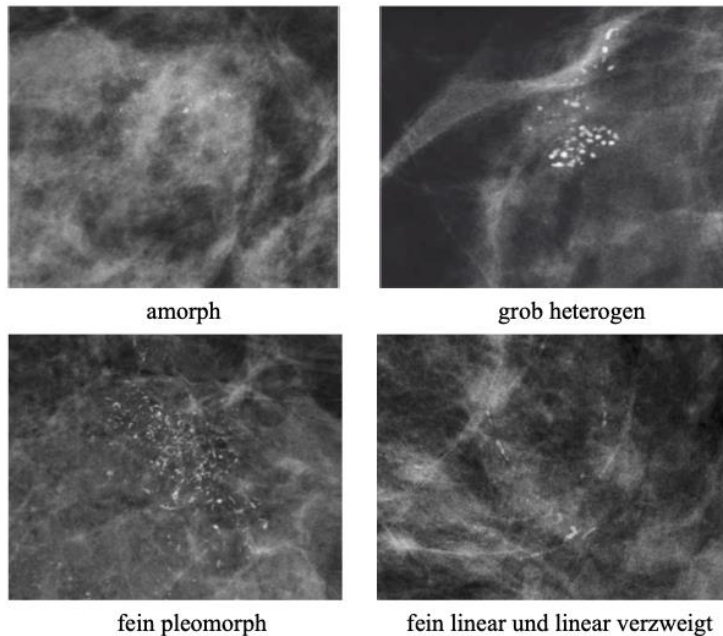


Abbildung 6: Darstellung der einzelnen Morphologien der Verkalkungen in der Brust.

1.4.4 Verteilung der Verkalkungen

Dieses Beschreibungskriterium wird verwendet, um die Anordnung der Verkalkungen in der Brust anzugeben. Im *ACR BI-RADS*-Atlas werden die Verkalkungen nach ihrem Verteilungsmuster in diffus, regional, gruppiert, linear sowie segmental klassifiziert (D’Orsi et al. 2013). Bei der Bewertung der Wahrscheinlichkeit für Malignität der Verkalkungen ist die Verteilung mindestens ebenso wichtig wie die Morphologie. Dabei weist die lineare, gruppierte und segmentale Anordnung häufig auf ein malignes Geschehen hin. Im Gegensatz dazu haben regionale oder diffuse Anordnungsmuster häufig physiologische Ursachen im Rahmen hormoneller Veränderungen (D’Orsi et al. 2013; Fischer und Baum 2014).

Das Verteilungsmuster diffus beschreibt zufällige in der gesamten Brust verteilte Verkalkungen.

Die Begrifflichkeit der regionalen Verteilung wird bei einer Größe des Kalkareals von $> 2 \text{ cm}^2$ im Durchmesser verwendet, die nicht einem duktalem Verteilungsmuster entspricht. Hierbei ist meist ein ganzer Quadrant oder mehr als ein Quadrant der Brust betroffen.

Bei einer gruppierten Verteilung handelt es sich um nur wenige Kalkpartikel, die einen kleinen Anteil des Brustgewebes einnehmen. Die untere Grenze liegt bei 5 Verkalkungen innerhalb von 1 cm², die obere Grenze bei einer größeren Partikelanzahl innerhalb von 2 cm².

Linear sind längs einer Linie angeordnete Kalkpartikel und segmental angeordnete Verkalkungen weisen ein dreieckiges Verteilungsmuster in einem Gang oder Gangsystem auf. Verkalkungen, die sich als gruppiert, linear oder segmental verteilt darstellen, sind verdächtig auf Malignität und sollten bioptisch abgeklärt werden (D’Orsi et al. 2013).

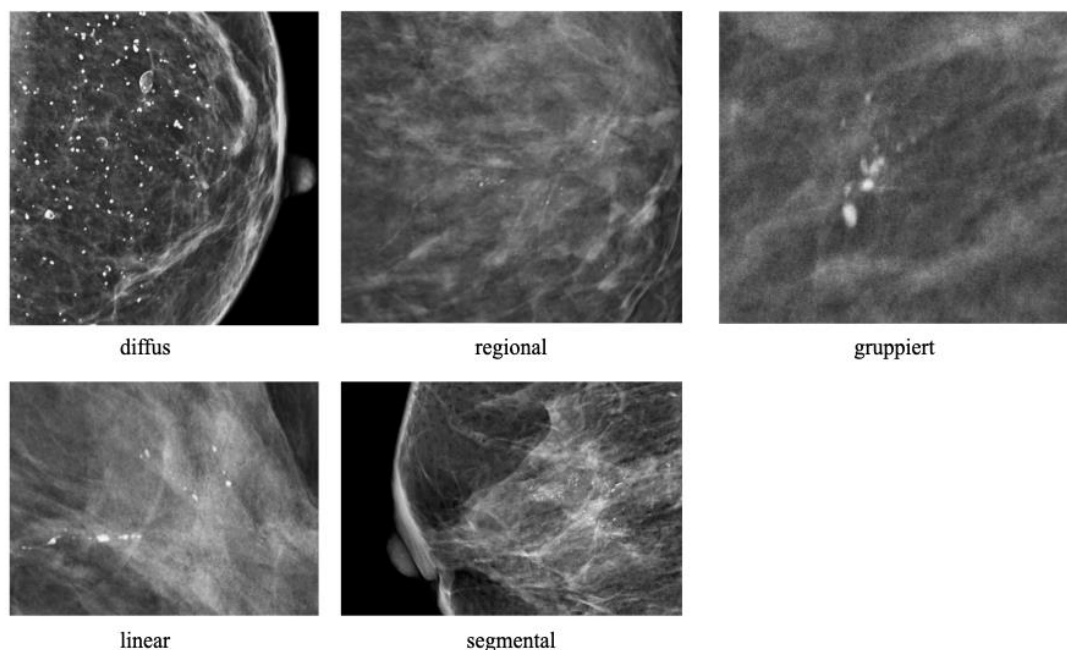


Abbildung 7: Darstellung der einzelnen Verteilungsmuster der Verkalkungen in der Brust.

1.5 BI-RADS Kategorisierung von Verkalkungen

Die digitale MG liefert einen sehr zuverlässigen Nachweis von Verkalkungen in der Brust (Fischer et al. 2002). Vor der Entwicklung des *BI-RADS*-Atlas enthielten MG-Befunde mehrdeutige und oft unverständliche Beschreibungen, die das klinische Management erschwerten. Im Jahre 1993 wurde vom *ACR* das *BI-RADS* entwickelt. Zur Beschreibung von Verkalkungen in der MG wurde eine einheitliche Terminologie festgelegt, die eine klare und klinisch relevante Bewertungsstruktur vorgibt und so die Vergleichbarkeit der Befunde untereinander erleichtert. Die Verwendung einer standardisierten Terminologie zur Befundbeschreibung ermöglicht eine eindeutige Mitteilung der Befundergebnisse an die überweisenden Ärzte (Rao et al. 2016) und reduziert die Variabilität der Terminologie in der mammographischen Befundung (Obenauer et al. 2005).

Mit Hilfe von verschiedenen Kriterien und festgelegter Terminologie kann eine systematische Bildanalyse erfolgen. Die Detektion und die notwendige Kategorisierung von Verkalkungen sind in der Befundung der MG relevant. Bei der Beschreibung und Bewertung von Verkalkungen wird zwischen Mikro- und Makroverkalkungen unterschieden (Fischer und Baum 2014; Sharma et al. 2016). Zudem stellt die Morphologie und die Verteilung der Kalkpartikel ein wichtiges Kriterium in der Beurteilung ihrer Dignität dar (D’Orsi et al. 2013). Des Weiteren spielt bei der Bewertung eine möglichen Befundzunahme der Verkalkungen im zeitlichen Verlauf eine wichtige Rolle (Lanyi 1986).

Nach der Evaluierung aller Beurteilungskriterien werden die MG anhand des ACR den verschiedenen *BI-RADS* Kategorien zugeordnet (D’Orsi et al. 2013). Es existieren hierfür sieben verschiedenen *BI-RADS* Kategorien. Die Tabelle 1 gibt eine Übersicht zum Zusammenhang von *BI-RADS*-Kategorien, den Handlungsempfehlungen und dem Karzinomrisiko.

Tabelle 1: *BI-RADS*-Kategorisierung gemäß ACR für die MG mit der Bewertung, Handlungsempfehlung und dem Karzinomrisiko.

<i>BI-RADS</i> Kategorie	Bewertung/ Handlungsempfehlung/ Karzinomrisiko
0	nicht beurteilbar, zusätzliche Bildgebung oder Voraufnahmen nötig, Karzinomrisiko unklar
1	unauffällig, Mammographie nach 12 – 24 Monaten, 0% Karzinomrisiko
2	benigne, Mammographie nach 12 – 24 Monaten, 0% Karzinomrisiko
3	wahrscheinlich benigne, Mammographie nach 6 Monaten, $> 0 - \leq 2\%$ Karzinomrisiko
4	verdächtig, histologische Befundsicherung notwendig, $> 2 - < 95\%$ Karzinomrisiko
5	hochsuspekt, histologische Befundsicherung notwendig, $\geq 95\%$ Karzinomrisiko
6	histologisch gesichertes Karzinom, onkologisch gerechte Therapie, 100% Karzinomrisiko

Etwa 80% aller Frauen weisen Verkalkungen der Brust in der MG auf (Fischer und Baum 2014). In den meisten Fällen sind diese Verkalkungen eindeutig benigne und bedürfen keiner Abklärung. In solchen Fällen werden die Verkalkungen gemäß *BI-RADS*-Terminologie beschrieben und als *BI-RADS* 2 Befund klassifiziert.

Verkalkungen, die ein geringes Restrisiko für ein assoziiertes Mammakarzinom aufweisen ($\leq 2\%$), werden als *BI-RADS* 3 klassifiziert und sollten nach sechs Monaten mammographisch kontrolliert werden. Bleibt der Befund nach sechs Monaten unverändert, können die Intervalle der Verlaufskontrollen verlängert werden. Besteht über 2 Jahre keine Befundveränderung, so kann dies als Ausschluss von Malignität angesehen werden und die Verkalkungen können dann als *BI-RADS* 2 klassifiziert werden.

Werden in der MG suspekte Verkalkungen der Kategorie *BI-RADS* 4 oder *BI-RADS* 5 gesehen, deren Wahrscheinlichkeit für assoziierte Malignität über 2% liegt, so sollte gemäß nationalen S3-Leitlinien eine perkutan bioptische Abklärung erfolgen (Leitlinienprogramm Onkologie 2021). Die perkutan bioptische Abklärung sollte bei Verkalkungen mammographisch-gesteuert unter Verwendung der Biopsiemethode der Vakuumbiopsie durchgeführt werden.

1.6 Kategorisierung der Histopathologie in der minimal-invasiven Biopsie

Bei radiologisch unklaren oder verdächtigen Befunden wird eine Brustgewebeprobe entnommen. Die histopathologische Einteilung der Gewebsveränderungen erfolgen anhand einer 5-stufigen Kategorisierung der *National Coordinating Group for Breast Screening Pathology* (NHSBSP) (Lee et al. 2021), der sogenannten histopathologischen B-Klassifikation, Tabelle 2.

Tabelle 2: Übersicht der histopathologischen B-Klassifikation, basierend auf den NHSBSP-Richtlinien (Lee et al. 2021).

Kategorie	Befundbeschreibung
B1	Nicht verwertbar oder Normalgewebe
B2	Benigne Läsion
B3	Läsion mit unsicherem biologischem Potential
B4	Verdacht auf Malignität: vermutlich maligne Veränderung. Die Beurteilung ist aber aus technischen Gründen eingeschränkt
B5	Maligne Läsion
B5a	In-situ-Karzinom (u.a. DCIS)
B5b	Invasives Karzinom
B5c	Fraglich invasives Karzinom
B5d	Anderer maligner Tumor, nicht primär Mamma (z.B. Lymphom, Sarkom)

Die Ergebnisse der histopathologischen B-Klassifikation sind vom bildgebenden Diagnostiker mit dem Erscheinungsbild der radiologisch erhobenen Befunde zu korrelieren und auf Kompatibilität zu prüfen. Ist bei einem histopathologischen Befund der Kategorie B1 die Korrelation unsicher oder sogar nicht gegeben, so sollte die Möglichkeit einer Fehlpunktion und die Notwendigkeit einer Re-Biopsie in Betracht gezogen werden.

Bei einem histopathologischen Befund der Kategorie B2 und gegebener Plausibilität der Befunde, kann eine mammographische Verlaufskontrolle nach einem Intervall von 6 Monaten empfohlen werden (Leitlinienprogramm Onkologie 2021).

Bei einem histopathologischen Befund der Kategorie B3, ist in einer interdisziplinären Konferenz zwischen Pathologen und bildgebendem Diagnostiker zu klären, welche weiterführenden Maßnahmen sinnvoll erscheinen. Das weitere Vorgehen kann hierbei von weiteren bildgebenden Kontrolluntersuchungen bis zu einer operativen Befundentfernung reichen.

Im Fall des Nachweises eines malignen Befundes der Kategorie B5a oder B5b ist eine onkologisch gerechte Therapie mit vollständiger Entfernung des Befundes indiziert (Leitlinienprogramm Onkologie 2021).

Das DCIS, das histopathologisch als B5a klassifiziert wird, ist eine heterogene Gruppe nicht invasiver Neoplasien vom duktalem Typ. Diese entstehen sämtlich segmentgebunden und wachsen im Verlauf fortschreitend. Das DCIS wird in drei Kernmalignitätsgrade (G) unterteilt: in den niedrigen (G1), in den intermediären (G2) und in den hohen Kernmalignitätsgrad (G3). Alle drei Formen sind direkte Vorläuferläsionen eines invasiven Karzinoms und unterscheiden sich biologisch durch eine unterschiedliche Proliferation und Zelllinie.

1.7 Ziele der Arbeit

Die *CBCT* ist ein relativ neues Verfahren in der Brustbildgebung. In der Literatur existieren bisher nur wenige Studien, die sich mit der Fähigkeit dieses Verfahrens zur Detektion und Bewertung von Mikrokalk befassen. Ziel dieser retrospektiven Studie ist es daher dieses innovative 3D-Verfahren mit dem Standardverfahren der digitalen MG zu vergleichen und die diagnostische Leistung in Bezug auf die Mikrokalkdetektion und Bewertung zu evaluieren. Die Untersuchungen erfolgten anhand von *in vivo* (im Lebendigen) Untersuchungen. Aus der in der Einleitung dargelegten Grundlagen und Zusammenhänge ergeben sich vor dem Hintergrund der technischen Innovationen auf dem Gebiet der Mammadiagnostik die folgenden Fragestellungen:

- 1) Ist die Charakterisierung hinsichtlich der Morphologie und der Verteilung von Verkalkungen für die beiden Bildgebungsverfahren vergleichbar?
- 2) Wie genau ist Sensitivität, Spezifität und die diagnostische Genauigkeit der dedizierten *CBCT* im Vergleich zum Standardverfahren der digitalen MG in 2 Ebenen?
- 3) Hat die Brustdicke Auswirkungen auf die Bewertung von Verkalkungen?
- 4) Wie hoch ist die Variabilität der Bildbeurteilung zwischen den beiden Auswertern?
- 5) Welche Auswirkungen ergeben sich möglicherweise für den zukünftigen Einsatz des Verfahrens der *CBCT* in der Mammadiagnostik?

2 Material und Methoden

2.1 Patientenkollektiv

In dieser nicht randomisierten, retrospektiven Studie wurden 83 Patientinnen aus dem Brustzentrum der Universitätsmedizin Göttingen oder dem Diagnostischen Brustzentrum Göttingen ausgewertet, bei denen sich zwischen Januar 2014 und Dezember 2016 ein Befund der Kategorie *BI-RADS* 4 oder 5 in der vorausgegangenen Bildgebung mittels digitaler MG unabhängig von der Brustdicke ergeben hatte. Bei diesen Patientinnen war eine ergänzende Bildgebung der betroffenen Brust mit einem dedizierten *CBCT* erfolgt. Eine Genehmigung der Studie von der hiesigen Ethikkommission lag vor (Antragsnummer: 1/9/16).

