

Aus der Radiologischen Universitätsklinik Tübingen
Abteilung Radiologische Diagnostik
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. C. D. Claussen

**Einfluss der präoperativen MR-Mammografie auf das
therapeutische Vorgehen bei Patientinnen mit
Mammakarzinom**

INAUGURAL – DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin

der
Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
PHILIP MAREK NEUGEBAUER
aus Stuttgart

2007

Dekan:

Professor Dr. I. B. Autenrieth

1. Berichterstatter:

Professor Dr. S. Miller

2. Berichterstatter:

Professor Dr. E. F. Solomayer

Meinen Eltern

1	Einleitung.....	1
1.1	Mammakarzinom	1
1.1.1	Epidemiologie	1
1.1.2	Ätiologie	2
1.1.3	Histologische Einteilung des Mammakarzinoms	5
1.1.4	Diagnostik und Therapie	6
1.2	Zielsetzung.....	17
2	Material und Methoden	18
2.1	Patientinnen	18
2.1.1	Einschlusskriterien	18
2.1.2	Ausschlusskriterien	19
2.2	Diagnostische Verfahren.....	19
2.2.1	Mammografie	19
2.2.2	Sonografie.....	23
2.2.3	MR-Mammografie	25
2.2.4	Histologie	29
2.2.5	Auswertung	30
2.2.6	Statistik	32
3	Ergebnisse.....	33
3.1	Patientinnenkollektiv	33
3.1.1	Anzahl.....	33
3.1.2	Tumorgröße	33
3.1.3	Tumorentität.....	35
3.1.4	Mammografie	36
3.1.5	Sonografie.....	37
3.1.6	MR-Mammografie	38
3.2	Größenkorrelation Bildgebung vs. Histologie	39
3.2.1	Mammografie	39
3.2.2	Sonografie.....	40
3.2.3	MR-Mammografie	41
3.3	Therapieänderungen in Folge der MR-Mammografie	42

3.4	Benefit der Patientinnen durch die präoperative MRM.....	45
3.5	Therapieänderung in Bezug zur Brustdichte	46
3.6	Therapieänderung in Bezug zum histologischen Typ	49
4	Diskussion.....	52
4.1	Tumorgroße in Bildgebung und Histopathologie	52
4.2	Änderung des therapeutischen Vorgehens durch die MRM.....	53
4.3	Abhängigkeit der Therapieänderung von der mammografischen Brustdichte	56
4.4	Abhängigkeit der Therapieänderung vom Primärtumor	59
4.5	Benefit der Patientinnen durch die Änderung des Therapieregimes ...	60
4.6	Schlussfolgerung	64
5	Zusammenfassung	65
6	Anhang.....	67
6.1	Bildbeispiel für die mammografische Brustdichte ACR 1	67
6.2	Bildbeispiel für eine Therapieänderung durch die MRM bei einer mammografischen Brustdichte ACR 2	69
6.3	Bildbeispiel für eine Therapieänderung durch die MRM bei einer mammografischen Brustdichte ACR 3	71
6.4	Bildbeispiel für eine Therapieänderung durch die MRM bei einer mammografischen Brustdichte ACR 4	74
7	Literatur	76
8	Abkürzungen	92
9	Tabellenverzeichnis	94
10	Abbildungsverzeichnis	94

1 Einleitung

1.1 Mammakarzinom

1.1.1 Epidemiologie

In der Bundesrepublik Deutschland erkranken jedes Jahr mehr als 48.000 Frauen an Brustkrebs (83). Mit fast 18.000 Todesfällen jährlich ist das Mammakarzinom die häufigste zum Tode führende maligne Erkrankung des weiblichen Geschlechts (15;154).

Vor dem kolorektalen und dem Bronchialkarzinom nimmt die Brustkrebserkrankung bezüglich der Sterblichkeit an Malignomerkrankungen den ersten Platz ein. Bei Frauen im Alter zwischen 35 und 55 Jahren ist das Mammakarzinom die häufigste Todesursache überhaupt (154).

Nach jahrzehntelangem, kontinuierlichem Anstieg der altersstandardisierten Mortalitätsraten bei Brustkrebspatientinnen seit dem Ende der 1950er bis Ende der 1980er Jahre beobachtet man nun, nach einigen Jahren der Stabilisierung auf hohem Niveau, eine langsame rückläufige Entwicklung der Mortalität. Die Inzidenz dagegen zeigt weiter stetig steigende Zuwachsraten (15).

Diese Diskrepanz zwischen steigender Inzidenz einerseits und sinkender Sterblichkeit andererseits lässt sich nicht eindeutig erklären. Eine mögliche Ursache für diese Diskrepanz könnte eine relative Verbesserung der Heilungschancen dank einer immer wirksameren adjuvanten systemischen Chemotherapie sein. Ihr Nutzen konnte 1992 durch die Auswertung von 113 klinischen Studien klar belegt werden (45). Unklar bleibt, inwieweit Früherkennungsmaßnahmen wie Brustkrebsscreening mittels Mammografie die Inzidenz erhöhen (15;107;133;173).

1.1.2 Ätiologie

Die Theorien über die Ursache maligner Erkrankungen haben sich im Laufe der Zeit gewandelt, doch konnte die Ätiologie des Mammakarzinoms bis heute nicht vollständig geklärt werden. Vieles deutet auf eine multifaktorielle Genese hin. Dabei existiert neben einer genetischen Prädisposition ein breites Feld von pathogenetischen Faktoren.

Die wesentlichen Risikofaktoren sind weibliches Geschlecht, höheres Alter und familiäre Brustkrebsbelastung. Weitere Risikofaktoren und deren relatives Risiko sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

<i>Risikofaktoren</i>	<i>Relatives Risiko</i>	<i>Literatur</i>
Menarche vor dem 11. Lebensjahr	3	Talamini 1996 (157) Tavani 1999 (158) Vogel 1996 (169)
Menopause nach dem 54. Lebensjahr	2	Peer 1993 (128)
Erste Entbindung nach dem 40. Lebensjahr	3	McGredie 1998 (112) Layde 1989 (98) Ramon 1996 (132)
Familiäre Belastung: Verwandte ersten Grades Hochrisiko-Gruppe	2 4-10	Colditz 1993 (34) Lancaster 1997 (97) Metaanalyse 2001 (36)
Vorangegangene benigne Brusterkrankung	1,5 - 2	London 1992 (108) Dupont 1993 (44) Yarbro 1999 (181)

Atypisch duktale Hyperplasie (ADH)	4	Dupont 1993 (44) Yarbro 1999 (181)
DCIS prämenopausal	5	London 1992 (108) Yarbro 1999 (181)
Brustkrebs kontralateral (im Alter Risiko abnehmend)	2 - 6	Adami 1985 (1)
Gewebisdichte postmenopausal ACR 4	5	Speroff 2002 (153) Ziv 2003 (182)
Körpergewicht (BMI über 30) prämenopausal	0,7	Franceschi 1996 (59) Hunt 2000 (82)
Körpergewicht (BMI über 30) postmenopausal	2	Franceschi 1996 (59) Hunt 2000 (82)
Bestrahlung im 10.-16. Lebensjahr und bei Morbus Hodgkin jeglichen Alters	10	Guibout 2005 (68) Travis 2005 (163)
Krebserkrankung als Kind	20	Kaste 1998 (85)
Hormontherapie in der Postmenopause	3 - 4	Chen 2002 (31)

Tabelle 1: Risikofaktoren und relatives Risiko für Brustkrebsentstehung modifiziert nach Stufe-3 Leitlinie Brustkrebs (83)

DCIS = Duktales Carcinoma in situ; BMI = Body Mass Index

Der Zusammenhang von östrogenhaltigen oralen Verhütungsmitteln und der Entstehung von Brustkrebs wird in der Literatur kontrovers diskutiert und konnte bis heute nicht eindeutig bewiesen werden.

Während vor allem einige ältere Arbeiten den oralen Kontrazeptiva eine Rolle als weiteren Risikofaktor für die Brustkrebsentwicklung zusprechen, gehen aktuellere Publikationen von einer nur sehr geringfügigen Risikosteigerung durch die Einnahme dieser Mittel aus (35;127;147;174).

Einen präventiven Effekt scheint dagegen die Austragung von Schwangerschaften zu besitzen. So haben Frauen, die mindestens ein Kind oder mehr haben, ein deutlich geringeres Brustkrebsrisiko als Frauen, die keine Kinder zur Welt gebracht haben; insbesondere gilt dies für Mütter, die ihre Kinder gestillt haben (37;96).

Auch der individuelle Lebenswandel scheint bei der Brustkrebsentstehung eine Rolle zu spielen. Es ist davon auszugehen, dass sich eine gesunde Ernährung (149), der Verzicht auf das Zigarettenrauchen (103) und regelmäßige körperliche Aktivität (160) präventiv hinsichtlich der Entstehung von Brustkrebs auswirken.

Die überwiegende Zahl der Brustkrebserkrankungen tritt sporadisch ohne familiäre Häufung auf (36). In den letzten Jahren konnten aber Gene identifiziert werden, die mit der hereditären Form des Brustkrebses assoziiert sind. Dabei handelt es sich um so genannte Tumorsuppressorgene, welche die Zelle physiologischerweise vor maligner Entartung schützen. Im Falle einer Mutation eines von Mutter oder Vater vererbten Allels dieser Gene resultiert bei gleichzeitigem Verlust des nicht mutierten Allels eine Aufhebung der Tumorunterdrückung in den betroffenen Zellen.

Schätzungen gehen allerdings davon aus, dass es sich nur in ungefähr 5% aller Fälle von Brustkrebserkrankungen um die erbliche Form handelt (30). Frauen mit genetischer Prädisposition entwickeln ein Mammakarzinom häufiger in jungen Jahren und häufiger beidseits (36).

Eines der wichtigsten Prädispositionsgene für familiären Brustkrebs ist das BRCA1-Gen, welches auf dem langen Arm des Chromosoms 17 liegt. Mutationen dieses Gens werden für circa 50% – 85% aller vererbten Mammakarzinome verantwortlich gemacht (8;27).

Beim BRCA2-Gen handelt es sich um ein weiteres Gen, welches bei Mutation das Brustkrebsrisiko erhöht. Dieses Gen befindet sich auf dem Chromosom 13. Es ist in circa 45% der hereditären Mammakarzinome zu finden (8).

Weitere Prädispositionsgene sind das p53-Gen und das mutierte Ataxia teleangiectatica (ATM)-Gen. Der Zusammenhang zwischen Brustkrebsentstehung und weiteren Genen, wie dem sich auf der Zelloberfläche befindlichen Wachstumsfaktorrezeptor HER2-neu, PTEN und anderen wird zur Zeit ebenfalls diskutiert (32).

Man geht davon aus, dass es sich bei der Entwicklung von Brustkrebs auch bei den Trägern von Genmutationen um einen multifaktoriellen Vorgang handelt, so dass sich die individuelle Risikoabschätzung nicht ausschließlich anhand des Gentests auf bekannte Prädispositionsgene durchführen lässt.

1.1.3 Histologische Einteilung des Mammakarzinoms

Bereits im Jahre 1913 erstellte der Berliner Chirurg Albert Salomon die bis heute gültige Klassifikation des Mammakarzinoms anhand von mikroskopischen Untersuchungen von Mammapräparaten (140). Heute wird gefordert, dass alle Karzinome routinemäßig aufgrund therapeutischer und prognostischer Konsequenz vom Pathologen in histologische Typen unterteilt, in ihrem Differenzierungsgrad bestimmt, sowie nach Größe und Ausdehnung erfasst werden sollen.

Der weitaus häufigste histologische Typ des Mammakarzinoms ist mit 70 – 80% das invasive duktales Karzinom, gefolgt vom invasiven lobulären Typ mit etwa 10%, sowie dem medullären und tubulären Karzinom (jeweils etwa 2%). Alle weiteren Formen des Mammakarzinoms treten sehr selten auf. Daneben gibt es neben den reinen Karzinomformen auch so genannte gemischte Formen, bei denen neben einer Hauptkomponente der Anteil eines zweiten Typs mindestens 10% des Gesamtvolumens beträgt.

Der Differenzierungsgrad der Karzinome, das so genannte Grading, wird derzeit nach den von Elston und Ellis erarbeiteten Modifikationen des ursprünglich von Bloom und Richardson vorgeschlagenen Gradings bestimmt (46). Danach werden Tubulusausbildung, Kernpolymorphie und Mitoserate der karzinomatös entarteten Zellen Punktwerte zugeordnet, die addiert zu einem so genannten

Score zusammengefasst werden. Gut differenzierte Karzinome mit einem niedrigen Malignitätsgrad werden der Gruppe G1 zugeordnet, schlecht differenzierte Karzinome mit einem hohen Malignitätsgrad zählen zur Gruppe G3, dazwischen stehen die mäßig differenzierten Karzinome der Gruppe G2.

Eine weltweit anerkannte und gebräuchliche Stadieneinteilung des Mammakarzinoms ist die von der Union Internationale Contre le Cancer (UICC) eingeführte TNM-Klassifikation (152). Ihre Systematik erfasst drei Parameter: „T“ für die Ausdehnung der Primärtumorgröße, „N“ für vorhandene Lymphknotenmetastasen (Nodus) und „M“ für das Vorhandensein einer möglichen Fernmetastasierung.

Anhand dieser Einteilung können einheitliche Aussagen zu möglichen Therapieoptionen und zur Einschätzung der Prognose getroffen werden. Die auf der Basis der klinischen Untersuchung erstellte cTNM-Klassifikation wird postoperativ durch die histopathologische pTNM-Klassifikation ergänzt. Hier finden zusätzlich Ergebnisse histopathologischer Untersuchungen des Primärtumors, der regionalen Lymphknoten und gegebenenfalls von Fernmetastasen Eingang.

1.1.4 Diagnostik und Therapie

Die Effektivität der Behandlung von Brustkrebspatientinnen hängt von der adäquaten Einschätzung des Tumorbefalls ab. Deshalb gilt es, die Ausdehnung des Primärtumors so exakt wie möglich mit Hilfe der zur Verfügung stehenden bildgebenden Verfahren darzustellen, sowie das Vorliegen von mehreren Karzinomherden im gleichen Quadranten (Multifokalität) oder in anderen Quadranten der Brust (Multizentrität) festzustellen oder auszuschließen.

Etwa die Hälfte aller Brustkrebspatientinnen weist bei Erstdiagnose einen multifokalen oder multizentrischen Befall der Brust auf (6;164).

Das Auftreten von Lokalrezidiven nach chirurgischer Therapie ist vor allem vom Ausmaß des Brustbefalls abhängig und ist insbesondere bei multizentrischem

Befall erhöht (94). In der Literatur wird die Häufigkeit von Lokalrezidiven nach brusterhaltender Operation und nachfolgender Bestrahlung mit ca. 5 – 10% nach 10 Jahren angegeben (69;129).

Bei klinisch und radiologisch nachgewiesener multifokaler oder multizentrischer Tumorausdehnung steigt die Wahrscheinlichkeit eines Rezidivs bei brusterhaltender Therapie auf bis zu ca. 40% an (102).

In der Routinediagnostik wird heute meist die so genannte Tripeldiagnostik, bestehend aus klinischer Untersuchung der Brust (Palpation), Bildgebung (Mammografie, Sonografie und gegebenenfalls Kernspintomografie) und interventioneller Diagnostik (Stanzbiopsie, Vakuumbiopsie) durchgeführt (50).

1.1.4.1 Mammografie

Die Mammografie ist die wichtigste apparative Methode in der Diagnostik des Mammakarzinoms, sie ist ebenso auch das am längsten angewandte Verfahren. Von 1965 bis heute hat sich die Mammografie von der ausschließlichen Anwendung bei symptomatischen Patientinnen zu einer routinemäßig angewendeten Früherkennungsmethode (Screening) bei Frauen über vierzig Jahren entwickelt. Aus diesem Grund macht die Mammografie mittlerweile über 10% aller radiologischen Untersuchungen aus (144).

Erst durch die Einführung hochauflösender Film-Folien-Kombinationen ist eine zufriedenstellende Mammografiequalität möglich geworden. Heutzutage werden diese konventionellen Mammografiegeräte mehr und mehr durch digitale Detektorsysteme ersetzt, welche bei etwas verbesserter diagnostischer Qualität eine geringere Strahlendosis erlauben (43;56;130).

Hinzu kommen natürlich die allgemeinen Vorteile der digitalen Radiografie wie eine sofortige Bildverfügbarkeit, keine Fehlbelichtung, beliebig häufige Kopierbarkeit, digitaler Bildversand, Platz sparende Archivierung etc.

Für keine andere Tumorart sind der Nutzen und die Effektivität einer Screening-Untersuchung so gut untersucht und dokumentiert wie für die Mammografie beim Mammakarzinom. Allerdings ist die generelle Einführung eines regelmäßigen Mammografiescreenings als Vorsorgemaßnahme nicht unumstritten und wird immer wieder kontrovers diskutiert.

Im Gegensatz zu einigen europäischen Ländern sowie den USA und Kanada wurde in Deutschland bisher kein allgemeines systematisches Screening durchgeführt. Laut Gesetzesbeschluss soll dieses allerdings in nächster Zukunft, voraussichtlich im Jahr 2006, bundesweit eingeführt werden. Die Datenlage ist auch deshalb so uneinheitlich, da sich das Studiendesign der vorliegenden Studien stark unterscheidet. So beeinflusst zum Beispiel das Alter der in die Studie eingeschlossenen Patientinnen die Inzidenz und die Prävalenz und somit auch die Effektivität der Untersuchung.

Vor allem für Frauen ab fünfzig Jahren beginnt die Prävalenz anzusteigen, aus diesem Grund ist das Screening in dieser Altersgruppe am effektivsten (7;121). Für Frauen unter fünfzig Jahren liegen sehr heterogene Daten vor (20;64;114;150). Daher wird von einigen Autoren generell angezweifelt, ob ein Mammografiescreening in der Altersgruppe der 40 – bis 49jährigen Frauen überhaupt gerechtfertigt ist (66).

Allgemeiner Konsens besteht heutzutage jedoch darüber, dass der Nutzen einer Mammografie bei asymptomatischen Patientinnen im Rahmen der Früherkennung ab dem 40. Lebensjahr den Nachteil der Strahlenexposition überwiegt (83).

Das Alter der Patientin und die Dichte des Brustdrüsengewebes sind wichtige Faktoren, welche die Genauigkeit der Mammografie beeinflussen. Vor allem bei mammografisch sehr dichter Brust ist sowohl die Sensitivität als auch die Spezifität deutlich geringer als bei einer weniger dichten Brust, bei der die Relation zwischen Brustdrüsenkörper und Fettgewebe zugunsten des Fettgewebes verschoben ist.

So findet man in der Literatur eine Sensitivität zwischen 100% bei Brüsten mit hohem Fettanteil und 30% bei extrem dichter Brust (19;88;110;166). Zudem ist

dichtes Brustdrüsenparenchym mit erhöhtem Mammakarzinomrisiko vergesellschaftet (26;182).

Mikrokalzifikationen in der Mammografie können die radiologischen Zeichen eines malignen Herdes darstellen. Diese lassen sich mammografisch teilweise aber nur schwer in gutartig oder bösartig differenzieren, was die Spezifität ebenfalls negativ beeinflusst (70;74;116). Zur Verbesserung der mammografischen Beurteilung von Mikrokalk und Herdbefunden wurde daher das BI-RADS[®] System (Breast imaging reporting and data system) entwickelt (5).

Die radiologische Brustdichte hängt neben konstitutionellen und ethnischen Gegebenheiten vor allem von der hormonellen Konstellation ab, insbesondere vom individuellen Zusammenspiel von Östrogenen und Gestagenen. Jegliche Änderung in der Interaktion dieser Stoffe kann die Gewebebeschaffenheit der Brust verändern. So kann sich beispielsweise eine höhere Konzentration dieser Hormone in einer Erhöhung der mammografischen Brustdichte manifestieren. Diese Tatsache wird bei prämenopausalen Frauen während des Menstruationszyklus deutlich (10;175) und spielt bei postmenopausalen Frauen während einer Hormonersatztherapie eine Rolle (86;171).

Schon seit Mitte der Siebziger Jahre des 20. Jahrhunderts wurden Untersuchungen durchgeführt, die den Zusammenhang zwischen Brustdichte und dem Auftreten von Brustkrebs untersuchten. So führte Wolfe 1976 eine Klassifikation zur Einteilung der Brustdichte ein, die aber aufgrund mangelnder Standardisierung wieder aufgegeben wurde (179).

Die heutzutage am häufigsten verwendete Einteilung der Brustdichte in der radiologischen Diagnostik ist die BI-RADS[®]-Klassifikation des American College of Radiology (ACR) (5). Sie wurde mit dem Ziel entworfen, die mammografischen Befunde zu standardisieren und vergleichbar zu machen. Diese ist mit ihrer mittlerweile 4. Edition auch auf sonografische und MR-tomografische Befunde ausgedehnt worden und findet auch im deutschen Sprachraum Anwendung.

In dieser Klassifikation wird die Brustdichte in vier verschiedene Klassen eingeteilt. In der Klasse 1 liegt eine nahezu vollständige Involution des Brustgewebes vor, d.h. diese Brust besteht fast ausschließlich aus Fettgewebe. In der Klasse 2 finden sich vereinzelt Inseln dichteren Gewebes, deren Größe in Klasse 3 zunimmt. Die Klasse 4 zeigt keine Involution des Brustdrüsengewebes, diese Brust ist radiologisch sehr dicht.

1.1.4.2 Mammasonografie

Als ergänzende Methode zur Mammografie hat sich mittlerweile die Sonografie etabliert. Die Anfänge dieser Methode in der medizinischen Diagnostik wurden bereits vor über 50 Jahren gemacht. Den Anstoß zur Nutzung in der Diagnostik von Brusterkrankungen gaben Wild et al. mit ihren Berichten über die Anwendung des Ultraschalls zur Unterscheidung von tumorösem und gesundem Gewebe (176;177).

Die gegen Ende der Siebziger Jahre veröffentlichten Studien, in denen die Aussagekraft des Ultraschalls als vergleichbar mit der Mammografie eingestuft wurde, ließ eine optimistische Hoffnung aufkommen, im Brustkrebsscreening die Mammografie vollständig durch die Sonografie ersetzen zu können (14). Spätere Untersuchungen dämpften aber diese Hoffnungen, da die diagnostische Aussagekraft des Ultraschalls hierfür zu niedrig war (12;145). Doch vor allem durch die Einführung hochauflösender Linearschallköpfe ($\geq 7,5$ MHz) gilt die Sonografie heute bei bestimmten Fragestellungen als ein sicheres diagnostisches Hilfsmittel (109;151;159).

In vielen Studien konnte gezeigt werden, dass sich die Tumorgröße mit Hilfe des Ultraschalls präoperativ genau einschätzen lässt (2;24;109;151). Gerade bei der Beurteilung mammografisch unklarer Herdbefunde in sehr dichtem Brustdrüsengewebe kann die Sonografie wichtige Zusatzinformationen zur Mammografie liefern (19;151).

Insbesondere kann der Brustultraschall solide, also auch malignomsuspekte Läsionen von zystischen, typischerweise gutartigen Strukturen, unterscheiden.

Bei eindeutigen Befunden kann so in vielen Fällen auf eine diagnostische Biopsie verzichtet werden (33;159).

Trotz vieler Vorteile (keine Strahlenexposition, kostengünstiges und schnelles Verfahren, breite Verfügbarkeit) ist die Sonografie kein Standardverfahren in der Früherkennungsuntersuchung, sondern wird ergänzend zur Mammografie bei eingeschränkter mammografischer Beurteilbarkeit oder zur Differenzierung mammografischer Befunde eingesetzt. Liegt die Sensitivität des Ultraschalls nach Literaturangaben als alleiniges Verfahren um 75% und die Spezifität bei 97%, lässt sich die Sensitivität bei weiter gleich bleibend guter Spezifität in Kombination mit der Mammografie auf bis zu 97% weiter steigern (90;183).

Ein wesentlicher Nachteil bleibt aber die starke Abhängigkeit von der Erfahrung des Untersuchers und somit die Schwierigkeit in der Reproduzierbarkeit der Befunde (11). Außerdem kann Mikrokalk, der oftmals das einzige Zeichen eines Frühkarzinoms ist, sonografisch nicht sicher detektiert und klassifiziert werden. Daher kann die Sonografie nicht die Mammografie ersetzen.

1.1.4.3 Magnetresonanztomografie der Brust

Felix Bloch und Edward Mills Purcell führten im Jahre 1946 Experimente mit der „Kernspinresonanz“ durch und entdeckten unabhängig voneinander, dass Atomkerne in einem starken externen Magnetfeld bei Einstrahlung von Energie von geeigneter Wellenlänge zur Absorption von Energie fähig sind und in der Folge ein Resonanzsignal aussenden. Für diese Entdeckungen erhielten Bloch und Purcell 1952 den Nobelpreis (134;138).

In den folgenden Jahren wurde das physikalische Phänomen der Kernspintomografie zu einem bildgebenden Verfahren in der radiologischen Diagnostik weiterentwickelt. Nachdem Dalmadian 1971 durch In-vitro-Untersuchungen die Möglichkeit zur Tumorsuche durch die Kernspinuntersuchung erkannte (39), wurden mehrere Arbeiten publiziert, die über Unterschiede in der Relaxationszeit zwischen malignem und benignem Gewebe berichten (25;65;111;113).

Daraufhin wurden von Ross im Jahre 1982 die ersten In-vivo-Kernspintomografien der Brust durchgeführt (137).

Durch die Einführung einer Doppelbrustspule zur simultanen Untersuchung beider Brüste durch Kaiser et al. im Jahr 1989 konnte die Untersuchungstechnik entscheidend verbessert werden (84). Wesentliche Fortschritte wurden zudem seit Mitte der 1980er Jahre gemacht, als die kontrastmittelverstärkte Magnetresonanztomografie der Brust durch Heywang et al. eingeführt, sowie 1986 durch die Entwicklung so genannter schneller Untersuchungstechniken von Frahm et al. weiterentwickelt wurde (58;78;79).