2.2 Ein- und Ausschlusskriterien

Als Einschlusskriterien galten Patientinnen, die zum Zeitpunkt der Untersuchung mindestens 40 Jahre alt waren und eine Schwangerschaft sicher ausgeschlossen werden konnte. Es wurden Patientinnen in die Studie eingeschlossen, bei denen in der 2-Ebenen MG Verkalkungen in der Brust nachweisbar waren und die ebenfalls ein Brust-CT erhalten hatten. Diese Verkalkungen lagen entweder als einzige Befundcharakteristik in der Brust vor oder war mit einer weiteren Befundcharakteristik assoziiert. Die Verkalkungen waren entweder histopathologisch gesichert oder über mindestens einen Zeitraum von 24 Monaten bildgebend verlaufskontrolliert worden.

Als Ausschlusskriterien galten Patientinnen bei denen die MG in nur einer Aufnahmeebene vorlag und bei denen in der MG keine Verkalkungen nachweisbar waren. Des Weiteren wurden Patientinnen ohne nachfolgende Brust-CT Diagnostik ausgeschlossen. Nicht einwilligungsfähige Patientinnen wurden ebenfalls ausgeschlossen.

Als bildgebende Verfahren gingen die MG-Aufnahmen und die durchgeführte Brust-CT-Aufnahmen der betroffenen Brust in die Auswertung ein. Bei allen in die Studie aufgenommen Patientinnen lagen die originalen Datensätze der beiden Bildgebungsverfahren sowie, sofern erfolgt, der schriftliche histopathologische Befundbericht vor.

2.3 Bildgebungsverfahren

Die MG erfolgte mit zwei unterschiedlichen digitalen Mammographiegeräten (Mammomat Inspiration, Firma Siemens Healthineers, Erlangen, Deutschland oder Senographe Essential, Firma GE Healthcare, Milwaukee, WI, Vereinigte Staaten von Amerika), wobei für jede Brust jeweils zwei Untersuchungsebenen (mlo- und cc-Aufnahme) durchgeführt wurden. Befundabhängig wurde die bildgebende Diagnostik im Einzelfall durch mammographische Zusatzaufnahmen (Tubuskompressions- und/ oder Vergrößerungsaufnahme) ergänzt. Diese mammographischen Zusatzaufnahmen gingen jedoch nicht in die Befundauswertung ein.

Die Brust-CT erfolgte mit einer dedizierten Röntgen-Computertomographie Einrichtung für die Untersuchung der weiblichen Brust (CBCT 1000, Firma Koning Kooperation, Rochester, Vereinigte Staaten von Amerika) im Diagnostischen Brustzentrum Göttingen. Die Brust-CT wurde von der jeweils betroffenen Brust zeitnah im Anschluss an die digitale MG durchgeführt.

2.4 Befundauswertung

Die Auswertung des gesamten Bildmaterials erfolgte an einer *Picture Archiving and Communication System* (PACS) Arbeitsplatz (Centricity, Radiology RA 1000, Firma GE Healthcare, St. Gilles, United Kingdom) mit einem hochauflösenden 5-Megapixel-Monitor. Die Befundung der Brust-CT Aufnahmen fand mit dem Programm *syngo.via Client* (Firma Siemens Healthineers, Erlangen, Deutschland) ebenfalls an einem 5-Megapixel-Monitor statt.

Das Studienkollektiv wurde nach Durchsicht der MG in 2 Ebenen und anschließendem Einschluss von Fällen mit vorhandenen Verkalkungen mit oder ohne assoziierte weitere Befundcharakteristik in der MG festgelegt. Anschließend wurde bewertet, ob die entsprechenden Verkalkungen isoliert oder mit einer weiteren Befundcharakteristik vorlagen.

Die Befundlokalisation der Verkalkungen wurde beschrieben. Hierbei wurde neben der Seitenlokalisation des Befundes, ebenfalls der Quadrant bestimmt (oberer äußerer, unterer äußerer, unterer innerer, oberer innerer oder retroareolär), Abbildung 4. Zusätzlich wurde die Befundtiefe angegeben, in dem die Brust in der mlo-Projektion längs in drei Teile geteilt wurde: vorderes Drittel, mittleres Drittel, hinteres Drittel (Abbildung 8).

Für die mammographischen Aufnahmen erfolgte die Bestimmung der Brustdicke nach dem aktuell geltenden *ACR BI-RADS-Atlas* (D’Orsi et al. 2013) in vier Typen (Abbildung 3).

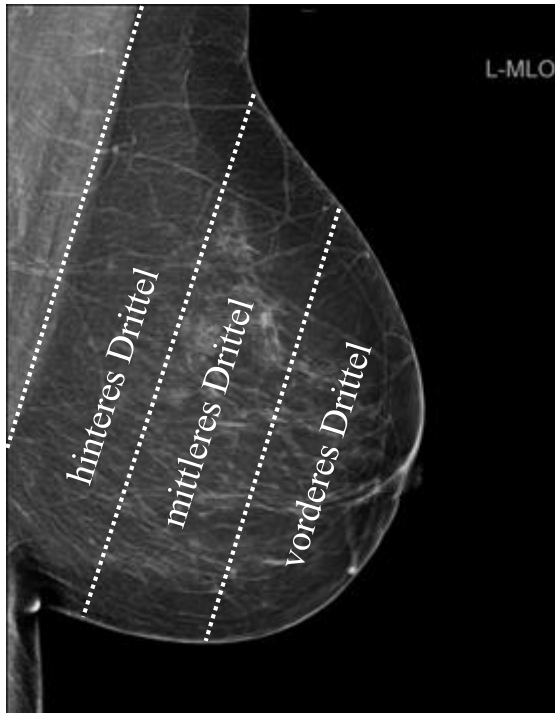


Abbildung 8: Darstellung der Befundtiefe in der MG (mlo-Projektion); hier veranschaulicht für die linke Brust.

Zur Bestimmung der Größe des Mikrokalkareals wurde in der MG der längste Durchmesser (D_{\max}) in der mlo- und in der cc-Projektion gemessen. Für die *CBCT* erfolgten die Messungen nach dem gleichen Prinzip in den zwei Ebenen (sagittal und axial). Es wurde die längste Ausdehnung des Verkalkungsareals gemessen (D_{\max}). Die Messwerte wurden in mm angegeben. Bei mehreren Kalkarealen in der Brust, wurde die Messung für das größte Kalkareal durchgeführt. Bei einzelnen oder diffusen Verkalkungen in der Brust, wurde die Messung für das größte Kalkpartikel durchgeführt.

Zusätzlich zur Größenangabe eines Kalkareals wurde die Anzahl der Kalkpartikel bestimmt. Hierbei wurden die einzelnen Kalkpartikel des Kalkareals ausgezählt und deren Anzahl angegeben. Wenn zusätzlich zum Kalkareal auch einzelne diffuse Verkalkungen in der Brust vorlagen, wurden sie nicht mitgezählt. Bei einzelnen oder diffusen Verkalkungen in der Brust, wurden alle Kalkpartikel gezählt. Anschließend wurden 6 Gruppen gebildet: Gruppe 1: 0 Kalzifikationen, Gruppe 2: 1 – 5 Kalzifikationen, Gruppe 3: 6 – 10 Kalzifikationen, Gruppe 4: 11 – 50 Kalzifikationen, Gruppe 5: 51 – 100 Kalzifikationen und Gruppe 6: > 100 Kalzifikationen.

In der MG und in der *CBCT* wurden ebenfalls die Morphologie und die Verteilung der Verkalkungen bewertet. Die Bewertung erfolgte vorrangig für die MG-Aufnahmen und nach einem Zeitintervall von 4 Wochen für die *CBCT*-Aufnahmen durch zwei Auswerter (SW

und MK) jeweils im Konsens. Die beiden Auswerter waren verblindet in Bezug auf die klinischen Angaben und dem histopathologischen Ergebnis zu den Patientinnen.

Die MG- und *CBCT*-Aufnahmen wurde anhand der *BI-RADS*-Kategorisierung des *ACR* (D’Orsi et al. 2013; Spak et al. 2017) evaluiert und in 4 Kategorien (*BI-RADS* 1, 2, 4 oder 5) unterteilt. Dabei erfolgte die Beurteilung wie folgt: unauffällig/ kein Kalk (*BI-RADS* 1), gutartig (*BI-RADS* 2), auffällig (*BI-RADS* 4), malignitätssuspekt (*BI-RADS* 5). Bei der statistischen Analyse wurden die Kategorien *BI-RADS* 1 und 2 als gutartig und *BI-RADS* 4 und 5 als bösartig bewertet.

Da diese Beurteilung Facharztkompetenz und Erfahrung in diesem Gebiet erfordert, erfolgte dieser Teil der Evaluation von zwei erfahrenen Auswertern (SW und MK) mit 11 und 3 Jahren Erfahrung in der Mammadiagnostik und wurde von einem unerfahrenen Auswerter (VA) überwacht. Die Bewertung erfolgte erst für alle MG-Aufnahmen und nach einem Zeitintervall von 4 Wochen für die *CBCT*-Aufnahmen durch die beiden Auswerter, unabhängig voneinander. Die Auswerter waren verblindet in Bezug auf die klinischen Angaben zu den Patientinnen. Dieser Teil der Evaluation wurde nach weiteren 4 Wochen wiederholt, um die Intrareader- sowie Interreader-Reliabilität berechnen zu können.

Diese Auswertung wurde von einem unerfahrenen Auswerter (VA) überwacht und kontrolliert, dass das gemessene Mikrokalkareal mit der Bewertung der Verkalkung nach Morphologie und Verteilung anhand der aktuell geltenden *BI-RADS*-Klassifikation für die beiden Auswerter übereinstimmte.

Die Strahlendosis wurde ebenfalls für beide Untersuchungsverfahren bestimmt und miteinander verglichen.

2.5 Statistische Auswertung

Zur Bestimmung der diagnostischen Leistung von MG und *CBCT* wurden Sensitivität, Spezifität, positiver prädiktiver Wert (PPV), negativer prädiktiver Wert (NPV) und *area under the curve* (AUC) berechnet. Um Leistungsunterschiede beider Methoden sowie beider Reader zu beurteilen, wurden Sensitivität, Spezifität, PPV, NPV und AUC mit der von Lange und Brunner vorgeschlagenen Methode verglichen (Lange und Brunner 2012). Für jeden dieser fünf Leistungsparameter wurden drei p-Werte separat bereitgestellt, die den Unterschieden durch die Methode, den Reader und die Interaktion zwischen Reader und Methode entsprechen. Es wurde dabei untersucht, ob die Leistung abhängig von der verwendeten

Methode unterschiedlich ist. Für die extremen Fälle, in denen die Methode nach Lange und Brunner nicht angewendet werden konnte, wurden 95% Clopper-Pearson-Konfidenzintervalle berechnet und exakte Binomialtests durchgeführt.

Um die Inter- und Intra-Rater Reliabilität für die *BI-RADS*-Klassifikation, die Morphologie und die Verteilung der Verkalkungen zu evaluieren, wurde das von Vanbelle (2017) eingeführte mehrstufige Gegenstück von Cohens Kappa und die entsprechenden 95% Konfidenzintervalle für jede Methode und jeden Reader berechnet, in dem die Zeitpunkte und das Maximum der beiden Zeitpunkte getrennt betrachtet wurden. Um die Inter- und Intrarater-Reliabilität zwischen den beiden Methoden zu vergleichen, wurde ein Hotelling-T-Quadrat-Test durchgeführt.

Es wurde darüber hinaus ein *intraclass correlation coefficient* (ICC) für jede Methode bestimmt. Der ICC reicht von 0 bis 1 und kann als der Anteil der Varianz, der durch die Variabilität zwischen Patientin und Brust erklärt wird, interpretiert werden (Nakagawa et al. 2017).

Um die Korrelation zwischen den beiden Messungen des maximalen Durchmessers zu untersuchen, wurden lineare Modelle mit gemischten Effekten angewendet und das Bestimmtheitsmaß R^2 berechnet (Nakagawa et al. 2017).

In dieser Studie wurde das Signifikanzniveau für alle statistischen Tests auf $\alpha = 5\%$ festgelegt. Alle Analysen wurden mit der statistischen Software R durchgeführt (version 3.6.0; R Core Team 2018).

3 Ergebnisse

3.1 Gesamtkollektiv

Die vorliegende Studie diente zur radiologischen Ergebnisevaluation, so dass 171 Frauen mit einem Befund der Kategorie *BI-RADS* 4 oder 5 in der Bildgebung mittels MG und einer erfolgten ergänzenden Bildgebung mittels dedizierter Brust-CT einbezogen wurden. Insgesamt wurden 88 Frauen aus dem Gesamtkollektiv ausgeschlossen. Hierbei war bei 17 Frauen kein Mikrokalk in der MG detektiert worden. Weitere 14 Frauen wurden ausgeschlossen, da die MG in nur einer Ebene vorlag. 25 Frauen wurden aufgrund von isolierten Asymmetrien, Herdbefunden oder Architekturstörungen ausgeschlossen. Des Weiteren wurden 32 Frauen ausgeschlossen, bei denen entweder kein histologisches Ergebnis oder keine Verlaufskontrolle innerhalb von 24 Monaten vorlag.

Für die Auswertung stand ein Gesamtkollektiv von insgesamt 83 Frauen (90 Brüsten) zur Verfügung. Bei 78 Brüsten (86,7%) lagen als Befundcharakteristik Verkalkungen vor und 12 Brüste (13,3%) wiesen Verkalkungen und einen assoziierten Herdbefund auf. Das Durchschnittsalter der Frauen zum Untersuchungszeitpunkt lag bei $62,8 \pm 11,0$ (41,5 – 86,6) Jahre. Die Altersverteilung des Gesamtkollektivs ist in der Abbildung 9 dargestellt.

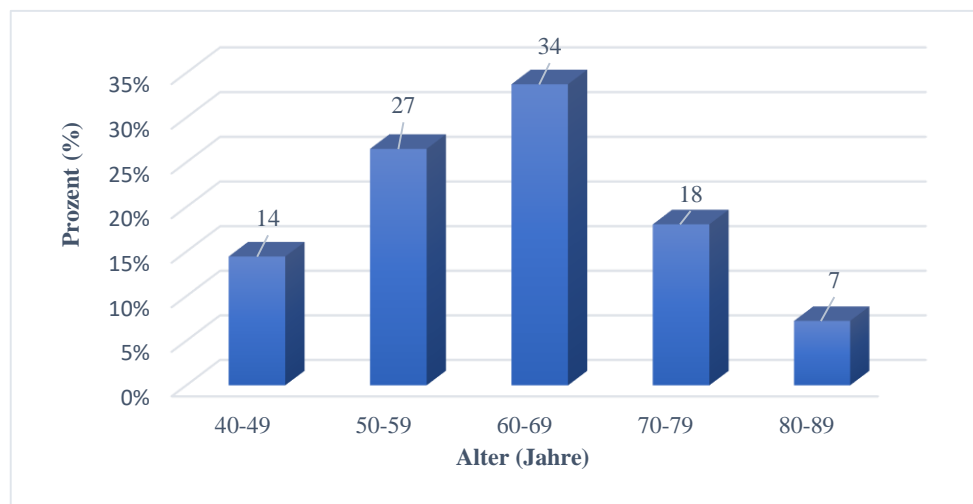


Abbildung 9: Altersverteilung der Frauen im Gesamtkollektiv (n = 83 Frauen).

Der überwiegende Anteil der Frauen (n = 64; 77,1%) war zum Zeitpunkt der Diagnostik postmenopausal, 19 Frauen (22,9%) waren prämenopausal. Das Durchschnittsalter der postmenopausalen Frauen lag bei $66,9 \pm 8,7$ (51,6 – 86,6) Jahren und der prämenopausalen Frauen lag bei $49,1 \pm 5,9$ (41,5 – 56,2) Jahren.

Von 90 Brüsten bestand bei 15 Brüsten (16,6%) eine klinische Symptomatik. Davon hatten 13 Brüste (14,4%) einen palpablen Tastbefund, bei 2 Brüsten (2,2%) lag eine Mamillensekretion vor. Bei 75 Brüsten (83,4%) bestand keine klinische Symptomatik.

Insgesamt waren 7 Frauen beidseitig (7,8%) und 83 Frauen einseitig (92,2%) betroffen. Hierbei war die linke Brust in 47 Fällen (52,2%) und die rechte Brust in 43 Fällen (47,8%) betroffen.

Die Verteilung der Brustdichte in der MG ergab einen ACR-Dichtetyp a bei 4 Brüsten (4,4%), einen ACR-Dichtetyp b bei 28 Brüsten (31,1%), einen ACR-Dichtetyp c bei 51 Brüsten (56,7%) und einen ACR-Dichtetyp d bei 7 Brüsten (7,8%), Tabelle 3.

Tabelle 3: ACR-Dichtetypen der Brüste in der MG für das Gesamtkollektiv (n = 90 Brüste).