Ebenso wie die Sonografie kommt die Magnetresonanzmammografie (MRM) im Vergleich zur Mammografie ohne Röntgenstrahlen aus. Die heutzutage verwendeten MRT-Geräte bestehen aus einer Röhre, in die der Patient liegend hineingefahren wird und in der ein sehr starkes konstantes Magnetfeld herrscht. Durch dieses Magnetfeld werden die Wasserstoffprotonen im Körper des Patienten entlang der Magnetfeldlinien ausgerichtet. Durch einen während der Messung eingestrahlten Hochfrequenzimpuls werden Protonen von der Longitudinalachse des angelegten Magnetfeldes ausgelenkt. Nach dem Abschalten des äußeren elektromagnetischen Pulses streben die Protonen wieder ihren ursprünglichen Zustand an, das heißt, sie relaxieren. Je nach biologischer Zusammensetzung des Gewebes unterscheidet sich die Zeit, die zur Erreichung des Ursprungszustands notwendig ist.

Durch diese so genannten T1- und T2- Relaxationszeiten verschiedener Gewebe werden diese mehr oder weniger signalreich mit unterschiedlichen Pulssequenzen dargestellt. So kann dann zum Beispiel zwischen fetthaltigem und wasserhaltigem Gewebe unterschieden werden (51).

In der Diagnostik von Brustkrebserkrankungen werden immer spezielle MRT-Kontrastmittel verwendet, die zu einer lokalen Veränderung des Magnetfelds führen und so die Relaxationszeit der in dem jeweiligen Gewebe vorhandenen Wasserstoffprotonen beeinflussen. Bei T1-gewichteten Sequenzen, wie sie in der dynamischen MR-Mammografie Anwendung finden, wird so die T1-

Relaxationszeit der Protonen durch das Kontrastmittel verkürzt, so dass bei erneuter Anregung eine größere Signalausbeute zu verzeichnen ist. Bei dieser Methode werden vor und nach der intravenösen Injektion eines paramagnetischen Kontrastmittels, hierbei handelt es sich um Gadoliniumverbindungen, Schichtaufnahmen der Brust angefertigt, welche je nach verwendetem Untersuchungsprotokoll eine Schichtdicke von 2 – 4 mm aufweisen.

Durch die zeitliche und morphologische Charakteristik der Kontrastmittelanreicherung (Enhancement) der einzelnen Brustläsionen können Aussagen über das biologische Verhalten (Dignität) gemacht werden.

Das Enhancement wird vor allem durch die Beschaffenheit des interstitiellen Kompartiments, der Vaskularisation und der Gefäßpermeabilität des Gewebes beeinflusst. Da die meisten bösartigen Prozesse durch eine gesteigerte Produktion von Botenstoffen zur Angioproliferation vermehrt Gefäße ausbilden, können diese sehr sensitiv mit der MRM erfasst werden. Allerdings sind solche Kontrastmittelanreicherungen nicht spezifisch für maligne Prozesse, da es deutliche Überlappungen zwischen den Enhancementmustern von benignen und malignen Tumoren gibt (119;120;122;124).

Auch viele gutartige Brustveränderungen wie Fibroadenome, Papillome, Adenoseknoten etc. können ein ähnliches Bild wie Karzinome zeigen, sodass es in bis zu einem Fünftel der Fälle zu falsch-positiven Befunden kommt (52;91).

In den letzten 10 Jahren wurden viele Studien veröffentlicht, welche die Sensitivität und die Spezifität der MRM mit denen der Mammografie und der Sonografie vergleichen. Die Ergebnisse haben bei der MRM durchweg hohe Sensitivitäten zwischen 90% und 100% im Karzinomnachweis ergeben, vor allem in dichtem Brustdrüsengewebe war die MRM der Mammografie und der Sonografie überlegen (63;77;125;178). Deutlich geringer wird die Spezifität in der Literatur angegeben, die je nach Studie zwischen 40% und 97% schwankt (72;77).

Um hohe Kosten zu vermeiden und die Rate an falsch-positiven Befunden, welche unnötig biopsiert werden würden, möglichst gering zu halten, wird eine strenge Indikationsstellung für die Anwendung der MRM gefordert.

So gelten als anerkannte Indikationen bisher das lokale Staging zum Ausschluss einer Multizentrität oder eines kontralateralen Zweitkarzinoms bei histologisch nachgewiesenem Malignom in dichtem Brustgewebe, die intramammäre Tumorsuche bei unbekanntem Primärtumor und axillärem Nachweis von Lymphknotenmetastasen und die Differenzierung zwischen Narbe und Rezidiv nach einer brusterhaltenden Therapie (77). Die letzten beiden Indikationen werden in Deutschland von den gesetzlichen Krankenkassen generell akzeptiert.

Weitere sinnvolle Indikationen sind der Karzinomausschluss bei inkongruentem Mammografie- und Sonografiebefund (z. B. nur in einer Ebene darstellbarer mammografischer Herd ohne sicheres sonografisches Korrelat), die Beurteilung des Ansprechens auf eine neoadjuvante Systemtherapie und die Karzinomfrüherkennung bei stark erhöhtem familiärem Mammakarzinomrisiko (60).

1.1.4.4 Biopsie und präoperative Markierung

Zur Biopsie suspekter Herdbefunde der Brust können die Stanzbiopsie oder die Vakuumbiopsie eingesetzt werden. Ferner können suspekte Läsionen präoperativ bildgestützt markiert und anschließend operativ exziiert werden. Welches Verfahren im Einzelfall Anwendung findet, hängt neben den Präferenzen des Untersuchers und der Verfügbarkeit entsprechender Ziel- und Biopsiesysteme auch von der Größe und Lage des Herdbefundes ab.

Je nach Befunddarstellbarkeit werden die Biopsie- und Markierungsverfahren sonografisch, mammografisch oder MR-gestützt durchgeführt. Aufgrund der einfachen Durchführung werden die sonografisch gesteuerte Biopsie und Markierung am häufigsten angewandt (12;162).

Am technisch anspruchsvollsten sind die MR-gestützten Biopsien und präoperativen Markierungen. Derartige Interventionen sind notwendig, wenn

ausschließlich MR-tomografisch darstellbare Läsionen vorliegen. Durch die Entwicklung von MR-kompatiblen Materialien können diese Läsionen heute in speziellen Zentren mit hervorragendem Ergebnis präoperativ markiert und anschließend exzidiert oder MR-gestützt biopsiert werden (75;76;101;118;146;170).

1.1.4.5 Therapie

Die therapeutischen Optionen beim Mammakarzinom sind die brusterhaltende Therapie und die Mastektomie, d. h. zum einen das organerhaltende chirurgische Vorgehen und andererseits die komplette Entfernung der betroffenen Brust.

Die früher fast immer durchgeführte radikale Mastektomie nach Halsted, bei der die komplette Brust einer Seite inklusive Brustmuskel entfernt wird, ist heutzutage nicht mehr state-of-the-art. In der überwiegenden Mehrzahl der Fälle können individuell angepasste brusterhaltende Verfahren mit nachfolgender Bestrahlung angewendet werden (168).

Die Entscheidung, ob eine brusterhaltende Therapie gerechtfertigt ist, wird von vielen Faktoren beeinflusst. Im wesentlichen sind dies die Tumorgröße und die Ausdehnung des Tumors innerhalb der Brustdrüse, das Verhältnis der Tumorgröße zu Brustgröße, die Tumorlokalisation, die histologischen Merkmale des Tumors und nicht zuletzt kosmetische Überlegungen (53).

Überwiegend werden Tumoren mit einer Größe bis zu 3 cm brusterhaltend operiert, wobei die Schnittränder sicher im gesunden Gewebe liegen müssen und eine Multizentrität durch präoperative Bildgebung ausgeschlossen sein sollte. Ebenso muss die zu operierende Brust eine ausreichende Größe aufweisen, um ein gutes kosmetisches Ergebnis erwarten zu lassen.

Sind diese Voraussetzungen erfüllt, ist eine brusterhaltende Therapie mit nachfolgender Bestrahlungsbehandlung bezüglich des Überlebens als mindestens gleichwertig zur modifiziert radikalen Mastektomie anzusehen (57;165;167).

Sind allerdings obige Konstellationen nicht gegeben, so muss auch heute häufig die modifizierte radikale Mastektomie nach Patey mit ipsilateraler Axillausräumung unter Belassung des Pektoralismuskels durchgeführt werden. Zusätzlich wird häufig adjuvant mit einer Chemotherapie nachbehandelt, um nicht detektierte, verstreute Tumorzellen systemisch zu bekämpfen.

Im Hinblick auf eine Verringerung der durch die Operation entstehenden kosmetischen und psychischen Belastungen der betroffenen Frauen werden plastische Brustrekonstruktionen (Augmentation) und Angleichungen der Gegenseite (Reduktion, Lifting) durchgeführt. Diese Möglichkeiten sollten auf jeden Fall mit der Patientin im Vorfeld besprochen werden (143).

Einige Studien, die das therapeutische Vorgehen nach einer präoperativ durchgeführten MR-Untersuchung der Brust untersucht haben, konnten zeigen, dass sich die geplante Therapie bei einer signifikanten Rate aller Brustkrebspatientinnen durch die Ergebnisse der MRM ändert (9;16;38;53;99;125).

Eine Therapieänderung ergibt sich in der Regel durch die Tatsache, dass durch den präoperativen MR-Befund ein ausgedehnterer Karzinombefall der Brust festgestellt wird als dies nach der konventionellen Bildgebung zu erwarten gewesen wäre. In diesem Fall muss eine diagnostische Probeexzision, meist eine perkutane Mikrobiopsie des suspekten Areals durchgeführt, mehr Gewebe bei der OP entfernt oder ganz von einer brusterhaltenden Therapie abgesehen werden.

Nicht selten werden durch die MRM auch kontralaterale Zweitkarzinome entdeckt, die eine weitere histologische Abklärung und gegebenenfalls eine Operation der anderen Brust notwendig machen. In der Literatur werden die durch MRM entdeckten Raten an kontralateralen, klinisch und mammografisch okkulten Mammakarzinomen uneinheitlich je nach Autor zwischen 5,3% und 24% angegeben (100;106;135;142;148).

1.2 Zielsetzung

Die MR-Mammografie hat sich in den letzten Jahren zu einem etablierten Verfahren in der Brustkrebsdiagnostik entwickelt. Sie führt bei einer beachtlichen Zahl von Patientinnen mit Mammakarzinom durch diagnostische Zusatzinformationen zu einer Änderung im therapeutischen Vorgehen.

Vor dem Hintergrund möglicher falsch-positiver Befunde, hoher Kosten sowie eines großen apparativen Aufwands sollte die Frage geklärt werden, ob es durch die präoperative MR-Mammografie einen signifikanten Benefit für die Patientinnen mit einem neu diagnostizierten Mammakarzinom gibt, und ob sich eine Untergruppe dieser Patientinnen definieren lässt, welche im Besonderen von der präoperativen Magnetresonanztomografie profitiert.

2 Material und Methoden

2.1 Patientinnen

In die vorliegende retrospektive Studie wurden 144 konsekutive Patientinnen eingeschlossen, die im Zeitraum von Juli 2002 bis August 2003 eine präoperative MR-Mammografie in der Abteilung Radiologische Diagnostik der Universitätsklinik Tübingen zum Staging bei Mammakarzinom erhalten haben und bei denen ein histologisch gesichertes Karzinom vorlag. Die zuständige örtliche Ethik-Kommission hatte keine Bedenken in Hinsicht auf die im Rahmen der Studie durchgeführten Datenanalysen (Vorsitzender: Herr Prof. D. Luft)

Bei 17 Patientinnen konnte kein vollständiger Mammografiebefund aufgrund auswärtig erstellter Mammografien erhoben werden. Von 8 Patientinnen lag keine endgültige Histologie vor, da die Patientinnen sich entweder gar nicht oder aber nicht in der Universitätsklinik Tübingen operieren ließen, und der auswärtige Histologiebefund nicht verfügbar war.

Daher konnten von 119 Patientinnen vollständige Datensätze (Bildgebung und Histologie) erhoben und statistisch ausgewertet werden; diese bilden das Studienkollektiv der vorliegenden Arbeit.

Das Alter der in die Studie eingeschlossenen 119 Patientinnen lag zwischen 32 und 83 Jahren, im Mittel bei 53,8 Jahren, Standardabweichung 10,9 Jahre.

2.1.1 Einschlusskriterien

Eingeschlossen wurden alle Patientinnen mit einem histologisch gesicherten invasiven oder intraduktalen Erst-Karzinom der Brust aller TNM-Stadien (152), die sich an der Universitätsklinik Tübingen im Zeitraum von Juli 2002 bis August 2003 vorstellten.

Voraussetzung war, dass sowohl eine präoperative Magnetresonanztomografie der Brust als auch die Operation in der Universitätsfrauenklinik Tübingen durchgeführt wurde, um einen direkten Zugang zu digitalen Bilddaten, Operationsbericht und Histologiebefund zu gewährleisten. Dabei wurden auch

Patientinnen eingeschlossen, bei denen eine neoadjuvante Chemotherapie vor der endgültigen chirurgischen Behandlung durchgeführt wurde.

2.1.2 Ausschlusskriterien

Ausgeschlossen wurden Patientinnen, die sich mit einem Mammakarzinom-Rezidiv vorstellten. Ferner wurden Patientinnen ausgeschlossen, die auswärts operiert wurden sowie Patientinnen, bei denen die Mammografie- oder Sonografie-Daten nicht vollständig vorlagen.

2.2 Diagnostische Verfahren

2.2.1 Mammografie

Die Mammografien wurden zum Teil auswärts in anderen Krankenhäusern oder bei niedergelassenen Ärzten angefertigt und zur Befundung der Abteilung Radiologische Diagnostik der Universitätsklinik Tübingen überlassen. Mammografien, die sich nicht mehr im abteilungseigenen Archiv befanden, wurden schriftlich zur Auswertung angefordert.

Die übrigen Mammografien wurden in der Abteilung Radiologische Diagnostik der Universitätsklinik Tübingen erstellt, wobei je nach Brustgröße zwei unterschiedliche bildgebende Systeme zum Einsatz kamen.

Es wurden digitale Mammografien (Senographe 2000 D, GE Medical Systems, USA) mit einer Bildgröße 19 cm mal 23 cm oder konventionelle Film-Folien-Mammografien (Senographe DMR, GE Medical Systems, USA) im Großformat 24 cm mal 30 cm angefertigt. Die Aufnahmen erfolgten beidseits in cranio-caudalem (CC) und medio-lateral-obliquem (MLO) Strahlengang unter Verwendung der Belichtungsautomatik. Bei suspekten oder unklaren Befunden wurde eine Zusatzaufnahme in der streng seitlichen (ML) Projektion und / oder eine Tubuskompressionsvergrößerung in zwei Ebenen (ML und CC) durchgeführt.

Bei Patientinnen mit nicht tastbaren Läsionen wurde eine präoperative bildgestützte Markierung der Läsion durchgeführt. Hierzu wurde die bildgebende Methode verwendet, in welcher der Befund sicher abgrenzbar war. Da die sonografische Drahtmarkierung kostengünstiger, schneller und schonender ist, wurde diese bevorzugt. Wenn nötig, wurden mammografisch oder MR-gestützte Markierungen durchgeführt. Als Markierungsmaterial wurde überwiegend ein Draht (Somatex[®] Duo System, Ritzneuendorf, Deutschland) oder eine Metallspirale (MReye[®] Breast Localization Coil, Cook, Bjaeverskov, Denmark) verwendet.

Die Befunde aller Mammografien wurden von erfahrenen Assistenzärzten der Radiologischen Abteilung der Universitätsklinik Tübingen im Konsens mit dem zuständigen radiologischen Oberarzt des Brustzentrums erhoben. Der Befund beinhaltet die Brustdichteklassifikation, Beschreibung möglicher Herdbefunde mit Größen- und Lokalisationsangabe und deren Kategorisierung nach BI-RADS[®] (siehe Tabellen 2 und 3).

Die Einteilung der Dichteklassen des Brustparenchyms erfolgte modifiziert nach der BI-RADS[®] -Klassifikation des ACR in vier Kategorien (siehe Tabelle 2). Im Unterschied zur originalen BI-RADS[®]-Klassifikation (3. Edition), in der die vier Brustdichtekategorien nur grob beschrieben werden, (Klasse 1: nahezu reines Fettgewebe, Klasse 2: vereinzelte Gewebeinseln, Klasse 3: heterogen dicht, Klasse 4: sehr dicht) (4;105) wurde in der modifizierten Klassifikation die maximale Größe einer bei vorhandener Brustdichte durch Parenchymüberlagerung übersehbaren Opazität als Kriterium für die Brustdichteklassifikation herangezogen (55).

Diese Einteilung ermöglicht vor allem bei inhomogener und asymmetrischer Parenchyminvolution eine Angabe über das Maß der Sicherheit des mammografischen Malignomausschlusses. Zugleich zeigt diese Klassifikation eine bessere Interreaderkorrelation, also eine bessere Übereinstimmung mehrerer Befunder als die originale BI-RADS[®]-Klassifikation (55).

<i>Brustdichte</i>	<i>Charakteristik</i>
ACR 1	Es besteht eine nahezu vollständige Involution des Brustdrüsengewebes, Läsionen $\leq 0,5$ cm Größe könnten übersehen werden
ACR 2	Es besteht eine fortgeschrittene Involution, daneben sind aber noch Inseln dichteren Parenchyms vorhanden. Läsionen einer Größe von $> 0,5$ bis ≤ 1 cm könnten übersehen werden
ACR 3	Es besteht eine geringgradige Involution mit größeren Parenchymarealen, Läsionen einer Größe von >1 cm und ≤ 2 cm könnten übersehen werden
ACR 4	Das Gewebe ist sehr dicht und zeigt keine Involution, daraus resultierend könnten Läsionen einer Größe von >2 cm übersehen werden.

Tabelle 2: Einteilung der Dichteklassen des Brustparenchyms modifiziert nach der BI-RADS®-Klassifikation des ACR (55)

Analog zur Sonografie und MR-Mammografie werden alle mammografischen Läsionen nach BI-RADS®-Lexikon beschrieben und einer Bewertungskategorie zugeordnet, welche das weitere Vorgehen bestimmt (siehe Tabelle 3).

<i>BI-RADS[®]</i>	<i>Charakteristik</i>	<i>Beispiel</i>
Kategorie 0	Weitere bildgebende Diagnostik bzw. Anforderung der Voraufnahmen zum Vergleich erforderlich	1-Ebenen-Läsion
Kategorie 1	Negativ	Kein Herdbefund, keine Architekturstörung
Kategorie 2	Sicher gutartiger Befund	Lipom, intramammärer Lymphknoten, Implantat
Kategorie 3	Wahrscheinlich gutartiger Befund	Typischerweise glatt berandete Opazität wie bei Fibroadenom
Kategorie 4	Malignomsuspekter Befund	unscharfe Opazität, granulär/segmentale Mikroverkalkungen
Kategorie 5	Malignomtypischer Befund	karzinomtypische strahlige Opazität, polymorph / segmentale Mikroverkalkungen
Kategorie 6	Histologisch gesichertes Karzinom	/

Tabelle 3: Mammografische Läsionen nach BI-RADS[®]-Lexikon des ACR (4)

In die BI-RADS[®]-Kategorie 0 werden Läsionen eingeordnet, bei denen zur Abklärung weitere bildgebende Diagnostik (Sonografie, MRT, Vergrößerungsmammografie) oder der Vergleich mit Voraufnahmen erforderlich ist. Dieser Fall tritt fast ausschließlich beim Mammografiescreening auf, da sonst der den Befund erstellende Arzt weitere Maßnahmen automatisch anschließen würde. BI-RADS[®] 0 stellt keine endgültige Diagnose dar.

Die Kategorie BI-RADS[®] 1 beschreibt Mammografien, die keinerlei Befunde zeigen und daher als negativ eingestuft werden können. Es zeigen sich symmetrische Brüste ohne Architekturstörungen oder auffällige Mikrokalzifikationen, es besteht daher kein Bedarf für eine weitere Abklärung. Eine ebenfalls negative Mammografie beschreibt die Kategorie BI-RADS[®] 2, allerdings werden hier gutartige Befunde wie etwa Lipome oder auch Implantate

in der Mammografie gefunden. Bei diesen Befunden besteht aufgrund ihrer Erscheinung kein Verdacht auf Malignität.

Ein mit hoher Wahrscheinlichkeit (>98%) gutartiger Befund fällt in die Kategorie 3, hier wird eine kurzfristige Kontrolle, üblicherweise nach sechs Monaten, vorgeschlagen, um über eine Verlaufsbeurteilung zu beweisen, dass sich der Befund nicht verändert.

Läsionen der Kategorie BI-RADS[®] 4 haben kein malignomtypisches Erscheinungsbild, sind jedoch suspekt und können aber mit einiger Wahrscheinlichkeit bösartig sein (ca. 30%). Es sollte auf jeden Fall eine Biopsie in Erwägung gezogen werden, um histologische Sicherheit zu gewinnen. Malignomtypische Befunde fallen in die Kategorie BI-RADS[®] 5, diese Läsionen sind mit hoher Wahrscheinlichkeit maligne (>95%) und bedürfen auf jeden Fall der bioptischen Abklärung (95;104;123). Des Weiteren werden histologisch gesicherte Karzinome in die Kategorie 6 eingestuft.

2.2.2 Sonografie

Bei allen Patientinnen wurde eine beidseitige Mammasonografie durchgeführt. Diese erfolgte im Rahmen der Brustsprechstunde der Universitätsfrauenklinik Tübingen (Ärztlicher Direktor: Herr Prof. Dr. D. Wallwiener).

Zum Einsatz kamen zwei verschiedene Sonografiegeräte, zum einen das HDI 3000 der Firma ATL, zum anderen das Voluson 730 der Firma GE Medical Systems. Als Schallkopf wurde bei allen Untersuchungen ein linearer Multifrequenzschallkopf mit einem Frequenzspektrum von 7,5 – 13,5 MHz verwendet. Beide Mammae und Axillae wurden in Rückenlage bei angehobenem ipsilateralem Arm systematisch in zwei Ebenen (sagittal und axial) untersucht.

Alle Befunde wurden von erfahrenen Assistenz- und/oder Oberärzten der Frauenklinik erhoben. Die sonografischen Befunde wurden bezüglich ihrer Lokalisation und Größe dreidimensional erfasst und dokumentiert. Fokale Läsionen wurden nach den folgenden Kriterien beschrieben (siehe Tabelle 4).

<i>Kriterium</i>	<i>Benigne</i>	<i>Maligne</i>
Binnenmuster	Homogen	Heterogen
Quotient Länge / Tiefe	Quotient >1	Quotient < 0,5
Randkontur	Scharf	Unscharf
Lobulierung	Makrolobuliert*	Mikrolobuliert
Echogenität	Echoreich	Echoarm
Schattenphänomen	Bilateral	Unilateral
Schallbeeinflussung	Zentrale Schallverstärkung	Starker Zentralschatten

Tabelle 4: Kriterien zur Beurteilung benigner und maligner Befunde in der Ultraschalluntersuchung der Brust, modifiziert nach Rahbar et al. (131) und Stavros et al. (155)

*bis zu 3 Undulierungen; wenn die Lappung feiner ist, besteht eine Mikrolobulierung

Die beschriebenen Einzelmerkmale einer jeden Läsion wurden dann analog der BI-RADS®-Klassifikation des ACR (4) in Form einer BI-RADS®-Kategorie, die das empfohlene weitere Procedere beinhaltet, zusammengefasst (Tabelle 5).

<i>BI-RADS®</i>	<i>Beschreibung des Befundes / Procedere</i>
Klasse 1	kein Befund, normales Drüsengewebe
Klasse 2	benigne, keine Kontrolle erforderlich
Klasse 3	wahrscheinlich benigne, kurzfristige Kontrolle zum Beweis der Befundkonstanz empfohlen
Klasse 4	suspekt, histologische Sicherung empfohlen
Klasse 5	malignomtypisch, geeignete Maßnahmen, z. B. Operation sind zu ergreifen

Tabelle 5: Klinische Einschätzung und empfohlene Maßnahmen von Mammasonografien in Form BI-RADS®-analoger Klassen

2.2.3 MR-Mammografie

Die MR-tomografische Untersuchung erfolgte am 1,5 Tesla Scanner (Gyrosan Intera, Philips Medizinsysteme, Hamburg) in der Abteilung Radiologische Diagnostik der Universitätsklinik Tübingen. Es wurde eine Mamma-Doppelspule zur simultanen Untersuchung beider Brüste in Bauchlage verwendet. Die Sequenzfolge, welche bei der Untersuchung eingesetzt wurde, entspricht dem Routineprotokoll und ist in Tabelle 6 wiedergegeben.

<i>Parameter</i>	<i>T2w - STIR</i>	<i>Dynamische T1w 3D FFE</i>
Ebene	axial	coronar
Flipwinkel (Grad)	90	20
Messdauer (s)	360	520 (8 Serien)
Matrixgröße (Pixel)	512 x 512	512 x 512
Größe des Aufnahmefeldes (FOV) (mm)	380	360
Schichtdicke (mm)	3	2,5
Repetitionszeit (ms)	2500	7,2
Echozeit (ms)	10	3,6
Inversionszeit (ms)	170	/

Tabelle 6: Verwendetes Protokoll bei der MR–Untersuchung

STIR = Short T1 inversion recovery; Dynamische T1w 3D FFE = T1 gewichtetes 3D fast field Echo; FOV = Field of View; s = Sekunden; mm = Millimeter; ms = Millisekunden

Bei der dynamischen Messung erfolgte zunächst eine T1 gewichtete native Messung mittels Gradientenechotechnik ohne Kontrastmittel. Dann wurde das KM (Kontrastmittel) Gadolinium-DTPA (Magnevist[®], Schering AG, Berlin) in einer Dosierung von 0,16 mmol/kg Körpergewicht als Bolus mit einer Flussgeschwindigkeit von 2 ml pro Sekunde in die Kubitalvene injiziert. Unmittelbar im Anschluss erfolgte die Injektion von 20 ml physiologischer

Kochsalzlösung mit gleicher Flussgeschwindigkeit, worauf ohne zeitliche Verzögerung sieben weitere Messungen à 65 Sekunden durchgeführt wurden.

Wie leitliniengerecht bei der dynamischen MR-Mammografie gefordert wird, wurden Subtraktionsbilder erstellt, indem die Nativserie von jeder Post-Kontrast-Serie der dynamischen Messung subtrahiert wurde. Dies wurde durch die MTRA (medizinisch-technische Röntgenassistentin) durchgeführt und hat den Vorteil, dass kontrastmittelaufnehmende Läsionen besser detektierbar sind, da das im Bild ebenfalls helle Fett rechnerisch eliminiert wurde und daher im Bild schwarz erscheint.

Aus diesen Subtraktionsbildern wurden dann von der MTRA so genannte Maximum-Intensitäts-Projektionen (MIP) in axialer und sagittaler Ansicht generiert. Diese zeigen diejenigen Pixel mit dem intensivsten Signal des Subtraktionsbildes, d. h. alle kontrastmittelaufnehmenden Areale der Brust in dreidimensionaler Ansicht.

Die Auswertung der gewonnenen Bilddaten der MRM erfolgte nach allgemein gültigen Kriterien. Es wurden die Läsionsgrößen und deren Lokalisation protokolliert. Die Beurteilung der Morphologie richtete sich vor allem nach der Randbeschaffenheit, der Form und der Homogenität der kontrastmittelaufnehmenden Läsion.

Die Auswertung der KM-Dynamik erfolgte mittels ROI-Analyse (Region of Interest) an einer speziellen workstation (ViewForum, Philips Medizinsysteme, Hamburg). Hierbei wurden die signalreichsten Pixel einer Läsion zu einer ROI zusammengefasst, um Signalintensitäts-Zeit-Kurven zu generieren. Wichtig hierbei sind initiales und postinitiales Enhancement.

Das initiale Enhancement beschreibt die initiale KM-Aufnahme einer Läsion innerhalb der ersten drei Minuten nach KM-Applikation und wird als Relativwert in Prozent des Ausgangswertes, d. h. des Nativbildes ohne Kontrastmittel angegeben (51). Das postinitiale Enhancement beschreibt den Verlauf der Signalintensitäts-Zeit-Kurve vom initialen Peak (bis zur dritten Minute post KM) bis zur letzten Messung.

Ein Signalabfall von mehr als 10% bedeutet "wash-out", ein Anstieg um mehr als 10% einen kontinuierlichen Kurvenverlauf, und alle Werte dazwischen eine Plateauform. Wash-out ist typisch für maligne Befunde, Plateau ist indifferent, und ein kontinuierlicher Anstieg ist typisch für benigne Läsionen.

Jede Läsion wurde nach einem von Fischer publizierten MR-Score kategorisiert (51;54). Danach wurden fokalen Läsionen nach ihrer Morphologie und ihrer Kontrastmittel-Kinetik pro Charakteristikum Punktwerte von null bis maximal zwei zugeordnet. Die addierten Punktwerte ergaben pro Läsion einen Score von null bis maximal acht Punkten, der eine Einschätzung der Läsion erlaubt. Je höher der Punktwert einer Läsion, desto suspekter wurde sie eingestuft (siehe Tabelle 7).

<i>Parameter</i>	<i>Verhalten</i>	<i>Punktwert</i>
Form der Läsion	Rund, oval, polygonal, linear	0
	Verzweigend, sternförmig	1
Randbeschaffenheit	Scharf begrenzt	0
	Unscharf begrenzt	1
Enhancement	Homogen, septiert	0
	Inhomogen	1
	randlich	2
Initiales Enhancement*	< 50%	0
	50 – 100%	1
	> 100%	2
Signal-Zeit-Kurve	Kontinuierlich	0
	Plateau	1
	Wash-out	2
		Gesamt 0-8

Tabelle 7: MR-Score zur Einschätzung der Dignität von Läsionen anhand ihrer Morphologie und der Kontrastmittel-Kinetik in der MRM nach Fischer (54)

Der von Fischer entwickelte MR-Score kann in BI-RADS®-Kategorien übersetzt werden. Baum et al. definierten in ihrer Studie BI-RADS®-analoge Kategorien, welche die Wahrscheinlichkeit eines Karzinoms im jeweils vorliegenden Befund abschätzen lassen (13) (siehe Tabelle 8).

<i>BI – RADS®</i>	<i>MR-Score</i>	<i>Diagnostische Wertigkeit</i>
Kategorie 2	0 - 2	Gutartig
Kategorie 3	3	Wahrscheinlich gutartig
Kategorie 4	4 - 5	Malignomsuspekter Befund
Kategorie 5	6 - 8	Malignomtypischer Befund

Tabelle 8: Einteilung des MR-Scores in BI-RADS®-analoge Kategorien und ihre Diagnostische Wertigkeit (modifiziert nach Baum et al. (13))

Ein wesentlicher Vorteil der BI-RADS®-Klassifikation ist die standardisierte kategorieabhängige Vorgehensweise in der Durchführung weiterer Diagnostik und Therapie. Dies entspricht dem Vorgehen von mammografischen und sonografischen Befunden. In der Kategorie BI-RADS® 2 kann auf weitere Maßnahmen verzichtet werden, bei den Kategorien BI-RADS® 4 und 5 sollte eine histologische Sicherung erfolgen. Bei Läsionen der Kategorie BI-RADS® 3 sollte eine Verlaufskontrolle, üblicherweise in sechs Monaten, erfolgen.

Wenn die MRM Läsionen zeigte, die mammografisch und sonografisch bislang nicht detektiert worden sind, erfolgte eine erneute Begutachtung der Mammografien und eine gezielte Sonografie, um sicher zu stellen, dass der detektierte Herdbefund konventionell (mammografisch und sonografisch) okkult ist.

2.2.4 Histologie

Die histopathologische Befundung der Operationspräparate erfolgte im Institut für Pathologie der Universität Tübingen (geschäftsführender Direktor Herr Prof. Dr. B. Bültmann). Die Histologie galt als Goldstandard in Bezug auf die Größe und Dignität der Läsionen.

Gemäß der Stufe 3 - Leitlinie für Brustkrebsfrüherkennung (83) wurden durch den Pathologen folgende Merkmale protokolliert:

- Der histologische Typ
- Das Grading
- Die Tumorgroße
- Die Ausdehnung eines assoziierten intraduktalen Karzinoms / DCIS
- Ggf. Angabe weiterer, zusätzlicher Tumorherde, falls vorhanden (Multifokalität, Multizentrität)
- pTNM-Klassifikation nach UICC (152) (siehe Tabelle 9)

<i>pTNM - Stadium</i>	<i>Charakteristikum</i>
pT1a	Tumor bis 0,5 cm in größter Ausdehnung
pT1b	Tumor größer als 0,5 cm bis 1 cm in größter Ausdehnung
pT1c	Tumor größer als 1 cm bis 2 cm in größter Ausdehnung
pT2	Tumor größer als 2 cm bis 5 cm in größter Ausdehnung
pT3	Tumor mehr als 5 cm in größter Ausdehnung

Tabelle 9: TNM-Stadieneinteilung nach UICC (152)

2.2.5 Auswertung

Für die Auswertung der Patientendaten wurden die Patientenakten (inklusive der Sonografiebefunde) der Universitätsfrauenklinik sowie die Mammografien und MR-Mammografien in Form von digitalen Bildern und Befunden herangezogen. Die folgenden Daten wurden ermittelt und protokolliert:

- Untersuchungsdatum (Mammografie, Sonografie und MR-Mammografie)
- Die Seite des Primärkarzinoms (=Primarius)
- Die Anzahl der Herdbefunde, die sich aus jeder Untersuchung (Mammografie, Sonografie und MR-Mammografie) ergaben
- Die Lokalisation des Primarius innerhalb der Brust (Mamillenabstand und Uhrzeit-Angabe) bei jeder Untersuchung (Mammografie, Sonografie und MR-Mammografie)
- Die Größe des Primarius bei jeder Untersuchung (Mammografie, Sonografie und MR-Mammografie)
- Die mammografische Brustdichte des Drüsenkörpers nach den ACR-Kriterien
- BI-RADS® Kategorisierung der Herde (sonografisch und mammografisch)
- Der MR-Score für die MR-Mammografie nach Fischer (54)
- Die Applikation einer neoadjuvanten Therapie (falls erfolgt)
- Die histologische Beurteilung des Primarius inklusive der Größe
- Die histologische Beurteilung (Dignität) der zusätzlich gefundenen Herde
- Die Art der Therapieänderung durch die MRM (falls erfolgt)

Um eine Therapieänderung durch die additive MRM zu ermitteln, wurden die Befunde der konventionellen Diagnostik (Mammografie und Sonografie) zusammengefasst und mit denen der MR-Mammografie verglichen. Dabei waren vor allem die Größe, Beurteilung und die Lokalisation der gefundenen Läsionen von Bedeutung. Falls in der MR-Mammografie ausschließlich MR-

tomografisch detektierbare Läsionen gefunden wurden, kam es zu folgenden Therapieänderungen:

- Eine zusätzliche suspektere ipsilaterale Läsion in der Nähe des Primarius oder eine größere Darstellung des Primarius erforderte eine ausgedehntere Resektion als nach konventioneller Diagnostik geplant wurde.
- Eine zusätzliche suspektere ipsilaterale Läsion, welche nicht in unmittelbarer Nähe des Primarius gelegen war, erforderte eine MR-gestützte Läsionsmarkierung und anschließende operative Biopsie.
- Eine zusätzliche karzinomtypische ipsilaterale Läsion in einem anderen Quadranten (multizentrisch) erforderte bei entsprechender Größe eine radikale Brustoperation (Ablatio) statt einer brusterhaltenden Therapie.
- Eine zusätzliche suspektere Läsion in der kontralateralen Brust erforderte eine MR-gestützte histologische Sicherung (Markierung und Operation oder perkutane Mikrobiopsie).

Das histologische Ergebnis der suspekten Läsionen, die ausschließlich in der MRM detektiert wurden und zu einer Therapieänderung geführt haben, wurde nach folgenden Kriterien ausgewertet:

- benigne
- maligne (intraduktales oder invasives Karzinom)

Der Anteil aller Therapieänderungen durch die präoperative MRM wurde im Gesamtkollektiv evaluiert. Der Anteil der Therapieänderungen wurde darüber hinaus für jede mammografische Brustdicke separat berechnet.

Die Therapieänderungen wurden unterteilt in für die Patientinnen vorteilhaft oder nachteilig. Patientinnen mit einem gutartigen zusätzlich detektierten Befund, der histologisch gesichert wurde, hatten keinen Vorteil durch die MRM, sondern eine unnötige Operation oder Mikrobiopsie. Patientinnen, bei denen ein vorher okkultes Karzinom nachgewiesen wurde oder bei denen durch MR-

tomografischen Beweis der Gutartigkeit einer Läsion eine weitere Operation vermieden werden konnte, haben von der MRM profitiert.

Der Anteil der Patientinnen, die von der durch die MRM induzierte Therapieänderung profitiert haben, wurde ebenfalls mit der mammografischen Brustdichte korreliert.

Des Weiteren wurde ausgewertet, in wie vielen Fällen es ohne die Kenntnis der Sonografie-Befunde, d. h. lediglich im Vergleich zum Mammografie-Befund zu einer Therapieänderung durch die MR-Tomografie gekommen wäre, um den additiven Wert der Sonografie zu berücksichtigen.

2.2.6 Statistik

Die statistischen Auswertungen erfolgten in Zusammenarbeit mit dem Institut für Medizinische Biometrie der Universität Tübingen unter Leitung von Herrn Prof. Dr. K. Dietz. Die Berechnungen wurden mit Hilfe des Statistikprogramms JUMP 5.0 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA) durchgeführt.

Um die ermittelten Herdgrößen in der MRM, der Mammografie und der Sonografie mit denen des Goldstandards Histologie zu vergleichen wurden die Werte zunächst logarithmiert. Damit werden die Streuungen der Werte von der x-Achse unabhängig. Dann wurde der Pearsonsche Korrelationskoeffizient für die Logarithmen berechnet.

Um die unterschiedliche Konsequenzen der Methoden MRM und Mammografie bzw. MRM, Mammografie und Sonografie zu vergleichen wurde der exakte Vorzeichentest verwendet.

Bei den übrigen Parametern wurde die Abhängigkeit der Variablen mit Hilfe der Chi-Quadratstatistik und den Pearsonschen Kontingenztafeln errechnet. Ein p-Wert von $<0,05$ wird als statistisch signifikant definiert.

3 Ergebnisse

3.1 Patientinnenkollektiv

3.1.1 Anzahl

Von insgesamt 144 in die Studie eingeschlossenen Patientinnen, die den Einschlusskriterien entsprachen, konnten von 119 Patientinnen vollständige MR-mammografische, mammografische, sonografische und pathologische Daten erhoben werden (82,6%). Von 17 Patientinnen konnte kein vollständiger Mammografiebefund aufgrund auswärtig entstandener Aufnahmen erhoben werden, von 8 Patientinnen lag kein histologisches Ergebnis vor.

3.1.2 TumorgroÙe

Fünfundzwanzig von 119 Patientinnen (21%) erhielten eine neoadjuvante Systemtherapie (Chemo-/Hormontherapie) zur präoperativen TumorgroÙenreduktion und Verbesserung der Operabilität. Bei diesen konnte demnach die histologische TumorgroÙe anhand des Operationspräparats (nach neoadjuvanter Therapie) nicht mit der TumorgroÙe zum Zeitpunkt der prätherapeutischen Bildgebung verglichen werden.

Daher erfolgte die GroÙenkorrelation der Tumorherde in den bildgebenden Verfahren mit der Histologie lediglich bei 94 Patientinnen (79%).

Bei der histologischen Aufarbeitung der Operationspräparate betrug der mittlere maximale Durchmesser des Hauptbefundes (Primarius) 24,3 mm, Standardabweichung 15,4 mm, Varianz 3 mm bis 80 mm. Bei diesen 94 Patientinnen ohne neoadjuvante Chemotherapie wurden als Primärherde 86 invasive Karzinome sowie 8 DCIS festgestellt.

Die Abbildung 1 zeigt die histopathologischen TumorgroÙen unterteilt in T-Stadien der TNM-Klassifikation dieser Patientinnen, welche keine neoadjuvante Therapie zur präoperativen Tumorverkleinerung erhalten haben. Insgesamt 8 Patientinnen (8,5%) hatten ein DCIS, 3 Patientinnen zeigten einen pT1a Befund (3,2%), 12 einen pT1b Befund (12,7%) und 42 Patientinnen (44,7%) einen

pT1c-Befund. Tumorgößen von pT2 und pT3 wurden bei 26 (27,7%) bzw. 3 (3,2%) Patientinnen diagnostiziert.

Die überwiegende Mehrheit der Patientinnen (65/94=69,1%) zeigte daher ein In-situ-Karzinom oder ein kleines invasives Mammakarzinom von maximal 2 cm Durchmesser (pT1).

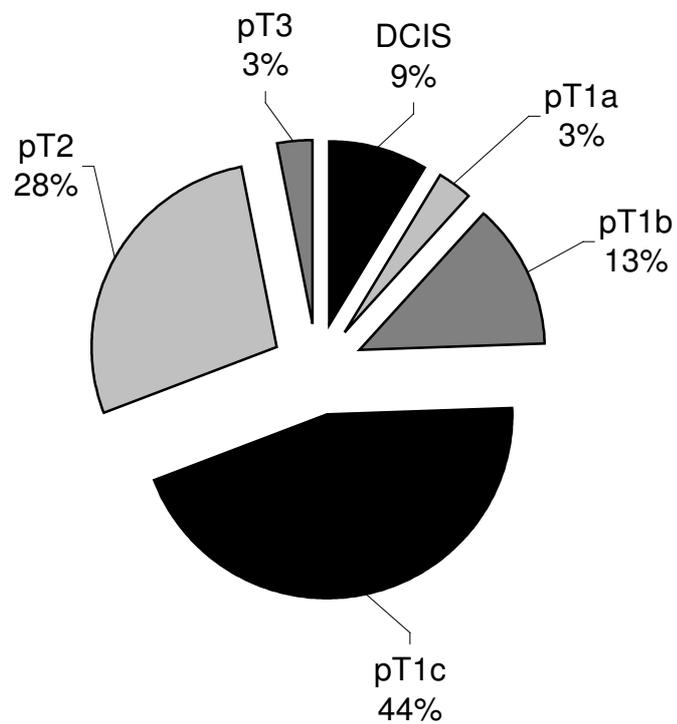


Abbildung 1: pTNM-Stadieneinteilung bei Patientinnen ohne neoadjuvante Systemtherapie (n=94)

3.1.3 Tumorentität

Bei der histologischen Klassifikation der invasiven Karzinome überwogen im gesamten Patientenkollektiv der 119 Patientinnen mit 51,3% anteilig die duktales (n=61) vor den lobulären mit 26% (n=31), den gemischten duktulolobulären Karzinomen mit 12,6% (n=15) und den medullären Karzinomen mit 3,4% (n=4).

In acht Fällen (6,7%) lagen duktales In-situ-Karzinome (DCIS) vor (siehe Abbildung 2). Bei 9 Patientinnen (7,6%) wurde ein kontralaterales Mammakarzinom durch die MRM festgestellt.

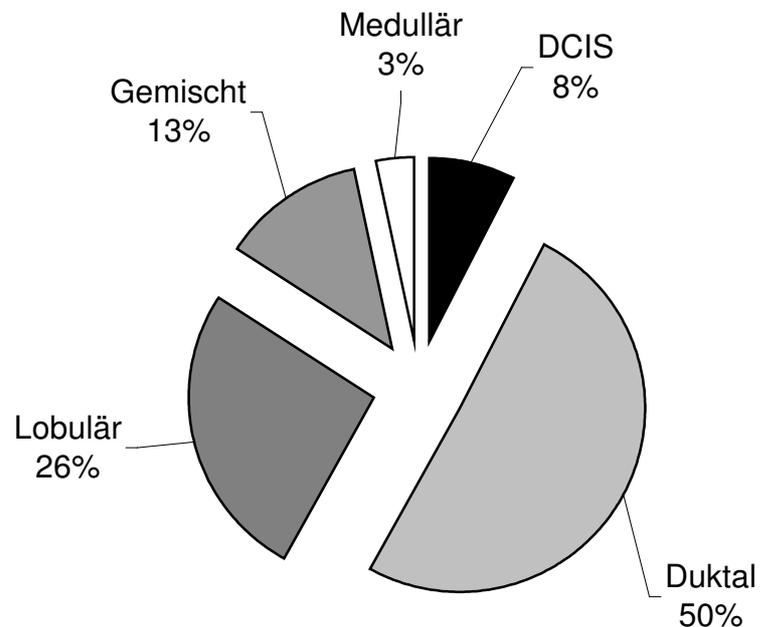


Abbildung 2: Histologie des Primarius der Patientinnen nach prozentualer Häufigkeit (n=119)

3.1.4 Mammografie

Abbildung 3 veranschaulicht die Verteilung der Brustdrüsendichtekategorien innerhalb des gesamten Patientenkollektivs (n=119). Sechsfundfünfzig Patientinnen (47%) hatten eine mittelgradig involutierte Brust der Kategorie ACR 3, 35 Patientinnen (29,4%) zeigten eine fortgeschrittenere Involution der Kategorie ACR 2, in 22 Fällen (18,5%) lag extrem dichtes Drüsenparenchym ohne Involution der Kategorie ACR 4 vor. Lediglich 6 Patientinnen (5%) hatten eine nahezu komplette Fettgewebsinvolution der Kategorie ACR 1.

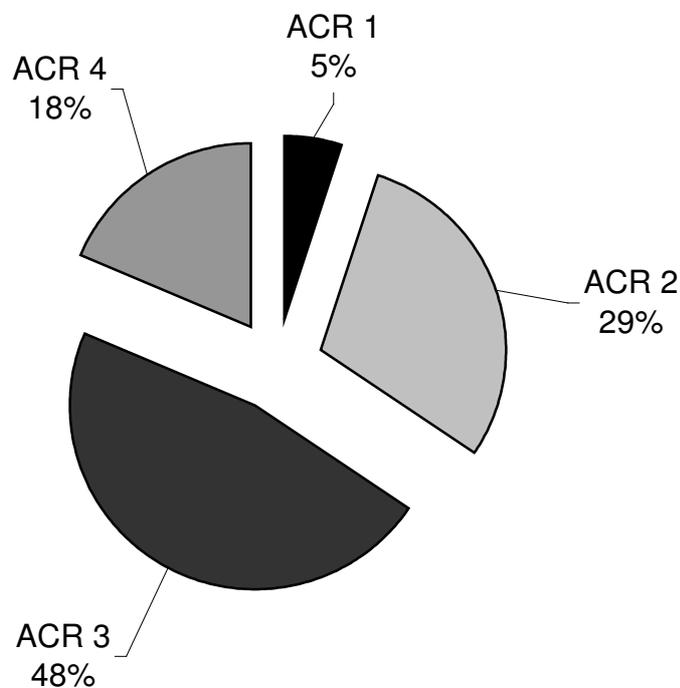


Abbildung 3: Brustdichteklassen der Patientinnen nach prozentualer Häufigkeit (n=119)

Die Tabelle 10 zeigt die Verteilung der mammografischen BI-RADS®-Kategorien der den Primarius tragenden Brust im gesamten Patientenkollektiv (n=119).

(n=119)	BI-RADS® 0	BI-RADS® 1	BI-RADS® 3	BI-RADS® 4	BI-RADS® 5
[n]	6	9	9	30	65
%	5	7,6	7,6	25,2	54,6

Tabelle 10: Mammografische Beurteilung des Primärkarzinoms nach BI-RADS® Kategorien (n=119)

Insgesamt erschienen 95 von 119 Karzinomen (79,8%) mammografisch suspekt oder karzinomtypisch als BI-RADS® 4 oder 5 Läsionen.

Von 15 Patientinnen, bei denen mammografisch kein Herdbefund beschrieben wurde, war bei 9 Patientinnen (7,6%) kein mammografischer Befund detektierbar, korrespondierend zur Kategorie BI-RADS® 1, bei 6 Patientinnen (5%) war der alleinige mammografische Befund nicht konklusiv, so dass sie der Kategorie BI-RADS® 0 zugeordnet wurden.

Die Kategorie BI-RADS® 2 war in unserem Patientengut nicht vertreten.

3.1.5 Sonografie

Tabelle 11 verdeutlicht die Verteilung der sonografischen Befunde nach BI-RADS® analogen Kategorien innerhalb des Patientenkollektivs (n=119).

(N=119)	BI-RADS® 0	BI-RADS® 3	BI-RADS® 4	BI-RADS® 5
[n]	3	5	27	84
%	2,5	4,2	22,7	70,6

Tabelle 11: Sonografische Beurteilung des Primärkarzinoms in BI-RADS® analogen Kategorien (n=119)

Die überwiegende Mehrheit der Patientinnen (111 von 119 = 93,3%) zeigte sonografisch einen malignomsuspekten bzw. einen malignomtypischen Befund, korrespondierend zur BI-RADS® Kategorie 4 bzw. 5. Bei lediglich 5 Patientinnen

(4,2%) lagen sonografisch wahrscheinlich gutartige Läsionen der Kategorie 3 vor.

Die 3 Patientinnen des Kollektivs, bei denen sonografisch kein Herdbefund festgestellt wurde, wurden in die BI-RADS[®] analogen Klassen 0 eingeteilt, d. h. es konnte allein aufgrund des sonografischen Befundes keine BI-RADS[®]-Zuordnung getroffen werden, dazu ist die Korrelation mit Mammografie und/oder MRT notwendig.

Die Kategorien BI-RADS[®] 1 und 2 waren im Patientengut nicht vertreten.

3.1.6 MR-Mammografie

Tabelle 12 veranschaulicht die Beurteilung der Dignität der Primärkarzinome nach dem MR-Score nach Fischer (54).

(N=119)	Score 3	Score 4	Score 5	Score 6	Score 7	Score 8
[n]	2	8	29	53	26	1
%	1,7	6,7	24,4	44,5	21,8	0,8

Tabelle 12: Beurteilung der Primärkarzinome mittels MR-Score (n=119)

Am häufigsten vertreten waren Patientinnen, deren Primärkarzinom einen MR-Score von 6 Punkten erreichte (53/119=44,5%).

MR-tomografisch wurden fast alle Primärkarzinome als malignomsuspekt, d. h. BI-RADS[®] 4 bzw. MR-Score 4 bis 5 Punkte (37/119=31,1%) oder als malignomtypisch, d. h. BI-RADS[®] 5 bzw. MR-Score 6 bis 8 Punkte (80/119=67,2%) beurteilt. Nur bei 2 Patientinnen zeigte die Kernspintomografie einen wahrscheinlich gutartig (=BI-RADS[®] 3) imponierenden Herd.

3.2 Größenkorrelation Bildgebung vs. Histologie

Um eine Aussage über die Messgenauigkeit der einzelnen bildgebenden Verfahren (Mammografie, Sonografie und MR-Mammografie) zu erhalten, wurden die jeweilig bestimmten Herdgrößen mit der histopathologisch gemessenen Größe (Goldstandard) korreliert.

3.2.1 Mammografie

Der Vergleich der mammografischen Tumorgroße mit der histopathologischen Tumorgroße war bei 82 Patientinnen möglich. Ausgeschlossen wurden Patientinnen, die eine neoadjuvante Systemtherapie zur Tumorgroßenreduktion vor der Operation erhalten haben (n=25), da in diesen Fällen keine mit der zum Zeitpunkt der Erstdiagnose durchgeführten Bildgebung vergleichbare Tumorgroße histopathologisch vorlag. Des Weiteren wurden jene Patientinnen ausgeschlossen, bei denen mammografisch kein suspekter Herd nachgewiesen werden konnte (n=12; von den insgesamt 15 Patientinnen ohne suspekten Herdbefund erhielten drei Patientinnen eine neoadjuvante Therapie). Die mittlere mammografische Herdgröße dieser 82 Patientinnen betrug 21,2 mm, die Standardabweichung betrug 12 mm.

Der rechnerische Vergleich von histopathologischer und mammografischer Tumorgroße ergab mit einem Korrelationskoeffizient von $r=0,61$ eine mittlere Korrelation (siehe Abbildung 4).