ACR-Dichtetypen in der MG	Anzahl (n) Brüste	Prozentanteil (%)
a	4	4,4
b	28	31,1
c	51	56,7
d	7	7,8

3.2 Histopathologie

Von insgesamt 90 Befunden wurden 61 (67,8%) histopathologisch mittels minimal-invasiver Biopsie gesichert. Es wurden histopathologisch 32 (52,5%) maligne und 29 (47,5%) benigne Befunde gesichert. Davon wurde eine histopathologisch gesicherte Läsion mit unsicherem biologischem Potential (B3-Befund; Papillom ohne Atypien) in der Bewertung als benigne eingestuft. Bei 29 nicht biopsierten Befunden (21,1%) war eine bildgebende Kontrolluntersuchung innerhalb von mindestens 24 Monaten erfolgt. Hierbei war in den bildgebenden Nachuntersuchungen keine Veränderungen zum Vorbefund gesehen worden, so dass diese als benigne eingestuft werden konnten. Die Details zu den histopathologischen Befunden nach erfolgter minimal-invasiver Biopsie finden sich in der Tabelle 4.

Tabelle 4: Übersicht der histopathologischen Ergebnisse der minimal-invasiv gesicherten Befunde (n = 61 Befunde).

Histopathologisches Ergebnis	Anzahl (n)	Prozentualer Anteil (%)
Benigne (n = 29)		
Fibrozystische Veränderungen	11	18,0
Verkalkte Mikrozyste	4	6,6
Fibroadenom	4	6,6
Sklerosierende Adenose	3	4,9
Fibrose	3	4,9
Liponekrose	2	3,3
Duktale Hyperplasie	1	1,6
Papillom ohne Atypien	1	1,6
Maligne (n = 32)		
DCIS, Grad 1	7	11,5
DCIS, Grad 2	2	3,3
DCIS, Grad 3	5	8,2
Invasiv duktales Karzinom (IDC)	9	14,8
IDC mit DCIS	3	4,9
Invasiv lobuläres Karzinom (ILC)	4	6,6
Metaplastisches Karzinom (MC)	1	1,6
Tubuläres Karzinom (TC)	1	1,6

3.2.1 Fallbeispiele der histopathologisch gesicherten Befunde

Der erste Fall beschreibt eine 67-jährige postmenopausale, asymptomatische Patientin, die eine minimal-invasive Abklärungsdiagnostik mittels CT-gesteuerter Vakuumbiopsie der linken Brust erhalten hatte. In der histopathologischen Untersuchung ergab sich ein DCIS, G3 (B5a-Befund) der linken Brust (Abbildung 10).

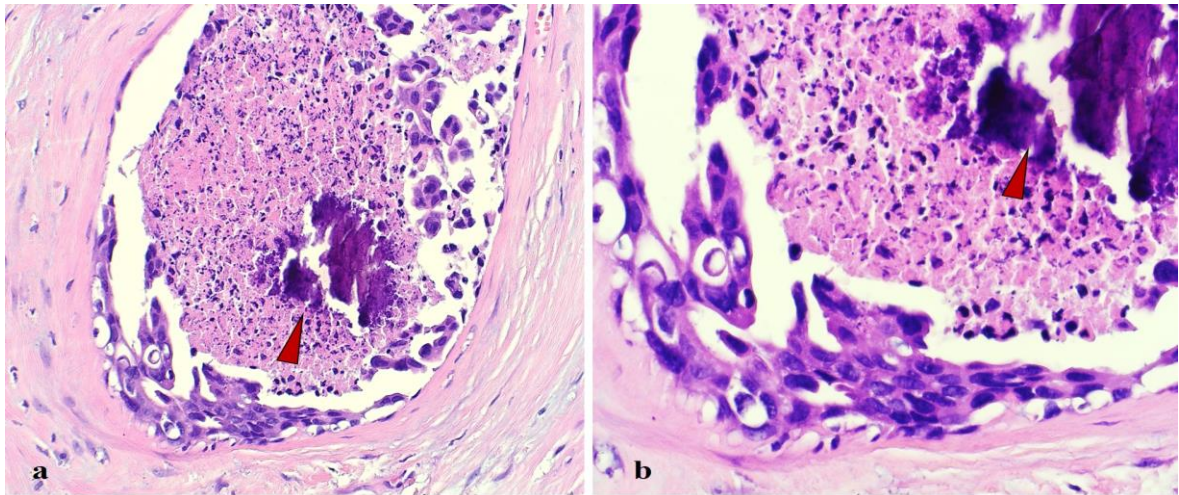


Abbildung 10: Histopathologischer Befund eines DCIS, G3 in (a) 20x und (b) 40x Vergrößerung mit Hämatoxylin-Eosin (HE)-Färbung. Es zeigt sich ein erweiterter Gang mit großflächiger Nekrose sowie zentral einliegendem Kalk (rote Pfeilspitzen). Das Epithel weist Kernpolymorphismen auf und bildet papilläre Strukturen aus.

In der MG besteht ein ACR-Dichtetyp c der linken Brust. Bildgebend lässt sich in der MG über mehrere Quadranten und mehrere Brustdrittel verteilter segmental angeordneter pleomorpher Mikrokalk abgrenzen (Abbildung 11).

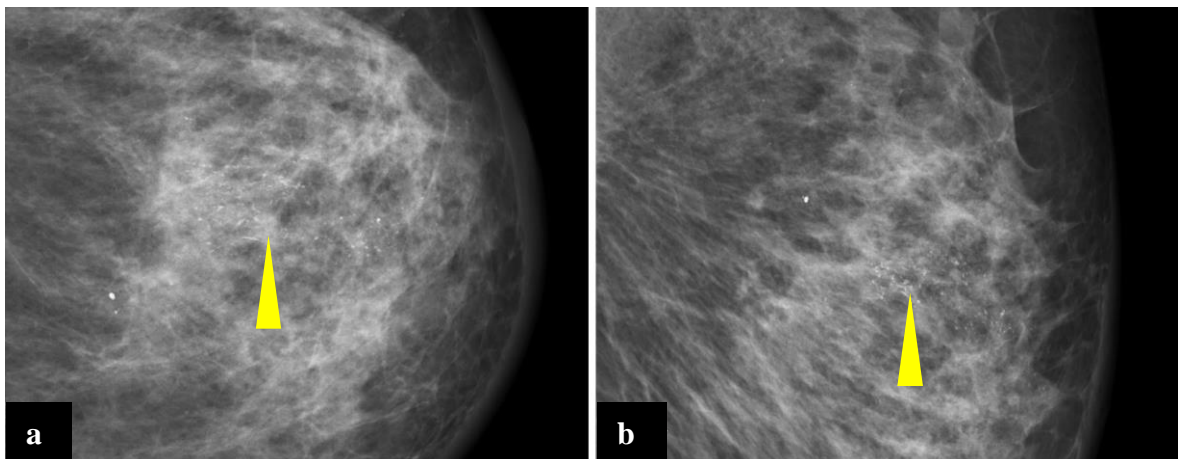


Abbildung 11: Darstellung eines DCIS, G3 (gelbe Pfeilspitzen) in der MG in (a) cc-Projektion und (b) mlo-Projektion, jeweils vergrößert durch Bildzooming dargestellt.

Die CBCT der linken Brust zeigt ebenfalls die Mikroverkalkungen, die von den beiden Auswertern ebenfalls als segmental verteilten pleomorphen Mikrokalk bewertet wurden. Diese sind in Abbildung 12 in den einzelnen Schichtebenen im CBCT dargestellt.

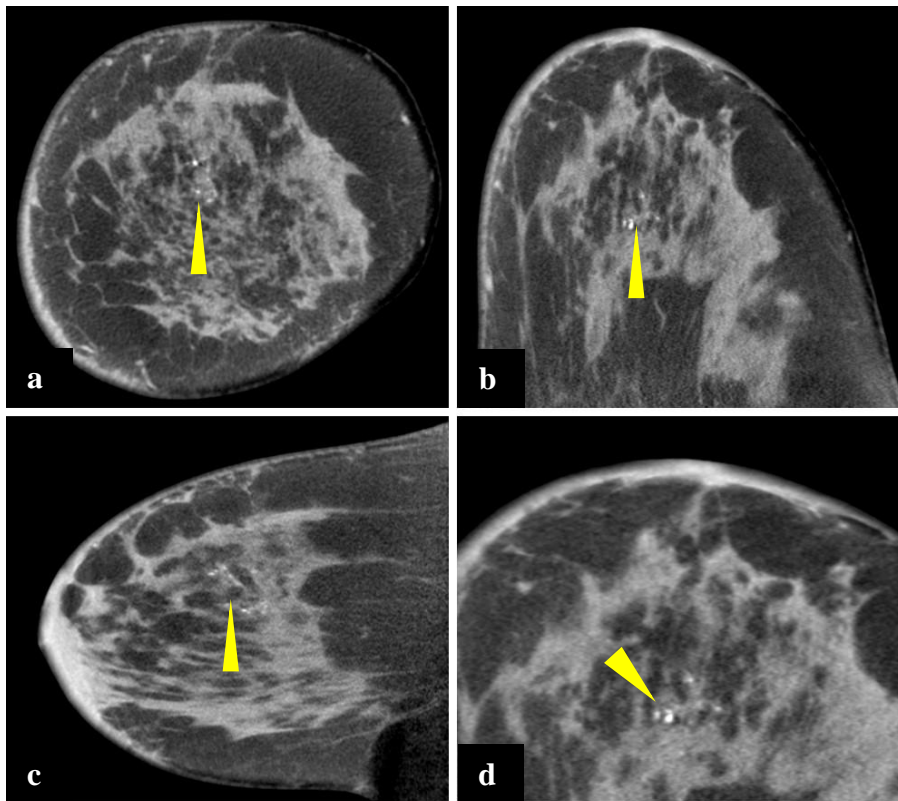


Abbildung 12: Darstellung eines DCIS, G3 (gelbe Pfeilspitzen) in der CBCT in (a) coronarer, (b) axialer, (c) sagittaler und (d) coronarer Schichtebene vergrößert durch Bild-zooming dargestellt.

Der zweite Fall zeigt eine 49-jährige prämenopausale, asymptomatische Patientin mit einem DCIS, G1 (B5a-Befund) der linken Brust. Eine histologische Befundsicherung war mittels CT-gesteuerter Vakuumbiopsie erfolgt. In der histopathologischen Untersuchung ist ein DCIS, G1 zu erkennen (Abbildung 13).

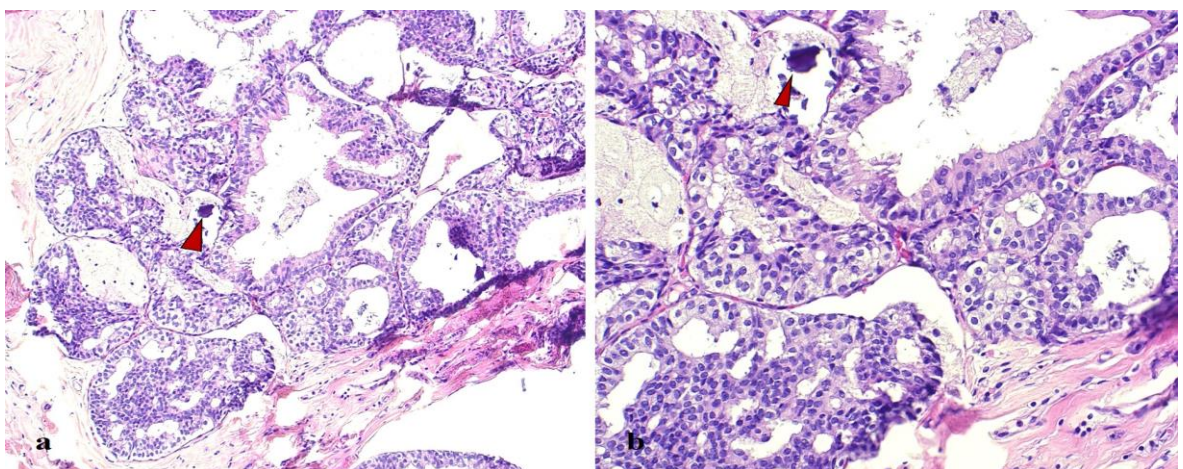


Abbildung 13: Histopathologischer Befund eines DCIS, G1 in (a) 4x und (b) 10x Vergrößerung mit HE-Färbung. Der Befund weist ein kribriiformes Wachstumsmuster mit girlandenförmigen Epithelien, die Sekundärstrukturen ausbilden auf. Zu erkennen sind violett angefärbte Verkalkungen (rote Pfeilspitzen) und wenige Nekrosen.

In der MG besteht ein ACR-Dichtetyp b der linken Brust. In der mammographischen Bildgebung lässt sich im oberen äußeren Quadranten des mittleren Brustdrittels amorph gruppiert verteilter Mikrokalk abgrenzen (Abbildung 14).

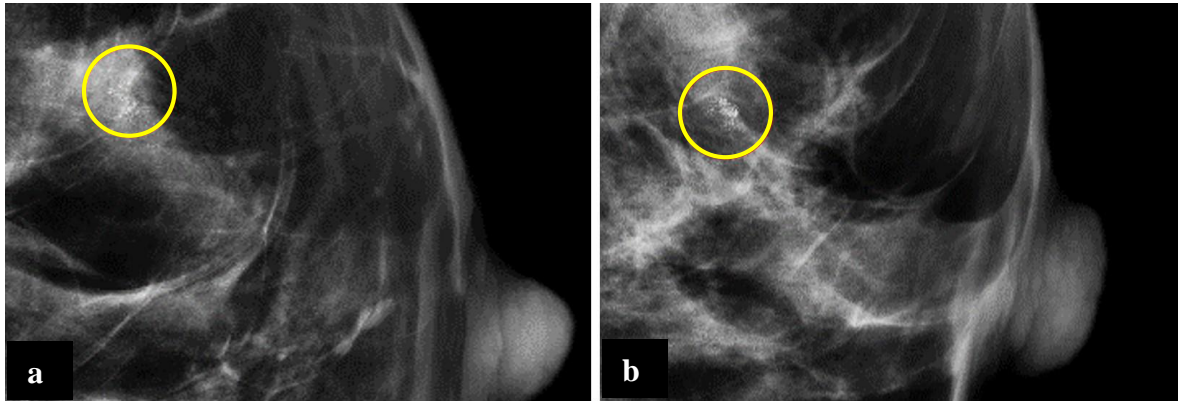


Abbildung 14: Darstellung eines DCIS, G1 (gelbe Kreise) in der MG in (a) cc- und (b) mlo-Projektion, jeweils vergrößert durch Bildzooming dargestellt.

Die CBCT der linken Brust zeigt ebenfalls die Verkalkungen, die von den beiden Auswertern als grob heterogen gruppiert verteilten Mikrokalk bewertet wurden (Abbildung 15).

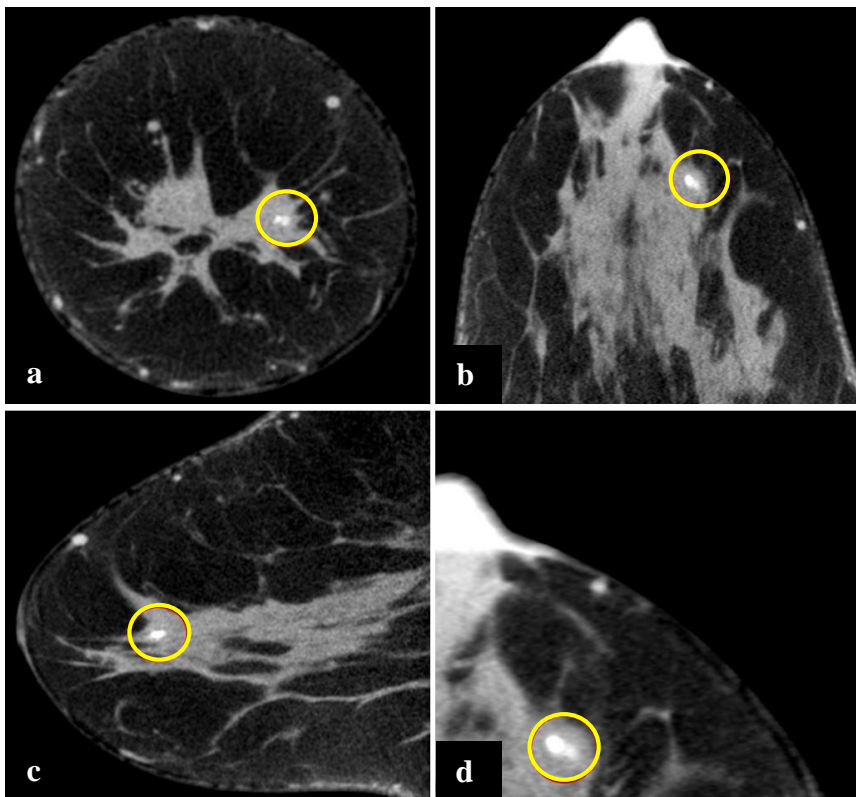


Abbildung 15: Darstellung eines DCIS, G1 (gelbe Kreise) in der CBCT in (a) coronarer, (b) axialer, (c) sagittaler und (d) coronarer Schichtebene vergrößert durch Bildzooming dargestellt.