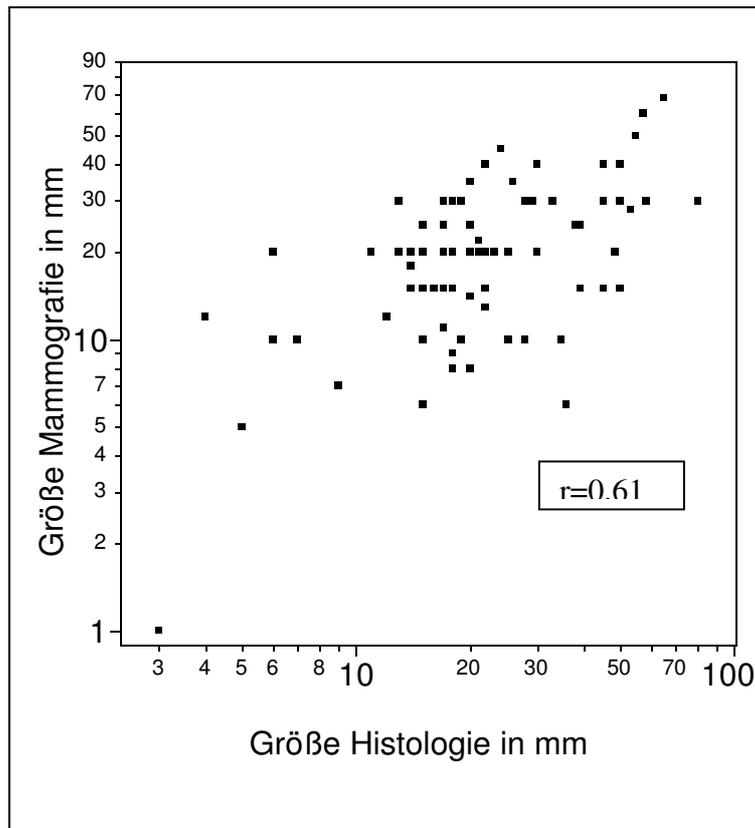


Abbildung 4: Korrelation der mammografisch und histopathologisch gemessenen Tumorgößen (n=82)

3.2.2 Sonografie

Der Größenvergleich der Primärkarzinome zwischen sonografischem und histopathologischem Befund konnte bei 92 Patientinnen erfolgen. Auch hier waren Patientinnen, die eine neoadjuvante Therapie erhielten (n=25) sowie 2 weitere Patientinnen, bei denen kein Herd in der Ultraschalluntersuchung festgestellt wurde, ausgeschlossen (von den insgesamt 3 Patientinnen ohne Herdbefund erhielt eine Patientin eine neoadjuvante Therapie). Die sonografische Herdgröße betrug im Mittel 19,5 mm, Standardabweichung 11,4 mm.

Ähnlich wie bei der Mammografie ergab sich bei einem Korrelationskoeffizient von $r=0,57$ eine mäßige Korrelation von sonografisch und histopathologisch gemessenen Tumorgößen (siehe Abbildung 5).

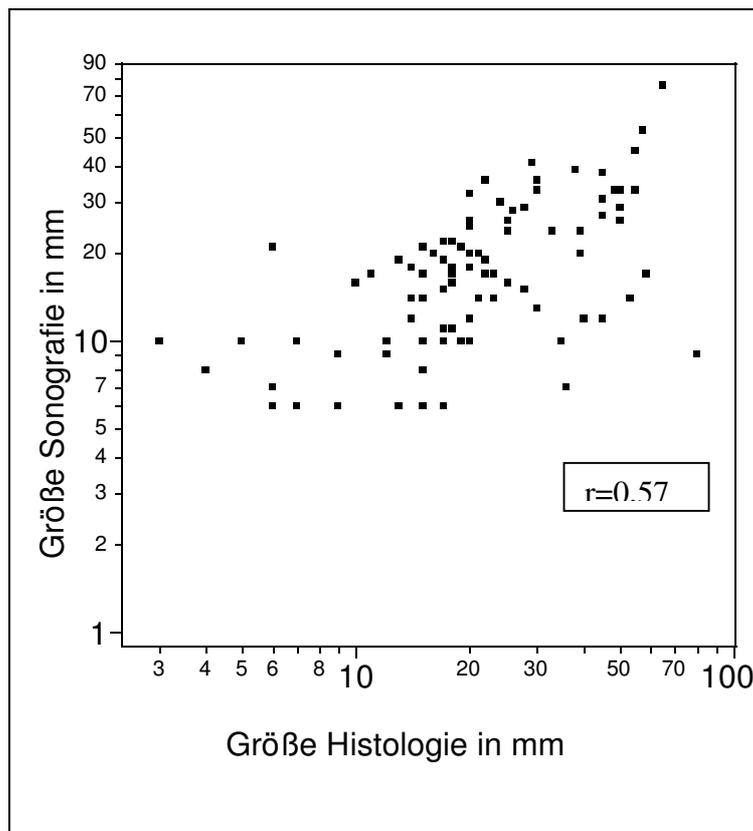


Abbildung 5: Korrelation der sonografisch und histopathologisch gemessenen Tumorgrößen (n=92)

3.2.3 MR-Mammografie

Der Vergleich der Größe des Primärbefundes, wie er sich in der MRM darstellte, mit der histopathologischen Größe konnte bei 94 Patientinnen, die keine neoadjuvante Chemotherapie erhalten haben, erfolgen. Die mittlere Größe des Primarius in der MR-Untersuchung betrug 25,5 mm, Standardabweichung 17 mm. Der Tumorgrößenvergleich von MR-Mammografie und Histopathologie zeigte bei einem Korrelationskoeffizienten von $r=0,82$ im Gegensatz zu Mammografie und Sonografie eine hohe Korrelation (siehe Abbildung 6).

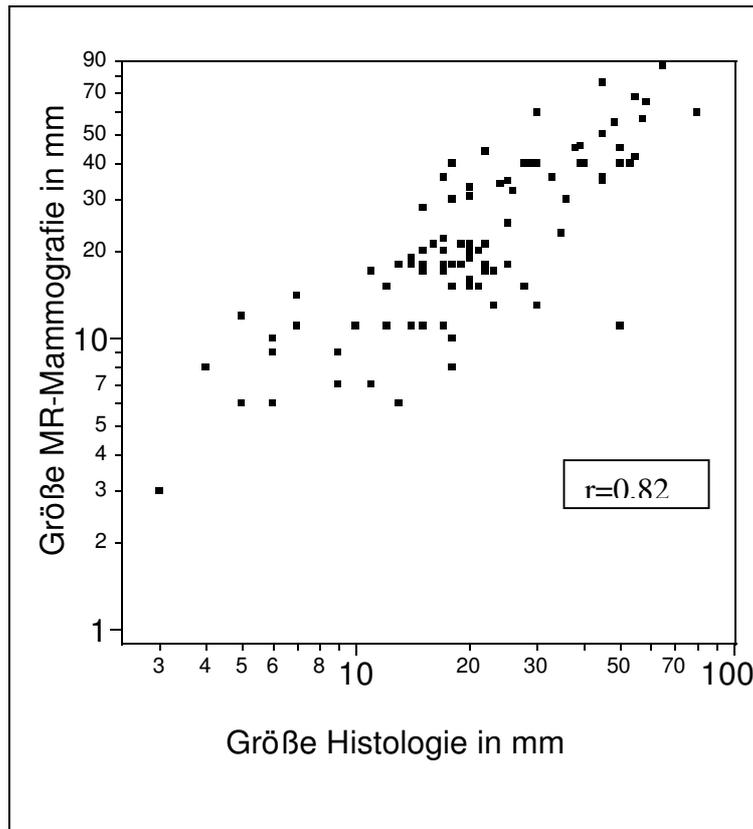


Abbildung 6: Korrelation der MR-tomografisch und histopathologisch gemessenen Tumorgrößen (n=94)

3.3 Therapieänderungen in Folge der MR-Mammografie

Abbildung 7 zeigt die Therapieänderungen, welche durch die zusätzlich zur konventionellen Diagnostik (Mammografie, Sonografie) durchgeführte präoperative MRM veranlasst wurden.

Bei 71 von 119 Patientinnen (59,7%) erfolgte keine Therapieänderung. Umgekehrt führte die präoperative MRM bei 48 Patientinnen (40,3%) zu einer Änderung der ursprünglich geplanten Therapie.

Bei diesen wurde in 21 Fällen (43,7%) aufgrund eines ausschließlich MR-tomografisch detektierbaren suspekten weiteren Herdes eine operative Probeexzision (PE) zur histologischen Sicherung durchgeführt. In zwei Fällen (4,2%) wurde auf eine geplante PE verzichtet, da die Gutartigkeit einer als suspekt eingestuft Läsion mittels MRM bewiesen werden konnte. Bei 8 Patientinnen (16,6%) wurde aufgrund der MRM eine ausgedehntere Resektion

von Brustgewebes durchgeführt als ursprünglich geplant war. In 17 Fällen (35,4%) wurde durch die Zusatzinformation der MRM die Therapie von einer zunächst geplanten brusterhaltenden Therapie zugunsten einer Ablatio mammae geändert, da die Tumorausdehnung sich wesentlich größer darstellte als aufgrund der Mammografie und Sonografie vermutet worden war.

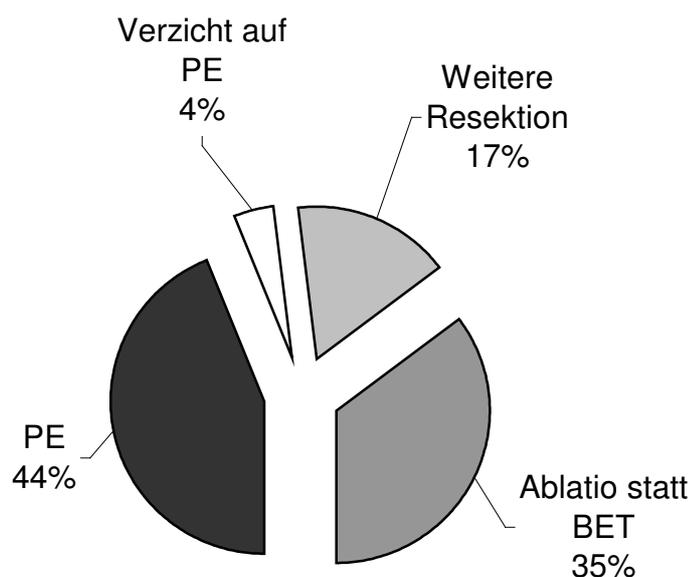


Abbildung 7: Verteilung der Therapieänderungen in Folge des MRM - Befundes (n=48)

PE = Probeexzision; BET = Brusterhaltende Therapie

Abbildung 8 zeigt die Therapieänderungen durch die zusätzlich zur Mammografie durchgeführte MRM ohne Kenntnis des Sonografie-Befundes. Wurde die MRM additiv zur alleinigen Mammografie durchgeführt, so änderte sich die Therapie bei 63 von 119 Patientinnen (52,9%).

Wurde die MRM nach Kenntnis von Mammografie- und Sonografie durchgeführt, führte sie zur einer Änderung der Therapie bei 48 von 119 Patientinnen (40,3%).

		<i>Therapieänderung durch MRM nach Mammografie - und Sonografie [Anzahl der Patientinnen]</i>		
		Ja	Nein	
<i>Therapieänderung durch MRM nach alleiniger Mammografie [Anzahl der Patientinnen]</i>	Ja	46	17	63
	Nein	2	54	56
		48	71	119

Abbildung 8: Vergleich der Therapieänderungen durch die Informationen der präoperativen MRM additiv zu Mammografie und Sonografie sowie additiv zu alleiniger Mammografie

Bei 46 Patientinnen kam es sowohl mit als auch ohne den Brustultraschall zu einer Therapieänderung durch die Zusatzinformation der MRM.

Bei 54 Patientinnen änderte sich die Therapie durch die MRM nicht, unabhängig davon ob die Sonografie-Befunde vorlagen oder nicht. In diesen Fällen erbrachten MRM und Sonografie die gleichen Befunde wie die Mammografie.

In 19 Fällen unterschieden sich die Therapieempfehlungen. Davon wäre es in 17 Fällen ohne den zusätzlichen Ultraschall-Befund bei alleiniger präoperativer Diagnostik mittels Mammografie zu einer Therapieänderung gekommen, hier hat die Sonografie einen diagnostischen Zugewinn erbracht. Die MRM hatte in diesen Fällen die gleiche Aussagekraft.

Bei den anderen 2 Patientinnen wurde ausschließlich sonografisch ein zusätzlich suspekter Befund festgestellt, der aber in der MRM nicht bestätigt wurde und somit auf eine PE verzichtet wurde. In diesen beiden Fällen kam es also aufgrund des Ultraschall-Befunds zu einer Therapieänderung durch die MRM (Verzicht auf PE).

Bei Anwendung des exakten Vorzeichentests zeigt sich hier eine hohe Signifikanz der Sonografie ($p=0,0007$).

3.4 Benefit der Patientinnen durch die präoperative MRM

Abbildung 9 zeigt den prozentualen Anteil der Patientinnen, die in Bezug zu allen Patientinnen mit erfolgter Therapieänderung von der durch die MRM induzierten Therapieänderung profitiert haben ($n=48$).

Zwölf dieser Frauen (25% bzw. 10,1% des Gesamtkollektivs), die einen histologisch gesicherten benignen Befund hatten, welcher durch die Zusatzinformation der präoperativen MRT suspekt erschien, haben definitionsgemäß durch die unnötige Biopsie nicht von der Therapieänderung durch die MRM profitiert.

Bei 34 Patientinnen (70,8% bzw. 28,6% des gesamten Patientenkollektivs) wurden die ausschließlich MR-tomografisch detektierten Befunde histologisch als maligne bestätigt, davon bei 9 Frauen als DCIS und bei 25 als invasives Karzinom (18 duktal, 7 lobulär).

Bei zwei weiteren Patientinnen wurde aufgrund des MRM-Befundes auf weitere invasive Diagnostik verzichtet, da die Gutartigkeit der Läsion bewiesen werden konnte.

Daher haben insgesamt 36 Frauen (75% bzw. 30,3% des Gesamtkollektivs) von der durch die präoperative MR-Mammografie verursachten

Therapieänderung profitiert. Die übrigen 71 Patientinnen (59,7%) erfuhren durch die präoperative MR-Mammografie keine Therapieänderung und haben daher auch weder Vor- noch Nachteile durch diese gehabt.

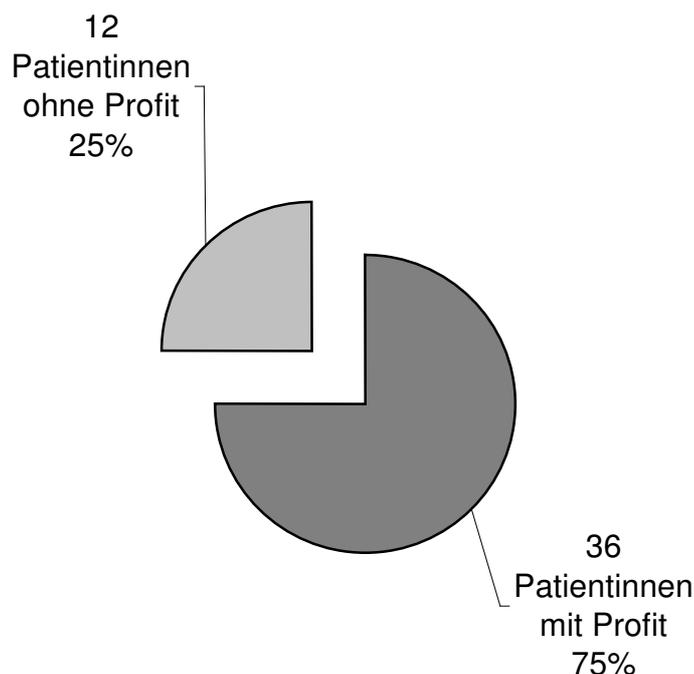


Abbildung 9: Benefit der Patientinnen durch die Änderung der Therapie aufgrund der präoperativen MRM (n=48)

3.5 Therapieänderung in Bezug zur Brustdichte

Abbildung 10 veranschaulicht den Zusammenhang einer Therapieänderung durch die Zusatzinformationen der präoperativen MRM und der mammografischen Brustdichte (ACR 1 bis 4).

Die Dichteklasse ACR 1 bezeichnet involutierte Brüste mit überwiegend fettiger Gewebekomponente und die Klasse ACR 4 beinhaltet nicht oder kaum involutierte, extrem dichtes Drüsenparenchym mit sehr wenig Fettanteil. Je

dichter das Drüsengewebe ist, desto eingeschränkter (weniger sensitiv) ist die mammografische Beurteilbarkeit.

Bei insgesamt 48 von 119 Patientinnen (40,3%) kam es durch die MRM zu einer Änderung des therapeutischen Vorgehens.

Die Berechnung des Chi-Quadratwertes nach Pearson mit drei Freiheitsgraden zeigte dabei keine statistisch signifikante Abhängigkeit der Variablen Brustdichte und Therapieänderung ($p=0,94$).

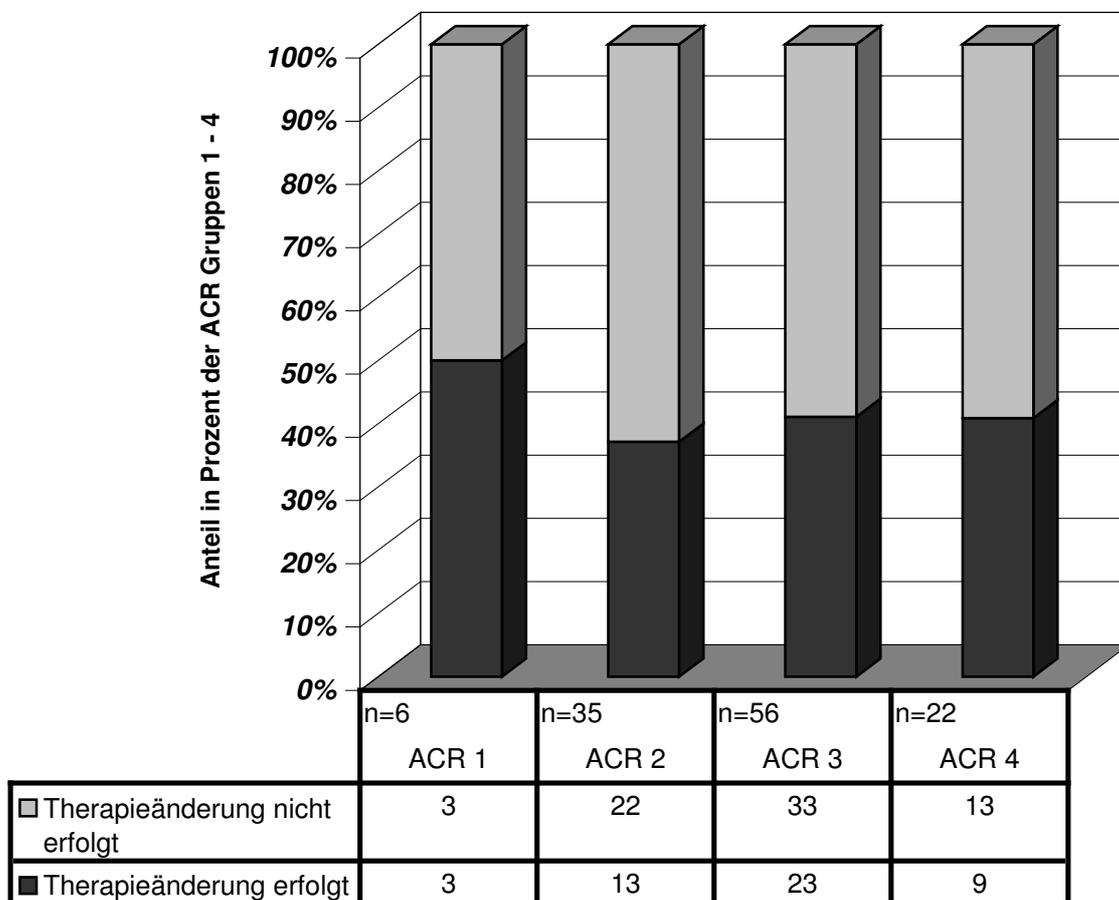


Abbildung 10: Anzahl der Therapieänderungen durch die präoperative MRM in Abhängigkeit von der mammografischen Brustdichte ACR 1 bis 4 (n=119); ACR = American College of Radiology

Bei den Patientinnen mit einer mammografischen Brustdichte ACR 1 kam es bei 3/6 (50%) zu einer Therapieänderung; Patientinnen mit einer Brustdichte von ACR 2 erfuhren in 13/22 der Fälle (37,1%) eine Therapieänderung durch die MRM.

Bei den Patientinnen mit dichterem Brustdrüsengewebe erfuhren 23/56 (41%) Patientinnen der Kategorie ACR 3 und 9/22 (41%) der Kategorie ACR 4 eine Änderung der ursprünglich geplanten Therapie. In den Gruppen ACR 1 und 4 sind allerdings nur wenige Patienten vertreten.

Die Abbildung 11 zeigt den Zusammenhang von mammografischer Brustdichte und Benefit durch die präoperative MRM. Der Chiquadrattest nach Pearson mit drei Freiheitsgraden zeigte keine Abhängigkeit der Variablen Brustdichte und Benefit von der MRM ($p=0,69$).

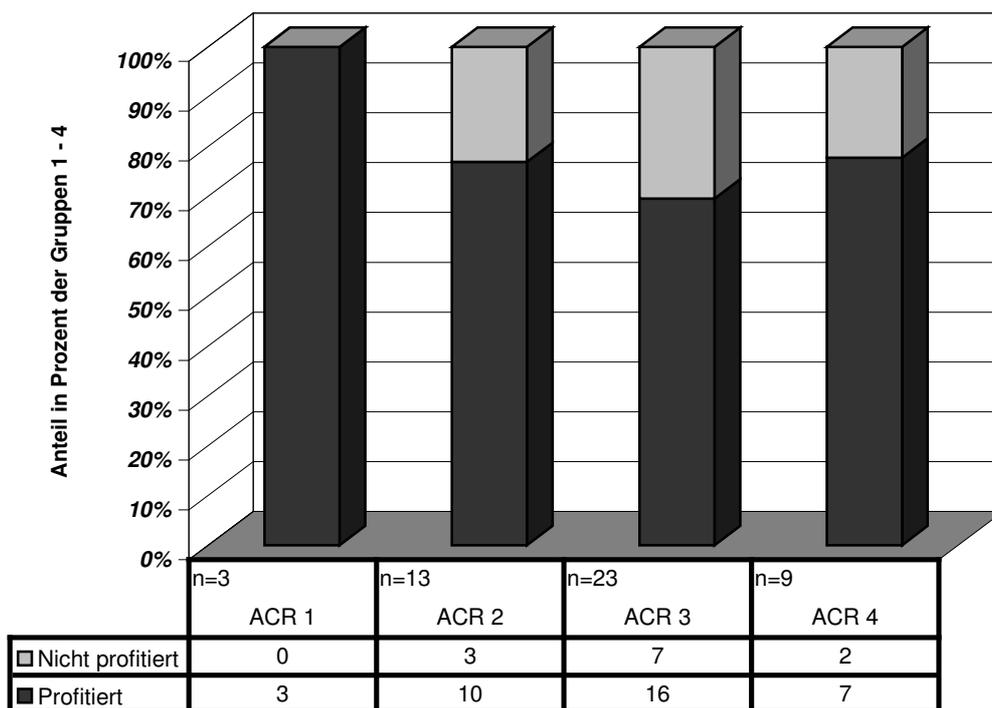


Abbildung 11: Mammografische Brustdichte (ACR 1 bis 4) und Benefit durch die präoperative MRM, bezogen auf alle Patientinnen, bei denen es durch die MRM zu einer Therapieänderung gekommen ist (n=48); ACR = American College of Radiology

Von den Patientinnen mit einer mammografischen Brustdicke der Kategorie ACR 1 haben alle Patientinnen 3/3(100%) von der Therapieänderung profitiert. In der Brustdichtekategorie ACR 2 waren es 10 von insgesamt 13 Patientinnen (77%).

Bei den Patientinnen mit dichterem Brustdrüsengewebe der Kategorie ACR 3 erfuhren 16 von insgesamt 23 (69,5%) einen Vorteil durch die Therapieänderung und in der Kategorie ACR 4 war die Therapieänderung bei 7 von 9 Patientinnen für diese vorteilhaft (78%).

3.6 Therapieänderung in Bezug zum histologischen Typ

Abbildung 12 zeigt die Korrelation der MRM-bedingten Therapieänderungen mit dem histologischen Typ des Primärtumors. Dabei zeigte der Chiquadratstest mit vier Freiheitsgraden keine statistisch signifikanten Abhängigkeiten der Variablen Therapieänderung und Tumorphistologie (p=0,68).

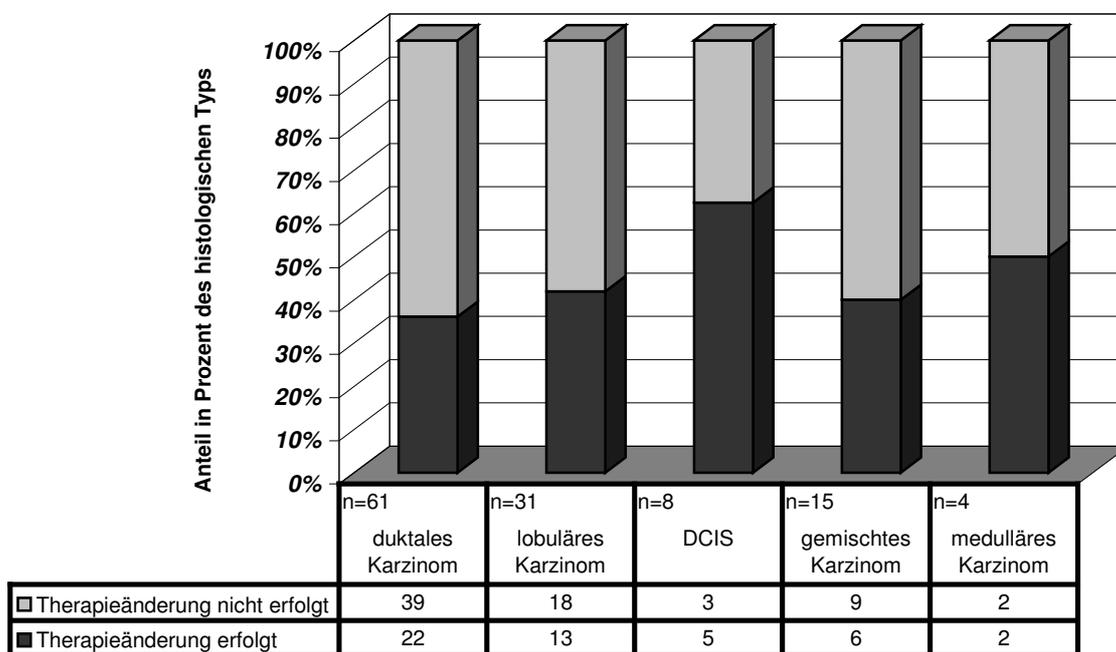


Abbildung 12: Anzahl der Therapieänderungen durch die präoperative MRM in Abhängigkeit des histologischen Typs des Primärtumors (n=119); DCIS = Duktales Carcinoma in situ

Eine Therapieänderung durch die präoperative MRM erfolgte bei 22 von insgesamt 61 Patientinnen (36,1%) mit einem invasiven duktalem Karzinom. Bei einem invasiven lobulären Primarius kam es bei 13 von 31 Patientinnen (41,9%) durch die MRM zu einer Änderung des therapeutischen Vorgehens. Ein DCIS hatten im Patientenkollektiv lediglich 8 Patientinnen, bei 5 dieser Patientinnen (62,5%) wurde die Therapie aufgrund der MRM geändert. Bei Patientinnen mit einem medullären Karzinom kam es bei 6/15 (40%) Patientinnen, beim gemischten invasiven duktulolobulären Karzinom bei 2/4 (50%) zu einer Therapieänderung. In den Gruppen mit wenigen Patientinnen ist die statistische Aussagekraft durch die geringe Fallzahl eingeschränkt.

Abbildung 13 zeigt die Korrelation zwischen Benefit der Patientinnen aufgrund der Therapieänderung und des histologischen Typs des Primärtumors. Dabei zeigt der Chi-Quadrat-Test nach Pearson mit vier Freiheitsgraden keine signifikante Abhängigkeit beider Variablen ($p=0,47$).

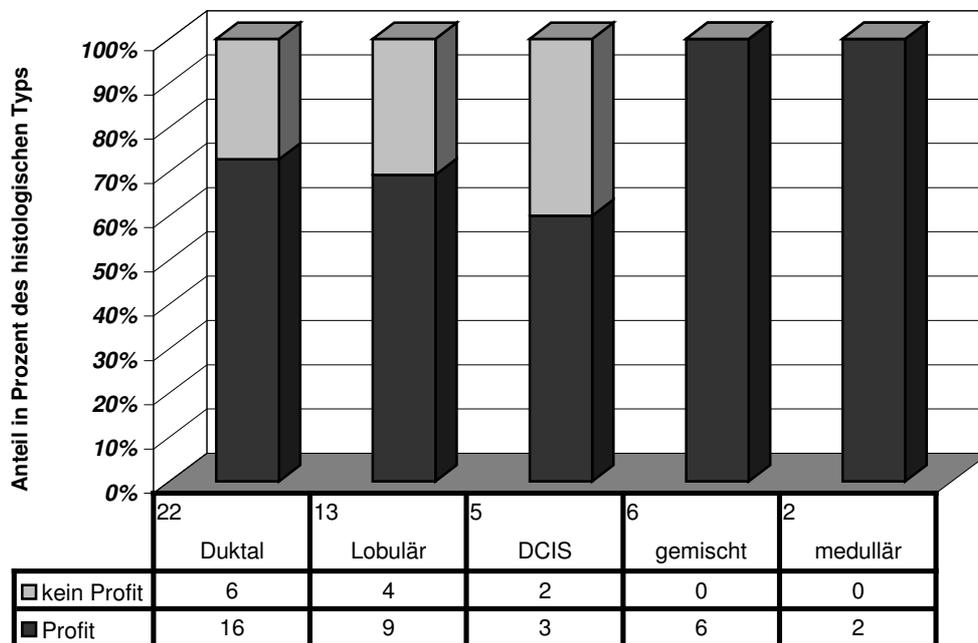


Abbildung 13: Histologischer Typ des Primärtumors und Benefit der Patientinnen durch die nach MRM erfolgte Therapieänderung (n=48); DCIS = Duktales Carcinoma in situ

Von den Patientinnen, die von der Therapieänderung durch die MRM profitiert haben (36 von 48 Patientinnen mit erfolgter Therapieänderung), hatten als zugrunde liegenden Primärbefund 16 Patientinnen ein duktales Karzinom, 9 ein lobuläres, 3 ein DCIS, 6 ein gemischtes duktolobuläres und 2 Patientinnen ein medulläres Karzinom.

4 Diskussion

4.1 Tumorgröße in Bildgebung und Histopathologie

Der Hauptrisikofaktor für das Auftreten eines Lokalrezidivs im Rahmen einer brusterhaltenden Operation besteht in der unvollständigen Resektion des Tumors mit einem ausreichend tumorfreien Sicherheitsaum. Daher ist es von großer Wichtigkeit, eine möglichst genaue präoperative Bestimmung der Tumorgröße und seiner Ausdehnung vorzunehmen (48).

In der Mehrzahl der bisher publizierten Studien konnte belegt werden, dass die MRM den konventionellen bildgebenden Verfahren Mammografie und Mammasonografie in der Darstellung der Tumorgröße überlegen ist (3;41;47;67;71;93;115). So untersuchten Boetes et al. bei 60 Patientinnen die Abweichung der Tumorgrößen in der bildgebenden Diagnostik von der histologischen Größe anhand von Mastektomiepräparaten. Hierbei fanden sich bei der Mammografie und der Sonografie systematische Größenabweichungen von 14% bzw. 18%, während die MRM mit lediglich 1% keine signifikante Abweichung von der histologischen Tumorgröße zeigte (22). Davis et al. beschrieben ebenfalls eine deutlich bessere Tumorgrößenübereinstimmung der MRM mit der Histologie ($r=0,98$) als dies bei der Mammografie ($r=0,46$) und der Sonografie ($r=0,45$) der Fall war (40).

Auch Schelfout et al. kamen zu einem ähnlichen Ergebnis. In ihrer Studie war die Korrelation von histologisch ermittelter Tumorgröße zu jener in der Bildgebung bei der MRM ($r=0,75$) im Vergleich mit der Mammografie ($r=0,61$) und der Sonografie ($r=0,59$) ebenfalls signifikant besser (142).

Diese Ergebnisse können anhand der vorliegenden Studie bestätigt werden. Die durch die präoperative Bildgebung ermittelten Tumorgrößen der MRM korrelieren wesentlich besser mit der histopathologischen Größe ($r=0,82$) als dies die Tumorgrößen in der Mammografie ($r=0,61$) und der Sonografie ($r=0,57$) vermögen. Mögliche Messfehler bei derartigen Größenbestimmungen sind dann

denkbar, wenn das histologische Präparat nicht genau parallel zu der Achse der größten Tumorausdehnung angefertigt wird oder die Resektionsränder des Präparates nicht im gesunden Gewebe liegen.

Einige Autoren haben zwar durchaus eine vergleichbare Genauigkeit der Sonografie mit der MRM (180) beschrieben. Allerdings setzt die exakte Messung des Tumordurchmessers im Ultraschall die Darstellung von morphologischen Kriterien (z. B. Binnenmuster, Echogenität) des Tumors voraus, während in der MRM die Größe eines kontrastmittelaufnehmenden Areal auf digitalen Workstations ausgemessen wird. Durch die Betrachtung von Mammografien, die in zwei aufeinander senkrecht stehenden Ebenen angefertigt wurden, lassen sich zwar dreidimensionale Opazitäten in ihrer Ausdehnung abschätzen. Demgegenüber liefern Sonografie und MRM direkt dreidimensional messbare Befunde.

4.2 Änderung des therapeutischen Vorgehens durch die MRM

Präoperativ wird das individuelle Therapieschema meist aufgrund von Befunden der klinischen Untersuchung, der Mammografie, des Ultraschalls und der Histologie festgelegt.

Wie die Ergebnisse unserer Studie zeigen, kann die präoperative MR-Mammografie durch die gewonnenen diagnostischen Zusatzinformationen bei einer beachtlichen Anzahl von Patientinnen zu einer Änderung der zunächst geplanten Therapie führen. In unserem Kollektiv kam es demnach bei 40,3% der Patientinnen zu einer Therapieänderung. Diese beinhalteten in 43,7% eine zusätzlich durchgeführte Exzision suspekten Gewebes, in 35,4% eine Brustamputation statt der zunächst geplanten BET, in 16,6% eine erweiterte Resektion von Brustgewebe und in 4,2% den Verzicht auf die Durchführung einer Probeexzision.

Unsere Daten bestätigen in diesem Zusammenhang die bisher veröffentlichten Arbeiten anderer Autoren.

Bedrosian et al. untersuchten 2003 in einer Studie 267 Patientinnen mit einem gesicherten Mammakarzinom und präoperativ durchgeführter MRM und konnten zeigen, dass sich das therapeutische Prozedere in 26% der Fälle (n=69) änderte. Dabei wurde in 63,8% der Fälle statt des geplanten brusterhaltenden Vorgehens eine Mastektomie durchgeführt, in 15,9% eine erweiterte Resektion vorgenommen und in 20,3% eine zusätzliche Probebiopsie entnommen (16).

Fischer et al. evaluierten den Einfluss der MRM auf das therapeutische Vorgehen bei 463 Patientinnen mit klinischem, mammografischem und/oder sonografischem Verdacht auf ein Mammakarzinom. Dieser Verdacht wurde bei 336 dieser Patienten bestätigt. Bei 24,2% der Patientinnen mit gesichertem Karzinom kam es zu Therapieänderungen aufgrund von zusätzlichen Befunden der MRM (53).

Schelfout et al. untersuchten 170 Patienten mit Brustkrebs. Die präoperativ durchgeführte MRM führte bei 37,6% der Patientinnen zu einer Änderung des ursprünglich geplanten therapeutischen Vorgehens (142).

Die Autoren einiger kleinerer Studien schließen sich ebenfalls diesen Ergebnissen an (9;38;99).

Die genannten Studien unterscheiden sich zum Teil erheblich in ihrem methodischen Aufbau, so dass die Ergebnisse der einzelnen Arbeiten nur eingeschränkt untereinander vergleichbar sind. So wurden in den genannten Studien teilweise Patientinnen mit histologisch gesichertem Karzinom betrachtet und teilweise Patientinnen, bei denen lediglich der Verdacht auf Mammakarzinom bestand. Zum anderen wurden für die Patientinnen vor- und nachteilige Therapieänderungen nur selten getrennt analysiert.

Eine Einschränkung der vorliegenden Studie besteht in der Tatsache, dass wir nur Patientinnen mit einem histologisch gesicherten Karzinom betrachtet haben, die eine präoperative MRM erhielten. In der klinischen Praxis besteht jedoch häufig das Problem, unklare Läsionen noch vor der Möglichkeit einer histologischen Sicherung auf ihre Dignität abzuklären. Zudem können

postinterventionelle Veränderungen durch die vorangegangene Stanzbiopsie eine Befundverfälschung verursachen. Außerdem wurden in unsere Studie nur solche Patientinnen eingeschlossen, bei denen mammografisch und/oder sonografisch keine zufriedenstellende Darstellung des Karzinoms bzw. der Ausschluss weiterer Herde erfolgt ist. Lag in Fischers Kollektiv die Rate an Therapieänderungen bei den Patientinnen mit gesichertem Karzinom bei 24,2%, änderte die MRM die Therapie aller Patientinnen, die sich mit karzinomsuspekten Läsionen vorstellten, in nur 17,7% der untersuchten Fälle (53).

In der vorliegenden Arbeit wurden nur Patientinnen untersucht, bei denen neben der Mammografie auch die Befunde der Ultraschalluntersuchung zur Abklärung einer Brustläsion vorlagen. In anderen Studien wurden mangels Einbeziehung des Ultraschalls in die Routinediagnostik die Therapieänderungen nur aufgrund von Mammografie und Tastbefund evaluiert (16;61), oder der Ultraschall wurde nur optional bei Patienten mit unklaren Befunden eingesetzt (38;53;125).

Um unsere Ergebnisse besser mit denen anderer Autoren vergleichen zu können, untersuchten wir separat die Therapieänderungen durch die MRM ohne Berücksichtigung des Ultraschallbefunds. Hierbei kam es in unserer Studie zu einer höheren Rate an Therapieänderungen von 52,9% (n=63) im Vergleich zu 40,3% (n=48) der Fälle unter Einbeziehung der Ultraschallbefunde. Nur Conrad et al. fanden 1999 in ihrer Studie an 37 Patienten eine ähnlich hohe Rate an Therapieänderungen (51%), allerdings wurden auch hier diejenigen Patientinnen mit einem unklaren Befund in der Mammografie zusätzlich einer Sonografie unterzogen (38).

In unserer Studie führten die Befunde der Mammasonografie bei 17 Patientinnen (14,3%) zu einem wesentlichen, der MRM gleichwertigen Informationsgewinn, so dass nach präoperativer MRM keine Therapieänderung notwendig wurde. Interessanterweise bedingte die Sonografie in zwei Fällen per se eine Therapieänderung durch die präoperative MRM, da suspekter Herdbefunde sonografisch vermutet wurden, welche sich aber MR-tomografisch

nicht bestätigt haben. In diesen beschriebenen Fällen wurde auf eine operative Abklärung dieser sonografisch vermuteten Läsionen verzichtet, da sie MR-tomografisch sicher benigne waren. Insgesamt zeigte sich der Einfluss der diagnostische Methode Sonografie auf das therapeutische Vorgehen als hoch signifikant.

Belege für einen großen Einfluss der Sonografie auf das therapeutische Prozedere finden sich auch in der Literatur: In einer Studie von Berg et al. wurde bei 18% der Patientinnen, bei denen aufgrund von Mammografie und klinischem Tastbefund teilweise keine weitere operative Therapie, zum anderen lediglich eine brusterhaltende Therapie geplant war, eine erweiterte Resektion aufgrund zusätzlich gefundener sonografischer Befunde vorgenommen (19). In einer Studie von Hlawatsch et al. konnte sich die Sensitivität der Mammografie durch additiven Ultraschall von 48% auf 63% steigern lassen (81).

4.3 Abhängigkeit der Therapieänderung von der mammografischen Brustdichte

Da die MRM eine kostenintensive und zudem mit einer geringen Spezifität belastete Untersuchungsmethode ist, sollte sie möglichst effektiv eingesetzt werden, um vermehrte Kosten und falsch-positive Befunde zu vermeiden. Mammografisch gut beurteilbare, fortgeschritten involutierte Brüste, werden daher seltener einer präoperativen MRM zugeführt als wenig involutierte, mammografisch eingeschränkt beurteilbare. Dennoch ist bislang nicht sicher, ob bei unklaren mammografischen und sonografischen Befunden die Brustdichte einen Einfluss auf die Rate von Therapieänderungen durch die Zusatzinformationen der MRM hat.

Die Mammografie, welche als primäres diagnostisches Verfahren bei Verdacht auf Brustkrebs angewendet wird, ist in ihrer diagnostischen Validität von der Dichte des Brustgewebes abhängig (19;88;90). Mandelson et al. konnten an 149 Frauen, bei denen nach einer negativen Screening-Mammografie innerhalb

von 24 Monaten ein Karzinom festgestellt wurde, zeigen, dass die Sensitivität der Mammografie bei Frauen mit fast vollständiger Fettgewebsinvolution bei 80% lag, dagegen bei sehr dichtem Brustgewebe nur bei 30% (110). Die verbesserte Sensitivität der Mammografie bei überwiegend fetthaltigem Brustgewebe im Vergleich zu dichtem Brustgewebe ist auch von anderen Autoren publiziert worden (139) .

Die Sensitivität der Sonografie in dichtem Brustgewebe wird in der Literatur unterschiedlich beschrieben und ist nicht zuletzt aufgrund der starken Untersucherabhängigkeit schwierig zu bestimmen. Während einige Autoren von guten Ergebnissen vor allem mit modernen Ultraschallgeräten berichteten (151), blieb in den meisten Studien die Sensitivität hinter der der Mammografie und der MRM zurück (22;53;166).

Durch die guten Ergebnisse der MRM in der Tumordarstellung vor allem auch in dichtem Brustgewebe mit mammografisch geringer Sensitivität könnte ein positiver Zusammenhang zwischen mammografischer Brustdichte und der sich durch die MRM ergebende Therapieänderung vermutet werden (19;63;77;106;125;178).

Die Ergebnisse in der vorliegenden Studie vermögen diese Annahme jedoch nicht zu bestätigen. Wir konnten bei 119 Patientinnen keinen Zusammenhang zwischen Therapieänderungen durch präoperative MRM und mammografischer Brustdichte feststellen(105).

Allerdings waren die Gruppenstärken innerhalb unserer Studie sehr inhomogen. Dies scheint eine Tatsache zu sein, die möglicherweise durch die Patientenselektion bedingt war.

Die Einschlusskriterien für die vorliegende Studie waren ein neu diagnostiziertes Mammakarzinom und eine präoperative MRM der betroffenen Brust. Letztere wird in erster Linie dann durchgeführt, wenn die Mammografie und die Sonografie diskordante Ergebnisse liefern, oder die mammografische Sensitivität durch dichtes Brustdrüsengewebe eingeschränkt

ist. Eine mögliche Konsequenz war die sehr kleine Anzahl von sechs Patienten mit einer überwiegend fettigen Brust der Dichtekategorie ACR 1.

Jedoch waren auch extrem dichte Drüsenkörper der Kategorie ACR 4 nur bei 22 Patientinnen vorhanden. Somit hatte die Mehrzahl der untersuchten Patienten (n=91) in der Studie Brustdichten im mittleren Bereich von ACR 2 und ACR 3.

Obwohl Fischmann et al. 2002 zeigen konnten, dass es mit der in der vorliegenden Studie verwendeten modifizierten BI-RADS®-Klassifikation zur Einteilung der mammografischen Brustdichte eine relativ gute interindividuelle Übereinstimmung in der Brustdichteeinteilung gibt, könnten auch hier befunderabhängige Schwankungen in der Klassifizierung der mammografischen Brustdichte eine Rolle gespielt haben (18;55).

Es gibt bislang keine uns bekannten Publikationen, welche die Beziehung von Brustdichte und Therapieänderung durch die präoperative MRM beschrieben haben.

In der Studie von Tillman et al., welche den Effekt der MRM auf das klinische Management von Brustkrebspatienten untersuchten, kam es bei 20% der Patientinnen (43 von 212) zu einer Therapieänderung durch die MRM. Es zeigte sich hier, dass jüngere Patientinnen, welche im allgemeinen dichteres Brustgewebe aufweisen (49), nicht häufiger durch die Zusatzinformation der MRM profitierten als ältere Patientinnen (161).

Van Goethem et al. verglichen die präoperative MRM mit der Mammografie und der Sonografie bei Patienten mit dichtem Brustgewebe. In diese Studie waren jedoch nur Patienten mit sehr dichter Brust ACR 3 und 4 eingeschlossen. Durch die MRM kam es bei 43% (n=28) der Patienten zu einer Therapieänderung, wovon 32 % (n=9) eine Ablatio statt der geplanten BET erhielten (166).

Diese Ergebnisse entsprechen trotz unterschiedlicher Verteilung der Brustdichten innerhalb des betrachteten Patientenkollektivs relativ genau den Ergebnissen unserer Studie und sprechen somit ebenfalls gegen eine Abhängigkeit der Therapieänderung von der mammografischen Brustdichte.

Klinisch okkulte Herde werden häufiger bei Patientinnen mit dichter Brust als bei Patientinnen mit weniger dichter Brust durch die MRM entdeckt.

So haben bei Fischer von 54 Patientinnen, bei denen zusätzliche Herde ausschließlich durch die MRM gefunden wurden, 26 Patientinnen eine Brustdichte ACR 4 und 28 Patientinnen eine Brustdichte ACR 3 (53).

Auch in den Studienpopulationen von Anastassiades, Schelfout, Hlawatsch und Sardanelli fand sich ein positiver Zusammenhang zwischen MR-tomografischer Detektionsrate okkulten Läsionen und mammografischer Brustdichte (6;81;141;142).

Demgegenüber fanden Bluemke et al. in einer großen Untersuchung von 404 Patientinnen mit gesichertem Mammakarzinom keinen Einfluss von Brustdichte, Tumortyp oder Menopausenstatus auf die Sensitivität und Spezifität der MRM und somit auch indirekt keinen Einfluss auf die Anzahl der möglichen sich durch eine MRM ergebenden Therapieänderungen (21). Dies entspricht auch unseren Studienergebnissen.

4.4 Abhängigkeit der Therapieänderung vom Primärtumor

Unter allen histologischen Formen des Mammakarzinoms bereitet das invasiv lobuläre Karzinom, welches ca. 10% aller Mammakarzinome ausmacht, die größten diagnostischen Schwierigkeiten. Durch die histologischen Eigenschaften dieses Karzinoms und die meist fehlenden Mikrokalzifikationen kommt es in der Mammografie häufig zu falsch-negativen Befunden (73;80;92).

Auch die Sonografie ist in ihrer Aussagekraft beim lobulären Karzinom eingeschränkt (29;126). In vielen Studien konnte belegt werden, dass die MRM auch beim invasiv lobulären Karzinom eine größere Sicherheit in der Detektion des Tumors bietet und sich durch die Kontrastmittelanreicherung in der MRM eine exaktere Aussage über die tatsächliche Tumorgroße machen lässt, als mit den konventionellen Methoden (23;42;87;89;136).

Weinstein et al. berichteten in ihrer Studie an 32 Patientinnen mit lobulärem Mammakarzinom von einer therapierelevanten Zusatzinformation durch die MRM bei 50% der Patientinnen und kamen zu der Schlussfolgerung, dass die

MRM einen signifikanten Einfluss auf die Therapie dieser Patientinnen hat (172).

Zu einem ähnlichen Ergebnis kamen auch Bedrosian et al. (16). In ihrer Studie wurde die Therapie signifikant ($p=0,02$) häufiger bei Patientinnen mit einem lobulären Karzinom durch die Befunde der MRM geändert.

In der vorliegenden Studie untersuchten wir ebenfalls, ob der histologische Typ des Primärtumors einen Einfluss auf die Rate der erfolgten Änderungen im therapeutischen Vorgehen hat. In unserem Patientenkollektiv, in dem etwa die Hälfte der Patientinnen (51,3%) ein duktales Karzinom und etwa ein Viertel (26%) ein lobuläres Karzinom aufwies, konnte kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem histologischen Typ und der Rate an Therapieänderungen festgestellt werden ($p=0,61$).

Diese Ergebnisse sind kongruent mit denen von Tillman et al. Auch sie konnten in ihrer Studie, in der sie 169 Patientinnen mit einem invasiven Karzinom und 35 Patientinnen mit einem DCIS verglichen, keinen signifikanten Unterschied zwischen der Rate an Therapieänderungen durch die MRM im Vergleich dieser beiden Gruppen feststellen ($p=0,32$). Allerdings wurden von den Autoren invasive duktales und invasive lobuläres Karzinome nicht separat ausgewertet (161).

4.5 Benefit der Patientinnen durch die Änderung des Therapieregimes

Die nur mäßige Spezifität der MRM bleibt ein diagnostisches Problem. Im Gegensatz zu der herausragenden Sensitivität und damit der Möglichkeit, zusätzliche okkulte Karzinomherde darzustellen, welche der konventionellen Diagnostik entgehen, müssen auch häufig falsch-positive Befunde akzeptiert werden.

In unserer Untersuchung führte die MRM bei 48 Patientinnen zu einer Therapieänderung. Zwölf Patientinnen (25%) hatten aufgrund suspekter Befunde in der MRM eine benigne Probeexzision, d. h. eine unnötige Biopsie,

oder es wurde durch zu ausgedehnte Einschätzung der Tumorgroße mehr Brustgewebe operativ entfernt als eigentlich notwendig gewesen wäre.

Diese Ergebnisse stehen mit den Berichten anderer Autoren im Einklang. In der Studie von Bedrosian et al. wurden bei 41 Patientinnen Biopsien aufgrund suspekter Herde in der MRM durchgeführt. Falsch-positive Befunde, d. h. histologisch gutartige Läsionen, wurden von den Autoren bei 29% dieser Patientinnen festgestellt (17).

Van Goethem et al. legten in ihrer Studie an 65 Patientinnen dar, dass falsch-positive Befunde von ausschließlich MR-tomografisch entdeckten Herden in 23% der Fälle auftraten (166).

Ähnliche Resultate finden sich auch bei Gatzemeier et al. Sie untersuchten 91 Patientinnen, die in 18% der Fälle falsch-positive MR-Befunde aufwiesen (62).

Diese falsch-positiven Befunde führen zu einer erhöhten Rate an unnötigen Biopsien, welche nicht nur einen erheblichen Aufwand und hohe Kosten bedeuten, sondern auch psychisch belastend und kosmetisch störend für die betroffene Patientin sein können. Zum anderen können diese Biopsien auch zu Gewebedefekten innerhalb der Brust führen, die eine spätere Diagnostik erschweren können. Daher ist es wichtig zu untersuchen, wie häufig nachteilige Folgen einer präoperativen MRM für die Patientin entstehen. Dies ist von den meisten Autoren bisher nicht evaluiert worden.

In der vorliegenden Studie profitierten 36 (75%) von insgesamt 48 Patienten, bei denen es zu einer Therapieänderung durch die MRM kam: Bei 34 Patienten wurden zusätzliche maligne Läsionen entdeckt und entfernt, bei zwei weiteren Patientinnen konnte auf eine geplante PE infolge suspekter Sonografiebefunde verzichtet werden. Bei einer dieser Patientinnen wurde sonografisch eine tumorsuspekte Läsion von 7 mm Durchmesser in der kontralateralen Brust beschrieben, MR-tomografisch fand sich jedoch bei guter Beurteilbarkeit kein Kontrastmittelenhancement. Die andere Patientin zeigte sonografisch einen weiteren kleinen Herd innerhalb der gleichen Brust, ebenfalls ohne einen

korrelierenden Herd in der MRM. Zur Sicherheit wurde eine sonografische Verlaufskontrolle der Läsionen in 3-6 Monaten empfohlen, um die Befundkonstanz bzw. die Gutartigkeit zu beweisen.

In der Literatur wurden ähnliche Ergebnisse zu Patientinnenbenefit durch die präoperative MRM publiziert. Bei Bedrosian et al. konnten 71% von 69 Patientinnen und bei Schelfout et al. 81% von 64 Patientinnen mit erfolgter Therapieänderung einen Vorteil dieser Maßnahme ableiten (16;142).

Tillman et al. beschrieben einen stark vorteilhaften Effekt der MRM bei 18 von 43 Patienten mit geändertem Therapieregime (41,8%) und einen relativ vorteilhaften Effekt bei 6 dieser Patienten (13,9%) (161).