Der dritte Fall präsentiert eine 74-jährige postmenopausale, asymptomatische Patientin mit einer verkalkten Mikrozyste (B2-Befund) der linken Brust. Eine histologische Befundsicherung war mittels CT-gesteuerter Vakuumbiopsie erfolgt. In der histopathologischen Untersuchung zeigte sich eine verkalkte Mikrozyste mit dystrophem Kalk (Abbildung 16).

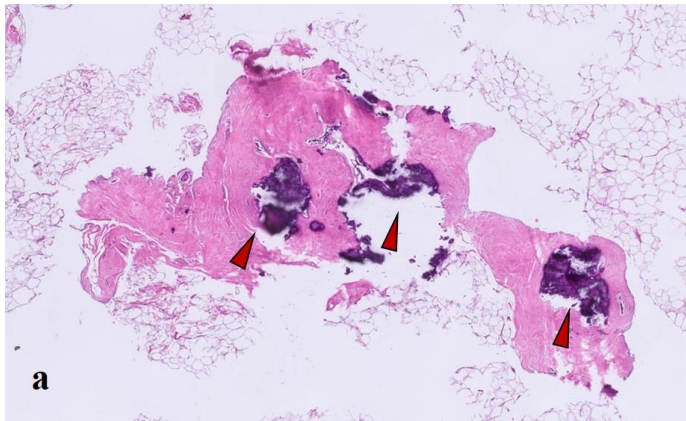


Abbildung 16: Histopathologischer Befund einer verkalkten Mikrozyste in (a) 4x Vergrößerung mit HE-Färbung. Es zeigen sich mehrere Bereiche mit dunkel violett angefärbten Verkalkungen (rote Pfeilspitzen), die teilweisen Artefakte aufweisen. In der Umgebung des Kalks ist unauffälliges Drüsengewebe zu erkennen.

In der MG zeigt sich ein ACR-Dichtetyp b der linken Brust. Im unteren äußeren Quadranten des mittleren Brustdrittels links ist amorph gruppierter Mikrokalk zu erkennen (Abbildung 17).

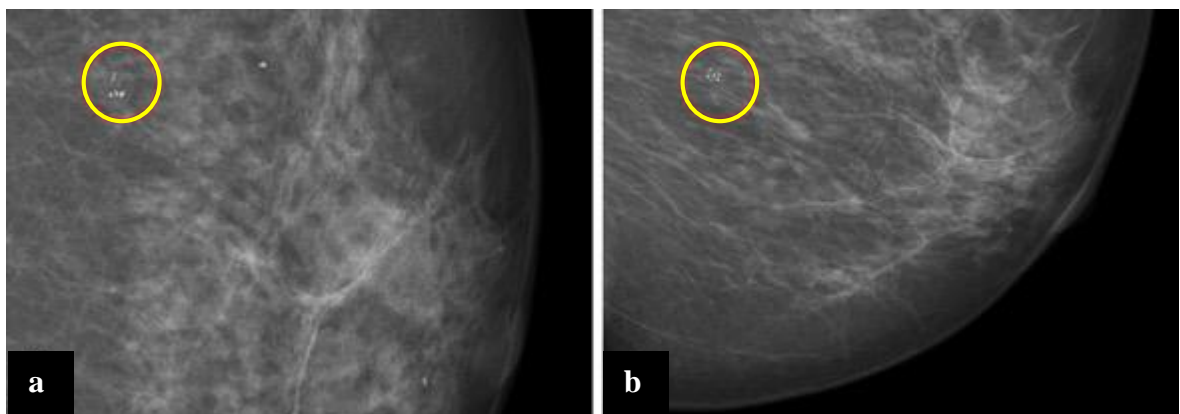


Abbildung 17: Darstellung der Verkalkungen in der MG (gelbe Kreise) in (a) cc- und (b) mlo-Projektion, jeweils mittels Bildzooming vergrößert dargestellt.

Die CBCT der linken Brust zeigt ebenfalls Verkalkungen, die von den beiden Auswertern als amorph gruppiert verteilten Mikrokalk bewertet wurden (Abbildung 18).

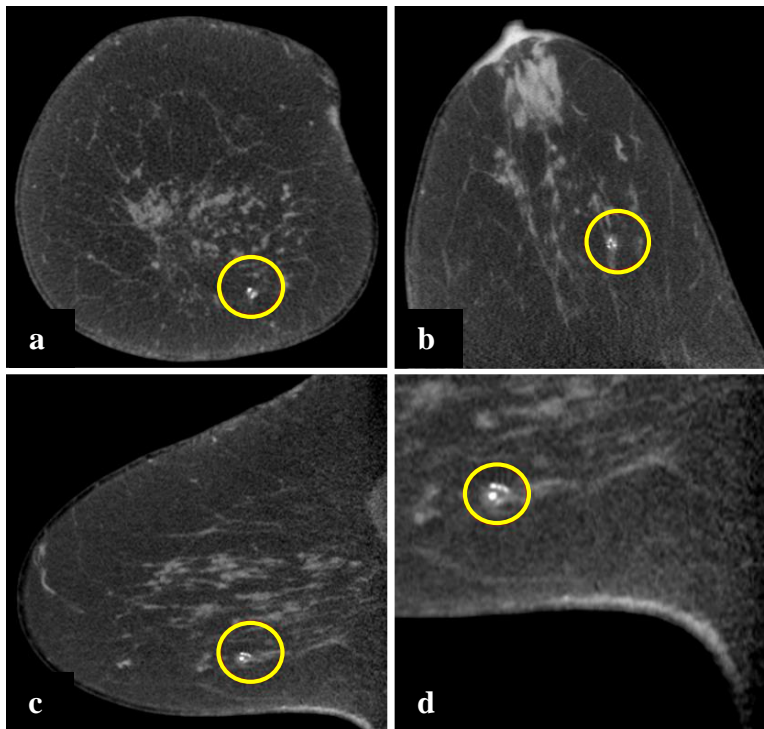


Abbildung 18: Darstellung der Verkalkungen (gelbe Kreise) in der *CBCT* in (a) coronarer, (b) axialer, (c) sagittaler und (d) coronarer Schichtebene vergrößert durch Bildzooming dargestellt.

Von den 29 histopathologisch gesicherten benignen Befunden waren alle Fälle mittels MG in 2 Ebenen detektiert worden. Insgesamt waren 4 Fälle (13,8%) mittels *CBCT* nicht detektiert worden. Dabei handelte es sich histopathologisch in 3 Fällen um eine fibrös-zystische Mastopathie und in 1 Fall um eine sklerosierende Adenose.

Von den 32 histopathologisch gesicherten malignen Befunden waren 8 Fälle (25%) entweder falsch klassifiziert ($n = 4$) oder aber nicht detektiert ($n = 4$) worden. Von den falsch klassifizierten Befunden wurde ein Fall eines histopathologisch gesicherten MC in der MG als benigne (*BI-RADS* 2) gewertet. Zwei weitere Fälle eines jeweils histopathologisch gesicherten IDC mit begleitendem DCIS waren mittels *CBCT* als gutartig (*BI-RADS* 2) klassifiziert worden. Ein weiterer Fall eines IDC war sowohl in der MG als auch in der *CBCT* als benigne (*BI-RADS* 2) befundet worden. Vier Fälle von malignen Befunden waren in der *CBCT* nicht detektiert worden. Davon lag histopathologisch in 2 Fällen ein DCIS und in 2 weiteren Fällen ein IDC vor. Diese waren in der MG in 2 Ebenen korrekt malignitätssuspekt gewertet worden (*BI-RADS* 4).

3.3 Lokalisation der Verkalkungen

Bei der Bewertung der Lokalisation der Verkalkungen gab es keine Unterschiede zwischen den beiden Verfahren. Bezüglich der Lage der Verkalkungen im Quadranten der Brust zeigten 44 Brüste (48,9%) eine Lage im oberen äußeren Quadranten. Die genaue Lage der Verkalkungen in den einzelnen Quadranten der Brust sind in Abbildung 19 gezeigt.

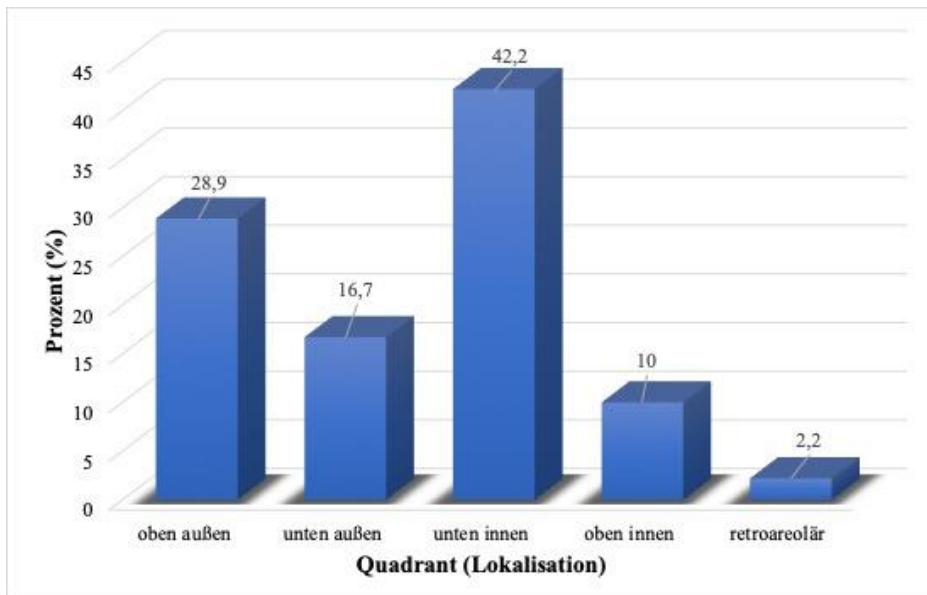


Abbildung 19: Bestimmung der Lokalisation der Verkalkungen in den einzelnen Quadranten der Brust in der MG für das Gesamtkollektiv (n = 90 Brüste).

Zusätzlich zur Bestimmung des Quadranten wurde in der MG auch die Befundtiefe in mlo-Projektion beschrieben. Der überwiegende Anteil der Verkalkungen (53 Brüste; 58,9%) war im mittleren Drittel der Brust lokalisiert. Die genaue Lage der Kalkpartikel in der MG für das Gesamtkollektiv sind in der Abbildung 20 dargestellt.

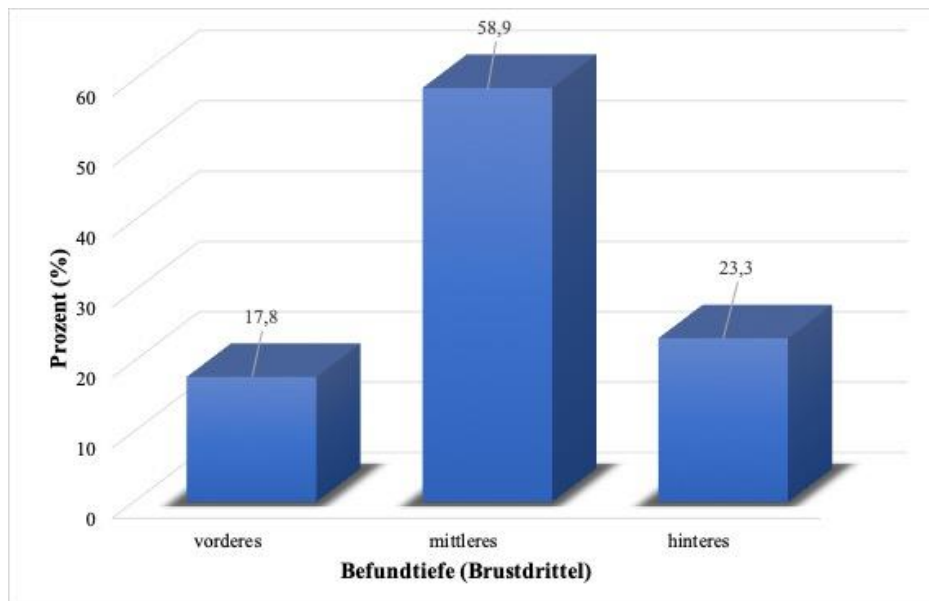


Abbildung 20: Bestimmung der Befundtiefe der Kalkpartikel in der MG für das Gesamtkollektiv (n = 90 Brüste).

Die Größenbestimmung der Verkalkungen fand jeweils anhand der vorliegenden MG in 2 Ebenen statt. Diese Messungen wurden separat in mlo-Projektion und in cc-Projektion durchgeführt. Durchschnittlich betrug die Größe des Mikrokalkareals in der mlo-Projektion $13,8 \pm 20,8$ mm (0,4 – 92,6 mm) und in der cc-Projektion $13,9 \pm 20,9$ mm (0,6 – 91,4 mm). Die Reproduzierbarkeit der Größenbestimmung der Kalkherde drückt sich in einem hohen Bestimmtheitsmaß (R^2) von 0,9946 für die mlo- und 0,9758 für die cc-Projektion aus.

Bei den Messungen der Mikrokalkareale in der *CBCT* ergab sich in der sagittalen Ebene ein Mittelwert von $7,0 \pm 10,8$ mm (0,7 – 56,7 mm) und in der axialen Ebene von $7,1 \pm 11,3$ mm (0,7 – 58,8 mm). Die Reproduzierbarkeit der Größenbestimmung der Kalkherde drückt sich in einem hohen Bestimmtheitsmaß (R^2) von 0,9841 für die sagittale Ebene und von 0,9801 für die axiale Ebene aus.

Die Abbildung 21 zeigt die Messwerte zweier korrespondierenden Ebenen beider Verfahren (sagittale Ebene in der *CBCT* und mlo-Ebene in der MG). Der R^2 Wert betrug 0,4489, was auf eine relativ schwache Übereinstimmung hindeutet. Für die beiden korrespondierenden Ebenen beider Verfahren (axiale Ebene in der *CBCT* und cc-Ebene in der MG) betrug der R-Quadrat-Wert 0,4599, Abbildung 22.

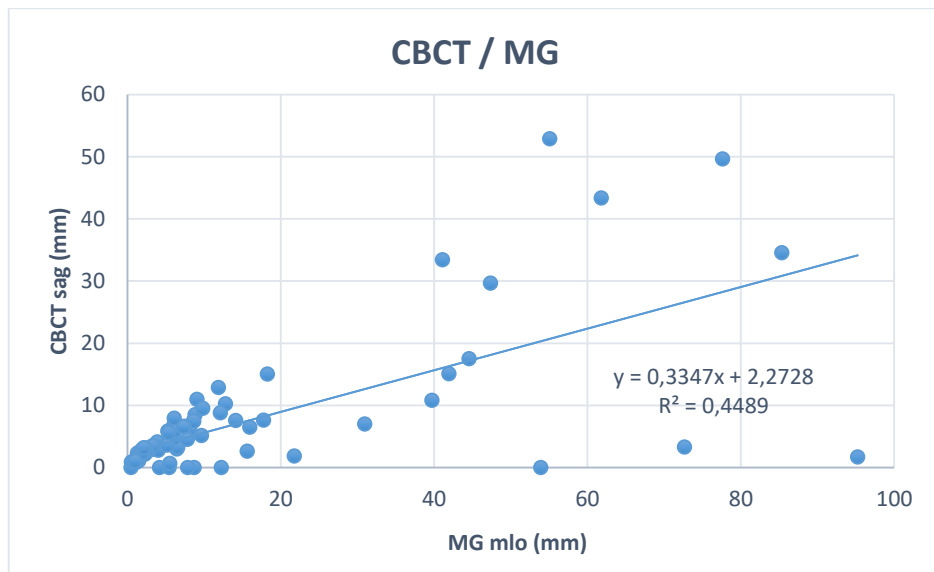


Abbildung 21: Übereinstimmung der Messwerte in der MG (mlo-Projektion) und in der *CBCT* in sagittaler Schichtebene (sag).