Die Gründe für die vergleichsweise nur mäßige Spezifität der MRM, welche je nach Studie zwischen 40% und 97% angegeben wird, und die schwankenden Angaben in der Literatur sind im Kontrastmittelverhalten von benignen und malignen Läsionen und im verwendeten Auswertungsprotokoll zu suchen. Das Kontrastmittelverhalten von Läsionen in der MRM wird von vielen Faktoren bestimmt. Maligne Läsionen zeichnen sich oft durch eine erhöhte Proliferationsrate von Gefäßen mit erhöhter Permeabilität aus. Dies führt bei intravenöser Kontrastmittelgabe zu einem schnellen initialem Signalanstieg und einem starkem Auswascheffekt („wash-out“). Eine unscharfe Begrenzung, eine dendritische Form und ein inhomogenes und randständiges Anreicherungsmuster sprechen ebenfalls für Malignität (51). Die Signalintensität und das Enhancement selbst sind aber nicht spezifisch für Bösartigkeit (52;124;156). So stimuliert beispielsweise eine Hormontherapie mit Östrogenen bei postmenopausalen Frauen das Kontrastmittelenhancement (51). Ebenso können intraindividuelle Schwankungen der KM-Aufnahme innerhalb eines Menstruationszyklus diagnostische Probleme bereiten und zur Reduktion der Spezifität der MRM führen (117;175).

Bei der Auswertung der KM-gestützten MRM konnten Fischer et al. zeigen, dass sich mit der Verwendung multifaktorieller Auswerteprotokolle, wie dem von ihnen vorgeschlagenen MR-Score, im Vergleich zu unifaktoriellen

Auswerteprotokollen, welche lediglich einen Schwellenwert, z. B. einen Signalintensitätsanstieg von über 90% innerhalb der ersten Minute nach Kontrastmittelapplikation berücksichtigen, die Spezifität von 31% auf 59% erhöhen ließ (51;54).

In der vorliegenden Studie fand für die Auswertung der MRM ebenfalls der MR-Score von Fischer Anwendung. Fast alle untersuchten Karzinome (117 von 119) zeigten einen karzinomsuspekten oder karzinomtypischen MR-Score von mindestens 4 Punkten.

Trotz der hohen Zahl an Patientinnen (75%), die in der vorliegenden Studie von den MRM-bedingten Therapieänderungen profitiert haben, sollte im Hinblick auf die Möglichkeit einer erhöhten Rate an falsch-positiven Befunden die Entscheidung zugunsten einer radikaleren Therapie ausschließlich aufgrund von Kernspinbefunden kritisch getroffen werden.

Brown et al. kamen 2001 in ihrer Arbeit zu dem Schluss, dass die Wahrscheinlichkeit, dass ein zufällig, ausschließlich MR-tomografisch entdeckter Herd maligne ist, bei Frauen ohne vorher diagnostiziertem Karzinom sehr gering ist (28).

Die Einbeziehung des klinischen Gesamtbildes in die therapeutischen Überlegungen, die im Einzelfall vorhandenen individuellen Risikofaktoren, die Erfahrung im behandelnden Zentrum und die Verwendung moderner Auswertelgorithmen bei der Befundung und Auswertung der MRM spielen zudem eine wichtige Rolle in Bezug auf die mögliche Malignität der in der MRM entdeckten Befunde.

Langzeitstudien, welche Patientinnen nach BET und Mastektomie verglichen, zeigten keine signifikanten Unterschiede in den Überlebensraten und im Auftreten von Rezidiven beider Gruppen, wenn eine adäquate postoperative Strahlentherapie nach der BET durchgeführt wird (57;165;167).

Die Diskrepanz zwischen den relativ niedrigen Rezidivraten von ca. 4% und 6% innerhalb 5 bzw. 10 Jahren nach BET (129) und dem im Vergleich hierzu hohen Anteil an multizentrisch bzw. multifokal auftretenden Tumoren bei bis zu 50%

aller Brustkrebspatienten (164) unterstreicht die Tatsache, dass eine brusterhaltende Therapie auch bei ausgedehnteren Tumorstadien oftmals mit guter Prognose möglich ist. Studien, welche die Langzeitüberlebensrate von brusterhaltend therapierten Patientinnen mit und ohne präoperativer MRM vergleichen, stehen derzeit noch aus.

4.6 Schlussfolgerung

Die MRM ermöglicht bei Patientinnen mit Mammakarzinom eine exaktere präoperative Darstellung der Tumorausdehnung als die klinische Untersuchung, Mammografie und Sonografie.

Die Sonografie ist die wichtigste Zusatzuntersuchung zur Mammografie und bewirkt nicht selten eine Änderung des Therapieregimes.

MR-tomografisch detektierte Läsionen, die mammografisch und sonografisch okkult sind, führen bei einer beachtlichen Zahl der Patienten zu einer Änderung der Therapie. Die meisten Therapieänderungen sind dabei vorteilhaft für die Patientinnen, da anderweitig nicht nachweisbare Malignome dargestellt werden können, und so die Operation besser geplant werden kann. Falsch-positive Befunde mit unnötigen Biopsien in der Folge sind relativ selten und machen nur 25% aller Therapieänderungen aus.

Die mammografische Brustdichte und der histologische Typ des Primärtumors haben keinen Einfluss auf die Aussagekraft der MRT bzw. die Rate an Therapieänderungen.

Daher ist bei diskordanten oder unklaren mammografischen und/oder sonografischen Befunden und gesichertem Mammakarzinom auch bei fortgeschrittener Involution der präoperative Einsatz der MRM zu empfehlen, da sie in der Mehrzahl klinisch relevante Zusatzinformationen liefert, die zu einer Optimierung der Therapie führen. Inwieweit sich dadurch die Überlebensraten verbessern, gilt es noch zu untersuchen.

5 Zusammenfassung

Die Magnetresonanztomografie der Brust ist heutzutage bei bestimmten Indikationen fester Bestandteil in der bildgebenden Brustdiagnostik. In der vorliegenden Studie sollte die Frage geklärt werden, ob es durch die präoperative MRT einen signifikanten Benefit für die Gesamtpatientinnenpopulation gibt und ob sich eine Untergruppe von Brustkrebspatientinnen definieren lässt, welche im besonderen von einer präoperativ durchgeführten Magnetresonanztomografie profitiert. Hierfür wurden die Befunde von 119 Patientinnen untersucht, die sich im Zeitraum von Juli 2002 bis August 2003 in der Abteilung Diagnostische Radiologie der Universitätsklinik Tübingen vorstellten, und von denen vollständige Befunde von Mammografie, Sonografie, Histologie und MRT vorlagen. Um zu ermitteln, ob es durch die MRT zu einer Therapieänderung gekommen war, wurden die Befunde der konventionellen Diagnostik (Mammografie und Sonografie) zusammengefasst und mit denen der MRT verglichen. Diese Therapieänderungen wurden unterschieden als für die Patientin vorteilhaft (zusätzlich gefundenes Karzinom oder vermiedene zusätzliche Operation) und nachteilig (gutartige Histologie, d. h. unnötige Operation). Der Anteil aller Therapieänderungen durch die MRT wurde zum einen im Gesamtkollektiv evaluiert, zum anderen für jede mammografische Brustdrüsendichte und den histologischen Tumortyp separat berechnet. Des Weiteren wurde ausgewertet, in wie vielen Fällen es ohne die Kenntnis der Sonografie-Befunde, d. h. lediglich im Vergleich zum Mammografie-Befund zu einer Therapieänderung durch die MRT gekommen wäre, um den additiven Wert der Sonografie zu evaluieren. Wir fanden in unserer Untersuchung, dass die präoperativ ermittelten Tumorgrößen in der MRT wesentlich besser mit dem Goldstandard Histologie korrelierten ($r=0,82$) als die von Mammografie ($r=0,61$) und die der Sonografie ($r=0,57$). Eine Änderung des therapeutischen Vorgehens durch die ausschließlich in der MRT gefundenen Herde wurde in 40,3% ($n=48$) der Studienpopulation veranlasst. Diese Therapieänderungen waren in 75% der Fälle vorteilhaft für die Patientinnen. Bezogen auf die gesamte

Studienpopulation hatten 30,3% der Patientinnen einen Vorteil durch die präoperative Mamma-MRT.

Obwohl die mammografische Sensitivität bei sehr dichtem Brustgewebe eingeschränkt ist, ließ sich kein Einfluss der Brustdrüsendichte auf die Häufigkeit und den Benefit einer Therapieänderung durch die MRT feststellen.

Auch bei der Einbeziehung des zugrunde liegenden Tumortyps zeigte sich kein Zusammenhang zwischen Tumorentität und Therapieänderung sowie Benefit.

Obwohl Patientinnen mit einem invasiv-lobulärem Karzinom etwas häufiger (42%) als die Patientinnen mit einem invasiv-duktalem Karzinom (36%) eine Änderung der Therapie erfuhren, war dieses Ergebnis statistisch nicht signifikant.

Der Wert einer additiven Sonografie ist unbestritten. Wir untersuchten separat die Rate an Therapieänderungen ohne Berücksichtigung des Ultraschallbefundes. Hierbei erhöhte sich die Rate an Therapieänderungen von 40,3% (n=48) auf 52,9% (n=63). Folglich können mit einer hochauflösenden Mammasonografie für die Patientinnen nachteilige Therapieänderungen wesentlich (hier um 12,7%) reduziert werden.

Abschließend lässt sich feststellen, dass MR-tomografisch detektierte suspekte Gewebsareale bei einer beachtlichen Zahl der Patienten zu einer Änderung der Therapie führen. Die meisten Therapieänderungen sind dabei vorteilhaft für die Patientinnen. Jedoch sollten verdächtige Läsionen zunächst sonografisch korreliert werden, da eine sonografisch gestützte Nadelbiopsie kostengünstiger als eine MR-gestützte Intervention ist. Auch primär sonografisch entdeckte suspekte Läsionen sollten bioptisch geklärt werden. Die MRM ersetzt kein histologisches Ergebnis. Die Rate an Therapieänderungen durch Befunde der präoperativen MRM ist unabhängig von der mammografischen Brustdichte. Aus diesem Grund ist die präoperative MRT der Brust bei allen Patientinnen mit einem neu diagnostizierten Mammakarzinom zu empfehlen.

6 Anhang

6.1 Bildbeispiel für die mammografische Brustdichte ACR 1

Die Abbildungen 14 – 18 zeigen die Mammografien und die MRM einer 46jährigen Patientin mit einem gesicherten Mammakarzinom vom gemischten duktulolobulären Typ in der linken Seite. Es stellt sich in der Mammografie eine 15 mm große Opazität im oberen äußeren Quadranten der linken Brust dar, welche in die BI-RADS® Kategorie 5 bei einer Brustdichte von ACR 1 eingestuft wurde.

Die weiteren Untersuchungen bestätigten diese Befunde und erbrachten keine wesentlichen Zusatzinformationen, so dass sich keine Änderung im therapeutischen Vorgehen einer BET ergab. Die Patientin hatte daher keinen Benefit von der präoperativen MRM.



Abbildung 14: ACR 1, medio-laterale Projektion rechts

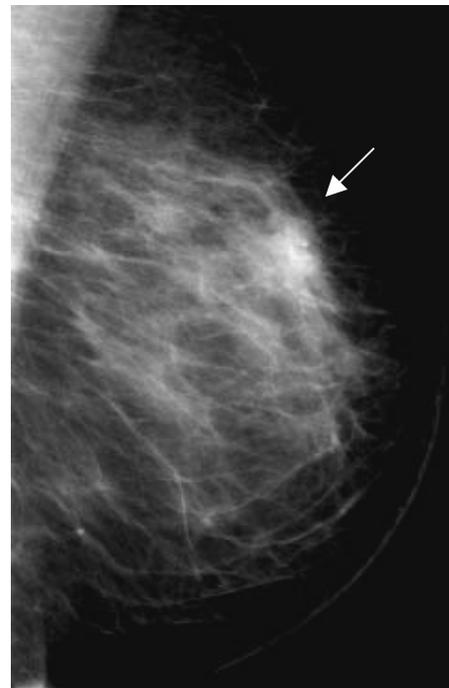


Abbildung 15: ACR 1, medio-laterale Projektion links

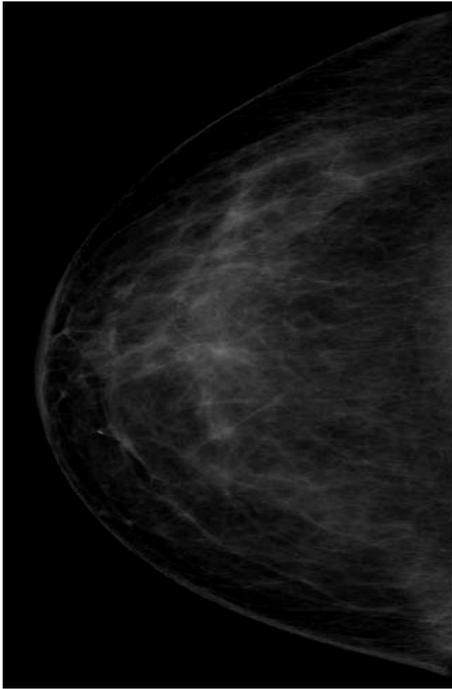


Abbildung 16: ACR 1, cranio-caudale Projektion rechts



Abbildung 17: ACR 1, cranio-caudale Projektion links

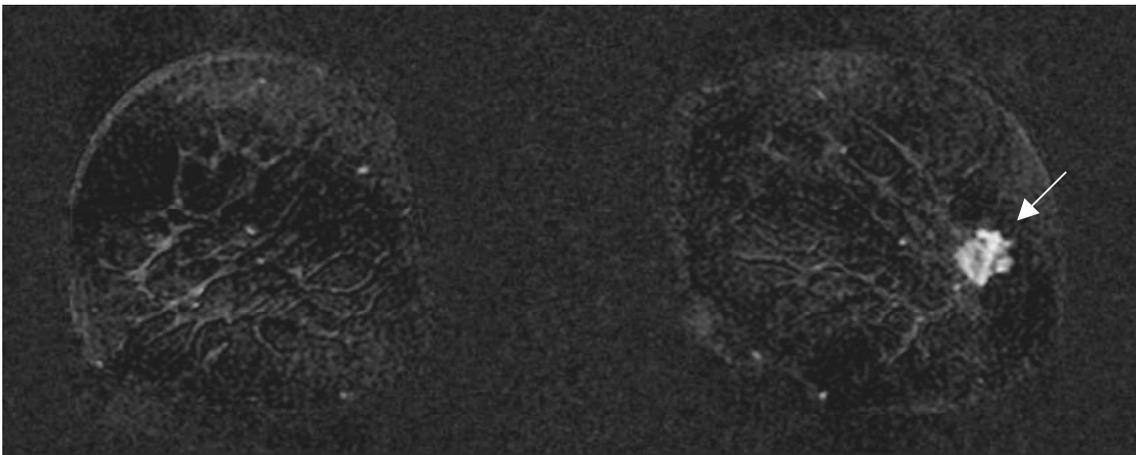


Abbildung 18: Coronare Subtraktion beidseits, ACR 1

6.2 Bildbeispiel für eine Therapieänderung durch die MRM bei einer mammografischen Brustdicke ACR 2

Die Abbildungen 19 – 23 zeigen die Befunde einer 64jährigen Patientin mit einem histologisch gesicherten invasiv-lobulären Karzinom der linken Brust. In der Mammografie fiel eine BI-RADS® 4 Architekturstörung im oberen äußeren Quadranten und retromamillär mit einem Mamillenabstand von 5 bis 6 cm auf, der maximale Durchmesser der Läsion betrug 18 mm.

Im sonografischen Korrelat zeigte sich ebenfalls eine malignomtypische zentrale Läsion mit einem Durchmesser von 22 mm. In der MRM zeigte sich in diesem Bereich ein multifokales Tumorstadium mit einer Ausdehnung von 44 mm und einem MR-Score von 6 Punkten. Diese Befundkonstellation führte zur Durchführung einer Ablatio mammae. Histologisch bestätigte sich das ausgedehnte Tumorgeschehen. Die Patientin hatte daher einen Benefit von der präoperativen MRM, da sofort die definitive Operation (Ablatio) durchgeführt werden konnte.



Abbildung 19: ACR 2,
cranio-caudale Projektion
links



Abbildung 20: ACR 2,
medio-laterale Projektion
links

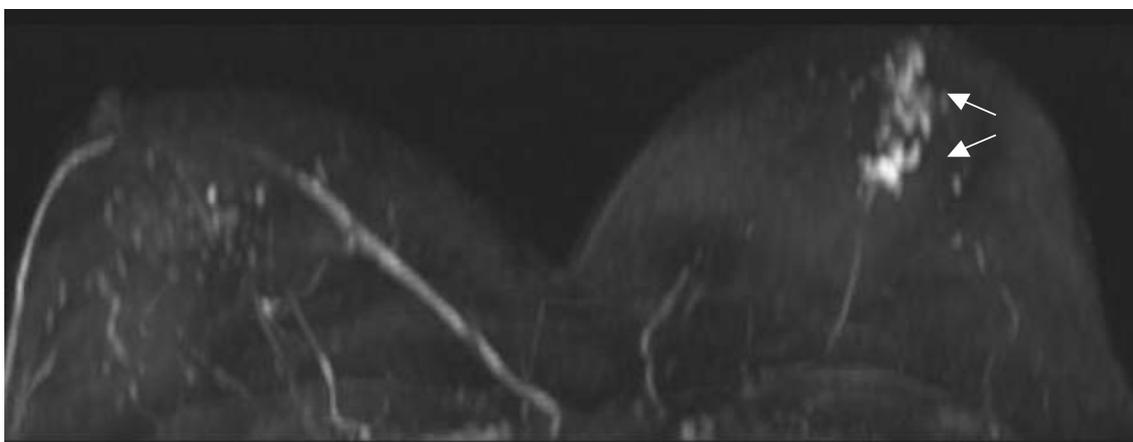


Abbildung 21: axiale Maximum-Intensitäts-Projektion, ACR 2

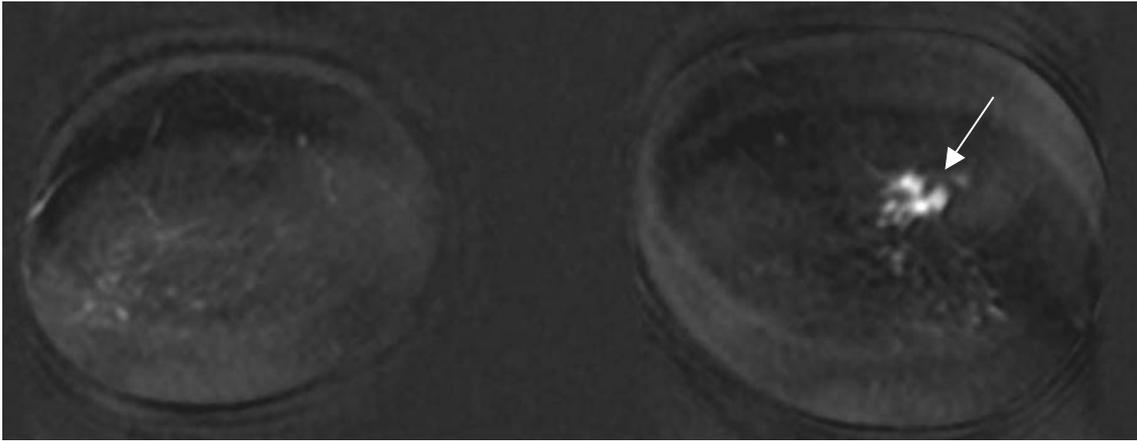


Abbildung 22: Coronare Subtraktion beidseits dorsal, ACR 2



Abbildung 23: Coronare Subtraktion beidseits ventral, ACR 2

6.3 Bildbeispiel für eine Therapieänderung durch die MRM bei einer mammografischen Brustdichte ACR 3

Die Abbildungen 24 – 28 zeigen die Befunde einer 56jährigen Patientin mit einem histologisch gesicherten DCIS von 6 mm Herdgröße der linken Brust. Die zunächst durchgeführte Mammografie ergab einen suspekt gruppierten Mikrokalk von 20 mm im Durchmesser, der bei 1 Uhr und 2 cm Mamillenabstand gelegen war (BI-RADS® 5). In der nachfolgend durchgeführten MRM zeigte sich in diesem Bereich ein korrelierender Herd von 6 mm Größe (MR-Score 4).

Zusätzlich zu diesem Befund fiel ein weiterer Herd von 10 mm Größe auf, der sich ausschließlich in der MRM darstellte und einen MR-Score von 5 Punkten aufwies. Dieser wurde MR-gestützt mit einer Coil markiert und durch eine zusätzliche operative Biopsie entfernt. Histologisch zeigte sich in diesem in der MRM suspekten Areal eine Fibrose, d. h. ein falsch positiver MR-Befund. Daher hatte die Patientin einen Nachteil durch die präoperative MRM (unnötige Operation).

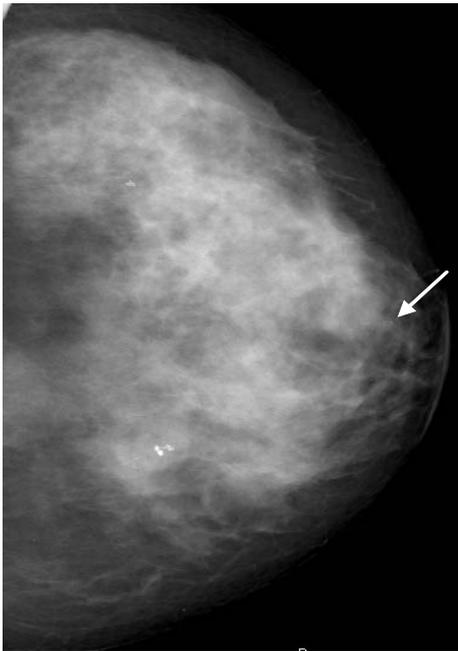


Abbildung 24: ACR 3, cranio-caudale Projektion links

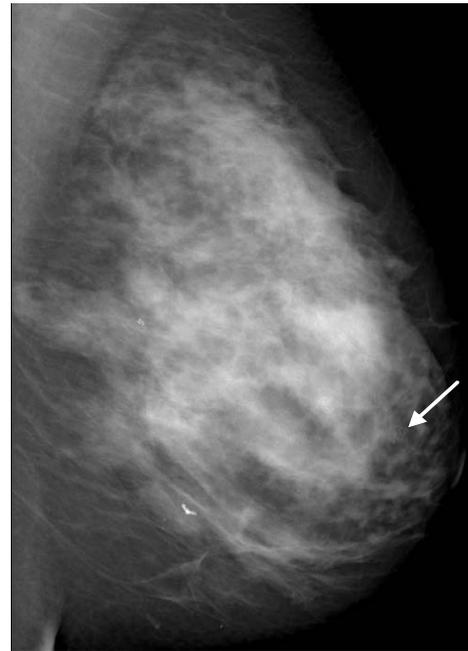


Abbildung 25: ACR 3, medio-laterale Projektion links



Abbildung 26:
Drahtmarkierungen in der
medio-lateralen Projektion
links

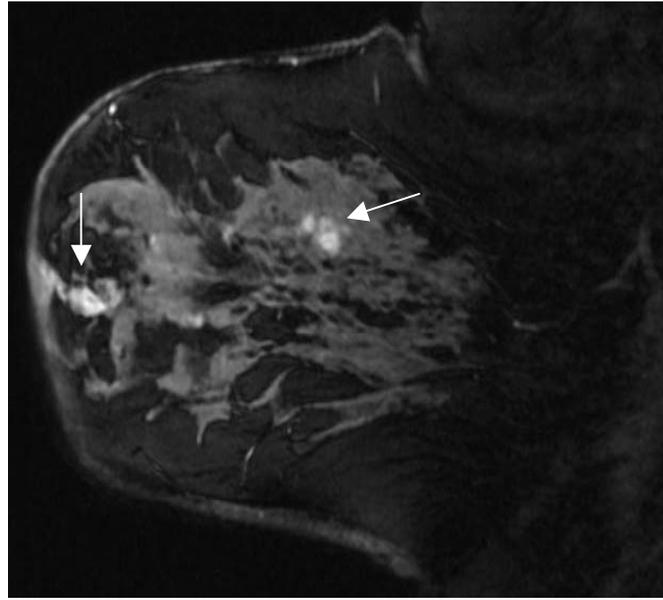


Abbildung 27:
Sagittale post-KM Aufnahme
(T1w mit Fettsättigung).

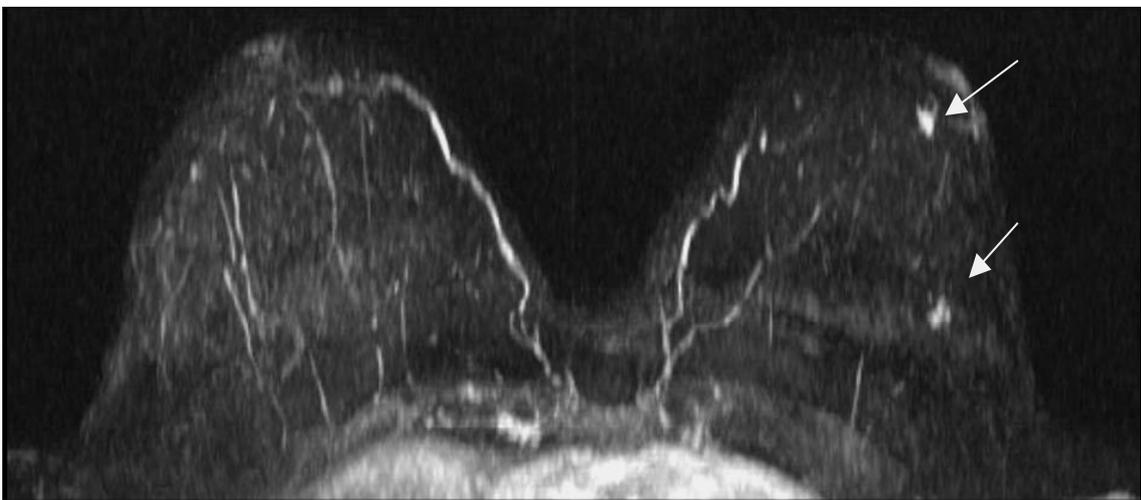


Abbildung 28: axiale Maximum-Intensitäts-Projektion, ACR 3

6.4 Bildbeispiel für eine Therapieänderung durch die MRM bei einer mammografischen Brustdichte ACR 4

Die Abbildungen 29 – 33 zeigen die Befunde einer 46jährigen Patientin mit einem histologisch gesicherten Duktalen Carcinoma in situ von 60 mm Durchmesser der linken Brust. Die Mammografie ergab hier bei einem sehr dichten Brustdrüsenkörper von ACR 4 einen BI-RADS® 5 Herdbefund von 20 mm im Durchmesser, der bei 1 – 2 Uhr und 9 cm Mamillenabstand gelegen war. In der MRM zeigte sich neben dem bekannten Herd der linken Seite kontralateral eine ausschließlich MR-tomografisch nachweisbare Opazität, welche mit einer Coil markiert wurde und histologisch ebenfalls einem DCIS von 10 mm Durchmesser entsprach. Die Patientin profitierte von der präoperativen MRM, da auch der Herd der Gegenseite einer definitiven Therapie zugeführt werden konnte.