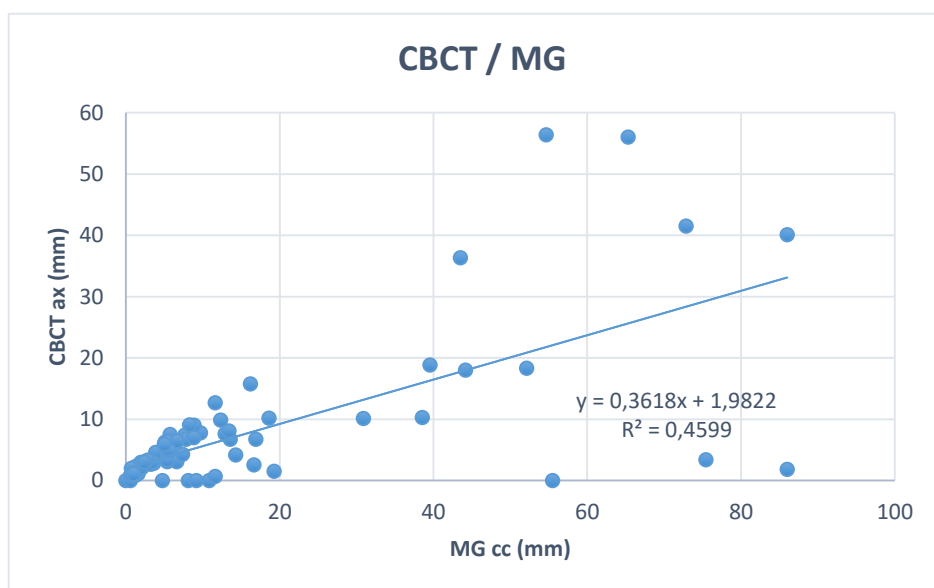


Abbildung 22: Übereinstimmung der Messwerte in der MG (cc-Projektion) und in der *CBCT* in axialer Schichtebene (ax).

Darüber hinaus wurde die Kalkpartikelanzahl in der MG und in der *CBCT* bestimmt. Die Unterschiede sind in Abbildung 23 gezeigt. Dignitätsunabhängig zeigte der größte Anteil für das Gesamtkollektiv in der MG 11 – 50 Kalkpartikel (42,2%) und in der *CBCT* 1 – 5 Kalkpartikel (47,8%).

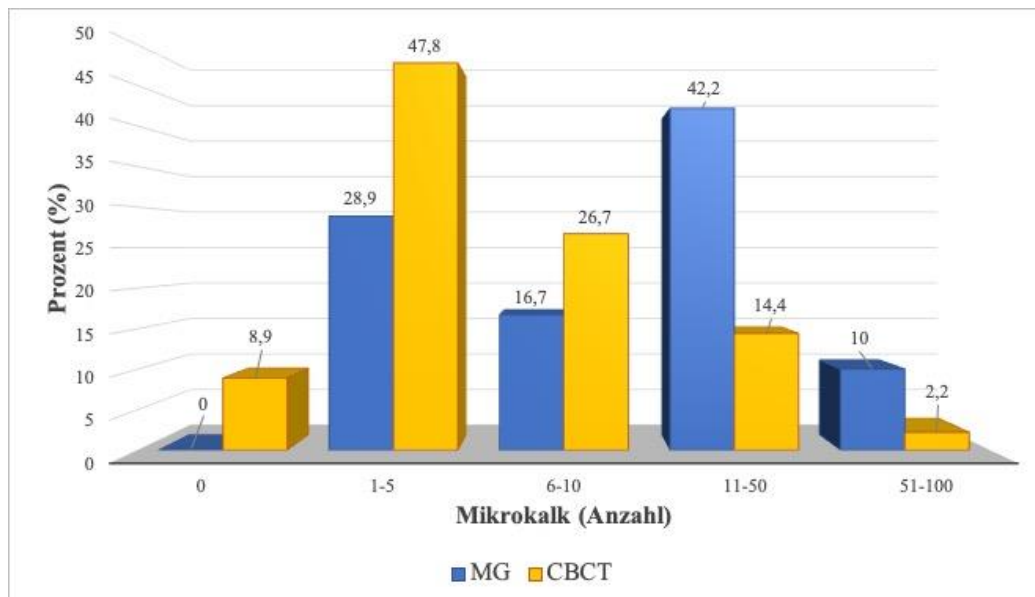


Abbildung 23: Bestimmung der Anzahl der Mikroverkalkungen in der MG und in der *CBCT* für das Gesamtkollektiv (n = 90 Brüste).

3.4 Charakterisierung der Verkalkungen

3.4.1 Morphologie

Es erfolgte eine Bewertung der Morphologie der Verkalkungen durch die beiden Auswerter im Konsens. Hierbei waren 8 Mikrokalkfälle mit dem Verfahren der *CBCT* nicht darstellbar. Histopathologisch handelte es sich um 4 maligne Befunde (2 DCIS und 2 IDC) und 4 benigne Befunde (3 fibrös-zystische Mastopathien und 1 sklerosierende Adenose). Von den 8 in der *CBCT* okkulten Mikrokalkfällen waren 7 Fälle (7,8%) in der MG als amorph und in 1 Fall (1,1%) als rund klassifiziert worden. Die Kategorie rund wurde in 26 Fällen (28,9%) in der MG und in der *CBCT* vergleichbar häufig vergeben. Die Einstufung der Kalkmorphie als rund oder amorph erfolgte im untersuchten Kollektiv, unabhängig von der Dignität der Befunde, am häufigsten.

Histopathologisch bestätigte maligne Befunde wiesen am häufigsten amorphen oder grob heterogenen (n = 15; 46,9%) sowie seltener fein pleomorphen (n = 8; 25%) Mikrokalk auf. Histopathologisch bestätigte benigne Befunde zeigten hingegen eher die Befundcharakteristik von rundem (n = 11; 37,9%) sowie seltener von amorphem oder grob heterogenem Mikrokalk (n = 14; 48,3%).

Ein weiteres Ziel war es zu untersuchen, ob die Brustdicke und das Alter der Patientinnen einen Einfluss auf die Morphologie von Verkalkungen haben. Die Ergebnisse konnten zeigen, dass weder die Brustdicke noch das Alter einen signifikanten Einfluss auf die Morphologie von Mikrokalk hatten ($p = 0,173$; $p = 0,522$).

Tabelle 5: Bewertung der Morphologie der Verkalkungen in der MG und in der CBCT für das Gesamtkollektiv ($n = 90$ Läsionen).

Morphologie der Verkalkungen in der MG (n / %)	Morphologie der Verkalkungen in der CBCT (n / %)						
	kein Kalk	rund	amorph	grob heterogen	fein pleomorph	fein linear und linear verzweigt	Gesamt
kein Kalk	0 / 0	0 / 0	0 / 0	0 / 0	0 / 0	0 / 0	0 / 0
rund	1 / 1,1,1	26 / 28,9	8 / 8,9	0 / 0	0 / 0	0 / 0	35 / 38,9
amorph	7 / 7,8	11 / 12,2	22 / 24,5	0 / 0	1 / 1,1	0 / 0	41 / 45,6
grob heterogen	0 / 0	8 / 8,9	3 / 3,3	1 / 1,1	0 / 0	0 / 0	12 / 13,3
fein pleomorph	0 / 0	1 / 1,1	1 / 1,1	0 / 0	0 / 0	0 / 0	2 / 2,2
fein linear und linear verzweigt	0 / 0	0 / 0	0 / 0	0 / 0	0 / 0	0 / 0	0 / 0
Gesamt	8 / 8,9	46 / 51,1	34 / 37,8	1 / 1,1	1 / 1,1	0 / 0	90 / 100

n: Anzahl der Verkalkungen; %: Prozentualer Anteil der Verkalkungen.

3.4.2 Verteilung

Des Weiteren erfolgte eine Bewertung der Verteilung der Verkalkungen durch die beiden Auswerter im Konsens. Am häufigsten wurde im Patientenkollektiv dignitätsunabhängig diffuse oder isolierte Verkalkungen ($n = 32$; 35,6%) beobachtet, danach folgten gruppierte Verkalkungen ($n = 22$; 24,5%). Regionale und segmentale Verteilung waren selten, eine lineare Verteilung kam nur in Einzelfällen vor.

Unter den histopathologisch gesicherten malignen Befunden war gruppiert ($n = 14$; 43,8%) verteilter Mikrokalk am häufigsten vertreten. Danach folgte diffus ($n = 8$; 25%) und segmental ($n = 6$; 18,8%) verteilter Mikrokalk. Histopathologisch bestätigte benigne Befunde zeigten ebenfalls am häufigsten die Befundcharakteristik von gruppiertem ($n = 16$; 55,2%) Mikrokalk. Danach folgten diffus ($n = 7$; 24,1%) und isoliert ($n = 3$; 10,3%) verteilter Mikrokalk.

Insgesamt waren 8 Mikrokalkfälle mit dem Verfahren der *CBCT* nicht darstellbar. Histo-pathologisch handelte es sich um 4 maligne Befunde (2 DCIS und 2 IDC) und 4 benigne Befunde (3 fibrös-zystische Mastopathien und 1 sklerosierende Adenose). Von den 8 in der *CBCT* okkulten Mikrokalkfällen wurden 6 Fälle (6,7%) in der MG in 2 Ebenen als gruppiert, 1 Fall (1,1%) als diffus und 1 Fall (1,1%) als regional verteilt klassifiziert worden.

Ein detaillierter Vergleich der Mikrokalkverteilung für die beiden Untersuchungsmethoden ist in Tabelle 6 dargestellt.

Tabelle 6: Bewertung der Verteilung der Verkalkungen in der MG und in der *CBCT* für das Gesamtkollektiv (n = 90 Läsionen).

Verteilung der Verkalkungen in der MG (n / %)	Verteilung der Verkalkungen in der <i>CBCT</i> (n / %)						
	kein Kalk	diffus, isoliert	gruppiert	regional	linear	segmental	Gesamt
kein Kalk	0 / 0	0 / 0	0 / 0	0 / 0	0 / 0	0 / 0	0 / 0
diffus, isoliert	1 / 1,1	32 / 35,6	4 / 4,4	0 / 0	0 / 0	0 / 0	37 / 41,1
gruppiert	6 / 6,7	8 / 8,9	22 / 24,5	1 / 1,1	2 / 2,2	0 / 0	39 / 43,4
regional	1 / 1,1	1 / 1,1	1 / 1,1	2 / 2,2	0 / 0	0 / 0	5 / 5,5
linear	0 / 0	0 / 0	0 / 0	0 / 0	0 / 0	0 / 0	0 / 0
segmental	0 / 0	1 / 1,1	3 / 3,3	0 / 0	0 / 0	5 / 5,6	9 / 10
Gesamt	8 / 8,9	42 / 46,7	30 / 33,3	3 / 3,3	2 / 2,2	5 / 5,6	90 / 100

n: Anzahl der Verkalkungen; %: Prozentualer Anteil der Verkalkungen.

3.5 Diagnostische Genauigkeit

3.5.1 Gesamtkollektiv

Im untersuchten Gesamtkollektiv zeigte die MG in 2 Ebenen eine signifikant höhere Sensitivität (Auswerter 1: 94%; Auswerter 2: 84%) als die *CBCT* (Auswerter 1: 62%; Auswerter 2: 75%). Der p-Wert betrug $p = 0,009$. Der Einfluss der einzelnen Auswerter auf die Sensitivität war nicht signifikant, das heißt, dieser Effekt ist unabhängig von der auswertenden Person ($p = 0,522$).

Die Spezifität von MG und *CBCT* unterschied sich nicht signifikant ($p = 0,192$). Sie betrug in der MG 62% für beide Auswerter. In der *CBCT* für Auswerter 1: 76% und für Auswerter 2: 60%. Es ergab sich ein signifikanter Einfluss auf die Spezifität durch die Auswerter ($p = 0,032$), so dass der Effekt abhängig von der auswertenden Person ist.

Die *AUC* war für die MG höher als für die *CBCT* (Auswerter 1: 0,78; Auswerter 2: 0,73 in der MG; Auswerter 1: 0,69; Auswerter 2: 0,68 in der *CBCT*). Der *p*-Wert betrug 0,085 und der Unterschied zwischen der MG und der *CBCT* in der diagnostischen Güte war nicht signifikant.

Der PPV war in der MG zwischen beiden Auswertern nur gering unterschiedlich. Für Auswerter 1: 58%, für Auswerter 2: 55%. In der *CBCT* war der PPV für Auswerter 1: 59%, für Auswerter 2: 51%. Der Unterschied zwischen den beiden Verfahren in Bezug auf die PPV war nicht signifikant ($p = 0,722$). Das bedeutet, dass beide Verfahren eine vergleichbare Anzahl an malignen Mikroverkalkungen (richtig positive) aus allen positiv getesteten (richtig und falsch positiven) differenzierten.

Für den NPV waren die Unterschiede zwischen Auswerter 1 und 2 größer. Der NPV betrug in der MG für Auswerter 1: 95%, für Auswerter 2: 88%. In der *CBCT* betrug der NPV für Auswerter 1: 79%, für Auswerter 2: 81%. Der Unterschied zwischen den beiden Verfahren war signifikant ($p = 0,022$). Das bedeutet, dass die MG eine größere Anzahl an unauffälligen benignen Verkalkungen (richtig negative = Gesunde) aus der Gesamtzahl der negativ getesteten (richtig und falsch negativen) differenziert.

3.5.2 Inter- und Intrarater Reliabilität

Im Hinblick auf die Mikrokalkbewertung nach *BI-RADS* durch zwei unabhängige Auswerter, ergab sich ein Kappa von 0,84 in der MG. Das deutet auf eine sehr gute Übereinstimmung zwischen beiden Auswertern hin. In der *CBCT* war die Interrater-Reliabilität moderat/ mäßig (Kappa 0,54). Die Beurteilung war zuverlässiger in der MG als in der *CBCT* ($p < 0,001$).

Die Intrarater-Reliabilität war sowohl für die MG als auch die *CBCT* sehr gut (Kappa für MG: Auswerter 1: 0,91, Auswerter 2: 0,89; Kappa für *CBCT*: Auswerter 1: 0,88, Auswerter 2: 0,80).

Der *ICC* betrug in der MG 0,92 und in der *CBCT* 0,83. Der Unterschied war zwischen den beiden Verfahren nicht signifikant ($p = 0,213$).

Die Tabelle 7 gibt eine Übersicht über die Bewertung der Verkalkungen nach der *BI-RADS*-Klassifikation für beide Auswerter und beide Auswertezeitpunkte.

Tabelle 7: Befundauswertung nach der *BI-RADS*-Klassifikation mittels MG und *CBCT* (n = 90 Läsionen).

<i>BI-RADS</i> Klassifikation	MG (n / %)				<i>CBCT</i> (n / %)			
	I. A1	II. A1	I. A2	II. A2	I. A1	II. A1	I. A2	II. A2
1	0 / 0	0 / 0	0 / 0	0 / 0	8 / 9	8 / 9	8 / 9	8 / 9
2	40 / 44	40 / 44	44 / 49	43 / 48	50 / 56	51 / 57	42 / 47	37 / 41
4	41 / 46	41 / 46	43 / 48	43 / 48	25 / 28	24 / 27	37 / 41	44 / 49
5	9 / 10	9 / 10	3 / 3	4 / 4	7 / 8	7 / 8	3 / 3	1 / 1

I.: 1. Auswertung; II.: 2. Auswertung; A1: Auswerter 1; A2: Auswerter 2; n: Anzahl an Läsionen.

3.5.3 Abhängigkeit von der Brustdichte

Ein weiteres Ziel dieser Arbeit war zu untersuchen, ob die diagnostische Leistung beider Methoden (MG und *CBCT*) von der Brustdichte abhängig ist. Hierzu wurden die Brustdichtetypen *ACR* Typ a und b zusammengefasst und als geringe Brustdichte (n = 32; 35,5%) und *ACR* Typ c und d als hohe Brustdichte (n = 58; 64,8%) betrachtet. In unseren Ergebnissen hatte die Brustdichte keinen signifikanten Einfluss auf die Sensitivität, Spezifität und *AUC* in der *CBCT* (p = 0,638, p = 0,275, p = 0,777).