Abbildung 29: ACR 4, Coilmarkierung, medio-laterale Projektion rechts

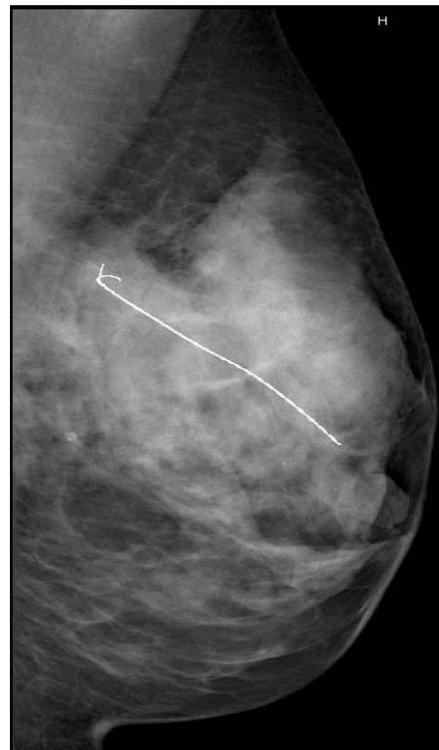


Abbildung 30: ACR 4, Coilmarkierung, medio-laterale Projektion links



Abbildung 31: ACR 4,
Coilmarkierung, cranio-
caudale Projektion rechts

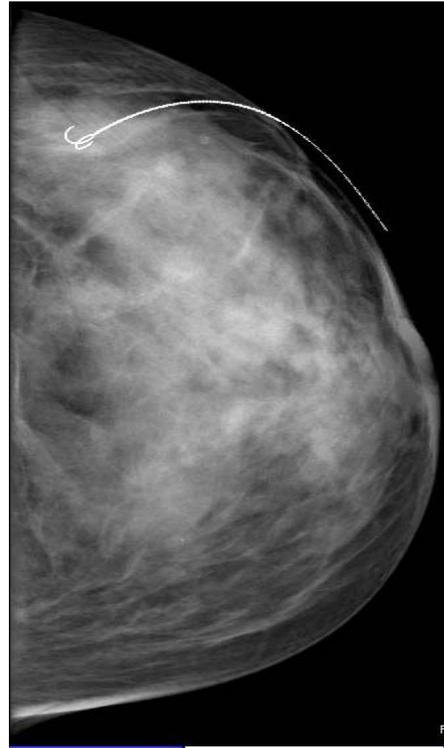


Abbildung 32: ACR 4,
Coilmarkierung, cranio-caudale
Projektion links

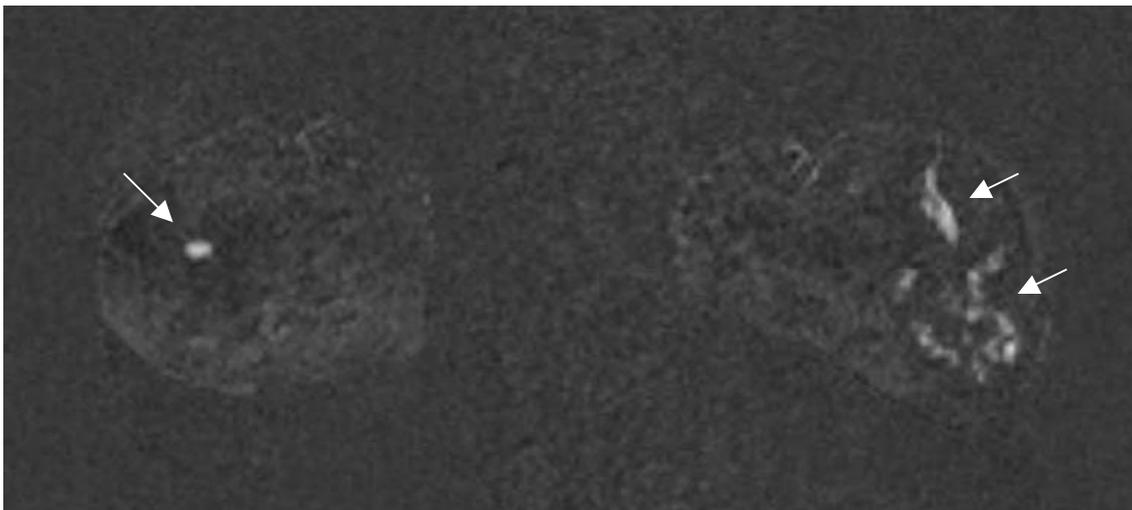


Abbildung 33: Coronare Subtraktion beidseits, ACR 4

7 Literatur

1. Adami HO, Bergstrom R, Hansen J. Age at first primary as a determinant of the incidence of bilateral breast cancer. Cumulative and relative risks in a population-based case-control study. *Cancer* 1985;55(3):643-7.
2. Allen SA, Cunliffe WJ, Gray J, Liston JE, Lunt LG, Webb LA et al. Pre-operative estimation of primary breast cancer size: a comparison of clinical assessment, mammography and ultrasound. *Breast* 2001;10(4):299-305.
3. Amano G, Ohuchi N, Ishibashi T, Ishida T, Amari M, Satomi S. Correlation of three-dimensional magnetic resonance imaging with precise histopathological map concerning carcinoma extension in the breast. *Breast Cancer Res.Treat.* 2000;60(1):43-55.
4. American College of Radiology. Breast imaging and reporting data system (BI-RADS). In: Reston VA, American College of Radiology, editors. 3rd. ed. 1998.
5. American College of Radiology. Breast imaging and reporting data system (BI-RADS). In: Reston VA, American College of Radiology, editors. 4th ed. ed. 2003.
6. Anastassiades O, Iakovou E, Stavridou N, Gogas J, Karameris A. Multicentricity in breast cancer. A study of 366 cases. *Am.J.Clin.Pathol.* 1993;99(3):238-43.
7. Andersson I, Aspegren K, Janzon L, Landberg T, Lindholm K, Linell F et al. Mammographic screening and mortality from breast cancer: the Malmo mammographic screening trial. *BMJ* 1988;297(6654):943-8.
8. Antoniou A, Pharoah PD, Narod S, Risch HA, Eyfjord JE, Hopper JL et al. Average risks of breast and ovarian cancer associated with BRCA1 or BRCA2 mutations detected in case Series unselected for family history: a combined analysis of 22 studies. *Am.J.Hum.Genet.* 2003;72(5):1117-30.
9. Bagley FH. The role of magnetic resonance imaging mammography in the surgical management of the index breast cancer. *Arch.Surg.* 2004;139(4):380-3.
10. Baines CJ, Vidmar M, McKeown-Eyssen G, Tibshirani R. Impact of menstrual phase on false-negative mammograms in the Canadian National Breast Screening Study. *Cancer* 1997;80(4):720-4.
11. Baker JA, Kornguth PJ, Floyd CE, Jr. Breast imaging reporting and data system standardized mammography lexicon: observer variability in lesion description. *AJR Am.J.Roentgenol.* 1996;166(4):773-8.

12. Bassett LW, Kimme-Smith C. Breast sonography. *AJR Am.J.Roentgenol.* 1991;156(3):449-55.
13. Baum F, Fischer U, Vosshenrich R, Grabbe E. Classification of hypervascularized lesions in CE MR imaging of the breast. *Eur.Radiol.* 2002;12(5):1087-92.
14. Baum G. Ultrasound mammography. *Radiology* 1977;122(1):199-205.
15. Becker N. Entwicklung der Inzidenz und Mortalität an Brustkrebs. [Development of the incidence and mortality of breast cancer]. *Radiologe* 2001;41(4):337-43.
16. Bedrosian I, Mick R, Orel SG, Schnall M, Reynolds C, Spitz FR et al. Changes in the surgical management of patients with breast carcinoma based on preoperative magnetic resonance imaging. *Cancer* 2003;98(3):468-73.
17. Bedrosian I, Schlenker J, Spitz FR, Orel SG, Fraker DL, Callans LS et al. Magnetic resonance imaging-guided biopsy of mammographically and clinically occult breast lesions. *Ann.Surg.Oncol.* 2002;9(5):457-61.
18. Berg WA, Campassi C, Langenberg P, Sexton MJ. Breast Imaging Reporting and Data System: inter- and intraobserver variability in feature analysis and final assessment. *AJR Am.J.Roentgenol.* 2000;174(6):1769-77.
19. Berg WA, Gutierrez L, Nassaiver MS, Carter WB, Bhargavan M, Lewis RS et al. Diagnostic Accuracy of Mammography, Clinical Examination, US, and MR Imaging in Preoperative Assessment of Breast Cancer. *Radiology* 2004.
20. Bjurstam N, Bjorneld L, Duffy SW, Smith TC, Cahlin E, Eriksson O et al. The Gothenburg breast screening trial: first results on mortality, incidence, and mode of detection for women ages 39-49 years at randomization. *Cancer* 1997;80(11):2091-9.
21. Bluemke DA, Gatsonis CA, Chen MH, DeAngelis GA, DeBruhl N, Harms S et al. Magnetic resonance imaging of the breast prior to biopsy. *JAMA* 2004;292(22):2735-42.
22. Boetes C, Mus RD, Holland R, Barentsz JO, Strijk SP, Wobbes T et al. Breast tumors: comparative accuracy of MR imaging relative to mammography and US for demonstrating extent. *Radiology* 1995;197(3):743-7.
23. Boetes C, Strijk SP, Holland R, Barentsz JO, Van Der Sluis RF, Ruijs JH. False-negative MR imaging of malignant breast tumors. *Eur.Radiol.* 1997;7(8):1231-4.

24. Bosch AM, Kessels AG, Beets GL, Rupa JD, Koster D, van Engelshoven JM et al. Preoperative estimation of the pathological breast tumour size by physical examination, mammography and ultrasound: a prospective study on 105 invasive tumours. *Eur.J.Radiol.* 2003;48(3):285-92.
25. Bovee WM, Getreuer KW, Smidt J, Lindeman J. Nuclear magnetic resonance and detection of human breast tumor. *J.Natl.Cancer Inst.* 1978;61(1):53-5.
26. Boyd NF, Rommens JM, Vogt K, Lee V, Hopper JL, Yaffe MJ et al. Mammographic breast density as an intermediate phenotype for breast cancer. *Lancet Oncol.* 2005;6(10):798-808.
27. Brody LC, Biesecker BB. Breast cancer susceptibility genes. BRCA1 and BRCA2. *Medicine (Baltimore)* 1998;77(3):208-26.
28. Brown J, Smith RC, Lee CH. Incidental enhancing lesions found on MR imaging of the breast. *AJR Am.J.Roentgenol.* 2001;176(5):1249-54.
29. Butler RS, Venta LA, Wiley EL, Ellis RL, Dempsey PJ, Rubin E. Sonographic evaluation of infiltrating lobular carcinoma. *AJR Am.J.Roentgenol.* 1999;172(2):325-30.
30. Chang-Claude J, Becher H, Hamann U, Schroeder-Kurth T. Risikoabschätzung für das familiäre Auftreten von Brustkrebs. [Risk assessment for familial occurrence of breast cancer]. *Zentralbl.Gynakol.* 1995;117(8):423-34.
31. Chen CL, Weiss NS, Newcomb P, Barlow W, White E. Hormone replacement therapy in relation to breast cancer. *JAMA* 2002;287(6):734-41.
32. Cianfrocca M, Goldstein LJ. Prognostic and predictive factors in early-stage breast cancer. *Oncologist.* 2004;9(6):606-16.
33. Ciatto S, Rosselli dT, Catarzi S, Morrone D, Bonardi R. The diagnostic role of breast echography. *Radiol.Med.(Torino)* 1994;88(3):221-4.
34. Colditz GA, Willett WC, Hunter DJ, Stampfer MJ, Manson JE, Hennekens CH et al. Family history, age, and risk of breast cancer. Prospective data from the Nurses' Health Study. *JAMA* 1993;270(3):338-43.
35. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data on 53 297 women with breast cancer and 100 239 women without breast cancer from 54 epidemiological studies. *Lancet* 1996;347(9017):1713-27.

36. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Familial breast cancer: collaborative reanalysis of individual data from 52 epidemiological studies including 58,209 women with breast cancer and 101,986 women without the disease. *Lancet* 2001;358(9291):1389-99.
37. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and breastfeeding: collaborative reanalysis of individual data from 47 epidemiological studies in 30 countries, including 50302 women with breast cancer and 96973 women without the disease. *Lancet* 2002;360(9328):187-95.
38. Conrad C, Corfitsen MT, Gyldholm N, Christiansen FL. Pre-operative MR-mammography in breast cancer patients. *Eur.J.Surg.Oncol.* 1999;25(2):142-5.
39. Damadian R. Tumor detection by nuclear magnetic resonance. *Science* 1971;171(976):1151-3.
40. Davis PL, Staiger MJ, Harris KB, Ganott MA, Klementaviciene J, McCarty KS, Jr. et al. Breast cancer measurements with magnetic resonance imaging, ultrasonography, and mammography. *Breast Cancer Res.Treat.* 1996;37(1):1-9.
41. Deurloo EE, Klein Zeggelink WF, Teertstra HJ, Peterse JL, Rutgers EJ, Muller SH et al. Contrast-enhanced MRI in breast cancer patients eligible for breast-conserving therapy: complementary value for subgroups of patients. *Eur.Radiol.* 2006;16(3):692-701.
42. Diekmann F, Diekmann S, Beljavskaja M, Bick U, Taupitz M, Blohmer JU et al. Preoperative MRT of the breast in invasive lobular carcinoma in comparison with invasive ductal carcinoma. *Rofo* 2004;176(4):544-9.
43. Diekmann F, Diekmann S, Berzeg S, Bick U, Fischer T, Hamm B. Dose reduction through gridless technique in digital full-field mammography. *Rofo* 2003;175(6):769-74.
44. Dupont WD, Parl FF, Hartmann WH, Brinton LA, Winfield AC, Worrell JA et al. Breast cancer risk associated with proliferative breast disease and atypical hyperplasia. *Cancer* 1993;71(4):1258-65.
45. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Systemic treatment of early breast cancer by hormonal, cytotoxic, or immune therapy. 133 randomised trials involving 31,000 recurrences and 24,000 deaths among 75,000 women. *Lancet* 1992;339(8784):1-15.
46. Elston CW, Ellis IO. Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. *Histopathology* 1991;19(5):403-10.

47. Esserman L, Hylton N, Yassa L, Barclay J, Frankel S, Sickles E. Utility of magnetic resonance imaging in the management of breast cancer: evidence for improved preoperative staging. *J.Clin.Oncol.* 1999;17(1):110-9.
48. Fatouros M, Roukos DH, Arampatzis I, Sotiriadis A, Paraskevaïdis E, Kappas AM. Factors increasing local recurrence in breast-conserving surgery. *Expert.Rev.Anticancer Ther.* 2005;5(4):737-45.
49. Ferranti C, Coopmans dY, Biganzoli E, Bergonzi S, Mariani L, Scaperrotta G et al. Relationships between age, mammographic features and pathological tumour characteristics in non-palpable breast cancer. *Br.J.Radiol.* 2000;73(871):698-705.
50. Fersis N, Smyczek-Gargya B, Krainick U, Mielke G, Muller-Schimpfle M, Kiesel L et al. Clinical experience with large-core needle biopsies of the breast and evaluation of histopathology. *Zentralbl.Gynakol.* 2001;123(3):132-5.
51. Fischer U. *Lehratlas der MR-Mammografie.* Georg Thieme Verlag, Stuttgart; New York; 2000.
52. Fischer U, Kopka L, Brinck U, Korabiowska M, Schauer A, Grabbe E. Prognostic value of contrast-enhanced MR mammography in patients with breast cancer. *Eur.Radiol.* 1997;7(7):1002-5.
53. Fischer U, Kopka L, Grabbe E. Breast carcinoma: effect of preoperative contrast-enhanced MR imaging on the therapeutic approach. *Radiology* 1999;213(3):881-8.
54. Fischer U, von Heyden D, Vosshenrich R, Vieweg I, Grabbe E. Signal characteristics of malignant and benign lesions in dynamic 2D-MRT of the breast. *Rofo* 1993;158(4):287-92.
55. Fischmann A, Siegmann K, Wesebe A, Claussen CD, Müller-Schimpfle M. Klassifikation der mammografischen Beurteilbarkeit in der Brustkrebserkennung. *Onkologie* 25, Suppl.2 2002:S. 12; V4-3.
56. Fischmann A, Siegmann KC, Wesebe A, Claussen CD, Müller-Schimpfle M. Comparison of full-field digital mammography and film-screen mammography: image quality and lesion detection. *Br.J.Radiol.* 2005;78(928):312-5.
57. Fisher B, Anderson S, Bryant J, Margolese RG, Deutsch M, Fisher ER et al. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N.Engl.J.Med.* 2002;347(16):1233-41.

58. Frahm J, Haase A, Matthaei D. Rapid three-dimensional MR imaging using the FLASH technique. *J.Comput.Assist.Tomogr.* 1986;10(2):363-8.
59. Franceschi S, Favero A, La Vecchia C, Baron AE, Negri E, Dal Maso L et al. Body size indices and breast cancer risk before and after menopause. *Int.J.Cancer* 1996;67(2):181-6.
60. Friedrich M. MRI of the breast: state of the art. *Eur.Radiol.* 1998;8(5):707-25.
61. Furman B, Gardner MS, Romilly P, Clark J, Stowell N, Green B et al. Effect of 0.5 Tesla magnetic resonance imaging on the surgical management of breast cancer patients. *Am.J.Surg.* 2003;186(4):344-7.
62. Gatzemeier W, Liersch T, Stylianou A, Buttler A, Becker H, Fischer U. Praoperative MR-Mammographie beim Mammacarcinom. Einfluss auf die operative Behandlung aus chirurgischer Sicht. [Preoperative MR mammography in breast carcinoma. Effect on operative treatment from the surgical viewpoint]. *Chirurg* 1999;70(12):1460-8.
63. Gilles R, Guinebretiere JM, Lucidarme O, Cluzel P, Janaud G, Finet JF et al. Nonpalpable breast tumors: diagnosis with contrast-enhanced subtraction dynamic MR imaging. *Radiology* 1994;191(3):625-31.
64. Glasziou PP, Woodward AJ, Mahon CM. Mammographic screening trials for women aged under 50. A quality assessment and meta-analysis. *Med.J.Aust.* 1995;162(12):625-9.
65. Goldsmith M, Koutcher JA, Damadian R. NMR in cancer, XIII: application of the NMR malignancy index to human mammary tumours. *Br.J.Cancer* 1978;38(4):547-54.
66. Gotzsche PC, Olsen O. Is screening for breast cancer with mammography justifiable? *Lancet* 2000;355(9198):129-34.
67. Gribbestad IS, Nilsen G, Fjosne H, Fougner R, Haugen OA, Petersen SB et al. Contrast-enhanced magnetic resonance imaging of the breast. *Acta Oncol.* 1992;31(8):833-42.
68. Guibout C, Adjadj E, Rubino C, Shamsaldin A, Grimaud E, Hawkins M et al. Malignant breast tumors after radiotherapy for a first cancer during childhood. *J.Clin.Oncol.* 2005;23(1):197-204.
69. Haffty BG, Fischer D, Beinfield M, McKhann C. Prognosis following local recurrence in the conservatively treated breast cancer patient. *Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys.* 1991;21(2):293-8.
70. Hansell DM, Cooke JC, Parsons CA, Evans SH, Dance DR, Bliss JM et al. A quantitative analysis of the spatial relationships of grouped

- microcalcifications demonstrated on xeromammography in benign and malignant breast disease. *Br.J.Radiol.* 1988;61(721):21-5.
71. Harms SE, Flamig DP, Hesley KL, Meiches MD, Jensen RA, Evans WP et al. MR imaging of the breast with rotating delivery of excitation off resonance: clinical experience with pathologic correlation. *Radiology* 1993;187(2):493-501.
 72. Helbich TH. Contrast-enhanced magnetic resonance imaging of the breast. *Eur.J.Radiol.* 2000;34(3):208-19.
 73. Helvie MA, Paramagul C, Oberman HA, Adler DD. Invasive lobular carcinoma. Imaging features and clinical detection. *Invest Radiol.* 1993;28(3):202-7.
 74. Hermann G, Janus C, Schwartz IS, Papatestas A, Hermann DG, Rabinowitz JG. Occult malignant breast lesions in 114 patients: relationship to age and the presence of microcalcifications. *Radiology* 1988;169(2):321-4.
 75. Heywang-Kobrunner SH, Heinig A, Schaumloffel U, Viehweg P, Buchmann J, Lampe D et al. MR-guided percutaneous excisional and incisional biopsy of breast lesions. *Eur.Radiol.* 1999;9(8):1656-65.
 76. Heywang-Kobrunner SH, Smolny T, Schaumloffel U, Heinig A, Buchmann J, Lampe D. Neue Methoden zur minimal-invasiven Abklärung unklarer mammographischer und MR-tomographischer Befunde. [New methods for minimal invasive assessment of uncertain mammography and MRI tomography findings]. *Zentralbl.Chir* 1998;123 Suppl 5:66-9.
 77. Heywang-Kobrunner SH, Viehweg P, Heinig A, Kuchler C. Contrast-enhanced MRI of the breast: accuracy, value, controversies, solutions. *Eur.J.Radiol.* 1997;24(2):94-108.
 78. Heywang SH, Fenzl G, Beck R, Hahn D, Eiermann W, Permanetter W et al. Anwendung von Gd-DTPA bei der kernspintomographischen Untersuchung der Mamma. [Use of Gd-DTPA in the nuclear magnetic resonance study of the breast]. *ROFO Fortschr.Geb.Rontgenstr.Nuklearmed.* 1986;145(5):565-71.
 79. Heywang SH, Hahn D, Schmidt H, Krischke I, Eiermann W, Bassermann R et al. MR imaging of the breast using gadolinium-DTPA. *J.Comput.Assist.Tomogr.* 1986;10(2):199-204.
 80. Hilleren DJ, Andersson IT, Lindholm K, Linnell FS. Invasive lobular carcinoma: mammographic findings in a 10-year experience. *Radiology* 1991;178(1):149-54.

81. Hlawatsch A, Teifke A, Schmidt M, Thelen M. Preoperative assessment of breast cancer: sonography versus MR imaging. *AJR Am.J.Roentgenol.* 2002;179(6):1493-501.
82. Hunt KA, Sickles EA. Effect of obesity on screening mammography: outcomes analysis of 88,346 consecutive examinations. *AJR Am.J.Roentgenol.* 2000;174(5):1251-5.
83. K.-D.Schulz, U.-S.Albert. Stufe-3-Leitlinie Brustkrebs-Früherkennung in Deutschland. W. Zuckerschwerdt Verlag München; 2003.
84. Kaiser WA, Kess H. A prototype double coil for MR breast measurement. *Rofu* 1989;151(1):103-5.
85. Kaste SC, Hudson MM, Jones DJ, Fryrear R, Greenwald CA, Fleming ID et al. Breast masses in women treated for childhood cancer: incidence and screening guidelines. *Cancer* 1998;82(4):784-92.
86. Kavanagh AM, Mitchell H, Giles GG. Hormone replacement therapy and accuracy of mammographic screening. *Lancet* 2000;355(9200):270-4.
87. Kepple J, Layeeque R, Klimberg VS, Harms S, Siegel E, Korourian S et al. Correlation of magnetic resonance imaging and pathologic size of infiltrating lobular carcinoma of the breast. *Am.J.Surg.* 2005;190(4):623-7.
88. Kerlikowske K, Grady D, Barclay J, Sickles EA, Ernster V. Effect of age, breast density, and family history on the sensitivity of first screening mammography. *JAMA* 1996;276(1):33-8.
89. Kneeshaw PJ, Turnbull LW, Smith A, Drew PJ. Dynamic contrast enhanced magnetic resonance imaging aids the surgical management of invasive lobular breast cancer. *Eur.J.Surg.Oncol.* 2003;29(1):32-7.
90. Kolb TM, Lichy J, Newhouse JH. 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* 2002;225(1):165-75.
91. Kramer S, Schulz-Wendtland R, Hagedorn K, Bautz W, Lang N. Magnetic resonance imaging and its role in the diagnosis of multicentric breast cancer. *Anticancer Res.* 1998;18(3C):2163-4.
92. Krecke KN, Gisvold JJ. Invasive lobular carcinoma of the breast: mammographic findings and extent of disease at diagnosis in 184 patients. *AJR Am.J.Roentgenol.* 1993;161(5):957-60.
93. Kuroki Y, Nawano S, Hasebe T, Imoto S, Nasu K, Murakami K et al. Efficacy of MR mammography (MRM) in providing preoperative

- locoregional information on breast cancer: correlation between MRM and histological findings. *Magn Reson.Med.Sci.* 2002;1(2):73-80.
94. Kurtz JM. Factors influencing the risk of local recurrence in the breast. *Eur.J.Cancer* 1992;28(2-3):660-6.
 95. Lacquement MA, Mitchell D, Hollingsworth AB. Positive predictive value of the Breast Imaging Reporting and Data System. *J.Am.Coll.Surg.* 1999;189(1):34-40.
 96. Lambe M, Hsieh CC, Tsaih SW, Ekblom A, Trichopoulos D, Adami HO. Parity, age at first birth and the risk of carcinoma in situ of the breast. *Int.J.Cancer* 1998;77(3):330-2.
 97. Lancaster JM, Carney ME, Futreal PA. BRCA 1 and 2--A Genetic Link to Familial Breast and Ovarian Cancer. *Medscape.Womens Health* 1997;2(2):7.
 98. Layde PM, Webster LA, Baughman AL, Wingo PA, Rubin GL, Ory HW. The independent associations of parity, age at first full term pregnancy, and duration of breastfeeding with the risk of breast cancer. Cancer and Steroid Hormone Study Group. *J.Clin.Epidemiol.* 1989;42(10):963-73.
 99. Lee JM, Orel SG, Czerniecki BJ, Solin LJ, Schnall MD. MRI before reexcision surgery in patients with breast cancer. *AJR Am.J.Roentgenol.* 2004;182(2):473-80.
 100. Lee SG, Orel SG, Woo IJ, Cruz-Jove E, Putt ME, Solin LJ et al. MR imaging screening of the contralateral breast in patients with newly diagnosed breast cancer: preliminary results. *Radiology* 2003;226(3):773-8.
 101. Lehman CD, Deperi ER, Peacock S, McDonough MD, Demartini WB, Shook J. Clinical experience with MRI-guided vacuum-assisted breast biopsy. *AJR Am.J.Roentgenol.* 2005;184(6):1782-7.
 102. Leopold KA, Recht A, Schnitt SJ, Connolly JL, Rose MA, Silver B et al. Results of conservative surgery and radiation therapy for multiple synchronous cancers of one breast. *Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys.* 1989;16(1):11-6.
 103. Li CI, Malone KE, Daling JR. The relationship between various measures of cigarette smoking and risk of breast cancer among older women 65-79 years of age (United States). *Cancer Causes Control* 2005;16(8):975-85.
 104. Liberman L, Abramson AF, Squires FB, Glassman JR, Morris EA, Dershaw DD. The breast imaging reporting and data system: positive predictive value of mammographic features and final assessment categories. *AJR Am.J.Roentgenol.* 1998;171(1):35-40.