Die Sensitivität war jedoch für beide Dichtetypen in der MG signifikant höher als in der *CBCT* (geringe Brustdichte p = 0,033; hohe Brustdichte p < 0,001). Die Spezifität war für beide Dichtetypen für die *CBCT* nicht signifikant höher als für die MG (geringe Brustdichte p = 0,224; hohe Brustdichte p = 0,526). In beiden Dichtegruppen gab es keinen signifikanten Unterschied in der *AUC* zwischen MG und *CBCT* (geringe Brustdichte p = 0,436; hohe Brustdichte p = 0,100).

3.6 Strahlendosis

In der 2-Ebenen MG lag die Strahlendosis bei 1,8 – 6,8 Milligray (mGy) (median 2,8 mGy). In der Diagnostik mittels *CBCT* hingegen bei 5,9 – 29,3 mGy (median 5,9 mGy). Für das Gesamtkollektiv war die Dosis der *CBCT* signifikant höher als die Dosis der MG (Medianunterschied 3,5 mGy; p < 0,001).

Der Dosisunterschied variierte jedoch nicht signifikant in Abhängigkeit von der Brustdichte (p = 0,133): bei hoher Brustdichte betrug der Medianunterschied 3,3 mGy, bei geringer Brustdichte betrug der Medianunterschied 3,7 mGy.

4 Diskussion

In der digitalen MG werden als Befundcharakteristik sehr häufig Verkalkungen in der Brust gefunden. Diese sind in etwa 80% der MG zu finden (Fischer und Baum 2014). Der Entstehung von Verkalkungen in der weiblichen Brust können viele verschiedene Ursachen zugrunde liegen, z.B. entzündliche Veränderungen, degenerative Vorgänge sowie toxische oder mechanische Prozesse (Lanyi 1986).

Die Anfänge der Brustkalkanalytik gehen auf den deutschen Chirurgen Salomon zurück. Im Jahr 1913 wurden von ihm erstmalig röntgenologisch sichtbare Mikroverkalkungen in Mastektomie-Präparaten nachgewiesen (Lanyi 1986). Seither gab es immer wieder Bestrebungen, Verkalkungen in der Brust besser zu detektieren, zu charakterisieren sowie systematisch zu klassifizieren. In den ersten Studien im 20. Jahrhundert, z.B. von Leborgne (1951), Le Gal et al. (1976) und Lanyi (1986) konnten viele Erkenntnisse zu Mikrokalk gewonnen werden. Die Mikrokalkdiagnostik war jedoch weiterhin nicht vollständig gelöst. Leborgne (1951) berichtete in seiner Studie erstmals, dass 30% der Mammakarzinome Mikrokalk aufwiesen. Zum gleichen Ergebnis kam auch Villeirs et al. (1995) in seiner Studie. Morgan hingegen fand in 30 – 50% aller Mammakarzinome Verkalkungen (Morgan et al. 2005). In einer Metaanalyse von 23 Studien zu Mikrokalk, die zwischen 1964 und 1994 publiziert wurde, konnte gezeigt werden, dass bei 5481 operierten Fällen in 27,5% ein Mammakarzinom und in 21,9% ein DCIS gefunden wurde (Lanyi 2000). Rosen et al. (1974) berichteten über einen noch geringeren Karzinomanteil von 24%. Er kam zu dem Schluss, dass der überwiegende Anteil an Operationen (> 70%) unnötig und eine Verbesserung der Differenzierung von benignen und malignen Kalkbefunden dringend erforderlich sei.

In unserer klinisch retrospektiven Studie wurde die Detektion und Klassifizierung von Mikrokalk mittels *CBCT* im Vergleich zur digitalen MG in 2 Ebenen untersucht. Da die *CBCT* ein relativ neues 3D-Verfahren zur Diagnostik der Brust darstellt, liegen hierzu bislang nur wenige Studien zur Mikrokalkdetektion vor. In früheren Studien konnten mittels *CBCT* vielversprechende Ergebnisse für die Detektion von Herdbefunden erzielt werden (Lindfors et al. 2008; O’Connell et al. 2010; Prionas et al. 2010; O’Connell und Kawakyu-O’Connor 2012; O’Connell et al. 2014; Zhao et al. 2015; Kuzmiak et al. 2016). Unsere Studie ist die erste klinische Studie, die mit zwei unabhängigen, verblindeten Auswertern die diagnostische Leistung der *CBCT* im Vergleich zum Standardverfahren der digitalen MG zur Mikrokalkdetektion untersuchte.

Die Ergebnisse anderer Studien zeigten, dass die *CBCT* der MG in der Detektion von Herdbefunden vergleichbar oder überlegen war. Seifert et al. (2014) konnten für die Detektion von Herdbefunden eine Sensitivität von 95,7% für die *CBCT* gegenüber 94,3% für die MG beschreiben. Eine ebenfalls relevante Verbesserung der Sensitivität der *CBCT* gegenüber der MG konnten in den Studien von He et al. (2016) und Wienbeck et al. (2017c) publiziert werden. Insbesondere bei dichtem Brustdrüsengewebe war die Tumordetektionsrate in der *CBCT* um 11% höher als in der MG (89% versus 78%) (He et al. 2016). Wienbeck et al. (2017c) präsentierten sogar eine Steigerung der Sensitivität um 27 – 32%. In der Darstellung von benignem als auch malignem Mikrokalk, war die MG der *CBCT* jedoch überlegen. Dies lässt sich sowohl durch die gegenüber der MG deutlich geringere räumliche Auflösung als auch durch das Auftreten von strukturellem Rauschen in der *CBCT* erklären (Lindfors et al. 2008; Prionas et al. 2010; Seifert et al. 2014; Aminololama-Shakeri et al. 2015; Kuzmiak et al. 2016).

Aus früheren Studien geht hervor, dass Mikroverkalkungen mittels *CBCT* erkennbar sind. He et al. (2016) publiziert, dass Kalzifikationen mit einem Durchmesser von 200 μm *in vivo* detektiert werden können. *Ex vivo* Studien an Phantomen zeigten, dass Mikrokalkpartikel mit einem Durchmesser von 231 μm (Liu et al. 2012) oder sogar von 175 μm erkennbar waren (Gong et al. 2004). Die kleinste in der *CBCT* gemessene Kalzifikation in dieser Studie hatte einen Durchmesser von 700 μm . In der MG betrug die Größe des identischen Kalkpartikels allerdings nur 400 μm . Diese Messungenauigkeit in der Kalkgröße zwischen den beiden Bildgebungsverfahren kann durch einen von Verkalkungen verursachten *blooming*-Artefakt (erörtert im Folgeabschnitt) erklärt werden.

Bei der Größenbestimmung der Mikrokalk-Cluster konnte gezeigt werden, dass diese in der *CBCT* im Durchschnitt kleiner gemessen wurden als in der MG: *CBCT* in sagittaler Ebene $7,0 \pm 10,8$ mm (Spannweite 0,7 – 56,7 mm) gegenüber der MG in mlo-Projektion $13,8 \pm 20,8$ mm (Spannweite 0,4 – 92,6 mm). Bei genauerer Betrachtung einzelner Fälle konnte festgestellt werden, dass die Mikrokalkareale mit sehr großer Ausdehnung in der *CBCT* durch die geringere räumliche Auflösung und das strukturelle Rauschen viel kleiner gemessen wurden als sie in der MG zur Darstellung kamen (siehe Spannweite). Außerdem ist die Messung der Ausdehnung in einem Schnittbildverfahren wie dem Brust-CT mit millimetergroßen Schichten erschwert und mit Messungenauigkeiten verbunden. Die kleinen Mikrokalkpartikel, die einzeln gemessen wurden, stellten sich in der *CBCT* größer als in der MG dar. Aufgrund hoher Dichte verursacht Kalk in der CT sogenannte *blooming*-Artefakte

(Triche et al. 2019). Dadurch erscheinen die Kalkpartikel in der *CBCT* größer und lassen sich Messdiskrepanzen zwischen MG und *CBCT* erklären (siehe Spannweite). Dieses Phänomen wurde auch in früheren Studien zur *CBCT* von Gutjahr et al. (2016) und Berger et al. (2019) diskutiert.

Die Morphologie von Kalkherden ist einer der wichtigen Aspekte in der Unterscheidung zwischen benignen und malignen Verkalkungen. In den malignen Befunden war morphologisch amorpher, grob heterogener sowie fein pleomorpher Mikrokalk am häufigsten vertreten. Auch in früheren Studien konnte gezeigt werden, dass diese Morphologie häufig mit malignen Befunden assoziiert ist (Kim et al. 2015; Eun et al. 2018; Kang et al. 2021).

In unserer Auswertung war die *CBCT* dem Verfahren der MG in 2 Ebenen in der Beurteilung der Morphologie der Verkalkungen unterlegen.

In 82 von 90 Fällen, in denen Mikrokalk in der MG in 2 Ebenen nachgewiesen wurde, fand sich dieser auch in der *CBCT*. Bei weiteren 8 Fällen waren die Mikroverkalkungen mittels *CBCT* nicht detektiert worden; jedoch sichtbar in der MG. Davon waren 4 maligne (2 IDC, 2 DCIS) und 4 benigne Befunde (3 fibrös-zystische Mastopathie, 1 sklerosierende Adenose) zu verzeichnen. In 7 von 8 Fällen wurden die Verkalkungen in der MG als amorph kategorisiert, in einem Fall als rund. Hierbei ist zu diskutieren, dass nicht alle Mikrokalkformen in der *CBCT* zuverlässig darstellbar sind. Um die Detektion von Mikroverkalkungen mittels *CBCT* in Zukunft deutlich zu verbessern, ist die Implementierung iterativer Rekonstruktionsalgorithmen zur Reduktion des strukturellen Rauschens zwingend erforderlich.

Die Verteilung der Kalkpartikel ist ein weiteres wichtiges Kriterium für die Differenzierung zwischen benignem und malignem Mikrokalk. Die Verteilungsmuster wie gruppiert, linear und segmental sind häufig mit malignen Befunden assoziiert (D’Orsi et al. 2013). In dieser Studie wiesen maligne Befunde überwiegend folgende Verteilungsmuster auf: gruppiert, regional und segmental. Kang et al. (2021) kamen in ihrer Studie zum gleichen Ergebnis. Zusätzlich wird von Kang et al. (2021) der Einfluss der Brustkompression bei der MG und fehlende Kompression in der *CBCT* diskutiert. Durch die Brustkompression bei der MG könnte es zur Überlagerung der Mikroverkalkungen aus verschiedenen Regionen kommen, was eine Illusion der Aggregation erzeugen könnte. Durch die fehlende Brustkompression in der *CBCT* und die dritte Dimension können solche Überlagerungsphänomene vermieden

und die Mikrokalkverteilung anatomisch genauer beurteilt werden (Kang et al. 2021). Ähnliche Ergebnisse wurden auch in den früheren Studien zur *CBCT* beschrieben (O’Connell et al. 2010; O’Connell und Kawakyu-O’Connor 2012).

In dieser Studie zeigten nahezu alle histopathologisch bestätigten malignen Befunde ≥ 5 Kalkpartikel. Dieses Ergebnis deckt sich mit den Ergebnissen von Egan et al. (1980). Dieser konnte 1980 nachweisen, dass bei einer Kalkpartikelanzahl von unter 5 die Karzinomrate bei 0% lag (Egan et al. 1980). Bei einer Partikelanzahl von 5 – 10 lag die Karzinomrate bei 16% und bei mehr als 10 Verkalkungen stieg sie bis auf 84% an (Egan et al. 1980). Dershaw et al. (1997) bestätigten dieses Ergebnis und wiesen nach, dass 77% der Karzinome ≥ 10 Kalkpartikel aufwiesen.

Die Ergebnisse dieser retrospektiven Untersuchung sind mit denen der anderen publizierten Studien vergleichbar (Lindfors et al. 2008; O’Connell und Kawakyu-O’Connor 2012; Seifert et al. 2014; Zhao et al. 2015; He et al. 2016), wobei sich unsere Studienaushwertung (verblindet, Multi-Reader-Studie) grundlegend vom Studiendesign der anderen Studien unterschied, in denen die Befundung entweder in Kenntnis der Ergebnisse der anderen Auswertung, sog. *side-by-side* (O’Connell et al. 2010; O’Connell und Kawakyu-O’Connor 2012; Seifert et al. 2014) oder im Konsens stattfand (Zhao et al. 2015; He et al. 2016).

Die erhobenen Daten zeigen eine signifikant höhere Übereinstimmung zwischen den Auswertern in der MG als in der *CBCT* in Bezug auf die Bewertung der Verkalkungen anhand der aktuell geltenden *BI-RADS*-Klassifikation (Kappa 0,84 versus 0,54; $p < 0,001$). Die Ergebnisse unserer Studie ähneln den Ergebnissen der Studie von Jung et al. (2017), bei denen die Übereinstimmung in der *CBCT* ebenfalls moderat war (Kappa = 0,56). Allerdings waren in diese Studie nur 7 Mikrokalkfälle eingeschlossen worden (Jung et al. 2017). Besseres Ergebnis wurde in der Studie von O’Connell et al. (2010) beschrieben, in der die Übereinstimmung in der *CBCT* etwas höher lag (Kappa = 0,61).

Hinsichtlich Sensitivität, Spezifität und *AUC* unterschieden sich die hier vorgestellten Ergebnisse jedoch von denen anderer Studien (Zhao et al. 2015; He et al. 2016). Beide Studien berichteten über eine höhere Sensitivität, Spezifität und *AUC* in der *CBCT* im Vergleich zur MG. Allerdings lag der Fokus in diesen Studien auf der Detektion von Herdbefunden, die zum großen Teil assoziierte Mikroverkalkungen zeigten. He et al. (2016) berichtete, dass 98,9% der malignen und 100% der benignen Mikroverkalkungen mittels *CBCT* detektiert wurden. Die *AUC* war für die *CBCT* in unserer Studie geringer als für die

MG. Der Unterschied war jedoch nicht signifikant ($p = 0,085$). Die Sensitivität war für die MG signifikant höher als für die *CBCT* ($p = 0,009$), somit war die MG der *CBCT* in der Detektion maligner Verkalkungen überlegen. Bei der Spezifität wurde in dieser Studie kein signifikanter Unterschied zwischen der MG und *CBCT* festgestellt ($p = 0,192$). Dies bedeutet, dass beide Verfahren gleichwertig in der Erkennung benigner Verkalkungen waren.

Ein Quantensprung in der dedizierten Brustdiagnostik darf erwartet werden, wenn zusätzlich die Tumorneoangiogenese durch die Verwendung von jodhaltigem Kontrastmittel visualisiert wird. Durch den Einsatz der kontrastmittelverstärkten *CBCT* konnte bereits in Studien eine bessere Sichtbarkeit von Verkalkungen und Herdbefunden nachgewiesen werden und dadurch eine klarere Differenzierung von benignen von malignen Befunden erreicht werden (Prionas et al. 2010; Seifert et al. 2014; He et al. 2016). Insbesondere bei dichten Brüsten konnte die kontrastmittelverstärkte *CBCT* höhere Spezifitäten zeigen als andere Verfahren (He et al. 2016; Wienbeck et al. 2018). Die zusätzliche Quantifizierung der Kontrastmittelanreicherung in Brustläsionen stellt hierbei einen weiteren wichtigen Baustein zur Verbesserung der Spezifität als auch die Sensitivität der *CBCT* dar (Prionas et al. 2010).

Die Brustdichte hatte in unserer Studie keinen signifikanten Einfluss auf die Sensitivität, Spezifität und *AUC* in der *CBCT* ($p = 0,638$, $p = 0,275$, $p = 0,777$). In beiden Dichtegruppen gab es keinen signifikanten Unterschied in der *AUC* zwischen MG und *CBCT* (hohe Brustdichte $p = 0,10$; geringe Brustdichte $p = 0,4$). Die Sensitivität war aber für beide Dichtetypen in der MG signifikant höher als in der *CBCT* (hohe Brustdichte $p = 0,03$; geringe Brustdichte $p < 0,001$). Die Spezifität war für beide Dichtetypen für die *CBCT* nicht signifikant höher als für die MG (hohe Brustdichte $p = 0,526$; geringe Brustdichte $p = 0,224$). Somit hatte die Brustdichte keinen signifikanten Einfluss auf die Leistung der *CBCT* in Bezug auf die Mikrokalkdetektion.

Lindfors et al. (2008) berichtete ebenfalls, dass die Brustdichte keinen signifikanten Einfluss auf die Detektion der Läsionen in der *CBCT* hatte, obwohl es durchaus Befunde in dichtem Drüsengewebe gab, die schlechter sichtbar waren als in der MG, unter denen auch DCIS. Auch in unserer Studie kamen 2 DCIS Fälle in einem *ACR*-Dichtetyp c in der *CBCT* nicht zur Darstellung. Aus späteren Studien geht hervor, dass auch hier die kontrastmittelverstärkte *CBCT* die Sichtbarkeit der malignen Läsionen inklusive DCIS in dichtem Drüsengewebe verbessern kann (Prionas et al. 2010; Seifert et al. 2014; Aminololama-Shakeri et al. 2015). Die Quantifizierung der Kontrastmittelaufnahme kann helfen ein DCIS von benignen

Verkalkungen in der *CBCT* zu differenzieren, da benigne Befunde viel weniger Anreicherung zeigen. So könnten unnötige Biopsien vermieden werden. Allerdings wird die Sichtbarkeit nur im Vergleich zur nativen *CBCT* erhöht, ist aber äquivalent zu der MG (Prionas et al. 2010; Aminololama-Shakeri et al. 2015).

Die Strahlendosis der *CBCT* in unserer Studie war signifikant höher als die der digitalen MG (Medianunterschied 3,5 mGy; $p < 0,001$). Aminololama-Shakeri et al. (2019) berichtete, dass die Strahlendosis der *CBCT* durchschnittlich 50,1% höher war als in der digitalen MG, wobei nur die beiden Standardprojektionsebenen (cc- und mlo-Projektion) berücksichtigt wurden. In den Studien von O’Connell et al. (2010 und 2012) war die Strahlendosis ähnlich oder sogar niedriger als in der digitalen MG. Bei der Berechnung der Strahlenbelastung wurden aber auch alle Zusatzaufnahmen der MG einbezogen, was zu höheren Strahlendosis in der MG führte (O’Connell et al. 2010; O’Connell und Kawakyu-O’Connor 2012). Durch den zukünftigen Einsatz und die Implementierung der *dual-energy* Technik kann zukünftig eine deutliche Dosisreduktion erzielt werden.

Unsere Studie weist mehrere Stärken auf. Erstens wurde die Auswertung durch zwei unabhängigen Auswerter durchgeführt, die keine Informationen zu histologischen Ergebnissen, Patientencharakteristika oder den Ergebnissen des anderen Untersuchers hatten. Zweitens hatten beide Auswerter unterschiedliche Erfahrungen in der Befundung von MG- und *CBCT*-Aufnahmen. Während dies eine Einschränkung für die Interpretation zwischen den Auswertern darstellt, spiegelt es die klinische Praxis wider. Daraus lässt sich schlussfolgern, dass die in unserer Studie für die *CBCT* erzielten Ergebnisse mit anderen Studien/ Auswerten durchaus vergleichbar sind. Ein längeres Training in der Befundung von *CBCT*-Aufnahmen scheint somit nicht erforderlich zu sein. Drittens war ein großer Teil von Befunden (67,7%) histopathologisch mittels minimal-invasiver Biopsie gesichert worden.

Diese retrospektive klinische Studie weist allerdings auch einige Limitationen auf. Erstens wurden die Patientinnen aufgrund suspekter Befunde in der MG (*BI-RADS* 4 oder 5) für die anschließende *CBCT*-Untersuchung ausgewählt. Daraus ergibt sich ein selektiertes Patientenkollektiv und die Übertragung der erzielten Ergebnisse auf eine allgemeine Population ist nur eingeschränkt möglich. Zweitens ist die Beurteilung von Verkalkungen in den beiden Untersuchungsmodalitäten ohne den Vergleich der anderen Brust eine mögliche Einschränkung der Studie. Diese Einschränkung besteht jedoch für beide bildgebenden Verfahren, da nur die Bildgebung (MG und *CBCT*-Aufnahmen) der betroffenen Brust in das Studienkollektiv eingeschlossen wurden. Drittens können aufgrund der Einschlusskriterien

(*BI-RADS* 4 und 5 Befunde), die zu einer hohen Malignitätsprävalenz führen, positive Vorhersagewerte, die in unserer Studie erhalten wurden, überschätzt und negative Vorhersagewerte unterschätzt werden. Da die Sensitivität, Spezifität und *AUC* jedoch nicht von der Prävalenz abhängen, sind die erhaltenen Messwerte unvoreingenommene Schätzungen der zugrundeliegenden Testleistung.

Die Ergebnisse dieser Studie implizieren, dass die *CBCT*, trotz vielversprechender Ergebnisse in der Diagnostik von Herdbefunden in der Brust, derzeit noch nicht die Methode der Wahl für die Beurteilung und Bewertung von Mikroverkalkungen ist. Ein Ersatz des Standardverfahrens der digitalen MG zugunsten der *CBCT* zur primären Brustdiagnostik ist somit derzeit noch nicht gegeben.

5 Zusammenfassung

Als primäres Untersuchungsverfahren im Rahmen der Mammadiagnostik wird nach wie vor die digitale MG eingesetzt, die allerdings insbesondere bei Frauen mit hoher Brustdicke deutliche Limitationen aufweist. Neben der Detektion von Brusttumoren, die sich in der MG in der Regel als Herdbefunde zeigen, gilt die Darstellung von Mikrokalk als wichtige Anforderung an Früherkennungsverfahren. Durch verbesserte Früherkennungsmethoden sollen bei Frauen mit Brustkrebs und Brustkrebsvorstufen, dem DCIS, die Diagnostik verbessert und die Anzahl unnötiger operativer und bioptischer Eingriffe reduziert werden.

Die dedizierte *CBCT* stellt ein neuartiges Bildgebungsverfahren für die nicht komprimierte Brust unter Verwendung von Röntgenstrahlen dar. Bei der Untersuchung wird die Patientin in Bauchlage positioniert und die Brust in ihrer natürlichen Form in der *gantry* gelagert. Der Verzicht auf eine Kompression soll eine präzisere anatomische Zuordnung von Befunden ermöglichen und die Planung brusterhaltender Operationsverfahren verbessern. Nach erfolgter Untersuchung (10 – 15 s pro Brust) erfolgt eine dreidimensionale Rekonstruktion der Brust.

Jede neue Methode in der Brustbildgebung muss ihre diagnostische Leistungsfähigkeit mit dem gegenwärtigen Goldstandard der digitalen MG vergleichen. Für die Entdeckung und Bewertung von Herdbefunden konnte in Studien die Überlegenheit der *CBCT* gezeigt werden. Für die bisherigen wenigen Daten für die Beurteilung von Mikrokalk in der Brust liefert diese Studie ergänzende Resultate und erste Ergebnisse in einer verblindeten Multi-Reader-Studie. Hierfür wurden 90 Brüste mittels digitaler MG in 2 Ebenen und *CBCT* untersucht und das gewonnene radiologische Bildmaterial in Bezug auf Verkalkungen in der Brust ausgewertet. In der MG wurden insgesamt deutlich mehr Mikrokalkareale gesehen als in der *CBCT*. Die Spezifität beider Methoden unterschied sich jedoch nicht signifikant.

Die Intrarater-Reliabilität war für beide Verfahren gut. Die Interrater-Reliabilität war in der *CBCT* mäßig, als möglicher Hinweis auf die Notwendigkeit einer angemessenen Einarbeitung in diese neue Methode.

Anders als in der MG hat die Brustdicke keinen Einfluss auf Sensitivität und Spezifität der *CBCT*. Die Sensitivität der MG für die Detektion und Beurteilung von Mikrokalk ist dem *CBCT* auch bei Frauen mit dichtem Drüsengewebe überlegen.

Die *CBCT* stellt derzeit ein ergänzendes Bildgebungsverfahren in der Mammadiagnostik dar. Der Verzicht auf die bei der MG notwendige Brustkompression bietet Vorteile für die Patientin. Die aktuell gewonnenen mäßigen klinischen Ergebnisse zur Detektion von Mikrokalk mittels *CBCT* rechtfertigen derzeit jedoch nicht einen Verzicht der MG als bildgebendes Verfahren. Eine denkbare Ablösung der digitalen MG durch die *CBCT* wird entscheidend davon abhängen, inwieweit technische Verbesserungen in der räumlichen Auflösung des Brust-CT neben der Detektion von Mammakarzinomen ebenfalls Brustkrebsvorstufen darzustellen vermögen. Erst dann kann ein möglicher Einsatz des Verfahrens im Rahmen der primären Mammadiagnostik diskutiert werden.

6 Literaturverzeichnis

- Aminololama-Shakeri S, Abbey CK, Gazi P, Prionas ND, Nosratieh A, Li CS, Boone JM, Lindfors KK (2015): Differentiation of ductal carcinoma in-situ from benign microcalcifications by dedicated breast computed tomography. *Eur J Radiol* 85, 297–303
- Aminololama-Shakeri S, Abbey CK, López JE, Hernandez AM, Gazi P, Boone JM, Lindfors KK (2019): Conspicuity of suspicious breast lesions on contrast enhanced breast CT compared to digital breast tomosynthesis and mammography. *Br J Radiol* 92, 20181034
- Baldwin P (2013): Breast Calcification Imaging. *Radiol Technol* 84, 383M-408M
- Berger N, Marcon M, Saltybaeva N, Kalender WA, Alkadhi H, Frauenfelder T, Boss A (2019): Dedicated Breast Computed Tomography With a Photon-Counting Detector: Initial Results of Clinical In Vivo Imaging. *Invest Radiol* 54, 409–418
- Böcker W, Denk H, Heitz PU, Moch H, Höfler G, Kreipe H: Pathologie. 5. Auflage; Urban & Fischer Verlag/Elsevier, München 2012
- Boyd NF, Guo H, Martin LJ, Sun L, Stone J, Fishell E, Jong RA, Hislop G, Chiarelli A, Minkin S, Yaffe MJ (2007): Mammographic density and the risk and detection of breast cancer. *N Engl J Med* 356, 227–236
- Braun B, Khil L, Tio J, Krause-Bergmann B, Fuhs A, Heidinger O, Hense HW (2018): Differences in Breast Cancer Characteristics by Mammography Screening Participation or Non-Participation. *Dtsch Arzteblatt Int* 115, 520–527
- Candido dos Reis FJ, Wishart GC, Dicks EM, Greenberg D, Rashbass J, Schmidt MK, van den Broek AJ, Ellis IO, Green A, Rakha E, et al. (2017): An updated PREDICT breast cancer prognostication and treatment benefit prediction model with independent validation. *Breast Cancer Res* 19, 58
- Carter CL, Allen C, Henson DE (1989): Relation of tumor size, lymph node status, and survival in 24,740 breast cancer cases. *Cancer* 63, 181–187
- Castellaro AM, Tonda A, Cejas HH, Ferreyra H, Caputto BL, Pucci OA, Gil GA (2015): Oxalate induces breast cancer. *BMC Cancer* 15, 761
- Castronovo V, Bellahcene A (1998): Evidence that breast cancer associated microcalcifications are mineralized malignant cells. *Int J Oncol* 12, 305–308
- Chang CH, Sibala JL, Fritz SL, Gallagher JH, Dwyer SJ, Templeton AW (1978): Computed tomographic evaluation of the breast. *AJR Am J Roentgenol* 131, 459–464
- Cheung YC, Juan YH, Lin YC, Lo YF, Tsai HP, Ueng SH, Chen SC (2016): Dual-Energy Contrast-Enhanced Spectral Mammography: Enhancement Analysis on BI-RADS 4 Non-Mass Microcalcifications in Screened Women. *PLOS ONE* 11, e0162740
- Chin-Lenn L, Mack LA, Temple W, Cherniak W, Quinn RR, Ravani P, Lewin AM, Quan ML (2014): Predictors of treatment with mastectomy, use of sentinel lymph node biopsy and upstaging to invasive cancer in patients diagnosed with breast ductal carcinoma in situ (DCIS) on core biopsy. *Ann Surg Oncol* 21, 66–73

- Ciatto S, Houssami N, Bernardi D, Caumo F, Pellegrini M, Brunelli S, Tuttobene P, Bricolo P, Fantò C, Valentini M, et al. (2013): Integration of 3D digital mammography with tomosynthesis for population breast-cancer screening (STORM): a prospective comparison study. *Lancet Oncol* 14, 583–589
- Daniaux M, De Zordo T, Santner W, Amort B, Koppelstätter F, Jaschke W, Dromain C, Oberaigner W, Hubalek M, Marth C (2015): Dual-energy contrast-enhanced spectral mammography (CESM). *Arch Gynecol Obstet* 292, 739–747
- Dershaw DD, Abramson A, Kinne DW (1989): Ductal carcinoma in situ: mammographic findings and clinical implications. *Radiology* 170, 411–415
- 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
- D’Orsi C, Sickles E, Mendelson E, Morris E: ACR BI-RADS®-Atlas der Mammadiagnostik: Richtlinien zu Befundung, Handlungsempfehlungen und Monitoring. 5. Auflage; Springer, Berlin Heidelberg 2013
- Dromain C, Thibault F, Muller S, Rimareix F, Delaloge S, Tardivon A, Balleyguier C (2011): Dual-energy contrast-enhanced digital mammography: initial clinical results. *Eur Radiol* 21, 565–574
- Dronkers DJ, Hendriks JHCL, Holland R, Rosenbusch G: Radiologische Mammadiagnostik. Thieme, Stuttgart, New York 1999
- Egan RL, McSweeney MB, Sewell CW (1980): Intramammary calcifications without an associated mass in benign and malignant diseases. *Radiology* 137, 1–7
- Eun NL, Son EJ, Gweon HM, Youk JH, Kim JA (2018): The value of breast MRI for BI-RADS category 4B mammographic microcalcification: based on the 5th edition of BI-RADS. *Clin Radiol* 73, 750–755
- Ferno M (1998): Prognostic factors in breast cancer: a brief review. *Anticancer Res* 18, 2167–2171
- Fischer U (2008): Röntgenmammographie: Herdbefunde, Verkalkungen und Architekturstörungen. *Radiol* 48, 785–798
- Fischer U, Baum F: Mammadiagnostik für MTRA/RT. 1. Auflage; Thieme, Stuttgart 2014
- Fischer U, Baum F, Obenauer S, Luftner-Nagel S, von Heyden D, Vosschenrich R, Grabbe E (2002): Comparative study in patients with microcalcifications: full-field digital mammography vs screen-film mammography. *Eur Radiol* 12, 2679–2683
- Förnvik D, Zackrisson S, Ljungberg O, Svahn T, Timberg P, Tingberg A, Andersson I (2010): Breast tomosynthesis: Accuracy of tumor measurement compared with digital mammography and ultrasonography. *Acta Radiol Stockh Swed* 1987 51, 240–247

- Francescone MA, Jochelson MS, Dershaw DD, Sung JS, Hughes MC, Zheng J, Moskowitz C, Morris EA (2014): Low energy mammogram obtained in contrast-enhanced digital mammography (CEDM) is comparable to routine full-field digital mammography (FFDM). *Eur J Radiol* 83, 1350–1355
- Friedewald SM, Rafferty EA, Rose SL, Durand MA, Plecha DM, Greenberg JS, Hayes MK, Copit DS, Carlson KL, Cink TM, et al. (2014): Breast cancer screening using tomosynthesis in combination with digital mammography. *JAMA* 311, 2499–2507
- Gold RH, Bassett LW, Widoff BE (1990): Highlights from the history of mammography. *Radiogr Rev Publ Radiol Soc N Am Inc* 10, 1111–1131
- Gong X, Vedula AA, Glick SJ (2004): Microcalcification detection using cone-beam CT mammography with a flat-panel imager. *Phys Med Biol* 49, 2183–2195
- Gutjahr R, Halaweish AF, Yu Z, Leng S, Yu L, Li Z, Jorgensen SM, Ritman EL, Kappler S, McCollough CH (2016): Human Imaging With Photon Counting-Based Computed Tomography at Clinical Dose Levels: Contrast-to-Noise Ratio and Cadaver Studies. *Invest Radiol* 51, 421–429
- He N, Wu YP, Kong Y, Lv N, Huang ZM, Li S, Wang Y, Geng Z jun, Wu PH, Wei WD (2016): The utility of breast cone-beam computed tomography, ultrasound, and digital mammography for detecting malignant breast tumors: A prospective study with 212 patients. *Eur J Radiol* 85, 392–403
- Houben IP, Vanwetswinkel S, Kalia V, Thywissen T, Nelemans PJ, Heuts EM, Smidt ML, Meyer-Baese A, Wildberger JE, Lobbes M (2019): Contrast-enhanced spectral mammography in the evaluation of breast suspicious calcifications: diagnostic accuracy and impact on surgical management. *Acta Radiol Stockh Swed* 1987 60, 1110–1117
- Houssami N, Abraham LA, Kerlikowske K, Buist DSM, Irwig L, Lee J, Miglioretti DL (2013): Risk Factors for Second Screen-Detected or Interval Breast Cancers in Women with a Personal History of Breast Cancer Participating in Mammography Screening. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 22, 946–961
- Jung HK, Kuzmiak CM, Kim KW, Choi NM, Kim HJ, Langman EL, Yoon S, Steen D, Zeng D, Gao F (2017): Potential Use of American College of Radiology BI-RADS Mammography Atlas for Reporting and Assessing Lesions Detected on Dedicated Breast CT Imaging. *Acad Radiol* 24, 1395–1401
- Kaatsch P, Spix C, Katalinic A (2017): Krebs in Deutschland | 2013/2014. 154
- Kalaf JM (2014): Mammography: a history of success and scientific enthusiasm. *Radiol Bras* 47, VII–VIII
- Kang W, Zhong W, Su D (2021): The cone-beam breast computed tomography characteristics of breast non-mass enhancement lesions. *Acta Radiol Stockh Swed* 1987 62, 1298–1308
- Kerlikowske K, Zhu W, Tosteson ANA, Sprague BL, Tice JA, Lehman CD, Miglioretti DL, Breast Cancer Surveillance Consortium (2015): Identifying women with dense breasts at high risk for interval cancer: a cohort study. *Ann Intern Med* 162, 673–681