105. Liberman L, Menell JH. Breast imaging reporting and data system (BI-RADS). *Radiol.Clin.North Am.* 2002;40(3):409-30, v.
106. Liberman L, Morris EA, Kim CM, Kaplan JB, Abramson AF, Menell JH et al. MR imaging findings in the contralateral breast of women with recently diagnosed breast cancer. *AJR Am.J.Roentgenol.* 2003;180(2):333-41.
107. Liff JM, Sung JF, Chow WH, Greenberg RS, Flanders WD. Does increased detection account for the rising incidence of breast cancer? *Am.J.Public Health* 1991;81(4):462-5.
108. London SJ, Connolly JL, Schnitt SJ, Colditz GA. A prospective study of benign breast disease and the risk of breast cancer. *JAMA* 1992;267(7):941-4.
109. Madjar H, Ladner HA, Sauerbrei W, Oberstein A, Prompeler H, Pfeleiderer A. Preoperative staging of breast cancer by palpation, mammography and high-resolution ultrasound. *Ultrasound Obstet.Gynecol.* 1993;3(3):185-90.
110. Mandelson MT, Oestreicher N, Porter PL, White D, Finder CA, Taplin SH et al. Breast density as a predictor of mammographic detection: comparison of interval- and screen-detected cancers. *J.Natl.Cancer Inst.* 2000;92(13):1081-7.
111. Mansfield P, Morris PG, Ordidge R, Coupland RE, Bishop HM, Blamey RW. Carcinoma of the breast imaged by nuclear magnetic resonance (NMR). *Br.J.Radiol.* 1979;52(615):242-3.
112. McCredie M, Paul C, Skegg DC, Williams S. Reproductive factors and breast cancer in New Zealand. *Int.J.Cancer* 1998;76(2):182-8.
113. Medina D, Hazlewood CF, Cleveland GG, Chang DC, Spjut HJ, Moyers R. Nuclear magnetic resonance studies on human breast dysplasias and neoplasms. *J.Natl.Cancer Inst.* 1975;54(4):813-8.
114. Moss S. Should women under 50 be screened for breast cancer? *Br.J.Cancer* 2004;91(3):413-7.
115. Mumtaz H, Hall-Craggs MA, Davidson T, Walmsley K, Thurell W, Kissin MW et al. Staging of symptomatic primary breast cancer with MR imaging. *AJR Am.J.Roentgenol.* 1997;169(2):417-24.
116. Murphy WA, DeSchryver-Kecskemeti K. Isolated clustered microcalcifications in the breast: radiologic-pathologic correlation. *Radiology* 1978;127(2):335-41.
117. Müller-Schimpfle M, Ohmenhauser K, Claussen CD. Effect of age and menstrual cycle on mammography and MR mammography. *Radiologe* 1997;37(9):718-25.

118. Müller-Schimpfle M, Stoll P, Stern W, Huppert PE, Claussen CD. Precise MR-guided preoperative marking of breast lesions with an embolization coil using a standard MR coil. *Rofo* 1998;168(2):195-9.
119. Müller-Schimpfle M, Stoll P, Stern W, Kurz S, Dammann F, Claussen CD. Do mammography, sonography, and MR mammography have a diagnostic benefit compared with mammography and sonography? *AJR Am.J.Roentgenol.* 1997;168(5):1323-9.
120. Nunes LW, Schnall MD, Siegelman ES, Langlotz CP, Orel SG, Sullivan D et al. Diagnostic performance characteristics of architectural features revealed by high spatial-resolution MR imaging of the breast. *AJR Am.J.Roentgenol.* 1997;169(2):409-15.
121. Nystrom L, Rutqvist LE, Wall S, Lindgren A, Lindqvist M, Ryden S et al. Breast cancer screening with mammography: overview of Swedish randomised trials. *Lancet* 1993;341(8851):973-8.
122. Orel SG. MR imaging of the breast. *Magn Reson.Imaging Clin.N.Am.* 2001;9(2):273-88, v.
123. Orel SG, Kay N, Reynolds C, Sullivan DC. BI-RADS categorization as a predictor of malignancy. *Radiology* 1999;211(3):845-50.
124. Orel SG, Schnall MD, LiVolsi VA, Troupin RH. Suspicious breast lesions: MR imaging with radiologic-pathologic correlation. *Radiology* 1994;190(2):485-93.
125. Orel SG, Schnall MD, Powell CM, Hochman MG, Solin LJ, Fowble BL et al. Staging of suspected breast cancer: effect of MR imaging and MR-guided biopsy. *Radiology* 1995;196(1):115-22.
126. Paramagul CP, Helvie MA, Adler DD. Invasive lobular carcinoma: sonographic appearance and role of sonography in improving diagnostic sensitivity. *Radiology* 1995;195(1):231-4.
127. Paul C, Skegg DC, Spears GF. Oral contraceptives and risk of breast cancer. *Int.J.Cancer* 1990;46(3):366-73.
128. Peer PG, van Dijck JA, Hendriks JH, Holland R, Verbeek AL. Age-dependent growth rate of primary breast cancer. *Cancer* 1993;71(11):3547-51.
129. Pendlebury SC, Ivanov O, Renwick S, Stevens GN. Long-term review of a breast conservation series and patterns of care over 18 years. *ANZ.J.Surg.* 2003;73(8):577-83.
130. Pisano ED, Gatsonis C, Hendrick E, Yaffe M, Baum JK, Acharyya S et al. Diagnostic performance of digital versus film mammography for breast-cancer screening. *N.Engl.J.Med.* 2005;353(17):1773-83.

131. Rahbar G, Sie AC, Hansen GC, Prince JS, Melany ML, Reynolds HE et al. Benign versus malignant solid breast masses: US differentiation. *Radiology* 1999;213(3):889-94.
132. Ramon JM, Escriba JM, Casas I, Benet J, Iglesias C, Gavaldà L et al. Age at first full-term pregnancy, lactation and parity and risk of breast cancer: a case-control study in Spain. *Eur.J.Epidemiol.* 1996;12(5):449-53.
133. Ranstam J, Janzon L, Olsson H. Rising incidence of breast cancer among young women in Sweden. *Br.J.Cancer* 1990;61(1):120-2.
134. Reiser M., Semmler W. *Magnetresonanztomographie*. Springer - Verlag Berlin, Heidelberg, New - York; 1992.
135. Rieber A, Merkle E, Böhm W, Brambs HJ, Tomczak R. MRI of histologically confirmed mammary carcinoma: clinical relevance of diagnostic procedures for detection of multifocal or contralateral secondary carcinoma. *J.Comput.Assist.Tomogr.* 1997;21(5):773-9.
136. Rodenko GN, Harms SE, Pruneda JM, Farrell RS, Jr., Evans WP, Copit DS et al. MR imaging in the management before surgery of lobular carcinoma of the breast: correlation with pathology. *AJR Am.J.Roentgenol.* 1996;167(6):1415-9.
137. Ross RJ, Thompson JS, Kim K, Bailey RA. Nuclear magnetic resonance imaging and evaluation of human breast tissue: preliminary clinical trials. *Radiology* 1982;143(1):195-205.
138. Roth K. *NMR - Tomographie und -Spektroskopie in der Medizin*. Springer - Verlag Berlin, Heidelberg, New - York; 1984.
139. Saarenmaa I, Salminen T, Geiger U, Heikkinen P, Hyvarinen S, Isola J et al. The effect of age and density of the breast on the sensitivity of breast cancer diagnostic by mammography and ultrasonography. *Breast Cancer Res.Treat.* 2001;67(2):117-23.
140. Salomon A. Beiträge zur Pathologie und Klinik der Mammacarcinome. *Arch.Klin.Chir.*101, 573-668 1913.
141. Sardanelli F, Giuseppetti GM, Panizza P, Bazzocchi M, Fausto A, Simonetti G et al. Sensitivity of MRI versus mammography for detecting foci of multifocal, multicentric breast cancer in fatty and dense breasts using the whole-breast pathologic examination as a gold standard. *AJR Am.J.Roentgenol.* 2004;183(4):1149-57.
142. Schelfhout K, Van Goethem M, Kersschot E, Colpaert C, Schelfhout AM, Leyman P et al. Contrast-enhanced MR imaging of breast lesions and effect on treatment. *Eur.J.Surg.Oncol.* 2004;30(5):501-7.

143. Schmidt - Matthiesen H, Hepp H. Gynäkologie und Geburtshilfe. Schattauer Verlagsgesellschaft, Stuttgart, New York; 1998.
144. Sickles EA. Breast imaging: from 1965 to the present. *Radiology* 2000;215(1):1-16.
145. Sickles EA, Filly RA, Callen PW. Breast cancer detection with sonography and mammography: comparison using state-of-the-art equipment. *AJR Am.J.Roentgenol.* 1983;140(5):843-5.
146. Siegmann KC, Gorriz C, Xydeas T, Krainick-Strobel U, Sotlar K, Claussen CD et al. Preoperative magnetic resonance imaging-guided localization of 131 breast lesions with modified embolization coils. *Invest Radiol.* 2005;40(6):368-77.
147. Silvera SA, Miller AB, Rohan TE. Oral contraceptive use and risk of breast cancer among women with a family history of breast cancer: a prospective cohort study. *Cancer Causes Control* 2005;16(9):1059-63.
148. Slanetz PJ, Edmister WB, Yeh ED, Talele AC, Kopans DB. Occult contralateral breast carcinoma incidentally detected by breast magnetic resonance imaging. *Breast J.* 2002;8(3):145-8.
149. Slattery ML. Does an apple a day keep breast cancer away? *JAMA* 2001;285(6):799-801.
150. Smart CR, Hendrick RE, Rutledge JH, III, Smith RA. Benefit of mammography screening in women ages 40 to 49 years. Current evidence from randomized controlled trials. *Cancer* 1995;75(7):1619-26.
151. Smith AP, Hall PA, Marcello DM. Emerging technologies in breast cancer detection. *Radiol.Manage.* 2004;26(4):16-24.
152. Sobin LH, Fleming ID. TNM Classification of Malignant Tumors, fifth edition (1997). Union Internationale Contre le Cancer and the American Joint Committee on Cancer. *Cancer* 1997;80(9):1803-4.
153. Speroff L. The meaning of mammographic breast density in users of postmenopausal hormone therapy. *Maturitas* 2002;41(3):171-5.
154. Statistisches Bundesamt Deutschland. 2004.
Ref Type: Data File
155. Stavros AT, Thickman D, Rapp CL, Dennis MA, Parker SH, Sisney GA. Solid breast nodules: use of sonography to distinguish between benign and malignant lesions. *Radiology* 1995;196(1):123-34.
156. Stomper PC, Herman S, Klippenstein DL, Winston JS, Edge SB, Arredondo MA et al. Suspect breast lesions: findings at dynamic

- gadolinium-enhanced MR imaging correlated with mammographic and pathologic features. *Radiology* 1995;197(2):387-95.
157. Talamini R, Franceschi S, La Vecchia C, Negri E, Borsa L, Montella M et al. The role of reproductive and menstrual factors in cancer of the breast before and after menopause. *Eur.J.Cancer* 1996;32A(2):303-10.
 158. Tavani A, Gallus S, La Vecchia C, Negri E, Montella M, Dal Maso L et al. Risk factors for breast cancer in women under 40 years. *Eur.J.Cancer* 1999;35(9):1361-7.
 159. Taylor KJ, Merritt C, Piccoli C, Schmidt R, Rouse G, Fornage B et al. Ultrasound as a complement to mammography and breast examination to characterize breast masses. *Ultrasound Med.Biol.* 2002;28(1):19-26.
 160. Thune I, Brenn T, Lund E, Gaard M. Physical activity and the risk of breast cancer. *N.Engl.J.Med.* 1997;336(18):1269-75.
 161. Tillman GF, Orel SG, Schnall MD, Schultz DJ, Tan JE, Solin LJ. Effect of breast magnetic resonance imaging on the clinical management of women with early-stage breast carcinoma. *J.Clin.Oncol.* 2002;20(16):3413-23.
 162. Tohno E, Ueno E. Ultrasound (US) Diagnosis of Nonpalpable Breast Cancer. *Breast Cancer* 2005;12(4):267-71.
 163. Travis LB, Hill D, Dores GM, Gospodarowicz M, van Leeuwen FE, Holowaty E et al. Cumulative absolute breast cancer risk for young women treated for Hodgkin lymphoma. *J.Natl.Cancer Inst.* 2005;97(19):1428-37.
 164. Vaidya JS, Vyas JJ, Chinoy RF, Merchant N, Sharma OP, Mitra I. Multicentricity of breast cancer: whole-organ analysis and clinical implications. *Br.J.Cancer* 1996;74(5):820-4.
 165. van Dongen JA, Voogd AC, Fentiman IS, Legrand C, Sylvester RJ, Tong D et al. Long-term results of a randomized trial comparing breast-conserving therapy with mastectomy: European Organization for Research and Treatment of Cancer 10801 trial. *J.Natl.Cancer Inst.* 2000;92(14):1143-50.
 166. Van Goethem M, Schelfout K, Dijckmans L, Van Der Auwera JC, Weyler J, Verslegers I et al. MR mammography in the pre-operative staging of breast cancer in patients with dense breast tissue: comparison with mammography and ultrasound. *Eur.Radiol.* 2004;14(5):809-16.
 167. Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, Greco M, Saccozzi R, Luini A et al. Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *N.Engl.J.Med.* 2002;347(16):1227-32.

168. Veronesi U, Zurrida S. Breast cancer surgery: a century after Halsted. *J.Cancer Res.Clin.Oncol.* 1996;122(2):74-7.
169. Vogel VG. Assessing women's potential risk of developing breast cancer. *Oncology (Huntingt)* 1996;10(10):1451-8,1461.
170. Vosschenrich R, Fischer U, Grabbe E. [MRI-controlled intervention in suspected lesions of the breast]. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 1996;56(4):173-6.
171. Warren R. Hormones and mammographic breast density. *Maturitas* 2004;49(1):67-78.
172. Weinstein SP, Orel SG, Heller R, Reynolds C, Czerniecki B, Solin LJ et al. MR imaging of the breast in patients with invasive lobular carcinoma. *AJR Am.J.Roentgenol.* 2001;176(2):399-406.
173. White E, Daling JR, Norsted TL, Chu J. Rising incidence of breast cancer among young women in Washington State. *J.Natl.Cancer Inst.* 1987;79(2):239-43.
174. White E, Malone KE, Weiss NS, Daling JR. Breast cancer among young U.S. women in relation to oral contraceptive use. *J.Natl.Cancer Inst.* 1994;86(7):505-14.
175. White E, Velentgas P, Mandelson MT, Lehman CD, Elmore JG, Porter P et al. Variation in mammographic breast density by time in menstrual cycle among women aged 40-49 years. *J.Natl.Cancer Inst.* 1998;90(12):906-10.
176. Wild JJ, NEAL D. Use of high-frequency ultrasonic waves for detecting changes of texture in living tissues. *Lancet* 1951;1(12):655-7.
177. Wild JJ, Reid JM. Further pilot echographic studies on the histologic structure of tumors of the living intact human breast. *Am.J.Pathol.* 1952;28(5):839-61.
178. Winnekendonk G, Krug B, Warm M, Gohring U-J, Mallmann P, Lackner K. Diagnostic value of preoperative contrast-enhanced MR imaging of the breast. *Rofo* 2004;176(5):688-93.
179. Wolfe JN. Risk for breast cancer development determined by mammographic parenchymal pattern. *Cancer* 1976;37(5):2486-92.
180. Yang WT, Lam WW, Cheung H, Suen M, King WW, Metreweli C. Sonographic, magnetic resonance imaging, and mammographic assessments of preoperative size of breast cancer. *J.Ultrasound Med.* 1997;16(12):791-7.

181. Yarbro JW, Page DL, Fielding LP, Partridge EE, Murphy GP. American Joint Committee on Cancer prognostic factors consensus conference. *Cancer* 1999;86(11):2436-46.
182. Ziv E, Shepherd J, Smith-Bindman R, Kerlikowske K. Mammographic breast density and family history of breast cancer. *J.Natl.Cancer Inst.* 2003;95(7):556-8.
183. Zonderland HM, Coerkamp EG, Hermans J, van de Vijver MJ, van Voorthuisen AE. Diagnosis of breast cancer: contribution of US as an adjunct to mammography. *Radiology* 1999;213(2):413-22.

8 Abkürzungen

%	Prozent
[n]	Anzahl
Abb.	Abbildung
ACR	American College of Radiology
ADH	Atypisch duktale Hyperplasie
BET	Brusterhaltende Therapie
BI-RADS®	Breast Imaging Reporting and Data System
BMI	Body mass index
BRCA 1	Breast Cancer Gene 1
BRCA 2	Breast Cancer Gene 2
CC	cranio-caudale Mammografie
cm	Zentimeter
DCIS	Duktales Carcinoma in situ
FOV	Field of View
Gadolinium - DTPA	Gadolinium Diethylenetriaminpentaacetat
HER 2	Human Epidermal Receptor
KM	Kontrastmittel
MA	Mamillenabstand
MHz	Megahertz
MIP	Maximum-Intensitäts-Projektionen
ML	medio-laterale Mammografie
ml	Milliliter
MLO	medio-lateral-oblique Mammografie
mm	Millimeter
MR	Magnet - Resonanz
MRM	Magnetresonanz - Mammografie
MRT	Magnetresonanztomografie
MTRA	Medizinisch-technische/r Radiologie - assistent/in
OP	Operation

PE	Probeexzision
PTEN	“Phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome 10”
ROI	Region of interest
STIR	Short T1 inversion recovery
T1w 3DFFE	T1 gewichtetes 3 Dimensionales fast field Echo
UICC	Union internationale contre le cancer

9 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Risikofaktoren und relatives Risiko für Brustkrebsentstehung	3
Tabelle 2:	Einteilung der Dichteklassen des Brustparenchyms	21
Tabelle 3:	Mammografische Läsionen nach BI-RADS®-Lexikon des ACR	22
Tabelle 4:	Kriterien zur Beurteilung benigner und maligner Befunde in der Ultraschalluntersuchung der Brust.....	24
Tabelle 5:	Klinische Einschätzung und empfohlene Maßnahmen von Mammasonografien in Form BI-RADS®-analoger Klassen	24
Tabelle 6:	Verwendetes Protokoll bei der MR–Untersuchung	25
Tabelle 7:	MR-Score zur Einschätzung der Dignität von Läsionen.....	27
Tabelle 8:	Einteilung des MR-Scores in BI-RADS®-analoge Kategorien und ihre Diagnostische Wertigkeit.....	28
Tabelle 9:	TNM-Stadieneinteilung	29
Tabelle 10:	Mammografische Beurteilung des Primärkarzinoms nach BI- RADS® Kategorien.....	37
Tabelle 11:	Sonografische Beurteilung des Primärkarzinoms in BI-RADS® analogen Kategorien.....	37
Tabelle 12:	Beurteilung der Primärkarzinome mittels MR-Score	38

10 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	pTNM-Stadieneinteilung der Patientinnen.....	34
Abbildung 2:	Histologie des Primarius der Patientinnen.	35
Abbildung 3:	Brustdichteklassen der Patientinnen.....	36
Abbildung 4:	Korrelation der mammografisch und histopathologisch gemessenen Tumorgößen.....	40
Abbildung 5:	Korrelation der sonografisch und histopathologisch gemessenen Tumorgößen.....	41
Abbildung 6:	Korrelation der MR-tomografisch und histopathologisch gemessenen Tumorgößen.....	42
Abbildung 7:	Verteilung der Therapieänderungen in Folge des MRM - Befundes.....	43
Abbildung 8:	Vergleich der Therapieänderungen durch die Informationen der präoperativen MRM additiv zu Mammografie und Sonografie sowie additiv zu alleiniger Mammografie	44
Abbildung 9:	Benefit der Patientinnen durch die Änderung der Therapie aufgrund der präoperativen MRM	46
Abbildung 10:	Anzahl der Therapieänderungen durch die präoperative MRM in Abhängigkeit von der mammografischen Brustdichte ACR 1 bis 4	47
Abbildung 11:	Mammografische Brustdichte und Benefit durch die präoperative MRM bei Patientinnen mit Therapieänderung....	48
Abbildung 12:	Anzahl der Therapieänderungen durch die präoperative MRM in Abhängigkeit des histologischen Typs des Primärtumors ...	49

Abbildung 13: Histologischer Typ des Primärtumors und Benefit der Patientinnen	50
Abbildung 14: ACR 1, medio-laterale Projektion rechts	67
Abbildung 15: ACR 1, medio-laterale Projektion links	67
Abbildung 16: ACR 1, cranio-caudale Projektion rechts	68
Abbildung 17: ACR 1, cranio-caudale Projektion links	68
Abbildung 18: ACR 1, Coronare Subtraktion beidseits	68
Abbildung 19: ACR 2, cranio-caudale Projektion links	70
Abbildung 20: ACR 2, medio-laterale Projektion links	70
Abbildung 21: ACR 2, axiale Maximum-Intensitäts-Projektion.....	70
Abbildung 22: ACR 2, Coronare Subtraktion beidseits dorsal	71
Abbildung 23: ACR 2, Coronare Subtraktion beidseits ventral	71
Abbildung 24: ACR 3, cranio-caudale Projektion links	72
Abbildung 25: ACR 3, medio-laterale Projektion links	72
Abbildung 26: ACR 3, Drahtmarkierungen, medio-laterale Projektion links....	73
Abbildung 27: ACR 3, Sagittale post-KM Aufnahme.	73
Abbildung 28: ACR 3, axiale Maximum-Intensitäts-Projektion.....	73
Abbildung 29: ACR 4, Coilmarkierung, medio-laterale Projektion rechts.....	74
Abbildung 30: ACR 4, Coilmarkierung, medio-laterale Projektion links	74
Abbildung 31: ACR 4, Coilmarkierung, cranio-caudale Projektion rechts.....	75
Abbildung 32: ACR 4, Coilmarkierung, cranio-caudale Projektion links	75
Abbildung 33: ACR 4, Coronare Subtraktion beidseits	75

Danksagung

An dieser Stelle gilt mein Dank meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. S. Miller, der mir durch sein entgegengebrachtes Vertrauen die Promotion in seiner Abteilung ermöglichte und mir mit wertvollem Rat zur Seite stand.

Für die exzellente Betreuung der Dissertation möchte ich mich ganz besonders bei Frau Dr. med. Katja Siegmann bedanken. Durch ihre engagierte Motivation und ihre freundliche Hilfsbereitschaft hat sie mir sehr geholfen, auch die schwierigen Phasen bei der Durchführung dieser Studie zu bewältigen.

Herrn Prof. Dr. K. Dietz vom Institut Medizinische Biometrie Tübingen danke ich für die Unterstützung bei der statistischen Auswertung der Patientendaten.

Des Weiteren möchte ich den Mitarbeitern der Abteilung für Radiologische Diagnostik sowie der Frauenklinik der Universität Tübingen für die hilfsbereite Zusammenarbeit danken.

Mein Dank gilt auch allen Kommilitonen und Freunden für den konstruktiven Austausch von Erfahrungen und deren Anregungen.

Schließlich möchte ich meiner Familie danken, die mich in jeglicher Hinsicht unterstützt hat. Für die bereitwillige Übernahme der Korrekturlesung danke ich insbesondere auch Frau Anke Weber und Herrn Dr. Thomas Beck.

Lebenslauf

Persönliche Daten

Name: Philip Marek Neugebauer
Geburtsdatum: 10.11.1976
Geburtsort: Stuttgart – Bad Cannstatt
Familienstand: Ledig
Nationalität: Deutsch

Schulbildung

1983 – 1986 Grundschule Waiblingen – Neustadt
1987 – 1997 Gymnasien in Waiblingen, Backnang, Leonberg
Juni 1997 Allgemeine Hochschulreife

Zivildienst

1997 – 1998 Robert-Bosch Krankenhaus Stuttgart

Hochschulbildung

WS 1998 Studium Technische Biologie in Stuttgart
SS 1999 Studium der Humanmedizin an der Philipps-Universität
Marburg
März 2001 Ärztliche Vorprüfung
April 2002 Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
SS 2002 Studium der Humanmedizin an der Eberhard-Karls-
Universität Tübingen
September 2004 Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
2004 – 2005 Praktisches Jahr mit Wahlfach Anästhesiologie am
Klinikum Stuttgart und am Groote Schuur Hospital,
Kapstadt, Südafrika
11. November 2005 Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

Beruflicher Werdegang

Februar 2006 Assistenzarzt in der Abteilung für Anästhesiologie und
Intensivmedizin bei Herrn Prof. Dr. med. F.-J. Kretz am
Krankenhaus Bad Cannstatt
Dezember 2006 Assistenzarzt in der Abteilung für Chirurgie bei Herrn
Dr. med. H. Scheuerecker in der Filderklinik