- Khil L, Heidrich J, Wellmann I, Kääh-Sanyal V, Weigel S, Heindel W, Hense HW, Heidinger O (2020): Incidence of advanced-stage breast cancer in regular participants of a mammography screening program: a prospective register-based study. *BMC Cancer* 20, 174
- Kim J, Han W, Lee JW, You JM, Shin HC, Ahn SK, Moon HG, Cho N, Moon WK, Park IA, Noh DY (2012): Factors associated with upstaging from ductal carcinoma in situ following core needle biopsy to invasive cancer in subsequent surgical excision. *Breast Edinb Scotl* 21, 641–645
- Kim SY, Kim HY, Kim EK, Kim MJ, Moon HJ, Yoon JH (2015): Evaluation of malignancy risk stratification of microcalcifications detected on mammography: a study based on the 5th edition of BI-RADS. *Ann Surg Oncol* 22, 2895–2901
- Kolb TM, Lichy J, Newhouse JH (2002): Comparison of the Performance of Screening Mammography, Physical Examination, and Breast US and Evaluation of Factors that Influence Them: An Analysis of 27,825 Patient Evaluations. *Radiology* 225, 165–175
- Kuzmiak CM, Cole EB, Zeng D, Tuttle LA, Steed D, Pisano ED (2016): Dedicated Three-dimensional Breast Computed Tomography: Lesion Characteristic Perception by Radiologists. *J Clin Imaging Sci* 6, 14
- Lange K, Brunner E (2012): Sensitivity, specificity and ROC-curves in multiple reader diagnostic trials—A unified, nonparametric approach. *Stat Methodol* 9, 490–500
- Lanyi M: Diagnostik und Differentialdiagnostik der Mammaverkalkungen. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg 1986
- Lanyi M: Differential Diagnosis of Microcalcifications. In: Friedrich M, Sickles EA (Hrsg.): Radiological Diagnosis of Breast Diseases (Medical Radiology). Springer, Berlin, Heidelberg 2000, 89–136
- Le Gal M, Durand JC, Laurent M, Pellier D (1976): Management following mammography revealing grouped microcalcifications without palpable tumor. *Nouv Presse Med* 5, 1623–1627
- Leborgne R (1951): Diagnosis of tumors of the breast by simple roentgenography; calcifications in carcinomas. *Am J Roentgenol Radium Ther* 65, 1–11
- Lee A, Carder P, Deb R, Ellis I, Howe M, Jenkins J, Pinder S (2021): Guidelines for non-operative diagnostic procedures and reporting in breast cancer screening (2nd Edition; 2021).
- Leitlinienprogramm Onkologie (2021): S3-Leitlinie Mammakarzinom, Version 4.4, AWMF Registernummer: 032-045OL, <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/mammakarzinom/> (abgerufen am 08.03.2023)
- Lewin JM, Niklason L (2007): Advanced Applications of Digital Mammography: Tomosynthesis and Contrast-Enhanced Digital Mammography. *Semin Roentgenol* 42, 243–252

- Lille S, Marshall W: Mammographic Imaging. 4. Auflage; Wolters Kluwer, Philadelphia 2018
- Lindfors KK, Boone JM, Nelson TR, Yang K, Kwan ALC, Miller DF (2008): Dedicated Breast CT: Initial Clinical Experience. *Radiology* 246, 725–733
- Liu J, Ning R, Cai W, Benitez RB (2012): Enhancement of breast calcification visualization and detection using a modified PG method in Cone Beam Breast CT. *J X-Ray Sci Technol* 20, 107–120
- Michell MJ, Batohi B (2018): Role of tomosynthesis in breast imaging going forward. *Clin Radiol* 73, 358–371
- 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
- Muttarak M, Kongmebhol P, Sukhamwang N (2009): Breast calcifications: which are malignant? *Singapore Med J* 50, 907–913; quiz 914
- Nakagawa S, Johnson PCD, Schielzeth H (2017): The coefficient of determination R² and intra-class correlation coefficient from generalized linear mixed-effects models revisited and expanded. *J R Soc Interface* 14, 20170213
- Niklason LT, Christian BT, Niklason LE, Kopans DB, Castleberry DE, Opsahl-Ong BH, Landberg CE, Slanetz PJ, Giardino AA, Moore R, et al. (1997): Digital tomosynthesis in breast imaging. *Radiology* 205, 399–406
- Obenauer S, Hermann KP, Grabbe E (2005): Applications and literature review of the BI-RADS classification. *Eur Radiol* 15, 1027–1036
- O’Connell A, Conover DL, Zhang Y, Seifert P, Logan-Young W, Lin CFL, Sahler L, Ning R (2010): Cone-Beam CT for Breast Imaging: Radiation Dose, Breast Coverage, and Image Quality. *Am J Roentgenol* 195, 496–509
- O’Connell AM, Kawakyu-O’Connor D (2012): Dedicated Cone-beam Breast Computed Tomography and Diagnostic Mammography: Comparison of Radiation Dose, Patient Comfort, And Qualitative Review of Imaging Findings in BI-RADS 4 and 5 Lesions. *J Clin Imaging Sci* 2, 7
- O’Connell AM, Karellas A, Vedantham S (2014): The potential role of dedicated 3D breast CT as a diagnostic tool: review and early clinical examples. *Breast J* 20, 592–605
- Pisano ED, Gatsonis C, Hendrick E, Yaffe M, Baum JK, Acharyya S, Conant EF, Fajardo LL, Bassett L, D’Orsi C, et al. (2005): Diagnostic Performance of Digital versus Film Mammography for Breast-Cancer Screening. *N Engl J Med* 353, 1773–1783
- Preibsch H, Siegmann-Luz KC (2015): Digitale Tomosynthese der Mamma. *Radiol* 55, 59–70
- Prionas ND, Lindfors KK, Ray S, Huang SY, Beckett LA, Monsky WL, Boone JM (2010): Contrast-enhanced dedicated breast CT: initial clinical experience. *Radiology* 256, 714–723

- Rafferty EA, Park JM, Philpotts LE, Poplack SP, Sumkin JH, Halpern EF, Niklason LT (2013): Assessing radiologist performance using combined digital mammography and breast tomosynthesis compared with digital mammography alone: results of a multicenter, multireader trial. *Radiology* 266, 104–113
- Rao AA, Feneis J, Lalonde C, Ojeda-Fournier H (2016): A Pictorial Review of Changes in the BI-RADS Fifth Edition. *RadioGraphics* 36, 623–639
- Rosen PP, Snyder RE, Robbins G (1974): Specimen radiography for nonpalpable breast lesions found by mammography: procedures and results. *Cancer* 34, 2028–2033
- Schulz S, Sinn P, Golatta M, Rauch G, Junkermann H, Schuetz F, Sohn C, Heil J (2013): Prediction of underestimated invasiveness in patients with ductal carcinoma in situ of the breast on percutaneous biopsy as rationale for recommending concurrent sentinel lymph node biopsy. *Breast Edinb Scotl* 22, 537–542
- Schulz-Wendtland R, Sinn H (2004): Radiologische Diagnostik des Mammakarzinoms. *Radiol* 44, 517–540
- Schulz-Wendtland R, Wenkel E, Wacker T, Hermann KP (2009): Quo vadis? Trends in der digitalen Mammografie. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 69, 108–117
- Seifert P, Conover D, Zhang Y, Morgan R, Arieno A, Destounis S, Somerville P, Murphy PF (2014): Evaluation of Malignant Breast Lesions in the Diagnostic Setting with Cone Beam Breast Computed Tomography (Breast CT): Feasibility Study. *Breast J* 20, 364–374
- Sharma T, Radosevich JA, Pachori G, Mandal CC (2016): A Molecular View of Pathological Microcalcification in Breast Cancer. *J Mammary Gland Biol Neoplasia* 21, 25–40
- Sickles EA (1986): Mammographic features of 300 consecutive nonpalpable breast cancers. *AJR Am J Roentgenol* 146, 661–663
- Simbrich A, Wellmann I, Heidrich J, Heidinger O, Hense HW (2016): Trends in advanced breast cancer incidence rates after implementation of a mammography screening program in a German population. *Cancer Epidemiol* 44, 44–51
- Singh N, Theaker JM (1999): Calcium oxalate crystals (Weddellite) within the secretions of ductal carcinoma in situ--a rare phenomenon. *J Clin Pathol* 52, 145–146
- Skaane P, Bandos AI, Gullien R, Eben EB, Ekseth U, Haakenaasen U, Izadi M, Jebsen IN, Jahr G, Krager M, et al. (2013): Comparison of Digital Mammography Alone and Digital Mammography Plus Tomosynthesis in a Population-based Screening Program. *Radiology* 267, 47–56
- Skaane P, Bandos AI, Eben EB, Jebsen IN, Krager M, Haakenaasen U, Ekseth U, Izadi M, Hofvind S, Gullien R (2014): Two-View Digital Breast Tomosynthesis Screening with Synthetically Reconstructed Projection Images: Comparison with Digital Breast Tomosynthesis with Full-Field Digital Mammographic Images. *Radiology* 271, 655–663
- Spak DA, Plaxco JS, Santiago L, Dryden MJ, Dogan BE (2017): BI-RADS® fifth edition: A summary of changes. *Diagn Interv Imaging* 98, 179–190

- Strax P, Venet L, Shapiro S (1973): Value of mammography in reduction of mortality from breast cancer in mass screening. *Am J Roentgenol* 117, 686–689
- Tabár L, Vitak B, Chen HH, Duffy SW, Yen MF, Chiang CF, Krusemo UB, Tot T, Smith RA (2000): The Swedish Two-County Trial twenty years later: Updated Mortality Results and New Insights from Long-Term Follow-up. *Radiol Clin North Am* 38, 625–651
- Tabár L, Vitak B, Chen THH, Yen AMF, Cohen A, Tot T, Chiu SYH, Chen SLS, Fann JCY, Rosell J, et al. (2011): Swedish Two-County Trial: Impact of Mammographic Screening on Breast Cancer Mortality during 3 Decades. *Radiology* 260, 658–663
- Trentin C, Dominelli V, Maisonneuve P, Menna S, Bazolli B, Luini A, Cassano E (2012): Predictors of invasive breast cancer and lymph node involvement in ductal carcinoma in situ initially diagnosed by vacuum-assisted breast biopsy: Experience of 733 cases. *The Breast* 21, 635–640
- Triche BL, Nelson JT, McGill NS, Porter KK, Sanyal R, Tessler FN, McConathy JE, Gauntt DM, Yester MV, Singh SP (2019): Recognizing and Minimizing Artifacts at CT, MRI, US, and Molecular Imaging. *Radiogr Rev Publ Radiol Soc N Am Inc* 39, 1017–1018
- Trocchi P, Kuss O, Käb-Sanyal V, Heidinger O, Stang A (2019): Trends in surgical treatment for breast cancer in Germany after the implementation of the mammography screening program. *Eur J Epidemiol* 34, 1143–1150
- Tse GM, Tan PH, Pang ALM, Tang APY, Cheung HS (2008): Calcification in breast lesions: pathologists' perspective. *J Clin Pathol* 61, 145–151
- Tulusan AH, Bühner M, Parchent H, Rinas N, Kastner P (2005): Duktales Carcinoma in situ. *Gynäkol* 38, 65–74
- Vanbelle S (2017): Comparing dependent kappa coefficients obtained on multilevel data: Comparing dependent kappa coefficients obtained on multilevel data. *Biom J* 59, 1016–1034
- Villeirs G, Mortier M, De Potter C, Kunnen M (1995): Breast calcifications. *J Belge Radiol* 78, 11–17
- Waldmann A, Hübner J, Katalinic A (2021): Trends Over Time in Breast-Cancer-Specific Mortality in Germany. *Dtsch Arzteblatt Int* 118, 538–539
- Wienbeck S, Lotz J, Fischer U (2017a): Feasibility of Vacuum-Assisted Breast Cone-Beam CT–Guided Biopsy and Comparison With Prone Stereotactic Biopsy. *Am J Roentgenol* 208, 1154–1162
- Wienbeck S, Lotz J, Fischer U (2017b): Review of clinical studies and first clinical experiences with a commercially available cone-beam breast CT in Europe. *Clin Imaging* 42, 50–59
- Wienbeck S, Uhlig J, Luftner-Nagel S, Zapf A, Surov A, von Fintel E, Stahnke V, Lotz J, Fischer U (2017c): The role of cone-beam breast-CT for breast cancer detection relative to breast density. *Eur Radiol* 27, 5185–5195

- Wienbeck S, Fischer U, Luftner-Nagel S, Lotz J, Uhlig J (2018): Contrast-enhanced cone-beam breast-CT (CBBCT): clinical performance compared to mammography and MRI. *Eur Radiol* 28, 3731–3741
- Wishart GC, Azzato EM, Greenberg DC, Rashbass J, Kearins O, Lawrence G, Caldas C, Pharoah PD (2010): PREDICT: a new UK prognostic model that predicts survival following surgery for invasive breast cancer. *Breast Cancer Res* 12, 401
- Yaffe MJ, Mainprize JG, Jong RA (2008): Technical developments in mammography. *Health Phys* 95, 599–611
- Yen TWF, Hunt KK, Ross MI, Mirza NQ, Babiera GV, Meric-Bernstam F, Singletary SE, Symmans WF, Giordano SH, Feig BW, et al. (2005): Predictors of invasive breast cancer in patients with an initial diagnosis of ductal carcinoma in situ: a guide to selective use of sentinel lymph node biopsy in management of ductal carcinoma in situ. *J Am Coll Surg* 200, 516–526
- Zhao B, Zhang X, Cai W, Conover D, Ning R (2015): Cone beam breast CT with multiplanar and three dimensional visualization in differentiating breast masses compared with mammography. *Eur J Radiol* 84, 48–53
- Brustkrebsvorsorge | DKG. <https://www.krebsgesellschaft.de/onko-internetportal/basis-informationen-krebs/krebsarten/brustkrebs/diagnose/befund.html>; abgerufen am 27.06.2021

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Frau PD Dr. med. Susanne Wienbeck. Ich möchte mich bei Ihnen für das interessante Promotionsthema und die Bereitstellung des Arbeitsplatzes herzlich bedanken. Jederzeit standen Sie mir bei der Planung, Durchführung und Auswertung der Arbeit mit kompetenten Ratschlägen zur Seite. Vielen Dank für die konstruktiven Gespräche und Ihre herausragende Betreuung.

Bedanken möchte ich mich auch bei Frau Dr. med. Meike Kunze für die Hilfe bei der Auswertung der Bilddaten und für die vielen wichtigen Tipps.

Außerdem möchte ich mich bei Herrn Dr. rer. nat. Fabian Kück für die großartige Unterstützung bei der statistischen Auswertung der Daten sowie beratenden Gespräche bedanken.

Für die Bereitstellung der histologischen Bilder möchte ich mich ganz herzlich bei Frau Dr. med. Christina Perske bedanken.

Ein ganz besonderer Dank gilt auch Herrn Dr. med. Martin Ruhnke, der mir bei der Anfertigung der Arbeit zur Seite stand und in schwierigen Situationen mein persönlicher Berater und Motivator war.